

Le phénotype de fragilité chez les personnes vieillissantes avec le VIH : concepts, prévention et enjeux de prise en charge

Frailty phenotype in older people living with HIV: concepts, prevention and issues

FRÉDÉRIQUE RETORNAZ^{1,2}

NATHALIE PETIT^{3,4}

ALBERT DARQUE^{3,5}

LAURE DE DECKER⁶

ANAÏS FARCET⁷

LAURENT CHICHE²

ISABELLE RAVAUUX^{3,8}

PATRICIA ENEL^{3,9}

¹ Institut Sllvermed, Centre gériatologique départemental, Marseille, France

² Unité de soins et de recherche en médecine interne, Hôpital européen, Marseille, France
<frederique.retornaz@gmail.com>

³ Visage Study Group, COREVIH, Hôpital de la Conception, Marseille, France

⁴ Médecine interne, gériatrie et thérapeutique, CHU Sainte Marguerite, Assistance Publique, Marseille, France

⁵ Pharmacie hospitalière, CHU la Conception, Marseille, France

⁶ Service de Gériatrie, CHU de Nantes, Nantes, France

⁷ Pôle gériatrique, Centre gériatologique départemental, Marseille, France

⁸ Institut hospitalo-universitaire (IHU) méditerranée infection et maladies tropicales, Marseille, France

⁹ Centre d'étude et de recherche sur les services de santé et la qualité de vie, EA 3279, Aix Marseille Université, Marseille, France

Tirés à part :

F. Retornaz

Résumé. L'espérance de vie globale des personnes vieillissantes avec le VIH (PVVIH) tend à rejoindre celle des patients non infectés, grâce notamment à l'accès à des traitements antirétroviraux efficaces et de mieux en mieux tolérés et à l'amélioration de la prise en charge pluridisciplinaire. Certaines comorbidités ou l'exposition prolongée à un état inflammatoire lié au virus VIH lui-même pourraient être parmi les principaux déterminants physiologiques du phénotype de fragilité chez les PVVIH. La prévalence du phénotype de fragilité chez les PVVIH est fréquente (de 5 % à 28 % selon les études) et précoce (à 50 ans, cette prévalence serait identique à celle des plus de 65 ans en population générale). Le phénotype « pré-fragile » concernerait presque la moitié des patients infectés par le VIH avant 50 ans. L'intérêt de l'intégration de la mesure de la fragilité dans la prise en charge quotidienne des PVVIH n'est pas connu même si les premières données de faisabilité et de prédiction sont encourageantes. L'objectif du repérage précoce de la fragilité chez les PVVIH serait de permettre la mise en place d'interventions ciblées susceptibles d'améliorer l'état de santé globale et de retarder l'entrée dans la dépendance ou la mortalité précoce.

Mots clés : VIH, fragilité, sujet âgé, comorbidités

Abstract. *The life-span of people aging with HIV (PHIV) tends to reach people without infection, reflecting the effectiveness and tolerance of antiretroviral treatment and improvement of multidisciplinary management. Comorbidities or HIV-inflammation seems to be the main determinants of frailty phenotype in PHIV. Prevalence of frailty in PHIV is frequent (5% from 28%) and appears earlier than in general population (50 versus 65 years). Almost half of people with HIV present prefrail phenotype before 50 years. The usefulness of integrate routinely measures of frailty phenotype is not yet known but several data are encouraging in terms of feasibility and prediction. Early determination of frailty in PHIV could lead to target interventions to improve global health and decrease adverse outcomes such as incapacities and early death.*

Key words: HIV, frailty, aging, comorbidities

L'augmentation de l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) est la conséquence d'une meilleure prise en charge

associée à des traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART) pour contrôler le virus. Mais elle soulève de nouveaux enjeux liés au vieillissement de cette population [1].

Avec l'avancée en âge, certaines PVVIH cumulent comorbidités, polymédication, dépendance physique, et ce plus précocement que les personnes vieillissant sans ce virus [2]. Ces problèmes de santé les exposent à un risque plus élevé d'évènements indésirables et de décès précoce [3-6], qui ne sont pas totalement expliqués par l'âge, la gravité de l'infection par le VIH, la durée ou la toxicité des HAART. Une littérature croissante suggère que la « fragilité » pourrait être un marqueur de cette variabilité interindividuelle entre les PVVIH.

Qu'est-ce que le concept de fragilité ?

La fragilité de la personne âgée est un syndrome clinique qui exprime un niveau de risque [7]. Actuellement, on différencie la « fragilité phénotypique », qui représenterait un risque à venir d'évènements péjoratifs (risques de décès, d'entrée en institution, de perte d'autonomie, de pertes fonctionnelles, de chutes ou d'hospitalisations), de termes comme la dépendance et la sénescence [8, 9]. Une personne âgée est considérée comme « fragile » lorsqu'elle a accumulé des déficiences dans plusieurs systèmes physiologiques, telles que les fonctions neuromusculaires, endocriniennes ou nutritionnelles [10]. Lors de l'exposition à un stress, cette personne âgée « fragile » aura un risque accru d'évolution défavorable.

Un type de patient est aisément identifiable cliniquement. Par exemple, lorsqu'un patient vient en consultation avec un déambulateur, qu'il a du mal à s'habiller seul après l'examen clinique, qu'il a des troubles cognitifs évidents, qu'il est atteint de plusieurs maladies chroniques, avec une longue liste de médicaments, il apparaît évident que ce patient sera considéré comme « fragile ». La moindre agression supplémentaire sera susceptible de le précipiter dans une « spirale de décompensation en cascade » : décompensation fonctionnelle ou des comorbidités, dénutrition, pathologies iatrogènes, syndrome confusionnel, syndrome d'immobilisation, etc.

Néanmoins, il existe aussi des patients qui ne présentent pas d'incapacités pour la vie domestique, ni de maladies chroniques sévères ou multiples et qui, pourtant, ne résisteront pas à une agression même minime. La plupart du temps ces patients ne sont pas repérés comme étant cliniquement « à risque ». Nombre de médecins ont eu la mauvaise surprise de voir un patient « décompenser » après la mise en route d'un traitement banal et ont été rapidement confrontés aux décompensations précédemment citées sans que rien n'ait pu présager un état de fragilité

Tableau 1. Exemple de concepts de fragilité.

Table 1. *Frailty concepts: examples.*

Index de fragilité Selon Rockwood [11]	Phénotype de fragilité Selon Fried [12]
70 items	5 critères
Catégories ci-dessous	Fragile : ≥ 3 critères Préfragile : 1 à 2 critères Pas fragile : 0 critère
1. Très en santé : actif, énergique, en forme, motivé, exercice physique régulier	Perte de poids involontaire en un an > 4 kg
2. En bonne santé : pas de maladie active mais moins en forme que patient du groupe 1	Force de préhension \downarrow
3. En santé : avec des comorbidités contrôlées ou des symptômes contrôlés par rapport à la catégorie 4	Endurance/énergie \downarrow
4. Vulnérable : mais sans incapacités et/ou avec des symptômes de maladie	Vitesse de marche \downarrow
5. Faiblement fragile : avec des incapacités limités pour les IADL	Activité physique \downarrow
6. Modérément fragile : aide pour les ADL et les IADL	
7. Très fragile : complètement dépendant pour les ADL	

ADL : activités domestiques de la vie quotidienne ; IADL : activités instrumentales de la vie quotidienne.

sous-jacent. C'est la notion de balance entre les réserves fonctionnelles et le niveau de stress ou d'agression d'un patient qui donne sa pertinence clinique au concept de fragilité.

Deux principaux modèles conceptuels de la fragilité s'opposent dans la communauté gériatrique.

D'un côté, on définit la fragilité comme un vieillissement accéléré chez lequel on additionne des « déficits » de santé : le « index de fragilité » décrit par Rockwood en est un exemple [11]. Le modèle de Rockwood intègre de nombreux paramètres (plus de 50 items) et ne distingue pas clairement la « fragilité » de la polyopathie et des incapacités.

De l'autre, la fragilité est vue comme un syndrome médical, doté de sa propre physiopathologie (sarcopénie, dysrégulation neuroendocrinienne, dysfonction immunologique) [12] : le « phénotype de fragilité » ou « fragilité phénotypique ». Décrit par Fried, c'est l'exemple le plus utilisé dans la littérature actuellement (*tableau 1*) [13, 14].

Dans le concept de type « phénotype de fragilité », une personne est jugée fragile quand elle présente un nombre donné de critères. Le modèle de Fried comprend

cinq marqueurs : faiblesse, faible endurance, activité physique réduite, vitesse de marche lente et perte de poids involontaire au cours de la dernière année. La présence d'au moins trois de ces critères qualifie la « fragilité » tandis qu'un ou deux critères définissent la préfragilité. Dans son étude princeps, Fried a démontré que les personnes « fragiles » et « pré-fragiles » étaient plus à risque d'évolution défavorable telles que : apparition ou aggravation d'incapacités pour la vie domestique, troubles de la mobilité, chutes, hospitalisation ou décès dans un délai de trois ans, indépendamment de leurs comorbidités ou de leurs incapacités initiales.

Dans ces deux modèles (Fried et Rockwood), les patients sont considérés comme vulnérables, car ils sont à risque d'évolution défavorable, mais le concept de fragilité phénotypique se situe en amont des incapacités et se distingue de la polyopathie. Le phénotype de fragile selon Fried permettrait de repérer des personnes « à risques » plus précocement que l'index de fragilité et semblerait plus pertinent lorsqu'il y a une pathologie chronique définie [15].

Fragilité phénotypique et PVVIH

La prévalence du phénotype de fragilité chez les PVVIH varie de 5 % à 28 % selon les études [16]. Cette prévalence serait d'au moins 5 % à 50 ans, ce qui correspond à la prévalence retrouvée dans les études en population générale pour les 65 ans et plus. Plus de la moitié des patients inclus dans les cohortes VIH présenterait un phénotype « pré-fragile » avant 50 ans [17].

Même si l'âge est un déterminant majeur de la fragilité, il n'explique pas à lui seul ce syndrome. Certaines maladies chroniques ou l'exposition prolongée à un état inflammatoire pourraient en être un des principaux déterminants physiologiques [15]. Les PVVIH développent un certain nombre de comorbidités, notamment cardiométaboliques (maladies cardiovasculaires, diabète de type 2, lipodystrophies, maladies rénales chroniques), osseuses (ostéoporose) et carcinologiques, qui elles-mêmes partagent des liens étroits avec la fragilité [18]. Sur le plan épidémiologique, de nombreuses études transversales suggèrent une relation entre fragilité et maladie cardiovasculaire [19-23], entre fragilité et ostéoporose [24, 25], entre fragilité et cancers [26-28].

La fragilité et l'infection par le VIH partagent un certain nombre de caractéristiques communes avec le processus de vieillissement chez les personnes non infectées par le VIH et les PVVIH plus jeunes. Sur le plan biologique, il existe des facteurs physiopathologiques

communs comme : l'augmentation des marqueurs pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α , IL-1 β , protéine C-réactive), l'augmentation de l'activité procoagulante (D-dimère et facteur VIII) [29-31], la résistance à l'insuline ou une altération du fonctionnement du système immunitaire (phénomène d'immunosénescence). Ces processus biologiques de type « *inflammaging* » pourraient contribuer au développement accru de certaines pathologies chroniques comme l'ostéoporose/ostéopénie, les maladies cardiovasculaires, les pathologies métaboliques (dyslipidémies, intolérance au glucose...), la détérioration des fonctions cognitives, et des signes précoces de fragilité chez les PVVIH.

Les trois premières études de la littérature dans le domaine de l'infection par le VIH intégrant le phénotype de fragilité ont été effectuées par Desquilbet *et al.* Deux d'entre elles [32, 33] ont montré un lien entre la durée d'infection par le VIH ou le taux de CD4 et la présence de marqueurs de fragilité, indépendamment de l'âge des PVVIH. Dans la 3^e étude, la présence de marqueurs de fragilité à la mise sous HAART était un facteur prédictif de sida ou de décès, indépendamment des facteurs de risque connus tels que l'âge, le taux de CD4 ou la charge virale [34].

Depuis, une dizaine d'études ont retrouvé une association significative entre le phénotype de fragilité et :

- certaines comorbidités : co-infection par hépatite C [35], diabète [36], insuffisance rénale [36], dépression [36-38], troubles cognitifs [37, 39] ;
- les marqueurs liés au VIH : taux de CD4, nadir des CD4 [36-41], charge virale [36, 38], durée du traitement HAART [36] ou exposition aux antirétroviraux de la famille des inhibiteurs de protéase [37] ;
- variation de l'index de masse corporelle [37, 41, 42], faible statut socio économique (faible niveau éducatif [36-38], chômage ou faible revenu [37, 43].

Tout récemment, dans une étude ayant inclus plus de 500 PVVIH de plus de 50 ans, la fragilité phénotypique était associée de façon significative uniquement à la présence de douleur, les autres facteurs comme les comorbidités et les marqueurs liés au VIH n'étant plus significatifs en analyse multivariée [44].

Dans la cohorte ALIVE, qui a inclus 1 300 usagers de drogues intraveineuses dont un tiers étaient infectés par le VIH, la présence du phénotype de fragilité était significativement associée à la mortalité (7 fois plus de risque de décès chez les PVVIH fragiles) [38], aux marqueurs pro-inflammatoires [45] et à l'hospitalisation [46]. Ce phénotype de fragilité surviendrait de façon plus précoce chez les PVVIH (en moyenne 10 à 15 ans) par rapport à la population générale [47].

Par ailleurs, certaines particularités comme le contexte de précarité sociale et la présence de symptômes dépressifs chez les PVVIH pourraient conduire à une diminution de l'activité physique et/ou cognitive, et par conséquent, à l'apparition précoce de signes de fragilité [48].

Comment prévenir cette fragilité : réflexions en termes de nutrition et activité physique

La fragilité est un état instable pouvant être potentiellement réversible avec des interventions ciblées [49]. Certaines interventions en population générale ont démontré leur intérêt dans la prévention de la fragilité (primaire et secondaire) comme par exemple les programmes qui combinent l'activité physique, la nutrition et l'entraînement cognitif [50, 51].

Une revue récente de la littérature a fait le point sur les programmes d'exercice physique spécifiquement dédiés aux PVVIH. Les programmes combinant exercices aérobies et exercices de résistances seraient les plus efficaces pour l'amélioration de la composition corporelle (poids, masse grasse, masse maigre, densité osseuse), de la force musculaire et des fonctions cardiovasculaires. Aucune de ces études n'a été réalisée chez des patients fragiles [52]. Toutes impliquaient une supervision par un professionnel, avec au minimum 2 séances de 30 minutes par semaine et sur une durée moyenne de plus de 3 mois. La faible compliance était un des principaux freins de ces programmes. La faisabilité et la généralisation de ces études restent à démontrer.

De nombreuses études ont rapporté des programmes nutritionnels destinés aux personnes infectées par le VIH. En dehors des programmes liés à la malnutrition dans les pays émergents, la supplémentation en vitamine D, le régime méditerranéen et certaines supplémentations en micronutriments sont associés à une amélioration des paramètres lipidiques et nutritionnels. Des activités de conseils nutritionnels pourraient augmenter indirectement la pratique de l'activité physique et la réduction du risque cardiovasculaire. Là encore aucune étude n'a été spécifiquement dédiée à la fragilité [53].

Dans l'état actuel de nos connaissances, aucune étude ne permet de dire que le phénotype de fragilité pourrait être inversé par des interventions spécifiques chez les PVVIH ni que l'apparition successive des différents marqueurs de fragilité pourrait être retardée.

Points clés

- L'augmentation de l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) est la conséquence d'une meilleure prise en charge associée à des traitements antirétroviraux hautement actifs.
- Le vieillissement de cette population soulève de nouveaux enjeux dans la prise en charge.
- Le phénotype de fragilité pourrait être un marqueur de la variabilité interindividuelle entre les PVVIH.
- La prévalence du phénotype de fragilité chez les PVVIH est fréquente et précoce.
- Le repérage précoce de la fragilité chez les PVVIH pourrait permettre la mise en place d'interventions ciblées susceptibles d'améliorer l'état de santé globale et de retarder l'entrée dans la dépendance et/ou la mortalité précoce.

Challenge et enjeux pour la prise en charge des PVVIH dans le futur

Actuellement, l'intérêt de l'intégration de la mesure de la fragilité dans la prise en charge quotidienne des PVVIH n'est pas connu même si les premières données de faisabilité et de prédiction sont encourageantes. Le repérage de la fragilité pourrait être utile chez les patients les plus jeunes ayant une réserve physiologique plus importante. Seules des études démontrant que l'intégration de ces paramètres change le pronostic des PVVIH légitimeront le repérage systématique de la fragilité et son intégration dans les soins courants.

Dans les cohortes ayant inclus des PVVIH avant et après l'ère des HAART, le phénotype de fragilité est associé au taux de CD4 et à la charge virale [32, 33]. La mise en place d'un traitement antirétroviral plus précoce des PVVIH (comme cela est recommandé actuellement), l'utilisation de nouvelles lignes de traitement (potentiellement moins toxiques) pourraient également faire partie des interventions médicamenteuses qui dans le futur limiteraient l'apparition de ce phénotype.

Conclusion

L'espérance de vie globale des PVVIH tend à rejoindre celle des patients non infectés grâce notamment à l'accès à des traitements antirétroviraux efficaces et de mieux en mieux tolérés. Quelle que soit sa définition, la fragilité devrait permettre de mieux comprendre le vieillissement

et l'hétérogénéité de celui-ci chez les PVVIH. Le concept de fragilité offre la possibilité de décrire et de déterminer la vulnérabilité chez des personnes âgées indépendantes (sans incapacités) et en apparence bonne santé, mais dont l'évolution plus rapidement défavorable doit être repérée. À l'échelle des soins primaires, une détermination précoce de la vulnérabilité chez les PVVIH indépendantes pourrait permettre la mise en place d'interventions ciblées susceptibles de retarder l'apparition des conséquences négatives pour la santé, comme la dépendance ou la mortalité précoce.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS : HIV infection as a chronic disease. *Lancet Lond Engl* 2013 ; 382 : 1525-33.
2. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem Av K, de Wolf F, *et al.* ATHENA observational cohort. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV : a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015 ; 15 : 810-8.
3. Calcagno A, Nozza S, Muss C, Celesia BM, Carli F, Piconi S, *et al.* Ageing with HIV : a multidisciplinary review. *Infection* 2015 ; 43 : 509-22.
4. 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 : 1279-86.
5. 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 : 196-8.
6. 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 : 13-20.
7. Rolland Y, Benetos A, Gentic A, Ancri 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 : 387-90.
8. 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(Suppl.) : 1-29.
9. Bergman H, Béland F, Karunanathan S, Hummel S, Hogan DB, Wolfson C. Développement d'un cadre de travail pour comprendre et étudier la fragilité. *Gérontologie et Société* 2004 ; 109 : 15-29.
10. 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 : 731-7.
11. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan D, McDowell I, *et al.* A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005 ; 173 : 489-95.
12. 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 : M255-63.
13. 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 : M146-56.
14. Bandeen-Roche K, Xue QL, 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 : 262-6.
15. Karunanathan S, Bergman H, Vedel I, Retornaz F. « La fragilité : en quête d'un nouveau paradigme clinique et de recherche pertinent ». *Revue de Médecine Interne* 2009 ; 30 : 105-9.
16. 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 : 1006-14.
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. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009 ; 103 : 1616-21.
19. Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy WJ, *et al.* Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001 ; 56 : M158-66.
20. Klein BEK, Klein R, Knudtson MD, Lee KE. Frailty, morbidity and survival. *Arch Gerontol Geriatr* 2005 ; 41 : 141-9.
21. 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 : 729-35.
22. Woods NF, Lacroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, *et al.* Frailty : emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005 ; 53 : 1321-30.
23. Purser JL, Kuchibhatla MN, Fillenbaum GG, Harding T, Peterson ED, Alexander KP. Identifying frailty in hospitalized older adults with significant coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc* 2006 ; 54 : 1674-81.
24. Ensrud K, Ewing S, Taylor B, Fink H, Cawthon P, Stone K, *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.
25. Ensrud K, Ewing S, Cawthon P, Fink H, Taylor B, Cauley J, *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.
26. 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 Med Sci* 2008 ; 5 : 518-22.
27. Makary M, Segev D, Pronovost P, 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 : 901-8.
28. 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 ; 26 : e0149732.
29. Afilalo J. Frailty in patients with cardiovascular disease : why, when, and how to measure. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2011 ; 5(5) : 467-72.
30. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, *et al.* Aging and infectious diseases : workshop on HIV infection and aging : what is known and future research directions. *Clin Infect Dis* 2008 ; 47(4) : 542-53.

31. Appay V, Fastenackels S, Katlama C, Ait-Mohand H, Schneider L, Guihot A, *et al.* Old age and anti-cytomegalovirus immunity are associated with altered T-cell reconstitution in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2011 ; 25(15) : 1813-22.
32. 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 : 1279-86.
33. 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 : 299-306.
34. 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.
35. Ianas V, Berg E, Mohler MJ, Wendel C, Klotz SA. Antiretroviral therapy protects against frailty in HIV-1 infection. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2012 ; 12 : 62-6.
36. 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 : 189-98.
37. 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 : 346-52.
38. 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 : e54910.
39. 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 : 190-7.
40. Adeyemi O, Livak B. Higher Veterans Aging Cohort Study (VACS) index scores in HIV-positive adults with CD4 counts < 200 cells/mm³ despite viral suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 ; 63 : e78-81.
41. Pathai S, Gilbert C, Weiss HA, Cook C, Wood R, Bekker LG, *et al.* Frailty in HIV-infected adults in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 ; 62 : 43-51.
42. Shah K, Hilton TN, Myers L, Pinto JF, Luque AE, Hall WJ. A new frailty syndrome : central obesity and frailty in older adults with the human immunodeficiency virus. *J Am Geriatr Soc* 2012 ; 60 : 545-9.
43. 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 : 324-34.
44. Petit N, Bregigeon S, Enel P, Ravaux I, Darque A, Baumstark K, Retornaz F. Frail and pre-frail phenotype is associated with pain in older HIV-infected patients. *Medicine (Baltimore)* 2018 ; 97(6) : e9852.
45. Piggott DA, Varadhan R, Mehta SH, Brown TT, Li H, Walston JD, *et al.* Frailty, inflammation, and mortality among persons aging with HIV infection and injection drug use. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015 ; 70(12) : 1542-7.
46. 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.
47. 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.
48. Enel P, Retornaz F, Ravaux I, Darque A, Petit N, Chadapaud S, *et al.* Précarité et fragilité chez les personnes âgées de 50 ans et plus suivies pour une infection à VIH. 6^e congrès francophone « Fragilité du sujet âgé, le vieillissement en santé, prévention de la perte d'autonomie », Paris, 5 et 6 avril 2018.
49. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 418-23.
50. Fairhall N, Aggar C, Kurrle SE, Sherrington C, Lord S, Lockwood K, *et al.* Frailty intervention trial (FIT). *BMC Geriatr* 2008 ; 8 : 27.
51. 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.
52. Gomes-Neto M, Sena Conceic C, 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* 2013 ; 68(8) : 1157-67.
53. Botros D, Somarriba G, Neri D, Miller TA. 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.