



HAL
open science

Déterminants du vieillissement dans l'infection par le VIH : étude SIMBAD

Inès Aureau

► **To cite this version:**

| Inès Aureau. Déterminants du vieillissement dans l'infection par le VIH : étude SIMBAD. Sciences du
| Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02493076

HAL Id: dumas-02493076

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02493076>

Submitted on 27 Feb 2020

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.

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Médecine Interne

Présentée et soutenue publiquement
Le 22 octobre 2019
Par **Inès AUREAU**
Née le 30 juin 1989, à Toulouse (31)

DETERMINANTS DU VIEILLISSEMENT DANS L'INFECTION PAR LE VIH – ETUDE SIMBAD

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Pierre DUFFAU

Rapporteur de thèse

Madame La Professeur Estibaliz LAZARO

Membres du jury

Monsieur le Professeur Patrick MERCIE

Monsieur le Professeur Fabrice BONNET

Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE

Monsieur le Docteur Etienne RIVIERE

Monsieur le Professeur Pierre DUFFAU

Président du jury

Juge

Juge

Juge

Directeur de thèse et juge

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Patrick MERCIE, président du jury

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et de m'avoir proposé et permis de pérenniser ce travail concernant un sujet qui vous est cher. Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon plus grand respect.

A Madame la Professeur Estibaliz LAZARO, rapporteur de thèse

Encore merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'en rédiger le rapport avec toujours autant de disponibilité. Je te remercie également de ton enseignement riche, passionné et toujours prodigué dans la douceur et le sourire durant ces quelques années. Au plaisir de te recontacter de Pau pour continuer de partager autour de patients toujours plus passionnants ! Soit assurée de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Fabrice BONNET, membre du jury

Merci d'avoir accepté de juger ce travail qui vous tient également à cœur, de m'avoir permis de découvrir et de m'ouvrir à la Médecine Interne Bordelaise il y a quelques années alors que j'étais encore toute jeune interne et enfin, d'avoir accepté de prolonger ce riche enseignement en m'accueillant comme assistante dans votre service. Pour tout ceci, soyez assuré de ma sincère admiration et de mon plus grand respect.

A Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE, membre du jury

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et je vous en remercie. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur Etienne RIVIERE, membre du jury

Je te remercie encore d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse. Je n'oublierai jamais la gentillesse de ton accueil et de ton accompagnement, qui nous ont permis de trouver plus facilement nos repères il y a 5 ans et durant quelques années encore, alors que tu étais référent des internes. Soit assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pierre DUFFAU, directeur de thèse et membre du jury

Je te remercie sincèrement de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir permis de m'intéresser à un sujet passionnant et riche en challenges encore à venir ! Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir accompagné avec autant de bienveillance et de disponibilité (et même un 15 Août !). Au-delà de ce travail, je garde un souvenir ému de mon passage dans le service et de ton enseignement si riche et humain, autant avec tes collaborateurs qu'avec les patients, de ta bonne humeur et de discussions mémorables lors du déjeuner de 12h30 précises ! Soit assuré de ma plus sincère reconnaissance.

Merci aux personnes qui ont participé à ce travail :

Merci à Monsieur Fabien Le Marec de m'avoir plus qu'aidé avec les analyses statistiques de cette étude. Merci d'avoir su être disponible et d'avoir répondu à mes nombreuses questions.

Merci à Monsieur Olivier Leleux pour son précieux travail sur le sujet depuis plusieurs années. Merci également pour votre réactivité et pour la compilation laborieuse mais précieuse de toutes les données recueillies.

Merci aux équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai eu la joie et la chance de travailler durant ces dix semestres d'internat, et plus particulièrement :

Aux Docteurs Yves Imbert, Patrick Rispal et Sylvie Grosleron, merci d'avoir guidé mes premiers pas d'interne et de m'avoir permis de découvrir la Médecine Interne, mais également la Médecine de façon plus globale. Je garderai toujours un souvenir ému de ces 6 mois partagés à Agen.

A toute l'équipe de l'unité 26, en particulier les Docteurs Marie-Anne Vandenhende et Florian Catros. Merci d'avoir accompagné ma découverte du CHU au cours d'un été déjà très chaud sous les toits de Saint-André !

A l'ensemble des médecins de l'unité 15 dans le service de Dermatologie, et en particulier au docteur Stéphanie Guillet, de m'avoir accompagnée dans la découverte d'une nouvelle spécialité, et d'avoir éveillé ma curiosité pour de nouvelles pathologies tout aussi passionnantes.

A l'ensemble des médecins et des soignants des unités 20, 21 et 28, et en particulier au Docteur Pascal Biscay. Merci de m'avoir fait partager tes connaissances et la rigueur de ton raisonnement médical, toujours avec bonne humeur. Merci à ton portable d'avoir sonné si régulièrement à la contre-visite !

A l'ensemble des médecins du service de Néphrologie de Pellegrin, et en particulier aux Docteurs Claire Rigotherier, Emma Perbos et Mathilde Prezelin. Malgré un semestre difficile, je garde un très bon souvenir de votre enseignement si riche et précis dans une spécialité très exigeante mais tellement passionnante, et de vos petits mots de réconfort si précieux.

A l'ensemble des médecins et soignants de ce qui était encore le « G2 » à l'époque. Merci à l'enseignement théorique et clinique toujours plus passionné et passionnant des Professeurs Jean-Luc Pellegrin et Jean-François Viillard. Merci aux « filles du G2 », les Docteurs Carine Greib, Marion Mirabel et Irène Machelart, pour votre accompagnement et votre enseignement pendant ces 6 mois très riches, toujours en douceur.

A l'ensemble des médecins de la Réanimation de Saint-André, et en particulier aux Docteurs Nahéma Issa et Fabrice Camou pour qui la Médecine Interne garde une place indéfectible malgré tout ! J'ai adoré découvrir cet univers si particulier avec vous et garde un souvenir ému de votre accompagnement si juste et apaisant dans des situations souvent difficiles.

A l'ensemble des médecins et des soignants de l'UMG2, en particulier au Professeur Nathalie Salles et aux Docteurs Geneviève Pinganaud et Guillaume Albaret. Merci pour votre humanité inépuisable au chevet de patients âgés et souvent fatigués.

A toute l'équipe paramédicale et médicale des services de Rhumatologie et de Médecine Interne de l'hôpital de Pau, mille fois merci de m'avoir accueillie il y a 3 ans, de m'accueillir encore durant ce dernier et 10^{ème} semestre, et de

m'accueillir de nouveau dans 6 mois ! Un grand merci au Docteur Xavier Delbrel de m'avoir offert l'opportunité de devenir assistante dans le service. Merci pour ton humanité, ton abnégation pour la médecine et les patients et ton enseignement toujours plus riche ! Merci également au Docteur Julien Desblache. Merci pour ton enseignement affuté du sens de la clinique, toujours plein d'esprit. Merci à ton côté très Marseillais ! Merci au Docteur Céline Pailler-Valton, j'ai énormément apprécié de travailler avec toi et ai hâte de pouvoir ajouter encore un peu de féminité dans le service à tes côtés ! Merci également aux Docteurs Laurence Lequen, Alexandre Balageas, Clémence Pichon et Vincent Germain. Merci de m'accueillir dans votre petit monde palois !

A tous mes co-internes et en particulier :

A Maëlig, Maylis, Gaël et Camille, équipe de choc promotion 2014 !! Ce fut un plaisir de partager les joies et galères de cet internat avec vous, je vous souhaite à tous autant de réussite dans vos vies professionnelles que personnelles. Au plaisir de vous recroiser dans vos services respectifs ! Merci aussi aux plus jeunes, en particuliers Laure, Guillaume, et Pauline.

Et durant ces dix semestres, merci en particulier à l'équipe des gérontophiles (Emilie, Sarah, Balc' (j'étais obligée !) et Alex ; on a bien ri, et bon courage aux co-thésards du lot !) et aux co-réa de choc (Agathe (on peut plus dire Vermo' il paraît...), Baby Clem, Coco et Savva ; vous m'avez vendu du rêve, hâte de reprendre nos petits diners à Bordeaux !), et à Alizée (grâce à qui j'ai bien ri un certain hiver 2016-2017) et Marie (notre avis neuro de tout un été !).

Et bien sûr aux Agenais pour ce premier semestre qui restera profondément gravé dans nos petites têtes, mais j'y reviendrai !

A mes amis :

A Lulu, merci pour ton amitié qui m'est si chère depuis 5 ans. Merci pour ton soutien indéfectible et tous nos moments partagés (dans les bonnes périodes comme les moins bonnes), merci de me permettre de savoir que je pourrai toujours compter sur toi ! Déjà hâte de te retrouver dans 6 mois (t'as plus intérêt à partir !), on pourra enfin faire toutes les randos de nos rêves !

A Anne, même si la distance nous a éloignées ces derniers mois, je n'oublierai jamais notre pallier et les épreuves partagés. Hâte de me rapprocher un peu pour rattraper le temps perdu !

A Camille, je suis tellement heureuse de ces années partagées en médecine comme ailleurs. Je suis très fière de toi, de notre amitié et te souhaite tout le bonheur que tu mérites aux côtés de Maxime. A Maxime également, que j'embrasse aussi par la même occasion ; elle est bien loin la géria de l'HEGP et les présentations officieuses !

Aux amis Palois, merci de m'accueillir encore et toujours parmi vous, et de m'avoir soutenue jusqu'au bout : Clément, Noam, Manon, Martin, Clémence, Jules... Promis un jour j'arrêterai de squatter et je m'installerai pour de bon !

A la belle bande d'ami Agenais sans lesquelles tout aurait été si différent : A Momo et Yacine (et aux futurs séjours Normands ! Vous me manquez déjà !), à Alix (même malgré la distance, c'est pas prévu qu'on t'oublie je te prévient ;)), à Marion et Salman (bientôt Lyonnais, la chance !), à Mathilde et Fabien (je vous attends de pieds fermes à Pau les

copains !), à Simon (notre évadé Nantais ! Tes envolées lyriques et chantées me manquent !), à Sido, Romain et Hanaë (la plus belle petite famille Bergeracoise du monde !), à John (et ses animaux plus ou moins sauvages...), à Maïana (et à notre coloc bien au chaud sous les toits de Bordeaux), à Rachel (courgettes-Saint-Môret, reste comme tu es ! ;)

A David, Merci de m'avoir supportée pendant 2 ans et de ton soutien indéfectible au Manoir, merci pour notre magnifique potager et pour toutes ces soirées partagées. A Emma, je suis très heureuse d'avoir pu profiter de David pour faire ta connaissance et plus ! Je vous souhaite plein de belles choses (et une belle demeure Béglaise !)

Aux anciens colocs et amis de choc du Manoir (on l'a tellement aimé mais aussi un peu détesté cette maison !!) : Doud', Jeanne, La Monp', Chavert et Quentin, mais aussi Margaux et Simon. Merci pour tous ces moments et soirées mémorables, merci à la black room, merci à Pitch ! Aux anciens coloc Palois : A Anouck (et à nos trajets partagés sur les ondes de Radio Peau-Douce, et jusqu'au milieu de l'Atlantique !), Thomas, Ronan, Marie et Quentin (encore !).

Aux Amis toujours (ou anciennement...) Parisiens : A Sarah, Cécile, Emeline, Quitterie et Clément et aux bons souvenirs de l'externat Cartésien et à tous nos skis-fac ! Et aux plus anciennes, Elodie et Anaïs !

A ma grande et très belle famille,

Merci à mes Parents pour leur amour et leur soutien depuis tant d'années, à Paris puis de plus loin ! Merci de m'avoir laissée choisir ce si beau métier et de m'avoir accompagnée sans cesse tous les jours depuis. Merci aussi de m'avoir laissée rejoindre le Sud-Ouest que j'aime tant, pourtant si loin de vous...

A tous mes (beaux-)frères et sœurs : Constance, Laetitia, Vincent, George et Franck. Merci pour les relations si fortes qui nous lient depuis plus de 30 ans (bon, un peu moins pour certains... ;), et j'espère pour encore bien plus longtemps. Je vous attends de pied ferme dans le Sud-Ouest ! Merci aux plus beaux enfants du monde : à Yaëlle, Juliette et Raphaël, mes p'tits rayons de soleil !

INTRODUCTION

Table des matières

1	BREVE HISTOIRE DU VIH	8
2	ÉPIDEMIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT CHEZ LES PATIENTS VIH	8
3	EVOLUTION DE LA MORBI-MORTALITE	13
3.1	MORTALITE	13
3.2	MORBIDITE	14
4	VIEILLISSEMENT ET FRAGILITE	15
4.1	FRAGILITE : UNE DEFINITION GERIATRIQUE	15
4.2	FRAGILITE ET VIH	16
4.3	PHYSIOPATHOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ACCELERE.....	19
4.3.1	<i>Etat pro-inflammatoire et activation lymphocytaire T.....</i>	<i>19</i>
4.3.2	<i>Etat pro-thrombotique et altération endothéliale</i>	<i>19</i>
4.4	DETERMINANTS DE LA FRAGILITE CHEZ LES PATIENTS VIH-POSITIFS.....	20
4.4.1	<i>Immunosénescence.....</i>	<i>20</i>
4.4.2	<i>Traitements antirétroviraux et interactions médicamenteuses</i>	<i>21</i>
4.4.3	<i>Comorbidités non infectieuses liées à l'âge.....</i>	<i>22</i>
	Maladies cardio-vasculaires	22
	Syndrome métabolique et diabète	23
	Ostéopénie et ostéoporose	25
	Cancers	26
	Troubles cognitifs	27
	Insuffisance rénale.....	28
5	NOUVELLES PERSPECTIVES DE PRISE EN CHARGE.....	29
6	ABSTRACT.....	33
7	ARTICLE	34
8	BIBLIOGRAPHIE DE L'INTRODUCTION	59

Liste des figures

Figure 1 : Répartition de l'âge au diagnostic du VIH en 2016 aux États-Unis(3).....	9
Figure 2 : Nombre de patients vivant avec le VIH par catégories d'âge aux États-Unis en 2016(3).....	9
Figure 3 : Prévalence globale du VIH chez les personnes de 50 ans et plus par catégories d'âge entre 1995 et 2013, à travers le monde(4).	10
Figure 4 : Pourcentage de patients âgés de 50 ans et plus vivant avec le VIH selon leur répartition géographique (UNAIDS 2012).....	11
Figure 5 : Pourcentage estimé de la population adulte vivant avec le VIH âgée de 50 ans et plus par région (UNAIDS 2012)	11
Figure 6 : Évolution du nombre de découvertes de séropositivité VIH chez les seniors et les 25-49 ans, entre 2008 et 2016 en France (DO VIH, données au 30/06/2017, Santé Publique France)	12
Figure 7 : Fréquences des syndromes gériatriques dans la population VIH, d'après Greene et al. (2015).....	18
Figure 8 : Causes et conséquences de l'inflammation associée au VIH (103)	29

1 Brève histoire du VIH

Les premiers cas d'infection par le VIH furent décrits en 1981 aux Etats-Unis, touchant surtout des sujets jeunes, homosexuels masculins et usagers de drogues intra-veineuses. Le virus à l'origine de l'infection fut identifié en 1983, et les premiers tests sérologiques diagnostiques établis en 1985. Les premiers traitements associant des thérapies antirétrovirales combinées (cART) n'apparurent que dans les années 1990. A cette époque, le pronostic de l'infection par le VIH était effroyable ; en cause des complications principalement infectieuses ou encore tumorales (définissant le SIDA) menant au décès de façon rapide. À la suite des progrès thérapeutiques et à l'arrivée de molécules antirétrovirales plus efficaces et mieux tolérées, le pronostic de l'infection par le VIH s'est largement amélioré avec l'installation d'une diminution du taux de décès dû au VIH depuis la fin des années 1990, rejoignant progressivement et encore à ce jour celui des populations non-atteintes. En parallèle, le nombre de patients diagnostiqués chaque année est en diminution depuis 2012 au niveau mondial. En conséquence, l'âge des patients VIH ne fait qu'augmenter depuis ces dix dernières années. Enfin, depuis 2015, la généralisation du traitement à toutes les personnes affectées par le VIH et ce quel que soit le stade de l'infection, a également pour conséquence une augmentation constante de l'espérance de vie des patients infectés par le VIH au fur et à mesure des années. On ne parle maintenant plus de patients mais de personnes vivant avec le VIH.

2 Épidémiologie du vieillissement chez les patients VIH

En 2016 aux États-Unis, 17 % des 39782 nouveaux cas d'infection par le VIH étaient âgés de 50 ans ou plus, dont 43 % dont l'âge était compris entre 50 et 54 ans (1). Parmi ces 17% de nouveaux diagnostics, 49 % étaient homo- ou bi-sexuels masculins, 15 % étaient hétérosexuels masculins, 24 % étaient hétérosexuels féminins et 12 % étaient usagers de drogues intraveineuses. Par ailleurs, 35 % étaient diagnostiqués au stade SIDA (contre 42 % en 2011). Toujours aux Etats-Unis, entre 2011 et 2015, le taux de nouveau diagnostic parmi les populations de 50 ans et plus a diminué de 7 %. Cependant, cette tendance semble être différente en Europe, où la proportion de nouveau diagnostic parmi les personnes âgées de 50 ans et plus a nettement augmenté de 7,4% en 2005 à 19% en 2016 (2).

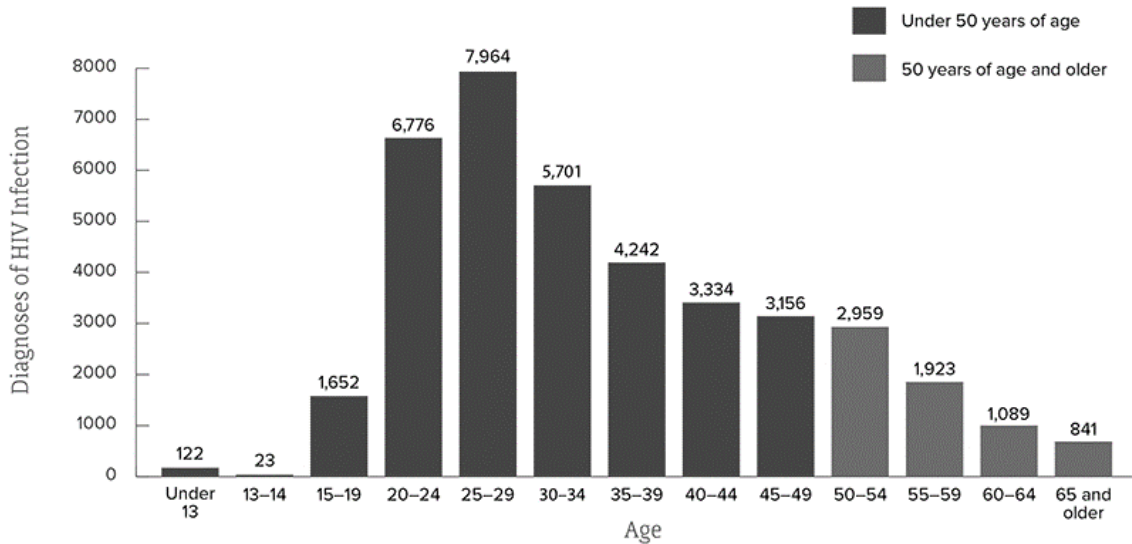


Figure 1 : Répartition de l'âge au diagnostic du VIH en 2016 aux États-Unis(3).

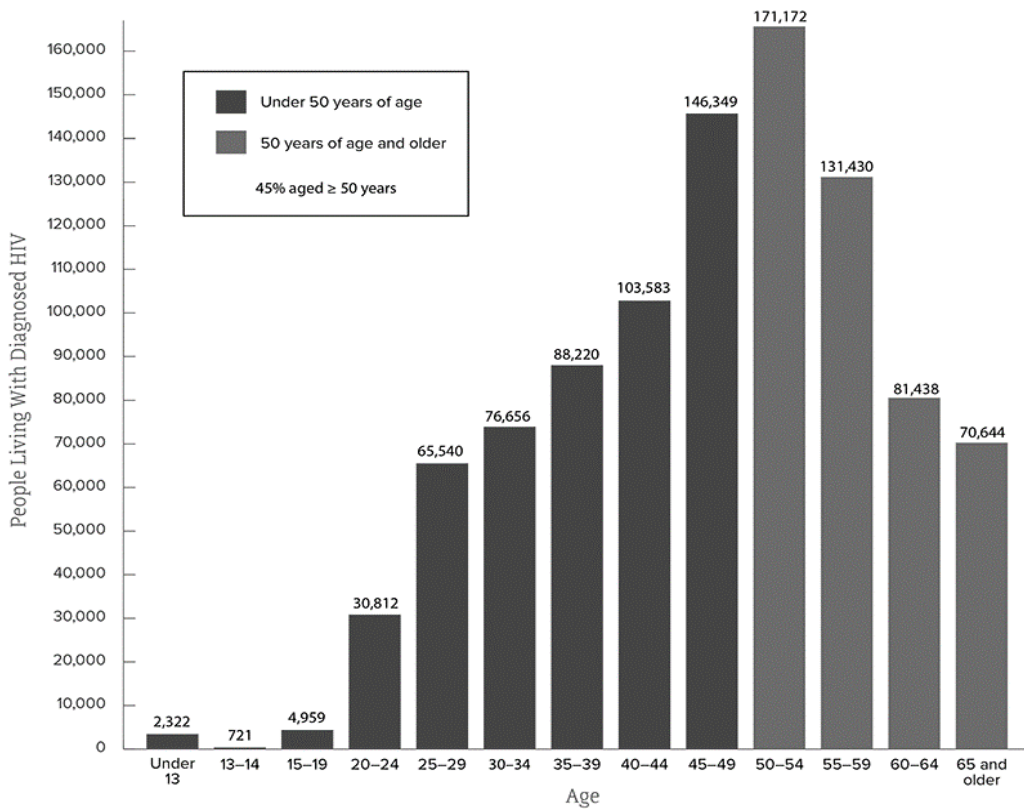


Figure 2 : Nombre de patients vivant avec le VIH par catégories d'âge aux États-Unis en 2016(3).

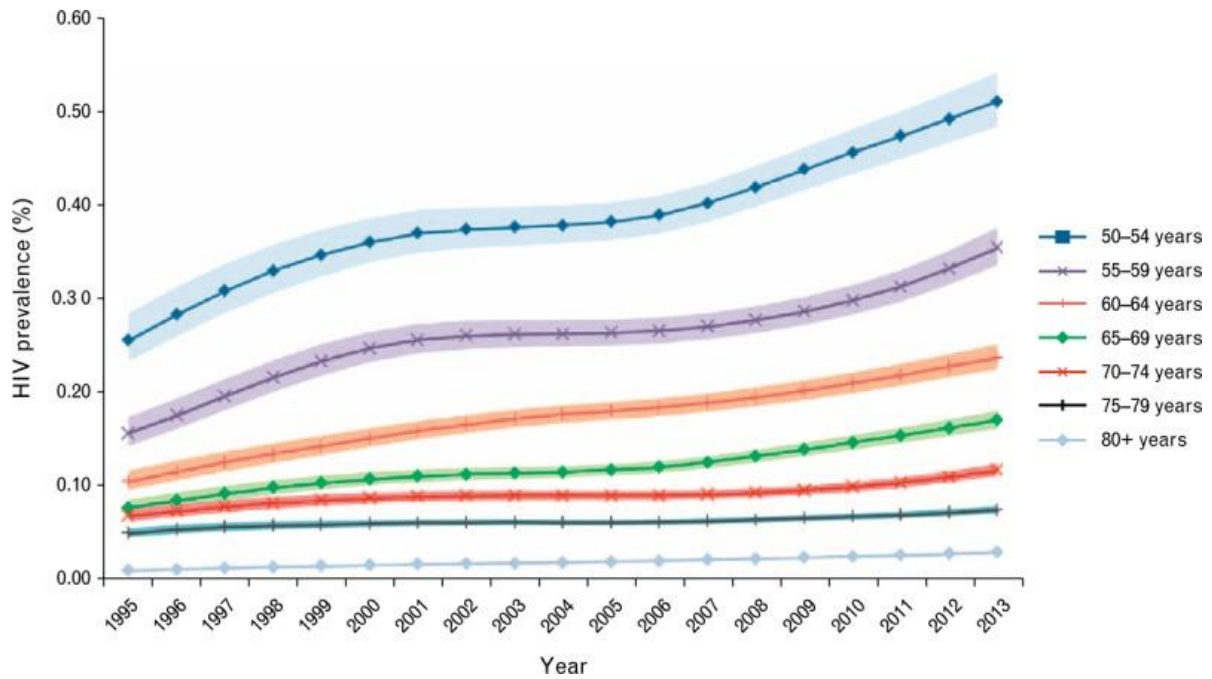
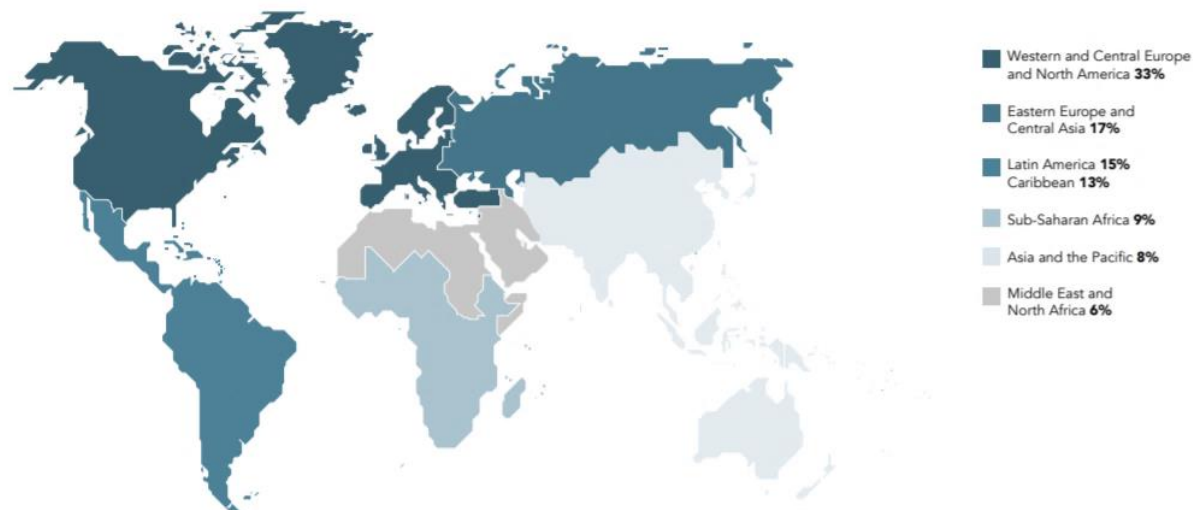


Figure 3 : Prévalence globale du VIH chez les personnes de 50 ans et plus par catégories d'âge entre 1995 et 2013, à travers le monde (4).

En 2015, 47 % des patients américains VIH positifs étaient âgés de 50 ans et plus (soit 454684 personnes), dont 38 % entre 50 et 54 ans, 29 % entre 55 et 59 ans, 18 % entre 60 et 64 ans et 16 % au-delà de 65 ans. Parmi les personnes VIH positives âgées de 55 ans et plus, 95 % étaient au courant du diagnostic, 69 % recevaient des soins liés au VIH, 56 % étaient traitées et 60 % étaient contrôlées sur le plan virologique. En comparaison, dans la population générale, seulement 86 % étaient au courant du diagnostic et 51 % étaient contrôlées sur le plan virologique. Toujours en 2015, 2749 personnes âgées de 55 ans et plus décédèrent du VIH aux États-Unis (3).

En 2013 à travers le monde, 3,6 millions sur 35,6 millions de personnes affectées par le VIH avaient plus de 50 ans. Les chiffres diffèrent selon les régions du monde, et en particulier dans les pays peu ou sous-développés où le taux de patients VIH positifs de 50 ans et plus avoisine plutôt les 10 %, contre 33% en Amérique du Nord ou en Europe Occidentale (3).

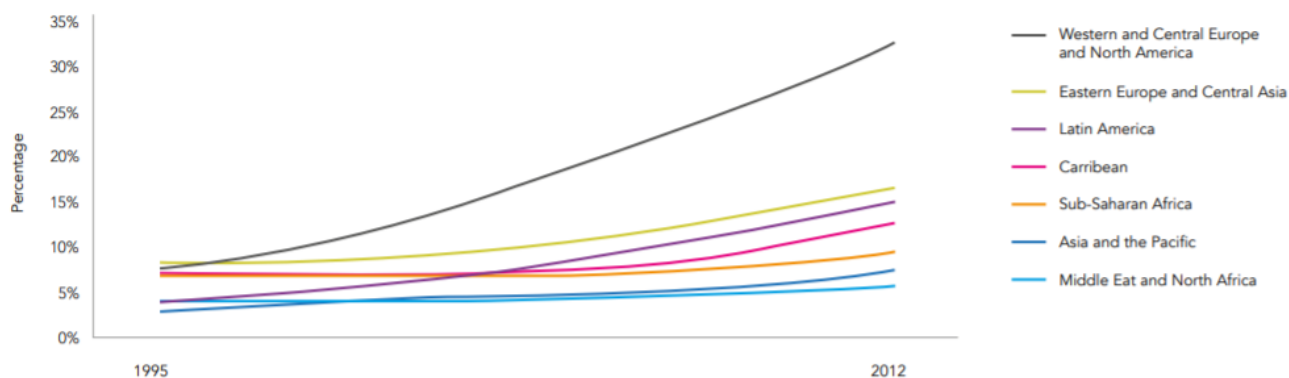
Estimated percentage of the adult population (15 years and over) living with HIV which is aged 50 years or over, by region, 2012.



Source: UNAIDS.

Figure 4 : Pourcentage de patients âgés de 50 ans et plus vivant avec le VIH selon leur répartition géographique (UNAIDS 2012)

People aged 50 years or older, as a percentage of all adults 15 years or older living with HIV, by region, 1995–2012.



Source: UNAIDS 2012 estimates.

Figure 5 : Pourcentage estimé de la population adulte vivant avec le VIH âgée de 50 ans et plus par région (UNAIDS 2012)

Cette proportion tend à augmenter, et ce quelques soient les régions du monde, depuis 2007 et dans les prévisions à venir. Plusieurs facteurs pourraient expliquer cette tendance :

- La diminution de l'incidence du VIH parmi les jeunes adultes déplaçant le fardeau de la maladie vers les âges plus avancés,

- Le fait non-mesuré, et donc souvent négligé, que les personnes âgées de 50 ans et plus présentent également des comportements à risques, au même titre que les plus jeunes.
- Un niveau de dépistage insuffisant chez les personnes âgées de plus de 50 ans, expliqué par une moindre perception du risque de contamination à la fois par les personnes elles-mêmes mais également par les professionnels de santé.

Ainsi en 2018 en France, 42% des contaminations chez les hommes hétérosexuels ont eu lieu chez des personnes âgées de plus de 50 ans, contre 31% chez les femmes hétérosexuels et 15% chez les HSH(6). Les seniors ayant découvert leur séropositivité se différenciaient des plus jeunes par une moindre proportion d’HSH et une proportion plus élevée d’hétérosexuels nés en France (5).

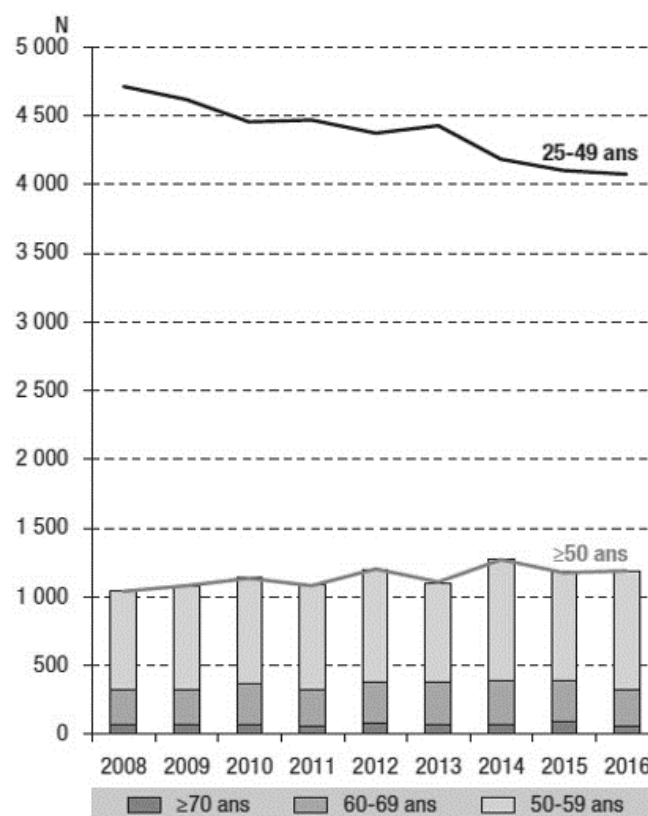


Figure 6 : Évolution du nombre de découvertes de séropositivité VIH chez les seniors et les 25-49 ans, entre 2008 et 2016 en France (DO VIH, données au 30/06/2017, Santé Publique France)

Un modèle de prédiction concernant l'évolution démographique de l'infection par le VIH a été établi aux Pays-Bas, et prévoit un âge médian de la population traitée pour le VIH qui passerait de 43,9 ans en 2010 à 56,6 ans en 2030, avec une proportion de patients âgés de 50 ans et plus qui augmenterait de 28 à 73% sur la même période (7).

3 Evolution de la morbi-mortalité

3.1 Mortalité

Depuis toujours, il existe une grande hétérogénéité dans les taux de mortalité et l'espérance de vie des patients VIH-positifs, qui dépendent de plusieurs facteurs :

- Suppression virologique,
- Nadir du taux de lymphocytes T CD4+,
- Epoque du diagnostic,
- Usage de drogues intraveineuses,
- Co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC).

Historiquement, le pronostic de l'infection par le VIH était grevé par une mortalité quasi-exclusivement liée à la survenue d'évènements classant SIDA.

Mais à l'ère du traitement antirétroviral systématique, le taux de mortalité dans la population VIH-positif diminue et l'espérance de vie augmente de façon globale, rejoignant progressivement celle de la population générale (8), ce d'autant plus en cas de diagnostic précoce, de charge virale négative et lorsque que le taux de CD4 est maintenu au-dessus de 350/mm³ (9). Ces critères sont en effet décisifs depuis toujours dans la prévention de la survenue d'infections opportunistes chez le patient VIH-positif.

Dans la population VIH, la proportion de décès au stade non-SIDA a augmenté durant ces dernières années, bien que la mortalité globale ait diminuée. La proportion de patient VIH positifs au stade SIDA et de décès dus à une maladie liée au VIH décroît d'année en année ; parallèlement, la proportion de décès dus à des causes autre que liées au VIH ou par suicide augmente (10–12).

Depuis l'arrivée des thérapies antirétrovirales, l'usage de drogues intraveineuses, la consommation d'alcool, le tabagisme et les comorbidités non-liées au VIH représentent les principaux facteurs de

risque de mortalité (13). En 2016, dans une population VIH-positive traitée depuis plus de 10 ans par cART, les causes de décès les plus souvent rapportées étaient les cancers non-classants SIDA, les maladies cardio-vasculaires et hépatiques et le SIDA, uniquement chez les patients traités tardivement ou inefficacement. Parmi cette population, les décès de causes cardio-vasculaires sont en première ligne chez les patients les plus âgés (10,11).

En effet, le risque de décès secondaire à une maladie cardio-vasculaire augmente dans cette population, alors qu'il a plutôt tendance à diminuer dans la population générale (14,15). Le taux de mortalité due à une cause cardio-vasculaire a plus que doublé chez les personnes VIH-positives au cours des 20 dernières années (15,16). La présence ou la survenue d'une coronaropathie, d'une fibrose myocardique, d'une insuffisance cardiaque congestive ou encore d'un accident vasculaire cérébral ischémique représenterait 11 à 30 % des causes de décès chez les personnes VIH-positives (11).

3.2 Morbidité

Au cours de la progression de l'infection à VIH dans les pays développés et depuis l'apparition des cART, les comorbidités les plus graves sont passées des événements liés au SIDA à des événements non liés au SIDA. Par exemple, entre 2000 et 2004, dans une large cohorte française de près de 3000 patients, l'incidence du taux d'évènements classants SIDA a diminué de 60 à 20 pour 1000 personnes-années, d'infections bactériennes de 45 à 24 pour 1000 personnes-années, d'évènements psychiatriques de 26 à 14 pour 1000 personnes-années, alors que l'incidence des évènements cardio-vasculaires et des cancers non liés au SIDA est restée stable à 14 et 10 pour 1000 personnes-années respectivement (17).

En effet, la diminution globale de la mortalité a transformé l'infection par le VIH en une maladie chronique, évolutive sur le long-terme, chez une population VIH vieillissante et de plus en plus concernée par des comorbidités non-transmissibles, liées à l'âge (7). Ces comorbidités non-transmissibles sont principalement représentées, chez des patients de plus en plus âgés, par :

- Les maladies cardio-vasculaires (coronaropathie, accidents vasculaires cérébraux, HTA),
- L'ostéoporose,
- L'insuffisance rénale,

- Le diabète de type 2,
- La dyslipidémie,
- Les troubles cognitifs.

Ces comorbidités sont également plus souvent associées entre elles par rapport à la population générale. De façon globale, la prévalence d'une poly-comorbidité (≥ 2 comorbidités) parmi la population VIH-positive est approximativement équivalente à celle des membres de la population générale âgés de 10 à 15 ans de plus (10,11).

D'ici 2030, 84% des personnes vivant avec le VIH pourraient présenter au moins une comorbidité non-transmissible associée à l'âge (contre 28% en 2010), dont 28% avec 3 comorbidités ou plus de façon associée (7).

La présence simultanée de ces comorbidités peut être considérée à juste titre comme constituant un phénotype de fragilité, souvent décrit et associé au vieillissement dans la population générale sous la forme de syndromes gériatriques (20), et constituant un déterminant majeur d'invalidité. Il semble donc exister un phénotype de vieillissement spécifique à la population VIH, certes similaire à la population générale, mais de survenue plus précoce.

L'observation actuelle est donc celle d'une population VIH-positive mieux traitée sur le plan virologique, présentant une espérance de vie de plus en plus longue, mais au prix de la survenue d'un état de poly-comorbidité responsable d'un vieillissement accéléré et de l'apparition précoce d'une fragilité en comparaison à la population générale.

4 Vieillesse et fragilité

4.1 Fragilité : une définition gériatrique

Il existe une redondance chez les êtres vivants qui permet de compenser l'apparition d'une perte de fonction. Cependant, l'accumulation de fonctions déficitaires avec le temps prédispose l'individu au développement d'une fragilité, qui pourrait être définie par une vulnérabilité majorée aux facteurs

de stress, secondaire à un manque de réserve et à une capacité réduite à réagir aux perturbations de l'homéostasie (21).

La fragilité permet ainsi de justifier une différence entre âge physiologique et âge chronologique. Elle est associée avec une morbidité et une mortalité augmentée chez les personnes âgées dans la population générale (22).

En 2001, Fried décrit le phénotype de fragilité comme associant la présence d'au moins 3 des 5 critères suivants (20) : Perte de poids non intentionnelle, asthénie, faible force de préhension, faible vitesse de marche et activité physique réduite. Cette méthode permet une évaluation cohérente et reproductible de la sarcopénie dans les populations âgées. Cependant, elle ne prend pas en compte les aspects neurocognitifs ou psychosociaux. Elle permet tout de même d'identifier de façon solide les patients fragiles, présentant un risque important de chutes, d'hospitalisation, d'invalidité et de décès.

Cette définition reste à ce jour la plus utilisée et la plus reconnue en ce qui concerne l'évaluation de la fragilité dans la population gériatrique en recherche clinique. En revanche, dans le cas de la population VIH positive, elle demeure peu applicable, ne prenant pas en compte de nombreux facteurs spécifiques à l'infection potentiellement impliqués dans l'apparition puis l'installation de la fragilité.

4.2 Fragilité et VIH

Devant l'évolution certaine, durant ces dernières années, de l'infection par le VIH vers une maladie chronique comportant un grand nombre de facteurs de risque, la population VIH semble inévitablement sujette à l'apparition d'un tel phénotype, de façon plus importante que la normale, au fur-et-à mesure du vieillissement. La fragilité est ainsi de plus en plus reconnue comme une condition associée au VIH, mais son évaluation n'était que peu réalisée jusqu'à peu en pratique courante.

Les définitions du concept fragilité et les scores qui l'évaluent se multiplient considérablement dans la littérature, rendant les comparaisons difficiles. Cependant, plusieurs études ont démontré l'incidence élevée de syndromes gériatriques et de phénotypes de vulnérabilité ou de fragilité chez les patients VIH-positifs, qu'ils soient âgés de plus ou moins de 50 ans, par rapport à la population

non infectée (23), à des âges plus précoces et en particulier dans les stades avancés de la maladie (17). L'invalidité (soit la difficulté à réaliser les tâches et activités quotidiennes) qui découle de la fragilité concerne, selon les définitions et les études, 18 à 39% des patients VIH de plus de 50 ans (25,26). Cette tendance semble tout de même diminuer avec l'apparition d'un meilleur contrôle de la maladie virale à travers l'augmentation du taux moyen de lymphocytes T CD4+ et la diminution de la charge virale, et ce de façon indépendante à l'usage de cART (27).

Plusieurs facteurs, spécifiques aux patients VIH-positifs, semblent prédisposer cette population à un excès de fragilité (28) :

- Effets de l'inflammation chronique de l'infection par le VIH (même en cas de contrôle virologique optimal)
- Initiation retardée des cART
- Toxicité des premiers traitements antirétroviraux
- Poly-comorbidité
- Co-infections
- Tabagisme
- Bas niveau socio-économique et éducatif

Un score d'évaluation de la vulnérabilité spécifique à la population VIH-positive a été établi en 2015 : le VACS (Veterans Aging Cohort Study) index, qui inclue certains de ces critères spécifiques comme le taux de lymphocytes T CD4+, la charge virale du VIH, la présence d'une co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC), des marqueurs hépatiques, rénaux et hématologiques, les D-dimères, et le taux de CD14 soluble (29). Initialement décrit comme score prédictif de la mortalité toutes causes à 5 ans, ce score semble également être bien corrélé avec la présence d'une fragilité chez les patients VIH-positifs contrôlés sur le plan virologique (30,31) et pourrait donc être utile en pratique courante pour identifier les individus les plus à risque.

Dans la population VIH positive, la présence d'une fragilité a pour conséquences un risque augmenté de chutes, d'incontinence urinaire, de difficultés dans la gestion des activités quotidiennes, un ralentissement de la marche, des déficits sensoriels (vue, ouïe) et une déficience neurocognitive

(23,32). Elle est également associée, de façon indépendante par rapport aux autres facteurs de risques habituels associés à ces comorbidités, à un risque majoré de maladie cardio-vasculaires, de diabète et d'ostéoporose (33). Elle est donc en elle-même à l'origine de plus de morbidité, d'invalidité, d'hospitalisation et de mortalité, de la même façon que dans la population générale.

Finalement, dans la population VIH, le délai de diagnostic et de prise en charge de l'infection semble également prédictif de la fragilité. En plus des différences causées par une constitution différente ou la présence d'autres comorbidités, il pourrait également exister une différence dans le risque de développer une fragilité entre les patients âgés récemment infectés, les patients atteints d'une infection chronique traités de façon efficace, et les patients diagnostiqués tardivement ou non traités.

Il semblerait donc qu'un vieillissement accéléré pourrait être à l'origine d'une vulnérabilité, puis d'une fragilité accrue dans la population VIH positive. Il pourrait se définir comme une situation dans laquelle le risque d'apparition de comorbidités associé à chaque année supplémentaire de vie augmente plus rapidement que les changements liés à l'âge tels qu'attendus dans la population générale.

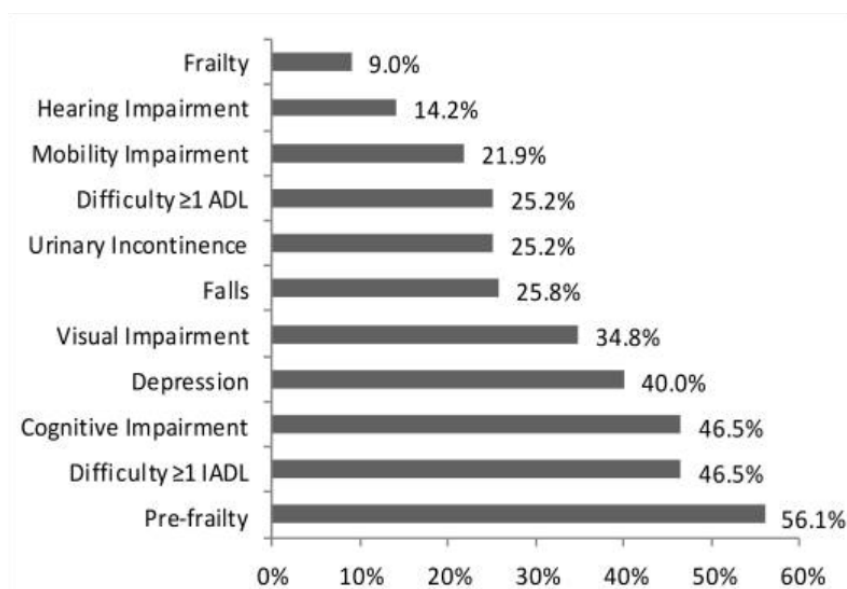


Figure 7 - Fréquences des syndromes gériatriques, d'après Greene et al. (2015)

4.3 Physiopathologie du vieillissement accéléré

4.3.1 Etat pro-inflammatoire et activation lymphocytaire T

Il est maintenant largement et solidement prouvé que de nombreux marqueurs de l'inflammation sont plus élevés chez les personnes VIH-positives traitées en comparaison aux individus non infectés du même âge (34,35). L'association de l'infection par le VIH avec un environnement pro-inflammatoire est décrit depuis le début de l'épidémie, avec des taux plasmatiques augmentés d'IL-6, de TNF- α , de sCD14, de sCD163, de CRP... reflétant une activation chronique du système immunitaire inné. Il a été démontré à plusieurs reprises que la présence d'un état pro-inflammatoire plus marqué dans la population VIH est associée à l'augmentation de la morbi-mortalité. Par exemple, une augmentation du taux d'IL-6, cytokine pro-inflammatoire, serait fortement associée à la mortalité toutes causes confondues, avec des odds ratios beaucoup plus élevés que ceux observés dans la population générale (36). De façon similaire, une activation monocytaire et macrophagique par l'intermédiaire de taux élevés de sCD14 ou de sCD163 sont respectivement associés à un risque accru de décès (37) et un risque accru d'inflammation de l'artère coronaire et d'athérosclérose (38). Il semblerait enfin qu'un taux élevé de réplication virale ne soit pas nécessaire à l'installation de cet état pro-inflammatoire dans la population VIH (39).

La persistance d'une activation lymphocytaire T chronique malgré les traitements semble également participer à la morbi-mortalité dans la population VIH (40–42).

Une des principales hypothèses actuelles à l'origine de cet état pro-inflammatoire chronique serait celle d'une dégradation de l'intégrité de la muqueuse intestinale par le VIH, elle-même à l'origine d'une translocation microbienne intestinale chronique dans la circulation systémique (43). La présence d'une co-infection chronique par le Cytomegalovirus (CMV) pourrait également être impliquée dans ce phénomène (44).

4.3.2 Etat pro-thrombotique et altération endothéliale

Les marqueurs d'hypercoagulation, comme les D-dimères, sont également élevés chez les patients infectés par le VIH sous cART et associés à un risque majoré de morbi-mortalité (45). Le lipopolysaccharide (LPS), marqueur de la translocation microbienne accru dans la population VIH,

semble participer à l'activation du processus de coagulation (possiblement à travers l'expression de monocytes activés par un facteur tissulaire) (46). Ce processus est à l'origine d'une coagulation systémique majorée, de lésions tissulaires et de comorbidités, en particulier cardio-vasculaires (47). Un dysfonctionnement hépatique, souvent présent dans la maladie, entraînant une production altérée de facteurs de coagulation et une diminution de l'élimination du LPS, pourrait également contribuer à ce processus. Enfin, cet état pro-thrombotique est associé à la présence d'une dysrégulation endothéliale secondaire à une stimulation inflammatoire locale anormale, participant également à la majoration du risque cardio-vasculaire.

Une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'infection VIH semble nécessaire afin de mieux aborder ses effets spécifiques sur l'apparition précoce de comorbidités dans la population séropositive.

4.4 Déterminants de la fragilité chez les patients VIH-positifs

4.4.1 Immunosénescence

Dans la population générale, l'immunosénescence semble débiter chez les personnes âgées de 70 ans et plus. Elle correspond à un déclin des compétences immunitaires lié à l'âge, par l'intermédiaire d'altérations dans le fonctionnement global du système immunitaire. Elle est caractérisée par :

- Une diminution du nombre de lymphocytes T CD8+ effecteurs
- Une absence d'expression du CD28, témoignant de lymphocytes T CD8+ sénescents
- Un raccourcissement des télomères et une perte de l'activité télomérase
- Une sécrétion majorée de cytokines inflammatoires (IL-6, TNF α ...)

La conséquence de cette immunosénescence est une diminution du taux de lymphocytes T CD8+ naïfs, une diminution du ratio lymphocytes T CD4+/CD8+, une activation lymphocytaire T globale, une diminution de la prolifération lymphocytaire T et une involution thymique (48).

Cet état d'immunosénescence est associé avec une susceptibilité augmentée aux cancers et maladies infectieuses, une diminution de l'efficacité de la vaccination, une auto-immunité majorée,

une majoration globale ainsi qu'une dysrégulation de l'inflammation à l'origine de dommages organiques bien connus déjà évoqués plus haut (49). Là encore, les co-infections chroniques comme le CMV semblent à l'origine d'une majoration du phénomène d'immunosénescence (44). Elle n'est pas limitée aux patients non contrôlés sur le plan virologique.

Par ailleurs, il semble que les personnes infectées par le VIH chez qui le taux de lymphocytes CD4+ ne se normalise pas malgré les antirétroviraux, sont plus susceptibles de présenter une immunosénescence en comparaison à celles chez qui le taux est restauré (50).

La reconstitution immunitaire des personnes sous cART est souvent incomplète même en cas de négativation de la charge virale. Il en va de même pour le ratio LT CD4+/CD8+ qui reste bas, et qui est associé avec un risque augmenté de comorbidités et de décès (51). Le ratio CD4/CD8 pourrait être utilisé en pratique courant pour identifier les personnes les plus à risque de présenter des comorbidités non liées au VIH.

L'immunosénescence associée à l'infection par le VIH semble ainsi contribuer à long-terme à un déficit immunitaire persistant ainsi qu'à la survenue prématurée de comorbidités liées à l'âge (19,41). Certaines possibilités thérapeutiques sont ainsi à explorer dans les années à venir, comme celles d'augmenter la réponse immunitaire, de booster la production de lymphocytes T naïfs, de restaurer la fonction des populations cellulaires sénescentes ou de supprimer ces cellules dysfonctionnelles afin de mieux contrôler l'immunosénescence et de diminuer l'incidence de ces comorbidités liées à l'âge.

4.4.2 Traitements antirétroviraux et interactions médicamenteuses

Les données de la littérature publiées jusqu'à présent divergent concernant le rôle protecteur ou inducteur des cART dans la population VIH-positive par rapport à l'apparition des comorbidités non-infectieuses et non-liées au VIH. L'exposition prolongée à un traitement par cART a été décrite comme facteur prédisposant de polyopathie dans certains cas (18,52). D'autres données suggèrent à l'inverse que la prescription d'un cART réduirait le risque d'apparition globale de ces complications (53). Cependant, un taux de CD4 inférieur à 350/mm³, souvent favorisé par l'absence de traitement spécifique du VIH, est également prédictif de l'apparition prématurée de comorbidités non-liées au VIH et probablement de façon plus importante. Ainsi, la prescription systématique d'un

cART reste largement recommandée même chez les patients VIH positifs les plus âgés au regard d'une balance bénéfice-risque globale qui demeure tout de même positive.

Par ailleurs, le vieillissement de la population VIH et l'apparition de comorbidités associées de plus en plus nombreuses pose le problème du risque augmenté d'interactions médicamenteuses, phénomène déjà décrit dans la population gériatrique en général, avec cependant certaines spécificités liées aux thérapies antirétrovirales elles-mêmes. Plusieurs cART sont reconnus pour interagir avec les co-médications utilisées dans la prise en charge des comorbidités de cette population vieillissante, soit comme inducteur ou inhibiteur enzymatique, mais aussi comme co-transporteur d'autres drogues. Ces interactions peuvent être à l'origine d'une toxicité, ou à l'inverse d'une perte d'efficacité, des médicaments co-administrés. A l'inverse, les médicaments fréquemment utilisés dans les populations vieillissantes (comme les inhibiteurs de pompe à proton, ou encore les suppléments vitaminiques et/ou minérales) sont également susceptibles d'interférer dans l'absorption des cART et d'en compromettre l'efficacité.

Par ailleurs, les effets secondaires reconnus de ces traitements souvent utilisés dans les populations âgées en général jouent également un rôle dans l'apparition de comorbidités iatrogènes, pourtant déjà favorisées par le vieillissement de la population VIH (par exemple, la corticothérapie inductrice de diabète et de fragilité osseuse). Enfin, ces interactions médicamenteuses sont également augmentées par le déclin fonctionnel organique sous-jacent, qui impacte lui-même la pharmacocinétique et les taux plasmatiques des différentes drogues.

Au total, la présence de comorbidités et de changements physiologiques liés à l'âge prédispose la population VIH vieillissante non seulement à un plus grand risque d'interactions médicamenteuses, mais aussi à l'usage de médicaments inappropriés dans cette situation (34). Toute nouvelle co-prescription devra ainsi être évaluée attentivement.

4.4.3 Comorbidités non infectieuses liées à l'âge

Maladies cardio-vasculaires

Les personnes vivant avec le VIH semblent présenter un risque augmenté de développer une maladie cardio-vasculaire (CV) en comparaison avec la population générale, et ce malgré la présence d'un traitement antirétroviral (14).

L'âge est un des facteurs de risque de maladie CV chronique les plus importants, et ce quelque-soit le statut infectieux des patients. Dans la population séropositive, vieillissante, tous les facteurs de risque CV habituels sont également retrouvés : tabagisme, hypertension artérielle, insulino-résistance, obésité et sédentarité, usage de drogues... Ils sont par ailleurs souvent associés entre eux et leur prévalence est plus élevée que dans la population générale, expliquant ainsi une nette augmentation du risque CV dans la population VIH positive (55).

Dans la littérature, le rôle des cART comme facteur de risque dans le développement de la maladie CV reste un sujet à discussion. Certains traitements antirétroviraux comme les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (dont l'Abacavir) et les inhibiteurs de protéase semblent associés avec un risque CV plus élevé (56–58), mais de nombreux biais existent. Malgré tout, la présence d'un taux de CD4 bas et une charge virale élevée restent associés à un plus grand risque CV (59). La poursuite d'un traitement par cART paraît, là-encore, bénéfique en termes de survenue d'évènements CV par rapport à un patient VIH-positif non traité (53,60).

Enfin, l'infection VIH en elle-même semble être à l'origine d'une augmentation du risque CV chez les patients séropositifs. En effet, une étude récente visant à établir un modèle de projection de l'incidence des évènements CV chez les patients VIH-positifs considère que l'infection par le VIH présente un risque aussi important que la présence d'un diabète dans l'apparition de tels évènements, et qu'elle constitue donc en elle-même un facteur de risque CV à considérer comme majeur (61).

Syndrome métabolique et diabète

Syndrome métabolique dans la population VIH-positive

Le syndrome métabolique est caractérisé par l'association d'une augmentation du périmètre abdominal, d'une hypertension artérielle, d'une intolérance au glucose et d'anomalies métaboliques telles qu'une dyslipidémie. Les principaux facteurs de risque favorisant l'apparition d'un syndrome métabolique dans la population générale sont constitués de l'insulino-résistance, de l'obésité mais aussi de la présence de facteurs génétiques, d'une sédentarité, de l'âge, de modifications hormonales et d'un état pro-inflammatoire (62). La prévalence du syndrome métabolique dans la population séropositive varie de 11,2 à 45,5 % selon les études (63) mais demeure importante, et est en partie responsable de l'augmentation du risque cardio-vasculaire global décrit plus haut.

Le schéma dyslipidémique des patients VIH-positifs est complexe : diminution du cholestérol total, des HDL-c et de l'apolipoprotéine B, réduction de la clairance des LDLc et augmentation de la triglycéridémie (64). Lorsqu'il est étudié précisément, ce profil semble différent de celui décrit dans la population générale, ce qui laisse penser là-encore à une physiopathologie différente, en partie liée à l'infection-même par le VIH (65).

Certains cART sont décrits comme augmentant le risque de dyslipidémie et de syndrome métabolique : l'Efavirenz augmenterait les taux de cholestérol total, de LDL et de HDLc en comparaison à un inhibiteur de l'intégrase (66). Les inhibiteurs de protéase (de première génération, comme l'Indinavir ou le Saquinavir) semblent également à l'origine d'une dyslipidémie majorée (27).

D'autres facteurs sont également responsables d'une augmentation de l'incident du syndrome métabolique dans la population séropositive : délai de l'introduction des cART, présence d'une répllication virale, origine géographique et ethnique, niveau socio-économique ...

Enfin, le syndrome métabolique constitue un facteur de risque majeur vis-à-vis du développement d'un diabète ou de la survenue d'évènements CV dans la population générale comme chez les séropositifs.

Anomalies de la répartition des graisses

L'apparition des premiers cART dans la prise en charge du VIH a été accompagnée d'une modification de la répartition des graisses, sous forme de lipodystrophies associant des phénomènes de lipohypertrophie (accumulation de graisses au niveau cervical postérieur, du tronc, de l'abdomen et viscéral), de lipoatrophie (perte de graisses au niveau du visage et des membres, parfois associée à une accumulation de graisses au niveau du tronc), et d'anomalies métaboliques bien connues (intolérance au glucose, dyslipidémie) (67), en particulier avec certaines classes thérapeutiques comme les inhibiteurs de protéases ou certains inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (Zidovudine, Lamivudine) (68). Plus récemment, avec l'arrivée de nouvelles classes thérapeutiques, la prévalence du phénomène de lipodystrophie a nettement diminué.

Cependant, la prévalence de l'obésité abdominale, et du surpoids, dans le contexte du syndrome métabolique dans la population VIH-positive, se majore (69). L'augmentation de la quantité de tissus adipeux est source de libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-6, ...), de chimiokines, de facteurs de croissance et de protéines du complément (70) qui participent également à l'altération des cellules endothéliales et à l'augmentation du risque CV, mais aussi à l'apparition d'une insulino-

résistance (71). Cette majoration de l'obésité viscérale dans la population VIH-positif actuelle est la conséquence de plusieurs facteurs souvent associés : un âge plus avancé, un meilleur état de santé global, une initiation plus précoce des cART, une moindre prévalence du SIDA et une diminution du nombre d'usagers de drogues intraveineuses.

Paradoxalement, des études récentes ont également prouvé que la présence d'un surpoids chez les homosexuels masculins VIH-positifs à l'introduction du traitement antirétroviral était associée à une meilleure reconstitution immunitaire (72,73). Cependant, la présence d'un excès de tissus adipeux contribue également, avec le temps, à la sarcopénie et à l'accélération de la perte de masse et de force musculaire (74), prédicteurs de l'installation d'une fragilité (75).

Diabète de type 2

Associé à une insulino-résistance et à une dyslipidémie, l'obésité abdominale est également fortement prédictrice de l'apparition d'un diabète de type 2 dans la population VIH-positif (76).

L'implication de la prise d'un traitement cART dans l'apparition d'un diabète de type 2 varie considérablement dans la littérature et un rapport de cause-à-effet n'a pas encore pu être établi.

La présence d'une co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est associée à un plus grand risque d'insulino-résistance et à la survenue d'un diabète de type 2, secondaire à l'augmentation de la synthèse intra-hépatique de TNF α et à la stéatose hépatique souvent associée (78).

L'infection VIH en elle-même est aussi associée à des anomalies endocriniennes, dont une diminution de l'hormone de croissance (GH) qui contribue à l'installation d'une insulino-résistance chez le patient séropositif (79).

Enfin, la présence d'un diabète de type 2 chez le patient séropositif, semble majorer l'inflammation chronique et le risque cardio-vasculaire global (80) par rapport à un patient infecté non diabétique.

Ostéopénie et ostéoporose

La prévalence d'une baisse de la densité osseuse et de l'ostéoporose augmente avec l'âge et la population VIH semble présenter un risque majoré de développer de telles pathologies en comparaison à la population générale du même âge (81). Là-encore, ces anomalies de densité osseuse sont souvent retrouvées à des âges plus précoces chez les personnes VIH-positives (82,83). On retrouve les mêmes facteurs de risque d'ostéopénie ou d'ostéoporose que dans la population

générale (sexe féminin, âge, faible indice de masse corporelle, tabagisme...). Cependant, une charge virale plus élevée apparaît comme un facteur de risque supplémentaire indépendant, spécifique à la population VIH, traduisant un potentiel rôle du VIH lui-même dans la survenue d'une maladie osseuse (84). Par ailleurs, la prévalence du tabagisme étant plus importante dans la population VIH, ce facteur de risque apparaît comme majeur dans la survenue d'une maladie osseuse chez les personnes VIH-positives.

De façon globale, les sujets VIH positifs chez qui le diagnostic d'ostéoporose, défini selon les critères de l'OMS, est affirmé présentent 2,4 fois plus de risque de fracture par rapport à la population saine (84).

Le rôle des cART dans la survenue d'une maladie osseuse est discutable et les conséquences d'un tel traitement sur l'ostéopénie-ostéoporose dans la population VIH positive restent controversées, ce d'autant plus au fur et à mesure qu'apparaissent des antirétroviraux plus récents, avec un profil moins toxique (Tenofovir Alafenamide, Raltegravir, Dolutegravir, ...). Les seules associations significatives rapportées entre risque fracturaire et thérapie antirétrovirale concernent le Tenofovir et les inhibiteurs de protéases (85). Dans certaines études récentes, l'usage d'un cART n'est pas significativement corrélé à l'apparition d'une ostéopénie/ostéoporose (84). Il semblerait que l'initiation d'un traitement par cART soit associée à une perte initiale de 2 à 6% de la densité osseuse de façon globale, mais que cette perte osseuse se stabiliserait après 1 à 2 ans d'antirétroviraux (86,87) ; cette période correspondant également à la présence d'une virémie résiduelle, cette dernière étant probablement également impliquée dans la physiopathologie de la perte osseuse.

Bien qu'il n'y ait que peu d'études dans la littérature sur l'impact des fractures, et en particulier des fractures vertébrales, dans la population VIH positive, elles semblent associées avec une dégradation de la qualité de vie et une limitation fonctionnelle, au même titre que dans la population générale.

Cancers

Depuis l'introduction des cART, la prévalence des cancers classants SIDA (sarcome de Kaposi, lymphome non-hodgkinien, cancer du col utérin) a diminué avec l'amélioration du contrôle virémique, même si elle reste supérieure par rapport à la population générale (88). Cependant, les personnes VIH-positives bien contrôlées virologiquement présentent également un risque majoré de cancers, en particulier les cancers connus pour être secondaires à une inflammation chronique (foie, lymphome Hodgkinien, canal anal) mais aussi du poumon, mélanome, cancer colorectal. Ce

taux de cancer plus élevé est évident, même chez les patients traités efficacement et de longue date, et est fortement corrélé au degré d'immunodéficience (89).

En 2017, le cancer est à l'origine d'environ 10% des décès dans la population VIH traitée. Certaines données semblent montrer que les personnes VIH-positives seraient diagnostiquées de cancers de forme plus agressive et à des stades plus avancés par rapport à la population générale (90).

Les facteurs de risque les plus importants dans le développement de cancers non classants SIDA sont l'âge, le délai par rapport au diagnostic, le tabagisme et les co-infections avec certains virus oncogéniques comme l'Epstein-Barr virus, l'Human Papillomavirus, l'Human Herpes Virus 8 et les virus des hépatites B et C (91). Le spectre des cancers chez les personnes infectées par le VIH étant similaire à celui présent dans la population des transplantés, le déficit immunitaire associé à l'infection pourrait être le principal facteur de risque de cancer dans la population VIH positive (92).

Troubles cognitifs

Durant l'ère pré-trithérapie, les pathologies neurologiques dans la population VIH positive étaient principalement représentées par des complications infectieuses dues au SIDA, sous forme de démence associée au VIH, de myélopathie et de neuropathie périphérique.

Malgré une nette diminution de l'incidence de ces pathologies depuis l'apparition des cART, l'infection par le VIH continue d'être associée avec la présence de troubles neurocognitifs, tels que le HAND (HIV-associated Neurocognitive Disorder) (93), secondaire à une atteinte inflammatoire du système nerveux central sous-cortical et de la substance blanche (94). Ces anomalies sont à l'origine de dysfonctions neurologiques pouvant aller d'une simple atteinte cognitive asymptomatique à la démence associée au VIH, associant une atteinte cognitive mais également comportementale et motrice. Les facteurs de risque de développer une telle démence sont classiques : l'âge, le délai d'introduction du traitement antirétroviral, la présence d'autres comorbidités non liées au VIH, la présence de désordres psychiatriques, la réserve cognitive, et les co-infections avec le VHB ou le VHC (95,96). L'âge semble exacerber significativement le risque de démence dans cette population, le HAND s'associant aux autres causes de démence liées à l'âge présentes comme dans la population générale, telles que la démence vasculaire et la maladie d'Alzheimer. A l'inverse de ces 2 atteintes neurocognitives dégénératives, le HAND lui n'est pas toujours progressif. L'implication d'une potentielle toxicité des cART dans la physiopathologie des troubles neurocognitifs dans la population VIH est, une fois de plus, difficile à définir (97). Cependant, la biodisponibilité des antirétroviraux

probablement réduite au niveau du système nerveux central, peut y expliquer la persistance d'une certaine réplication virale active.

L'atteinte neurocognitive associée au VIH figure parmi les comorbidités non liées à l'infection par le VIH comme celle ayant le plus d'impact sur l'apparition d'une vulnérabilité et de la fragilité (98).

Insuffisance rénale

Avant l'ère des des cART, la néphropathie associée au VIH (HIVAN) était décrite principalement dans la population séropositive Afro-américaine comme une forme agressive de glomérulosclérose segmentaire et focale provoquée par la présence d'une réplication virale intra-rénale à l'origine de l'une des principales causes d'insuffisance rénale, et évoluant rapidement jusqu'au stade terminal. Avec l'utilisation généralisée des cART, l'HIVAN est de plus en plus rare parmi les populations ayant accès aux soins, et l'insuffisance rénale chronique liée au VIH s'inscrit maintenant dans le spectre des comorbidités non-liées au VIH (99). Néanmoins, les données disponibles suggèrent que l'infection par le VIH et la néphrotoxicité de certains cART, en particulier avec le Tenofovir, continuent de contribuer au risque accru de maladie rénale chronique chez les personnes infectées par le VIH par rapport à la population générale (100,101). Le vieillissement, l'hypertension, le diabète sucré, la co-infection par le virus de l'hépatite C représentent les autres facteurs de risque associés à l'apparition d'une insuffisance rénale dans la population VIH positive. L'activation immune et l'inflammation chroniques ainsi que l'immunosénescence, participent également à l'atteinte rénale dans cette population de façon plus spécifique (102).

L'expérience clinique a montré que les personnes infectées par le VIH présentent souvent un ou plusieurs facteurs de risque concomitants de néphropathie chronique. L'effet cumulatif des multiples facteurs de risque sur le développement de l'insuffisance rénale chronique est d'autant plus important dans cette population.

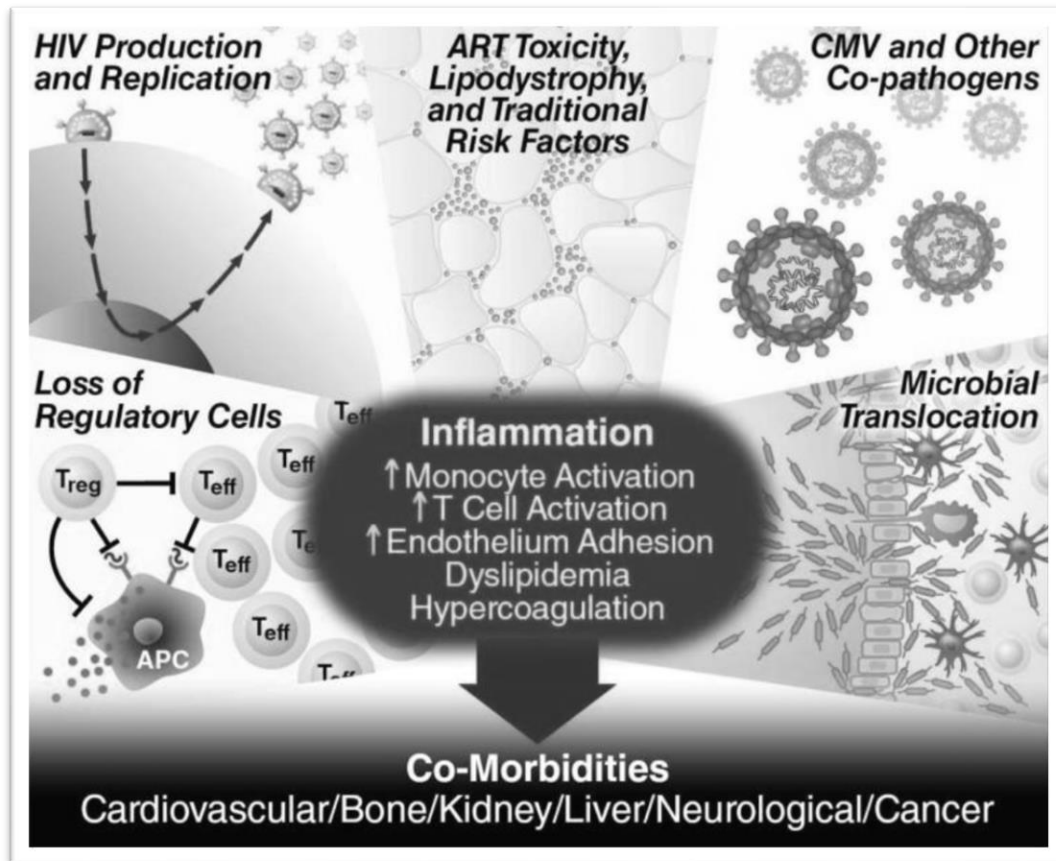


Figure 8 : Causes et conséquences de l'inflammation associée au VIH (103)

5 Nouvelles perspectives de prise en charge

La plupart des personnes vivant avec le VIH présentent de nos jours une bonne réponse virologique et immunologique à la thérapie antirétrovirale et, en tant que telles, sont beaucoup moins susceptibles de développer le SIDA ou de mourir de causes directement liées au VIH.

Le nombre croissant de personnes de plus en plus âgées infectées par le VIH expose cette population à un risque de maladies et de syndromes traditionnellement associés à des âges plus avancés. En conséquence, les personnes infectées par le VIH pourraient bénéficier d'un dépistage plus précoce et d'interventions préventives visant à prévenir l'apparition de ces comorbidités non infectieuses liées à l'âge. Une approche agressive du dépistage, du diagnostic et du traitement de ces comorbidités est justifiée dans le cadre de la prise en charge de routine pour les patients infectés

par le VIH. Ce dépistage devrait commencer à un âge beaucoup plus précoce pour cette population que pour les personnes non infectées par le VIH, éventuellement au moins 10 ans plus tôt, impliquer un travail collaboratif multidisciplinaire (infectiologues, gériatres mais aussi cardiologues, néphrologues, neurologues, oncologues...) et nécessiter l'établissement de services hospitaliers ou non dédiés. L'établissement de recommandations de prise en charge globale spécifique à la population VIH-positif âgée est également nécessaire, à l'exemple des recommandations américaines proposées par l'*American Academy of HIV Medicine* en association avec l'*American Geriatrics Society*.



OBJECTIFS DE L'ETUDE

La fréquence élevée des cancers et des maladies cardio-vasculaires, neurocognitives et osseuses et les résultats d'études déjà réalisées chez les patients dont la médiane d'âge se situe entre 40 et 50 ans sont en faveur de l'hypothèse d'un vieillissement précoce.

Les différents organes ou ensemble d'organes touchés par le vieillissement (en particulier cutané peu étudié jusqu'à présent, musculaire, neurocognitif et osseux) doivent être décrits de manière plus précise au sein de cette population et pourraient être comparés, lorsqu'elles sont disponibles, aux données correspondantes de la population générale de même âge et même sexe.

Il est important de préciser les mécanismes à l'origine de ce phénomène de vieillissement accéléré, en particulier s'ils impliquent des facteurs modifiables (tabagisme, traitement antirétroviraux, facteurs nutritionnels notamment). Les systèmes cutané, musculaire, neurocognitif et osseux pourraient présenter une physiopathologie et des facteurs déterminants du vieillissement communs ; l'étude concomitante de ces organes semble donc pertinente.

Les objectifs de cette étude sont les suivants :

- Etudier les marqueurs de vieillissement cutané, musculaire, neurocognitif et osseux dans la population VIH, et les comparer aux abaques de la population générale équivalente (même âge, même sexe) disponibles dans la littérature.
- Etudier les corrélations présentes entre marqueurs du vieillissement de la peau, de l'appareil locomoteur, des fonctions cognitives et du tissu osseux chez les patients infectés par le VIH.
- Etudier l'impact de l'état nutritionnel et d'autres facteurs cliniques, biologiques ou virologiques possiblement déterminants, et modifiables, sur le vieillissement cutané, locomoteur, neurocognitif et osseux.

ORIGINAL ARTICLE

DETERMINANTS OF SKIN, MUSCLE, NEUROCOGNITIVE AND BONE AGING DURING HIV-INFECTION : THE SIMBAD STUDY

Index des figures et tableaux

Table 1 – Characteristics of SIMBAD study participants compared to the rest of the Aquitaine cohort participants under follow-up in the study sites in 2012-2013.....	38
Table 2 - Distribution of neurocognitive test results in SIMBAD study participants compared to the theoretical mean according to age-specific norms of the general population	41
Table 3 – Summary of results from multivariable linear regression models	44
Table 4 - Multivariable linear regression models between the Mediterranean diet score and aging markers	44
Table 5 - Description of the 5 aging variables.....	52
Table 6 - Comparison of bone marker measurements with normative values of the charts of the general population of the same sex and Same Age	53
Table 7 - Comparison of Muscle Marker Measurements with Normative Values of General Population Counts of Same Sex and Same Age.....	53
Table 8 - Univariate linear regressions according to the test of Five times Sit-to-Stand test (centered-reduced variable)	54
Table 9 - Univariate linear regressions according to the Femoral neck BMD (centered-reduced variable)	55
Table 10 - Univariate linear regressions according to the Verbal fluency test (centered-reduced variable).....	56
Table 11 - Univariate linear regressions according to Wechsler codes (centered-reduced variable)	57
Figure 1 – Distribution of bone mineral density results in SIMBAD study participants compared to the theoretical mean according to age specific norms of the general population.....	39
Figure 2 - Distribution of locomotor test results in SIMBAD study participants compared to the theoretical mean according to age specific norms of the general population.....	40
Figure 3 - Matrix of Pearson correlations between the 5 main aging markers.....	42
Figure 4 - Venn diagram of alterations according to the median of each of the main aging markers.....	58

6 Abstract

Objectives

To assess skin, muscular, neurocognitive and bone aging markers in well-treated HIV-positive patients, compare them to that of the general population and seek to determine common mechanisms involved.

Design

The Skin, Muscle and Bone Aging Determinants (SIMBAD), a cross-sectional study from the ANRS-CO3 Aquitaine observational cohort. Patients were consecutively included between May 2012 and December 2013.

Methods

Aging markers were evaluated by functional tests (Among others, Five-times Sit-To-Stand for locomotor function, Rey figure and Trail-making test for neurocognitive impairment, Bone Mineral Density (BMD) for bone disorders and Ur/Ue-ratio for skin properties), then compared to the general population of same age and sex when data were available in literature. Regression models were used to determine the association between alterations in these 4 domains and common causal factors.

Results

Of 109 patients, 94% had undetectable viral load, 79,8% were men and median age was 51,6 years (interquartile range 46,6-61). Femoral neck BMD was lower for male patients <50, 50-60 and ≥ 60 years-old ($0,763\text{g/cm}^2 \pm 0,098$ standard-deviation ($p < 10^{-4}$), $0,733 \pm 0,101$ ($p < 10^{-4}$) and $0,728 \pm 0,111$ ($p < 10^{-2}$) respectively) but not for women. No difference was found for Five-times Sit-to-Stand-test, except for women who were slower ($8\text{sec} \pm 1,9$ SD, $p < 0,05$). Rey Figure and Trail-Making B-test results were lower in patients <55 years-old ($p < 0,05$ for both). In multivariate analysis, only older age was systematically and independently associated with altered locomotor and neurocognitive functions. No association was found between a well-conducted Mediterranean diet and aging markers.

Conclusion

Our patients seem little affected by bone, skin, locomotor and neurocognitive aging, in a non-homogeneous way, and without repercussion on their overall abilities.

Key Words

HIV (Human immunodeficiency virus) – Aging - Functional Impairment – Frailty

7 Article

Introduction

The widespread introduction of combination antiretroviral therapy (cART) has clearly increased global survival of HIV-infected patients thanks to better virological and immunological control (1). AIDS-related illnesses are no longer the primary causes of death. People living with HIV now achieves life expectancy approaching that of the general population and lives in an older age (2). However, the prevalence of age-related non-infectious comorbidities has newly emerged, including cardiovascular disease, kidney disease, malignancy, cognitive impairment and bone disorder, and remains higher than that of the general population (3).

The development of non-HIV-related comorbidities can partially be explained by traditional risk factors including « normal » aging of HIV-infected people, gender, genetic or environmental factors. Potential additional specific risk factors in this population included toxicity of cART and other medication, prior immunosuppression, more smoking, and more drug consumption among HIV positive persons (4). Aging and HIV infection have also been associated with immunosenescence, represented by a deterioration of the immune system, especially T-cell dysfunction associated with chronic activation and secretion of pro-inflammatory molecules (5). Immunosenescence is thus, among others, at the origin of a persistent inflammatory state and has been related with an increased risk of morbidity and mortality in well-treated HIV patients, and at a younger age in comparison of the general population, suggesting that individuals with HIV suffer from accelerated aging (6,7).

HIV infection has transitioned from a progressive and often terminal illness to a chronic manageable disease (8). With this new definition comes new and additional challenges and a need to incorporate management of age-related, non-AIDS illnesses (9). A better understanding of these comorbidities as aging markers is necessary in order to optimize global health care in an aging HIV-infected population and prevent disability and frailty associated with them (10,11). Geriatricians define frailty as a biologic syndrome of decreased reserve and resistance to stressors, resulting from cumulative declines across multiple physiologic systems, and causing vulnerability to adverse outcomes (12).

We assessed skin, muscular, neurocognitive and bone aging markers in a cohort of treated patients with HIV-1 infection and compared them to that of the general population with same sex and same age. We also evaluated the agreement between these different markers and sought to determine the common mechanisms at the origin of these ageing markers in a well-treated HIV positive

population. Finally, we sought to know whether the respect of a Mediterranean-type diet could influence the appearance of markers of locomotor, neurocognitive or bone aging.

Methods

Study population

Patients over 18 years included in the ANRS CO3 Aquitaine Cohort – a prospective hospital-based cohort of HIV-1-infected patients in south-western France – were enrolled in this cross-sectional SIMBAD (Skin, Muscle and Bone Aging Determinants) study, a substudy of TISSOS study conducted in our center a few years ago (13). Patients with hepatitis C virus co-infection were not included. The study protocol was approved by the local ethic committee, and all patients provided written informed consent.

Inclusion was performed between May 2012 and December 2013. At inclusion, the patients underwent standardized neurocognitive and functional locomotor tests, a bone mineral density (BMD) and skin evaluation as described below.

Definition of aging markers

Locomotor function was evaluated using 3 clinic tests: “Timed up and Go”-test, “One leg standing with eyes closed”-test and “Five times Sit-To-Stand”-test. Neurocognitive impairment was traced by the evaluation of several cognitive functions, performed by trained psychologists according to standardized procedures: language (verbal fluency test), speed and flexibility of execution (Rey Figure and Trail-making Test) and psychomotor speed (Wechsler codes). Skin was evaluated in 42 subjects using measurement of the Ur / Ue ratio with Dermal Torque Meter®, concerning skin extensibility and elasticity. Finally, bone disorders were estimated through evaluation of BMD by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). Of all these aging markers, only “Five times Sit-To-Stand”-test, Verbal fluency test, Wechsler codes, Femoral neck BMD and Ur/Ue ratio were kept for further analyses.

Aging markers were defined relative to expected values in the general population as follows. For locomotor aging, beyond 2 standard deviations of the expected mean in the general population of the same sex and age (14). For bone disorders, the presence of osteoporosis or osteopenia densitometric defined by a T-score <-2.5 and <-1 respectively (T-score being defined as the number of standard deviations from the expected mean in the general population between 30 and 39 years). The presence of a neurocognitive impairment was defined by a performance of at least one standard

deviation below the expected mean in the general population of the same age and educational level, in at least two different cognitive domains (15).

Statistical analysis

Comparison of the distribution of measurements with the general population

The measurements of aging markers thus obtained for each participant were compared with the normative values of the abacuses of the general population to determine the presence of an alteration. For neurocognitive tests, only Rey figure and Trail-making test were compared, assessing attention and mental flexibility, and whose use has already been validated in HIV-population (16). These analyzes were stratified by age and sex. The appropriate tests for comparison to a theoretical distribution were used (Khi²-tests for proportion comparisons, Student-tests for mean comparisons, Wilcoxon-tests for distribution comparisons).

Correlation between aging markers

Pearson's correlation model was used to better understand the correlations between the 5 main aging markers, 1 by 1. In this model, the higher the values of Femoral neck BMD, Wechsler codes, Verbal fluency test and Ur/Ue ratio, the better the test performance was. For the Five times Sit-To-Stand, the lower the duration of the test, the better the test performance was. A $p < 0.05$ means that there was a significant correlation between 2 markers.

Association between causal factors and each aging marker

Initially, association between each parameter of locomotor function, neurocognitive, bone and skin interest and potential causal factors (such as age, sex, lipodystrophic syndrome, body composition with body mass index (BMI) and lean mass index, viral load, CD4 + nadir or last CD4 + count, smoking, ART treatment, anti-osteoporotic treatment, 25OH vitamin D3 level and vitamin D supplementation) was tested by a linear regression model. Then, the following variables were conserved systematically in the multivariable model, regardless of their significance in univariate analysis: 25OH-vitamin D3, age, sex, BMI, smoking. Additional adjustment variables were selected for the multivariate model if they were significant in univariate analysis.

Association between nutritional status and aging markers

The nutritional regimen of each participant was evaluated by the establishment of the adherence score to the Mediterranean diet established by Sofi and al. in 2014 (17). The appropriate tests for

comparison were used (Khi2-tests for proportion comparisons, Student-tests for mean comparisons and Wilcoxon-tests for distribution comparisons) to look for a correlation between the Mediterranean diet score, dichotomized according to the median, and the different aging markers (locomotor, neurocognitive and bone). These analyses were stratified by using age, sex, BMI, smoking and vitamin D level.

Results

Patient characteristics

Of about 3000 patients followed in the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 109 patients were included in the SIMBAD study, of whom 94 (93,1%) had undetectable viral load. Characteristics at inclusion are shown in Table 1. Median age was 51,6 years (IQR 46,6-61) and 79,8% were men. Patients were diagnosed with HIV seropositivity since a median time of 17.1 years (IQR 12.5;21.3). 105 patients were treated with antiretroviral therapy, including 80 on combined therapy. The median last CD4+ T-cell count was 538 cells/mm³ (IQR 441-729) and 17,4% were CDC stage C.

Compared with the rest of the Aquitaine cohort, SIMBAD participants were older ($p < 10^{-4}$), more frequently male homosexuals ($p < 10^{-4}$). They were more often on antiretroviral treatment ($p = 0.0342$), had a longer duration since the first reported seropositivity ($p = 0.0269$), and viral load was significantly lower. There was no difference in the CD4+ T-cell count and the CDC (Center for Disease Control) classification.

Characteristics	SIMBAD participants		Rest of the Aquitaine cohort participants		p
	N=109		N=2966		
Age (years), n	109		2966		
Mean (ET)	53.6	(9.4)	48.9	(10.8)	<0.0001
Median (Q1;Q3)	51.6	(46.6;61.0)	48.8	(42.3;54.8)	
Extent [min-max]	[34.2-79.6]		[18.3-88.7]		
Sexe, n (%)					0.1928
Male	87	(79.8)	2143	(72.3)	
Female	22	(20.2)	820	(27.6)	
Transgender	0	(0.0)	3	(0.1)	
Transmission risk group, n (%)					<0.0001
Homo/Bisexual	70	(64.2)	1248	(42.1)	

Characteristics	SIMBAD participants		Rest of the Aquitaine cohort participants		p
	N=109		N=2966		
Heterosexual	31	(28.4)	1043	(35.2)	
Drug users	4	(3.7)	413	(13.9)	
Others	4	(3.7)	262	(8.8)	
CDC classification, n (%)					0.4998
A	66	(60.6)	1632	(55.0)	
B	24	(22.0)	712	(24.0)	
C	19	(17.4)	622	(21.0)	
Duration since first reported seropositivity (years), n		109		2964	0.0269
Mean (ET)	16.9	(5.7)	15.1	(7.9)	
Median (Q1;Q3)	17.1	(12.5;21.3)	15.8	(8.2;21.9)	
Extent [min-max]		[4.3-27.4]		[0.0-31.6]	
ARV treatment, n (%)					0.0342
2 NRTIs + PI/r	35	(32.4)	1286	(44.8)	
2 NRTIs + NNRTI	32	(29.6)	813	(28.3)	
Other cART	13	(12.0)	226	(7.9)	
ART non cART	25	(23.1)	438	(15.2)	
No treatment	3	(2.8)	110	(3.8)	
Missing data	1	(.)	93	(.)	
Undetectable HIV viral load, n (%)					0.0107
No	7	(6.9)	487	(16.4)	
Yes	94	(93.1)	2479	(83.6)	
Missing data	8	(.)	0	(.)	
Last CD4+ count (cells/mm3), n		109		2960	
Mean (ET)	588	(217)	608	(290)	0.3350
Median (Q1;Q3)	538	(441;729)	581	(419;760)	
Extent [min-max]		[196-1324]		[0-2449]	
CD4+ nadir (cells/mm3), n		85		2130	
Mean (ET)	279	(163)	286	(169)	0.6999
Median (Q1;Q3)	253	(168;389)	270	(175;371)	
Extent [min-max]		[5-775]		[1-1711]	

Table 1 – Characteristics of SIMBAD study participants compared to the rest of the Aquitaine cohort participants under follow-up in the study sites in 2012-2013

Comparison of the distribution of aging markers with the general population

Concerning distribution of bone mineral density, spine BMD was significantly lower in men under 60 ($1\text{g}/\text{cm}^2 \pm 0,095$ standard deviation ($p < 10^{-4}$) for age < 50 and $0,976\text{g}/\text{cm}^2 \pm 0,118$ SD ($p = 0,0017$) for age 50-60, Figure 1 and Table 6 in Supplementary figures) compared with the general population and significantly higher in women regardless of age ($0,974\text{g}/\text{cm}^2 \pm 0,140$ SD ($p = 0,0453$)). For femoral neck BMD, results were significantly lower in men regardless of age ($0,763\text{g}/\text{cm}^2 \pm 0,098$ SD and $0,733\text{g}/\text{cm}^2 \pm 0,101$ SD ($p < 10^{-4}$ for both) for ages < 50 and 50-60 respectively, and $0,728\text{g}/\text{cm}^2 \pm 0,111$ SD ($p = 0,0074$) for age ≥ 60). Finally, hip BMD was significantly lower in men < 50 ($0,971\text{g}/\text{cm}^2 \pm 0,102$ ($p = 0,0264$)). There were no significant differences for women in femoral neck or hip BMD compared with the general population T-score.

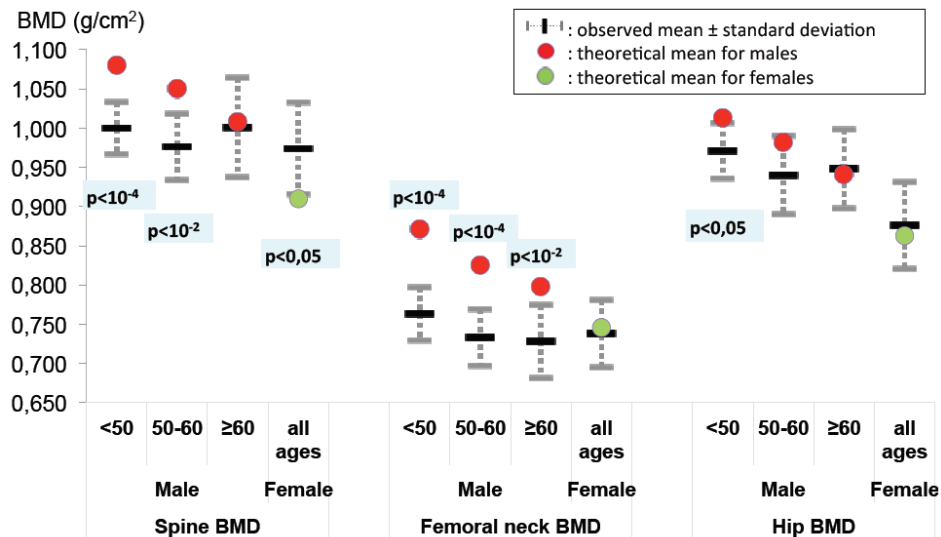


Figure 9 – Distribution of bone mineral density results in SIMBAD study participants compared to the theoretical mean according to age specific norms of the general population

Regarding locomotor tests, duration of Timed Up and Go test was significantly longer in male subjects under 60 ($5,2$ seconds $\pm 0,5$ SD ($p < 10^{-4}$) when < 50 , $5,8$ seconds $\pm 1,6$ SD ($p = 0,0073$) between 50 and 60, Figure 2 and Table 7 in Supplementary figures) compared with general population of same sex and age. No difference was found for male subjects in the Five times Sit-To-Stand test. Female subjects were significantly more successful for these 2 tests compared with general population (6 seconds $\pm 1,1$ SD ($p = 0,004$) for the Timed Up and Go test, and 8 seconds \pm

1,9 SD ($p = 0,0464$) for the Five times Sit-To-Stand test). Duration of the One leg standing with eyes closed test was significantly lower in men under 50 (22 seconds \pm 16,3 SD ($p < 10^{-4}$)), whereas no difference was found in older men or women.

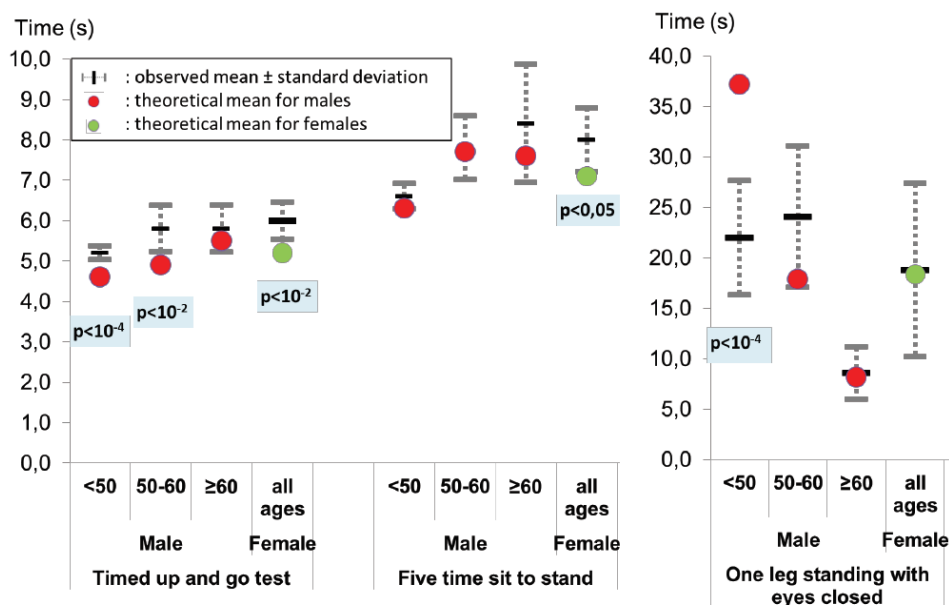


Figure 10 - Distribution of locomotor test results in SIMBAD study participants compared to the theoretical mean according to age specific norms of the general population

With regards to the neurocognitive tests, subjects under 55 had a significantly lower success in copying Rey figure in an immediate or delayed way (respectively $p = 0,002$ and $p = 0,021$, Table 2) compared to general population of same sex and age. In the Trail-making test, subjects under 55 also did significantly less good in test B ($p = 0,026$). No difference was found regarding study level in this last test.

Tests	Age	Education level	N	Observed proportion (%)	Theoretical proportion (%)	p
Rey figure (copy) > 16th centile	<55		63	19 (30.1)	(16.0)	0.002
	≥55		39	16 (41.0)	(16.0)	<10⁻³
Rey figure (delayed recall) > 16th centile	<55		64	17 (26.6)	(16.0)	0.021
	≥55		39	10 (25.6)	(16.0)	0.101

Tests	Age	Education level	N	Observed proportion (%)	Theoretical proportion (%)	p
Trail-Making Test A > 16th centile	<55	-	65	10 (15.4)	(16.0)	0.892
	≥55	No college diploma	27	9 (33.3)	(16.0)	-
		College diploma	10	5 (50.0)	(16.0)	-
Trail-Making Test B > 16th centile	<55	-	65	17 (26.2)	(16.0)	0.026
	≥55	No college diploma	25	5 (20.0)	(16.0)	-
		College diploma	10	3 (30.0)	(16.0)	-

Table 2 - Distribution of neurocognitive test results in SIMBAD study participants compared to the theoretical mean according to age-specific norms of the general population

Correlation between aging markers

In our population regarding cognitive impairment, the higher the values of the Verbal fluency test were, the higher the values of the Wechsler codes test were (correlation coefficient $r = 0.47$, $p < 10^{-4}$, Figure 3). Otherwise, the higher the values of the Wechsler codes test were (in the cognitive panel), the lower the values of Timed Up and Go test (in the locomotor panel) were ($r = -0.31$, $p = 0.0014$). Finally, the higher the Verbal fluency test results were (in the cognitive panel), the higher Ur/Ur ratio (in the skin panel) were ($r = 0.36$, $p = 0.0271$). They were no other significantly correlation between others aging markers although Five times Sit-To-Stand test results and Femoral neck BMD ($r = 0.18$, $p = 0.08$) seemed quite related, but not significantly.

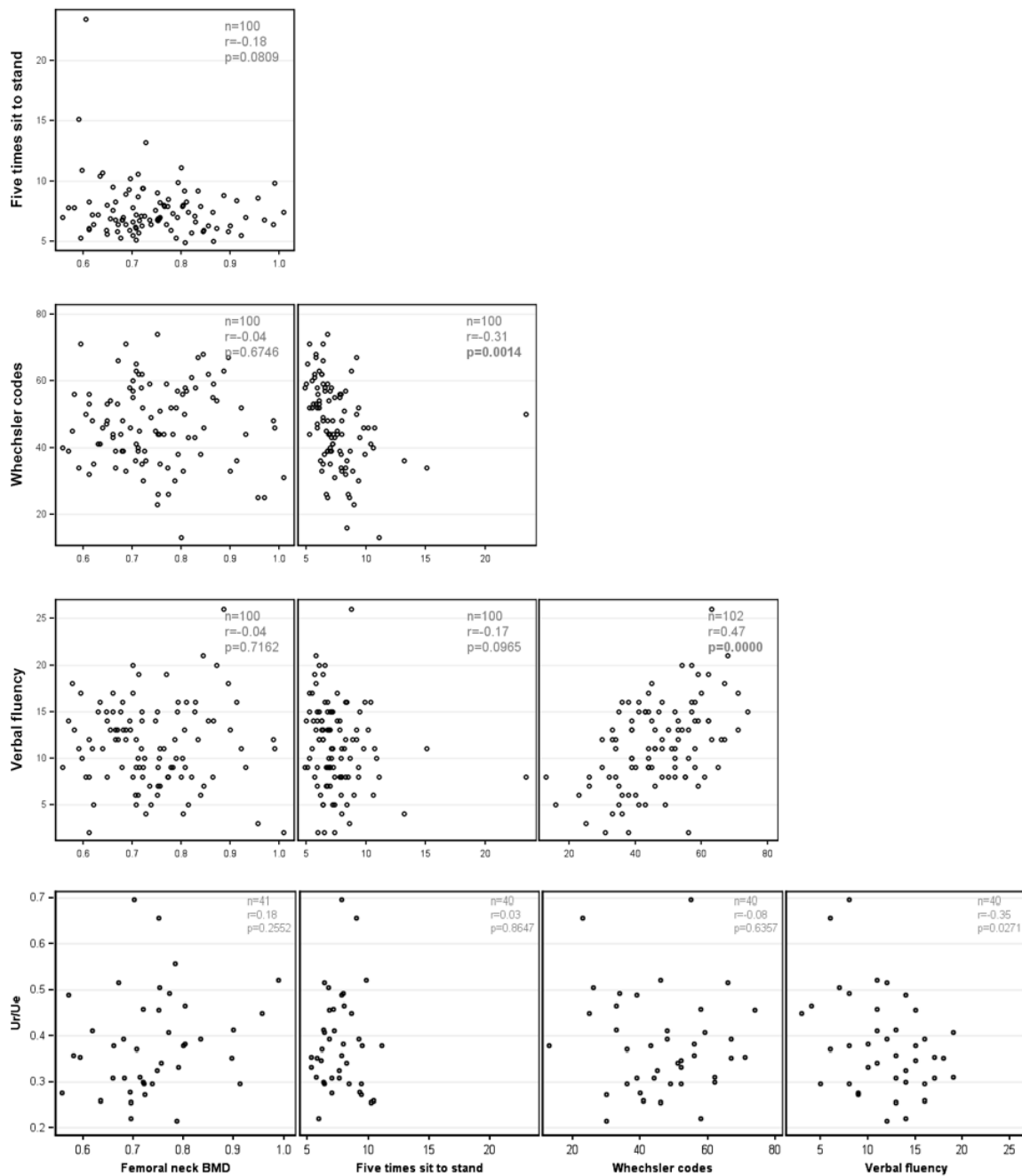


Figure 11 - Matrix of Pearson correlations between the 5 main aging markers

Association between possible determinant variables and aging markers

In univariate analyses, Five times Sit-To-Stand test duration was significantly associated in a positive way with age ($p=10^{-4}$), HTA ($p=0.01$) and anti-osteoporotic treatment ($p=0.034$) and negatively with lean mass index ($p=0.02$, Table 6 in additional figures). Femoral neck BMD was also significantly associated with age ($p=0.034$), lipoatrophy ($p=0.0005$), anti-osteoporotic treatment ($p=0.03$) and non-combined ART versus cART ($p=0.015$) but in a negative way. Femoral neck BMD was positively and significantly associated with lean mass index ($p<10^{-4}$) and BMI ($p<10^{-4}$, Table 7 in Supplementary figures). In the neurocognitive panel, Verbal fluency test results were significantly associated with age ($p=0.043$) and BMI ($p=0.034$) in a negative way and with lipoatrophy ($p=0.26$, Table 8 in Supplementary figures) in a positive way. Finally, Wechsler codes results were significantly associated with age ($p<10^{-4}$, Table 9 in Supplementary figures) in a positive way.

In multivariate analyses, all aging markers were negatively and significantly associated with age except for Femoral neck BMD and Ur/Ue ratio (Table 3). Female sex was significantly associated with lower skin elasticity ($p=0.0236$); and lean mass index with better Femoral neck BMD and Five time Sit-To-Stand test results ($p=0.0254$ and 0.0281 respectively). Presence of lipoatrophy was associated with lower Femoral neck BMD and better Verbal fluency test results ($p=0.0089$ and 0.0409 respectively). Type of ART was only significantly associated with lower Femoral neck BMD ($p=0.0249$), nadir of CD4+ with better Wechsler codes results ($p=0.0267$) and viral load undetectability with better Verbal fluency test results ($p=0.0444$).

Explanatory variables	Dependent variables									
	Femoral neck BMD		Five times sit-to-stand test		Psychomotor speed (Wechsler codes)		Verbal Fluency Test		Ur/Ue ratio	
	Beta	p-value	Beta	p-value	Beta	p-value	Beta	p-value	Beta	p-value
Age (years)	-0.012	0.2570	-0.037	0.0010	-0.038	0.0003	-0.024	0.0284	0.0026	0.18
Sex (female vs male)	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.763	0.0236
Lean mass index (kg/m ²)	0.345	0.0254	0.354	0.0281	-	-	-	-	0.063	0.122
Lipo-atrophy										
No	0	0.0089	-	-	-	-	0	0.0409	-	-
Yes	-0.546		-		-		0.443		-	
Type of ART										
cART	0		-		-		-		-	
ART, no-cART	-0.473	0.0249	-		-		-		-	
Naive	0.971		-		-		-		-	

Explanatory variables	Dependent variables									
	Femoral neck BMD		Five times sit-to-stand test		Psychomotor speed (Wechsler codes)		Verbal Fluency Test		Ur/Ue ratio	
	Beta	p-value	Beta	p-value	Beta	p-value	Beta	p-value	Beta	p-value
CDC stage										
Stage A	-		0		-		-		-	
Stage B	-	-	-0.445	0.0541	-	-	-	-	-	-
Stage C	-		-0.518		-		-		-	
Nadir (/mm ³)	-		-	-	0.002	0.0267	-	-	-	-
Viral load undetectability										
No	-		-	-	-	-	0		-	-
Yes	-	-	-	-	-	-	0.766	0.0444	-	-
Smocking	-	-	-	-	-	-	-	-		0.231

Table 3 – Summary of results from multivariable linear regression models. Vitamin D, age, sex, BMI and smocking are forced into all multivariable models.

Association between nutritional status and aging markers

There was no significant association found between the Mediterranean diet score and the presence of any of aging markers (Femoral neck BMD (p=0.5032, Table 4), Five times sit-to-stand test (p=0.6276), the Wechsler codes (p=0.1546) or Verbal Fluency test (p=0.7935)) in multivariate analysis and stratified by using age, sex, BMI, smocking and vitamin D level.

Aging markers	Estimation coefficient	Standard deviation	p-value
Femoral neck BMD	-0.0252	0.0375	0.5032
Five times Sit-To-Stand test	-0.0199	0.0408	0.6276
Psychomotor speed (Wechsler codes)	0.0525	0.0365	0.1546
Verbal Fluency test	0.0100	0.0380	0.7935

Table 4 - Multivariable linear regression models between the Mediterranean diet score and aging markers

Discussion

In this assessment of aging markers in 109 successfully treated HIV-positive patients, we found that test results differed significantly from the charts of the general population of the same age and sex for spine and femoral BMD, Timed Up and Go test and neurocognitive tests towards poorer performances, and especially for men. Nonetheless, it's important to insist on the fact that mean differences were modest and seemed to attenuate with increasing age for all performance domains (BMD, locomotor and neurocognitive) in men in our cohort.

Many reviews available in the literature (18,19) report an earlier and probably accelerated aging in the HIV-positive population compared to the general population, despite a good viral and immunological control of the infection, due to early onset of age-related but non-HIV-related comorbidities. As a result, because of polycomorbidity and longer life expectancy, the HIV-positive population is increasingly exposed to the onset of geriatric syndromes and frailty (11,20). Many cohort studies also confirm this impression (21–24). However, life expectancy of HIV-positive people seems to be in line with that of the general population only if they are non-intravenous drug users, non-smokers and treated with modern cART. Consequently, the choice of a healthier lifestyle (adapted nutritional regimen, optimal observance of cART, stopping of tobacco and drugs ...) seems necessary to slow down this accelerated aging, and is well-reflected in the most recent papers (25,26), as well as in our study. Indeed, bone loss, deficit of locomotor function and neurocognitive performances appear to be present but less marked in our population than in previously published studies, protecting our patients from early aging and geriatric syndromes and probably due to younger overall age (53,6-year old in mean), undetectable viral load for 93,1%, higher CD4+ count and CD4+ nadir (588/mm³ and 279/mm³ in mean respectively and a quasi-systematic prescription of ART (97,2% of treated patients) in comparison with historical cohorts.

Regarding osteoporosis evaluation in our study, bone loss seems to stabilize with age, and probably with delay since diagnosis. Bolland and al. described a slowdown or even stabilization of bone loss in patients treated with cART in the years following initiation of treatment. In a meta-analysis of 27 studies concerning patients treated with cART, BMD remained globally stable compared with baseline at 1, 2 years and beyond (27). In 2012, same authors extend these findings, showing that BMD remains stable for at least 6 years in middle-aged men treated with cART, and that the change in BMD over 6 years in such men is similar to the change in BMD in uninfected healthy controls (28). These observations can be partially explained by body mass composition. When introducing cART, the overall health status is poor because of active untreated HIV infection; body mass index, among others, is low. In the years following initiation of treatment, the immune restoration is accompanied

by a homogenization of fats distribution and body mass (BMI normalization, but also lean mass index) which constitutes a well-known protective factor against bone loss. In our study, we were able to show that the Femoral neck BMD is significantly better in presence of a higher lean mass index, already described as protective factor against mortality in elderly population (29). In contrast, age, presence of lipoatrophy and treatment with ART (non-combined) were associated with a poorer Femoral neck BMD in our study. Age is an already recognized risk factor for osteoporosis. The phenomenon of lipoatrophy is often linked to the prescription of the first generations antiretroviral molecules (30), also described as causing severe osteoporosis (31). Specifically concerning osteopenia and osteoporosis in women in our study, they seemed to present a lower risk compared to men, regardless of age and BMD sites, but especially for spine BMD. Nonetheless, Erlandson and al. had recently demonstrated that Femoral neck BMD, a significant predictor of fracture risk, declined twice as quickly among women compared with men in HIV-infection (32). This trend was not found in our study, the proportion of women included being probably too small compared to men (87 men for 22 women).

About lower limbs locomotor functions, performances at Timed up and Go test, Five times Sit-To-Stand test and One Leg Standing with Eyes Closed test were globally poorer in our population than in uninfected people of the same age, in men and women, as it has already been described (14). Richert and al. had already compared data from people living with HIV to published data from healthy persons of similar age, and had found that Five times Sit-To-Stand test results were poorer in HIV-infected adults, and that test performances deteriorated further over time (33). Indeed, in our study, age was correlated with poorer results in Five times Sit-To-Stand test in multivariate analysis, as for CDC stage B or C.

Among neurocognitive evaluation, executive function tests results were significantly poorer in our younger patients (under 55) compared to general population of the same age, which had already been described recently (34). In our study, age was independently associated with psychomotor speed and verbal fluency test towards poorer results. Bonnet and al. found that a low-level of education, prior neurologic AIDS-defining disorders event, anxiety, depressive symptoms, and prior history of brain damage were independently associated with apparition of neurocognitive disorders (from mild neurocognitive impairment to HAND (HIV-associated dementia)), but neither with HIV nor cART-related variables. In our study, regarding immune response and viral replication: a highest nadir of CD4+ was independently associated with better psychomotor speed, and an undetectable viral load with better verbal fluency. Nonetheless, we hadn't found any association between ART and neurocognitive test results in multivariate analysis.

No studies appear to have been conducted in the literature regarding the assessment of skin aging in the aging well-controlled HIV population, and possible factors associated with it. In our study, the small number of data on cutaneous aging collected ($n = 42/109$) made their interpretation difficult and likely to lead to insignificant and/or fortuitous results. Therefore, skin data collected in our patients were not compared to those of the general population of the same age and sex. In our study, only female sex was independently associated with poorer skin extensibility and elasticity calculated through Ur/Ue ratio.

Regarding functional deficits in people living with HIV, presence of 1 locomotor Z-score above 2 standard-deviations, 2 neurocognitive Z-scores above 1 standard-deviation or a confirmed osteoporosis was considered as marked alterations for each respective domain and could also be considered as risk factors for the appearance of a geriatric syndrome in our patients. This situation was found in less than 25% of cases per domain. Otherwise, only 6 of our patients presented with a marked alteration in all the 3 different domains: locomotor and neurocognitive performance and bone loss (Table 4 in Additional figures). Eventually, this situation could match with Frailty definition. Indeed, Frailty phenotype was initially defined in 2001 in a geriatric non-infected population by the presence of 3 or more of 5 components (weight loss, exhaustion, weakness, slowness, and low physical activity) (12). Frailty phenotype was secondarily studied in HIV well-treated aging population (11) : Prevalence of Frailty phenotype for 55-year-old men infected with HIV was only 3,4%, which was perfectly similar to that of uninfected men ≥ 65 -year-old. In the ART era, Frailty and functional decline have been associated with lower current CD4+ T cell counts, as well as lower nadir CD4+ T cell count and a lower CD4+ CD8+ T cell ratio (22,35). Finally, it seems important to be able to differentiate the Frailty phenotype from pre-Frailty phenotype which could result in an isolated functional deficit, or limited presence of functional deficits, leading to a risky situation that needs to be addressed early.

Regarding correlation between the 4 different domains test results, the only significant correlation found was between Wechsler codes and Verbal Fluency test, which seems logical in this context. Moreover, Wechsler codes results correlate significantly with Verbal fluency test results and Timed Up and Go test duration. Finally, Verbal fluency test and Ur/Ue ratio had also a significant correlation. Despite these results, it seems difficult to establish a common aging profile between these different markers, which could have been useful in routine clinical practice to establish a personalized aging screening for each patient in our center and others.

Finally, HIV infection is now considered as a chronic inflammatory condition, further stressing the already weakening antioxidant capacity that accompanies aging. Dietary protein, trace minerals, and

antioxidant nutrients act to slow the rate of aging and can help prevent frailty. The Mediterranean diet have the best data on supporting healthy aging and reducing risk of heart disease, diabetes and cancer (36), but also osteoporosis (37), sarcopenia, neurocognitive impairment (38), immune reconstitution (39) and frailty (which can be consider as a failure to achieve adequate repair of many cell and organ systems). Multivitamin supplements can also positively affect immune cell behaviors and telomere length (40). The need for nutritional care nowadays constitutes a specific axis in its own right to improve health-related outcomes in people living with HIV (41). Unfortunately, in our study, we have not been able to highlight a correlation between the respect of Mediterranean diet and the improvement of the bone mineral density, locomotor or neurocognitive performances.

There are several limitations in our study. We were unable to compare the dermatological data collected in our patients with the average values available in the general population. Indeed, these values have been poorly described in the literature in the specific domain of skin aging. Moreover, the high proportion of missing data in our study in this domain (only 42 out of 109 patients) left us with a certain lack of power regarding the analyzed results. Yet these data could be interesting because little described so far. Finally, analyses concerning women may have been restricted by the sample size (22 female vs 87 male subjects). Nonetheless, strengths of our study included consecutive enrollment of study participants among ARNS CO13 Aquitaine cohort and prospective standardized data collection.

More studies on the subject of aging markers (which must be tracked by simple practical tests and easily reproducible), their correlation with each other and the search for common determining factors (on which prevention actions are accessible) are needed in order to better address aging in the HIV population in terms of both screening and prevention methods, to improve quality of life, reduce co-morbidities and better manage the apparition of loss of functional capacities and geriatric syndromes in this population (42).

References

1. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4(8):e349–56.
2. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jul 26;372(9635):293–9.
3. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Dec;53(11):1120–6.
4. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Dec 15;59(12):1787–97.
5. Dock JN, Effros RB. Role of CD8 T Cell Replicative Senescence in Human Aging and in HIV-mediated Immunosenescence. *Aging Dis*. 2011 Oct;2(5):382–97.
6. Cohen J, Torres C. HIV-associated cellular senescence: A contributor to accelerated aging. *Ageing Res Rev*. 2017 Jul;36:117–24.
7. Margolick JB, Bream JH, Martínez-Maza O, Lopez J, Li X, Phair JP, et al. Frailty and Circulating Markers of Inflammation in HIV+ and HIV– Men in the Multicenter AIDS Cohort Study: JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. 2017 Apr;74(4):407–17.
8. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The End of AIDS: HIV Infection as a Chronic Disease. *Lancet*. 2013 Nov 2;382(9903):1525–33.
9. Patel P, Rose CE, Collins PY, Nuche-Berenguer B, Sahasrabudhe VV, Peparah E, et al. Noncommunicable diseases among HIV-infected persons in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 2018 Jul 1;32 Suppl 1:S5–20.
10. Patel P, Sabin K, Godfrey-Faussett P. Approaches to Improve the Surveillance, Monitoring, and Management of Noncommunicable Diseases in HIV-Infected Persons: Viewpoint. *JMIR Public Health Surveill*. 2018 Dec 20;4(4):e10989.
11. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Nov;62(11):1279–86.
12. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-156.
13. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehsen N, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS Lond Engl*. 2008 Jan 30;22(3):395–402.
14. Richert L, Dehail P, Mercié P, Dauchy F-A, Bruyand M, Greib C, et al. High frequency of poor locomotor performance in HIV-infected patients. *AIDS Lond Engl*. 2011 Mar 27;25(6):797–805.
15. Dufouil C, Dubois B, Vellas B, Pasquier F, Blanc F, Hugon J, et al. Cognitive and imaging markers in non-demented subjects attending a memory clinic: study design and baseline findings of the MEMENTO cohort. *Alzheimers Res Ther*. 2017 Aug 29;9(1):67.

16. 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 Lond Engl*. 2013 Jan 28;27(3):391–400.
17. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr*. 2014 Dec;17(12):2769–82.
18. Wing EJ. HIV and aging. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2016 Dec;53:61–8.
19. McGettrick P, Barco EA, Mallon PWG. Ageing with HIV. *Healthc Basel Switz*. 2018 Feb 14;6(1).
20. Thurn M, Gustafson DR. Faces of Frailty in Aging with HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2017;14(1):31–7.
21. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, MaWhinney S, Kohrt WM, Campbell TB. Functional impairment is associated with low bone and muscle mass among persons aging with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2013 Jun 1;63(2):209–15.
22. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, Duong S, Mawhinney S, Kohrt WM, et al. Comparison of functional status instruments in HIV-infected adults on effective antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2012 Dec;13(6):324–34.
23. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, Miao Y, Madamba J, Lampiris H, et al. Geriatric Syndromes in Older HIV-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2015 Jun 1;69(2):161–7.
24. Greene M, Covinsky K, Astemborski J, Piggott DA, Brown T, Leng S, et al. The relationship of physical performance with HIV disease and mortality. *AIDS Lond Engl*. 2014 Nov 28;28(18):2711–9.
25. Sabin CA, Reiss P. Epidemiology of ageing with HIV: what can we learn from cohorts? *AIDS Lond Engl*. 2017 01;31 Suppl 2:S121–8.
26. Engel T, Raffenberg M, Marzolini C, Cavassini M, Kovari H, Hasse B, et al. HIV and Aging - Perhaps Not as Dramatic as We Feared? *Gerontology*. 2018;64(5):446–56.
27. Bolland MJ, Wang TKM, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Stable bone density in HAART-treated individuals with HIV: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Sep;96(9):2721–31.
28. Bolland MJ, Grey A, Horne AM, Briggs SE, Thomas MG, Ellis-Pegler RB, et al. Stable bone mineral density over 6 years in HIV-infected men treated with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 May;76(5):643–8.
29. Han SS, Kim KW, Kim K-I, Na KY, Chae D-W, Kim S, et al. Lean mass index: a better predictor of mortality than body mass index in elderly Asians. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Feb;58(2):312–7.
30. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 1999 Dec 24;13(18):2493–505.
31. Borges ÁH, Hoy J, Florence E, Sedlacek D, Stellbrink H-J, Uzdaviniene V, et al. Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large International HIV Cohort. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017 May 15;64(10):1413–21.
32. Erlandson KM, Lake JE, Sim M, Falutz J, Prado CM, Domingues da Silva AR, et al. Bone Mineral Density Declines Twice as Quickly Among HIV-Infected Women Compared With Men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2018 01;77(3):288–94.
33. Richert L, Brault M, Mercié P, Dauchy F-A, Bruyand M, Greib C, et al. Decline in locomotor functions over time in HIV-infected patients. *AIDS Lond Engl*. 2014 Jun 19;28(10):1441–9.

34. Alford K, Banerjee S, Nixon E, O'Brien C, Pounds O, Butler A, et al. Assessment and Management of HIV-Associated Cognitive Impairment: Experience from a Multidisciplinary Memory Service for People Living with HIV. *Brain Sci.* 2019 Feb 8;9(2).
35. Ianas V, Berg E, Mohler MJ, Wendel C, Klotz SA. Antiretroviral therapy protects against frailty in HIV-1 infection. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2013 Feb;12(1):62–6.
36. de Lorgeril M. Mediterranean diet and cardiovascular disease: historical perspective and latest evidence. *Curr Atheroscler Rep.* 2013 Dec;15(12):370.
37. Michalek JE, Preuss HG, Croft HA, Keith PL, Keith SC, Dapilmoto M, et al. Changes in total body bone mineral density following a common bone health plan with two versions of a unique bone health supplement: a comparative effectiveness research study. *Nutr J.* 2011 Apr 14;10:32.
38. Wengreen H, Munger RG, Cutler A, Quach A, Bowles A, Corcoran C, et al. Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension- and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: the Cache County Study on Memory, Health and Aging. *Am J Clin Nutr.* 2013 Nov;98(5):1263–71.
39. Sattler FR, Rajcic N, Mulligan K, Yarasheski KE, Koletar SL, Zolopa A, et al. Evaluation of high-protein supplementation in weight-stable HIV-positive subjects with a history of weight loss: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Am J Clin Nutr.* 2008 Nov;88(5):1313–21.
40. Harley CB, Liu W, Blasco M, Vera E, Andrews WH, Briggs LA, et al. A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program. *Rejuvenation Res.* 2011 Feb;14(1):45–56.
41. Tang AM, Quick T, Chung M, Wanke CA. Nutrition assessment, counseling, and support interventions to improve health-related outcomes in people living with HIV/AIDS: a systematic review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2015 Apr 15;68 Suppl 3:S340-349.
42. Recommended Treatment Strategies for Clinicians Managing Older Patients with HIV. Available from: <https://aahivm.org/wp-content/uploads/2017/02/Aging-report-working-document-FINAL-12.1.pdf>

Supplementary figures

Characteristics	Total N=109	
OS : DXA Femoral Neck (g/cm²), n	106	
Mean (ET)	0.742	(0.102)
Median (Q1;Q3)	0.723	(0.671;0.803)
Extent [min;max]		[0.558;1.009]
Missing data	3	
LOC : Five time sit to stand test – Best time (in seconds), n	103	
Mean (ET)	7.6	(2.3)
Median (Q1;Q3)	7.0	(6.3;8.3)
Extent [min;max]		[4.9;23.4]
Missing data	6	
COG1 : Weschler Codes - number of positive signs, n	103	
Mean (ET)	46.6	(12.4)
Median (Q1;Q3)	46.0	(38.0;56.0)
Extent [min;max]		[13.0;74.0]
Missing data	6	
COG2 : Fluence by letter- P 60, n	103	
Mean (ET)	11.3	(4.5)
Median (Q1;Q3)	11.0	(8.0;15.0)
Extent [min;max]		[2.0;26.0]
Missing data	6	
SKIN : Ur/Ue ratio, n	42	
Mean (ET)	0.38	(0.11)
Median (Q1;Q3)	0.37	(0.30;0.46)
Extent [min;max]		[0.22;0.70]
Missing data	67	

Table 5 - Description of the 5 aging variables

Characteristics	Sex	Age	n	Observed mean	Observed standard-deviation	Theoretical mean	p
Spine BMD (en g/cm2)	M	<50	32	1.000	0.095	1.080	<0.0001
	M	50-60	30	0.976	0.118	1.050	0.0017
	M	≥60	22	1.001	0.152	1.008	0.8285
	F	-	22	0.974	0.140	0.910	0.0453
Femoral neck BMD (g/cm2)	M	<50	32	0.763	0.098	0.871	<0.0001
	M	50-60	30	0.733	0.101	0.825	<0.0001
	M	≥60	22	0.728	0.111	0.798	0.0074
	F	-	22	0.738	0.103	0.746	0.7343
Hip BMD (g/cm2)	M	<50	32	0.971	0.102	1.013	0.0264
	M	50-60	30	0.940	0.140	0.982	0.1091
	M	≥60	22	0.948	0.121	0.941	0.7946
	F	-	22	0.876	0.133	0.863	0.6605

Table 6 - Comparison of bone marker measurements with normative values of the charts of the general population of the same sex. *M : male, F : female, BMD : Bone mineral density. NB: Some age categories have been merged due to low enrollment*

Characteristics	Sex	Age	n	Observed mean	Observed standard deviation	Theoretical mean	p
Timed up and go test: best times (in seconds)	M	<50	31	5.2	0.5	4.6	<0.0001
	M	50-60	28	5.8	1.6	4.9	0.0073
	M	≥60	23	5.8	1.4	5.5	0.3026
	F	-	21	6.0	1.1	5.2	0.0040
Five times sit to stand test - Best time (in seconds)	M	<50	31	6.6	0.9	6.3	0.0930
	M	50-60	28	7.8	2.2	7.7	0.8097
	M	≥60	23	8.4	3.5	7.6	0.2792
	F	-	21	8.0	1.9	7.1	0.0464
One leg standing with eyes closed - maximum time (in seconds), n (%)	M	<50	31	22.0	16.3	37.2	<0.0001
	M	50-60	27	24.1	19.6	17.9	0.1143
	M	≥60	23	8.6	6.2	8.2	0.7970
	F	-	21	18.8	20.6	18.4	0.9288

Table 7 - Comparison of Muscle Marker Measurements with Normative Values of General Population Counts of Same Sex and Same Age. *M : male, F : Female. NB: Some age categories have been merged due to low enrollment*

Explanatory variables	beta	Standard deviation	P value
Vitamin D (ng/mL)	-0.0001	0.0085	0.9888
Vitamin D 20-30 (vs. vitamin D < 20)	-0.1905	0.2702	0.6641
Vitamin D > 30 (vs. vitamin D < 20)	0.0160	0.2449	
Age (years)	0.0404	0.0100	0.0001
Sex (women vs men)	0.2035	0.2449	0.4080
Stage B (vs. stage A)	0.4563	0.2363	0.0526
Stage C (vs. stage A)	0.5178	0.2630	
Transmission risk group (Homo/Bisexual vs others)	-0.0630	0.2063	0.7606
Lipohyperdystrophy (yes vs. no)	0.0614	0.2507	0.8073
Lipoatrophy (yes vs. no)	-0.1172	0.2188	0.5936
BMI (kg/m ²)	0.0098	0.0277	0.7255
Lean mass index (kg/m ²)	-0.2128	0.0897	0.0196
Fat Mass Ratio	0.2401	0.2771	0.3884
Undetectable viral load (yes vs. no)	0.2074	0.3908	0.5969
CD4 nadir (cells/mm ³)	-0.0009	0.0007	0.2273
Last CD4 (cells/mm ³)	-0.0000	0.0005	0.9721
Current smoker (vs. non-smoker)	0.1493	0.2327	0.7082
Former smoker (vs. non-smoker)	0.1831	0.2479	
ART non cART (vs. cART)	-0.2084	0.2402	0.6502
Naive (vs. cART)	0.1491	0.5941	
Current anti-osteoporotic treatment (yes vs. no)	0.7983	0.3707	0.0342
Current or recent Vitamin D supplementation (yes vs. no)	0.2634	0.2564	0.3081
Diabetes (yes vs. no)	0.0298	0.2982	0.9207
Dyslipidemia within the year before SIMBAD (yes vs. no)	0.0133	0.1988	0.9469
Cardio-vascular event during follow-up (yes vs. no)	-0.0594	0.2427	0.8073
Hypertension within 2 years before SIMBAD (yes vs. no)	0.8139	0.3102	0.0100
Total CD4+ DR (%)	0.0080	0.0140	0.5703
Total CD8+ DR (%)	0.0031	0.0061	0.6127
CD4+ CD57+CD28- (%)	0.0128	0.0105	0.2263
CD8+ CD57+CD28- (%)	-0.0018	0.0081	0.8258
CD4/CD8 ratio	-0.1841	0.2009	0.3617

Table 8 - Univariate linear regressions according to the test of Five times Sit-to-Stand test (centered-reduced variable)

Explanatory variables	beta	Standard-deviation	P value
Vitamin D (ng/mL)	-0.0054	0.0086	0.5264
Vitamin D 20-30 (vs. vitamin D < 20)	-0.0915	0.2692	0.7893
Vitamin D > 30 (vs. vitamin D < 20)	-0.1665	0.2426	
Age (years)	-0.0219	0.0102	0.0344
Sex (women vs. men)	-0.0445	0.2406	0.8535
Stage B (vs. stage A)	-0.3094	0.2394	0.3008
Stage C (vs. stage A)	-0.3057	0.2612	
Transmission risk group (Homo/Bisexual vs others)	-0.2282	0.2011	0.2591
Lipohyperdystrophy (yes vs. no)	-0.1418	0.2429	0.5607
Lipoatrophy (yes vs. no)	-0.6954	0.1921	0.0005
BMI (kg/m ²)	0.1047	0.0255	<0.0001
Lean mass index (kg/m ²)	0.3543	0.0831	<0.0001
Fat Mass Ratio	0.3381	0.2693	0.2121
Undetectable viral load (yes vs. no)	0.1046	0.4026	0.7955
CD4 nadir (cells/mm ³)	0.0014	0.0007	0.0727
Last CD4 (cells/mm ³)	0.0006	0.0005	0.1832
Current smoker (vs. non-smoker)	-0.1293	0.2319	0.7322
Former smoker (vs. non-smoker)	0.0751	0.2422	
ART non cART (vs. cART)	-0.5524	0.2237	0.0154
Naive (vs. cART)	0.7811	0.5718	
Current anti-osteoporotic treatment (yes vs. no)	-0.7073	0.3207	0.0301
Current or recent Vitamin D supplementation (yes vs. no)	-0.3519	0.2378	0.1434
Diabetes during follow-up (yes vs. no)	-0.3640	0.2703	0.1809
Dyslipidemia within the year before SIMBAD (yes vs. no)	-0.1429	0.1950	0.4653
Cardio-vascular event during follow-up (yes vs. no)	-0.0762	0.2314	0.7427
Hypertension within 2 years before SIMBAD (yes vs. no)	-0.1879	0.2969	0.5284
Total CD4+ DR (%)	-0.0096	0.0142	0.5015
Total CD8+ DR (%)	0.0022	0.0061	0.7211
CD4+ CD57+CD28- (%)	0.0006	0.0108	0.9566
CD8+ CD57+CD28- (%)	0.0083	0.0082	0.3138
CD4/CD8 ratio	0.0856	0.1973	0.6652

Table 9 - Univariate linear regressions according to the Femoral neck BMD (centered-reduced variable)

Explanatory variables	beta	Standard-deviation	P value
Vitamin D (in ng/mL)	0.0076	0.0084	0.3664
Vitamin D between 20 and 30 (vs. vitamin D - 20)	-0.2937	0.2645	0.3034
Vitamin D < 30 (vs. Vitamin D - 20)	0.0670	0.2403	
Age (in years)	-0.0217	0.0106	0.0426
Sex (women vs. men)	0.0432	0.2457	0.8609
Stage B (vs. Stage A)	0.0128	0.2460	0.9887
Stage C (vs. Stage A)	-0.0346	0.2760	
Transmission risk group (Homo/Bisexual vs. Others)	-0.0996	0.2050	0.6282
Lipohyperdystrophy (yes vs. no)	-0.2599	0.2408	0.2833
Lipoatrophy (yes vs. no)	0.4281	0.1896	0.0263
BMI (kg/m ²)	-0.0583	0.0271	0.0342
Lean Mass Index (kg/m ²)	-0.0503	0.0907	0.5803
Fat Mass Ratio	0.0849	0.2680	0.7520
Undetectable viral load (yes vs. no)	0.6515	0.3885	0.0969
CD4 Nadir (cells/mm ³)	-0.0003	0.0008	0.6676
Last CD4 (cells/mm ³)	-0.0001	0.0004	0.7840
Current smoker (vs. non-smoker)	-0.1449	0.2320	0.5193
Former smoker (vs. non-smoker)	-0.2796	0.2472	
ART non cART (vs. cART)	0.0597	0.2381	0.2444
Naive (vs. cART)	-0.9665	0.5890	
Current anti-osteoporotic treatment (yes vs. no)	0.1863	0.3364	0.5812
Current or recent Vitamin D Supplementation (yes vs. no)	0.2135	0.2399	0.3767
Diabetes during follow-up (yes vs. no)	0.2787	0.2793	0.3208
Dyslipidemia within 1 year before SIMBAD (yes vs. no)	-0.0868	0.1986	0.6629
Cardiovascular event during follow-up (yes vs. no)	0.2208	0.2353	0.3504
Hypertension within 2 years before SIMBAD (yes vs. no)	-0.3139	0.2965	0.2923
Total CD4 DR (%)	-0.0092	0.0139	0.5101
Total CD8-DR (%)	-0.0046	0.0061	0.4527
CD4+ CD57+CD28- (in %)	-0.0134	0.0105	0.2028
CD8+ CD57+CD28- (in %)	0.0086	0.0081	0.2877
CD4/CD8 ratio	0.0114	0.1979	0.9542

Table 10 - Univariate linear regressions according to the Verbal fluency test (centered-reduced variable)

Explanatory variables	beta	Standard-deviation	P value
Vitamin D (in ng/mL)	0.0053	0.0085	0.5361
Vitamin D between 20 and 30 (vs. vitamin D - 20)	-0.2181	0.2668	0.6462
Vitamin D < 30 (vs. Vitamin D - 20)	-0.0232	0.2448	
Age (in years)	-0.0428	0.0099	<0.0001
Sex (women vs. men)	-0.1803	0.2451	0.4638
Stage B (vs. Stage A)	-0.3633	0.2426	0.2464
Stage C (vs. Stage A)	0.1075	0.2722	
Transmission risk group (Homo/Bisexual vs. Others)	0.2461	0.2037	0.2299
Lipohyperdystrophy (yes vs. no)	-0.3377	0.2493	0.1789
Lipoatrophy (yes vs. no)	0.2779	0.2052	0.1789
BMI (kg/m-2)	-0.0533	0.0274	0.0543
Lean Mass Index (kg/m-2)	0.0435	0.0898	0.6293
Fat Mass Ratio	0.2263	0.2647	0.3946
Undetectable viral load (yes vs. no)	0.3172	0.3856	0.4129
CD4 Nadir (in cells/mm3)	0.0011	0.0007	0.1305
Last CD4 (in cells/mm3)	0.0003	0.0005	0.5570
Current smoker (vs. non-smoker)	0.2217	0.2314	0.6206
Former smoker (vs. non-smoker)	0.1376	0.2498	
ART non cART (vs. cART)	0.2099	0.2371	0.5212
Naive (vs. cART)	-0.3755	0.5864	
Current anti-osteoporotic treatment (yes vs. no)	0.3032	0.3346	0.3674
Current or recent Vitamin D Supplementation (yes vs. no)	0.3019	0.2306	0.1950
Diabetes during follow-up (yes vs. no)	-0.2424	0.2797	0.3882
Dyslipidemia within 1 year before SIMBAD (yes vs. no)	-0.2397	0.1974	0.2275
Cardiovascular event during follow-up (yes vs. no)	0.0773	0.2336	0.7415
Hypertension within 2 years before SIMBAD (yes vs. no)	-0.4757	0.3050	0.1219
Total CD4 DR (%)	-0.0146	0.0138	0.2916
Total CD8-DR (%)	-0.0059	0.0060	0.3299
CD4+ CD57+CD28- (in %)	-0.0180	0.0104	0.0862
CD8+ CD57+CD28- (in %)	0.0001	0.0080	0.9871
CD4/CD8 ratio	0.1308	0.1963	0.5067

Table 11 - Univariate linear regressions according to Wechsler codes (centered-reduced variable)

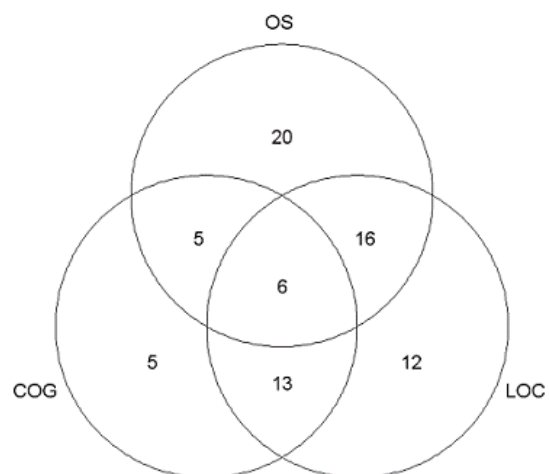


Figure 12 - Venn diagram of alterations according to the median of each of the main aging markers

- OS and LOC : alteration if measurement < median

- COG : alteration if 1 of the 2 measurements < median

- n=6 have an alteration for the 3 aging markers (OS, LOC and COG). N=19 have no alteration and are not represented on the diagram

8 Bibliographie de l'introduction

1. Diagnoses of HIV infection among adults aged 50 years and older in the United States and dependent areas, 2011–2016. *23*(5):118.
2. HIV/AIDS surveillance in Europe - WHO 2017. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/355570/20171127-Annual_HIV_Report.pdf
3. HIV Among People Aged 50 and Over | Age | HIV by Group | HIV/AIDS | CDC [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/group/age/olderamericans/index.html>
4. HIV/AIDS (UNAIDS) UNP on. HIV and Aging: A special supplement to the UNAIDS report on the global AIDS epidemic, 2013. Retrieved Online Dec. 2013;4.
5. Santé Publique France. VIH/sida - Données épidémiologique 2018 [Internet]. Available from: /maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida
6. Le VIH/sida en France en 2018 – vih.org [Internet]. Available from: <https://vih.org/dossier/le-vih-sida-en-france-en-2018/>
7. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A van, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015 Jul;15(7):810–8.
8. Gueler A, Moser A, Calmy A, Günthard HF, Bernasconi E, Furrer H, et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS Lond Engl*. 2017 Jan 28;31(3):427–36.
9. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4(8):e349–56.
10. Mocroft A, Brette R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS Lond Engl*. 2002 Aug 16;16(12):1663–71.
11. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *The Lancet*. 2014 Jul 19;384(9939):241–8.
12. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS Lond Engl*. 2014 May 15;28(8):1181–91.
13. Obel N, Omland LH, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, et al. Impact of Non-HIV and HIV Risk Factors on Survival in HIV-Infected Patients on HAART: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *PLoS ONE*. 2011 Jul 25;6(7).
14. Martin-Iguacel R, Llibre JM, Friis-Moller N. Risk of Cardiovascular Disease in an Aging HIV Population: Where Are We Now? *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015 Dec;12(4):375–87.
15. Feinstein MJ, Bahiru E, Achenbach C, Longenecker CT, Hsue P, So-Armah K, et al. Patterns of Cardiovascular Mortality for HIV-Infected Adults in the United States: 1999 to 2013. *Am J Cardiol*. 2016 Jan 15;117(2):214–20.
16. Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2006 Sep;43(1):27–34.
17. Bonnet F, Chêne G, Thiébaud R, Dupon M, Lawson-Ayayi S, Pellegrin JL, et al. Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2004. *HIV Med*. 2007 Nov;8(8):547–54.

18. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Dec;53(11):1120–6.
19. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*. 2011;62:141–55.
20. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-156.
21. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet Lond Engl*. 2013 Mar 2;381(9868):752–62.
22. Kooij KW, Wit FWNM, Schouten J, van der Valk M, Godfried MH, Stolte IG, et al. HIV infection is independently associated with frailty in middle-aged HIV type 1-infected individuals compared with similar but uninfected controls. *AIDS Lond Engl*. 2016;30(2):241–50.
23. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, Miao Y, Madamba J, Lampiris H, et al. Geriatric Syndromes in Older HIV-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999*. 2015 Jun 1;69(2):161–7.
24. Önen NF, Overton ET. A review of premature frailty in HIV-infected persons; another manifestation of HIV-related accelerated aging. *Curr Aging Sci*. 2011 Feb;4(1):33–41.
25. John MD, Greene M, Hessol NA, Zepf R, Parrott AH, Foreman C, et al. Geriatric Assessments and Association With VACS Index Among HIV-Infected Older Adults in San Francisco. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999*. 2016 15;72(5):534–41.
26. Ávila-Funes JA, Belaunzarán-Zamudio PF, Tamez-Rivera O, Crabtree-Ramírez B, Navarrete-Reyes AP, Cuellar-Rodríguez J, et al. Correlates of Prevalent Disability Among HIV-Infected Elderly Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016 Feb;32(2):155–62.
27. Desquilbet L, Margolick JB, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. Relationship between a frailty-related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999*. 2009 Mar 1;50(3):299–306.
28. Willig AL, Overton ET, Saag MS. The Silent Epidemic - Frailty and Aging with HIV. *Total Patient Care HIV HCV*. 2016;1(1):6–17.
29. Tate JP, Justice AC, Hughes MD, Bonnet F, Reiss P, Mocroft A, et al. An internationally generalizable risk index for mortality after one year of antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 2013 Feb 20;27(4):563–72.
30. Escota GV, Patel P, Brooks JT, Bush T, Conley L, Baker J, et al. Short communication: The Veterans Aging Cohort Study Index is an effective tool to assess baseline frailty status in a contemporary cohort of HIV-infected persons. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015 Mar;31(3):313–7.
31. Womack JA, Goulet JL, Gibert C, Brandt CA, Skanderson M, Gulanski B, et al. Physiologic frailty and fragility fracture in HIV-infected male veterans. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 May;56(10):1498–504.
32. Brothers TD, Kirkland S, Guaraldi G, Falutz J, Theou O, Johnston BL, et al. Frailty in people aging with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Infect Dis*. 2014 Oct 15;210(8):1170–9.
33. Kelly SG, Wu K, Tassiopoulos K, Erlandson KM, Koletar SL, Palella FJ, et al. Frailty is an independent risk factor for mortality, cardiovascular disease, bone disease and diabetes among aging adults with HIV. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 Dec 24;

34. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, Lampiris H, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2003 May 15;187(10):1534–43.
35. Neuhaus J, Jacobs DR, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis.* 2010 Jun 15;201(12):1788–95.
36. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008 Oct 21;5(10):e203.
37. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis.* 2011 Mar 15;203(6):780–90.
38. Burdo TH, Lo J, Abbara S, Wei J, DeLelys ME, Preffer F, et al. Soluble CD163, a novel marker of activated macrophages, is elevated and associated with noncalcified coronary plaque in HIV-infected patients. *J Infect Dis.* 2011 Oct 15;204(8):1227–36.
39. Krishnan S, Wilson EMP, Sheikh V, Rupert A, Mendoza D, Yang J, et al. Evidence for innate immune system activation in HIV type 1-infected elite controllers. *J Infect Dis.* 2014 Mar;209(6):931–9.
40. Hunt PW, Cao HL, Muzoora C, Ssewanyana I, Bennett J, Emenyonu N, et al. Impact of CD8+ T-cell activation on CD4+ T-cell recovery and mortality in HIV-infected Ugandans initiating antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 2011 Nov 13;25(17):2123–31.
41. Duffau P, Ozanne A, Bonnet F, Lazaro E, Cazanave C, Blanco P, et al. Multimorbidity, age-related comorbidities and mortality: association of activation, senescence and inflammation markers in HIV adults. *AIDS.* 2018 Jul;32(12):1651–60.
42. Duffau P, Wittkop L, Lazaro E, le Marec F, Cognet C, Blanco P, et al. Association of immune-activation and senescence markers with non-AIDS-defining comorbidities in HIV-suppressed patients. *AIDS Lond Engl.* 2015 Oct 23;29(16):2099–108.
43. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med.* 2006 Dec;12(12):1365–71.
44. Wittkop L, Bitard J, Lazaro E, Neau D, Bonnet F, Mercie P, et al. Effect of cytomegalovirus-induced immune response, self antigen-induced immune response, and microbial translocation on chronic immune activation in successfully treated HIV type 1-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *J Infect Dis.* 2013 Feb 15;207(4):622–7.
45. Grund B, Baker JV, Deeks SG, Wolfson J, Wentworth D, Cozzi-Lepri A, et al. Relevance of Interleukin-6 and D-Dimer for Serious Non-AIDS Morbidity and Death among HIV-Positive Adults on Suppressive Antiretroviral Therapy. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155100.
46. Funderburg NT, Mayne E, Sieg SF, Asaad R, Jiang W, Kalinowska M, et al. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation. *Blood.* 2010 Jan 14;115(2):161–7.
47. Nordell AD, McKenna M, Borges ÁH, Duprez D, Neuhaus J, Neaton JD, et al. Severity of cardiovascular disease outcomes among patients with HIV is related to markers of inflammation and coagulation. *J Am Heart Assoc.* 2014 May 28;3(3):e000844.
48. Dock JN, Effros RB. Role of CD8 T Cell Replicative Senescence in Human Aging and in HIV-mediated Immunosenescence. *Aging Dis.* 2011 Oct;2(5):382–97.

49. Ostan R, Bucci L, Capri M, Salvioli S, Scurti M, Pini E, et al. Immunosenescence and immunogenetics of human longevity. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15(4–6):224–40.
50. Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, Asmuth DM, Gandhi RT, Rodriguez BA, et al. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009 Feb 1;48(3):350–61.
51. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, Marchetti G, Nicastrì E, et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2015 Mar;2(3):e98-106.
52. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS Lond Engl*. 2008 Nov 30;22(18):2409–18.
53. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006 Nov 30;355(22):2283–96.
54. O’Mahony D, O’Sullivan D, Byrne S, O’Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015 Mar;44(2):213–8.
55. Seecheran VK, Giddings SL, Seecheran NA. Acute coronary syndromes in patients with HIV. *Coron Artery Dis*. 2017 Mar;28(2):166–72.
56. Durand M, Sheehy O, Baril J-G, Leloirier J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Québec’s public health insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999*. 2011 Jul 1;57(3):245–53.
57. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV*. 2018;5(6):e291–300.
58. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012 Sep;13(8):453–68.
59. Drozd DR, Kitahata MM, Althoff KN, Zhang J, Gange SJ, Napravnik S, et al. Increased Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals in North America Compared With the General Population. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999*. 2017 15;75(5):568–76.
60. Hanna DB, Ramaswamy C, Kaplan RC, Kizer JR, Anastos K, Daskalakis D, et al. Trends in Cardiovascular Disease Mortality Among Persons With HIV in New York City, 2001-2012. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 15;63(8):1122–9.
61. Losina E, Hyle EP, Borre ED, Linas BP, Sax PE, Weinstein MC, et al. Projecting 10-year, 20-year, and Lifetime Risks of Cardiovascular Disease in Persons Living With Human Immunodeficiency Virus in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017 15;65(8):1266–71.
62. Anderson PJ, Critchley J, Chan JCN, Cockram CS, Lee ZSK, Thomas GN, et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes*. 2001 Dec;25(12):1782–8.
63. Paula AA, Falcão MC, Pacheco AG. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Res Ther*. 2013 Dec 13;10(1):32.
64. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*. 2003 Jun 11;289(22):2978–82.

65. Vu CN, Ruiz-Esponda R, Yang E, Chang E, Gillard B, Pownall HJ, et al. Altered relationship of plasma triglycerides to HDL cholesterol in patients with HIV/HAART-associated dyslipidemia: further evidence for a unique form of metabolic syndrome in HIV patients. *Metabolism*. 2013 Jul;62(7):1014–20.
66. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, Mercier I, Cavassini M, Mello AF, et al. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS Lond Engl*. 2011 Jul 31;25(12):1481–7.
67. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 1999 Dec 24;13(18):2493–505.
68. Dubé MP, Komarow L, Mulligan K, Grinspoon SK, Parker RA, Robbins GK, et al. Long-term body fat outcomes in antiretroviral-naïve participants randomized to nelfinavir or efavirenz or both plus dual nucleosides. Dual X-ray absorptiometry results from A5005s, a substudy of Adult Clinical Trials Group 384. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2007 Aug 15;45(5):508–14.
69. Amorosa V, Synnestvedt M, Gross R, Friedman H, MacGregor RR, Gudonis D, et al. A tale of 2 epidemics: the intersection between obesity and HIV infection in Philadelphia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2005 Aug 15;39(5):557–61.
70. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003 Jun;144(6):2195–200.
71. Grunfeld C, Rimland D, Gibert CL, Powderly WG, Sidney S, Shlipak MG, et al. Association of Upper Trunk and Visceral Adipose Tissue Volume With Insulin Resistance in Control and HIV-Infected Subjects in the FRAM Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2007 Nov 1;46(3):283–90.
72. Blashill AJ, Mayer KH, Crane HM, Grasso C, Safren SA. Body mass index, immune status, and virological control in HIV-infected men who have sex with men. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2013 Oct;12(5):319–24.
73. Koethe JR, Jenkins CA, Shepherd BE, Stinnette SE, Sterling TR. An optimal body mass index range associated with improved immune reconstitution among HIV-infected adults initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Nov;53(9):952–60.
74. Yuh B, Tate J, Butt AA, Crothers K, Freiberg M, Leaf D, et al. Weight change after antiretroviral therapy and mortality. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Jun 15;60(12):1852–9.
75. Shah K, Hilton TN, Myers L, Pinto JF, Luque AE, Hall WJ. A new frailty syndrome: central obesity and frailty in older adults with the human immunodeficiency virus. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Mar;60(3):545–9.
76. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care*. 2007 Jan;30(1):113–9.
77. Nduka CU, Stranges S, Kimani PK, Sarki AM, Uthman OA. Is there sufficient evidence for a causal association between antiretroviral therapy and diabetes in HIV-infected patients? A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(6).
78. Dagogo-Jack S. HIV therapy and diabetes risk. *Diabetes Care*. 2008 Jun;31(6):1267–8.
79. Smith JC, Evans LM, Wilkinson I, Goodfellow J, Cockcroft JR, Scanlon MF, et al. Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Apr;56(4):493–501.

80. Hove-Skovsgaard M, Gaardbo JC, Kolte L, Winding K, Seljeflot I, Svoldal A, et al. HIV-infected persons with type 2 diabetes show evidence of endothelial dysfunction and increased inflammation. *BMC Infect Dis*. 2017
81. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehsen N, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS Lond Engl*. 2008 Jan 30;22(3):395–402.
82. Fausto A, Bongiovanni M, Cicconi P, Menicagli L, Ligabò EV, Melzi S, et al. Potential predictive factors of osteoporosis in HIV-positive subjects. *Bone*. 2006 Jun;38(6):893–7.
83. Premaor MO, Compston JE. The Hidden Burden of Fractures in People Living With HIV. *JBMR Plus*. 2018 Sep;2(5):247–56.
84. Battalora L, Buchacz K, Armon C, Overton ET, Hammer J, Patel P, et al. Low bone mineral density and risk of incident fracture in HIV-infected adults. *Antivir Ther*. 2016;21(1):45–54.
85. Borges ÁH, Hoy J, Florence E, Sedlacek D, Stellbrink H-J, Uzdavinienė V, et al. Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large International HIV Cohort. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017 May 15;64(10):1413–21.
86. Brown TT, Moser C, Currier JS, Ribaud HJ, Rothenberg J, Kelesidis T, et al. Changes in Bone Mineral Density After Initiation of Antiretroviral Treatment With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Plus Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir. *J Infect Dis*. 2015 Oct 15;212(8):1241–9.
87. Assoumou L, Katlama C, Viard J-P, Bentata M, Simon A, Roux C, et al. Changes in bone mineral density over a 2-year period in HIV-1-infected men under combined antiretroviral therapy with osteopenia. *AIDS Lond Engl*. 2013 Sep 24;27(15):2425–30.
88. Vandenhende M-A, Roussillon C, Henard S, Morlat P, Oksenhendler E, Aumaitre H, et al. Cancer-Related Causes of Death among HIV-Infected Patients in France in 2010: Evolution since 2000. *PloS One*. 2015;10(6):e0129550.
89. Monforte A d'Arminio, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS Lond Engl*. 2008 Oct 18;22(16):2143–53.
90. Engels EA, Yanik EL, Wheeler W, Gill MJ, Shiels MS, Dubrow R, et al. Cancer-Attributable Mortality Among People With Treated Human Immunodeficiency Virus Infection in North America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017 Aug 15;65(4):636–43.
91. Burgi A, Brodine S, Wegner S, Milazzo M, Wallace MR, Spooner K, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer*. 2005 Oct 1;104(7):1505–11.
92. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2007 Jul 7;370(9581):59–67.
93. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, Leblanc S, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*. 2011 Feb;17(1):3–16.
94. Saloner R, Heaton RK, Campbell LM, Chen A, Franklin D, Ellis RJ, et al. Effects of comorbidity burden and age on brain integrity in HIV. *AIDS Lond Engl*. 2019 Jun 1;33(7):1175–85.
95. Heaton RK, Franklin DR, Deutsch R, Letendre S, Ellis RJ, Casaletto K, et al. Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: the longitudinal CHARTER study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Feb 1;60(3):473–80.

96. 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 Lond Engl*. 2013 Jan 28;27(3):391–400.
97. Al-Khindi T, Zakzanis KK, van Gorp WG. Does antiretroviral therapy improve HIV-associated cognitive impairment? A quantitative review of the literature. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2011 Nov;17(6):956–69.
98. Oppenheim H, Paolillo EW, Moore RC, Ellis RJ, Letendre SL, Jeste DV, et al. Neurocognitive functioning predicts frailty index in HIV. *Neurology*. 2018 Jul 10;91(2):e162–70.
99. Mallipattu SK, Salem F, Wyatt CM. The changing epidemiology of HIV-related chronic kidney disease in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int*. 2014 Aug;86(2):259–65.
100. Ando M, Tsuchiya K, Nitta K. How to manage HIV-infected patients with chronic kidney disease in the HAART era. *Clin Exp Nephrol*. 2012 Jun;16(3):363–72.
101. Morlat P, Vivot A, Vandenhende M-A, Dauchy F-A, Asselineau J, Déti E, et al. Role of traditional risk factors and antiretroviral drugs in the incidence of chronic kidney disease, ANRS CO3 Aquitaine cohort, France, 2004-2012. *PloS One*. 2013;8(6):e66223.
102. Ozanne A, Duffau P, Dauchy F-A, Rigother C, Terrien C, Lazaro E, et al. Activation, senescence and inflammation markers in HIV patients: association with renal function. *AIDS Lond Engl*. 2017 15;31(8):1119–28.
103. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The End of AIDS: HIV Infection as a Chronic Disease. *Lancet*. 2013 Nov 2;382(9903):1525–33.

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.

Résumé

Objectifs

Evaluer les marqueurs de vieillissement cutané, locomoteur, neurocognitif et osseux chez des patients VIH-positifs traités et contrôlés, les comparer à ceux présent dans la population générale et déterminer les mécanismes communs impliqués.

Design

Etude transversale rétrospective - SIMBAD (*Skin, Muscle and Bone Aging Determinants*) – de la cohorte observationnelle ANRS-CO3. Les patients étaient inclus consécutivement entre Mai 2012 et Décembre 2013.

Méthodes

Les marqueurs de vieillissement étaient évalués par des tests fonctionnels (Cinq levers de chaise pour la fonction locomotrice, Figure de Rey et le test du Trail-Making pour les troubles cognitifs, ostéodensitométrie pour les désordres osseux et le rapport Ur/Ur pour les propriétés cutanées, entre autres), puis comparés aux données de la population générale de même sexe et de même âge disponibles dans la littérature. Des modèles de régression étaient utilisés afin de déterminer l'association entre la présence d'altérations dans ces 4 domaines et des facteurs causaux en commun.

Résultats

Sur 109 patients, 94% avaient une charge virale indétectable, 79,8% étaient des hommes et l'âge moyen était de 51,6 ans (écart interquartile 46,6-61). La densité osseuse du col fémoral était plus basse pour les patients de sexe masculin <50 ans, 50-60 ans et ≥60 ans (respectivement $0,763\text{g/cm}^2 \pm 0,098$ écart-type ($p < 10^{-4}$), $0,733 \pm 0,101$ ($p < 10^{-4}$) et $0,728 \pm 0,111$ ($p < 10^{-2}$)). Aucune différence n'était retrouvée pour le test des Cinq levers de chaise, en dehors des femmes qui étaient plus lente (8sec $\pm 1,9$, $p < 0,05$). Les résultats de la figure de Rey et du test du Trail-Making-B étaient plus bas chez les patients <55 ans ($p < 0,05$ pour les deux). En analyse multivariée, seul l'âge était systématique et indépendamment associé avec des fonctions locomotrice et neurocognitive altérées. Aucune association n'était retrouvée entre la présence d'un régime Méditerranéen de qualité et la présence de marqueurs de vieillissement.

Conclusion

Nos patients semblaient peu affectés par le vieillissement osseux, cutané, locomoteur et neurocognitif, et de façon inhomogène, sans grande répercussion sur leurs capacités globales.

Mots clés : VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) – Vieillesse – Altération fonctionnelle – Fragilité

Discipline : Médecine Interne