



HAL
open science

L'impact des traitements antirétroviraux sur l'apparition précoce du phénotype de fragilité chez le patient âgé vivant avec le VIH

Gwendoline Felker

► To cite this version:

Gwendoline Felker. L'impact des traitements antirétroviraux sur l'apparition précoce du phénotype de fragilité chez le patient âgé vivant avec le VIH. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02995352

HAL Id: dumas-02995352

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02995352>

Submitted on 9 Nov 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.

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIÈRE PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 6 Novembre 2020

Par Mlle Gwendoline FELKER

Née le 25 Février 1993 à Bourgoin-Jallieu (Isère)

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

**L'IMPACT DES TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX SUR L'APPARITION
PRÉCOCE DU PHÉNOTYPE DE FRAGILITÉ CHEZ LE PATIENT ÂGÉ VIVANT
AVEC LE VIH.**

THESE ARTICLE

----oOo----

JURY :

Président : Professeur Pascal RATHELOT

Membres : Docteur Albert DARQUE

Docteur Nathalie PETIT

Docteur Hélène PEYRIERE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

REMERCIEMENTS

Je n'aurais pu réaliser ce mémoire sans le soutien d'un grand nombre de personnes, dont l'intérêt manifesté à l'égard de mon sujet, la rigueur et la générosité, m'ont permis de progresser au quotidien. En premier lieu je tiens à remercier les membres du jury :

À Monsieur le Professeur Pascal Rathelot, pour avoir accepté de présider ce jury de thèse. Merci également pour vos enseignements à la Faculté.

À mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Albert Darque, pour m'avoir proposé ce sujet et pour avoir accepté de diriger ce travail. Merci de m'avoir soutenu lors de mon tout premier choix sur Marseille, et de m'avoir intégrée au groupe VISAGE. Merci pour tous tes conseils dans l'élaboration de ce travail ainsi que pour le temps que tu as su m'accorder. J'ai apprécié ton ouverture d'esprit et ta façon si singulière de voir les choses. Je t'en remercie infiniment.

À Madame le Docteur Nathalie Petit, pour avoir accepté avec grand intérêt de participer à ce jury de thèse, et pour l'aide que tu m'as apportée tout au long de ce travail. Je tiens à te faire part de ma sincère reconnaissance.

À Madame le Docteur Hélène Peyrière, je vous remercie d'avoir accepté de prendre part à ce jury de thèse, veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon respect.

À Monsieur Patrick Hamaide, responsable de la bibliothèque universitaire de la Faculté de Pharmacie, pour avoir pris le temps de relire la bibliographie de ce manuscrit d'un œil aguerri. Merci de votre sympathie et de votre patience.

À tous ces professionnels de santé, médecins, pharmaciens, préparateurs et techniciens que j'ai pu rencontrer tout au long de mon parcours et avec qui j'ai eu la chance de travailler durant mon internat, et en particulier :

À l'ensemble du groupe VISAGE grâce auquel j'ai pu réaliser ce travail : Merci Isabelle. Merci Patricia. Merci Frédérique. Merci pour toutes ces soirées de travail et de partage, toujours dans la joie et la bonne humeur.

Aux Dr Mélanie Fuchs et Christophe Curti pour la rigueur et la précision que vous m'avez transmise. Merci également à toute l'équipe du préparatoire, Laurence, Omar, et à l'équipe du SCQIP, Corinne, Nathalie, Stéphanie et Véro pour ce semestre à vos côtés.

Aux Docteurs Valérie Amirat Combralier, Pierre Bertault Peres, Christophe Jean et Célia Barberi qui m'ont tellement appris. Vos enseignements et questionnements sur les pratiques pharmaceutiques ont été d'une grande richesse. Merci énormément pour votre gentillesse, vos soutiens et votre patience.

Aux Docteurs Patrick Reggio, Françoise Ripoll, Marie-Christine Banide, Julien Bouvenot, Philippe Ha Vinh et à l'ensemble de l'équipe de la DRSM, merci de m'avoir fait découvrir une facette du métier de pharmacien que je ne connaissais pas, merci de votre accueil et de votre générosité. Un clin d'œil particulier à Mumu, Jean-Fabien, Cathy, Armelle et Valérie pour ces six mois passés à vos côtés.

À l'ensemble de l'équipe de la pharmacie de l'hôpital Nord, merci.

Merci également aux Docteurs Marjorie Durand, Roseline Mazet et Julien Leenhardt du CHU de Grenoble pour m'avoir permise d'effectuer ce semestre en tant que FFI à vos côtés.

À ma famille,

À mes parents, MERCI d'avoir été aussi exigeants avec moi, de m'avoir toujours tirée vers le haut, merci de vos encouragements, d'avoir toujours cru en moi. Sans vous, je ne serai pas là où j'en suis. Je vous aime.

À ma sœur Tyffanie et mon beau-frère Dennys, merci pour notre complicité et pour votre soutien malgré la distance, je vous aime.

À mes grands-parents, pépés, mémés, d'ici ou de là-haut, pour m'avoir suivie tout au long de mon parcours. Pour vos appels et votre soutien. Merci d'avoir veillé sur moi de là où vous êtes. J'espère être à la hauteur de vos attentes et pouvoir faire aujourd'hui votre fierté. Je vous aime.

À mon chéri Morgan, MERCI pour ces onze années passées ensemble, merci de m'avoir encouragée dans tous les moments, même les plus difficiles, merci pour ta patience et ton amour au quotidien. Merci d'avoir fait celle que je suis devenue. Merci pour nos futurs moments de bonheur à trois qui arriveront dans les semaines à venir avec Bibou. Je t'aime énormément.

À Anne-Marie, un énorme merci, tout d'abord pour avoir pris le temps de relire mon travail. Vous qui dites si souvent que je suis la fille que vous n'avez jamais eue, vous êtes pour moi comme une seconde maman. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout.

À Stéphane et Anne-Sophie, Jérôme, Katia et Mathis, merci pour votre soutien. Je suis fière de vous compter parmi les miens.

À mes oncles et tantes, cousins et cousines, merci de votre soutien. Je ne vous oublie pas malgré la distance.

À ma filleule Anne-Louise, merci pour ton si joli sourire et la joie que tu m'apportes.

À mes amies du lycée, Caroline, Justine et Natacha, merci d'être toujours là pour moi malgré la distance et le temps qui passe.

À mes belles amitiés construites à Grenoble : Alizée, Gwladys, Justine et Ronan, Kenza, Orane, Marie et Flo, Marine et Guillaume, je n'oublie pas un instant de nos fous rires, nos révisions acharnées et nos raclettes endiablées. Je vous remercie pour votre soutien, vos encouragements et pour tous les beaux moments partagés ensemble. Pierre, merci de m'avoir soutenue, et merci de m'avoir fait tant rire.

À mes co-internes Marseillais et Marseillaises, à Alvy, Laurie, Manue, Ilio, Elise et Laurène, à mes co-internes de la Timone, de Sainte Marguerite, du labo de contrôle et de l'hôpital Nord, je suis ravie que le concours m'ait menée jusque Marseille, cela m'a permis de rencontrer ces personnes formidables que vous êtes.

À vous qui êtes présents aujourd'hui, c'est avec une immense joie que je partage ce moment avec vous, MERCI.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	9
TABLE DES MATIERES.....	12
LISTE DES FIGURES	14
LISTE DES TABLEAUX	14
LISTE DES ABRÉVIATIONS	15
INTRODUCTION	17
PARTIE I : RAPPELS SUR L'INFECTION PAR LE VIH	19
I. La physiopathologie de l'infection par le VIH	20
1. Généralités	20
2. Le cycle du virus.....	21
3. Les phases de l'infection par le VIH.....	22
II. Les traitements de l'infection par le VIH	23
1. Historique et mécanismes d'action	23
2. Les effets indésirables des ARV	27
a. Toxicité des inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse	28
b. Toxicité des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.....	32
c. Toxicité des inhibiteurs de la protéase	32
d. Toxicité des inhibiteurs de fusion	33
e. Toxicité des anti-CCR5.....	33
f. Les inhibiteurs de l'intégrase	33
III. Évolution du profil démographique des PVVIH	34
1. L'impact de la thérapie	34
2. Recrudescence des cas de contamination après 50 ans.....	35
PARTIE II : VIEILLISSEMENT ET FRAGILITE.....	36
I. Le vieillissement	37
1. Définition	37
2. Les causes du vieillissement	37
a. L'influence de la génétique.....	37
b. L'influence de l'environnement.....	38
3. L'impact du vieillissement sur l'organisme.....	39
4. Le vieillissement interindividuel.....	41

II. Le concept de fragilité	42
1. Définitions.....	42
2. Les causes potentielles de fragilité	42
3. Les méthodes de mesure de fragilité.....	44
a. L'échelle de fragilité clinique selon Rockwood et Mitnitski.....	45
b. L'index SOF.....	46
c. Le phénotype de fragilité selon Fried	47
III. Vieillesse et fragilité chez le PVVIH	48
1. Vieillesse, fragilité et infection par le VIH : des processus communs	48
2. Vieillesse accélérée et fragilité précoce chez le PVVIH	49
PARTIE III : ÉTUDE CLINIQUE DU LIEN ENTRE FRAGILITÉ ET ARV.....	51
I. Introduction.....	52
II. Objectifs	52
III. Matériels et méthodes	52
1. Recueil des données	52
2. Analyses statistiques	58
IV. Résultats	58
1. Caractéristiques de la population étudiée.	58
2. Exposition de la population étudiée aux ARV.....	59
3. Facteurs associés au phénotype fragile ou pré-fragile	62
a. Analyse univariée.....	62
b. Analyse multivariée	63
V. Discussion	66
CONCLUSION.....	72
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	74
ANNEXES	89
SERMENT DE GALIEN	111

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. STRUCTURE DU VIH (21).	20
FIGURE 2. CYCLE DE REPLICATION DU VIH (22).	21
FIGURE 3. ÉVOLUTION DU TYPE D'INFECTION OPPORTUNISTE EN FONCTIONS DES TAUX DE CD4.	22
FIGURE 4. HISTORIQUE DE LA COMMERCIALISATION DES ARV DEPUIS 1987.	23
FIGURE 5. SITES D'ACTION DES DIFFERENTES CLASSES D'ARV (22).	26
FIGURE 6. SCHEMATISATION DE LA CHAINE RESPIRATOIRE MITOCHONDRIALE AEROBIE / ANAEROBIE.	29
FIGURE 7. LES MECANISMES DU STRESS OXYDATIF (39).	38
FIGURE 8. LES DIFFERENTS MODELES DE VIEILLISSEMENT.	41
FIGURE 9. LES MECANISMES DU DEVELOPPEMENT DU SYNDROME DE FRAGILITE.	43
FIGURE 10. ÉCHELLE DE FRAGILITE SELON ROCKWOOD.	46
FIGURE 11. LES 11 ITEMS PERMETTANT L'EVALUATION DU SCORE EPICES.	55
FIGURE 12. LES 6 ITEMS PERMETTANT L'ÉVALUATION DE LA DEPENDANCE DANS LA REALISATION DES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE (ADL).	56
FIGURE 13. LES 4 ITEMS PERMETTANT DE DETERMINER LE RISQUE DE DEPRESSION SELON LA METHODE MINI-GDS.	57
FIGURE 14. EXEMPLE D'UNE ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE DE LA DOULEUR.	57
FIGURE 16. DUREE MOYENNE D'EXPOSITION AUX DIFFERENTES CLASSES D'ARV (EN ANNEES) SELON LE PHENOTYPE FRAGILE/PRE-FRAGILE OU NON FRAGILE.	63

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1. STRUCTURE CHIMIQUE DES NUCLEOTIDES/NUCLEOSIDES ET DE LEURS ANALOGUES ARV.	24
TABLEAU 2. EFFETS INDESIRABLES SPECIFIQUES DES MOLECULES INHIBITRICES NUCLEOS(T)IDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE.	31
TABLEAU 3. CLASSIFICATION CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL).	53
TABLEAU 4. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE (N = 509).	60
TABLEAU 5. FACTEURS ASSOCIES AU PHENOTYPE FRAGILE OU PRE-FRAGILE (N=507).	64

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN :	Acides désoxyribonucléiques
ADNmt :	ADN mitochondrial
ADL :	Activities of daily living
AEG :	Altération de l'état général
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARN :	Acides ribonucléiques
ARV :	Antirétroviraux
ASAT :	Aspartate-amino-transférase
ATP :	Adénosine triphosphate
AZT :	Azidothymidine = zidovudine
BPCO :	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CDC :	Centers for disease control
CPK :	Créatine phosphokinase
CRP :	Protéine c-réactive
CSHA :	Canadian Study of Health and Aging
d4T :	Di-déhydro-di-déoxy-thymidine = Stavudine
ddI :	Di-déoxy-inosine = Didanosine
EPICES :	Évaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé
EVA :	Échelle visuelle analogique
FI-CD :	Frailty Index of Cumulated Deficits
GDS :	Geriatric depression scale
HAART :	Thérapies antirétrovirales hautement actives
HTA :	Hypertension artérielle
IC :	Intervalle de confiance

II :	Inhibiteurs de l'Intégrase
IL :	Interleukine
INNTI :	Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
INTI :	Inhibiteurs Nucléos(t)idiques de la Transcriptase Inverse
IP :	Inhibiteurs de la Protéase
IV :	Intraveineuse
OR :	Odds-ratio
PrEP :	Prophylaxie pré-exposition
PVVIH :	Patients Vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine
SIDA :	Syndrome d'immunodéficience Acquise
SOF :	Study of Osteoporotic Fracture
TNF :	Facteur de nécrose tumorale
TROD :	Test rapide d'orientation diagnostique
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Avec l'amélioration de la prise en charge des patients vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (PVVIH) et une observance facilitée par les avancées dans la formulation des thérapies antirétrovirales combinées en une prise par jour, le profil démographique de cette population montre une population âgée grandissante. En effet, depuis la découverte du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en 1983, l'arrivée des premiers traitements antirétroviraux (ARV) en 1987, les premières associations en bithérapie en 1992, puis en trithérapies en 1996, ont permis d'allonger considérablement la durée de vie des sujets infectés par le VIH, faisant de ce virus une pathologie chronique (1). Il a ainsi été estimé que la prévalence des PVVIH âgés de plus de 50 ans représenterait plus de 70% de la population séropositive dans les pays à revenu élevé d'ici 2030. Comme dans la population générale, le vieillissement de la population séropositive est souvent associé à de multiples comorbidités telles que des maladies cardiovasculaires, hépatiques, rénales, neurologiques ou encore métaboliques, nous mettant face à de nouveaux défis (2–8).

Certains patients âgés, séropositifs ou non, présentent une multi-morbidité et des fonctions physiques altérées (9) qui ne s'expliquent pas totalement par l'âge. Ces patients entrent plutôt dans un concept gériatrique apparu au début des années 2000 et largement décrit depuis dans la littérature : le concept de « fragilité », qui pourrait être un marqueur de cette variabilité interindividuelle. Or il a été mis en évidence que l'apparition du phénotype de fragilité est plus précoce de 10 ans chez les PVVIH par rapport à la population générale : Avec une prévalence variant de 5% à 28,6% selon la population de PVVIH étudiée (10), le phénotype de fragilité s'observe vers 55 ans en moyenne chez les PVVIH contre 65 ans dans la population générale (11–16). Avant 50 ans, plus de la moitié des PVVIH présenterait un phénotype pré-fragile (17). Ainsi, les personnes infectées par le VIH sont qualifiées d'« âgées » à partir de 50 ans, alors que le seuil est de 65 ans pour les personnes non-infectées.

L'infection par le VIH et l'inflammation chronique qu'elle engendre, ont des mécanismes communs avec les processus de vieillissement et de fragilité, pouvant expliquer en partie l'apparition plus précoce du phénotype de fragilité chez les PVVIH par rapport à la population générale.

Les patients fragiles ayant un risque de morbi-mortalité augmenté par rapport aux patients non fragiles (18), l'objectif de notre travail est de déterminer si le type et la durée de prise des traitements ARV ont un impact sur le délai d'apparition du phénotype de fragilité dans la population de sujets séropositifs âgés.

Dans une première partie, nous ferons un rappel sur l'épidémiologie de l'infection par le VIH, ses mécanismes ainsi que les réactions de défenses de l'organisme infecté. Nous développerons l'évolution de la prise en charge thérapeutique des PVVIH, depuis la découverte de l'Azidothymidine (AZT) ou Zidovudine en 1987 jusqu'aujourd'hui. Nous verrons quels sont les mécanismes d'action des principales classes d'ARV utilisées et nous détaillerons les effets indésirables connus et prévisibles de ces thérapies au vu de leur mécanisme d'action. Enfin, nous verrons en quoi ces traitements ont, en partie, influencé la modification du profil démographique de la population séropositive vers une population vieillissante.

Dans une seconde partie, nous distinguerons le processus de vieillissement de la notion de fragilité qui est un concept de gériatrie moderne. Nous détaillerons ensuite quelles sont les méthodes disponibles et réalisables en routine, nous permettant de mesurer la fragilité dans la pratique clinique et nous verrons quelles sont les spécificités du vieillissement dans la population infectée par le VIH.

Enfin, nous discuterons des résultats de notre étude portant sur l'influence du type et de la durée de traitement sous ARV chez les patients séropositifs de plus de 50 ans. L'objectif principal étant de déterminer si le délai d'apparition du phénotype de fragilité est associé à la prise d'une classe d'ARV en particulier et/ou à la durée de prise en charge des patients sous ARV.

PARTIE I : RAPPELS SUR L'INFECTION PAR LE VIH

I. La physiopathologie de l'infection par le VIH

1. Généralités

Le VIH est un problème majeur de santé publique de portée mondiale, qui a entraîné jusqu'ici plus de 32 millions de décès dans le monde (19). On estime qu'environ 37,9 millions de personnes vivaient avec le VIH à fin 2018 parmi lesquels 79 % se savaient infectées.

Cette infection est due à un rétrovirus enveloppé (Figure 1) et donc fragile. Par conséquent, la transmission se fait uniquement par contacts rapprochés lors d'échanges de fluides corporels (sperme, sang, sécrétions vaginales...) d'un malade dont la charge virale est significative, vers un sujet sain.

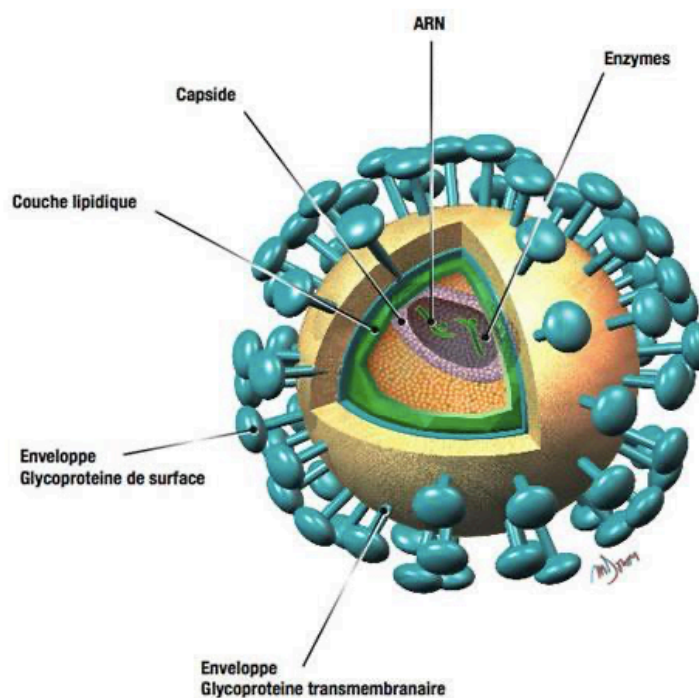


Figure 1. Structure du VIH (20).

Il existe ainsi 3 modes de transmission du VIH :

- La transmission sexuelle
- La transmission sanguine
- La transmission materno-fœtale

Une fois dans l'organisme, le VIH infecte principalement les lymphocytes T CD4+, mais touche aussi les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Langherhans ou encore les cellules de la microglie cérébrale.

2. Le cycle du virus.

La connaissance des étapes de réplication du virus est essentielle pour la compréhension des mécanismes d'actions des traitements existants et pour la recherche de nouvelles molécules.

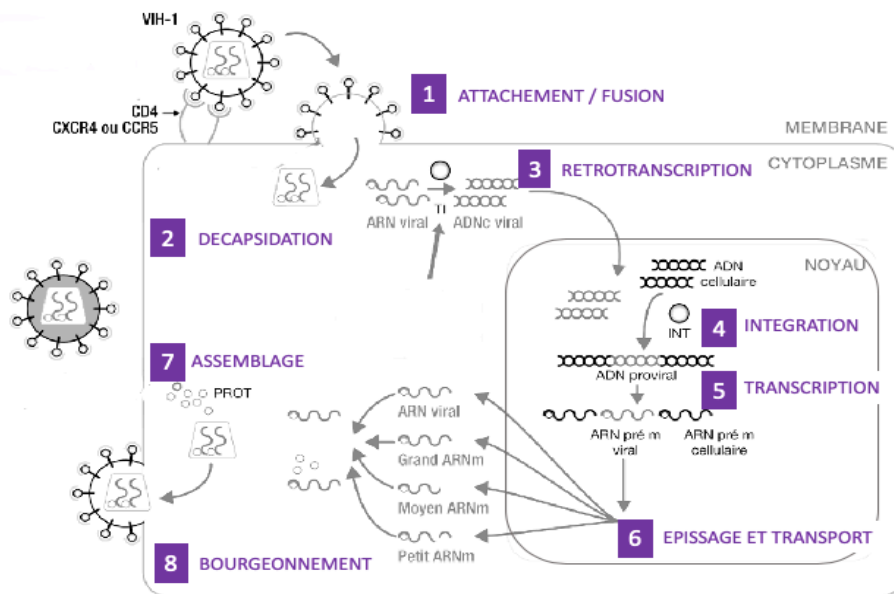


Figure 2. Cycle de réplication du VIH (21).

1^{ère} étape : Grâce à la liaison de ses protéines membranaires gp120 avec les récepteurs et corécepteurs du lymphocyte T CD4+, le VIH se fixe à sa cellule hôte permettant la fusion des membranes virales et cellulaires.

2^{ème} étape : Le VIH pénètre dans le lymphocyte T CD4+ et libère son matériel génétique formé d'ARN dans la cellule.

3^{ème} étape : L'ARN viral est répliqué par une enzyme nommée transcriptase inverse pour former un double brin d'acides désoxyribonucléiques (ADN). Cette enzyme commet des erreurs 1 fois sur 1000, à l'origine de la grande diversité génétique du VIH.

4^{ème} étape : L'ADN viral pénètre dans le noyau du lymphocyte T CD4+ et s'intègre au matériel génétique de la cellule hôte par l'intermédiaire d'une enzyme virale nommée intégrase.

5^{ème} étape : En utilisant l'ARN polymérase II du lymphocyte, l'ADN viral est transcrit en ARN.

6^{ème} étape : Après épissage, l'ARN viral quitte le noyau pour être traduit en protéines virales.

7^{ème} étape : Celles-ci sont alors clivées par les protéases virales et assemblées pour former de nouvelles particules virales.

8^{ème} étape : Ces particules virales sont libérées dans le secteur extracellulaire par bourgeonnement, et peuvent à leur tour infecter d'autres cellules.

Pour une personne infectée non traitée, la réplication du virus est intense, avec environ 1 à 10 milliards de virions produits chaque jour.

3. Les phases de l'infection par le VIH

L'infection par le VIH progresse lentement, et la maladie évolue naturellement en 3 phases :

- Phase 1 = Phase de primo-infection : des réservoirs viraux sont constitués avec intégration du génome viral dans le génome des cellules hôtes (ganglions, tissu lymphoïde du tube digestif...) lui permettant d'échapper à la reconnaissance par le système immunitaire.
- Phase 2 = Phase de latence : le système immunitaire contrôle l'infection : elle est asymptomatique et peut durer jusqu'à 15 ans.
- Phase 3 = Stade SIDA (Syndrome d'immunodéficience acquise) : Le système immunitaire est dépassé. En dessous de 200 CD4+/mm³, les défenses immunitaires du patient ne sont plus suffisantes pour faire face aux infections opportunistes graves telles que la pneumocystose, la toxoplasmose cérébrale, les infections à mycobactéries atypiques ou encore les encéphalites à cytomégalovirus (Figure 3), pouvant le conduire jusqu'au décès.

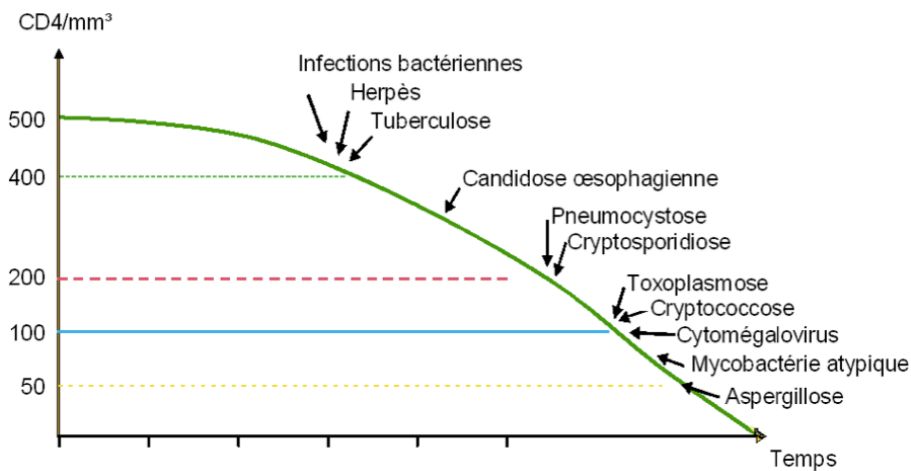


Figure 3. Évolution du type d'infection opportuniste en fonctions des taux de CD4.

Les complications dues à l'infection par le VIH peuvent également être :

- Tumorales (lymphomes, maladies de Kaposi ou cancers solides) de par l'inflammation persistante, l'immunodépression ou encore les co-infections par des virus oncogènes.
- Cardio-vasculaires (3ème cause de décès du PVVIH), majoritairement dues à la pathologie du VIH en elle-même avec l'activation immune persistante.

Des troubles rénaux, des lipodystrophies, ou encore des dyslipidémies peuvent aussi apparaître du fait de l'infection mais aussi des traitements ARV. Nous le détaillerons ci-après.

II. Les traitements de l'infection par le VIH

1. Historique et mécanismes d'action

Pour le moment, il n'existe pas de moyen de guérir de l'infection par le VIH. En revanche, des médicaments ARV efficaces, permettant de maîtriser le virus et de limiter sa transmission, ont été découverts (Figure 4) :

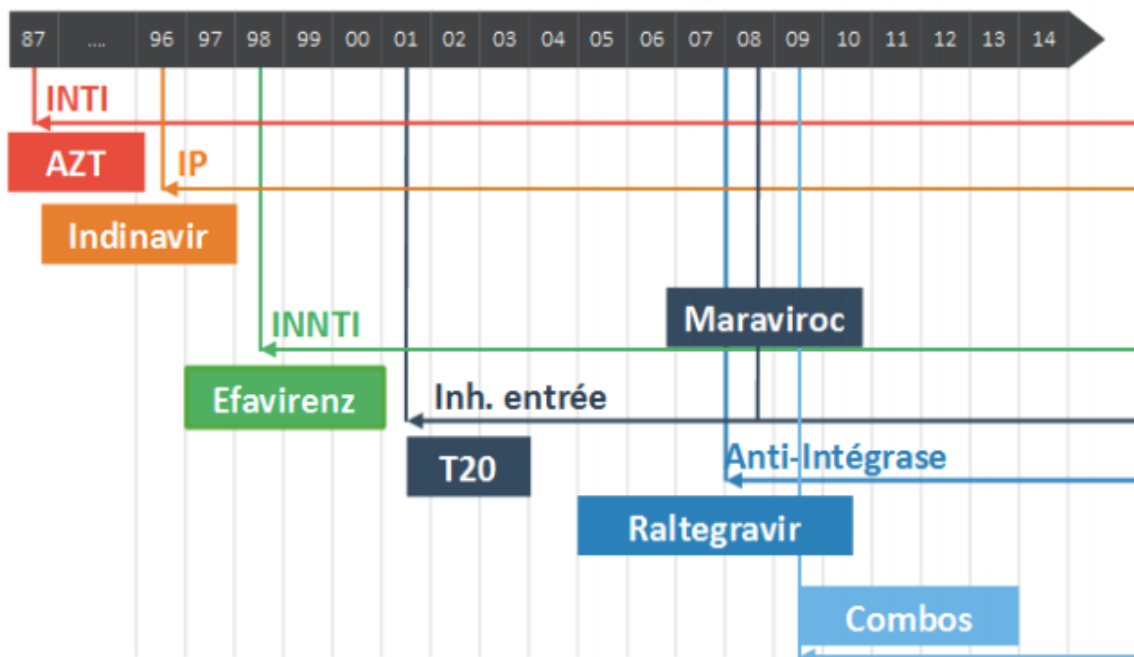
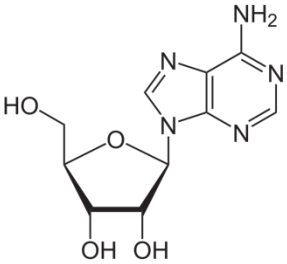
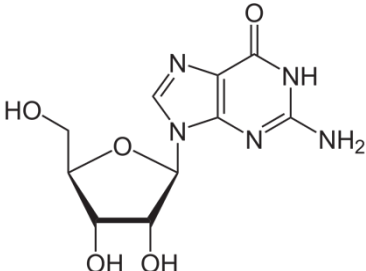
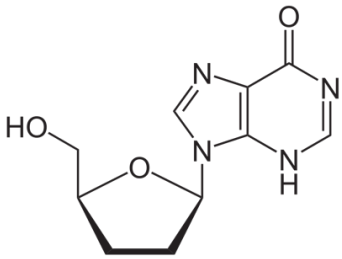
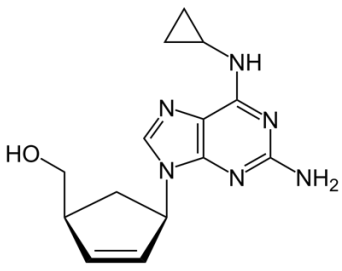
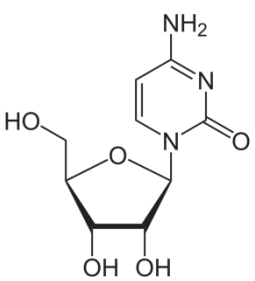
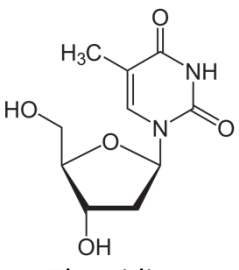
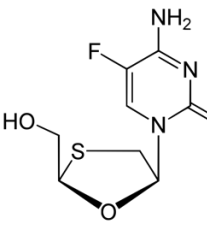
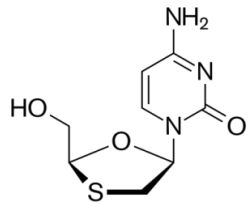
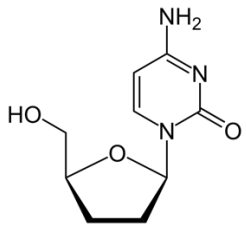
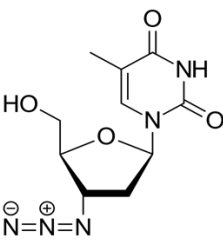
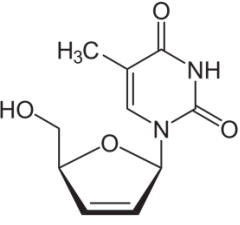
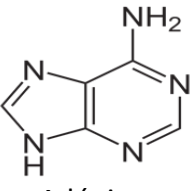
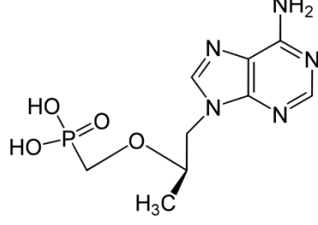


Figure 4. Historique de la commercialisation des ARV depuis 1987.

L'année 1987 marque l'arrivée du premier antirétroviral, l'AZT. Il s'agit d'un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI). Les molécules de cette classe thérapeutique sont des analogues nucléosidiques (analogues de l'adénosine, de la cytosine, de la guanosine ou de la thymidine) ou nucléotidiques (analogues de l'adénine) d'acides nucléiques actifs sur les VIH-1 et 2. Ils agissent en empêchant la réplication de l'ADN par compétition avec les nucléotides naturels (Figure 5). Ils sont incorporés dans l'ADN et bloquent la transcriptase inverse par leur effet terminateur de chaîne, ceci grâce à leur structure qui ne possède pas de radical OH en 3' pour accrocher de nouveaux nucléotides (Tableau 1. Structure chimique des nucléotides/nucléosides et de leurs analogues ARV).

L'AZT prise en monothérapie a permis la réduction de la contamination materno-fœtale de 20% à 5% (22). Sa demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) est courte, ce qui nécessitait un nombre de prises important (certains patients devaient prendre jusqu'à une vingtaine de comprimés par jour).

Tableau 1. Structure chimique des nucléotides/nucléosides et de leurs analogues ARV.

ANALOGUES NUCLEOSIDIQUES	Bases puriques	 <p>Adénosine</p>  <p>Guanosine</p>	 <p>Didanosine (ddI)</p>  <p>Abacavir</p>
	Bases pyrimidiques	 <p>Cytosine</p>  <p>Thymidine</p>	 <p>Emtricitabine</p>  <p>Lamivudine (3TC)</p>  <p>Zalcitabine (ddC)</p>  <p>Zidovudine (AZT)</p>  <p>Stavudine (d4T)</p>
ANALOGUES NUCLEOTIDIQUES	Bases puriques	 <p>Adénine</p>	 <p>Ténofovir</p>

C'est avec l'arrivée des premiers inhibiteurs de protéases (IP) en 1996, et leur association en bi puis trithérapies avec les INTI, que le pronostic et l'espérance de vie des PVVIH ont été améliorés : chez plus de 80% des sujets traités, l'association d'ARV a permis la chute de la charge virale plasmatique, la remontée des taux de lymphocytes T CD4+, avec, dans certains cas, la disparition des symptômes de SIDA. Les IP sont actifs sur le VIH-1 et 2. Ils empêchent le clivage et l'assemblage des protéines virales nécessaires à leur maturation (Figure 5). Les protéines virales ne sont alors pas fonctionnelles pour aller infecter d'autres cellules. Ils ont une forte liaison aux protéines plasmatiques et sont de puissants inhibiteurs enzymatiques du Cytochrome P450 3A4 (CYP450 3A4) ce qui en fait une classe particulièrement à risque d'interactions médicamenteuses. Ces interactions sont à prendre en compte, de par les risques et l'augmentation des coûts de prise en charge qu'elles engendrent (23).

Progressivement, les autres classes sont apparues :

- En 1998, apparaissent les premiers inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Comme les INTI, ils agissent sur l'étape de réplication de l'ADN (Figure 5) mais avec une action directe sur la transcriptase inverse du VIH-1 par un effet d'inhibition allostérique. La liaison des INNTI entraîne une modification conformationnelle du site catalytique de la transcriptase inverse, la rendant inactive. La $T_{1/2}$ des INNTI est plus élevée que celle des INTI.
- En 2001, les premiers inhibiteurs d'entrées sont commercialisés : les inhibiteurs de fusion. Ils se lient à la région HR1 de la gp41 empêchant la fusion entre l'enveloppe du VIH et celle de la cellule cible par modification conformationnelle (Figure 5). Il s'agit d'une thérapie de sauvetage, venant renforcer une trithérapie pour les patients multi-résistants, peu compliants. Ils s'administrent par injection sous-cutanée. Le Maraviroc, anti-CCR5, commercialisé en 2008 agit également sur l'entrée du virus dans la cellule : il agit par inhibition de la reconnaissance gp120 / co-récepteur CCR5, nécessaire à l'initiation du processus de fusion (Figure 5).
- En 2008, l'utilisation des premiers inhibiteurs de l'intégrase (II) a permis d'améliorer considérablement l'espérance de vie des patients qui devenaient résistants aux autres classes d'ARV. Les II bloquent l'intégration du patrimoine génétique du VIH-1 dans celui de la cellule hôte ce qui empêche la production de nouvelles particules virales (Figure 5). Cette

nouvelle classe thérapeutique présente une puissance virologique très importante avec une décroissance de la charge virale beaucoup plus rapide qu'avec les autres classes d'ARV. Il s'agit d'une des classes les mieux tolérées, et les dernières spécialités commercialisées récemment sont des associations d'INTI avec de nouvelles anti-intégrases telles que le Bictégravir.

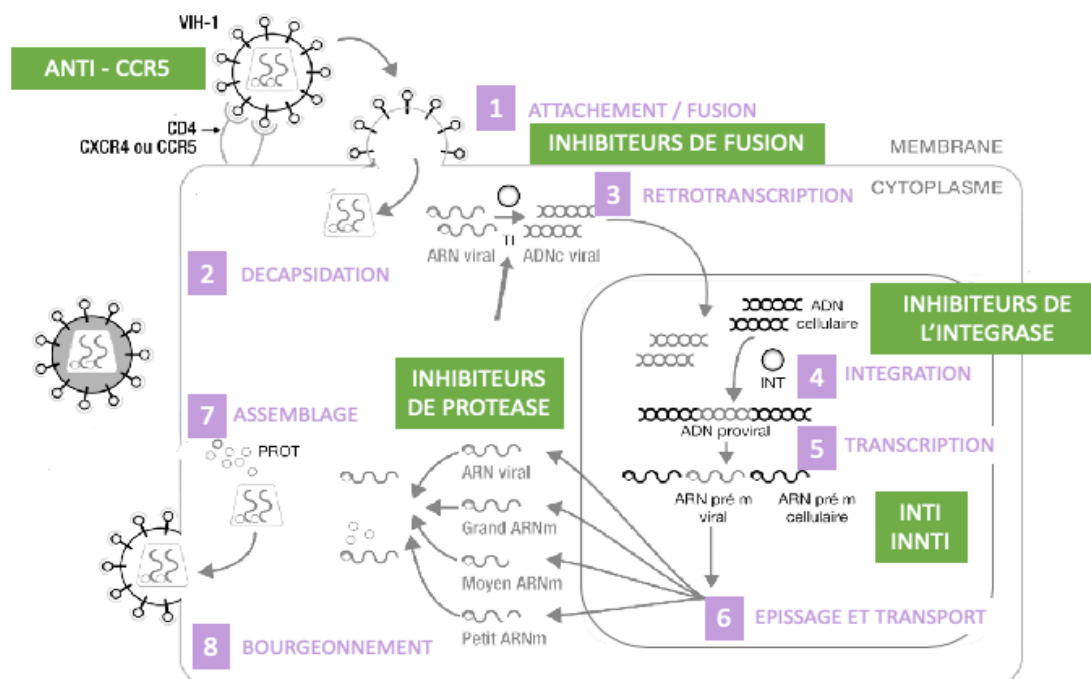


Figure 5. Sites d'action des différentes classes d'ARV (21).

Les recommandations actuelles pour la mise sous ARV d'un patient naïf de traitement préconisent une association de deux INTI à un troisième agent. Les 2 INTI peuvent être une association de Tenofovir/Emtricitabine ou d'Abacavir/Lamivudine. Concernant le 3^{ème} agent, les 3 choix recommandés en première ligne sont :

- un IP potentialisé par le Ritonavir,
- un II,
- ou un INNTI.

Les progrès en galénique ont permis de diminuer le nombre de comprimés ainsi que le nombre de prises par la formulation de thérapies combinées. On arrive actuellement à avoir des trithérapies regroupées en un comprimé, et en une prise par jour. En diminuant le nombre de prises, on diminue la difficulté pour le patient, cela augmente l'observance et donc diminue le

risque de résistances. Pour empêcher l'apparition de mutations du VIH pouvant être à l'origine de résistances, on devrait avoir une observance de 95% (24–26). En dessous, il y a un risque de résistance.

2. Les effets indésirables des ARV

Les effets indésirables des traitements ARV représentent la principale cause de changement dans la prise en charge médicamenteuse. En effet, ces effets indésirables augmentent le risque d'interruption thérapeutique et d'inobservance de la part des patients. Le risque de mutation virale est donc accru, engendrant in fine une augmentation du risque d'échec thérapeutique par résistance du virus face aux traitements.

Les effets indésirables, plus ou moins graves, peuvent être d'apparition précoce ou tardive et la responsabilité de chaque molécule antirétrovirale peut parfois être difficile à évaluer en raison de l'association de différentes classes d'ARV entre elles.

Certains effets indésirables sont communs à l'ensemble des classes d'ARV.

Il s'agit de :

- Toxicité digestive pouvant se manifester sous forme de douleurs abdominales, de diarrhées ou encore de vomissements. Ces effets indésirables surviennent généralement en début de traitement, principalement avec les IP et dans une moindre mesure avec les INTI. Ils sont d'évolution favorable en quelques jours et peuvent être soulagés par la prescription de traitements symptomatiques.
- Toxicité immuno-allergique pouvant aller d'une simple réaction cutanée avec érythème ou prurit, jusqu'à l'œdème de Quincke. Ces réactions d'hypersensibilités surviennent majoritairement avec les inhibiteurs de la transcriptase inverse, nucléosidiques ou non, comme l'Abacavir et la Névirapine.

D'autres effets indésirables sont spécifiques de la classe d'ARV utilisée, nous allons les détailler ci-dessous.

a. Toxicité des inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse

Les effets indésirables de cette classe sont liés à l'inhibition d'une enzyme, la « polymérase gamma mitochondriale », responsable de la synthèse de l'ADN mitochondrial (ADNmt). Cette inhibition est à l'origine de mitochondriopathies.

La mitochondrie est le site majeur de la respiration cellulaire permettant de fournir l'énergie nécessaire au fonctionnement des cellules de l'organisme sous forme d'Adénosine Triphosphate (ATP) : Le glucose est scindé en deux molécules de pyruvate par une réaction de glycolyse générant de petites quantités d'ATP.

En présence d'oxygène, le pyruvate entre dans la mitochondrie où il subira un processus de phosphorylation oxydative pour produire de grandes quantités d'ATP par l'intermédiaire du cycle de Krebs (Figure 6).

L'altération des fonctions mitochondriales conduit à un déficit en ATP, compensé par la stimulation de la glycolyse anaérobie cytoplasmique de moindre rendement énergétique et génératrice d'acide lactique, néfaste pour l'organisme.

Au niveau des manifestations cliniques aiguës de ces atteintes mitochondriales, on retrouve :

- Au niveau métabolique, des acidoses lactiques très rares mais potentiellement très sévères puisqu'on atteint 50% de mortalité. Au niveau clinique on observe une défaillance multi-viscérale pouvant se manifester par une altération de l'état général (AEG), une dyspnée, des atteintes cardiaques, digestives, hépatiques et rénales. L'arrêt des INTI doit être immédiat dès la suspicion d'acidose lactique tant que le diagnostic n'a pas été exclu.
- Une hématotoxicité centrale, retrouvée surtout avec les premières molécules comme l'AZT, pouvant se manifester par une anémie, une thrombopénie, une neutropénie voire une pancytopénie.

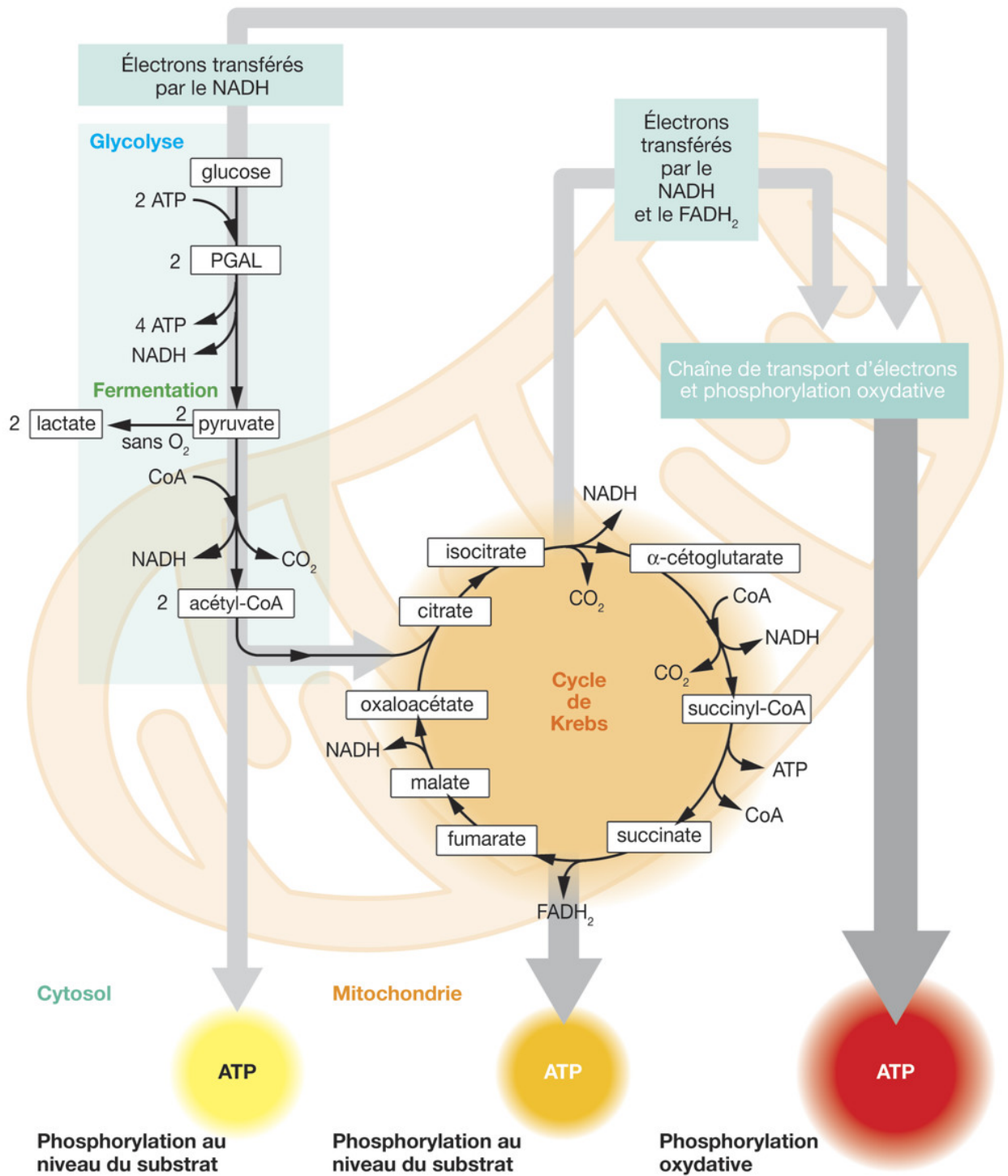


Figure 6. Schématisation de la chaîne respiratoire mitochondriale aérobie / anaérobie.

Source : Manuel Culture cellulaire animale et végétale, d'Antoine Campeau-Péloquin et Sophie Roy.

Les manifestations cliniques chroniques touchent divers organes :

- Au niveau systemique, on retrouve une AEG avec anorexie, amaigrissement, asthénie, des douleurs abdominales pouvant s'accompagner de vomissements, ou encore une lipoatrophie.
- On retrouve également des atteintes musculaires, que l'on retrouve surtout avec les premières molécules comme l'AZT. Il peut s'agir de cardiomyopathies ou de myopathies caractérisées par une fatigabilité accrue, des myalgies puis une amyotrophie avec déficit moteur. Le diagnostic se fait par élévation des taux de Créatine Phosphokinase (CPK) et des transaminases Aspartate-Amino-Transférase (ASAT) en l'absence d'effort.
- Les molécules telles que la Di-déhydro-di-déoxy-thymidine (d4T = Stavudine) ou la Di-déoxy-inosine (ddI = Didanosine) provoquent sur le plan neurologique des neuropathies périphériques telles que des paresthésies, ou un syndrome Guillain Barré-like qui se manifeste par une asthénie musculaire intense et rapide avec atteinte respiratoire possible.
- La Stavudine, la Didanosine et la Lamivudine provoquent également des troubles gastro-intestinaux, pouvant générer des pancréatites avec dyslipidémie, diabète insulino-dépendant, augmentation des enzymes pancréatiques.
- Les INTI génèrent également des atteintes hépatiques qui par inhibition de la bêta-oxydation, entraînent une accumulation de triglycérides et donc potentiellement des stéatoses, ou stéatopathie.

Certains effets indésirables ne sont pas communs à l'ensemble des INTI et sont spécifiques des molécules. Ceux-ci sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2).

Tableau 2. Effets indésirables spécifiques des molécules inhibitrices nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse.

ANALOGUES NUCLEOSIDIQUES	Analogues de la Thymidine	Zidovudine (AZT)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Hématotoxicité centrale</u>, pouvant se manifester par une anémie, une thrombopénie, une neutropénie voir une pancytopenie. ▪ Atteintes musculaires. ▪ Lipodystrophies.
		Stavudine (d4T)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuropathies périphériques ▪ Pancréatites ▪ Stéatose hépatique ▪ Acidose lactique ▪ Lipodystrophies
	Analogues de l'Adénosine	Didanosine (ddI)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuropathies périphériques ▪ Pancréatites ▪ Stéatose hépatique ▪ Acidose lactique
	Analogues de la Cytosine	Emtricitabine (FTC)	Généralement bien tolérée
		Lamivudine (3TC)	<p>Toxicité faible et transitoire qui se manifeste par :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stéatose hépatique ▪ Acidose lactique ▪ Pancréatite
		<i>Zalcitabine (ddC)</i> <i>(Plus commercialisé)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuropathies périphériques ▪ Pancréatites
	Analogues de la Guanosine	Abacavir (ABC)	Allergies cutanées sévères
ANALOGUES NUCLEOTIDIQUES	Analogues de l'Adénine	Ténofovir*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atteintes rénales : <ul style="list-style-type: none"> - tubulopathie rénale - syndrome de Fanconi ▪ Atteintes osseuses

* Les premiers traitements contenant du Ténofovir étaient constitués de Ténofovir disoproxil. Ces dernières années, un nouveau sel de Ténofovir a fait son apparition sur le marché, le Ténofovir alafanamide dont les études (27,28) ont montré une toxicité rénale diminuée, ainsi qu'une réduction de l'impact sur la densité minérale osseuse.

b. Toxicité des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Pour cette classe, les effets indésirables sont plutôt spécifiques aux molécules :

- La Névirapine est connue pour engendrer des réactions allergiques cutanées potentiellement graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson, ou encore le syndrome de Lyell imposant l'arrêt immédiat du traitement. Cette molécule provoque également des hépatotoxicités allant de l'insuffisance hépatique jusqu'à l'hépatite fulminante d'où la nécessité d'une surveillance régulière des taux de transaminases.
- L'Efavirenz provoque des effets psychiques (hallucinations, insomnies, cauchemars, somnolence, vertiges) imposant parfois l'arrêt du traitement.
- Enfin, l'Etravirine qui est actif sur les souches résistantes aux autres INNTI provoque des éruptions cutanées en début de traitement et des troubles digestifs (nausées, vomissement, diarrhées).

c. Toxicité des inhibiteurs de la protéase

Les effets indésirables communs aux IP sont les syndromes lipodystrophiques, où le tissu adipeux du visage et des membres est redistribué au niveau abdominal et endo-cervical ; les anomalies du métabolisme glucido-lipidique et donc une majoration du risque cardiovasculaire. Les IP peuvent également être à l'origine de troubles digestifs tels que nausées, vomissements, diarrhées, de pancréatites, de troubles musculaires tels que myalgies, rhabdomyolyse ou encore d'une majoration des saignements spontanés chez l'hémophile avec risque d'hémorragies cérébrales.

Certains effets indésirables sont spécifiques à certaines molécules :

- Le Ritonavir est particulièrement un inhibiteur enzymatique puissant. Autrefois, il était utilisé à forte dose, en tant qu'IP à proprement parler. De nos jours, il est utilisé à plus faibles doses pour ses propriétés pharmacocinétiques, associé en tant que booster enzymatique à un autre IP : l'inhibition enzymatique qu'il engendre permet de réduire les doses de l'IP associé. Cette molécule provoque essentiellement des neuropathies sensitives périphériques et notamment des paresthésies péri-buccales.

- Le Fosamprenavir engendre également des paresthésies péribuccales ainsi que des troubles du sommeil et de l'humeur.
- Le Saquinavir provoque en plus des neuropathies périphériques des éruptions cutanées.
- L'Indinavir est connu pour générer des lithiases urinaires ainsi qu'une sécheresse des muqueuses.
- Le Nelfinavir provoque des diarrhées de façon fréquente.
- Le Lopinavir, le Darunavir et l'Atazanavir sont plutôt bien tolérés.
- Enfin, le Tipranavir, utilisé en cas de résistance aux autres IP, possède une toxicité hépatique.

d. Toxicité des inhibiteurs de fusion

Les inhibiteurs de fusion tel que l'Enfuvirtide qui s'administre par injection sous-cutanée, peut être à l'origine de réactions au point d'injection, de pneumopathies, mais aussi de neuropathies périphériques et de perte de poids.

e. Toxicité des anti-CCR5

Les anti-CCR5 représentés par le Maraviroc possèdent une bonne tolérance générale, avec parfois des troubles digestifs, une anémie, une insomnie, une asthénie ou encore des réactions d'hypersensibilité.

f. Les inhibiteurs de l'intégrase

Les II sont généralement bien tolérés, bien que les profils d'effets secondaires diffèrent entre les médicaments. En effet, l'Elvitégravir induit significativement plus d'effets indésirables digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) et généraux (fatigue, malaise, manque d'énergie) que les autres anti-intégrases (29).

Ainsi, la mise à disposition de nouvelles générations d'ARV moins toxiques et mieux tolérées pourraient permettre d'améliorer d'une part la qualité de vie des patients et d'autre part l'observance de la multi-thérapie antirétrovirale.

III. Évolution du profil démographique des PVVIH

1. L'impact de la thérapie

Les premières générations de traitements ARV qui étaient mal tolérées ne sont quasiment plus utilisées et les recommandations actuelles sont tournées vers des classes telles que les anti-intégrases et des molécules de dernière génération plutôt bien supportées et dont les effets indésirables sont moins fréquents et peu graves. Les débuts de traitement sont parfois difficiles mais les symptômes, de gravité moindre avec les nouvelles générations de traitements, s'estompent généralement au bout d'une dizaine de jours.

Une étude basée sur les données de 88 504 patients de 18 pays d'Europe et d'Amérique du Nord montre d'ailleurs que la mortalité durant les trois premières années de traitement est moins élevée chez les patients ayant débuté leur traitement ARV entre 2008 et 2010 que chez ceux qui l'ont entamé entre 1996 et 2007 (30).

En restaurant les fonctions immunitaires et en rendant indétectable la charge virale des patients infectés, la découverte des ARV et l'évolution des schémas thérapeutiques ont contribué à la réduction considérable du risque de transmission du VIH (31) mais également à l'augmentation de l'espérance de vie de cette population (32).

En effet, depuis les premières associations de thérapies antirétrovirales hautement actives (HAART) en 1996, on observe une augmentation de la proportion de sujets âgés séropositifs.

Cette proportion est en constante augmentation : Aux États-Unis par exemple, la prévalence de PVVIH âgés de plus de 50 ans est passée de 45,01% des patients séropositifs en 2014 à 51,22% en 2018 (33).

2. Recrudescence des cas de contamination après 50 ans

L'amélioration de l'arsenal thérapeutique n'est pas la seule explication à l'augmentation de la proportion de sujets séropositifs âgés de plus de 50 ans.

On observe en effet deux phénomènes en parallèle avec d'un côté, une baisse de l'incidence du VIH chez les adolescents et les jeunes adultes et d'autres parts, l'augmentation des comportements à risque et donc des contaminations chez les personnes de plus de 50 ans, remettant en question une partie des actions de prévention.

En effet, la majorité des actions de prévention sont ciblées et s'adressent en particulier à une population jeune, qui découvrent la vie sexuelle. Ceci a eu un impact bénéfique sur l'incidence des cas de contaminations : selon un rapport publié en Octobre 2019 par Santé publique France (34), le nombre total de découvertes de séropositivité a diminué de façon significative (-7%) entre 2017 et 2018 après plusieurs années de stabilité. Cette baisse de l'incidence pourrait être expliquée par un effet positif des campagnes de prévention, mais aussi, de façon plus récente, par l'impact de la prophylaxie pré-exposition (PrEP).

D'un autre côté, ces actions de prévention centrées sur une certaine classe d'âge sont à l'origine d'une baisse de la vigilance des patients plus âgés, vis à vis des maladies sexuellement transmissibles considérées à tort comme des pathologies de jeunes adultes, sous estimant ainsi le risque de contamination par le VIH avec l'avancée en âge. Beaucoup découvrent d'ailleurs leur séropositivité tardivement et par hasard, lors de campagne de dépistage réalisées grâce aux tests rapides d'orientation diagnostique (TROD).

Ainsi, la proportion de sujets âgés parmi les PVVIH est amenée à continuer de croître dans les années à venir. Il a ainsi été estimé que la prévalence des PVVIH âgés de plus de 50 ans représenterait plus de 70% de la population séropositive dans les pays développés d'ici 2030.

Cette modification du profil démographique de la population séropositive est à l'origine de l'évolution des causes de mortalité chez les PVVIH : les complications qui étaient autrefois principalement infectieuses et tumorales tendent à diminuer chez les PVVIH traités et les causes de décès des PVVIH sont de plus en plus liées à des pathologies non classant SIDA, engendrées par le vieillissement.

PARTIE II : VIEILLISSEMENT ET FRAGILITE

I. Le vieillissement

1. Définition

Le vieillissement est un « ensemble de processus physiologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme au cours du temps ». Il s'agit d'un « processus irréversible, caractérisé par une incapacité progressive de préserver l'homéostasie sous des conditions de stress physiologiques, ce qui accroît la vulnérabilité de l'individu et limite sa viabilité ».

2. Les causes du vieillissement

Au niveau biologique, le processus du vieillissement est complexe et multifactoriel : Il résulte de facteurs intrinsèques génétiques et de facteurs extrinsèques regroupant l'ensemble des facteurs environnementaux auxquels une personne est exposée tout au long de sa vie.

a. L'influence de la génétique

Plusieurs gènes ont été identifiés comme étant en lien étroit avec le vieillissement. Dans les années 1990 déjà, on découvrait chez le nématode que la mutation d'un seul gène d'un pouvait doubler la durée de vie de ce ver. Plus récemment, des scientifiques comme Rollins et al. ont poursuivi les recherches sur *Caenorabditis Elegans* et ont montré que la manipulation de certains gènes a pu allonger la longévité de cette espèce (35,36). *Caenorabditis Elegans* est un modèle fréquemment utilisé dans la recherche sur le vieillissement en raison de sa similitude génétique avec l'Homme. Sa courte espérance de vie, permet aux scientifiques d'étudier facilement les interventions génétiques impactant sur la durée de vie.

D'autres études réalisées chez l'Homme confortent l'idée que le vieillissement est étroitement lié à la génétique. Par exemple, Sebastiani et al. ont colligé dans une publication parue en 2017 4 études effectuées chez les centenaires où l'on retrouve des particularités génétiques sur les chromosomes 4 et 7, associées à une survie prolongée et à un risque réduit de maladie cardiovasculaire et de maladie d'Alzheimer (37).

Enfin, un certain nombre de pathologies génétiques rares sont à l'origine d'un vieillissement prématuré. Il s'agit par exemple de pathologies telles que la Progeria, ou encore le syndrome de Werner, des maladies confortant le rôle des facteurs héréditaires dans le contrôle du vieillissement.

L'ensemble de ces résultats vont en faveur d'une longévité dépendante du terrain génétique.

b. L'influence de l'environnement

On sait par ailleurs que certains facteurs extrinsèques peuvent provoquer une altération du matériel génétique favorisant le processus de vieillissement.

En effet, à l'état physiologique, notre organisme parvient à maintenir un état d'équilibre entre d'une part les radicaux libres qui endommagent nos cellules et des molécules de défense, les antioxydants, qui les neutralisent. Ces antioxydants sont produits naturellement par notre organisme, et notre alimentation nous apporte les vitamines et les oligo-éléments nécessaires à leur fonctionnement.

Certaines expositions augmentent la production de radicaux libres (Figure 7). Il s'agit par exemple du tabagisme, de l'alcoolisme, de mauvaises habitudes alimentaires, d'une trop forte exposition au soleil ou encore à la pollution. L'accumulation de ces facteurs de risques augmente le risque de déséquilibre entre antioxydants et radicaux libres qui vont alors s'accumuler : c'est ce qu'on appelle le stress oxydatif. Ce stress oxydatif peut alors entraîner une altération de l'acide désoxyribonucléique (ADN) contenu dans le noyau des cellules de l'organisme et accélérer le vieillissement cellulaire.

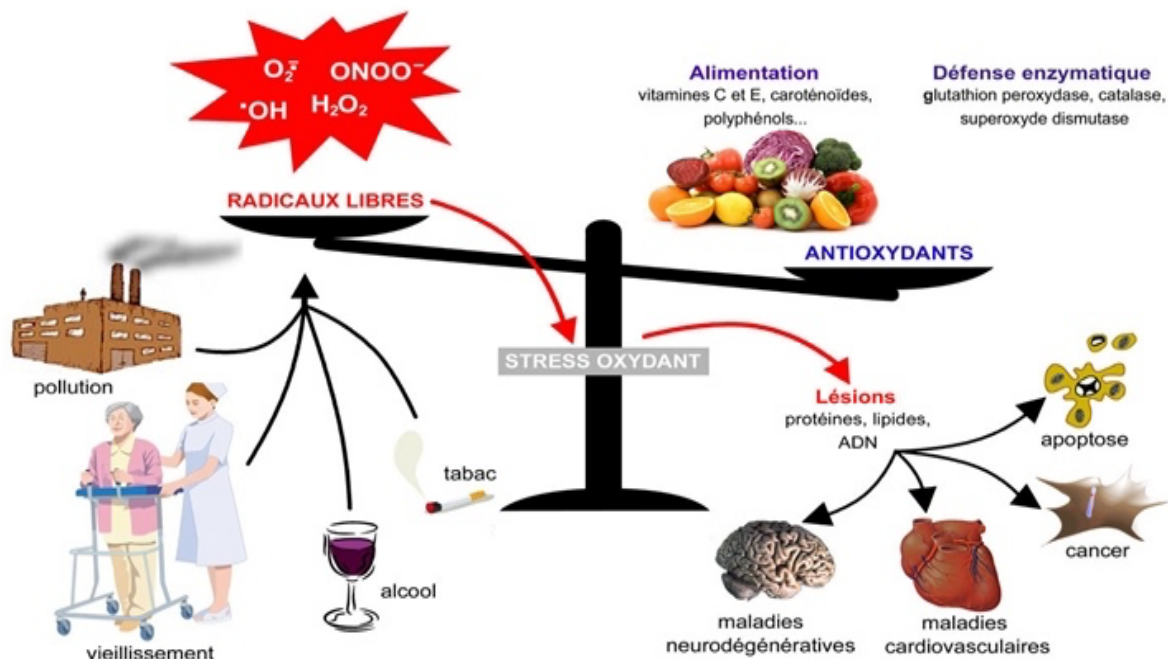


Figure 7. Les mécanismes du stress oxydatif (38).

Le stress oxydatif est à la fois une cause et une conséquence du vieillissement. En effet, l'avancée dans l'âge s'accompagne physiologiquement d'une production accrue de radicaux libres, et d'une diminution des défenses anti-oxydantes.

L'inflammation de bas grade exerce également un rôle majeur dans le processus de vieillissement tissulaire : Avec l'avancée en âge, on observe une activation des marqueurs pro-inflammatoires. Cumulée au stress oxydatif, ce déséquilibre peut entraîner un état inflammatoire systémique appelé « inflamm-aging », mis en cause dans les atteintes tumorales et dégénératives (39,40).

3. L'impact du vieillissement sur l'organisme

Le vieillissement a un impact sur l'ensemble des fonctions de l'organisme à travers divers mécanismes tels que l'inflammation systémique chronique (39–43), les dommages mitochondriaux (44), ou encore le stress oxydatif (45,46), l'ensemble de ces mécanismes conduisant à un état inflammatoire permanent (47,48).

Le stress oxydatif généré par le vieillissement, est à l'origine de mutations/délétions au niveau de l'ADN et plus particulièrement au niveau de l'ADN mitochondrial (ADNmt). Ces lésions chromosomiques entraînent des dommages sur des molécules constitutives telles que les acides nucléiques, les protéines, ou encore les lipides. L'accumulation de ces atteintes moléculaires induit la cellule à entrer en sénescence et est à l'origine de nombreuses maladies neurodégénératives, cardiovasculaires, inflammatoires ou encore tumorales.

Le système immunitaire se trouve ainsi impacté par le vieillissement. En effet, même si la réponse immunitaire humorale est globalement préservée chez les personnes âgées, les réponses immunitaires à médiation cellulaire sont diminuées, et en particulier celles impliquant les lymphocytes T et les lymphocytes B.

La production de certaines interleukines (IL) semble également impactée par l'âge : On observe notamment une diminution de la production d'IL-2 anti-inflammatoire et une augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6 et TNF (Facteur de nécrose tumorale). L'augmentation de ces cytokines pro-inflammatoires et l'inflammation à bas grade qu'elle génère exerce un rôle majeur dans la survenue des atteintes tissulaires du vieillissement. Selon le nutritionniste Nicolas Aubineau, il s'agit d'une « inflammation systémique, sourde, de

faible intensité, qui ne correspond pas à une réponse spécifique du système immunitaire vis-à-vis d'un antigène précis, qui ne se manifeste pas par des symptômes aigus (tuméfaction, enflure, douleur, chaleur, ...) mais par une augmentation lente et progressive du niveau de médiateurs pro-inflammatoires assimilable à un bruit de fond inflammatoire ». Une inflammation chronique s'installe et permet le développement de certaines pathologies (maladies auto-immunes, diabète, obésité...).

Ainsi, de par le stress oxydatif et l'inflammation chronique systémique, le nombre de comorbidités augmente avec l'avancée en âge.

Le vieillissement influe sur les fonctions neurobiologiques du système nerveux : Au niveau central, on observe par exemple une diminution du nombre de neurones corticaux, une réduction de la substance blanche et une diminution de certains neurotransmetteurs intracérébraux. Ceci se traduit par une augmentation des temps de réaction et par une réduction modérée de la mémoire. Ceci reste physiologique dès lors que les troubles n'ont pas de retentissement sur la vie quotidienne.

L'ensemble des mécanismes du vieillissement impacte également sur le métabolisme et sur la composition corporelle de l'organisme. Ainsi, à poids constant, on observe une réduction de la masse maigre et d'une majoration proportionnelle de la masse grasse. Ceci de façon plus ou moins marquée selon les facteurs environnementaux tels que la qualité et la quantité des apports nutritionnels ou encore le niveau de sédentarité du sujet. Même si les besoins alimentaires des personnes âgées sont sensiblement identiques à ceux d'adultes plus jeunes ayant le même niveau d'activité physique, le métabolisme des glucides est modifié par le vieillissement et la tolérance au glucose a tendance à s'amoinrir avec le temps.

En parallèle, le vieillissement fragilise la masse osseuse des sujets âgés de par les modifications hormonales qu'il engendre. Ce phénomène est plus marqué chez la femme où l'on observe une diminution brutale de la sécrétion d'œstrogènes après la ménopause. Chez l'homme, cette diminution des hormones sexuelles existe aussi, bien que moins marquée car elle se fait de manière beaucoup plus progressive. La diminution de la sécrétion de testostérone est à l'origine non seulement d'une perte de la masse osseuse mais accélère aussi la réduction de la masse musculaire.

La diminution de sécrétion d'hormones telles que la mélatonine entraîne une altération des rythmes de sommeil ce qui contribue également à la vulnérabilité cérébrale des personnes âgées.

4. Le vieillissement interindividuel

Il faut souligner que ces réductions fonctionnelles liées au vieillissement sont très variables d'un organe à l'autre, et d'un individu à l'autre. En effet, la population âgée est caractérisée par une grande hétérogénéité, et à âge égal, l'altération d'une fonction donnée varie fortement d'un sujet à l'autre. C'est ce que l'on appelle le vieillissement interindividuel.

On distingue ainsi 3 types de vieillissement (Figure 8) :

- le vieillissement réussi, avec une absence ou une atteinte minime des fonctions physiologiques et une absence de pathologie. Ce modèle tient compte non seulement du fonctionnement physique, mental mais aussi psychosocial avec une dimension subjective importante.
- le vieillissement usuel, avec des atteintes considérées comme physiologiques de certaines fonctions, liées à l'âge, mais sans pathologie bien définie.
- et le vieillissement avec pathologie sévère évolutive ou compliquée, responsable le plus souvent d'un état de dépendance majeur.

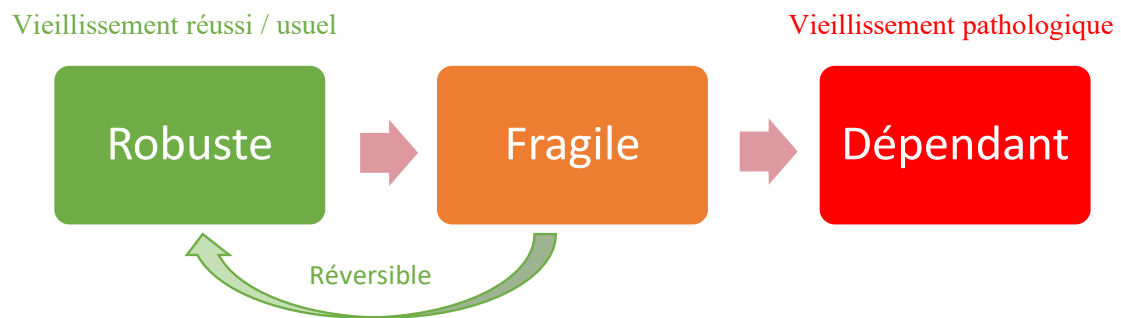


Figure 8. Les différents modèles de vieillissement.

Ainsi, bien que le vieillissement affecte l'ensemble de la population, tout le monde ne vieillit pas de la même manière. Ce risque variable de mauvaise santé chez des personnes de même âge est appelé « fragilité » (49).

II. Le concept de fragilité

1. Définitions

La fragilité est un concept gériatrique multidimensionnel développé en Amérique du Nord, principalement aux États-Unis et au Canada, dans les années 1980 (50) dont les définitions sont multiples (51–53). Cette notion a été définie en 2003 par Linda Fried comme étant un « syndrome physiologique caractérisé par une diminution des réserves et de la résistance face aux agents stressants, qui résulte de l'addition des déficiences de divers systèmes physiologiques et qui augmente la vulnérabilité aux effets néfastes ». Il s'agit d'un « état d'équilibre instable de vulnérabilité accrue aux perturbations extérieures, lié à l'âge et secondaire à de multiples déficiences qui conduisent à une diminution des réserves physiologiques, au point que la capacité de faire face à des facteurs de stress aigus ou chroniques est altérée » (54).

Les conséquences négatives de la fragilité sont multiples, allant de l'augmentation du risque de chutes, au risque accru d'hospitalisation (55). Elle mène, in fine, à une mortalité plus élevée par rapport aux patients non fragiles (47,56–58).

Ainsi, la fragilité est un marqueur de mauvais pronostic, qui exprime un niveau de risque (59) prédictif de la vulnérabilité (60) d'une personne face aux hospitalisations, à l'institutionnalisation, aux pertes fonctionnelles et à la mortalité. Le concept de fragilité permet ainsi de décrire et de déterminer le niveau de vulnérabilité de personnes âgées indépendantes sans incapacités et, en apparence, en bonne santé.

2. Les causes potentielles de fragilité

Les mécanismes à l'origine de la fragilité sont multiples, complexes et semblent étroitement liés au processus de vieillissement (Figure 9).

Tout d'abord, les modifications de la composition corporelle liées à l'âge et le processus de sénescence cellulaire entraîne une diminution de la masse musculaire à l'origine de la diminution des capacités physiques, de la diminution de la force musculaire et de la diminution de la vitesse de marche. Cette diminution des performances physiques peut expliquer certains troubles de l'équilibre et l'augmentation du risque de chutes. En parallèle, en fragilisant la masse osseuse des sujets âgés, le vieillissement induit un risque accru de faire des fractures.

Enfin, l'augmentation des facteurs pro-inflammatoires et notamment des IL-6 ou encore des IL-1 β liée au vieillissement du système immunitaire contribue également à ce processus de catabolisme musculaire et osseux.

Les chutes étant plus fréquentes et les os plus fragiles, une personne âgée est plus susceptible de présenter des fractures, d'être hospitalisée et de développer des complications graves.

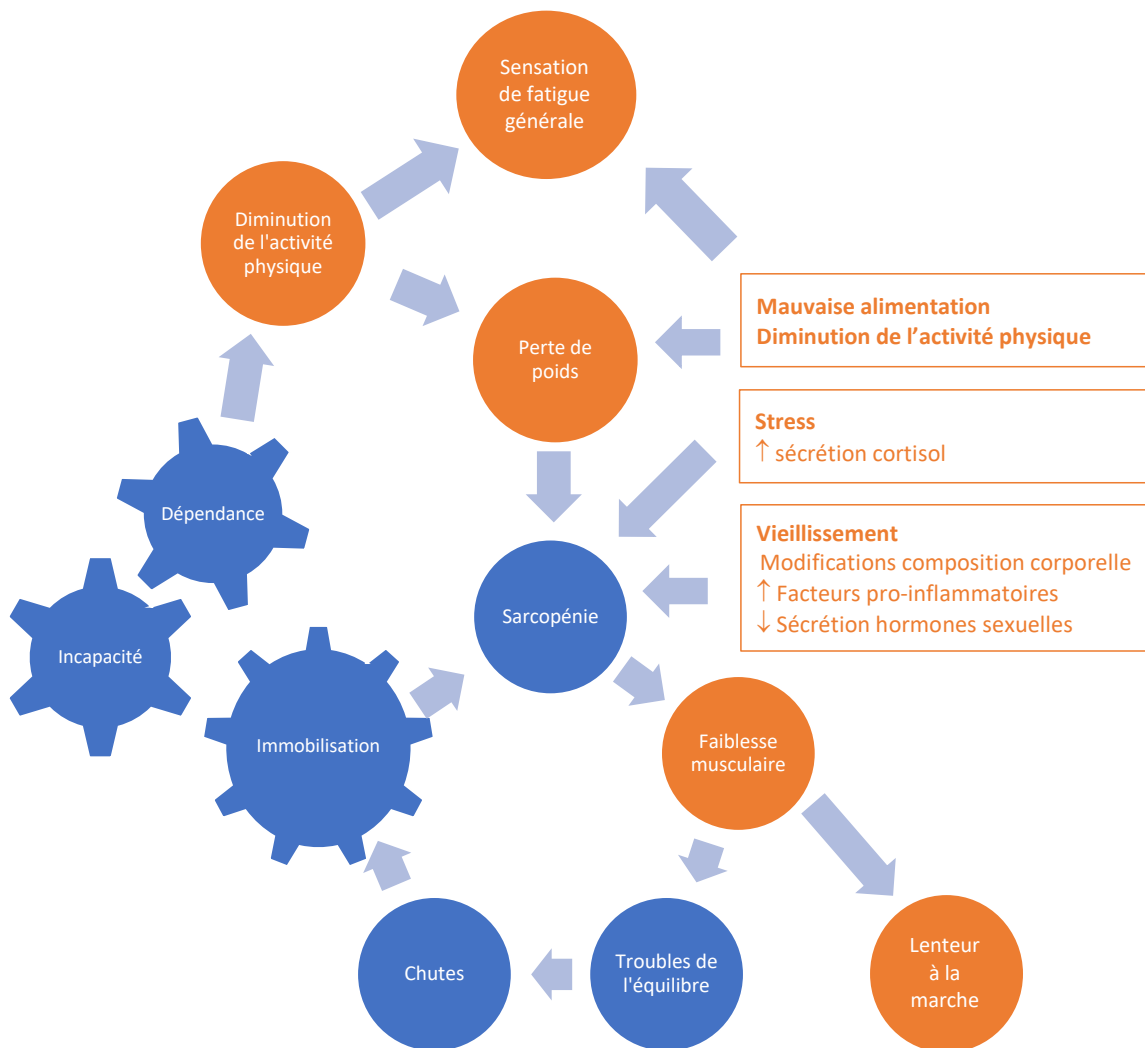


Figure 9. Les mécanismes du développement du syndrome de fragilité.

Cependant, le vieillissement n'est pas la seule cause de ces modifications de composition corporelle. En effet, plusieurs facteurs environnementaux ont été identifiés comme facteurs favorisant le développement du phénotype fragile.

L'alimentation et une faible activité physique peuvent déclencher le processus d'évolution vers le syndrome de fragilité. En effet, un mauvais apport nutritionnel peut engendrer une perte de poids et à plus long terme une perte de la masse osseuse et musculaire, à l'origine de faiblesses musculaires, de lenteur à la marche pour évoluer in fine vers un risque plus important de chutes.

D'autres facteurs environnementaux existent. Il s'agit par exemple du stress : Le cortisol sécrété de manière abondante lors de situations stressantes, contribue également au développement d'un syndrome de fragilité en accélérant la perte osseuse et musculaire. Ainsi, une personne souvent stressée au cours de sa vie sera plus susceptible d'être fragile.

C'est l'effet cumulatif de ces facteurs de risques endogènes et environnementaux qui fera qu'une personne évoluera ou non vers un syndrome de fragilité. Ainsi, bien que le vieillissement soit un processus inévitable, le risque d'évolution vers le syndrome de fragilité peut être réduit par des moyens simples.

L'intérêt croissant ces dernières années pour l'étude de la fragilité s'explique notamment par le fait qu'il s'agisse d'un phénomène réversible contrairement au vieillissement (59). Aussi bien en termes de prévention primaire que secondaire, des moyens simples existent pour prévenir la fragilité : il s'agit par exemple de la mise en place d'une activité physique, d'une alimentation adaptée, d'un entraînement cognitif ou encore de la réduction des comorbidités. Une meilleure gestion des symptômes de la douleur pourrait également réduire les déficiences fonctionnelles chez les personnes vieillissantes infectées par le VIH (61–68).

Ainsi, repérer la fragilité de façon précoce chez les patients permettrait la mise en place d'interventions simples et ciblées, susceptibles d'améliorer l'état de santé globale des patients et de retarder leur morbi-mortalité (69). L'objectif final étant de rejoindre un état de vieillissement réussi.

3. Les méthodes de mesure de fragilité

Le diagnostic de fragilité s'inscrit dans une démarche multidimensionnelle, à la fois clinique, biologique et psycho-sociale. On évalue ainsi la fragilité à travers de nombreux critères, peu utilisables en routine (52,53). Ainsi, plusieurs scores ont été mis en place pour simplifier le diagnostic de fragilité et pouvoir l'appliquer en pratique clinique (70). Certaines méthodes sont

plus adaptées au dépistage de la fragilité au niveau populationnel, tandis que d'autres conviennent mieux à l'évaluation clinique.

On estime qu'une mesure de la fragilité de qualité doit :

- Permettre d'identifier la fragilité.
- Être en mesure de prédire l'évolution des patients et la réponse aux traitements.
- Être basée sur la théorie biologique.

Sur la base de ces critères, nous détaillerons ici les trois méthodes les plus fréquemment utilisées en routine et qui semblent être les outils d'évaluation les plus robustes que les cliniciens et les chercheurs utilisent aujourd'hui :

- L'échelle de fragilité clinique selon Rockwood et Mitnitski.
- L'index SOF (Study of Osteoporotic Fracture = étude des fractures ostéoporotiques).
- Le phénotype de fragilité selon Fried.

a. L'échelle de fragilité clinique selon Rockwood et Mitnitski

Autrement appelée « Indice de fragilité des déficits cumulés », traduit de l'anglais « Frailty Index of Cumulated Deficits » (FI-CD), cette méthode consiste à compter le nombre de déficits présentés par une personne parmi un ensemble de déficits proposés par un questionnaire (71,72).

Issue de l'étude Canadian Study of Health and Aging (CSHA), cette méthode tient compte non seulement des composantes physiques de la fragilité, mais aussi des aspects psycho-sociaux (Annexe 1). Elle comprend 92 items portant sur la présence ou non de déficits, symptômes ou situations cliniques. Plus le patient présente de déficits, plus il a de risque d'être fragile.

Plusieurs études ont montré que l'échelle de Rockwood et Mitnitski a une capacité prédictive des événements cliniques indésirables plus élevée que les autres mesures de fragilité en milieu hospitalier et communautaire.

Cet indice présente aussi l'avantage de donner une graduation du niveau de fragilité pouvant aller de « très en forme », avec des sujets robustes, actifs et motivés, à « sévèrement fragile », où les sujets sont complètement dépendants pour les activités de vie quotidienne, voire en fin de vie pour les personnes « en phase terminale » (Figure 10).

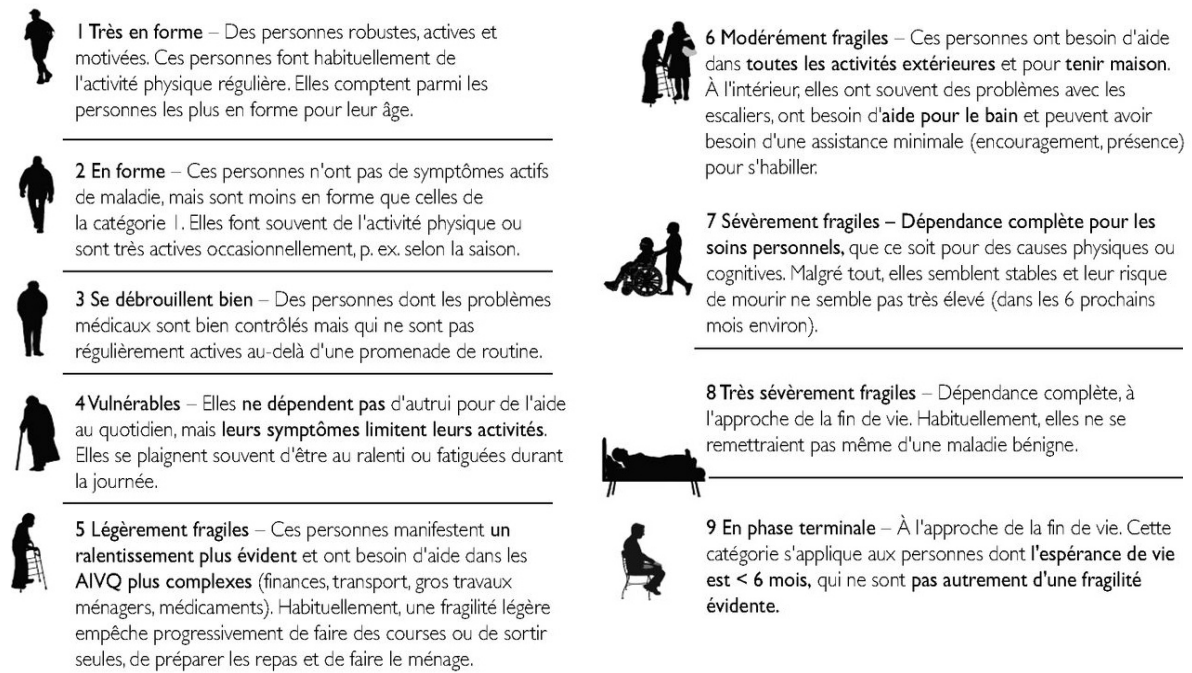


Figure 10. Échelle de fragilité selon Rockwood.

Malgré cela, c'est une méthode qui peut prendre du temps en pratique, ce qui la rend moins utilisée cliniquement que les index SOF ou Fried qui sont des méthodes d'évaluation du phénotype de fragilité plus simplifiées.

b. L'index SOF

Cet index comprend les critères suivants (73):

- Une perte de poids (quelle que soit l'intention ou non de perdre du poids) supérieure ou égale à 5%, au cours de la dernière année.
- Une incapacité du sujet à se lever 5 fois de suite d'une chaise sans utiliser ses bras.
- Un niveau d'énergie réduit, identifié par la réponse « non » à la question « Vous sentez-vous plein d'énergie ? »

Les patients possédant 2 ou 3 des marqueurs sont classés comme étant « fragiles », les patients avec 1 marqueur comme étant « pré-fragiles » et les patients sans marqueur comme étant « robustes ».

L'index SOF est aisément réalisable, dans n'importe quel bureau de consultation. Cet index est adapté à la fois au dépistage de la population et à l'évaluation clinique.

Cependant, cet index a tendance à sur-dépister la fragilité en milieu hospitalier car les patients souffrant d'une affection médicale aiguë peuvent, de manière transitoire, ne pas pouvoir effectuer une élévation de chaise cinq fois.

c. Le phénotype de fragilité selon Fried

Le score de Fried (74,75) explore cinq aspects physiques et psychologiques avec les items suivants :

- La lenteur à la marche, qui consiste en la mesure de la durée en seconde pour effectuer une distance de 4 à 10 mètres. Un score inférieur à 0,8 m/s indique un marqueur positif de fragilité (74,76).
- La faiblesse musculaire, évaluée par la force de préhension avec l'aide d'un dynamomètre à main Jamar®. Le quintile le plus bas selon le sexe et l'index de masse corporelle (IMC) est considéré comme un marqueur positif de fragilité (74).
- La faible activité physique, évaluée au moyen d'une question d'auto-évaluation tirée du questionnaire sur les facteurs de risque de l'étude canadienne de la santé et du vieillissement (77). Aucun exercice ou un faible niveau d'exercice est considéré comme un marqueur positif de fragilité.
- Le manque d'énergie, évalué à l'aide d'une échelle visuelle allant de 0 (pas d'énergie) à 10 (plein d'énergie). Un score < à 3 indique un marqueur positif de fragilité (78).
- Et la perte de poids, évaluée par une réponse affirmative à la question « Au cours de la dernière année, avez-vous perdu plus de 4 kg involontairement ? » (74).

Les personnes possédant entre un et deux critères positifs de la fragilité sont considérées comme pré-fragiles, et comme fragiles si elles présentent au moins trois des cinq critères (74). Les patients n'ayant aucun critère sont considérés comme « robustes ». Malgré son utilisation répandue, une des limites de cette méthode est qu'elle nécessite du matériel spécifique, comme un dynamomètre pour mesurer la force de préhension par exemple, et d'un espace suffisamment grand pour réaliser la mesure de la vitesse de marche. À noter également : cette méthode n'inclut pas les composantes psychosociales de la fragilité.

De nombreuses autres méthodes de mesure de la fragilité existent mais l'index SOF ainsi que le phénotype de fragilité selon Fried restent les deux méthodes les plus utilisées en routine du fait qu'elles soient facilement réalisables et par n'importe quel membre du personnel médical ou paramédical : les tests fonctionnels et les auto-questionnaires sont simples et rapides à réaliser.

De plus, le phénotype de fragilité selon les critères de Fried ou l'index SOF permettrait de repérer les personnes « à risques » plus précocement que l'index de fragilité selon Rockwood et Mitnitski.

Malgré tout, certaines études suggèrent que ces deux méthodes de mesures sont très différentes de celle de Rockwood et Mitnitski et devraient plutôt être considérées comme complémentaires et non comme des alternatives à la méthode de Rockwood et Mitnitski (42,79).

III. Vieillesse et fragilité chez le PVVIH

1. Vieillesse, fragilité et infection par le VIH : des processus communs

Les facteurs démographiques liés au VIH et les facteurs socio-comportementaux semblent conférer un risque accru de fragilité et une mortalité plus élevée chez les personnes vieillissant avec le VIH (80). En effet, le VIH est délétère et engendre des modifications communes au processus de vieillissement à travers plusieurs phénomènes :

- D'une part, il engendre une immunodéficience à travers la destruction directe du système immunitaire.
- D'autre part, il engendre une inflammation chronique : la réplication virale induit une activation du système immunitaire et inflammatoire dès la pénétration du virus dans l'organisme. En effet, on retrouve dans la population séropositive des taux de protéine C-réactive (CRP) et d'IL-6 plus élevés que dans la population témoin (81–85). Cette inflammation est non seulement insuffisante pour neutraliser le virus mais aussi délétère pour de nombreux organes (cœur, os, vaisseaux, rein).

- Enfin, certains facteurs pro-coagulants tels que le fibrinogène, le facteur Von-Willebrand, les D-Dimères et la sélectine P sont augmentés chez les patients infectés par le VIH (86,87).

Sur le plan biologique, on remarque que l'infection par le VIH engendre des altérations communes à celles retrouvées chez les patients âgés fragiles : les marqueurs pro-inflammatoires, tels que certains interleukines (IL-6, IL-1bêta), le TNF-alpha ou bêta (88,89), la CRP, ainsi que certains facteurs de la coagulation augmentent dans les deux cas (90,91).

D'autres études montrent que l'immunodéficience des personnes infectées par le VIH contribue au dysfonctionnement physiologique systémique de la fragilité (92). Certaines études ont d'ailleurs montré que la diminution sévère des cellules CD4+ était un facteur prédictif de la lenteur, de la faiblesse et de la fragilité des femmes séropositives par rapport aux femmes séronégatives (93). Les femmes dont le nombre de cellules CD4+ était inférieur à 100 cellules / mm³ étaient plus lentes de 0,13 seconde pour parcourir 4 mètres (Intervalle de confiance (IC) à 95% : 0,06-0,21), pesaient 1,25 kg de moins en moyenne (IC à 95% : 2,31-0,19) et avaient une prévalence de fragilité 2,7 fois plus élevée (IC à 95 % : 1,46-5,01).

Plusieurs études suggèrent qu'un certain nombre de comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires, métaboliques, l'ostéoporose ou encore les cancers sont étroitement liés au phénotype de fragilité (56,73,94–104) et à la surmortalité des PVVIH (105).

2. Vieillissement accéléré et fragilité précoce chez le PVVIH

De par des mécanismes de défense de l'organisme face à l'infection par le VIH communs au processus de vieillissement, on observe un vieillissement accéléré dans la population séropositive.

En effet, il a été démontré que la population séropositive est victime d'un vieillissement plus prématuré que dans la population générale. Par exemple, une étude Américaine comparant les changements épigénétiques de 137 patients séropositifs à 44 patients témoins suggère que l'infection par le VIH conduit à une accélération du vieillissement biologique correspondant à 4,9 ans (106).

Il a également été mis en évidence que l'apparition du phénotype de fragilité est plus précoce d'environ 10 ans chez les PVVIH par rapport à la population générale. En effet, même si la

prévalence du phénotype fragile au sein de la population séropositive n'est pas significativement différente de celle retrouvée en population générale (5% à 28,6% selon la population de PVVIH étudiée et selon les méthodes de mesures de fragilité utilisées) (10), le phénotype de fragilité apparaît de façon prématurée chez les PVVIH : Desquilbet et al. ont montré que le phénotype fragile s'observe vers 55 ans en moyenne chez les PVVIH contre 65 ans dans la population générale (57).

Dans une autre étude, Pathai et al. ont montré qu'à âges comparables (41,1 +/- 7,9 ans pour les séropositifs et 42,6 +/- 9,6 ans pour les séronégatifs), les patients infectés par le VIH étaient plus susceptibles d'être fragiles que les individus séronégatifs pour le VIH (Odds-ratio (OR) ajusté = 2,14; Intervalle de confiance à 95% (IC à 95%): 1,16-3,92, p = 0,01) (16).

On peut alors se demander ce qu'il en est des patients traités, dont la maladie semble maîtrisée et dont la charge virale est contrôlée. Il a été démontré que malgré un traitement ARV efficace, avec suppression de la charge virale et maintien des CD4+ à des taux normaux, les PVVIH traités présentent tout de même des concentrations globales plus élevées de biomarqueurs de l'inflammation et de l'activation immunitaire par rapport aux personnes non infectées par le VIH (107,108). D'autres études montrent que certaines modifications vasculaires sont étroitement liées aux modifications des paramètres métaboliques induites par les inhibiteurs de protéase (109), que la multi-thérapie est un facteur de risque de développer une athérosclérose carotidienne précoce (110) ou encore que les PVVIH traités par ARV depuis plus de 10 ans avaient une densité minérale osseuse plus faible (111).

Au travers de notre étude présentée ci-après, nous nous sommes demandé si le type et la durée de traitement par ARV avait un impact sur le long terme sur l'apparition du phénotype de fragilité au sein de la population âgée séropositive.

**PARTIE III : ÉTUDE CLINIQUE DU LIEN ENTRE
FRAGILITÉ ET ARV.**

I. Introduction

Cette étude clinique a été réalisée par le groupe VISAGE, un groupe d'étude français pluridisciplinaire du sud de la France, associant médecins de santé publique, infectiologues, gériatres et pharmaciens, et axé sur les personnes âgées de plus de 50 ans et vivant avec le VIH.

En effet, après avoir étudié les interactions médicamenteuses chez les patients VIH âgés de 60 ans et plus en région Provence Alpes Côte d'Azur (PACA) dans l'étude VISAGE 1, puis avoir comparé les interactions médicamenteuses chez le sujet âgé VIH et non VIH en PACA dans l'étude VISAGE 2, l'étude VISAGE 3 visait à évaluer la prévalence et les facteurs associés au phénotype de fragilité dans une population de sujets VIH âgés de plus de 50 ans en région PACA (69,112,113).

II. Objectifs

Dans cette étude, le groupe VISAGE s'est plus particulièrement intéressé à l'impact de l'exposition aux ARV sur le développement du phénotype fragile ou pré-fragile. L'objectif étant d'évaluer si la classe d'ARV utilisée et/ou la durée d'exposition étaient corrélées au phénotype fragile ou pré-fragile.

Nous avons souhaité valoriser ce travail, c'est pourquoi cet article a été soumis pour publication dans le journal AIDS Care (Annexe 2 et Annexe 3) puisqu'il s'agit d'un sujet encore mal documenté alors que l'exposition aux ARV est amenée à croître étant donné qu'il n'existe pas encore de traitement curatif de l'infection par le VIH.

III. Matériels et méthodes

1. Recueil des données

Pour cette étude transversale multicentrique, nous avons recueilli des données sur 18 mois entre 2013 et 2014 auprès de 9 centres hospitaliers de la région PACA. Ces données regroupaient des données sociodémographiques, des données liées au VIH, l'historique médicamenteux des patients, leurs comorbidités, des données gériatriques, des facteurs comportementaux et liés à la santé. Après obtention d'un consentement écrit de l'ensemble des patients participant à l'étude, le recueil de données reposait sur la réalisation de tests physiques et d'auto-questionnaires lors de consultations médicales de suivi avec leurs infectiologues.

Ces tests reprenaient les 5 critères de fragilité tels que décrits par Fried :

- La lenteur à la marche
- La faiblesse musculaire
- La faible activité physique
- Le manque d'énergie
- Et la perte involontaire de poids.

Les personnes possédant entre un et deux critères positifs de la fragilité étaient considérées comme pré-fragiles, et comme fragiles si elles présentaient au moins trois des cinq critères (74). Les patients n'ayant aucun critère étaient considérés comme « robustes ». Les patients incapables de répondre ou d'effectuer tous les tests physiques ont été exclus.

Les données sur le VIH regroupaient la durée d'infection par le VIH, le stade CDC (Centers for Disease Control) (Tableau 3), le dernier taux de lymphocytes CD4+ et le nadir (qui représente le plus bas taux de CD4+ obtenu pour un patient), la dernière charge virale indétectable et la date de début de traitement par les ARV.

Tableau 3. Classification CDC (Centers for Disease Control).

Nombre de CD4	A : Asymptomatique ou primo-infection ou polyadénopathies	B : Symptomatique, sans critères A ou C	C : SIDA
> 500 / mm ³ : > 29 %	A1	B1	C1
200 à 499 / mm ³ : 14-28 %	A2	B2	C2
< 200 / mm ³ : < 14 %	A3	B3	C3

Les informations sur les ARV ont été obtenues via des bases de données médicales informatisées, après consentement des patients. Nous avons ainsi recueilli le nombre de lignes de traitement (c'est-à-dire le nombre de fois où le traitement antirétroviral a été modifié), la durée totale de prise d'ARV, calculée en tant qu'exposition cumulée à tous les ARV ainsi que l'exposition cumulée en fonction des classes pharmacologiques d'ARV les plus courantes : inhibiteurs de protéase (IP), inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI et INNTI), et les inhibiteurs de l'intégrase (II).

Nous avons séparé les INTI et les IP en médicaments de première et de deuxième génération selon des critères de tolérance :

- Les IP de première génération incluaient tous les IP à l'exception de l'Atazanavir et du Darunavir.
- Les INTI de première génération incluaient tous les INTI à l'exception de l'Abacavir et du Ténofovir, généralement mieux tolérés.

En effet, les premiers INTI et les premiers IP tels que la Didanosine ou l'Indinavir étaient beaucoup moins bien tolérés que les dernières molécules commercialisées. Leurs effets indésirables étaient difficilement tolérables et pouvaient donner des atteintes musculaires, des neuropathies périphériques, des pancréatites ou encore des acidoses lactiques.

Les comorbidités suivantes ont été collectées à partir du dossier médical :

- Lipodystrophie
- Dyslipidémie
- Hypertension artérielle (HTA) et autres maladies cardiovasculaires (fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, maladie coronarienne...)
- Diabète
- Maladie rénale chronique
- Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- Maladies psychiatriques
- Troubles ostéo-articulaires
- Hépatite B ou C
- Cancers liés ou non au stade SIDA.

Concernant les facteurs socio-économiques et comportementaux, nous avons collecté des informations sur le niveau d'éducation, l'IMC, le tabagisme, la consommation d'alcool et de drogues.

La précarité a été évaluée à l'aide du score EPICES (Évaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé). Il s'agit d'un indicateur individuel de précarité construit en 1998, qui prend en compte le caractère multidimensionnel de la précarité, en explorant à la fois des indicateurs du niveau socio-économique, des indicateurs de comportements et des indicateurs de santé (114,115). Le score, obtenu à l'aide d'un questionnaire de 11 questions (Figure 11), varie de 0 (absence de précarité) à 100 (maximum de précarité). Chaque coefficient est ajouté à la constante si la réponse à la question est oui. Le statut « précaire » était retenu pour les scores EPICES au-dessus de 30,17.

N°	Questions	Oui	Non
1	Rencontrez-vous parfois un travailleur social ?	10,06	0
2	Bénéficiez-vous d'une assurance maladie complémentaire ?	-11,83	0
3	Vivez-vous en couple ?	-8,28	0
4	Etes-vous propriétaire de votre logement ?	-8,28	0
5	Y-a-t-il des périodes dans le mois où vous rencontrez de réelles difficultés financières à faire face à vos besoins (alimentation, loyer, EDF...) ?	14,80	0
6	Vous est-il arrivé de faire du sport au cours des 12 derniers mois ?	-6,51	0
7	Etes-vous allé au spectacle au cours des 12 derniers mois ?	-7,10	0
8	Etes-vous parti en vacances au cours des 12 derniers mois ?	-7,10	0
9	Au cours des 6 derniers mois, avez-vous eu des contacts avec des membres de votre famille autres que vos parents ou vos enfants	-9,47	0
10	En cas de difficultés, y-a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous héberger quelques jours en cas de besoin?	-9,47	0
11	En cas de difficultés, y-a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous apporter une aide matérielle ?	-7,10	0
	constante	75,14	

Figure 11. Les 11 items permettant l'évaluation du score EPICES.

Le statut d'incapacité fonctionnelle, défini comme étant le besoin d'assistance pour compléter au moins une activité de la vie quotidienne (ADL pour l'acronyme anglosaxon « Activities of Daily Living »), a été évalué à l'aide de l'échelle de Katz à 6 tâches (116). Cet outil d'utilisation simple et très répandue, permet d'évaluer le degré d'autonomie du sujet dans 6 activités élémentaires de la vie quotidienne :

- l'hygiène corporelle
- l'habillement
- se rendre aux toilettes et les utiliser
- la continence
- la locomotion
- et l'alimentation.

Dans chacune des six activités, trois possibilités de cotation : 0 point, 0,5 point et 1 point (Figure 12). Plus le score ADL est bas, plus la personne est dépendante. Un résultat égal à six points signifie que la personne ne présente pas de dépendance.

1. Hygiène corporelle	
Indépendance	1
Aide partielle	0,5
Dépendance	0
2. Habillage	
Indépendance pour le choix des vêtements et l'habillage	1
Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage, mais a besoin d'aide pour se chausser	0,5
Dépendant	0
3. Aller aux toilettes	
Indépendance pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	1
Besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller aux toilettes	0,5
Ne peut aller aux toilettes seul	0
4. Transfert	
Indépendance	1
A besoin d'aide	0,5
Grabataire	0
5. Continence	
Continent	1
Incontinence urinaire ou fécale occasionnelle	0,5
Incontinence urinaire ou fécale	0
6. Repas	
Mange seul	1
Aide pour couper la viande ou peler les fruits	0,5
Dépendant	0
Total des points	

Figure 12. Les 6 items permettant l'évaluation de la dépendance dans la réalisation des activités de la vie quotidienne (ADL).

Le risque de dépression a été examiné avec « l'échelle de dépression gériatrique », traduit de l'anglais « Geriatric Depression Scale » (GDS) à 4 éléments, appelée mini-GDS (Figure 13). Dérivée de l'échelle de dépression gériatrique en 30 items (GDS-30) de Yesavage et al. (117), la mini-GDS, est un outil de dépistage de la dépression de la personne âgée non démente (118). Les réponses aux questions sont de type Oui/Non, chaque réponse étant assortie d'un score de 0 ou 1. Le score total est la somme des réponses obtenues à chaque question et varie de 0 à 4. Un score total égal ou supérieur à 1, indique une très forte probabilité de dépression alors qu'un score total égal à 0 indique une très forte probabilité d'absence de dépression.

• Vous sentez-vous découragé et triste?	oui non
• Avez-vous le sentiment que votre vie est vide?	oui non
• Etes-vous heureux la plupart de temps?	oui non
• Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée?	oui non

Figure 13. Les 4 items permettant de déterminer le risque de dépression selon la méthode mini-GDS.

La douleur chronique a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 à 10 (Figure 14). Il s'agit d'une méthode d'auto-évaluation de la douleur, sensible, reproductible, fiable et validée aussi bien dans les situations de douleur aiguë que de douleur chronique, que celles-ci soient en rapport ou non avec un cancer. Elle doit être utilisée en priorité, lorsque c'est possible. Les patients dont le score était supérieur à deux sur cette échelle ont été classés comme douloureux.

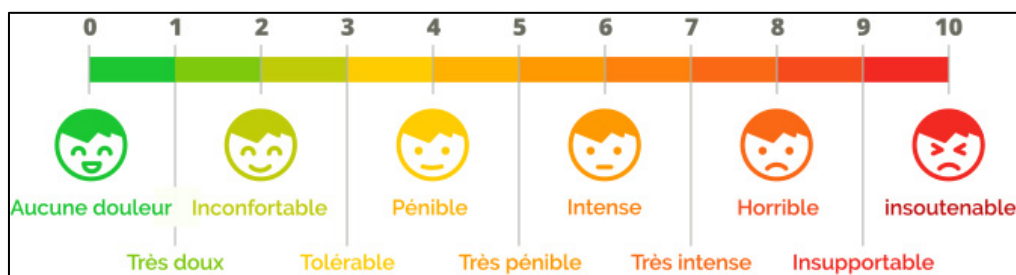


Figure 14. Exemple d'une échelle visuelle analogique de la douleur.

Enfin, nous avons recueilli des données telles que l'existence de chutes dans les 6 derniers mois sur déclaration des patients.

Cette étude promue par le service de recherche clinique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, a été approuvée par le Comité consultatif pour la protection des personnes consentant à la recherche biomédicale et nous avons recueilli le consentement écrit de tous les participants (CCPP Sud Méditerranée Marseille I; numéro d'enregistrement: 2011 - A01679 - 32) et par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) sous le numéro d'enregistrement : B111670-40.

2. Analyses statistiques

Les patients fragiles et pré-fragiles (≥ 1 critère de fragilité) ont été regroupés et comparés aux patients non fragiles (aucun critère). Après avoir fait une analyse descriptive des caractéristiques de la population, exprimées sous forme de moyenne \pm écart-type (ET) pour les variables quantitatives et de pourcentage pour les variables qualitatives, nous avons réalisé une analyse statistique univariée via des tests T de Student pour les variables quantitatives et des tests de Chi-2 pour les variables qualitatives, au seuil de significativité de 0,05 pour déterminer quelles étaient les variables potentiellement associées au phénotype fragile ou pré-fragile.

Dans un second temps, afin de prendre en compte les facteurs de confusion, nous avons retenu le sexe, variable pertinente d'un point de vue clinique, ainsi que l'ensemble des variables ayant un seuil de $p < 0,10$ en analyse univariée pour effectuer notre analyse de régression logistique multivariée. Le modèle final exprimait les OR et les IC à 95%. Tous les tests étaient bilatéraux et le seuil de significativité a été défini comme $p < 0,05$. Ces analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp., 2011).

IV. Résultats

1. Caractéristiques de la population étudiée.

Un total de 509 PVVIH de 50 ans et plus dont 72,7% d'hommes ont été inclus dans l'étude. Deux patients n'ont pas été inclus du fait de leur incapacité à répondre ou à effectuer les tests physiques contenus dans les critères d'évaluation de la fragilité selon Fried. Ces patients ne différaient pas des autres sur les principaux facteurs socio-démographiques.

Tous les patients recevaient un traitement ARV. Les patients avaient entre 50 et 86 ans, avec un âge moyen de 58,4 ans. Environ 1/3 de la population (34,8%) était en surpoids (indice de masse corporelle ≥ 25). La consommation d'alcool et de tabac concernait respectivement 15,3% et 60,1% des patients et 23,4% des patients ont rapporté une consommation de drogues. Environ la moitié des patients (47,5%) étaient considérés comme précaires selon le score EPICES (score $\geq 30,17$).

Concernant les données liées au VIH, près d'un quart des sujets (23,2%) étaient au stade SIDA. La durée moyenne (\pm écart type) de l'infection à VIH était de $18,4 \pm 7,3$ ans, le nombre moyen de CD4+ était de $659 \pm 326 / \text{mm}^3$ et la majorité des patients (87,4%) avaient une charge virale indétectable.

Près de 2/3 (61%) de la population étudiée avait au moins deux comorbidités et 14,7% n'en avaient pas (Tableau 4).

La prévalence de la fragilité et de la pré-fragilité était respectivement de 8,1% et 58,3%. Les principaux marqueurs de fragilité retrouvés parmi les critères de Fried étaient la faible activité physique et la faiblesse musculaire (48,9% et 20,2% respectivement).

2. Exposition de la population étudiée aux ARV

La durée moyenne (\pm ET) d'exposition aux ARV était de $12,5 \pm 6,6$ ans, avec une moyenne de $6,0 \pm 4,8$ schémas thérapeutiques différents. L'exposition à tous les IP et aux IP de première génération concernait 72,3% et 57,0% des patients respectivement. L'exposition à tous les INTI et à la première génération d'INTI concernait respectivement 93,5% et 70,1% des patients. La proportion de patients ayant reçu des INNTI et les II étaient respectivement de 60,9% et 28,5% (Tableau 4).

Tableau 4. Caractéristiques de la population étudiée (N = 509).

Caractéristiques	N	(%)
<i>Sociodémographiques</i>		
Sexe (masculin)	370	(72,7)
Age (années), moyenne (\pm ET)	58.4 \pm 7.0	
≥ 70 ans	34	(6,7)
Études supérieures	275	(54,0)
<i>Santé</i>		
Surpoids (indice de masse corporelle ≥ 25)	177	(34,8)
Consommation de tabac	306	(60,1)
Consommation d'alcool	78	(15,3)
Consommation de drogues	119	(23,4)
Précarité (EPICES score $\geq 30,17$)	242	(47,5)
<i>Données sur l'infection au VIH</i>		
Infection au VIH ≥ 25 ans	112	(22,0)
Nadir CD4+ $\leq 200/\text{mm}^3$	222	(43,6)
Dernier CD4+ $\geq 350/\text{mm}^3$	440	(86,4)
Dernière charge virale indétectable	445	(87,4)
Stade SIDA	118	(23,2)
<i>Exposition aux ARV</i>		
Exposition ≥ 15 ans	264	(51,9)
Au moins 5 lignes de traitement ARV	252	(49,5)
Exposition aux IP	368	(72,3)
Exposition aux IP de première génération	290	(57,0)
Exposition aux INTI	476	(93,5)
Exposition aux INTI de première génération	357	(70,1)
Exposition aux INNTI	310	(60,9)
Exposition aux II	145	(28,5)
<i>Comorbidités</i>		
Lipodystrophie	155	(30,5)
Dyslipidémie	185	(36,3)
HTA	113	(22,2)
Maladie cardiovasculaire	72	(14,1)

Diabète	51	(10,0)
Maladie rénale chronique	61	(12,0)
BPCO	47	(9,2)
Maladie psychiatrique	131	(25,7)
Troubles ostéo-articulaires	115	(22,6)
Cancer	77	(15,1)
Hépatite B	35	(6,9)
Hépatite C	110	(21,6)
Pas de comorbidité	76	(14,9)
Au moins 2 comorbidités	307	(60,3)
<i>Facteurs gériatriques</i>		
Risque de dépression	198	(38,9)
Chutes dans les 6 derniers mois	56	(11,0)
Dépendance (échelle d'autonomie ADL)	39	(7,7)
Au moins 2/10 de douleur chronique (EVA)	219	(43,0)
<i>Critères de fragilité</i>		
Perte de poids	66	(13,0)
Faiblesse musculaire	103	(20,2)
Lenteur à la marche	67	(13,2)
Faible activité physique	249	(48,9)
Manque d'énergie	36	(7,1)
<i>Phénotype de fragilité</i>		
Phénotype fragile : ≥ 3 critères de Fried	41	(8,1)
Phénotype pré-fragile : 1 ou 2 critères de Fried	297	(58,3)
Phénotype non-fragile	169	(33,2)

Abréviations :

ET écart-type ; EPICES Évaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé
 VIH Virus de l'immunodéficience humaine ; SIDA Syndrome d'immunodéficience Acquis ; ARV antirétroviraux
 IP Inhibiteurs de la protéase ; INTI Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ; INNTI Inhibiteurs non
 nucléosidiques de la transcriptase inverse ; II Inhibiteurs de l'intégrase ; HTA Hypertension artérielle ; BPCO
 Broncho-pneumopathie chronique obstructive ; ADL Activities of daily living ; EVA Échelle visuelle analogique.

3. Facteurs associés au phénotype fragile ou pré-fragile

a. Analyse univariée

En analyse univariée, la comparaison des durées de prise cumulées d'ARV chez les patients de phénotype fragiles ou pré-fragile versus (VS) les patients de phénotype non-fragile montre des différences significatives pour :

- la durée de prise cumulée d'ARV (13,0 +/- 6,6 ans VS 11,4 +/- 6,5 ans ; $p = 0,009$),
- les durées de prise d'inhibiteurs de protéase ($p = 0,006$),
- d'inhibiteurs nucléosidiques ($p = 0,009$),
- et le nombre de stratégies thérapeutique différentes (6,6 +/- 5,1 VS 4,8 +/- 3,8 ; $p < 0,001$).

La durée de prise d'IP de première génération (tous les IP sauf Atazanavir et Darunavir) a également montré une différence significative ($p = 0,008$) entre les patients de phénotype fragile ou pré-fragile (5,9 +/- 5,5 ans) et les patients de phénotype non fragile (4,4 ans, +/- 5,3 ans).

Au contraire, la durée de prise d'inhibiteurs nucléosidiques de première génération (Didanosine, Stavudine, Zalcitabine et Zidovudine), d'inhibiteurs non nucléosidiques et d'inhibiteurs de l'intégrase n'ont pas montré de différence significative ($p = 0,27$, $p = 0,72$ et $p = 0,20$ respectivement) entre le phénotype fragile ou pré-fragile et le phénotype non fragile (Figure 15).

Le phénotype fragile ou pré-fragile était également significativement associé ($p < 0,05$) à la présence de comorbidités, de dyslipidémie, de cancer, d'un risque de dépression, de douleur chronique, de précarité, dépendance et chutes.

Aucune association significative n'a été retrouvée entre le phénotype fragile ou pré-fragile et les données liées au VIH (Tableau 5).

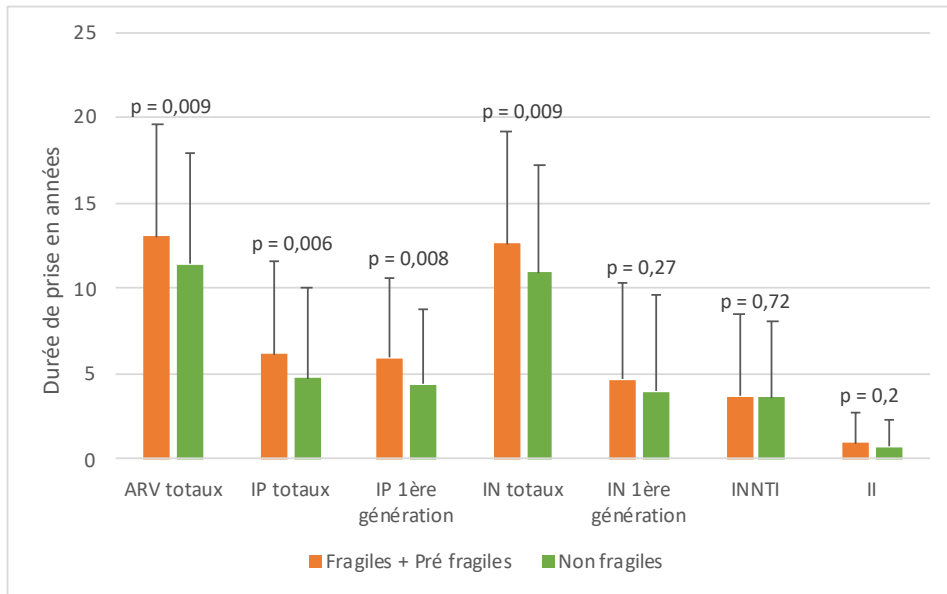


Figure 15. Durée moyenne d'exposition aux différentes classes d'ARV (en années) selon le phénotype fragile/pré-fragile ou non fragile.

Abréviations : ARV antirétroviraux ; IP Inhibiteurs de la protéase ; IN Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ; INNTI Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ; II Inhibiteurs de l'intégrase.

Plus précisément, nous avons étudié sur quels facteurs de fragilité influent les durées de prise d'ARV, le type d'ARV et le nombre de lignes de traitement. La durée de prise d'IN et le nombre de lignes semblent avoir un impact significatif sur le critère de fragilité « faiblesse musculaire » ($p = 0,048$ et $p < 0,001$).

Le nombre de ligne de traitement a aussi montré une différence statistiquement significative en fonction du critère « perte de mobilité » ($p = 0,012$). Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée pour les trois autres critères de Fried (lenteur à la marche, manque d'énergie, et perte de poids).

b. Analyse multivariée

Par régression logistique, l'analyse multivariée des facteurs ayant une p-value $p < 0,10$ avec le sexe, le phénotype fragile ou pré-fragile était significativement associé ($p < 0,05$) à :

- un nombre plus élevé de changement de lignes thérapeutiques (OR = 1,08 [IC 95%: 1,00-1,17]),
- la présence de cancer (OR = 2,02 [IC 95%: 1,03-3,95]) et
- la douleur (OR = 1,11 [IC à 95%: 1,01-1,21]) (Tableau 5).

Tableau 5. Facteurs associés au phénotype fragile ou pré-fragile (N=507).

	Phénotype fragile ou pré-fragile [1] (N=338)	Phénotype non fragile [2] (N=169)	P-value*	OR [IC 95%]	P-value**
Sexe masculin	238 (70,4)	131 (77,5)	0,10	1,22 [0,74 ; 2,00]	0,43
Age, années	58,3 ± 7,1	58,7 ± 6,9	0,55		-
Indice de masse corporelle	24,3 ± 4,3	24,0 ± 3,2	0,44		-
Études supérieures	178 (52,7)	97 (57,4)	0,39		-
Consommation de tabac	55 (16,3)	21 (12,4)	0,23		-
Consommation d'alcool	211 (62,4)	93 (55,0)	0,10		-
Consommation de drogue	82 (24,3)	36 (21,3)	0,43		-
Précarité	34,5 ± 22,7	27,9 ± 21,2	0,002	1,17 [0,74 ; 1,85]	0,50
<i>Données sur l'infection au VIH</i>					
Durée de l'infection au VIH	18,7 ± 7,0	17,6 ± 8,2	0,13		-
Nadir CD4+/mm ³	225 ± 177	247 ± 201	0,26		-
Dernier CD4+/mm ³	666 ± 338	632 ± 296	0,26		-
Dernière charge virale indétectable	293 (86,7)	150 (88,8)	0,67		-
Stade SIDA	85 (25,1)	33 (19,5)	0,19		-
<i>Exposition aux ARV</i>					
Durée totale d'exposition	13,0 ± 6,6	11,4 ± 6,5	0,009	0,97 [0,84 ; 1,10]	0,61
Nombre de lignes de traitement	6,6 ± 5,1	4,8 ± 3,8	<10 ⁻³	1,08 [1,00 ; 1,17]	0,044
Durée d'exposition aux IP	6,1 ± 5,5	4,7 ± 5,3	0,006	0,99 [0,92 ; 1,08]	0,91
Durée d'exposition aux IP de 1 ^{ère} génération	4,1 ± 4,7	3,0 ± 4,4	0,008	1,01 [0,93 ; 1,11]	0,77
Durée d'exposition aux INTI	12,5 ± 6,6	10,8 ± 6,2	0,009	1,03 [0,91 ; 1,16]	0,69
Durée d'exposition aux INTI de 1 ^{ère} génération	6,7 ± 5,6	6,1 ± 5,7	0,27		-
Durée d'exposition aux INNTI	3,7 ± 4,7	3,6 ± 4,5	0,72		-
Durée d'exposition aux II	0,95 ± 1,8	0,75 ± 1,6	0,20		-

Comorbidités

Nombre de comorbidités	2,4 ± 1,7	2,0 ± 1,6	0,008	0,90 [0,74 ; 1,09]	0,26
Lipodystrophie	111 (32,8)	43 (25,4)	0,08	1,01 [0,55 ; 1,86]	0,97
Dyslipidémie	135 (39,9)	50 (29,6)	0,02	1,63 [0,98 ; 2,72]	0,059
Hypertension artérielle	75 (22,2)	38 (22,5)	0,95		
Maladie cardiovasculaire	49 (14,5)	23 (13,6)	0,78		
Diabète	39 (11,5)	12 (7,1)	0,12		
Maladie rénale chronique	42 (12,4)	19 (11,2)	0,71		
BPCO	32 (9,5)	15 (8,9)	0,82		
Troubles psychiatriques	93 (27,5)	36 (21,3)	0,13		
Troubles ostéo-articulaires	77 (22,8)	38 (22,5)	0,94		
Cancer	59 (17,4)	18 (10,7)	0,04	2,02 [1,03 ; 3,95]	0,041
Hépatite B ou C	92 (27,2)	40 (23,7)	0,38		

Facteurs gériatriques

Risque de dépression	148 (43,8)	50 (29,6)	0,002	1,40 [0,87 ; 2,23]	0,17
Chutes dans les 6 derniers mois	46 (13,6)	10 (5,9)	0,009	2,10 [0,96 ; 4,59]	0,064
Dépendance (échelle d'autonomie ADL)	33 (9,8)	6 (3,6)	0,012	2,24 [0,82 ; 6,10]	0,11
Douleur chronique (EVA)	2,3 ± 2,7	1,5 ± 2,2	<10 ⁻³	1,11 [1,01 ; 1,21]	0,031

* p-value obtenue en analyse univariée ; ** p-value obtenue en analyse multivariée.

Abréviations :

OR Odds ratio ; VIH Virus de l'immunodéficience humaine ; SIDA Syndrome d'immunodéficience Acquise ; ARV antirétroviraux ; IP Inhibiteurs de la protéase ; INTI Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ; INNTI Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ; II Inhibiteurs de l'intégrase ; BPCO Broncho-pneumopathie chronique obstructive ; ADL Activities of daily living ; EVA Échelle visuelle analogique.

V. Discussion

À notre connaissance, il s'agit de la première étude à explorer tout l'historique des schémas thérapeutiques antirétroviraux des PVVIH : ce travail tient compte, à la fois des durées cumulées de thérapies ARV, du nombre de lignes thérapeutiques ainsi que des classes thérapeutiques. La plupart des études n'ont exploré que la dernière ligne du schéma thérapeutique antirétroviral ou la durée globale sous ARV depuis l'instauration du traitement antirétroviral (98,119).

Les études existantes à propos de l'impact des ARV sur le phénotype fragile sont contradictoires et peu robustes (9,15,98,119,120) : Althoff en 2013 (98), avait émis l'hypothèse que la durée sous ARV avait une influence sur le phénotype de fragilité. Cependant son étude prospective observationnelle n'avait pas le même design que la nôtre : l'analyse était univariée et comparait des patients séropositifs à des patients séronégatifs. Par ailleurs, l'analyse univariée réalisée par Onen et al. en 2009 (119), montre que les personnes séropositives fragiles sont plus susceptibles d'avoir été sous IP et moins susceptibles d'avoir été sous INNTI. Ces résultats sont en accords avec ceux retrouvés dans notre analyse univariée.

Peu d'études se sont intéressées au phénotype pré-fragile. Les seules études comparant le phénotype fragile ou pré-fragile au phénotype non fragile n'ont trouvé aucune association avec la classe d'ARV utilisée (121,122) : Onen et al. ont montré que les participants pré-fragiles et fragiles étaient plus susceptibles d'être séropositifs au VIH, d'avoir une hépatite C, des symptômes dépressifs importants ou encore des niveaux de D-dimère élevés mais ne retrouvait pas de lien avec la classe d'ARV utilisée. Ces résultats semblent être en accord avec ceux de notre étude. En effet, même si notre analyse univariée montre des différences significatives entre les durées de prise d'inhibiteurs de protéase et les durées de prise d'inhibiteurs nucléosidiques chez les patients fragiles ou pré-fragiles par rapport aux patients non fragiles, ces résultats ne sont pas retrouvés en analyse multivariée.

De récentes études concluent même que les traitements ARV, de par la suppression virologique du VIH qu'ils engendrent, peuvent jouer un rôle protecteur vis à vis de la fragilité (123) et favoriser la récupération de la fragilité, améliorant ainsi la survie des PVVIH (124–126). Erlandson et al. trouvent par exemple un effet protecteur des anti-intégrases sur la fragilité, et plus particulièrement sur le critère de vitesse de marche (120).

Dans notre étude, nous n'avons trouvé aucun impact des inhibiteurs de l'intégrase, ni en analyse univariée, ni en analyse multivariée. Cependant, nous n'avons eu que 28,5% de patients sous anti-intégrases en raison de la commercialisation plus tardive de cette classe en France par rapport à d'autres pays. Nous ne pouvons donc pas tirer de conclusions concernant cette classe.

D'après nos résultats, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'un changement itératif et successif des schémas thérapeutiques semble d'avantage être lié au phénotype de fragilité que la classe de l'ARV utilisée.

Ces changements de thérapeutiques peuvent être expliqués comme étant soit :

- en lien avec de nouvelles recommandations lors des différents rapports Morlat ou lors de réunions de concertation pluridisciplinaires dans le but d'optimiser le traitement (formule plus intéressante, nouvelles classes thérapeutiques, nouvelles associations avec moindre toxicité au long cours et moins d'effets secondaires)
- en lien avec l'approvisionnement (rupture de stock ou changement de fournisseur) (127)
- ou alors en lien direct avec le patient, par la réduction de l'efficacité ou par l'apparition d'un effet indésirable (127).

Dans notre population du sud-est de la France, nous n'avons pas connu de gros soucis d'approvisionnement en matière d'ARV jusqu'à présent. Il est donc fortement probable que le nombre de lignes élevé retrouvé dans notre étude s'explique par un échappement viral, lié à des difficultés rencontrées par les patients dans l'observance du traitement.

En effet, l'inobservance thérapeutique est un problème fréquent chez les PVVIH : Une étude parue en 2019 dans le journal Current Medical Research and Opinion montre que la proportion de PVVIH ayant une observance suffisante est de seulement :

- 57,9% par « Medication Possession Ratio » $MPR \geq 0,95$ qui représente le pourcentage de jours de traitement effectivement couverts par les délivrances de traitement observées en pharmacie, par rapport à la durée de traitement prescrite,

- et 53,6% des patients avaient une adhérence optimale par « Proportion of Days Covered » PDC $\geq 0,95$, plus adaptée à l'analyse de l'observance des multi-thérapies que le MPR puisqu'il représente le ratio du nombre de jours couverts par les délivrances d'un patient par rapport au nombre de jours à couvrir par l'ensemble du traitement (128).

Or pour empêcher l'apparition de mutations du VIH pouvant être à l'origine de résistances, on devrait avoir une observance de 95% (24–26). En dessous, il y a un risque de résistance.

Dans notre étude, les patients ont majoritairement reçu des classes difficilement tolérées : 93,5% des patients ont été sous INTI et 72,3% sous IP. Seul 28,5% des patients ont reçu des anti-intégrases, classe connue pour être beaucoup mieux tolérée. Les patients de notre population ont probablement cumulé les effets indésirables difficilement tolérables des premières générations d'ARV ce qui pourrait induire une moins bonne adhésion au traitement. D'autant plus qu'à l'époque, le nombre de comprimés était important, pouvant aller jusqu'à une vingtaine de comprimés par jour, rendant l'observance encore plus compliquée. Il serait intéressant de refaire cette étude dans quelques années pour voir si les progrès réalisés au niveau des thérapeutiques (réduction du nombre de comprimés à 1 prise par jour, avec des classes mieux tolérées) a permis de d'améliorer l'observance du traitement et donc de réduire la prévalence du phénotype fragile.

Dans la population séronégative, le lien entre la présence d'un phénotype fragile et l'inobservance thérapeutique a été montré à de multiples reprises, notamment dans la population âgée atteinte d'hypertension artérielle : Chudiak et al. en 2017 ou encore Uchmanowicz et al. en 2019, ont montré que la présence du syndrome de fragilité était associée à une moins bonne observance chez les patients âgés hypertendus (129,130).

Dans notre étude, le phénotype fragile ou pré-fragile était également associé de manière significative à la présence de cancer : les patients atteints de cancer étaient deux fois plus susceptibles d'être fragiles. Les PVVIH développent un certain nombre de comorbidités à mesure qu'ils vieillissent, notamment des maladies cardio-métaboliques et osseuses ou encore des cancers, qui eux-mêmes sont en liens étroits avec la fragilité.

Dans le domaine de l'oncologie, plusieurs études ont trouvé une prévalence élevée de marqueurs de fragilité dans la population cancéreuse : Retornaz et al. en 2008, ont constaté que 88% des patients avaient au moins un marqueur de fragilité et 52% en avaient trois ou plus (101).

La présence de marqueurs de fragilité chez les patients cancéreux semble prédictive :

- de la toxicité des traitements,
- des complications post-opératoires (102,131),
- de la durée du séjour
- et du risque de décès précoces (132).

Bien que les mécanismes physiologiques sous-jacents de la fragilité restent flous, plusieurs études suggèrent qu'un état d'inflammation accrue existe chez les individus fragiles. Les mêmes marqueurs biologiques et immunitaires ont été trouvés chez les patients cancéreux et séropositifs (133–135). Ces processus biologiques d'inflammation pourraient contribuer au développement accru du phénotype de fragilité chez les patients atteints à la fois de l'infection par le VIH et de cancer (133).

Enfin, comme déjà retrouvée dans une précédente étude du groupe VISAGE (113), la douleur est associée à la présence de marqueurs de fragilité. La littérature récente a mis en évidence le rôle de la douleur dans le phénotype de fragilité dans les populations âgées non infectées par le VIH (136–138). En 2015, au travers une revue de la littérature, Nessighaoui et al. (136) ont rapporté 12 études transversales qui ont examiné directement la relation entre la fragilité et la douleur, dont 11 ont trouvé un lien entre la fragilité et la douleur. Dans une étude plus récente, Sabin et al. (139) ont constaté que la douleur reste courante chez les PVVIH et a un impact majeur sur la qualité de vie et les coûts des soins de santé et de la société. La prise en charge de la douleur reste ainsi un défi majeur, et ce, même dans les pays industrialisés à l'ère de la multithérapie. La douleur reste en effet sous-estimée et sa prise en charge n'est donc pas optimale.

Contrairement à certaines études antérieures (80,92,93,98,120,140), nous n'avons pas trouvé de lien statistiquement significatif entre le phénotype fragile ou pré-fragile et le nombre de comorbidités, le faible statut socio-économique, la consommation d'alcool ou encore les marqueurs du VIH. D'autres études sont en accord avec la nôtre et ne retrouvent pas non plus

de relation entre le phénotype fragile et les variables liées au VIH (15,119). Même si les patients de notre cohorte présentaient des comorbidités plus fréquentes par rapport à d'autres études (5,141), l'accès aux soins et la prise en charge financière des traitements ARV par la sécurité sociale ont probablement un impact favorable sur les marqueurs du VIH en France. En effet, comme le montre le bon statut immuno-virologique de notre population, il est crucial de garantir un accès facilité aux unités dédiées au VIH et de maintenir la continuité des soins (142).

Cette étude présente de nombreux atouts :

Il s'agit d'une étude multicentrique utilisant des outils validés et des mesures standardisées (114–116) dans une large cohorte de PVVIH de plus de 50 ans. Nous avons exploré des domaines originaux comme la précarité et l'évaluation gériatrique. Beaucoup d'études considèrent les patients âgés à partir de 65 voir 75 ans, or il a été démontré que dans la population séropositive, la prévalence de la fragilité et de la mortalité est plus élevée dès l'âge de 50 ans (143).

De plus, contrairement à de nombreuses études, notre choix s'est centré sur les PVVIH qui avaient au moins un marqueur de fragilité : en raison de la faible prévalence de la fragilité, nous avons combiné les états pré-fragiles et fragiles pour augmenter la puissance statistique de notre étude. En effet, certains auteurs comme Fried ou Gill ont souligné que les groupes de patients pré-fragiles étaient à risque de résultats défavorables et de fragilité ultérieure (144). Notre proportion de fragiles et pré-fragiles représente plus des 2/3 de notre cohorte ce qui est assez proche de ce que l'on retrouve, à âges comparables, dans la littérature. Erlandson et Onen recensent des proportions plus faibles de patients fragiles mais l'âge moyen de leur population est moins élevé que dans notre population cible. La forte proportion de sujets pré-fragiles dans notre étude conforte l'intérêt d'une intervention ciblée précoce pour éviter la progression vers la fragilité. Une étude récente effectuée dans clinique de l'Arizona a fait état de la faisabilité potentielle de l'intégration du phénotype de fragilité dans la pratique clinique du VIH (125).

Cependant, cette étude possède certaines limites.

Plusieurs biais existent quant à la sélection de nos patients : en effet, nous avons sélectionné notre population à partir de la patientèle de centres de suivi du VIH, ce qui exclut de ce fait toute une part de la population séropositive qui ne sont pas correctement suivis et/ou traités, or il aurait été intéressant de comparer nos résultats à des populations témoins telles que des PVVIH non traités ou encore des patients séronégatifs.

De plus, nous avons sélectionné des patients pour lesquels les critères de fragilité étaient mesurables, comme décrit par Fried. Cette limite est inhérente à l'outil de mesure. Ainsi, de par l'exclusion de certains patients fragiles, en particulier ceux qui n'ont pas pu répondre à un questionnaire ou n'ont pas pu passer les tests physiques, la prévalence élevée du phénotype fragile ou pré-fragile retrouvée dans cette population (66,4%) a probablement été sous-estimée. Notre étude a été réalisée exclusivement dans le sud de la France et impliquait un réseau de centres VIH, reflétant ainsi la politique globale des soins. Bien que la prévalence de la fragilité soit susceptible de varier à travers l'Europe, c'est la première fois qu'elle est estimée à l'échelle régionale en France et chez les PVVIH.

Enfin, il aurait été intéressant de mesurer l'observance des patients pour confirmer notre hypothèse selon laquelle le phénotype fragile observé dans notre population est étroitement lié à des problèmes d'observances. Différentes méthodes existent pour évaluer l'observance des patients. Il peut s'agir d'un auto-questionnaire rapide à réaliser et facile à mettre en œuvre en pratique tel que le score de Girerd (145) ou encore le test de Morisky à 4 ou 8 items (146).

CONCLUSION

En conclusion, un patient infecté par le VIH, correctement traité et avec un bon contrôle immuno-virologique, a certes une espérance de vie quasi-semblable à la population séronégative (32), mais possède un risque de survenue plus précoce du phénotype de fragilité selon Fried. Les mécanismes de réponse de l'organisme face à l'infection par le VIH induisent des variations biologiques semblables à celles impliquées dans le processus de fragilité. De plus, les PVVIH cumulent d'autres facteurs statistiquement associés au phénotype fragile tels que les cancers ou encore la douleur.

Cette étude recense une prévalence élevée du phénotype fragile ou pré-fragile (66,4%) dans la population âgée séropositive, une longue durée d'exposition aux ARV (12,5 ans en moyenne) et un nombre élevé de schémas thérapeutiques antirétroviraux (> 6 schémas en moyenne). En analyse multivariée on retrouve que le phénotype fragile ou pré-fragile est statistiquement significativement associé à :

- un nombre plus élevé de schémas thérapeutiques ARV différents (OR = 1,08),
- la présence de cancer (OR = 2,02) et
- la douleur chronique (OR = 1,11).

Un changement itératif et successif des schémas thérapeutiques semble d'avantage être liée au phénotype de fragilité que la classe ou la durée de l'ARV utilisée. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer le sens de cette association et l'impact réel des schémas thérapeutiques cumulatifs sur la fragilité. Nous devons identifier si la fragilité est la cause ou la conséquence de ces changements de lignes thérapeutiques.

Les changements de stratégies thérapeutiques sont nécessaires en cas de modification des recommandations officielles, de commercialisation de nouvelles molécules en vue de simplifier le traitement et de diminuer la toxicité à long terme de certaines molécules (diminution du risque de lipodystrophies engendrées par les premières générations d'IP par exemple). Ces changements s'imposent aussi lors de l'apparition d'effets indésirables ou en cas d'échappement viral.

L'inefficacité des traitements et donc les nombreux changements de schémas thérapeutiques peuvent s'expliquer par la mauvaise observance retrouvée dans la population de PVVIH. En effet, l'observance des patients est une condition préalable indispensable à un traitement efficace.

De plus, les patients atteints de maladies chroniques nécessitent des soins médicaux complexes et une formation approfondie telle que la mise en place de séances d'éducation thérapeutiques des patients (ETP) pour renforcer leur adhésion aux traitements médicamenteux. Or ces séances ne sont mises en place que depuis peu. Les patients de notre étude n'ont probablement pas bénéficié de celles-ci dans les débuts de la découverte de leur maladie. Dans tous les cas, les mécanismes d'action mis en cause dans l'association entre le nombre élevé de stratégies thérapeutiques utilisées et la survenue de fragilité devront être étudiés pour pouvoir pallier ce problème.

L'impact du cancer et de la douleur montrent l'importance d'une prise en charge globale et des soins de santé coordonnés tout au long de la vie des patients pour prévenir la progression du PVVIH vers la fragilité. La fragilité étant un phénomène réversible, des moyens simples tels qu'une meilleure prise en charge de la douleur, la mise en place d'une activité physique, d'une alimentation adaptée, d'un entraînement cognitif ou encore la mise en évidence précoce du phénotype pré-fragile pourraient permettre de réduire la prévalence du phénotype fragile chez la plupart des PVVIH (61,62). La forte proportion de sujets pré-fragiles dans notre étude conforte l'intérêt d'une intervention ciblée précoce pour éviter la progression vers la fragilité

Ainsi, les interventions pluridisciplinaires des équipes médicales, pharmaceutiques et infirmières sont importantes, tant pour l'amélioration de l'observance du traitement, que pour la prise en charge de la douleur ou encore pour la mise en évidence précoce du phénotype pré-fragile pouvant in fine prévenir la fragilité et l'ensemble des conséquences défavorables qu'elle engendre chez les personnes âgées séropositives.

La mise sur le marché de médicaments ARV beaucoup mieux tolérés qu'auparavant, et les simplifications successives du nombre de prises, jusqu'à arriver à un comprimé par jour donnent également un espoir d'amélioration de l'adhésion des patients aux traitements ARV. Cette meilleure observance pourrait agir sur le nombre de lignes et par là même peut être diminuer la prévalence de la fragilité chez les PVVIH.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382(9903):1525-33.
2. 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;15(7):810-8.
3. Allavena C, Hanf M, Rey D, Duvivier C, BaniSadr F, Poizot-Martin I, et al. Antiretroviral exposure and comorbidities in an aging HIV-infected population: The challenge of geriatric patients. *PLOS ONE*. 2018;13(9):e0203895.
4. Darque A, Enel P, Ravaux I, Petit N, Retornaz F. Drug interactions in elderly individuals with the human immunodeficiency virus. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(2):382-4.
5. Jacomet C, Berland P, Guiguet M, Simon A, Rey D, Arvieux C, et al. Impact of age on care pathways of people living with HIV followed up in hospital. *AIDS Care*. 2017;29(1):105-11.
6. Marquine MJ, Umlauf A, Rooney AS, Fazeli PL, Gouaux BD, Paul Woods S, et al. The veterans aging cohort study index is associated with concurrent risk for neurocognitive impairment. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(2):190-7.
7. Althoff KN, Smit M, Reiss P, Justice AC. HIV and Ageing: Improving Quantity and Quality of Life. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(5):527-36.
8. Piggott DA, Erlandson KM, Yarasheski KE. Frailty in HIV: Epidemiology, Biology, Measurement, Interventions, and Research Needs. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016;13(6):340-8.
9. Brañas F, Jiménez Z, Sánchez-Conde M, Drona F, López-Bernaldo De Quirós JC, Pérez-Elías MJ, et al. Frailty and physical function in older HIV-infected adults. *Age Ageing*. 2017;46(3):522-6.
10. Levett TJ, Cresswell FV, Malik MA, Fisher M, Wright J. Systematic Review of Prevalence and Predictors of Frailty in Individuals with Human Immunodeficiency Virus. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(5):1006-14.

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;62(11):1279-86.
12. Calcagno A, Nozza S, Muss C, Celesia BM, Carli F, Piconi S, et al. Ageing with HIV: a multidisciplinary review. *Infection*. 2015;43(5):509-22.
13. Detels R, Jacobson L, Margolick J, Martinez-Maza O, Muñoz A, Phair J, et al. The multicenter AIDS Cohort Study, 1983 to *Public Health*. 2012;126(3):196-8.
14. Oursler KK, Goulet JL, Crystal S, Justice AC, Crothers K, Butt AA, et al. Association of age and comorbidity with physical function in HIV-infected and uninfected patients: results from the Veterans Aging Cohort Study. *AIDS Patient Care STDS*. 2011;25(1):13-20.
15. 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*. 2016;30(2):241-50.
16. Pathai S, Gilbert C, Weiss HA, Cook C, Wood R, Bekker L-G, et al. Frailty in HIV-infected adults in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(1):43-51.
17. 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;210(8):1170-9.
18. Verheij E, Kirk GD, Wit FW, van Zoest RA, Verboeket SO, Lemkes BA, et al. Frailty Is Associated With Mortality and Incident Comorbidity Among Middle-Aged Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV-Negative Participants. *J Infect Dis*. 2020;222(6):919-28.
19. Principaux repères sur le VIH/sida [Internet]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
20. Je connais la structure du VIH - Docvadis [Internet]. Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.docvadis.fr/malinf.sat.paris/vih-et-sida/le-vih-et-le-sida/je-connaiss-la-structure-du-vih/>

21. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Chirouze C, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly 2020: maladies infectieuses et tropicales : prépa. ECN, tous les items d'infectiologie. 2019.
22. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_VIH.pdf
23. Demessine L, Peyro-Saint-Paul L, Gardner EM, Ghosn J, Parienti J-J. Risk and Cost Associated With Drug-Drug Interactions Among Aging HIV Patients Receiving Combined Antiretroviral Therapy in France. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(3):1-8.
24. Mouala C, Roux P, Okome M, Sentenac S, Okome F, Nziengui U, et al. Assessment of compliance with ARV treatment in Africa. *Med Trop*. 2006;66(6):610-4.
25. de Jong MD, de Boer RJ, de Wolf F, Foudraine NA, Boucher CA, Goudsmit J, et al. Overshoot of HIV-1 viraemia after early discontinuation of antiretroviral treatment. *AIDS*. 1997;11(11):79-84.
26. Mbopi-Kéou F-X, Dempouo Djomassi L, Monebenimp F. Etude des facteurs liés à l'observance au traitement antirétroviral chez les patients suivis à l'Unité de Prise En Charge du VIH/SIDA de l'Hôpital de District de Dschang, Cameroun. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2012 [cité 25 oct 2020];12(55). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3428175/>
27. European CHMP Adopts Positive Opinion for Gilead's Single Tablet Regimen Genvoya® (Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide) for the Treatment of HIV [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: http://www.natap.org/2015/HIV/101915_05.htm
28. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015;385(9987):2606-15.
29. Lepik KJ, Yip B, Ulloa AC, Wang L, Toy J, Akagi L, et al. Adverse drug reactions to integrase strand transfer inhibitors. *AIDS (London, England)*. 2018;32(7):903-12.

30. 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.
31. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505.
32. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PloS One*. 2013;8(12):e81355.
33. Centers for disease control and prevention. Diagnoses of HIV Infection in the United States and Dependent Areas, 2018 [Internet]. 2020 [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance/vol-31/index.html>
34. SPF. Bulletin de santé publique VIH/sida. Octobre 2019. [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-sida.-octobre-2019>
35. Rollins JA, Howard AC, Dobbins SK, Washburn EH, Rogers AN. Assessing Health Span in *Caenorhabditis elegans*: Lessons From Short-Lived Mutants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(4):473-80.
36. Rollins J, Rogers A. Translational Control of Longevity. In: Olsen A, Gill MS, éditeurs. *Ageing: Lessons from C elegans* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 5 sept 2020]. p. 285-305. (Healthy Ageing and Longevity). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-44703-2_13
37. Sebastiani P, Gurinovich A, Bae H, Andersen S, Malovini A, Atzmon G, et al. Four Genome-Wide Association Studies Identify New Extreme Longevity Variants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(11):1453-64.
38. Les antioxydants contre le vieillissement [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.santenaturellement.com/Comment-bien-vieillir3.htm>
39. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*. 2007;128(1):92-105.

40. Freund A, Orjalo AV, Desprez P-Y, Campisi J. Inflammatory Networks during Cellular Senescence: Causes and Consequences. *Trends Mol Med.* 2010;16(5):238-46.
41. De Pablo-Bernal RS, Ruiz-Mateos E, Rosado I, Dominguez-Molina B, Alvarez-Ríos AI, Carrillo-Vico A, et al. TNF- α levels in HIV-infected patients after long-term suppressive cART persist as high as in elderly, HIV-uninfected subjects. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(11):3041-6.
42. Karunanathan S, Bergman H, Vedel I, Retornaz F. La fragilité : en quête d'un nouveau paradigme clinique et de recherche pertinent. *La revue de médecine interne.* 2009;30(2):105-9.
43. Van Epps P, Oswald D, Higgins PA, Hornick TR, Aung H, Banks RE, et al. Frailty has a stronger association with inflammation than age in older veterans. *Immun Ageing.* 2016;13:27.
44. Ashar FN, Moes A, Moore AZ, Grove ML, Chaves PHM, Coresh J, et al. Association of Mitochondrial DNA levels with Frailty and All-Cause Mortality. *J Mol Med (Berl).* 2015;93(2):177-86.
45. Sedeek M, Nasrallah R, Touyz RM, Hébert RL. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: friend and foe. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(10):1512-8.
46. Raidel SM, Haase C, Jansen NR, Russ RB, Sutliff RL, Velsor LW, et al. Targeted myocardial transgenic expression of HIV Tat causes cardiomyopathy and mitochondrial damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282(5):H1672-1678.
47. Collerton J, Martin-Ruiz C, Davies K, Hilkens CM, Isaacs J, Kolenda C, et al. Frailty and the role of inflammation, immunosenescence and cellular ageing in the very old: cross-sectional findings from the Newcastle 85+ Study. *Mech Ageing Dev.* 2012;133(6):456-66.
48. Arauna D, García F, Rodríguez-Mañas L, Marrugat J, Sáez C, Alarcón M, et al. Older adults with frailty syndrome present an altered platelet function and an increased level of circulating oxidative stress and mitochondrial dysfunction biomarker GDF-15. *Free Radic Biol Med.* 2020;149:64-71.
49. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381(9868):752-62.

50. Rockwood K, Fox RA, Stolee P, Robertson D, Beattie BL. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ*. 1994;150(4):489-95.
51. Bergman H, Béland F, Karunanathan S, Hummel S, Hogan D, Wolfson C. Développement d'un cadre de travail pour comprendre et étudier la fragilité. *Gerontologie et société*. 2004;27(109):15-29.
52. Hogan DB, MacKnight C, Bergman H, Steering Committee, Canadian Initiative on Frailty and Aging. Models, definitions, and criteria of frailty. *Aging Clin Exp Res*. 2003;15(3 Suppl):1-29.
53. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm--issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):731-7.
54. Trivalle C. Le syndrome de fragilité [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 25 août 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2323/20925>
55. Piggott DA, Muzaale AD, Varadhan R, Mehta SH, Westergaard RP, Brown TT, et al. Frailty and Cause-Specific Hospitalization Among Persons Aging With HIV Infection and Injection Drug Use. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(3):389-94.
56. Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, Fink HA, Taylor BC, Cauley JA, et al. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(3):492-8.
57. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. A frailty-related phenotype before HAART initiation as an independent risk factor for AIDS or death after HAART among HIV-infected men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(9):1030-8.
58. Piggott DA, Muzaale AD, Mehta SH, Brown TT, Patel KV, Leng SX, et al. Frailty, HIV infection, and mortality in an aging cohort of injection drug users. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e54910.
59. Rolland Y, Benetos A, Gentric A, Ankri J, Blanchard F, Bonnefoy M, et al. Frailty in older population: a brief position paper from the French society of geriatrics and gerontology. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2011;9(4):387-90.

60. Retornaz F, Karunanathan S, Sourial N, Vedel I, Bergman H. Fragilité et traitement des maladies chroniques [Internet]. Presses de l'EHESP; 2013 [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/la-fragilite-des-personnes-agees--9782810901234-page-123.htm>
61. Fairhall N, Aggar C, Kurrle SE, Sherrington C, Lord S, Lockwood K, et al. Frailty Intervention Trial (FIT). *BMC Geriatrics*. 2008;8(1):27.
62. Theou O, Stathokostas L, Roland KP, Jakobi JM, Patterson C, Vandervoort AA, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *J Aging Res*. 2011;2011:569194.
63. Silva RB, Aldoradin-Cabeza H, Eslick GD, Phu S, Duque G. The Effect of Physical Exercise on Frail Older Persons: A Systematic Review. *J Frailty Aging*. 2017;6(2):91-6.
64. Dedebye L, Deschodt M, Verschueren S, Tournoy J, Gielen E. Effects of multi-domain interventions in (pre)frail elderly on frailty, functional, and cognitive status: a systematic review. *Clin Interv Aging*. 2017;12:873-96.
65. Jadcak AD, Makwana N, Luscombe-Marsh N, Visvanathan R, Schultz TJ. Effectiveness of exercise interventions on physical function in community-dwelling frail older people: an umbrella review of systematic reviews. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2018;16(3):752-75.
66. Gomes-Neto M, Conceição CS, Oliveira Carvalho V, Brites C. A systematic review of the effects of different types of therapeutic exercise on physiologic and functional measurements in patients with HIV/AIDS. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(8):1157-67.
67. Botros D, Somarriba G, Neri D, Miller TL. Interventions to address chronic disease and HIV: strategies to promote exercise and nutrition among HIV-infected individuals. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9(4):351-63.
68. 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;13(6):324-34.

69. Retornaz F, Petit N, Darque A, de Decker L, Farcet A, Chiche L, et al. Frailty phenotype in older people living with HIV: concepts, prevention and issues. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2019;17(2):123-8.
70. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med*. 2016;31:3-10.
71. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *TheScientificWorldJournal*. 2001;1:323-36.
72. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489-95.
73. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med*. 2008;168(4):382-9.
74. 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;56(3):M146-156.
75. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(3):255-63.
76. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011;305(1):50-8.
77. Davis HS, MacPherson K, Merry HR, Wentzel C, Rockwood K. Reliability and validity of questions about exercise in the Canadian Study of Health and Aging. *Int Psychogeriatr*. 2001;13 Supp 1:177-82.
78. Bandeen-Roche K, Xue Q-L, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(3):262-6.
79. Cesari M, Gambassi G, van Kan GA, Vellas B. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. *Age Ageing*. 2014;43(1):10-2.

80. Brothers TD, Kirkland S, Theou O, Zona S, Malagoli A, Wallace LMK, et al. Predictors of transitions in frailty severity and mortality among people aging with HIV. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0185352.
81. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS*. 2009;23(9):1059-67.
82. 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;201(12):1788-95.
83. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, Lee EJ, Rufner KM, Palmer BE, et al. Association of Functional Impairment with Inflammation and Immune Activation in HIV Type 1–Infected Adults Receiving Effective Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*. 2013;208(2):249-59.
84. Nkinda L, Patel K, Njuguna B, Ngangali JP, Memiah P, Bwire GM, et al. C - reactive protein and interleukin - 6 levels among human immunodeficiency virus -infected patients with dysglycemia in Tanzania. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2019 [cité 17 avr 2020];19(77). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6647154/>
85. Appay V, Almeida JR, Sauce D, Autran B, Papagno L. Accelerated immune senescence and HIV-1 infection. *Experimental Gerontology*. 2007;42(5):432-7.
86. Funderburg NT. Markers of coagulation and inflammation often remain elevated in ART-treated HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9(1):80-6.
87. 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;5(10):e203.
88. Nascimento CMC, Zazzetta MS, Gomes GAO, Orlandi FS, Gramani-Say K, Vasilceac FA, et al. Higher levels of tumor necrosis factor β are associated with frailty in socially vulnerable community-dwelling older adults. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):268.
89. Fukui SM, Piggott DA, Erlandson KM. Inflammation Strikes Again: Frailty and HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018;15(1):20-9.

90. Afilalo J. Frailty in Patients with Cardiovascular Disease: Why, When, and How to Measure. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2011;5(5):467-72.
91. Hernández B, Fuentes E, Palomo I, Alarcón M. Increased platelet function during frailty. *Exp Hematol.* 2019;77:12-25.e2.
92. 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.* 2009;50(3):299-306.
93. Terzian AS, Holman S, Nathwani N, Robison E, Weber K, Young M, et al. Factors associated with preclinical disability and frailty among HIV-infected and HIV-uninfected women in the era of cART. *J Womens Health (Larchmt).* 2009;18(12):1965-74.
94. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2009;103(11):1616-21.
95. Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M158-166.
96. Klein BEK, Klein R, Knudtson MD, Lee KE. Frailty, morbidity and survival. *Arch Gerontol Geriatr.* 2005;41(2):141-9.
97. Chaves PHM, Semba RD, Leng SX, Woodman RC, Ferrucci L, Guralnik JM, et al. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(6):729-35.
98. Althoff KN, Jacobson LP, Cranston RD, Detels R, Phair JP, Li X, et al. Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(2):189-98.
99. Béténé A, Dooko C, De Wit S, Neuhaus J, Palfreeman A, Pepe R, Pankow JS, et al. Interleukin-6, high sensitivity C-reactive protein, and the development of type 2 diabetes among HIV-positive patients taking antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67(5):538-46.

100. MacKenzie HT, Tugwell B, Rockwood K, Theou O. Frailty and Diabetes in Older Hospitalized Adults: The Case for Routine Frailty Assessment. *Can J Diabetes*. 2020;44(3):241-245.e1.
101. Retornaz F, Monette J, Batist G, Monette M, Sourial N, Small D, et al. Usefulness of frailty markers in the assessment of the health and functional status of older cancer patients referred for chemotherapy: a pilot study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(5):518-22.
102. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg*. 2010;210(6):901-8.
103. Farcet A, de Decker L, Pauly V, Rousseau F, Bergman H, Molines C, et al. Frailty Markers and Treatment Decisions in Patients Seen in Oncogeriatric Clinics: Results from the ASRO Pilot Study. *PLoS ONE*. 2016;11(2):e0149732.
104. Lee JSW, Auyeung T-W, Leung J, Kwok T, Leung P-C, Woo J. Physical frailty in older adults is associated with metabolic and atherosclerotic risk factors and cognitive impairment independent of muscle mass. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(10):857-62.
105. Hentzien M, Dramé M, Delpierre C, Allavena C, Cabié A, Cuzin L, et al. HIV-related excess mortality and age-related comorbidities in patients with HIV aged ≥ 60 : a relative survival analysis in the French Dat'AIDS cohort. *BMJ Open*. 2019;9(1):e024841.
106. Gross AM, Jaeger PA, Kreisberg JF, Licon K, Jepsen KL, Khosroheidari M, et al. Methylome-wide analysis of chronic HIV infection reveals five-year increase in biological age and epigenetic targeting of HLA. *Mol Cell*. 2016;62(2):157-68.
107. Wada NI, Jacobson LP, Margolick JB, Breen EC, Macatangay B, Penugonda S, et al. The effect of HAART-induced HIV suppression on circulating markers of inflammation and immune activation. *AIDS*. 2015;29(4):463-71.
108. Castillo-Mancilla JR, Brown TT, Palella FJ, Macatangay BJC, Breen EC, Jacobson LP, et al. Partial Normalization of Biomarkers of Inflammation and Immune Activation Among Virally Suppressed Men With HIV Infection and High ART Adherence. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(4):1-8.

109. Lekakis J, Tsiodras S, Ikonomidis I, Palios J, Poulakou G, Rallidis L, et al. HIV-positive patients treated with protease inhibitors have vascular changes resembling those observed in atherosclerotic cardiovascular disease. *Clin Sci*. 2008;115(6):189-96.
110. Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, Staszewski S, Buehler A, Bickel M, et al. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):720-6.
111. Cournil A, Eymard-Duvernay S, Diouf A, groupe d'étude de la cohorte ANRS 1215. [Bone aging and frailty syndrome after 10 years of ARV treatment in Senegal]. *Bull Soc Pathol Exot*. 2014;107(4):238-40.
112. Enel P, Retornaz F, Ravaux I, Jaureguiberry J-P de, Philibert P, Allegre T, et al. Factors associated with social deprivation among older persons living with HIV. *AIDS Care*. 2018;1-7.
113. Petit N, Enel P, Ravaux I, Darque A, Baumstarck K, Bregigeon S, et al. Frail and pre-frail phenotype is associated with pain in older HIV-infected patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(6):e9852.
114. Labbe E, Blanquet M, Gerbaud L, Poirier G, Sass C, Vendittelli F, et al. A new reliable index to measure individual deprivation: the EPICES score. *Eur J Public Health*. 2015;25(4):604-9.
115. Sass C, Dupré C, Giordanella JP, Girard F, Guenot C, Labbe É, et al. Le score Epices : un score individuel de précarité. Construction du score et mesure des relations avec des données de santé, dans une population de 197 389 personnes. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2006;(14):93-100.
116. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc*. 1983;31(12):721-7.
117. Yesavage JA, Sheikh JI. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent Evidence and Development of a Shorter Version. *Clinical Gerontologist*. 1986;5(1-2):165-73.
118. Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F. [Development and contribution to the validation of a brief French version of the Yesavage Geriatric Depression Scale]. *Encephale*. 1997;23(2):91-9.

119. Onen NF, Agbebi A, Shacham E, Stamm KE, Onen AR, Overton ET. Frailty among HIV-infected persons in an urban outpatient care setting. *J Infect.* 2009;59(5):346-52.
120. Erlandson KM, Wu K, Koletar SL, Kalayjian RC, Ellis RJ, Taiwo B, et al. Association Between Frailty and Components of the Frailty Phenotype With Modifiable Risk Factors and Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis.* 2017;215(6):933-7.
121. Önen NF, Patel P, Baker J, Conley L, Brooks JT, Bush T, et al. Frailty and Pre-Frailty in a Contemporary Cohort of HIV-Infected Adults. *J Frailty Aging.* 2014;3(3):158-65.
122. Blanco J-R, Barrio I, Ramalle-Gómara E, Beltran MI, Ibarra V, Metola L, et al. Gender differences for frailty in HIV-infected patients on stable antiretroviral therapy and with an undetectable viral load. *PLoS ONE.* 2019;14(5):e0215764.
123. 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;12(1):62-6.
124. Piggott DA, Bandeen-Roche K, Mehta SH, Brown TT, Yang H, Walston JD, et al. Frailty transitions, inflammation and mortality among persons aging with HIV infection and injection drug use. *AIDS.* 2020;34(8):1217-25.
125. Rees HC, Ianas V, McCracken P, Smith S, Georgescu A, Zangeneh T, et al. Measuring frailty in HIV-infected individuals. Identification of frail patients is the first step to amelioration and reversal of frailty. *J Vis Exp.* 2013;(77):e50537.
126. Zhu H, Yuan J, Wang Y, Gao F, Wang X, Wei C, et al. Long-term use of first-line highly active antiretroviral therapy is not associated with carotid artery stiffness in human immunodeficiency virus-positive patients. *Braz J Infect Dis.* 2014;18(5):496-500.
127. Desclaux A, Boye S. Les plaintes et leur interprétation : effets des antirétroviraux, du VIH ou du vieillissement ? [Internet]. 2012 [cité 17 oct 2020] p. 153-70. Disponible sur: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00713040>
128. Tandon N, Mao J, Shprecher A, Anderson AJ, Cao F, Jiao X, et al. Compliance with clinical guidelines and adherence to antiretroviral therapy among patients living with HIV. *Current Medical Research and Opinion.* 2019;35(1):63-71.

129. Chudiak A, Jankowska-Polańska B, Uchmanowicz I. Effect of frailty syndrome on treatment compliance in older hypertensive patients. *Clin Interv Aging*. 2017;12:805-14.
130. Uchmanowicz B, Chudiak A, Uchmanowicz I, Mazur G. How May Coexisting Frailty Influence Adherence to Treatment in Elderly Hypertensive Patients? *Int J Hypertens*. 2019;2019:1-8.
131. Tan K-Y, Kawamura YJ, Tokomitsu A, Tang T. Assessment for frailty is useful for predicting morbidity in elderly patients undergoing colorectal cancer resection whose comorbidities are already optimized. *Am J Surg*. 2012;204(2):139-43.
132. Retornaz F, Guillem O, Gholam D, Codoul J-F, Brativesic C, Morvan F, et al. Predicting chemotherapy toxicity and death in older adults with colon cancer: Results of MOST (Massilia Oncologic Senior Tests) study. *JCO*. 2018;36(15_suppl):10041-10041.
133. Hubbard JM, Jatoi A. Incorporating biomarkers of frailty and senescence in cancer therapeutic trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(6):722-8.
134. Pathai S, Bajillan H, Landay AL, High KP. Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(7):833-42.
135. Brouwers B, Dalmaso B, Hatse S, Laenen A, Kenis C, Swerts E, et al. Biological ageing and frailty markers in breast cancer patients. *Aging (Albany NY)*. 2015;7(5):319-33.
136. Nessighaoui H, Lilamand M, Patel KV, Vellas B, Laroche ML, Dantoine T, et al. Frailty and Pain: Two Related Conditions. *J Frailty Aging*. 2015;4(3):144-8.
137. Wade KF, Lee DM, McBeth J, Ravindrarajah R, Gielen E, Pye SR, et al. Chronic widespread pain is associated with worsening frailty in European men. *Age Ageing*. 2016;45(2):268-74.
138. Coelho T, Paúl C, Gobbens RJJ, Fernandes L. Multidimensional Frailty and Pain in Community Dwelling Elderly. *Pain Med*. 2017;18(4):693-701.
139. Sabin CA, Harding R, Bagkeris E, Nkhoma K, Post FA, Sachikonye M, et al. Pain in people living with HIV and its association with healthcare resource use, well being and functional status. *AIDS*. 2018;32(18):2697-706.

140. Maffei VJ, Ferguson TF, Brashear MM, Mercante DE, Theall KP, Siggins RW, et al. Lifetime alcohol use among persons living with HIV is associated with frailty. *AIDS*. 2020;34(2):245–254.
141. Mary-Krause M, Grabar S, Lièvre L, Abgrall S, Billaud E, Boué F, et al. Cohort Profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1425-36.
142. Raymond A, Hill A, Pozniak A. Large disparities in HIV treatment cascades between eight European and high-income countries - analysis of break points. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19507.
143. McMillan JM, Krentz HB, Gill MJ, Hogan DB. An Emerging Concern-High Rates of Frailty among Middle-aged and Older Individuals Living with HIV. *Can Geriatr J*. 2019;22(4):190-8.
144. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):418-23.
145. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire: mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Med*. 2001;30(21):1044-8.
146. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.

ANNEXES

Annexe 1. Liste des variables utilisées par le CSHA pour l'élaboration de l'index de fragilité à 70 items.

Appendix 1: List of variables used by the Canadian Study of Health and Aging to construct the 70-item CSHA Frailty Index

- Changes in everyday activities
- Head and neck problems
- Poor muscle tone in neck
- Bradykinesia, facial
- Problems getting dressed
- Problems with bathing
- Problems carrying out personal grooming
- Urinary incontinence
- Toileting problems
- Bulk difficulties
- Rectal problems
- Gastrointestinal problems
- Problems cooking
- Sucking problems
- Problems going out alone
- Impaired mobility
- Musculoskeletal problems
- Bradykinesia of the limbs
- Poor muscle tone in limbs
- Poor limb coordination
- Poor coordination, trunk
- Poor standing posture
- Irregular gait pattern
- Falls
- Mood problems
- Feeling sad, blue, depressed
- History of depressed mood
- Tiredness all the time
- Depression (clinical impression)
- Sleep changes
- Restlessness
- Memory changes
- Short-term memory impairment
- Long-term memory impairment
- Changes in general mental functioning
- Onset of cognitive symptoms
- Clouding or delirium
- Paranoid features
- History relevant to cognitive impairment or loss
- Family history relevant to cognitive impairment or loss
- Impaired vibration
- Tremor at rest
- Postural tremor
- Intention tremor
- History of Parkinson's disease
- Family history of degenerative disease
- Seizures, partial complex
- Seizures, generalized
- Syncope or blackouts
- Headache
- Cerebrovascular problems
- History of stroke
- History of diabetes mellitus
- Arterial hypertension
- Peripheral pulses
- Cardiac problems
- Myocardial infarction
- Arrhythmia
- Congestive heart failure
- Lung problems
- Respiratory problems
- History of thyroid disease
- Thyroid problems
- Skin problems
- Malignant disease
- Breast problems
- Abdominal problems
- Presence of snout reflex
- Presence of the palmomental reflex
- Other medical history

Annexe 2. Cover letter

Prof. Lorraine Sherr,
Editor in chief
AIDS Care

February 20, 2020

Dear Editor-in-chief,

On behalf of my colleagues, I would like to submit to AIDS Care this short report of original research entitled “Frailty phenotype is associated with antiretroviral exposure among older persons living with HIV.”

Our study addresses the relationship between frailty phenotype and antiretroviral exposure in 509 patients living with HIV. Our study finds that number of antiretroviral (ART) regimens, pain, and comorbidities in particular cancer, were associated to frail and prefrail phenotype. We believe that the findings presented in our paper will appeal to readers of AIDS Care.

This manuscript expands on the prior research on frailty in older patients living with HIV, conducted and published by a team of hospital clinicians and researchers:

- Frail and pre-frail phenotype is associated with pain in older HIV-infected patients. *Medicine (Baltimore)*. févr 2018;97[6]:e9852.
- Factors associated with social deprivation among older persons living with HIV. *AIDS Care*. 22 nov 2018;1-7

This manuscript has been read and approved by all authors. All cited authors meet the three requested conditions:

- 1) substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data;
- 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content;
- 3) final approval of the version to be published.

This manuscript has not been and will not be submitted elsewhere for publication.

Thank you for your attention and consideration of this manuscript.

Sincerely,

Gwendoline Felker

Annexe 3. Publication soumise dans le journal AIDS CARE

Health Sciences



Frailty phenotype is associated with antiretroviral exposure among older persons living with HIV.

Journal:	<i>AIDS Care - Psychology, Health & Medicine - Vulnerable Children and Youth Studies</i>
Manuscript ID	Draft
Journal Selection:	AIDS Care
Keywords:	HIV, Aging, Frailty, Antiretroviral therapy

SCHOLARONE™
Manuscripts

<http://mc.manuscriptcentral.com/ac-phm-vcy>

**Frailty phenotype is associated with antiretroviral exposure among older persons
living with HIV**

Running head: Frailty and antiretrovirals in PLWHIV

Abstract

We assess the association between frailty phenotype and antiretroviral therapy (ART) in older persons living with HIV (PLWHIV). This multicentre, cross-sectional study was carried out between 2013 and 2014 in the South of France. Sociodemographic and HIV data, geriatric assessment, comorbidities, behavioural and age-related variables and the five frailty markers of Fried were recorded. Details of ART were retrieved from medical records. 509 PLWHIV were analysed (72.7% male). Patients received a mean of 6.01 ART regimens and 12.5 years exposure to ART. The prevalence of at least one frailty marker (frail and pre-frail phenotype (FPFP)) was 66.4%. Number and duration of exposure to different ART classes (protease inhibitors and reverse transcriptase inhibitors) and regimens, number of comorbidities, dyslipidaemia, cancer, depression, falls, disability and pain were significantly associated ($p < 0.05$) with FPFP by univariate analysis. In logistic regression multivariable analysis, independent predictors for FPFP were a large number of different ART regimens (OR=1.08 [95%CI: 1.00-1.17]), presence of cancer (OR=2.02 [95%CI: 1.03-3.95]) and pain (OR=1.11 [95%CI: 1.01-1.21]) ($p=0.044$, $p=0.041$ and $p=0.031$, respectively). No significant association was found with HIV-related parameters, ART class or treatment duration. The burden of cancer and pain in these patient shows the importance of comprehensive care.

Key words: HIV; aging; frailty; antiretroviral therapy

<http://mc.manuscriptcentral.com/ac-phm-vcy>

Introduction

The increasing life-span of persons living with HIV (PLWHIV) presents new challenges related to aging. It has been estimated that the prevalence of PLWHIV aged >50-years will be 70% in high-income countries by 2030 (Deeks et al., 2013; Smit et al., 2015). Some of these patients experience multimorbidity and altered physical functions, which are not totally explained by age, severity of HIV infection or toxicity of antiretroviral treatments (ARTs). Most studies suggest that frailty phenotype could be a marker of this variability in PLWHIV. Fried identified five frailty markers linked to a significantly increased risk of adverse outcomes such as disability, hospitalisation and death (Fried et al., 2001). In PLWHIV, frailty phenotype is associated with a high risk of premature death and low restoration of immunity (Desquilbet et al., 2011; Piggott et al., 2016). The impact of ART exposure on the development of frailty is poorly documented, but this exposure is likely to increase due to the absence of curative treatment for HIV infection.

In this study, the VISAGE study group focusing on health outcomes in older PLWHIV (Enel et al., 2018; Petit et al., 2018) aimed to assess the impact of ART exposure on frail and pre-frail phenotype (FPFP).

Methods

Setting and study population

This 18-month, multicentre, cross-sectional study was carried out between 2013 and 2014 in 12 dedicated HIV medical hospital units belonging to the same French regional area and the same HIV network. Recruitment was targeted to include 50% of all PLWHIV \geq 50-years-old at the time of their routine medical follow-up visit. Details of the patients' medical

history were collected from electronic medical records. Specific items were collected through self-reported questionnaires or measured with physical tests, performed at the end of the medical visits. Patients unable to answer or perform all physical tests were excluded. The study, promoted by the Public University Hospital of Marseille, was approved by the French Consultative Committee for the Protection of Persons consenting to biomedical research. Written informed consent was obtained from all participants.

Data collected

The VISAGE dataset included sociodemographic and HIV-related data, history of ART, comorbidities, geriatric assessment, behavioural and health-related factors. Social deprivation was assessed using the EPICES score, which explores material and social conditions (Labbe et al., 2015; Sass et al., 2006). Validated tools used in routine geriatric assessment were employed. Functional disability status was assessed with the 6-task Katz index for activities of daily living (Katz, 1983). Risk of depression was screened with the 4-item Geriatric Depression Scale (Sheikh & Yesavage, 1986). Chronic pain was assessed using a visual analogue scale (VAS) ranging from 0 to 10. Previous falls in the last 6 months were recorded.

Frailty was assessed using the frailty phenotype adapted from Fried, including five markers: (i) malnutrition (unintentional weight loss ≥ 4 kg during the previous year); (ii) weakness (grip strength using a dynamometer); (iii) slowness (gait speed with time-to-walk 4 metres); (iv) physical activity (self-reported questionnaire from the Canadian Study of Health and Aging Risk Factors); and (v) energy (VAS $< 3/10$) (Fried et al., 2001; Studenski

et al., 2011). Patients who had ≥ 3 markers were classified as frail, patients with one or two markers as pre-frail and those with no markers as not-frail.

History of ART was documented in computerised medical records. Duration of ART was calculated as cumulative exposure to any ART and to regimens containing the most common pharmacological classes of ART: protease inhibitors (PIs), reverse transcriptase inhibitors (NRTIs and NNRTIs) and integrase strand transfer inhibitors (INSTIs). PI and NRTI classes were divided into first and second generation drugs on commonly accepted tolerance criteria: first generation PIs included all PIs except atazanavir and darunavir, and first generation NRTIs included all NRTIs except abacavir and tenofovir.

Statistical analysis

Quantitative variables are expressed as mean \pm standard deviation (SD) and qualitative variables as frequencies. For comparisons, the patients were divided into two groups: FFPF versus non-frail. Univariate comparisons between the two groups were performed using the Student's t-test for quantitative variables and Chi-square test for frequencies. Multivariable logistic regression analysis was performed to determine the variables potentially associated with FFPF. Gender and variables relevant to the model were selected at a threshold of $p < 0.10$ by univariate analysis. The final model expressed the Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). All tests were two-sided and statistical significance was defined as $p < 0.05$. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp., 2011).

Results

Study population

A total of 509 PLWHIV ≥ 50 -years-old (90% of the targeted population; 72.7% male) were screened (**Table 1**). All patients were receiving ART. Mean age was 58.4 years (range: 50-86). One-quarter of subjects (23.2%) were at the AIDS stage. Mean (\pm SD) duration of HIV infection was 18.4 ± 7.3 years, mean CD4 count was $659 \pm 326/\text{mm}^3$ and the majority of patients (87.4%) had an undetectable viral load; 61% of the study population had at least two comorbidities and 14.7% had none.

Frailty and ART exposure

The prevalence of frailty and pre-frailty was 8.1% and 58.3%, respectively. Low physical activity and weakness were the main frailty markers (48.9% and 20.2%, respectively). Mean (\pm SD) duration of ART exposure was 12.5 ± 6.6 years, with an average of 6.0 ± 4.8 different ART regimens. Exposure to all and first generation PIs concerned 72.3% and 57.0% of patients, respectively. Exposure to all and first generation NRTIs concerned 93.5% and 70.1% of patients, respectively. The proportion of patients receiving NNRTIs and INSTIs was 60.9% and 28.5%, respectively (**Table 1**).

Factors associated with FFPF

By univariate analysis, FFPF was significantly ($p < 0.05$) associated with a longer duration of total and first generation PI exposure, of total NRTI exposure and of total ART exposure, and a higher number of different ART regimens (**Table 2**). Other significant associations ($p < 0.05$) were found with comorbidities, dyslipidaemia, risk of depression,

chronic pain, social deprivation, ADL disability and falls. No significant association was found between FFPF and HIV-related data.

By logistic regression multivariable analysis of factors with $p < 0.10$ and with gender, the independent predictors for FFPF were: higher number of different ART regimens (OR=1.08 [95%CI: 1.00-1.17]), presence of cancer (OR=2.02 [95%CI: 1.03-3.95]) and pain (OR=1.11 [95%CI: 1.01-1.21]) (all $p < 0.05$) (Table 2).

Discussion

This study demonstrates a high prevalence of FFPF (66.4%), a long duration of exposure to ART (12.5 years on average) and a high number of ART regimens (>6 regimens on average) in PLWHIV. A higher number of different ART regimens (OR=1.08), presence of cancer (OR=2.02) and chronic pain (OR=1.11) were significantly associated with FFPF.

To our knowledge, this is the first study to explore the whole history of ART regimens including cumulative duration of therapy and therapeutic class in PLWHIV; the majority of studies have explored the most recent ART regimens or overall duration of therapy since the first ART (Althoff et al., 2014; Onen et al., 2009). From our results, we can hypothesise that an iterative and successive change in treatment regimens seems to have more impact on frailty phenotype than the type of ART class used. Studies on the subject are contradictory and not very robust (Althoff et al., 2014; Brañas et al., 2017; Erlandson et al., 2017; Kooij et al., 2016; Onen et al., 2009). The only study comparing FFPF vs. non-frail phenotype did not find any association with ART class (Önen et al., 2014). Our findings question the role of the different combinations of ART during the course of HIV infection.

FPPF was also significantly associated with cancer: patients with cancer were twice as likely to be frail. PLWHIV develop a number of comorbidities as they age including cardiometabolic and bone diseases and cancer, which themselves have close links with frailty. In the oncology setting, several studies have found a high prevalence of frailty markers: Retornaz et al. (2008) found that 88% of patients had at least one frailty marker and 52% had three or more. Presence of frailty markers in cancer patients predicts treatment toxicity, postoperative complications (Makary et al., 2010; Tan et al., 2012), length of stay and risk of early death (Retornaz et al., 2018). Although the underlying physiological mechanisms of frailty remain unclear, multiple studies suggest a state of increased inflammation exists in frail individuals. The same biological and immune markers have been found in both cancer and HIV patients (Hubbard & Jatoi, 2015; Pathai et al., 2013). These biological processes of "inflammation" could contribute to the increased development of frailty phenotype in both HIV and cancer patients (Hubbard & Jatoi, 2015).

As already reported (Petit et al., 2018), pain was associated with the presence of frailty markers. Recent literature has questioned the role of pain in frailty phenotype in elderly non-HIV populations (Nessighaoui et al., 2015; Wade et al., 2016). In a literature review, Nessighaoui et al. (2015) found 12 cross-sectional studies which directly examined the relationship between frailty and pain, among which 11 found a link between frailty and pain. In a recent study, Sabin et al. (2018) found that pain remains common in PLWHIV and has a major impact on quality of life and healthcare and societal costs. Pain management remains a major challenge even in industrialised countries in the era of HAART because pain remains underestimated and therefore its management is not optimal.

Our study has many strengths: it was a multicentre study that used validated

questionnaires and standardised measures across a large cohort of PLWHIV >50-years-old. We explored original subjects such as precariousness and geriatric assessment. Our choice focused on PLWHIV who had at least one frailty marker as Fried has emphasised that the pre-frail group are at risk of adverse outcomes and of subsequent frailty. The large proportion of pre-frail subjects in our study consolidates the interest of targeted intervention to avoid progression to frailty. However, our study has several limitations. We selected patients for whom the frailty criteria were measurable, as described by Fried. This limitation is inherent to the measurement tool. Nevertheless, the exclusion of some frail patients, especially those who were unable to answer a questionnaire or unable to do the walking test, probably underestimated the prevalence of frailty. Our study was performed exclusively in the South of France and involved a network of HIV centres, thereby reflecting the global politics of care. Although frailty prevalence is likely to vary across Europe, this is the first time that it has been estimated on a regional scale in France and in PLWHIV.

In conclusion, number of ART regimens, pain and comorbidities, in particular cancer, are associated with FFPF. Further research is needed to determine the real impact of cumulative ART regimens on frailty. Moreover, we need to identify whether frailty is the cause or consequence of these changing regimens. The burden of cancer and pain shows the importance of comprehensive care to prevent progression to unavoidable HIV frailty.

Acknowledgments

The authors are grateful to all participants in the study. They wrote this article on behalf of the VISAGE group and wish to thank all members of the group for their investment in the study. In particular, we wish to thank Aïda Langar for his contribution to the collection and classification of data.

Disclosure statement

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

Funding

This work was supported the Assistance Publique Hôpitaux de Marseille and the State Geriatric Centre. The funders had no role in the design, methods, subject recruitment, data collection, analysis or preparation of the paper.

<http://mc.manuscriptcentral.com/ac-phm-vcy>

References

- Althoff, K. N., Jacobson, L. P., Cranston, R. D., Detels, R., Phair, J. P., Li, X., Margolick, J. B., & Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). (2014). Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *69*(2), 189-198.
- Brañas, F., Jiménez, Z., Sánchez-Conde, M., Dronda, F., López-Bernaldo De Quirós, J. C., Pérez-Eliás, M. J., ... Moreno, S. (2017). Frailty and physical function in older HIV-infected adults. *Age and Ageing*, *46*(3), 522-526.
- Deeks, S. G., Lewin, S. R., & Havlir, D. V. (2013). The end of AIDS : HIV infection as a chronic disease. *Lancet (London, England)*, *382*(9903), 1525-1533.
- Desquilbet, L., Jacobson, L. P., Fried, L. P., Phair, J. P., Jamieson, B. D., Holloway, M., Margolick, J. B. (2011). A frailty-related phenotype before HAART initiation as an independent risk factor for AIDS or death after HAART among HIV-infected men. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *66*(9), 1030-1038.
- Enel, P., Retornaz, F., Ravaux, I., Jaureguierry, J.-P. de, Philibert, P., Allegre, T., ... Petit, N. (2018). Factors associated with social deprivation among older persons living with HIV. *AIDS Care*, 1-7.
- Erlandson, K. M., Wu, K., Koletar, S. L., Kalayjian, R. C., Ellis, R. J., Taiwo, B., ... Tassiopoulos, K. (2017). Association Between Frailty and Components of the Frailty Phenotype With Modifiable Risk Factors and Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases*, *215*(6), 933-937.

- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., ... Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. (2001). Frailty in older adults : Evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146-156.
- Hubbard, J. M., & Jatoi, A. (2015). Incorporating biomarkers of frailty and senescence in cancer therapeutic trials. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 70(6), 722-728.
- Katz, S. (1983). Assessing self-maintenance : Activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *Journal of the American Geriatrics Society*, 31(12), 721-727.
- Kooij, K. W., Wit, F. W. N. M., Schouten, J., van der Valk, M., Godfried, M. H., Stolte, I. G., ... AGEhIV Cohort Study Group. (2016). HIV infection is independently associated with frailty in middle-aged HIV type 1-infected individuals compared with similar but uninfected controls. *AIDS (London, England)*, 30(2), 241-250.
- Labbe, E., Blanquet, M., Gerbaud, L., Poirier, G., Sass, C., Vendittelli, F., & Moulin, J.-J. (2015). A new reliable index to measure individual deprivation : The EPICES score. *European Journal of Public Health*, 25(4), 604-609.
- Makary, M. A., Segev, D. L., Pronovost, P. J., Syin, D., Bandeen-Roche, K., Patel, P., ... Fried, L. P. (2010). Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *Journal of the American College of Surgeons*, 210(6), 901-908.
- Nessighaoui, H., Lilamand, M., Patel, K. V., Vellas, B., Laroche, M. L., Dantoine, T., & Cesari, M. (2015). Frailty and Pain : Two Related Conditions. *The Journal of Frailty & Aging*, 4(3), 144-148.

- Onen, N. F., Agbebi, A., Shacham, E., Stamm, K. E., Onen, A. R., & Overton, E. T. (2009). Frailty among HIV-infected persons in an urban outpatient care setting. *The Journal of Infection*, *59*(5), 346-352.
- Önen, N. F., Patel, P., Baker, J., Conley, L., Brooks, J. T., Bush, T., ... Overton, E. T. (2014). Frailty and Pre-Frailty in a Contemporary Cohort of HIV-Infected Adults. *The Journal of Frailty & Aging*, *3*(3), 158-165.
- Pathai, S., Gilbert, C., Weiss, H. A., Cook, C., Wood, R., Bekker, L.-G., & Lawn, S. D. (2013). Frailty in HIV-infected adults in South Africa. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, *62*(1), 43-51.
- Petit, N., Enel, P., Ravaux, I., Darque, A., Baumstarck, K., Bregigeon, S., & Retornaz, F. (2018). Frail and pre-frail phenotype is associated with pain in older HIV-infected patients. *Medicine*, *97*(6), e9852-e9852.
- Petit, N., Enel, P., Ravaux, I., Darque, A., Baumstarck, K., Bregigeon, S., ... Visage group. (2018). Frail and pre-frail phenotype is associated with pain in older HIV-infected patients. *Medicine*, *97*(6), e9852.
- Piggott, D. A., Erlandson, K. M., & Yarasheski, K. E. (2016). Frailty in HIV : Epidemiology, Biology, Measurement, Interventions, and Research Needs. *Current HIV/AIDS Reports*, *13*(6), 340-348.
- Retornaz, F., Guillem, O., Gholam, D., Codoul, J.-F., Brativesic, C., Morvan, F., ... Rousseau, F. (2018). Predicting chemotherapy toxicity and death in older adults with colon cancer : Results of MOST (Massilia Oncologic Senior Tests) study. *Journal of Clinical Oncology*, *36*(15_suppl), 10041-10041.

- Retornaz, F., Monette, J., Batist, G., Monette, M., Sourial, N., Small, D., ... Bergman, H. (2008). Usefulness of frailty markers in the assessment of the health and functional status of older cancer patients referred for chemotherapy : A pilot study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(5), 518-522.
- Sabin, C. A., Harding, R., Bagkeris, E., Nkhoma, K., Post, F. A., Sachikonye, M., ... & Winston, A. (2018). Pain in people living with HIV and its association with healthcare resource use, well being and functional status. *AIDS (London, England)*, 32(18), 2697-2706.
- Sass C, Moulin J.-J., Guéguen R., Abric L., Dauphinot V., Dupré C, ... Gerbaud L. (2006). Le score Epices: un score individuel de précarité. Construction du score et mesure des relations avec des données de santé, dans une population de 197 389 personnes. [The Epices score: an individual precariousness score. Score construction and measurement of relationships with health data, in a population of 197,389 people.]. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 14, 93-96
- Sheikh, J. I., & Yesavage, J. A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS) : Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health*, 5(1-2), 165-173.
- Smit, M., Brinkman, K., Geerlings, S., Smit, C., Thyagarajan, K., Sighem, A. ... Hallett, T. B. (2015). Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV : A modelling study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 15(7), 810-818.
- Studenski, S., Perera, S., Patel, K., Rosano, C., Faulkner, K., Inzitari, M., ... Guralnik, J. (2011). Gait speed and survival in older adults. *JAMA*, 305(1), 50-58.

- Tan, K.-Y., Kawamura, Y. J., Tokomitsu, A., & Tang, T. (2012). Assessment for frailty is useful for predicting morbidity in elderly patients undergoing colorectal cancer resection whose comorbidities are already optimized. *American Journal of Surgery*, 204(2), 139-143.
- Wade, K. F., Lee, D. M., McBeth, J., Ravindrarajah, R., Gielen, E., Pye, S. R., ... O'Neill, T. W. (2016). Chronic widespread pain is associated with worsening frailty in European men. *Age and Ageing*, 45(2), 268-274.

Table 1. Characteristics of the study population (N=509)

Characteristic	N	(%)
<i>Sociodemographic</i>		
Gender (male)	370	(72.7)
Age (years), mean (\pm SD)	58.4 \pm 7.0	
≥ 70 years of age	34	(6.7)
High school diploma	275	(54.0)
<i>Health-related</i>		
Overweight (body mass index ≥ 25)	177	(34.8)
Tobacco smoking	306	(60.1)
Alcohol use	78	(15.3)
Illegal drug use	119	(23.4)
Deprivation (EPICES score ≥ 30.17)	242	(47.5)
<i>HIV data</i>		
HIV infection ≥ 25 years	112	(22.0)
Nadir CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$	222	(43.6)
Last CD4 $\geq 350/\text{mm}^3$	440	(86.4)
Undetectable last viral load	445	(87.4)
AIDS status	118	(23.2)
<i>ART exposure</i>		
ART exposure ≥ 15 years	264	(51.9)
At least 5 different ART regimens	252	(49.5)
Exposure to PI	368	(72.3)
Exposure to first generation PI	290	(57.0)
Exposure to NRTI	476	(93.5)
Exposure to first generation NRTI	357	(70.1)

Exposure to NNRTI	310	(60.9)
Exposure to INSTI	145	(28.5)
<i>Comorbidities</i>		
Dyslipidaemia	185	(36.3)
Lipodystrophy	155	(30.5)
Psychiatric disorder	131	(25.7)
Osteoarthritis	115	(22.6)
Arterial hypertension	113	(22.2)
Hepatitis C	110	(21.6)
Cancer	77	(15.1)
Cardiovascular disease	72	(14.1)
Chronic kidney disease	61	(12.0)
Diabetes	51	(10.0)
COPD	47	(9.2)
No comorbidity	76	(14.9)
At least 2 comorbidities	307	(60.3)
<i>Geriatric assessment</i>		
Risk of depression	198	(38.9)
Falls	56	(11.0)
ADL disability	39	(7.7)
At least 2/10 chronic pain (VAS)	219	(43.0)
<i>Frailty phenotype</i>		
Weight loss	66	(13.0)
Weakness	103	(20.2)
Slowness	67	(13.2)
Low physical activity	249	(48.9)
Lack of energy	36	(7.1)

Frail: ≥ 3 Fried markers	41	(8.1)
Pre-frail: 1 or 2 Fried markers	297	(58.3)
Not frail	169	(33.2)

% calculated without missing values.

ART: antiretroviral treatment; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ADL activities of daily living; VAS visual analogue scale; PI: protease inhibitor - amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir full dose, saquinavir, tipranavir; first generation PI: all PI except atazanavir and darunavir; NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitors - abacavir, didanosine, stavudine, tenofovir, zalcitabine, zidovudine; first generation NRTI: all NRTI except abacavir, tenofovir; NNRTI: non- nucleoside reverse transcriptase inhibitors: efavirenz, etravirine, nevirapine, rilpivirine; INSTI integrase inhibitors dolutegravir, elvitegravir/cobicistat, raltegravir.

Table 2. Factors associated with frailty phenotype (N=507)

	Frail + pre-frail [1] (n=338)	Not frail [2] (n=169)	P-value*	OR [95%CI]	P-value**
Male gender	238 (70.4)	131 (77.5)	0.10	1.22 [0.74; 2.00]	0.43
Age, years	58.3 ± 7.1	58.7 ± 6.9	0.55		-
Body mass index	24.3 ± 4.3	24.0 ± 3.2	0.44		-
High school diploma	178 (52.7)	97 (57.4)	0.39		-
Alcohol use	55 (16.3)	21 (12.4)	0.23		-
Tobacco smoking	211 (62.4)	93 (55.0)	0.10		-
Illegal drug use	82 (24.3)	36 (21.3)	0.43		-
Social deprivation	34.5 ± 22.7	27.9 ± 21.2	0.002	1.17 [0.74; 1.85]	0.50
HIV data					
Duration of HIV infection	18.7 ± 7.0	17.6 ± 8.2	0.13		-
Nadir CD4/mm ³	225 ± 177	247 ± 201	0.26		-
Last CD4/mm ³	666 ± 338	632 ± 296	0.26		-
Undetectable last viral load	293 (86.7)	150 (88.8)	0.67		-
AIDS status	85 (25.1)	33 (19.5)	0.19		-
ART exposure					
Duration of all ART regimens	13.0 ± 6.6	11.4 ± 6.5	0.009	0.97 [0.84; 1.10]	0.61
Number of different ART regimens	6.6 ± 5.1	4.8 ± 3.8	<10 ⁻³	1.08 [1.00; 1.17]	0.044
Duration of PI	6.1 ± 5.5	4.7 ± 5.3	0.006	0.99 [0.92; 1.08]	0.91
Duration of 1st generation PI	4.1 ± 4.7	3.0 ± 4.4	0.008	1.01 [0.93; 1.11]	0.77
Duration of NRTI	12.5 ± 6.6	10.8 ± 6.2	0.009	1.03 [0.91; 1.16]	0.69
Duration of 1st generation NRTI	6.7 ± 5.6	6.1 ± 5.7	0.27		-

Duration of NNRTI	3.7 ± 4.7	3.6 ± 4.5	0.72	-
Duration of INSTI	0.95 ± 1.8	0.75 ± 1.6	0.20	-
Comorbidities				
Number of comorbidities	2.4 ± 1.7	2.0 ± 1.6	0.008	0.90 [0.74; 1.09] 0.26
Dyslipidaemia	135 (39.9)	50 (29.6)	0.02	1.63 [0.98; 2.72] 0.059
Cancer	59 (17.4)	18 (10.7)	0.04	2.02 [1.03; 3.95] 0.041
Lipodystrophy	111 (32.8)	43 (25.4)	0.08	1.01 [0.55; 1.86] 0.97
Geriatric assessment				
Risk of depression	148 (43.8)	50 (29.6)	0.002	1.40 [0.87; 2.23] 0.17
Falls in past 6 months	46 (13.6)	10 (5.9)	0.009	2.10 [0.96; 4.59] 0.064
ADL disability	33 (9.8)	6 (3.6)	0.012	2.24 [0.82; 6.10] 0.11
Pain score/10 (VAS)	2.3 ± 2.7	1.5 ± 2.2	<10 ⁻³	1.11 [1.01; 1.21] 0.031

Data shown are the mean ± SD or n (%); duration is in years; % calculated without missing values.

ART: antiretroviral treatment; ADL: activities of daily living; VAS: visual analogue scale; OR: Odds Ratio; CI: confidence intervals; PI: protease inhibitors - amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir full dose, saquinavir, tipranavir; 1st generation PI: all PI except atazanavir and darunavir; NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitors - abacavir, didanosine, stavudine, tenofovir, zalcitabine, zidovudine; 1st generation NRTI: all NRTI except abacavir, tenofovir.

* p value: univariate analysis; ** p value: multivariate analysis.

SERMENT DE GALIEN



SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



L'IMPACT DES TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX SUR L'APPARITION PRÉCOCE DU PHÉNOTYPE DE FRAGILITÉ CHEZ LE PATIENT ÂGÉ VIVANT AVEC LE VIH.

Objectifs : Devant le vieillissement des personnes âgées vivant avec le VIH (PVVIH), et l'apparition du phénotype de fragilité plus précoce que dans la population générale, l'objectif de ce travail est de déterminer s'il existe un impact des traitements antirétroviraux (ARV) sur cette apparition précoce.

Patients et méthodes : Les données de cette étude transversale multicentrique ont été recueillies entre 2013 et 2014 dans le sud de la France. Les données sociodémographiques, les données liées au VIH, les comorbidités, les variables comportementales et liées à l'âge et les cinq marqueurs de fragilité selon les critères de Fried ont été enregistrés. Les détails de la thérapie ARV des patients ont été extraits des dossiers médicaux informatisés. L'impact des ARV a été évalué par des analyses uni et multivariées.

Résultats : Au total, 509 PVVIH dont 72,7% d'hommes ont été retenus pour cette étude. Les patients ont reçu en moyenne 6 schémas thérapeutiques depuis leur mise sous ARV et étaient exposés aux ARV pendant 12,5 ans en moyenne. La prévalence du phénotype « fragile » et « pré-fragile » était de 66,4%. En analyse univariée, la durée d'exposition aux différentes classes d'ARV (inhibiteurs de protéase et inhibiteurs de la transcriptase inverse) et le nombre de schémas thérapeutiques étaient significativement associés au phénotype fragile ou pré-fragile ($p < 0,05$). Dans l'analyse multivariée de régression logistique, les facteurs significativement associés au phénotype fragile ou pré-fragile étaient un grand nombre de schémas thérapeutiques différents (OR = 1,08 [IC 95%: 1,00-1,17]), la présence de cancer (OR = 2,02 [IC 95%: 1,03-3,95]) et la douleur (OR = 1,11 [IC à 95%: 1,01-1,21]) ($p = 0,044$, $p = 0,041$ et $p = 0,031$, respectivement). Aucune association significative n'a été trouvée avec les paramètres liés à l'infection par le VIH, la classe d'ARV ou la durée du traitement.

Conclusion : Les mécanismes d'action mis en cause dans l'association entre le nombre élevé de stratégies thérapeutiques utilisées et la survenue de fragilité devront être étudiés pour pouvoir y remédier. Ce travail montre l'importance d'une prise en charge globale et pluridisciplinaire des PVVIH dans la prévention du développement du phénotype de fragilité.