



**HAL**  
open science

# Pertinence du Questionnaire de Plainte Cognitive (QPC) comme outil d'orientation dans la stratégie de dépistage des troubles cognitifs dans la population spécifique VIH+

Maelys Tixier

## ► To cite this version:

Maelys Tixier. Pertinence du Questionnaire de Plainte Cognitive (QPC) comme outil d'orientation dans la stratégie de dépistage des troubles cognitifs dans la population spécifique VIH+. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02169835

**HAL Id: dumas-02169835**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02169835v1>**

Submitted on 1 Jul 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Pertinence du Questionnaire de Plainte Cognitive (QPC) comme outil  
d'orientation dans la stratégie de dépistage des troubles cognitifs  
dans la population spécifique VIH+**

## **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 4 Avril 2019**

**Par Madame Maelys TIXIER**

**Née le 23 mai 1991 à Grenoble (38)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur CECCALDI Mathieu**

**Président**

**Monsieur le Professeur FELICIAN Olivier**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) VION-DURY Jean**

**Assesseur**

**Madame le Docteur ZAEGEL-FAUCHER Olivia**

**Directeur**

**Madame le Docteur ELDIN Carole**

**Assesseur**



**Pertinence du Questionnaire de Plainte Cognitive (QPC) comme outil  
d'orientation dans la stratégie de dépistage des troubles cognitifs  
dans la population spécifique VIH+**

## **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 4 Avril 2019**

**Par Madame Maelys TIXIER**

**Née le 23 mai 1991 à Grenoble (38)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur CECCALDI Mathieu</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur FELICIAN Olivier</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur (MCU-PH) VION-DURY Jean</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur ZAEGEL-FAUCHER Olivia</b>	<b>Directeur</b>
<b>Madame le Docteur ELDIN Carole</b>	<b>Assesseur</b>

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Administrateur provisoire**: Georges LEONETTI

**Affaires Générales** : Patrick DESSI  
**Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Assesseurs** :

- aux Etudes : Jean-Michel VITON
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission** :

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service** :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

**DOYENS HONORAIRES**

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTÉY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)



**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)  
Sir G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS EMERITE

<b>2008</b>		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
<b>2009</b>		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
<b>2010</b>		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
<b>2011</b>		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
<b>2012</b>		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
<b>2013</b>		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
<b>2014</b>		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
<b>2015</b>		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUBE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGÉON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOTRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

#### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

#### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Héléne
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana



**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

<b>ANATOMIE 4201</b>	<b>ANTHROPOLOGIE 20</b>
<p>CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH)</p> <p>GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH) <i>LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité</i></p> <p>THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)</p>	<p>ADALIAN Pascal (PR)</p> <p>DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF) VERNA Emeline (MCF)</p>
<b>ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203</b>	<b>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501</b>
<p>CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)</p> <p>DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) MAUES DE PAULA André (MCU-PH) SECQ Véronique (MCU-PH)</p>	<p>CHARREL Rémi (PU PH) DRANCOURT Michel (PU-PH) FENOLLAR Florence (PU-PH) FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH) NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) RAOULT Didier (PU-PH)</p> <p>AHERFI Sarah (MCU-PH) <i>ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018</i> DUBOURG Grégory (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH)</p> <p>CHABRIERE Eric (PR) (64ème section) LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section ) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)</p>
<b>ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801</b>	<b>BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401</b>
<p>ALBANESE Jacques (PU-PH) BRUDER Nicolas (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MICHEL Fabrice (PU-PH) VELLY Lionel (PU-PH)</p> <p>GUIDON Catherine (MCU-PH)</p>	<p>BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GUTEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)</p> <p>BUFFAT Christophe (MCU-PH) FROMNOT Julien (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)</p>
<b>ANGLAIS 11</b>	<b>BIOLOGIE CELLULAIRE 4403</b>
<p>BRANDENBURGER Chantal (PRCE)</p>	<p>ROLL Patrice (PU-PH)</p> <p>GASTALDI Marguerite (MCU-PH) KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH) LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)</p>
<b>BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405</b>	
<p>METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH) PERRIN Jeanne (PU-PH)</p>	
<b>BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301</b>	<b>CARDIOLOGIE 5102</b>
<p>GUEDJ Eric (PU-PH) GUYE Maxime (PU-PH) <i>MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre</i> TAIEB David (PU-PH)</p> <p>BELIN Pascal (PR) (69ème section) RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)</p> <p>CAMMILLERI Serge (MCU-PH) VION-DURY Jean (MCU-PH)</p> <p>BARBACARU/PERLES Teódora Adriana (MCF) (69ème section)</p>	<p>AVIERINOS Jean-François (PU-PH) BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH) CUISSSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH) FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH) PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH)</p>
<b>BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604</b>	<b>CHIRURGIE DIGESTIVE 5202</b>
<p><i>CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre</i> GAUDART Jean (PU-PH) GIORGI Roch (PU-PH)</p> <p>CHAUDET Hervé (MCU-PH) DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH) GIUSIANO Bernard (MCU-PH) MANCINI Julien (MCU-PH)</p> <p>ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section) BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)</p>	<p>BERDAH Stéphane (PU-PH) HARDWIGSEN Jean (PU-PH) SIELEZNEFF Iqor (PU-PH)</p> <p>BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)</p>
	<b>CHIRURGIE GENERALE 5302</b>
	<p>DELPERO Jean-Robert (PU-PH) MOUTARDIER Vincent (PU-PH) SEBAG Frédéric (PU-PH) TURRINI Olivier (PU-PH)</p> <p>BEGE Thierry (MCU-PH) BIRNBAUM David (MCU-PH)</p>

<b>CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002</b>	GUERIN Carole (MCU PH)
ARGENSON Jean-Noël (PU-PH) BLONDEL Benjamin (PU-PH) CURVALE Georges (PU-PH) FLECHER Xavier (PU PH) <i>PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité</i> ROCHWARGER Richard (PU-PH) TROIPIANO Patrick (PU-PH)  OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)	<b>CHIRURGIE INFANTILE 5402</b>  GUYS Jean-Michel (PU-PH) JOUVE Jean-Luc (PU-PH) LAUNAY Franck (PU-PH) MERROT Thierry (PU-PH) VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) FAURE Alice (MCU PH) PESENTI Sébastien (MCU-PH)
<b>CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702</b>	<b>CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503</b>
BERTUCCI François (PU-PH) CHINOT Olivier (PU-PH) COWEN Didier (PU-PH) DUFFAUD Florence (PU-PH) GONCALVES Anthony (PU-PH) HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH) LAMBAUDIE Eric (PU-PH) SALAS Sébastien (PU-PH) VIENS Patrice (PU-PH)  SABATIER Renaud (MCU-PH) TABOURET Emeline (MCU-PH)	CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH) GUYOT Laurent (PU-PH)  FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)
<b>CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103</b>	<b>CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004</b>
COLLART Frédéric (PU-PH) D'JOURNO Xavier (PU-PH) DODDOLI Christophe (PU-PH) GARIBOLDI Viad (PU-PH) MACE Loïc (PU-PH) THOMAS Pascal (PU-PH)  FOUILLOUX Virginie (MCU-PH) GRISOLI Dominique (MCU-PH) TROUSSE Delphine (MCU-PH)	CASANOVA Dominique (PU-PH) LEGRE Régis (PU-PH)  BERTRAND Baptiste (MCU-PH) HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)
<b>CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104</b>	<b>GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201</b>
ALIMI Yves (PU-PH) AMABILE Philippe (PU-PH) BARTOLI Michel (PU-PH) BOUFI Mourad (PU-PH) MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH) PIQUET Philippe (PU-PH) SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)	BARTHET Marc (PU-PH) BERNARD Jean-Paul (PU-PH) <i>BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre</i> DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH) GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH) GRANDVAL Philippe (PU-PH) GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH) SEITZ Jean-François (PU-PH) VITTON Véronique (PU-PH)  GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)
<b>HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202</b>	<b>GENETIQUE 4704</b>
LEPIDI Hubert (PU-PH)  <i>ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité</i> PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)	BEROUD Christophe (PU-PH) KRAHN Martin (PU-PH) LEVY Nicolas (PU-PH) MONCLA Anne (PU-PH) SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)  NGYUEN Karine (MCU-PH) TOGA Caroline (MCU-PH) ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)
<b>DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003</b>	
BERBIS Philippe (PU-PH) GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH) GROB Jean-Jacques (PU-PH) RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)	
<b>DUSI</b>	
COLSON Sébastien (MCF)	
<b>ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404</b>	<b>GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403</b>
BRUE Thierry (PU-PH) CASTINETTI Frédéric (PU-PH) CUNY Thomas (MCU PH)	AGOSTINI Aubert (PU-PH) BOUBLI Léon (PU-PH) BRETTELLE Florence (PU-PH) CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH) COURBIERE Blandine (PU-PH) CRAVELLO Ludovic (PU-PH) D'ERCOLE Claude (PU-PH)
<b>EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601</b>	
AUQUIER Pascal (PU-PH) BOYER Laurent (PU-PH) GENTILE Stéphanie (PU-PH) <i>SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre</i> THIRION Xavier (PU-PH)  BERBIS Julie (MCU-PH) LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH) RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)  MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section) TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)	



IMMUNOLOGIE 4703	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701
<p>KAPLANSKI Gilles (PU-PH) MEGE Jean-Louis (PU-PH) OLIVE Daniel (PU-PH) VIVIER Eric (PU-PH)</p> <p>FERON Francois (PR) (69ème section)</p> <p>BOUCAUT Joseph (MCU-PH) CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH) DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH) DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH) ROBERT Philippe (MCU-PH) VELY Frédéric (MCU-PH)</p> <p>BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)</p>	<p>BLAISE Didier (PU-PH) COSTELLO Régis (PU-PH) CHIARONI Jacques (PU-PH) GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH) MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH) VEY Norbert (PU-PH)</p> <p>DEVILLIER Ravnier (MCU PH) GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH) LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH) LOOSVELD Marie (MCU-PH) SUCHON Pierre (MCU-PH)</p> <p>POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)</p>
MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603
<p>BROUQUI Philippe (PU-PH) LAGIER Jean-Christophe (PU-PH) PAROLA Philippe (PU-PH) STEIN Andréas (PU-PH)</p> <p>MILLION Matthieu (MCU-PH)</p>	<p>BARTOLI Christophe (PU-PH) LEONETTI Georges (PU-PH) PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH) PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)</p> <p>TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)</p> <p>BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)</p>
MEDECINE D'URGENCE 4805	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905
<p>KERBAUL François (PU-PH) MICHELET Pierre (PU-PH)</p>	<p>BENSOUSSAN Laurent (PU-PH) VITON Jean-Michel (PU-PH)</p>
MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602
<p>BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) DISDIER Patrick (PU-PH) DURAND Jean-Marc (PU-PH) FRANCES Yves (PU-PH) <i>Surnombre</i> GRANEL/REY Brigitte (PU-PH) HARLE Jean-Robert (PU-PH) ROSSI Pascal (PU-PH) SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)</p> <p>EBBO Mikael (MCU-PH)</p> <p>GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)</p> <p>ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)</p> <p>BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps) CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein) GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)</p>	<p>LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)</p> <p>BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH) SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)</p>
NUTRITION 4404	NEPHROLOGIE 5203
<p>DARMON Patrice (PU-PH) RACCAH Denis (PU-PH) VALERO René (PU-PH)</p> <p>ATLAN Catherine (MCU-PH) <i>disponibilité</i> BELIARD Sophie (MCU-PH)</p> <p>MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)</p>	<p>BERLAND Yvon (PU-PH) <i>Surnombre</i> BRUNET Philippe (PU-PH) BURTEY Stéphanne (PU-PH) DUSSOL Bertrand (PU-PH) JOURDE CHICHE Noémie (PU PH) MOAL Valérie (PU-PH)</p> <p>DUFOUR Henry (PU-PH) FUENTES Stéphane (PU-PH) REGIS Jean (PU-PH) ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH) SCAVARDA Didier (PU-PH)</p> <p>CARRON Romain (MCU PH) GRAILLON Thomas (MCU PH)</p>
ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
<p>CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)</p>	<p>ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH) FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH)</p>

<b>OPHTALMOLOGIE 5502</b>	<b>PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904</b>
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) <i>Disponibilité</i> MATONTI Frédéric (PU-PH) <i>Disponibilité</i>	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO Francois (PU-PH)
<b>OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501</b>	<b>PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803</b>
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIELLE Jean-Pierre (PU-PH) MICHEL Justin (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) <i>Disponibilité</i> REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) <i>Surnombre</i> MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
<b>PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502</b>	<b>PHILOSOPHIE 17</b>
RANQUE Stéphane (PU-PH)  CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  MATHIEU Marion (MAST)
<b>PEDIATRIE 5401</b>	<b>PHYSIOLOGIE 4402</b>
ANDRE Nicolas (PU-PH) CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH)  COZE Carole (MCU-PH) FABRE Alexandre (MCU-PH) OVAERT Caroline (MCU-PH) TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGON Fabienne (PU-PH) GABORIT Bénédicte (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)  BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BONINI Francesca (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) ( <i>disponibilité</i> ) DELLIAUX Stéphane (MCU-PH) REY Marc (MCU-PH)  RUEL Jérôme (MCF) (69ème section) THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)
<b>PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903</b>	
BAILLY Daniel (PU-PH) LANCON Christophe (PU-PH) NAUDIN Jean (PU-PH)	
<b>PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16</b>	
AGHABABIAN Valérie (PR)	
<b>RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302</b>	<b>PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101</b>
BARTOLI Jean-Michel (PU-PH) CHAGNAUD Christophe (PU-PH) CHAUMOTTRE Kathia (PU-PH) GIRARD Nadine (PU-PH) GORINCOUR Guillaume (PU-PH) JACQUIER Alexis (PU-PH) MOULIN Guy (PU-PH) PANUEL Michel (PU-PH) PETIT Philippe (PU-PH) VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH) VIDAL Vincent (PU-PH)	ASTOUL Philippe (PU-PH) BARLESI Fabrice (PU-PH) CHANEZ Pascal (PU-PH) CHARPIN Denis (PU-PH) <i>Surnombre</i> GREILLIER Laurent (PU PH) REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)  MASCAUX Céline (MCU-PH) TOMASINI Pascale (MCU-PH)
<b>REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802</b>	<b>THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804</b>
GAINNIER Marc (PU-PH) GERBEAUX Patrick (PU-PH) PAPAZIAN Laurent (PU-PH) ROCH Antoine (PU-PH)  HRAIECH Sami (MCU-PH)	AMBROSI Pierre (PU-PH) VILLANI Patrick (PU-PH)  DAUMAS Aurélie (MCU-PH)
<b>RHUMATOLOGIE 5001</b>	<b>UROLOGIE 5204</b>
GUIS Sandrine (PU-PH) LAFFORGUE Pierre (PU-PH) PHAM Thao (PU-PH) ROUDIÉ Jean (PU-PH)	BASTIDE Cyrille (PU-PH) KARSENTY Gilles (PU-PH) LECHEVALLIER Eric (PU-PH) ROSSI Dominique (PU-PH)

## REMERCIEMENTS :

**À Monsieur le Professeur Ceccaldi**, vous m'accordez l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous adresse toute ma reconnaissance ainsi que mes sincères remerciements.

**Au Docteur Eldin**, je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury, apportant ainsi votre expertise en infectiologie pour le jugement de mon travail.

**À Monsieur le Professeur Felician**, je vous remercie pour vos conseils bienveillants lors de la relecture de l'article, soyez assuré de ma considération respectueuse.

**Au Docteur Vion-Dury**, je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse, veuillez recevoir le témoignage de toute ma gratitude.

**Au Docteur Olivia Zaegel-Faucher**, je ne saurais assez te remercier pour avoir accepté ce défi malgré ton quotidien bien rempli, et pour m'avoir encadré avec autant d'énergie et de bonne humeur. Merci pour ce que tu m'as transmis, tu es le médecin que je rêve de devenir.

Je remercie chaleureusement les personnes qui m'ont aidé dans l'élaboration de ce projet, tout particulièrement :

**Victoire**, la neuropsychologue en or du service. Tu as pris le temps de m'apporter tes explications sur la discipline ô combien complexe de la neuropsychologie, je t'en remercie infiniment.

**Véronique**, entre tes mains les chiffres sont devenus analysables et compréhensibles, comme par magie ! Merci pour ton aide, si précieuse.

**Beverly, Laura et Clément**, les Canadiens, pour leur aide dans la traduction de l'article original, vous ne m'avez pas abandonné en dépit de mon niveau médiocre en anglais, heureusement que vous êtes là !

**Maman et Romain**, travailleurs de l'ombre, pour le temps passé à la relecture, merci !

À Nanou, ma mère, toi aussi tu as réalisé ta thèse sur le sujet de l'infection VIH il y a une trentaine d'années. Merci pour tout l'amour et le dévouement que tu nous portes

À Christophe, mon père, pour ta joie de vivre, ta positivité, ta présence. Et aux nouveaux horizons de notre famille agrandie

À mes frères, Guillaume et Clément. Qu'il est bon de grandir entre vous deux ! Je vous aime

À Mum et Jef mes grands-parents, pour m'avoir donné le goût de la montagne lors des vacances en Haute-Maurienne et pour les branches de cette famille que vous avez formé et que vous savez si bien réunir

À Mamy pour ta générosité et ton optimisme, avec toi « ça va toujours ! » Et à Papy, là-haut, pour qui notre réussite à l'école était si importante

À ma cousine Dona, merci d'avoir fait la première trace, tu es fantastique

À Odile, ma tante, merci pour ton aide précieuse lors de mes premiers remplacements

À vous tous les copains, ma deuxième famille :

Marion, Alice et Antonin, les anciens, fidèles en amitié !

Maud et Juliette, vous êtes pleines de vie et de folie, j'aime nos discussions qui s'éternisent

Charly, Tanguy et Basile le petit dernier de la bande,

Les merveilleuses Guillemette, Cris, Margot, Johanna et Manue qui ont égayé les journées de fac, ont fait pétiller weekends et soirées, et qui continuent de me faire rêver chaque jour ! A vos hommes aussi

Joss, Floppi, Antoine, Sylvain et Mathilde, puisqu' « On est mieux là que dedans ! »

Lucas, merci pour les débats existentiels et sans fin que j'apprécie tellement d'avoir avec toi

Bev, qui nous fait tous chavirer avec son enthousiasme et ses expressions, sacoché !

Arthur, tu es une ancre bien solide sur laquelle on peut compter, merci !

Solenne (petit Soleil) et Guillaume, revenez vite dans les montagnes ! C'est bon de vous voir

Typhaine, ma belle rencontre du Sud

Anne-Fleur, Johan et Maël, extraordinaires voisins, pour votre sens inouï de l'hospitalité

Chloé, tu es actuellement dans la même galère avec l'échéance de ta thèse, pense à nos prochains bivouacs sous les étoiles !

Au service du CISIH, pour vos soins bienveillants et si professionnels, plaçant toujours le patient et son bien-être au cœur de votre travail,

À chacun de vous pour votre présence aujourd'hui,

À Romain, merci pour tout, pour ton appui infaillible, et le bonheur au quotidien : rires, musique, aventures à bicyclette, sur les skis ou en paroi : la vie avec toi est rayonnante !

Et à ta famille que j'aime tant

**SOMMAIRE :**

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>2</b>
A. JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE .....	2
B. DONNEES DE LA LITTERATURE ET PREREQUIS .....	4
1. <i>Neuropathologie du VIH</i> .....	4
a) Invasion du système nerveux central et neurotoxicité.....	4
b) Compartimentalisation du VIH dans le système nerveux central.....	5
c) Caractéristiques cliniques des troubles cognitifs associés au VIH.....	6
d) Caractéristiques en imagerie médicale.....	7
2. <i>Nomenclature des troubles cognitifs associés au VIH</i> .....	8
3. <i>Épidémiologie</i> .....	9
a) Épidémiologie de l'infection VIH.....	9
b) Épidémiologie des troubles cognitifs associés au VIH .....	9
c) Facteurs de risque associés à la survenue de troubles cognitifs.....	10
4. <i>Impact des troubles neurocognitifs associés au VIH</i> .....	11
5. <i>Dépistage des troubles cognitifs associés au VIH</i> .....	12
6. <i>Diagnostic des troubles cognitifs associés au VIH</i> .....	13
7. <i>Prise en charge des troubles cognitifs associés au VIH</i> .....	14
<b>II. PERTINENCE DU QUESTIONNAIRE DE PLAINTÉ COGNITIVE (QPC) COMME OUTIL D'ORIENTATION DANS LA STRATEGIE DE DEPISTAGE DES TROUBLES COGNITIFS, DANS LA POPULATION SPECIFIQUE VIH+.....</b>	<b>17</b>
A. MATERIEL ET METHODES.....	17
B. RESULTATS .....	20
C. DISCUSSION.....	22
D. BIBLIOGRAPHIE :.....	26
E. ANNEXES : .....	30
F. ABREVIATIONS UTILISEES : .....	36

# I. INTRODUCTION

## A. JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE

L'avènement des thérapies antirétrovirales hautement actives ces vingt dernières années, a permis d'allonger considérablement l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Celles-ci sont néanmoins exposées à une sur morbidité, en lien avec l'inflammation chronique causée par l'infection virale ainsi qu'aux effets secondaires à long terme des traitements antirétroviraux.

Les PVVIH ont notamment un risque de développement de troubles neurocognitifs supérieur à la population générale : selon les études, la prévalence des troubles neurocognitifs liés au VIH est de 25 à 50 %. (1)

En effet, le VIH étant un virus neurotrope, il pénètre, dès les premiers jours de l'infection le système nerveux central (2) et crée une inflammation chronique provoquant des lésions neuronales, à l'origine d'une atteinte de la sphère cognitive.

Il a été montré que même après 10 ans de thérapie antirétrovirale combinée efficace, de faibles taux d'ARN VIH-1 peuvent être détectés dans le liquide cébrospinal chez 17% de patients, ainsi que leur association avec la présence d'une activation immunitaire locale. (3)

A cela s'ajoute la potentielle toxicité directe des molécules antirétrovirales sur les neurones (4,5) ainsi que les conséquences cérébrales des comorbidités liées entre autres, à l'âge et au risque vasculaire.

Le profil de ces troubles a évolué depuis l'apparition des nouvelles multi-thérapies antirétrovirales, avec une forte diminution des atteintes sévères à type de démence (6). Actuellement les formes mineures prédominent. En France, selon l'étude portant sur la cohorte ANRS CO3 Aquitaine, 21 % des patients séropositifs présentent des déficits cognitifs asymptomatiques, 31% présentent des troubles cognitifs mineurs, et 7% ont une démence liée au VIH. (7)

L'impact négatif de ces déficits sur la qualité de vie, l'observance thérapeutique et la mortalité a été démontré dans de nombreuses études. (8-10)

L'intérêt du dépistage réside dans le fait qu'en cas de troubles neurocognitifs confirmés par les tests neuropsychologiques, une prise en charge est possible. Les comités d'experts français et européens (11,12) recommandent d'une part, d'éliminer un diagnostic différentiel tel qu'une maladie opportuniste, une pathologie tumorale, cérébro-vasculaire ou neurodégénérative, et d'autre part, de corriger les facteurs de risque de troubles cognitifs associés tels que, entre autres, une carence vitaminique, une consommation de toxiques, un syndrome dépressif, ou encore l'appareillage d'un syndrome d'apnée du sommeil.

Enfin dans le cas d'un trouble cognitif lié au VIH, les moyens thérapeutiques actuels existent, bien que limités. Ils consistent en une optimisation du traitement antirétroviral afin de rendre indétectable la charge virale plasmatique et cérébrospinale. Les études portant sur l'utilisation de molécules antirétrovirales à haut score de pénétration dans le compartiment cérébral ou score CPE (Cerebral Penetration Effectiveness) ont montré des résultats contradictoires. (13) D'autres moyens non médicamenteux comme la remédiation cognitive montrent des résultats encourageants (14) et font actuellement l'objet d'études pilotes. (15)

On comprend l'importance d'avoir un outil de dépistage rapide et fiable, réalisable notamment dans le cadre d'une consultation de suivi de médecine générale. Le rapport d'experts français, concernant le suivi de l'adulte vivant avec le VIH, appelé Rapport Morlat (11), insiste sur l'importance d'un suivi partagé « ville/hôpital » dans sa dernière mise à jour du chapitre « Organisation des soins » datant du mois d'avril 2018. Il est précisé que le médecin généraliste est un acteur privilégié, et que « le dépistage et la prise en charge de la plupart des comorbidités associées au VIH relèvent du champ de compétence de la médecine générale ». Dans ce même rapport, les experts recommandent un dépistage en deux étapes : dans un premier temps par l'évaluation du niveau de plainte cognitive à l'aide d'un auto-questionnaire puis en cas d'anomalie, par la poursuite de l'évaluation à l'aide d'une échelle composite, type MoCA (Montreal Cognitive Assessment) (16) et/ou d'un bilan complet avec un(e) neuropsychologue (Gold Standard).

Le Questionnaire de Plainte Cognitive, en 10 items, a été établi en 2004 par une équipe de neurologie française. Basé sur l'observation que les plaintes mnésiques étaient fréquemment rapportées au stade précoce de la maladie d'Alzheimer, son but était d'établir un questionnaire d'évaluation de la plainte mnésique de passation rapide et facile, afin d'aider les médecins à repérer et orienter plus tôt les patients vers une consultation mémoire spécialisée. (17)

Pour autant, ce questionnaire recommandé et utilisé dans la stratégie de dépistage des troubles cognitifs chez les PVVIH n'a fait l'objet, à notre connaissance, d'aucun travail de recherche dans cette population spécifique. Sa concordance avec la présence de troubles cognitifs n'a pas été établie chez les PVVIH. De plus, certaines questions ayant des traits communs avec les symptômes présentés au cours de syndromes anxio-dépressifs peuvent rendre faussement positifs le résultat de ce questionnaire, comme l'a mis en évidence une étude publiée dans le *Journal of Alzheimer's Disease* en 2007 chez 340 patients non porteurs du VIH de plus de 60 ans. (18) L'existence de facteurs de confusion pourrait donc remettre en cause la validité de ce questionnaire comme outil de dépistage.

Cette étude a pour but d'évaluer la pertinence du Questionnaire de Plainte Cognitive comme outil d'orientation dans la stratégie de dépistage des troubles cognitifs, dans la population spécifique VIH+, amenée à être suivie en première intention par le médecin généraliste.

## B. DONNEES DE LA LITTERATURE ET PREREQUIS

### 1. Neuropathologie du VIH

#### a) Invasion du système nerveux central et neurotoxicité

Le virus VIH pénètre le système nerveux central dès les premiers jours de l'infection. Une étude publiée en 2012, portant sur vingt individus évalués lors de la phase aiguë de l'infection, retrouve la présence de l'ARN viral dans le liquide cébrospinal dès 8 jours après l'exposition. (2)

Le virus VIH traverse la barrière hémato-encéphalique principalement via le biais de l'infection de monocytes et de lymphocytes T CD4 activés. C'est l'hypothèse du « cheval de Troie ». (19) Il se réplique ensuite dans les cellules résidentes du système nerveux central, notamment les macrophages périvasculaires et les cellules microgliales, par liaison de la protéine gp120 virale avec la protéine CD4 et les corécepteurs CXCR4 et CCR5 présents à la surface des cellules infectées. (20)

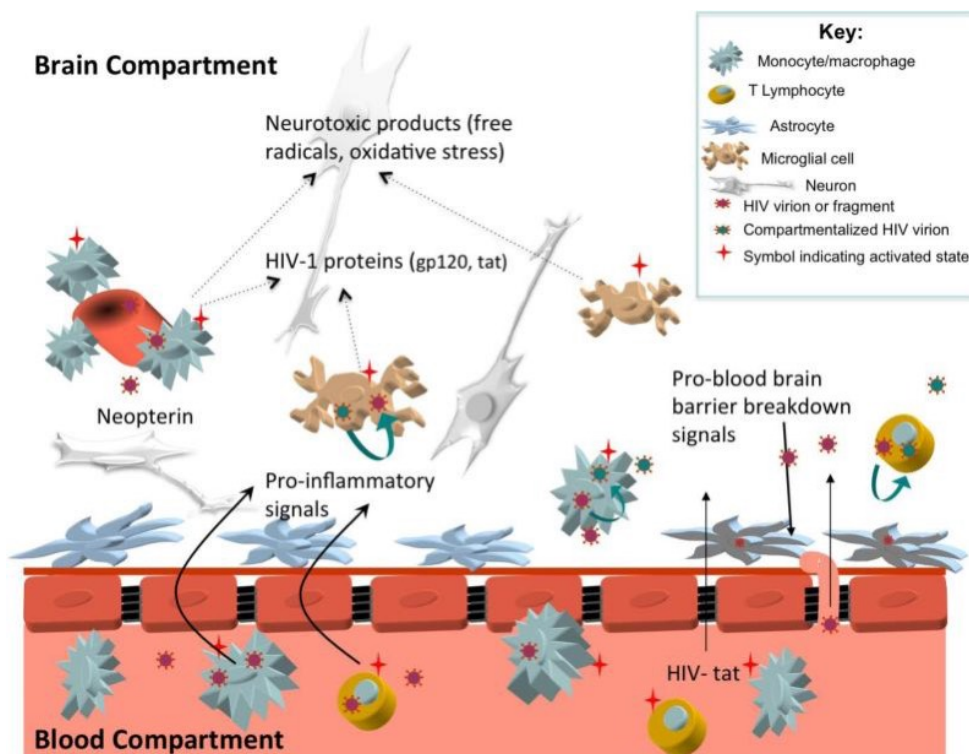
L'intégrité de la barrière hémato-encéphalique est altérée par le VIH, notamment via la protéine virale Tat. Celle-ci modifie l'expression de protéines essentielles au maintien des



jonctions endothéliales de la barrière. La libération de molécules pro-inflammatoires (chimiokines, cytokines) par les cellules immunitaires infectées joue également un rôle dans l'atteinte de la barrière hémato-encéphalique.

Les neurones ne sont pas infectés directement par le VIH car ils ne présentent pas de récepteur CD4 à leur surface. Ils sont lésés via un mécanisme de toxicité indirecte. La microglie activée et les macrophages périvasculaires libèrent des radicaux libres neurotoxiques, ainsi que des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Celles-ci stimulent l'afflux de cellules immunitaires dans le système nerveux central et ont un rôle de toxicité indirecte sur les neurones.

Des protéines virales comme la protéine Tat ou la protéine gp120 ont aussi un rôle de toxicité sur les neurones par induction d'apoptose. L'équipe de Zaina Zayyad (19) résume l'invasion du système nerveux central par le VIH ainsi que l'atteinte neuronale dans le schéma reproduit ci-dessous :



b) Compartimentalisation du VIH dans le système nerveux central

Initialement, les virus VIH présents dans le système nerveux central sont génétiquement identiques à ceux présents dans le sang, puis ils évoluent de façon indépendante. On parle de

« compartimentalisation » de l'infection dans le système nerveux central. En effet, il a été mis en évidence une discordance entre les mutations de résistance aux antirétroviraux archivées dans le liquide cébrospinal et dans le plasma. Ceci atteste de la présence dans des compartiments parallèles, de virus VIH différents. (21)

Ainsi, malgré la suppression de la virémie plasmatique sous traitement antirétroviral, le virus VIH peut se répliquer dans le système nerveux central et développer des mutations de résistances aux antirétroviraux.

D'autre part, bien que les thérapies antirétrovirales réduisent la charge virale VIH dans le système nerveux central, il persiste, chez une proportion non négligeable de patients, une activation immunitaire, même après plusieurs années de suppression virale. (22) Une explication possible est la présence du virus dans le système nerveux central à un taux inférieur au seuil détecté par les tests en routine comme le montre l'étude de V. Dahl. (3) Cette étude porte sur des patients séropositifs traités, et ayant une charge virale VIH inférieure à 40 copies/ml à la fois dans le plasma et dans le liquide cébrospinal. Il a été mis en évidence, chez 17% de ces patients, une charge virale cébro-spinale détectable au seuil de 0,3 copies/ml. Celle-ci était associée de façon significative avec un taux de Néoptyrine (molécule de l'inflammation) plus élevé.

### c) Caractéristiques cliniques des troubles cognitifs associés au VIH

Sur le plan clinique, l'atteinte neurologique est sous-cortico-frontale. Elle associe des troubles cognitifs, comportementaux et moteurs d'intensité variable.

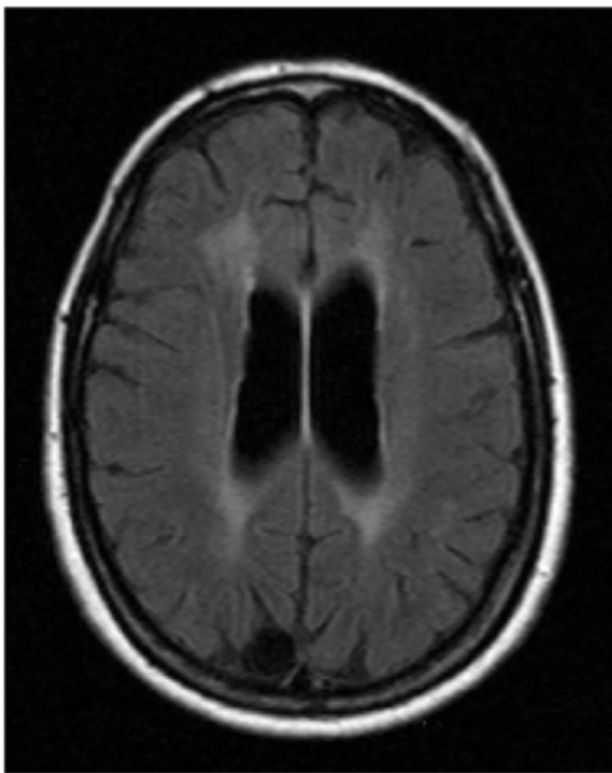
Les troubles cognitifs sont principalement des difficultés attentionnelles, des troubles de la mémoire d'apprentissage, une lenteur dans la vitesse de traitement de l'information ainsi qu'une perturbation des fonctions exécutives. Un ralentissement psychomoteur s'installe parallèlement. Il est également possible de constater un changement de personnalité sous la forme d'une irritabilité, d'une apathie ou d'un manque d'initiation. (23)

La forme la plus sévère est la démence associée au VIH. Elle est typiquement retrouvée chez des patients ayant une infection VIH non traitée et avancée, avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> et une charge virale élevée. Les troubles apparaissent classiquement de façon subaiguë, et peuvent fluctuer au cours du temps. Il existe un impact conséquent sur l'autonomie et les activités de la vie quotidienne. L'absence de dysfonctionnement cortical

incluant aphasie, agnosie ou apraxie aide à distinguer la démence associée au VIH aux démences « corticales » comme la maladie d'Alzheimer.

d) Caractéristiques en imagerie médicale

L'IRM cérébrale peut être normale ou mettre en évidence des anomalies diffuses de la substance blanche. Il s'agit d'hypersignaux présent sur les séquences pondérées en T2 et en FLAIR. Ces lésions ont un caractère diffus, bilatéral, symétrique, péri-ventriculaire et à limites externes floues, comme illustré dans la figure ci-dessous. (24) Secondairement il existe une atrophie cortico-sous-corticale.



**Figure 1.** IRM. Coupe axiale. Hypersignaux péri-ventriculaires en séquence FLAIR d'une forme débutante d'encéphalopathie VIH.

La spectroscopie de résonance magnétique cérébrale peut montrer des signes de souffrance neuronale (diminution de la concentration de N-acétyl-aspartate), une activation gliale (augmentation de la concentration de myoinositol) et des lésion inflammatoires (augmentation de la concentration de choline)

## 2. Nomenclature des troubles cognitifs associés au VIH

En 2007, une nouvelle classification des troubles neurocognitifs liés au VIH, nommée «Frascati» a été publiée par l'équipe de A.Antinori (25). Elle remplace les anciens critères de l'AIDS Dementia Complex définis en 1991 par l'American Academy of Neurology, caractérisant les troubles cognitifs et moteurs liés au VIH. Cette classification est basée sur les résultats obtenus lors d'une évaluation neuropsychologique standardisée et sur l'aptitude dans les activités de la vie quotidienne. Elle distingue trois niveaux de gravité de troubles cognitifs regroupés sous l'acronyme « HAND » (HIV-Associated Neurocognitive Disorders) :

- Déficit cognitif asymptomatique : ANI (Asymptomatic Neurocognitive Impairment) défini par un déficit de plus d'un écart type dans au moins deux domaines cognitifs, sans retentissement sur la vie quotidienne
- Trouble cognitif mineur : MND (Minor Neurocognitive Disorder) répondant aux mêmes critères que l'ANI, mais associé à un retentissement modéré sur la vie quotidienne
- Démence associée au VIH : HAD (HIV-Associated Dementia) définie par un déficit d'au moins 2 écarts types dans au moins deux domaines cognitifs, avec un retentissement marqué sur la vie quotidienne.

Bien que développée initialement dans une perspective de recherche, la définition de déficit cognitif asymptomatique aurait une véritable pertinence clinique puisqu'elle serait associée à un risque accru de déclin cognitif. (26)

La classification « Frascati » est actuellement la seule reconnue par les équipes de recherche sur le plan international, et est utilisée dans les recommandations françaises (Rapport Morlat) et européennes (EACS) de prise en charge des personnes infectées par le VIH.

On notera néanmoins que cette classification est plus stricte que celles utilisées en routine en neurologie et en neuropsychologie concernant le cut-off des troubles asymptomatiques à -1 DS. Cette valeur seuil basse pose le problème d'une éventuelle surestimation des troubles neurocognitifs. En effet, définir comme pathologique la variation d'un écart type à un test cognitif confère une probabilité de trouver 15,9% de la population générale atteinte. (27)

### 3. Épidémiologie

#### a) Épidémiologie de l'infection VIH

Aujourd'hui le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde est estimé à 36,9 millions. (28)

En France, l'épidémie est toujours active. On estime que 153 400 personnes vivaient avec le VIH en 2013. Parmi ces personnes, 84% connaissaient leur infection, 75% étaient sous traitement antirétroviral et 68% avaient une charge virale VIH contrôlée (<50 copies/ml).

On constate un vieillissement de la population VIH+. Les PVVIH suivies à l'hôpital en 2015 avaient un âge médian de 49,7 ans. 15,7% de ces patients avaient plus de 60 ans, chiffre en nette progression par rapport à 2011 (11%). (29) Ce vieillissement de la population VIH+ est associé à l'accumulation de comorbidités interagissant de façon synergique avec le virus VIH au niveau du système nerveux central.

#### b) Épidémiologie des troubles cognitifs associés au VIH

L'utilisation répandue de la thérapie antirétrovirale combinée ces vingt dernières années a été associée à une décroissance marquée de l'incidence de la démence liée au VIH. Les données issues de 15 380 patients suivis dans la cohorte CASCADE (Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe) illustrent ce phénomène : l'incidence de la démence liée au VIH avant 1997 était de 6,49 personne-année, et a diminué à 0,66 personne-année sur la période 2003 à 2006. (6) Néanmoins, la prévalence des troubles neurocognitifs associés au VIH reste conséquente puisqu'elle est estimée entre 25 et 50% selon les études. (1)

Les formes asymptomatiques et mineures prédominent. Leur prévalence a été évaluée respectivement à 33% et 12% dans une étude américaine transversale observationnelle publiée en 2010 et portant sur 1550 patients. (30)

L'infection par le VIH est associée à un risque 4,5 fois plus élevé de présenter une plainte cognitive par rapport aux individus séronégatifs. (31) Le caractère prédictif de cette plainte fonctionnelle en termes de développement ultérieur de troubles cognitifs est inconnu chez les PVVIH mais a été étudié dans la population générale où il a été montré que l'expérience

individuelle d'un déclin de la fonction cognitive ou SCD pour « Subjective Cognitive Decline » chez des individus ayant pourtant une performance normale aux tests neuropsychologiques, peut être le stade précédant l'apparition de troubles cognitifs avérés. (32)

c) Facteurs de risque associés à la survenue de troubles cognitifs

- Facteurs liés à l'individu :

L'âge est un facteur de risque indépendant de troubles cognitifs liés au VIH. Un âge avancé au moment de la séroconversion est un facteur de risque d'évolution vers la démence. Ce résultat est retrouvé dans l'étude portant sur la cohorte CASCADE, où le risque relatif de démence augmente de 3,34 par tranche de 10 ans. (6)

Un haut niveau d'étude, en particulier s'il y a maintien d'une activité professionnelle, est retrouvé comme facteur protecteur d'apparition de troubles cognitifs. Ainsi dans la cohorte Aquitaine, l'absence de diplôme est associée à un sur risque de trouble cognitif symptomatique (OR : 3,39 ; IC95 : 1,48-7,80). (7)

- Facteurs liés à l'infection VIH :

Le Nadir de CD4 est défini comme le taux de CD4 le plus bas enregistré au cours du suivi d'un patient séropositif. Dans plusieurs études, un Nadir de CD4 bas (seuil < 200/mm<sup>3</sup>) est associé à un risque accru de troubles neurocognitifs. (30,33)

La durée de l'infection VIH est également associée au risque de troubles cognitifs. Ainsi le risque de développer une démence liée au VIH augmente de 48% après 10 ans d'évolution de l'infection par rapport au groupe de patients dont la séroconversion date de moins de 1,8 ans. (6)

D'autre part, un taux élevé d'ADN VIH proviral est prédictif de troubles cognitifs. La mesure de l'ADN proviral est la quantification dans les cellules mononuclées circulantes de l'ADN du VIH intégré dans leur génome. Elle est le reflet de la quantité de virus présente dans l'organisme (réservoir viral) et explique la persistance d'une infection chronique malgré l'efficacité d'un traitement antirétroviral. Un taux élevé d'ADN VIH proviral est prédictif, chez les patients non traités en primo-infection, d'une progression clinique plus rapide. (34)

- Facteurs liés aux comorbidités :

La co-infection avec le virus de l'hépatite C (VHC) augmente le risque de développer des troubles cognitifs, (35) probablement du fait de l'effet neurotoxique du VHC sur le système nerveux central. Le mécanisme d'invasion du système nerveux central par le VHC est d'ailleurs similaire à celui du virus VIH.

Sur le plan cardiovasculaire, un lien a été montré entre insulino-résistance et troubles cognitifs. Dans la cohorte Hawaïenne portant sur 145 patients séropositifs, la présence d'une insulino-résistance était associée à une élévation modérée du risque de développement de troubles cognitifs (OR = 1,12 ; IC95 {1,003-1,242}). (36)

Le lien entre consommation de toxiques et troubles cognitifs est controversé. Une vaste étude portant sur 399 patients n'a pas mis en évidence d'association significative entre abus de substance toxique et présence de trouble cognitif. (37) Concernant la consommation d'alcool, l'effet d'une consommation chronique sur les fonctions cognitives est bien connu chez les patients séronégatifs. Chez les sujets séropositifs, une étude a montré son effet potentiel synergique avec l'infection VIH+. (38) Concernant la consommation de cannabis, une étude portant sur 84 patients (regroupés en patients séropositifs, séronégatifs, et consommateurs ou non de cannabis) a montré que les PVVIH consommant du cannabis de façon modérée ou forte (18 à 90 fois par semaine) ont une performance significativement diminuée en ce qui concerne la vitesse de traitement de l'information et la mémoire d'apprentissage par rapport aux autres groupes comparés. (39)

#### 4. Impact des troubles neurocognitifs associés au VIH

Les troubles cognitifs liés au VIH ont un impact sur la vie quotidienne. Ils sont significativement associés à une diminution de l'échelle de qualité de vie, celle-ci étant évaluée à travers le questionnaire MOS-HIV Health Survey. (8)

Les déficits cognitifs sont également associés à un défaut d'observance médicamenteuse. Une étude prospective portant sur 148 patients vivants avec le VIH a montré que la présence de troubles cognitifs augmentait de 2,5 fois (OR= 2,5 ; IC 95% {1,19-5,35}) le risque de mauvaise observance médicamenteuse. L'adhérence au traitement était évaluée dans cette

étude sur une période d'un mois grâce à l'utilisation d'un dispositif de surveillance électronique décomptant la prise des antirétroviraux. (9) L'inobservance thérapeutique est préoccupante car génératrice d'un échappement immuno-virologique avec risque de sélection de souches virales résistantes dont les effets sont délétères sur l'évolution générale de l'infection VIH.

Enfin, la présence de troubles cognitifs est un facteur de risque indépendant de mortalité mis en évidence dans une étude de cohorte prospective incluant 1651 patients séropositifs, sur la période de 1998 à 2008 (Hazard ratio 3,1 ; IC95 {1,8-5,3}). (10)

## 5. Dépistage des troubles cognitifs associés au VIH

En France, le rapport d'experts (Rapport Morlat) recommande un dépistage en deux étapes. D'abord par l'évaluation de la plainte cognitive à l'aide d'auto-questionnaires simples. Deux auto-questionnaires sont proposés.

Le premier en 3 questions : « Vous arrive-t-il de ressentir des troubles de la mémoire, par exemple oubliez-vous des rendez-vous ou la survenue d'évènements récents ? », « Vous arrive-t-il d'avoir l'impression d'être plus lent pour raisonner, planifier des activités ou résoudre des problèmes ? » et « Avez-vous des difficultés pour vous concentrer ou focaliser votre attention ? Par exemple suivre une conversation, lire un livre ou regarder la télévision ? ». Une réponse « très souvent » à au moins l'un de ces items témoignerait d'une plainte cognitive.

Le deuxième auto-questionnaire est le Questionnaire de Plainte Cognitive (QPC) cf. annexe (document 1), en 10 items, établi en 2004 par une équipe de neurologie française. Il évalue la plainte mnésique au cours des 6 derniers mois.

En cas de réponse anormale à l'un de ces questionnaires, il est nécessaire de poursuivre l'évaluation à l'aide d'une batterie neuropsychologique brève. Le rapport recommande l'utilisation de l'échelle composite MoCA (Montreal Cognitive Assessment). Ce test a été développé afin de dépister les patients présentant un trouble cognitif léger (Mild Cognitive Impairment). D'une durée de passation de 10 min, il évalue les domaines cognitifs suivants : la mémoire à court terme, les capacités visuo-spatiales et d'abstraction, les fonctions



exécutives, le langage, l'attention, la mémoire de travail et l'orientation temporo-spatiale. Un score inférieur à 26/30 est en faveur de l'existence d'un trouble cognitif et incite à la réalisation d'un bilan complémentaire. (16) Cette échelle a montré sa pertinence dans le cadre du dépistage des troubles cognitifs dans la population VIH + avec une sensibilité de 63%, une spécificité de 71%, une valeur prédictive positive de 79% et une valeur prédictive négative de 53%. (40)

Toujours selon les experts français, le dépistage par évaluation neuropsychologique brève doit être ciblé. Il est proposé aux patients présentant des facteurs de risques cognitifs avérés, ainsi qu'aux patients ayant une plainte cognitive spontanée ou mise en évidence par les questionnaires de plainte cognitive.

Sur le plan européen, la dernière version des « European AIDS Clinical Society Guidelines » en date de 2017, propose un dépistage ciblé des troubles cognitifs en cas de plainte cognitive exprimée par le patient séropositif, ou par l'un de ses proches, ou par le personnel soignant. Les trois questions, semblables à la version française sont utilisées pour rechercher une plainte cognitive.

Sur le plan international, une revue systématique de la littérature ayant analysé les articles publiés de 2010 à 2016, répertoriés dans la base de données Medline ainsi que les textes de recommandations nationales et internationales, a mis en évidence que le dépistage des troubles cognitifs n'est généralement pas recommandé chez les PVVIH asymptomatiques sur le plan cognitif. (41)

## 6. Diagnostic des troubles cognitifs associés au VIH

En France et à l'international, l'approche diagnostique est semblable. Le diagnostic repose sur la réalisation de tests neuropsychologiques. Ceux-ci doivent théoriquement explorer au moins cinq domaines cognitifs parmi les suivants : processus attentionnels, fonctions exécutives, mémoire épisodique, vitesse de traitement de l'information, performances visuo-spatiales, langage et praxies. Ils sont réalisés au cours d'une consultation dédiée, par un(e) neuropsychologue. Les résultats des tests sont comparés à des groupes contrôles de mêmes âge et niveaux d'éducation.

Le bilan complémentaire comprend habituellement un avis neurologique avec examen clinique neurologique complet, une IRM cérébrale injectée et éventuellement une ponction

lombaire. L'IRM cérébrale a pour objectif d'éliminer une infection opportuniste du système nerveux central, une pathologie vasculaire ou tumorale et de rechercher des signes d'encéphalopathie. La ponction lombaire a pour but d'infirmier une autre cause d'encéphalite, et de rechercher une charge virale VIH détectable dans le liquide cébrospinal ainsi qu'une éventuelle dissociation génotypique et génotropique de réplication virale entre le plasma et le liquide cébrospinal. Dans le rapport d'expert français, il est précisé que les indications de la ponction lombaire sont marginales et réservées aux patients ayant des troubles cognitifs s'aggravant, sans orientation étiologique.

Il est également nécessaire d'éliminer un diagnostic différentiel ou des potentiels facteurs aggravant de troubles cognitifs, entre autres : syndrome dépressif majeur, hypothyroïdie, carence en vitamines B12 ou B9, infection par le virus de l'hépatite C, neurosyphilis, syndrome d'apnée du sommeil, ou consommation de toxiques.

#### 7. Prise en charge des troubles cognitifs associés au VIH

En France comme à l'international, la prise en charge des troubles cognitifs liés au VIH est similaire. L'objectif principal est de rendre indétectable la charge virale VIH plasmatique. L'objectif secondaire est de corriger les facteurs de risque de troubles cognitifs : supplémentation de carences vitaminiques, prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires ou métaboliques, limitation de la prise de toxiques, prise en charge d'un syndrome dépressif associé, ou appareillage d'un syndrome d'apnée du sommeil.

En cas de stagnation ou d'aggravation des troubles cognitifs malgré ces mesures et/ou en cas de réplication virale VIH dans le liquide cébro-spinal, il pourra être proposé une optimisation du traitement antirétroviral en fonction des tests de résistance génotypiques et en favorisant des antirétroviraux à haut potentiel de pénétration du système nerveux central.

Le score CPE (Cerebral Penetration Efficiency) cf. annexe (document 2) est largement utilisé, bien que son usage soit discuté. Il classe les antirétroviraux en différents niveaux en fonction de leur capacité présumée à pénétrer le système nerveux central. Ce score, créé et mis à jour en 2010 par l'équipe de S.Letendre est basé sur l'analyse des caractéristiques chimiques et pharmacologiques des molécules antirétrovirales, ainsi que sur leur efficacité présumée dans le système nerveux central (sur la base des informations de la US Food and Drug Administration et les résultats d'essais cliniques). (42) Chaque molécule antirétrovirale est classée de 1 (peu pénétrante), à 4 (très pénétrante). Le score CPE du traitement antirétroviral

combiné est obtenu en additionnant les scores de chaque molécule prise individuellement. L'étude de S.Letendre portant sur 467 patients séropositifs de la cohorte CHARTER a mis en évidence que des scores CPE faibles étaient corrélés à des charges virales VIH élevées dans le liquide cébrospinal (Spearman  $p = -0,12$ ,  $P = 0,008$ ). (43) La pertinence de ce score a été confirmée dans une étude menée par l'équipe italienne de V. Tozzi. Celle-ci a montré une corrélation entre le score CPE et les performances neurocognitives à certains tests neuropsychologiques combinés. (44).

Cependant l'impact clinique réel de l'optimisation du traitement antirétroviral selon le score CPE est discordant selon les études. Une large étude incluant les cohortes prospectives de six pays européens et les États-Unis, incluant au total plus de 60 000 patients séropositifs, a mis en évidence une association significative entre l'initiation d'un traitement antirétroviral à score CPE élevé et le développement de démence liée au VIH (hazard ratio : 1,74 ; IC95% {1,15-2,65}). (45) Cette étude illustre la problématique quant au choix d'un traitement antirétroviral basé uniquement sur le score CPE.

D'autre part, la potentielle toxicité neurologique des antirétroviraux doit être prise en compte. Celle-ci est suggérée par l'étude de KR. Robertson, ayant montré une discrète amélioration des performances cognitives après arrêt des traitements antirétroviraux chez des patients séropositifs à virémie contrôlée. (4) Cette hypothèse est également appuyée par la mise en évidence en spectrométrie par résonance magnétique (SRM) d'une toxicité mitochondriale cérébrale pour certaines molécules antirétrovirales. (5) Optimiser la pénétration des drogues antirétrovirales dans le compartiment cérébral pourrait donc occasionner des lésions neuronales.

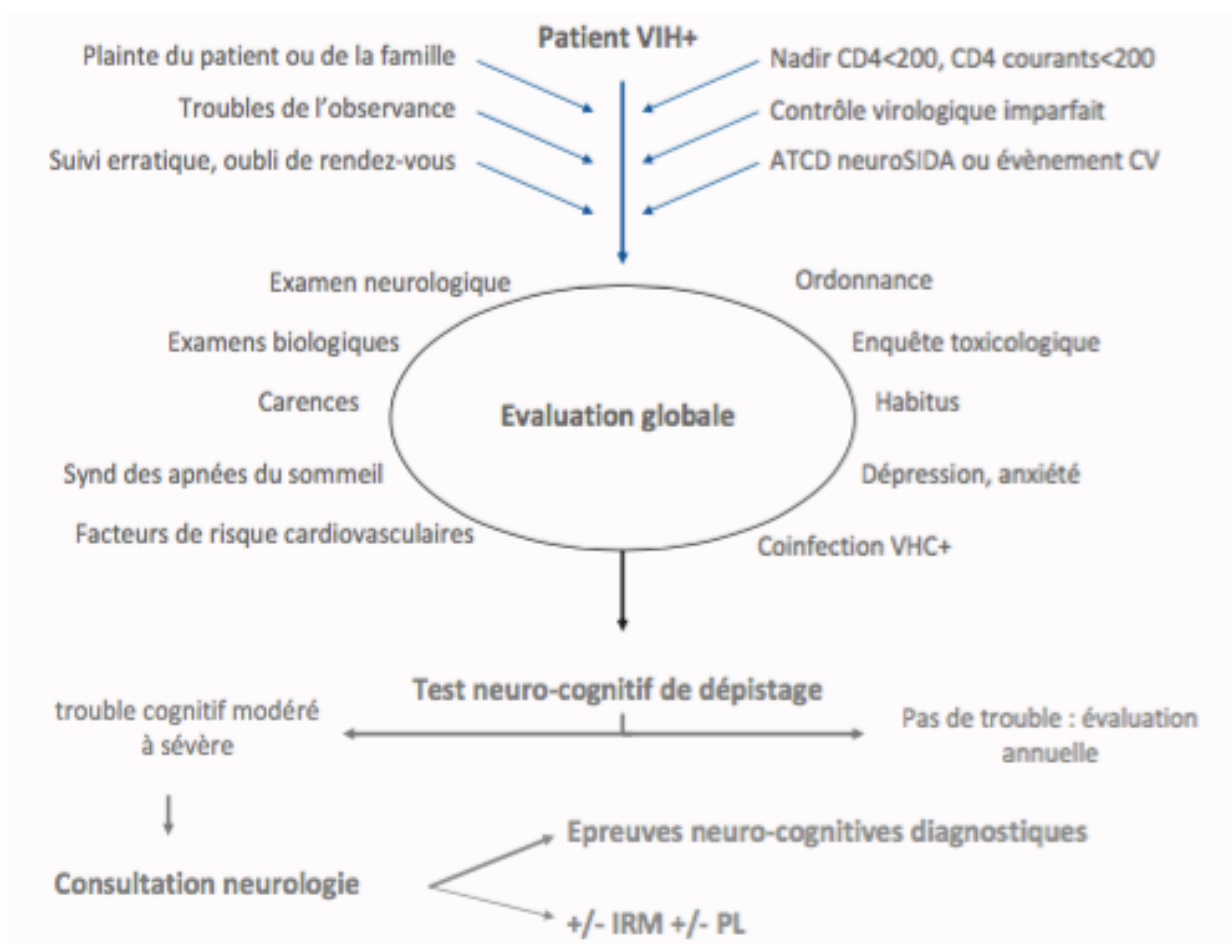
D'autres pistes thérapeutiques ont été étudiées dans le cadre de la prise en charge des troubles cognitifs liés au VIH.

Les thérapies médicamenteuses telles que l'utilisation de sélégiline, minocycline, mémantine, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ou de l'acide valproïque n'ont, à ce jour, pas démontré d'efficacité in vivo et ne sont pas recommandées.

Les thérapies non médicamenteuses comme la remédiation cognitive ont, en revanche, montré un impact bénéfique chez les PVVIH et font actuellement l'objet d'études pilotes. C'est le cas de l'essai randomisé et contrôlé de l'équipe de D.Vance dont les résultats sont attendus pour 2020. Il étudie l'impact sur le plan cognitif et sur la qualité de vie, d'un entraînement

spécifique de la vitesse d'exécution chez des patients présentant des troubles cognitifs liés au VIH. L'entraînement est réalisé via un programme informatique ayant montré ses preuves en population générale. (15)

Ci-dessous est reproduit l'algorithme de prise en charge des troubles neurocognitifs liés au VIH proposé par le rapport d'experts français (Rapport Morlat). (11)



## II. PERTINENCE DU QUESTIONNAIRE DE PLAINTE COGNITIVE (QPC) COMME OUTIL D'ORIENTATION DANS LA STRATEGIE DE DEPISTAGE DES TROUBLES COGNITIFS, DANS LA POPULATION SPECIFIQUE VIH+

### A. MATERIEL ET METHODES

#### Type d'étude et population étudiée :

L'étude réalisée était monocentrique, transversale et rétrospective. Elle a porté sur les patients vivant avec le VIH suivis de façon régulière dans le service d'Immuno-Hématologie Clinique – CISIH de l'hôpital Sainte Marguerite, Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille. Dans le cadre de leur suivi habituel, et conformément aux recommandations des experts concernant la prise en charge des PVVIH, un dépistage des troubles cognitifs est proposé aux patients à risque suivis dans ce service. Ce dépistage est réalisé soit lors du bilan de synthèse annuelle, soit à la demande de leur médecin référent VIH sur la base de symptômes ou de facteurs de risque cognitif, soit dans les suites d'une plainte fonctionnelle émise par le patient.

L'identification des patients à risque se fait au cours de l'élaboration du parcours de soins, établi de manière individuelle pour chaque patient. Les facteurs de risque cognitif déclenchant la réalisation du dépistage sont ceux listés dans le rapport des experts sur la prise en charge des PVVIH (11): âge supérieur à 50 ans, charge virale VIH détectable, stade CDC C, mauvaise observance thérapeutique, nadir de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>, co-infection hépatite C, antécédents cardiovasculaires, syndrome d'apnée du sommeil, troubles psychiatriques, consommation de substances psychoactives.

Parmi les patients ayant réalisé un bilan neurocognitif entre mars 2011 et octobre 2018, nous avons sélectionné ceux ayant réalisé dans un intervalle de 6 mois à la fois un QPC et une évaluation complète par batterie de tests neuropsychologiques.

Nous avons exclu de l'analyse les patients présentant des pathologies pouvant interférer avec les résultats des tests ou pouvant être à l'origine de troubles cognitifs : trouble psychiatrique : syndrome dépressif défini par un score de Beck  $\geq 16$ , trouble bipolaire, et trouble psychotique ; séquelle neurologique : infection opportuniste du système nerveux central, encéphalite virale, accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien avec lésion

intracrânienne avérée, épilepsie ; affection neurologique intercurrente : neurodéveloppementale ou neurodégénérative ; syndrome d'apnée du sommeil non appareillé ; non maîtrise de la langue française ; intoxication alcoolique ou cannabique aiguë lors du bilan neuropsychologique ; et consommation de cannabis supérieure à 2 joints par jour.

### Mesures :

Le QPC comporte 10 questions auxquelles les sujets doivent répondre par « oui » ou par « non », évaluant la plainte mnésique au cours des 6 derniers mois. Cf. document (1) en annexe. Le résultat du QPC était interprété comme anormal en cas de réponse affirmative à au moins 3 questions ou en cas de réponse affirmative à au moins une question parmi C4, C5, C7 ou C8. Il s'agit de l'interprétation proposée dans la conclusion de l'article princeps de l'équipe de C.Thomas-Anterion. (17)

La batterie de tests neuropsychologiques était réalisée par une neuropsychologue diplômée d'état, travaillant à temps plein dans le service d'Immuno-Hématologie Clinique. Chaque domaine cognitif a été évalué par au minimum un test parmi les suivants : *Mémoire à long terme* {RL/RI 16 (46), mémoire logique (47), California Verbal Learning Test (48), Histoire du lion (49), Batterie d'Efficiences Mnésiques 84 (50), Test des portes (51), DMS 48 (52), mémoire des visages (47), Figure de Rey (53)}, *Attention et mémoire de travail* {mémoire des chiffres (54), mémoire des symboles (47), séquence lettre-chiffre (54), PASAT (55), D2 (56)}, *Vitesse de traitement de l'information* {Codes et Symboles (54), TMT A, Stroop condition dénomination, Stroop condition lecture (57)}, *Fonctions exécutives* {TMT B, Stroop condition interference, fluences verbales, double tâche, Wisconsin card sorting test (57), Test des commissions modifié (58), Matrice, Similitude (54)}, *Langage* {DO 80 (59), Boston Naming Test (60)}, *Capacités motrices* {Grooved Pegboard (61)} et *Perception sensorielle* {Figure de Rey (16), Visual Object and Space battery Perception (62), Protocole d'évaluation des gnosies visuelles (63)}.

L'interprétation des tests était faite en fonction de normes pour l'âge et le niveau socio-culturel établies au sein d'une population témoin séronégative asymptomatique sur le plan cognitif. L'interprétation était rendue test par test et de façon globale selon les critères « Frascati » : absence de trouble neurocognitif, déficit cognitif asymptomatique (ANI), trouble cognitif mineur (MND) ou démence liée au VIH (HAD).

L'objectif principal était de déterminer le degré de concordance entre le QPC et la présence de troubles neurocognitifs associés au VIH (HAND) établie par une batterie complète de tests neuropsychologiques dans la population spécifique des PVVIH, au cours de leur suivi médical habituel.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer la validité et la pertinence de chaque question du QPC et de mesurer la prévalence des HAND dans la population étudiée selon la classification « Frascati ».

#### Procédure :

L'analyse a été menée de façon rétrospective, au moyen d'une base de données spécifique, développée sous « Acces® » dédiée aux troubles neurocognitifs chez les PVVIH. Son utilisation est sécurisée et réservée au département de recherche. Cette base de données est fondée à partir des données cliniques et biologiques du Dossier Patient Informatisé « Nadis® », spécifique aux PVVIH, utilisé depuis septembre 2001 dans le service d'Immuno-Hématologie Clinique.

Les données recueillies étaient : le résultat du QPC, la batterie complète neuropsychologique et son interprétation globale selon les critères « Frascati », les données liées à l'infection VIH, les données sociodémographiques, et celles relatives aux facteurs de risque de troubles cognitifs. Les données biologiques (charge virale VIH plasmatique et typage lymphocytaire) sélectionnées étaient les plus récentes, datant au maximum d'un an avant l'évaluation neurocognitive. Pour les patients ayant réalisé à plusieurs reprises le QPC et les tests neuropsychologiques, seule l'évaluation la plus récente a été analysée.

#### Analyses statistiques :

La concordance entre le QPC et la présence de HAND a été étudiée à l'aide du test non paramétrique kappa qui permet de chiffrer le degré d'accord entre deux ou plusieurs techniques. Le coefficient kappa de concordance a été interprété selon les seuils suivants :  $\text{kappa} < 0$  signifiant désaccord,  $0 \leq \text{kappa} \leq 0,20$  signifiant accord très faible,  $0,21 \leq \text{kappa} \leq 0,40$  signifiant accord faible,  $0,41 \leq \text{kappa} \leq 0,60$  signifiant accord modéré,  $0,61 \leq \text{kappa} \leq 0,80$  signifiant accord fort et  $0,81 \leq \text{kappa} \leq 1$  signifiant accord presque parfait.

La validité de chaque question du QPC a été évaluée à l'aide du coefficient alpha de Cronbach qui permet de mesurer la cohérence interne des questions posées lors d'un test, les réponses aux questions portant sur le même sujet devant être corrélées.

Les résultats du QPC selon différentes caractéristiques (données liées au VIH, données sociodémographiques et facteurs de risque cognitif) ont été comparés à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney pour les variables continues, du chi-2 ou du test exact de Fisher pour les variables catégorielles.

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé avec le logiciel IBM SPSS Statistic 20.

#### Sur le plan réglementaire :

Les participants ont donné leur consentement éclairé par écrit pour l'utilisation du dossier médical électronique Nadis®. Ce dernier est approuvé par le comité national de l'informatique et des libertés (CNIL 2001/0762876). L'extraction des données de façon anonyme a été réalisée sur un poste informatique localisé au sein du département de recherche et verrouillé par mot de passe. L'avis du comité d'éthique de l'Université Aix-Marseille a été favorable (référence : 2018-13-12-12-003). Cette étude est enregistrée dans le Règlement Général de Protection des Données (RGPD) de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille sous la référence 2019-24.

## B. RESULTATS

#### Caractéristiques de la population étudiée et prévalence des HAND :

Parmi les 1427 PVVIH suivies régulièrement dans le service de mars 2011 à octobre 2018, 567 ont effectué un dépistage des troubles cognitifs soit à l'aide de l'échelle MoCA, soit par batterie complète de tests neuropsychologiques. Nous avons sélectionné les 222 patients ayant réalisé à la fois un QPC et une batterie de tests neuropsychologiques, dans un délai de 6 mois. Nous avons exclu 101 patients présentant au moins un antécédent ou une pathologie active pouvant interférer avec l'évaluation neuropsychologique : score de Beck  $\geq 16$  (28), trouble bipolaire (1), trouble psychotique (4), infection opportuniste du système nerveux central (15), encéphalite virale (16), accident vasculaire cérébral (14), traumatisme crânien avec lésion intracrânienne avérée (5), épilepsie (11), affection neurodéveloppementale ou neurodégénérative (4), syndrome d'apnée du sommeil non appareillé (2), mauvaise maîtrise



de la langue française (6), intoxication alcoolique ou cannabique aiguë lors du bilan neuropsychologique (6), consommation de cannabis supérieure à 2 joints/ jour (11). Au total 121 patients ont été sélectionnés. Le document (3) représente le diagramme de flux de l'étude (cf. annexe). La population étudiée était majoritairement composée d'hommes (68%), d'âge médian de 53 ans, de durée médiane de suivi d'infection VIH de 21,6 ans, et sous thérapie antirétrovirale depuis 18 ans. La charge virale était indétectable pour 92,8% de la population, et le taux médian de CD4 était de 686/mm<sup>3</sup>. Dans cette population, 23,1% des patients avaient un antécédent de stade CDC C et 49,6 % avaient un nadir de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>. Vingt-deux pourcents des participants étaient co-infectés par le VHC et parmi eux, 77,8 % avaient une charge virale plasmatique VHC indétectable. Dans l'échantillon, 14,9 % des patients avaient fait moins de 9 années d'étude. Le score CPE était inférieur au seuil d'efficacité de 8 pour 76,9 % des participants. Le tableau (1) représente les caractéristiques sociodémographiques, les données relatives à l'infection à VIH et les comorbidités de la population étudiée (cf. annexe).

Soixante-neuf patients présentaient des troubles cognitifs associés au VIH, soit une prévalence de 57%. Parmi eux, 35 patients (28,9%) répondaient aux critères d'ANI, 30 patients (24,8%) aux critères de MND et 4 patients (3,3%) aux critères de démence associée au VIH. Les capacités cognitives les plus atteintes étaient l'attention et la mémoire de travail, la rapidité de traitement de l'information et le fonctionnement exécutif. L'histogramme (1) présente le détail des résultats aux tests neuropsychologiques pour chaque domaine cognitif (cf. annexe).

#### Résultats du QPC :

Quatre-vingt-un patients (66,9%) avaient un QPC anormal. Les réponses affirmatives les plus fréquentes étaient celles pour les questions A (*impression de changement dans la mémoire*), B (*impression que la mémoire fonctionne moins bien par rapport aux sujets du même âge*), C1 (*difficultés pour enregistrer les événements*), et C6 (*difficultés à trouver les mots*), dont les prévalences étaient respectivement de 46,2%, 49,5%, 52,1% et 62,4%. Le pourcentage de réponse affirmative pour chaque item du QPC est représenté sur l'histogramme 2 (cf. annexe). Le coefficient alpha de Cronbach évaluant la cohérence interne des items du QPC entre eux était de 0,71 ce qui atteste d'une cohérence interne acceptable.

#### Concordance entre QPC et HAND :

Concernant l'analyse du critère de jugement principal, le coefficient kappa de concordance entre le QPC et les troubles neurocognitifs liés au VIH était de -0,007, ce qui témoigne d'un désaccord entre ces deux paramètres. Par ailleurs, en considérant uniquement les troubles cognitifs symptomatiques liés au VIH (MND et HAD), le coefficient kappa de concordance entre le QPC et les troubles ainsi définis reste très faible puisque mesuré à 0,12.

#### Spécificité des plaintes cognitives et leur concordance avec les troubles cognitifs :

En ce qui concerne la concordance entre les questions du QPC et la présence de HAND, seule la question B (*impression que la mémoire fonctionne moins bien par rapport aux sujets de même âge*) montre un accord faible (kappa= 0.244).

Les questions du QPC identifiées comme faiblement contributives à la mise en évidence de troubles cognitifs symptomatiques associés au VIH (MND et HAD) étaient les suivantes : B (*impression que la mémoire fonctionne moins bien par rapport aux sujets de même âge*), C1 (*difficultés pour enregistrer les événements*), C2 (*oublis de rendez-vous*) et C3 (*perte d'affaires*), avec des coefficients kappa de concordance respectifs de 0,30 ; 0,29 ; 0,20 et 0,22.

#### Facteurs de risque de plainte cognitive :

En analyse univariée (cf. tableau 1), parmi l'ensemble des variables testées, les caractéristiques associées de manière significative à un QPC anormal étaient : une consommation d'alcool supérieure à 20 g par jour ( $p=0,049$ ), et un score CPE faible ( $p=0,014$ ).

En analyse multivariée, nous avons testé les variables pour lesquelles la  $p$  value était inférieure à 0,200 en analyse univariée, puis nous avons effectué une régression par étapes (pas à pas descendant) (cf. Tableau 2). Les caractéristiques associées de manière significative à un QPC anormal étaient : une consommation d'alcool supérieure à 20 g par jour (odds ratio= 5,852 ; IC95 {1,046-32,733}) et un score CPE faible (odds ratio = 0,740 ; IC95 {0,555-0,987}).

## C. DISCUSSION

Cette étude est une étude originale dans la mesure où nous avons évalué pour la première fois, la pertinence d'un auto-questionnaire de plainte cognitive, le QPC, comme outil d'orientation pour le dépistage des troubles cognitifs dans la population VIH+, tel que recommandé par les

experts français dans leur rapport sur la prise en charge des PVVIH. A notre connaissance, aucune autre étude n'a analysé la concordance entre le QPC et les HAND définis selon les résultats des tests neuropsychologiques (Gold Standard).

Cette étude a montré qu'il n'existe pas de concordance entre le résultat du QPC et la présence de troubles neurocognitifs associés au VIH, que ce soit en prenant en compte les troubles asymptomatiques ou bien uniquement les troubles symptomatiques. Bien que ce questionnaire semble être un outil de dépistage valide, composé d'items cohérents entre eux, il n'est pas adapté au contexte du dépistage des troubles neurocognitifs associés au VIH et il ne devrait pas être utilisé dans cette indication précise. L'alternative au QPC pour la recherche d'une plainte cognitive, proposée par les experts français dans le rapport Morlat, est l'utilisation des trois questions de Simioni. Une étude publiée en 2017 par l'équipe de W.J. Lennert retrouve pourtant une faible efficacité de ces trois questions pour le dépistage des HAND, avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 24%. (64)

Les résultats montrent que les questions du QPC les plus contributives au dépistage des HAND ne sont pas les mêmes que celles contributives au dépistage des troubles cognitifs dans la population générale. (17) Une explication possible est que les populations étudiées sont différentes et qu'elles ne présentent pas les mêmes types d'atteinte cognitive. En effet la population de notre étude est plus jeune que celle étudiée dans l'article princeps de C.Thomas-Anterion dont la majorité des sujets ont plus de 70 ans. (17) Sur le plan clinique, les troubles cognitifs liés au VIH sont secondaires à une atteinte cérébrale sous-cortico-frontale. Le QPC a été initialement créé dans le but d'identifier dans la population générale les sujets à risque de démence de type corticale telle que la maladie d'Alzheimer. De plus, le QPC est focalisé sur le dépistage des troubles de la mémoire, tandis que les troubles neurocognitifs chez les PVVIH affectent principalement l'attention et la mémoire de travail, le fonctionnement exécutif et la vitesse de traitement de l'information. Un questionnaire spécifique basé sur ces domaines cognitifs devrait être développé pour permettre un dépistage efficace des troubles cognitifs dans la population spécifique VIH+.

La prévalence de la plainte cognitive chez les PVVIH est élevée dans notre étude, atteignant 66,9% des participants. Ce résultat est conforté par celui de l'étude menée par D.Sheppard et son équipe, qui retrouve chez les PVVIH une augmentation du risque de 4,5 fois de présenter

une plainte cognitive par rapport à la population séronégative. (OR= 4.5 {1.6-15.4}, p=0.004). (31)

La prévalence des HAND et leur répartition entre ANI, MND et HAD est semblable à celle retrouvée dans la Cohorte française ANRS CO3 Aquitaine dans laquelle la prévalence des troubles cognitifs liés au VIH était de 59%. (7) Elle est cependant plus élevée que dans le reste de la littérature où celle-ci est estimée à 25 à 50% selon les études (1). Nous expliquons cette différence par l'existence d'un biais de sélection. En effet les patients sélectionnés dans notre étude ont été identifiés au cours de leur suivi habituel comme à risque de troubles cognitifs, déclenchant ainsi la réalisation des tests neuropsychologiques.

Dans l'étude, les fonctions cognitives les plus fréquemment atteintes (attention et mémoire de travail, rapidité de traitement de l'information et fonctionnement exécutif) sont les mêmes que celles décrites dans la littérature dans la population VIH+. (23)

Les résultats de cette étude ne retrouvent pas de facteurs de risque sociodémographiques tels que l'âge, le sexe ou le niveau d'éducation, de présenter un QPC anormal. Ce résultat est conforté par l'étude publiée dans l'article original de C.Thomas Anterion qui relève le même constat. (17)

L'un des points forts de cette étude est la richesse de la base de données neurocognitive, répertoriant depuis 2011 les évaluations neuropsychologiques des PVVIH suivis dans le service d'Immuno-Hématologie Clinique. Ces évaluations comportent différents tests évaluant l'ensemble des domaines cognitifs. De plus, les critères d'exclusion stricts retenus ont permis de diminuer la prévalence des facteurs de confusion des HAND dans la population étudiée. Cet avantage peut cependant être considéré comme une limite dans l'interprétation et l'utilisation des résultats, comme nous le verrons ci-dessous.

Une limitation dans la conception rétrospective de cette étude est l'utilisation d'une batterie de tests neuropsychologiques non normalisée. Cependant, ces tests ont évalué toutes les capacités cognitives pour tous les patients.

Par ailleurs, nous avons choisi des critères d'exclusion larges afin d'analyser les troubles cognitifs exclusivement liés au VIH. Ce choix réduit la taille de l'échantillon de l'étude donc diminue la puissance de celle-ci. Il limite également l'utilisation des résultats pour la pratique

courante. En effet, sur le plan théorique, la définition des HAND selon les critères « Frascati » exclue toute autre cause de troubles cognitifs qui ne soit pas directement liée à l'infection VIH même. En pratique, les PVVIH sont pourtant sujettes à de nombreuses comorbidités liées à l'infection virale chronique et son traitement, telles que les pathologies cardiovasculaires ou les infections opportunistes du système nerveux central, qui peuvent avoir un retentissement sur le fonctionnement cognitif. Il nous paraît primordial de les dépister afin de prendre en charge les patients dans leur globalité. Ainsi il nous paraîtrait intéressant de réaliser une seconde étude pour évaluer la pertinence du QPC dans le dépistage des troubles cognitifs, quelle que soit leur étiologie, dans la population VIH+.

En ce qui concerne les troubles dépressifs, le choix du critère d'exclusion : score de Beck  $\geq$  16, excluant tous les syndromes dépressifs même les syndromes légers peut rendre les résultats non généralisables à la population des PVVIH. En effet, selon l'étude de Bing.E and al, 52% de la population VIH+ présente des troubles anxieux ou dépressifs. (65)

Les résultats de l'étude ont donc montré que l'utilisation du Questionnaire de Plainte Cognitive comme outil d'orientation dans la stratégie de dépistage des troubles cognitifs associés au VIH n'est pas pertinente. Il serait nécessaire de développer un nouvel outil, plus adapté à la population VIH+ et notamment focalisé sur les plaintes cognitives liées à l'attention et à la mémoire de travail, aux fonctions exécutives et à la vitesse de traitement de l'information. Les praticiens devraient systématiquement se référer à un(e) neuropsychologue pour le dépistage des troubles cognitifs chez les personnes vivant avec le VIH présentant des facteurs de risque cognitif.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

## D. BIBLIOGRAPHIE :

1. Eggers C, Arendt G, Hahn K, Husstedt IW, Maschke M, Neuen-Jacob E, et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol*. 2017;264(8):1715–27.
2. Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, Marovich M, Lerdlum S, Suttichom D, et al. Central Nervous System Viral Invasion and Inflammation During Acute HIV Infection. *J Infect Dis*. 2012 Jul 15;206(2):275–82.
3. Dahl V, Peterson J, Fuchs D, Gisslen M, Palmer S, Price RW. Low levels of HIV-1 RNA detected in the cerebrospinal fluid after up to 10 years of suppressive therapy are associated with local immune activation. *AIDS*. 2014 Sep 24;28(15):2251–8.
4. Robertson KR, Su Z, Margolis DM, Krambrink A, Havlir DV, Evans S, et al. Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology*. 2010 Apr 20;74(16):1260–6.
5. Schweinsburg BC, Taylor MJ, Alhassoon OM, Gonzalez R, Brown GG, Ellis RJ, et al. Brain mitochondrial injury in human immunodeficiency virus-seropositive (HIV+) individuals taking nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Journal of NeuroVirology*. 2005 Jul 1;11(4):356–64.
6. Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, Walker AS, Dorrucchi M, Sabin C, et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol*. 2008 Feb;63(2):213–21.
7. Bonnet F, Amieva H, Marquant F, Bernard C, Bruyand M, Dauchy F-A, et al. Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? *AIDS*. 2013 Jan 28;27(3):391–400.
8. Tozzi V, Balestra P, Murri R, Galgani S, Bellagamba R, Narciso P, et al. Neurocognitive impairment influences quality of life in HIV-infected patients receiving HAART. *Int J STD AIDS*. 2004 Apr;15(4):254–9.
9. 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 Jan 1;18(Suppl 1):S19–25.
10. Vivithanaporn P, Heo G, Gamble J, Krentz HB, Hoke A, Gill MJ, et al. Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival. *Neurology*. 2010 Sep 28;75(13):1150–8.
11. Morlat P, Agence nationale de recherches sur le sida (France), France, Conseil national du SIDA, France, Ministère des affaires sociales et de la santé. *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH: rapport 2013 [pour le] Ministère des affaires sociales et de la santé : recommandations du groupe d'experts*. Paris: la Documentation française; 2013.
12. European AIDS Clinical Society Guidelines v9.0. 2017.
13. Antinori A, Arendt G, Grant I, Letendre S, Chair, Muñoz-Moreno JA, et al. Assessment, Diagnosis, and Treatment of HIV-Associated Neurocognitive Disorder: A Consensus Report of the Mind Exchange Program. *Clin Infect Dis*. 2013 Apr 1;56(7):1004–17.
14. Vance DE, Fazeli PL, Moneyham L, Keltner NL, Raper JL. Assessing and Treating Forgetfulness and Cognitive Problems in Adults with HIV. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2013;24(1 Suppl):S40–60.
15. Vance D, Fazeli P, Shacka J, Nicholson W, McKie P, Raper J, et al. Testing a Computerized Cognitive Training Protocol in Adults Aging With HIV-Associated Neurocognitive Disorders: Randomized Controlled Trial Rationale and Protocol. *JMIR Res Protoc [Internet]*. 2017 Apr 26 [cited 2018 Nov 30];6(4). Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5422019/>

16. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):695–9.
17. Thomas-anterion C, Ribas C, Honore-masson S, Million J, Laurent B. Evaluation de la plainte cognitive de patients Alzheimer, de sujets MCI, anxiodépressifs et de témoins avec le QPC (Questionnaire de Plainte Cognitive). *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie.* 2004 Apr 1;4(20):30–4.
18. Markova H, Andel R, Stepankova H, Kopecek M, Nikolai T, Hort J, et al. Subjective Cognitive Complaints in Cognitively Healthy Older Adults and Their Relationship to Cognitive Performance and Depressive Symptoms. *J Alzheimers Dis.* 2017;59(3):871–81.
19. Zayyad Z, Spudich S. Neuropathogenesis of HIV: From Initial Neuroinvasion to HIV Associated Neurocognitive Disorder (HAND). *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015 Mar;12(1):16–24.
20. González-Scarano F, Martín-García J. The neuropathogenesis of AIDS. *Nature Reviews Immunology.* 2005 Jan;5(1):69–81.
21. Tang Y-W, Huang JT-J, Lloyd RM, Spearman P, Haas DW. Comparison of Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Sequence Heterogeneity in Cerebrospinal Fluid and Plasma. *J Clin Microbiol.* 2000 Dec;38(12):4637–9.
22. Edén A, Price RW, Spudich S, Fuchs D, Hagberg L, Gisslén M. Immune Activation of the Central Nervous System Is Still Present after >4 Years of Effective Highly Active Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases.* 2007 Dec 15;196(12):1779–83.
23. Lescure F-X, Moulignier A. Troubles cognitifs associés à l’infection VIH. 2014 Jun;64–73.
24. Moulignier A. [Dementia complex due to HIV disease and aging]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2007 Sep;5(3):193–207.
25. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology.* 2007 Oct 30;69(18):1789–99.
26. Grant I, Franklin DR, Deutsch R, Woods SP, Vaida F, Ellis RJ, et al. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology.* 2014 Jun 10;82(23):2055–62.
27. Gisslén M, Price RW, Nilsson S. The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence? *BMC Infectious Diseases.* 2011 Dec 28;11(1):356.
28. ONUSIDA. Fiche d’information — Dernières statistiques sur l’état de l’épidémie de sida [Internet]. 2017. Available from: <http://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
29. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH- Recommandations du groupe d’experts- Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l’égide du CNS et de l’ANRS [Internet]. 2017. (Épidémiologie de l’infection à VIH en France (juillet 2017)). Available from: [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih\\_epidemie.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_epidemie.pdf)
30. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology.* 2010 Dec 7;75(23):2087–96.
31. Sheppard DP, Woods SP, Massman PJ, Gilbert PE. Frequency and Correlates of Subjective Cognitive Impairment in HIV Disease. *AIDS and Behavior* [Internet]. 2018 Oct 11 [cited 2018 Dec 27]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10461-018-2297-9>
32. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia.* 2014 Nov;10(6):844–52.
33. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, et al. The

- prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS*. 2007 Sep 12;21(14):1915–21.
34. Goujard C, Bonarek M, Meyer L, Bonnet F, Chaix M-L, Deveau C, et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis*. 2006 Mar 1;42(5):709–15.
  35. Tozzi V, Balestra P, Lorenzini P, Bellagamba R, Galgani S, Corpolongo A, et al. Prevalence and risk factors for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive impairment, 1996 to 2002: results from an urban observational cohort. *J Neurovirol*. 2005 Jul;11(3):265–73.
  36. Valcour VG, Sacktor NC, Paul RH, Watters MR, Selnes OA, Shiramizu BT, et al. Insulin resistance is associated with cognition among HIV-1-infected patients: the Hawaii Aging With HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Dec 1;43(4):405–10.
  37. Byrd DA, Fellows RP, Morgello S, Franklin D, Heaton RK, Deutsch R, et al. Neurocognitive Impact of Substance Use in HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Oct 1;58(2):154–62.
  38. Green JE, Saveanu RV, Bornstein RA. The Effect of Previous Alcohol Abuse on Cognitive Function in HIV Infection. *AJP*. 2004 Feb 1;161(2):249–54.
  39. Thames AD, Mahmood Z, Burggren AC, Karimian A, Kuhn T. Combined Effects of HIV and Marijuana Use on Neurocognitive Functioning and Immune Status. *AIDS Care*. 2016 May;28(5):628–32.
  40. Overton ET, Azad T, Parker N, Demarco-Shaw D, Frain J, Spitz T, et al. The Alzheimer Disease-8 and Montreal Cognitive Assessment as Screening Tools for Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Persons. *J Neurovirol*. 2013 Feb;19(1):109–16.
  41. Underwood J, Winston A. Guidelines for Evaluation and Management of Cognitive Disorders in HIV-Positive Individuals. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016;13(5):235–40.
  42. Letendre SL, Ellis RJ, Ances BM, McCutchan JA. Neurologic Complications of HIV Disease and Their Treatment. *Top HIV Med*. 2010;18(2):45–55.
  43. 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 Jan;65(1):65–70.
  44. 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 Sep 1;52(1):56–63.
  45. Caniglia EC, Cain LE, Justice A, Tate J, Logan R, Sabin C, et al. Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions. *Neurology*. 2014 Jul 8;83(2):134–41.
  46. Groupe de réflexion sur l'évaluation de la mémoire, Van der Linden M, Groupe de réflexion sur les évaluations cognitives. L'évaluation des troubles de la mémoire présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage). Marseille: Solal; 2004.
  47. Wechsler D. MEM-IV, Échelle clinique de mémoire de Wechsler: manuel d'interprétation. Montreuil: ECPA : Pearson; 2012.
  48. Delis D, Kramer J, Kaplan E, Ober B. California Verbal Learning Test - Adult Version- adaptation française de Pierre Nolin. Toronto, Canada: The psychological Corporation; 1897.
  49. Hugonot L, Barbeau E, Michel B-F, Thomas-Antérion C, Robert P. GRÉMOIRE: tests et échelles de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. Marseille: Solal; 2008.
  50. Signoret J-L. Batterie d'efficacité mnésique: BEM 144. Paris; New York: Elsevier; 1991.
  51. Baddeley AD, Emslie H, Nimmo-Smith I, Thames Valley Test Company. Doors and



people: a test of visual and verbal recall and recognition. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company; 1994.

52. Rullier L, Matharan F, Barbeau EJ, Mokri H, Dartigues J-F, Pérès K, et al. The DMS 48: norms and diagnostic proprieties for Alzheimer's disease in elderly population from the AMI cohort study. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*. 2014 Sep;(3):321–330.

53. Rey A. Test de copie d'une figure complexe. Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée. Paris; 1959.

54. Wechsler D. WAIS-IV, Échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes. Paris: Les Éd. du Centre de psychologie appliquée; 2011.

55. Reuter F, Baumstarck-Barrau K, Loundou A, Pelletier J, Auquier P. Paced Auditory Serial Addition Test : données normatives dans une population française. *Revue Neurologique*. 2010 Nov;166(11):944–7.

56. Brickenkamp R. D2: Test d'attention concentrée. Paris: Les Éd. du Centre de psychologie appliquée; 1998.

57. Godefroy O. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychia: évaluation en pratique clinique. Marseille: Ed. Solal; 2008.

58. Hugonot L, Thomas-Antérion C, Sellal F, Groupe de réflexion sur les évaluations cognitives (Paris). Tests et échelles des maladies neurologiques avec symptomatologie cognitive. 2015.

59. Deloche G, Hannequin D. Test de dénomination orale d'images : DO 80. Vols. 1 vol. (VI-25 p.). Paris : Éd. du Centre de psychologie appliquée; 1997.

60. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston naming test. Philadelphia : Lea & Febiger; 1983.

61. Grooved Pegboard Test User Instructions [Internet]. Available from: <https://www.advys.be/docs/GroovedPegboardTestManual.pdf>

62. Warrington EK, James M. The Visual Object and Space Perception Battery: VOSP. London: Pearson; 1991.

63. Agniel A. Protocole Montréal-Toulouse Évaluation des gnosies visuelles et auditives. Isbergues (Pas-de-Calais): L'Ortho éd.; 1992.

64. Simioni S, Cavassini M, Annoni J-M, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010 Jun 1;24(9):1243–50.

65. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, Fleishman JA, Sherbourne CD, London AS, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Aug;58(8):721–8.

E. ANNEXES :

Document (1) - Exemple du QPC

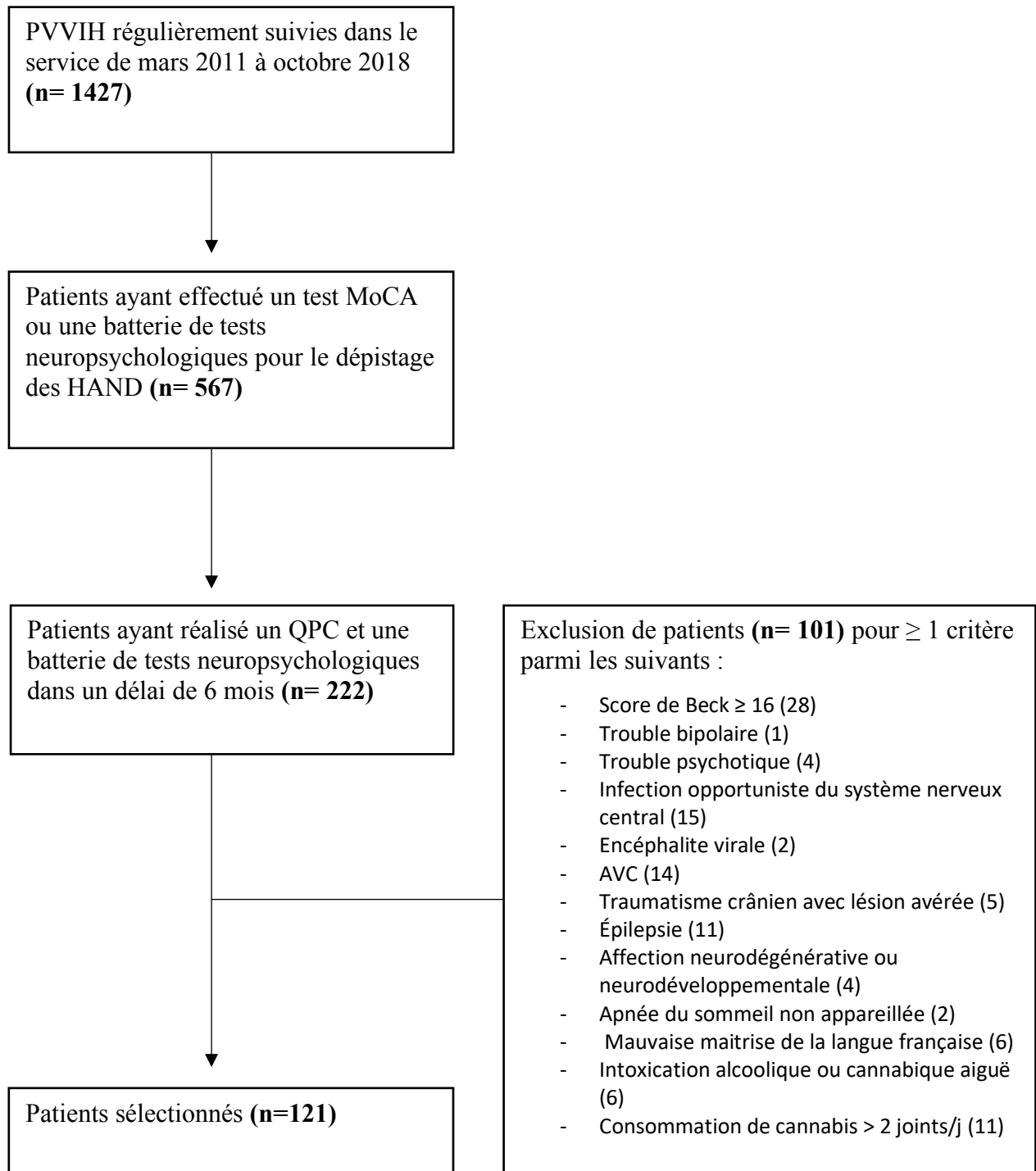
Item	Question	OUI	NON
A	Avez-vous ressenti un changement de votre mémoire dans les 6 derniers mois ?		
B	Avez-vous l'impression que votre mémoire fonctionne <b>moins bien</b> que celle des sujets de votre âge ?		
C1	Avez-vous ressenti l'impression <b>d'enregistrer moins bien</b> les événements et/ou entendu plus souvent vos proches dire "je te l'ai déjà dit" ?		
C2	Avez-vous <b>oublié un RV</b> ?		
C3	Avez-vous <b>perdu vos affaires plus souvent et plus longtemps que d'habitude</b> ?		
C4	Avez-vous ressenti des difficultés plus grandes à vous <b>orienter (en voiture, à pieds...)</b> et/ou le sentiment de ne pas connaître un endroit où vous étiez déjà venu ?		
C5	Avez-vous <b>oublié complètement un événement</b> y compris lorsque vos proches vous l'ont raconté et/ou lorsque vous avez pu revoir des photos de celui-ci ?		
C6	Avez-vous ressenti l'impression de <b>chercher les mots</b> (sauf les noms propres) et d'être obligés d'utiliser d'autres mots ; de vous arrêter de parler ou de dire plus souvent que d'ordinaire "truc" ou "machin" ?		
C7	Avez-vous <b>réduit certaines activités</b> (ou demandé de l'aide à un proche) de <b>peur de vous tromper</b> : activités personnelles (papiers administratifs, factures, déclarations d'impôts...) ou associatives.		
C8	Avez-vous observé une <b>modification de votre caractère</b> avec un repli sur soi, une réduction des contacts avec autrui, voire le sentiment d'avoir moins d'intérêt pour les choses ou moins d'initiative.		

Revised Central Nervous System Penetration-Effectiveness Ranking

Antiretroviral Drug Class	4	3	2	1
Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors	Zidovudine	Abacavir	Didanosine	Tenofovir
		Emtricitabine	Lamivudine	Zalcitabine
			Stavudine	
Nonnucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors	Nevirapine	Delavirdine	Etravirine	
		Efavirenz		
Protease inhibitors	Indinavir/ritonavir	Darunavir/ritonavir	Atazanavir	Nelfinavir
		Fosamprenavir/ritonavir	Atazanavir/ritonavir	Ritonavir
		Indinavir	Fosamprenavir	Saquinavir
		Lopinavir/ritonavir		Saquinavir/ritonavir
				Tipranavir/ritonavir
Entry/fusion inhibitors		Maraviroc		Enfuvirtide
Integrase strand transfer inhibitors		Raltegravir		

Note: Larger numbers reflect estimates of better penetration or effectiveness in the central nervous system (eg, a ranking of 4 indicates the best penetration or effectiveness). Based on data from Abstract 172.

Document (3) : Diagramme de flux de l'étude



Abréviations : PVVIH= Personnes vivant avec le VIH ; MoCA= Montreal Cognitive Assessment ; HAND= HIV-Associated Neurocognitive Disorders (Troubles neurocognitifs liés au VIH) ; QPC= Questionnaire de Plainte Cognitive ; AVC= Accident Vasculaire Cérébral

Tableau 1: Caractéristiques de la population étudiée (n = 121) et facteurs associés à un QPC anormal (modèle univarié)

Variables	médiane {quartiles} ou effectif (%)			p Value
	Population (n=121 QPC normal (n= 40) QPC anormal (n=81)			
Age (ans)	53,1 {46-59,9}	56,7 {49,3 - 63,7}	52,2 {45,2 - 58,7}	0,125
Sexe: hommes	82 (67,8)	29 (72,5)	53 (65,4)	0,434
Education (< 9 ans)	18 (14,9)	9 (22,5)	9 (11,1)	0,098
Mode de contamination VIH:				0,887
UDI	18 (14,9)	6 (15)	12 (14,8)	0,979
HSH ou bisexuel	46 (38)	17 (42,5)	29(35,8)	
Hétérosexuel	50 (41,3)	16 (40)	34(42%)	
Autre ou inconnu	7 (5,8)	1(2,5)	3(3,7)	
Durée de suivi de l'infection				
VIH (ans)	21,6 {11-27,2}	20 {11,65 - 28,3}	21,6 {13,2 - 27,2}	0,851
CDC stade C	28 (23,1)	7 (17,5)	21 (25,9)	0,301
Nadir CD4 < 200/mm <sup>3</sup>	60 (49,6)	21 (52,5)	39 (48,1)	0,652
Durée sous traitement ARV (ans)	18,1 {9,5-21,5}	15,5 {9,8 - 22,7}	18,5 {8,9 - 20,2}	0,861
Charge virale VIH plasmatique				
indétectable	112 (92,6)	37 (92,5)	75 (92,6)	1
Taux de CD4 (/mm <sup>3</sup> )	686 {465-891}	600 {490 - 816}	721 {502 - 931}	0,277
Taux de CD8 (/mm <sup>3</sup> )	739 {559-988}	677 {467 - 857}	782 {596 - 1042}	0,139
Rapport CD4/CD8	0,94 {0,63-1,27}	0,93 {0,59-1,2}	0,97 {0,69-1,38}	0,480
Traitement ARV en cours:				0,284
2N + 1IP	23 (19)	5(12,8)	18(22,5)	
2N + 1NN	49 (40,5)	19(48,7)	30(37,5)	
2N + 1 II	28 (23,1)	11(28,2)	17(21,2)	
Autre	19 (15,7)	4(10,3)	15(18,8)	
Nombre de ligne ARV	8 {4-12}	6 {3,5 - 10}	8 {4 - 13}	0,471
Score CPE	7 {6-9}	8 {7-9}	7 {6-8}	<b>0,014</b>
Score CPE ≤ 8	93 (76,9)	27 (69,2)	66 (82,5)	0,100
Antécédents cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, AOMI, HTA)	44 (36,4)	13 (32,5)	23 (28,4)	0,642
Syndrome d'apnée du sommeil	4 (3,3)	0	4(4,9)	0,301
Diabète	10 (8,3)	3 (7,5)	7 (8,6)	1
Dyslipidémie	47 (38,8)	14 (35)	33 (40,7)	0,542
MDRD < 60ml/min/1,73m <sup>2</sup>	8 (6,6)	4 (10)	4 (4,9)	0,437
Cirrhose	7 (5,8)	3 (7,5)	4 (4,9)	0,683
Co-infection VHB active	0	0	0	
Sérologie VHC positive	27 (22,3)	8 (20)	19 (23,5)	0,667
Charge virale VHC plasmatique				
indétectable	21 (77,8)	8 (100)	13 (68,4)	0,136
Consommation alcool > 20g/j	17 (14,2)	2 (5,1)	15 (18,5)	<b>0,049</b>
Consommation cocaïne	2 (1,7)	1(2,5)	1(2,5)	1
Consommation cannabis	15 (12,4)	6 (15)	9 (11,1)	0,566

Les données représentent la médiane {25ème percentile - 75ème percentile} ou l'effectif (pourcentage valide)

Abbréviations: UDI= usager de drogue intra-veineuse; HSH= homme ayant des rapports sexuels avec un(des) homme(s);

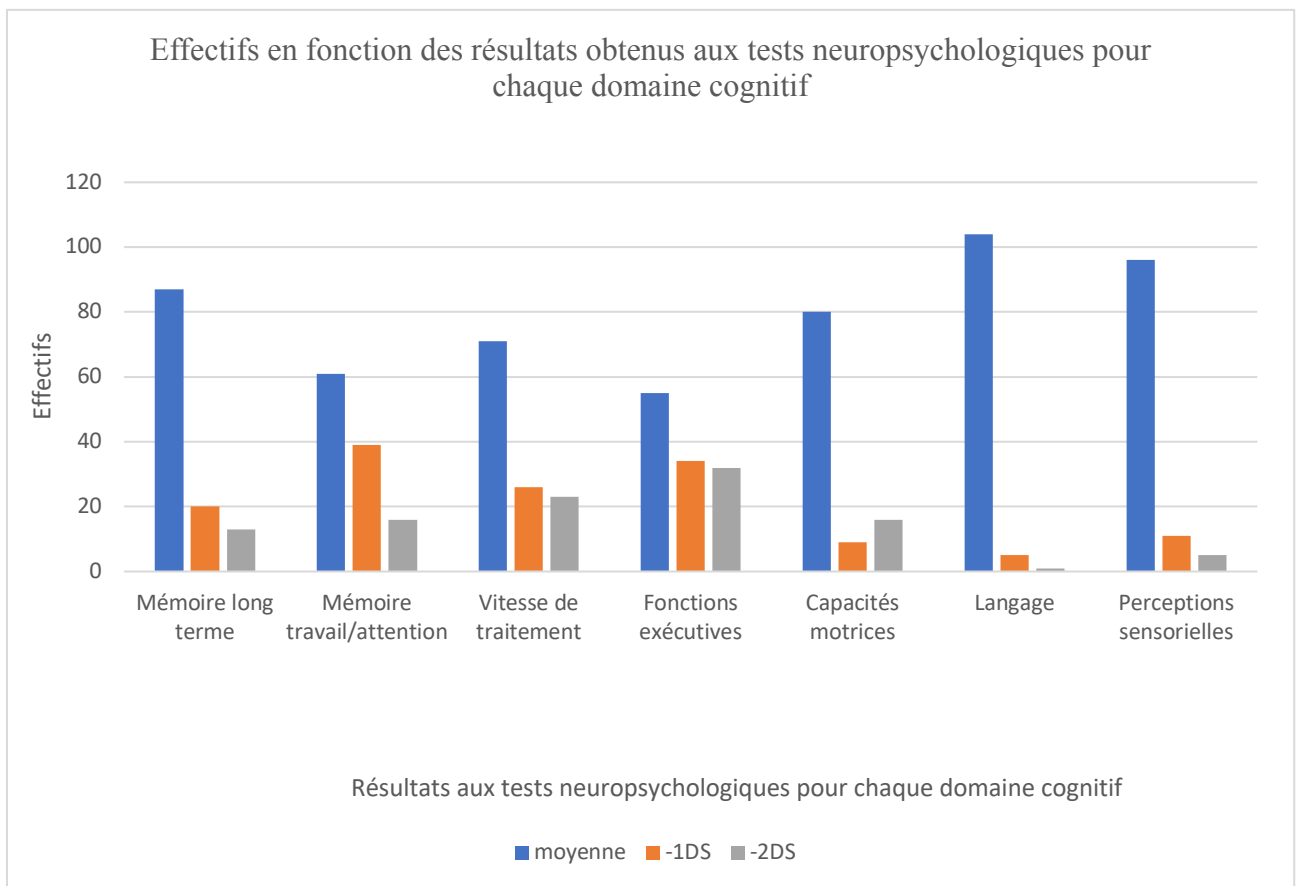
ARV= antirétroviraux; N= inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; IP= inhibiteur de protéase, NN=inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, II= inhibiteur de l'intégrase; CPE= cerebral nervous system penetration-effectiveness; AOMI: artériopathie oblitérante des membres inférieurs; HTA= hypertension artérielle; VHB= virus hépatite B; VHC= virus hépatite C

Tableau 2 : Facteurs associés à un QPC anormal parmi les participants (n=121), modèle multivarié

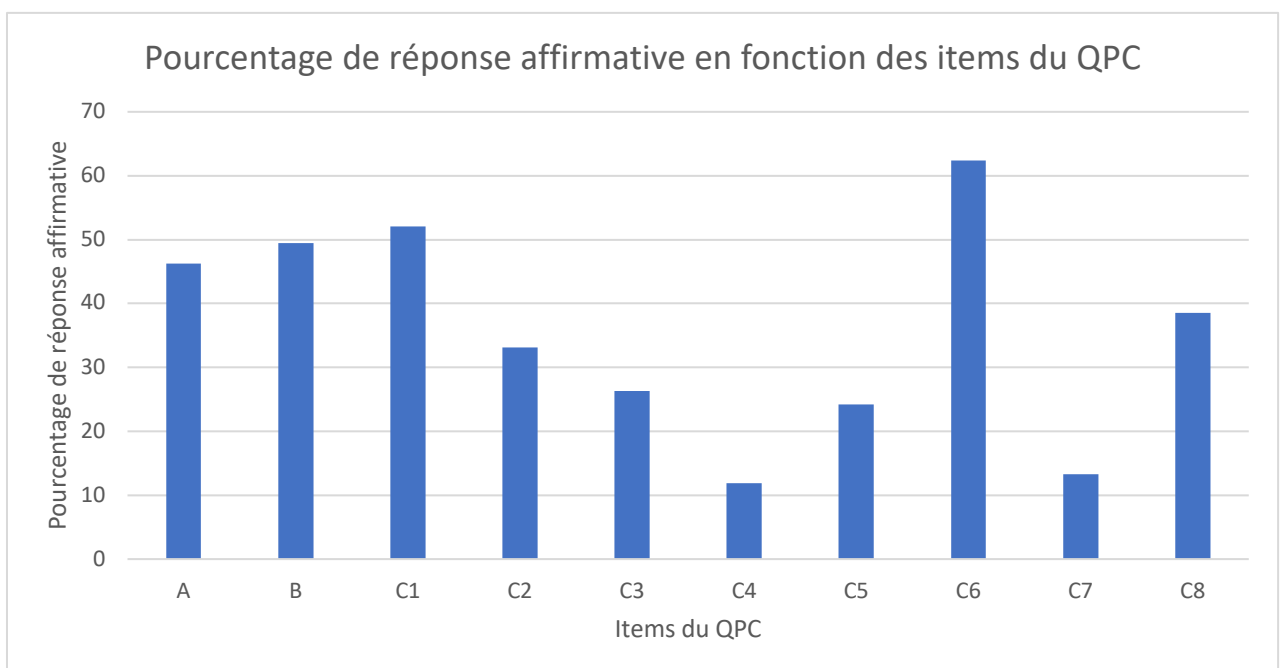
Variables	Odds ratio	{IC95}
Age (ans)	0,964	{0,926-1,004}
Education (<9 ans)	3,044	{0,958-9,676}
Score CPE	0,740	{0,555-0,987}
Consommation alcool > 20g/j	5,852	{1,046-32,733}

Abréviations: QPC= Questionnaire de Plainte Cognitive; IC= Intervalle de confiance;  
CPE= Cerebral nervous system penetration-effectiveness

Histogramme (1) :



Histogramme (2) :



F. ABREVIATIONS UTILISEES :

ANI : Asymptomatic Neurocognitive Impairment = Déficit cognitif asymptomatique

HAD : HIV-Associated Dementia = Démence associée au VIH

HAND : HIV-Associated Neurocognitive Disorders = Troubles neurocognitifs associés au VIH

MND : Minor Neurocognitive Disorder = Trouble cognitif mineur

PVVIH : Personnes vivant avec le VIH



# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.



## RESUME

*Introduction* : Les troubles neurocognitifs associés au VIH ont une prévalence de 25 à 50%. Dans le cadre de leur dépistage, le rapport d'experts français concernant la prise en charge des adultes vivant avec le VIH, appelé Rapport Morlat, recommande la recherche d'une plainte cognitive notamment via l'utilisation du Questionnaire de Plainte Cognitive (QPC). Pour autant la pertinence de ce questionnaire dans la population spécifique VIH+ n'a jamais été étudiée. L'objectif de cette étude est de déterminer le degré de concordance entre le QPC et la présence de troubles neurocognitifs associés au VIH, selon les critères Frascati, établie par une batterie complète de tests neuropsychologiques.

*Méthodes* : L'étude a consisté en l'analyse rétrospective des données de patients ayant réalisé dans un intervalle de six mois un QPC et une évaluation neuropsychologique complète au cours de leur suivi habituel.

*Résultats* : Au total, 121 patients ont été sélectionnés, d'âge médian de 53,1 ans et de prédominance masculine. La durée médiane de suivi d'infection VIH était de 21,6 ans. Parmi les participants, 92,6% avaient une charge virale plasmatique indétectable, 49,6% avaient un nadir de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>. Le taux médian de CD4 était de 686/mm<sup>3</sup>. La prévalence des troubles cognitifs associés au VIH était de 57%, incluant 28,9% de déficits cognitifs asymptomatiques, 24,8% de troubles cognitifs mineurs et 3,3% de démences liées au VIH. L'analyse ne montrait aucune concordance entre le QPC et les troubles neurocognitifs associés au VIH (kappa= - 0,007). Seule la deuxième question du QPC (impression que la mémoire fonctionne moins bien par rapport aux sujets de même âge) contribuait à l'identification des troubles neurocognitifs associés au VIH (kappa= 0,244).

*Conclusion* : Cette étude montre que l'utilisation du QPC dans la stratégie de dépistage des troubles neurocognitifs associés au VIH n'est pas pertinente. Un questionnaire spécifique d'évaluation de la plainte cognitive chez les personnes vivant avec le VIH est nécessaire.

Mots clefs : troubles neurocognitifs, VIH, plainte cognitive, dépistage, QPC, déclin cognitif subjectif