

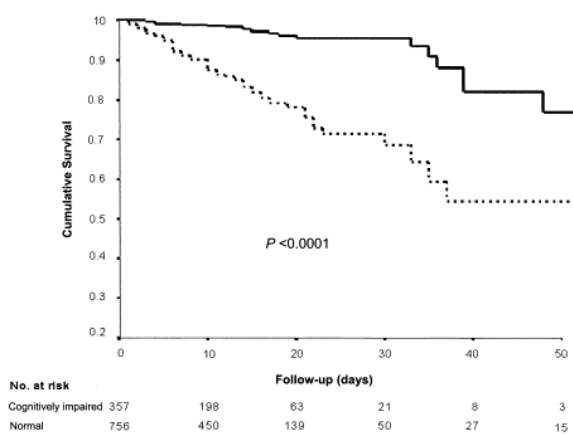
Fragilité en clinique gériatrique : stade défini ou processus continu ?

Olivier SAINT JEAN
Hôpital Européen Georges Pompidou
Université René Descartes
Paris, France

La complexité du concept

- Nourri d'une littérature pléthorique, identifiante du champ de la Gériatrie (5651 références Medline à la question « *Frailty, review, anglais ou français depuis 2007* »)
- Loin d'être défini consensuellement ou de reposer sur un schéma physiopathologique validé, bien que si identifiable cliniquement par les professionnels
- Impossible à séparer du vieillissement et des pathologies des malades âgés
- Explicatif des différences cliniques et de pronostic
 - entre jeunes et vieux
 - des vieux entre eux.

Survie après hospitalisation pour insuffisance cardiaque selon le statut cognitif



ZUCCALA G et al AJM 2003

Domaines de définition de la fragilité dans la littérature : années 80

- Requier une intervention multidisciplinaire (Fisk AA, JAMA, 1983)
- Excès de mortalité en référence à l'âge et au sexe (Vaupel JW, Demography, 1988)
- Age > 65 ans et altération des ADL (Woodhouse KW, QJ Med 1998)
- Perte d'autonomie et plus de 3 pathologies actives (Pannill FC, Am J Med 1991)
- Un critère parmi 14 (Winograd CH, JAGS 1991)
- Institutionnalisation avec perte d'au moins 2 ADL (Mulrow CD, JAMA 1994)

Domaines de définition de la fragilité dans la littérature : années 90

- Réduction de la force musculaire retentissant sur l'équilibre et la marche (Ory MG, JAGS 1993)
- Démence et stade terminal d'une pathologie (Grunfeld E, CMAJ, 1997)
- Réduction de l'autonomie durant une hospitalisation (Carlson JE, Am J Phys Med Rehabil 1998)
- Age > 70 ans et risque de ré-hospitalisation (Gagnon AJ, JAGS 1999)
- Réduction masse et force musculaire (Roubenoff R, J Clin Nutr 2000)
- Déclin cognitif, incontinence et perte des ADL (Wieland D, PACE, Gerontologist 2000)

Domaines de définition de la fragilité dans la littérature années 2000

- Résultats de grandes études épidémiologiques explorant la fragilité (principalement aux USA et au Canada)
- Mise à l'agenda des sociétés savantes, réunions scientifiques de travail et (AGS/NIA et Initiative Canadienne sur la Fragilité)
- Une définition commune
- Des recherches quant à un substratum biologique à la fragilité
- Deux grandes tendances dans la littérature
 - Le syndrome de fragilité physique
 - Une vision plus globale ajoutant à la fragilité physique une dimension psycho-cognitive et sociale

Une définition commune

1. *La fragilité comme diminution de l'homéostasie et de la résistance face au stress qui augmente la vulnérabilité et les risques d'effets néfastes tels que la progression d'une maladie, les chutes, les incapacités et la mort prématurée, par baisse des réserves fonctionnelles*
2. *La fragilité ne se résume donc ni à la pathologie multiple, ni à la perte d'autonomie, ni au vieillissement*

La fragilité physique comme facteur confondant de la fragilité globale

Un syndrome pragmatique facilement mesurable, autorisant de nombreuses études

Le syndrome de la fragilité physique

- 5 critères
 - Perte de poids involontaire au cours de la dernière année
 - Vitesse de marche lente
 - Faible endurance
 - Faiblesse/fatigue
 - Activités physiques réduites
- Trois états facilement repérables:
 - non fragile (pas de critères)
 - pré-fragile ou intermédiaire (1 à 2 critères)
 - fragile (3 ou plus)

Fried L J Gerontol Med Sci 2001

La mesure des critères de Fried

Table 1. Criteria for the definition of frailty developed by Fried et al. [7]

Shrinking, i.e. weight loss	Unintentional loss of 4.5 kg (10 lbs) in the year before the current evaluation or unintentional weight loss of at least 5% of the previous year's body weight			
Weakness, i.e. low handgrip strength	Grip strength of the dominant hand (mean of three measurements), using a Jamar hand-held dynamometer:			
	BMI/male	Cutoff (kg)	BMI/female	Cutoff (kg)
	≤24	≤29	≤23	≤17
	24–26	≤30	23–26	≤17.3
	26–28	≤30	26–29	≤18
>28	≤32	>29	≤21	
Poor endurance, i.e. self-reported exhaustion	Evaluation of two statements of the CES-D scale: (a) I felt that everything I did was an effort (b) I could not get going Criterion positive if at least one condition is present for 3 days or more during the last week.			
Slowness, i.e. low gait speed	Cutoff for time to walk 4.57 m (15 ft) at usual pace (static protocol):			
	Height/male (cm)	Cutoff (s)	Height/female (cm)	Cutoff (s)
	≤173	≥7 (0.65 m/s)	≤159	≥7 (0.65 m/s)
	>173	≥6 (0.76 m/s)	>159	≥6 (0.76 m/s)
Low activity, i.e. reduced energy consumption	Evaluation of 18 activities from the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire. Time spent on each activity is to be recorded in minutes for the last 2 weeks and then multiplied by an activity score. Half of the total of all activities, expressed in kilocalories per week, represents the physical activity of an evaluated individual per week. The physical activity criterion is positive if physical activity per week is for: Male <383 kcal/week Female <270 kcal/week			

CES-D = Center for Epidemiological Studies Depression.

Valeur prédictive de la fragilité physique

Table 6. Incidence of Adverse Outcomes Associated With Frailty: Kaplan-Meier Estimates at 3 Years and 7 Years* After Study Entry for Both of the Cohorts† (N = 5317)

Frailty Status at Baseline	(n)	Died		First Hospitalization		First Fall		Worsening ADL Disability		Worsening Mobility Disability	
		3 yr %	7 yr %	3 yr %	7 yr %	3 yr %	7 yr %	3 yr %	7 yr %	3 yr %	7 yr %
Not Frail	(2469)	3	12	33	79	15	27	8	23	23	41
Intermediate	(2480)	7	23	43	83	19	33	20	41	40	58
Frail	(368)	18	43	59	96	28	41	39	63	51	71
p‡		<.0001		<.0001		<.0001		<.0001		<.0001	

*7-year estimates are only available for the first cohort.

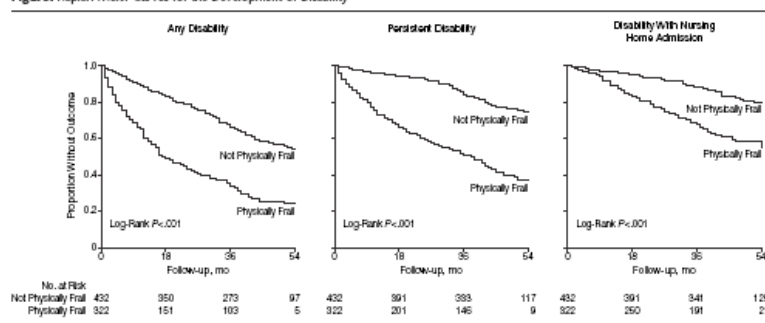
†Only those evaluable for frailty are included.

‡p value is based on the 2 degree of freedom log rank test using all available follow-up.

Fried L et al J Gerontol Med Sci 2001

La fragilité physique, prédictive de l'entrée en institution

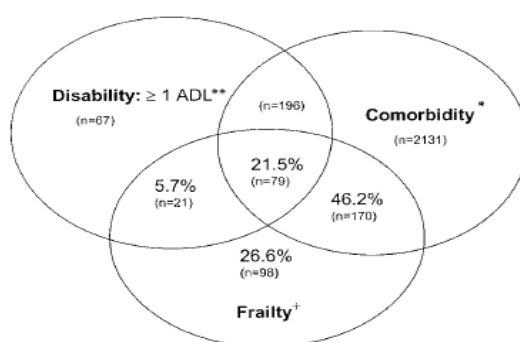
Figure. Kaplan-Meier Curves for the Development of Disability



Participants who did not develop the relevant disability outcome were censored at the time of death or the last completed interview prior to March 5, 2003.

Gill TM et al JAMA 2004

Un ensemble bien distinct de morbidité et de handicap



Fried L et al J Gerontol Med Sci 2001

Une fragilité physique évolutive, mais parfois régressive

Table 3. Numbers and Rates of Transitions According to Follow-up Interval*

Transition	Baseline to 18 mo		18 to 36 mo		36 to 54 mo	
	No.	Rate, %	No.	Rate, %	No.	Rate, %
Nonfrail to	n = 167		n = 126		n = 120	
Nonfrail	86	51.5	69	54.8	57	47.5
Prefrail	67	40.1	47	37.3	52	43.3
Frail	7	4.2	8	6.3	7	5.8
Death	7	4.2	2	1.6	4	3.3
Prefrail to	n = 369		n = 316		n = 253	
Nonfrail	44	11.9	52	16.5	24	9.5
Prefrail	215	58.3	174	55.1	146	57.7
Frail	92	24.9	79	25.0	66	26.1
Death	18	4.9	11	3.5	17	6.7
Frail to	n = 183		n = 212		n = 224	
Nonfrail	0	0.0	0	0.0	2	0.9
Prefrail	42	23.0	38	17.9	29	12.9
Frail	117	63.9	140	66.0	148	66.1
Death	24	13.1	34	16.0	45	20.1

*Transition rates were calculated on the basis of participants who had data on frailty or death at each of the 2 time points defining the relevant follow-up interval.

Gill TM et al Arch Int Med 2006

Une approche non exclusivement physique

Intégrant une vision plus globale des
sujets âgés

Une démarche prenant en compte la globalité des problèmes gériatriques

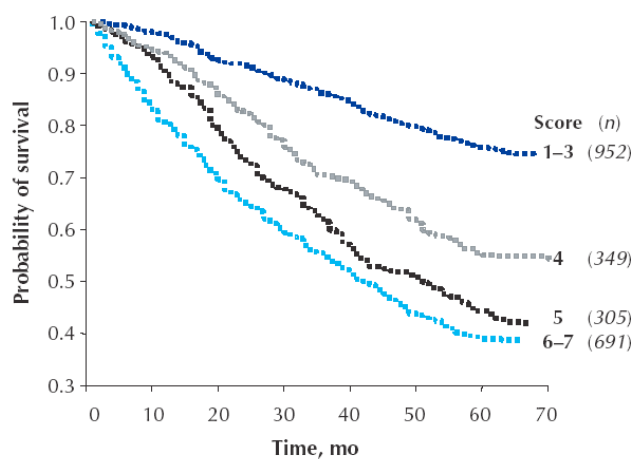
- Agrège les travaux sur la fragilité physique mais en intégrant d'autres dimensions et le regards d'autres acteurs dans une lecture clinique
- Moins compatible avec le modèle biomédical dominant (!)
- Se heurte à la nécessité de réduire la complexité à des indicateurs simples (utilisable en clinique)
- Deux démarches possibles, basées
 - sur l'analyse statistique
 - sur l'impression clinique

Une échelle de fragilité clinique

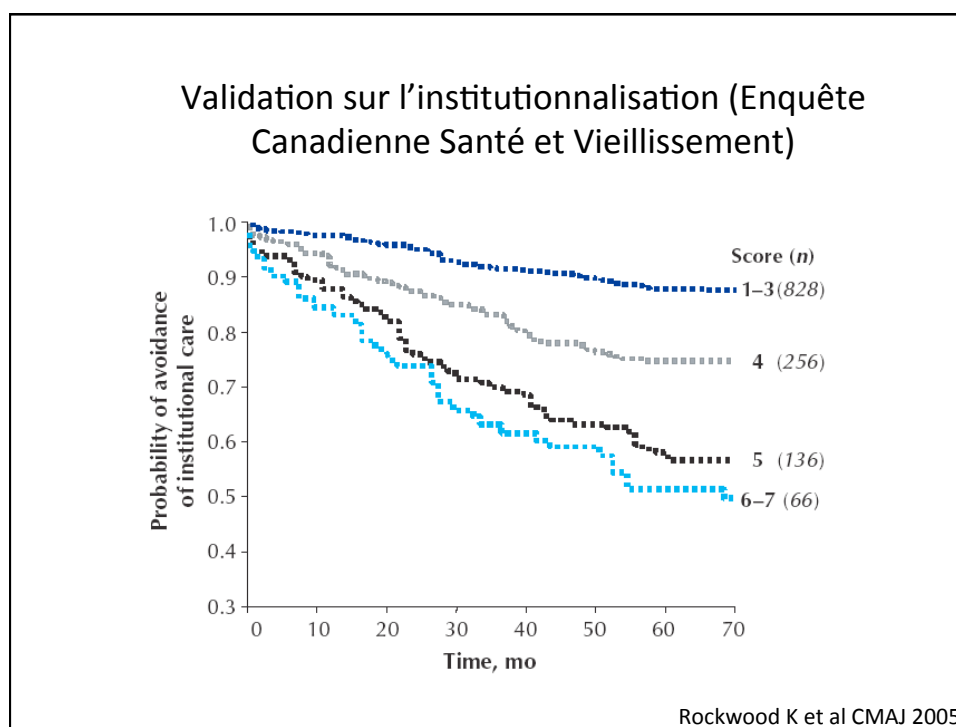
1. Santé excellente
2. Bonne santé
3. Bonne santé, avec comorbidité traitée et asymptomatique
4. Apparemment vulnérable (ralenti ou morbidité symptomatique)
5. Fragilité légère (IADL modérément perturbées)
6. Fragilité moyenne (besoins d'aide pour les ADL et les IADL)
7. Fragilité sévère (perte de toutes les ADL ou phase terminale de pathologie)

Rockwood K et al CMAJ 2005

Validation sur la survie (Enquête Canadienne Santé et Vieillesse)



Rockwood K et al CMAJ 2005



Le stade de la fragilité physique

Etape sous-tendue par un schéma
physiopathologique ?

Les hypothèses biologiques

- Le muscle est au cœur d'un processus complexe
- Le maintien de la masse musculaire relève de facteurs
 - Hormonaux
 - Inflammatoires
 - Neurologiques (centraux et périphériques)
 - Nutritionnels
 - Et d'entraînement

Facteurs biologiques associés à la fragilité

- Infections par le CMV
- Troubles de l'hémostase
- Syndrome inflammatoire
- Anomalies des télomères

Fragilité physique et processus de coagulation

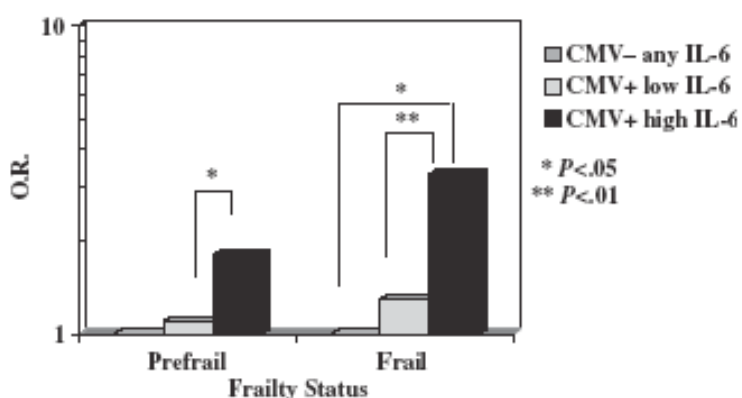
Table 5. Markers of Clotting Process in Subjects Without CVD Subsample According to Frailty Status (Unadjusted)*

Markers of Clotting Process	Participants With No History of CVD				Participants With No History of CVD or Diabetes			
	Not Frail (n = 165)	Intermediate (n = 186)	Frail (n = 29)	P Value	Not Frail (n = 138)	Intermediate (n = 152)	Frail (n = 23)	P Value
PAP complex, nmol/L	6.2 (2.8)	6.4 (2.5)	9.3 (6.3)	<.001	6.16 (2.8)	6.51 (2.6)	9.27 (6.9)	.001
Fibrinopeptide A, ng/mL	7.2 (39)	12.0 (42)	5.9 (5)	.57	7.72 (42.7)	11.23 (39.4)	6.07 (5.4)	.74
Fragment 1.2, nmol/L	0.36 (0.18)	0.43 (0.54)	0.47 (0.28)	.06	0.36 (0.18)	0.45 (0.518)	0.49 (0.3)	.08
D dimer, ng/mL	224 (258)	272 (361)	647 (1033)	<.001	299.44 (272.75)	272.75 (346.6)	715.83 (1148.7)	<.001
Factor XI α_1 -antitrypsin, nmol/L	0.80 (1.8)	1.1 (2.6)	1.8 (3.9)	.048	0.64 (1.1)	1.10 (2.5)	2.01 (4.3)	.005

*Data are mean (SD) unless otherwise specified. CVD indicates cardiovascular disease.

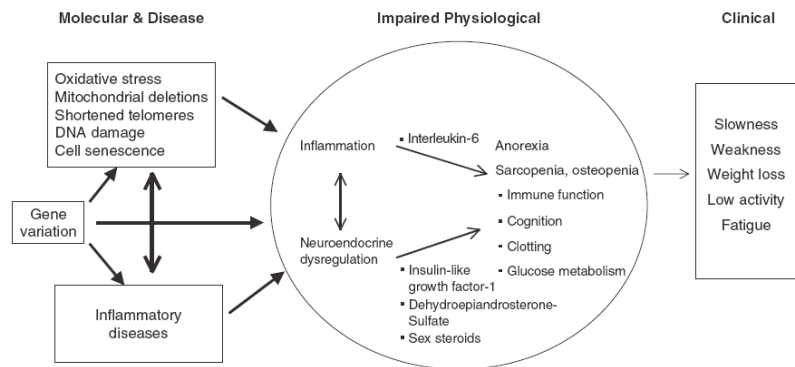
Waltson J Arch Int Med 2002

Fragilité physique, infection à CMV et taux d'IL-6



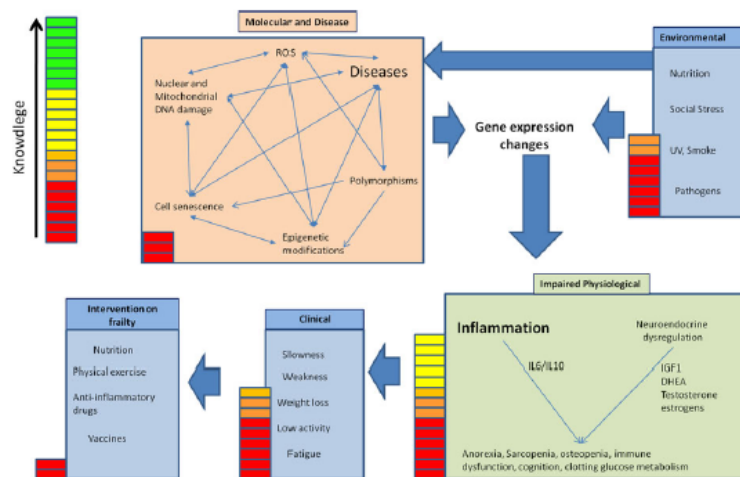
Schmaltz HN et al, JAGS 2005

L'étape de la fragilité physique



Waltson J JAGS 2006

Schéma physiopathologique de la fragilité selon le niveau de preuves scientifiques



Mocchegiani E et al Biogerontology 2010

Le parcours de la fragilité globale

Le patrimoine génétique
Le parcours de vie
Le vieillissement
Les pathologies
L'environnement de vie

Les facteurs génétiques

- Mais il y a sûrement des gènes liés à la fragilité globale et au syndrome physique
 - Intervenant dans les processus métaboliques (IGF-1), inflammatoires ou de coagulation
- S'ajoutant aux anomalies acquises de la réplication et de la transcription du patrimoine génétique

Le parcours de vie

- Au travers d'un univers plus ou moins accueillant par
 - Ses facteurs agressifs, biochimique ou biophysique
 - Ses conditions de vie et de travail
 - Son environnement humain
 - La qualité de l'alimentation, y compris in utero
 - Les infections virales, etc...
- Que l'on traverse avec ses outils sociaux, psycho-cognitifs et éducatifs, son activité physique

Le vieillissement

- Processus de compensation, dirigé vers la survie qui porte en lui des facteurs d'inadaptation à d'autres fonctions
 - Isotype « sénile » de la myosine cardiaque
 - Ostéoporose comme processus d'adaptation pour s'alléger (Frost HM)

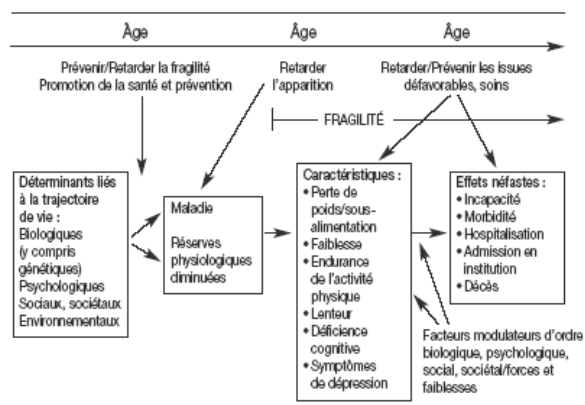
Les pathologies chroniques

- Contributives d'évidence à la fragilité tout en étant distinctes, sans oublier les effets iatrogènes
- En insistant sur
 - Les affections à évolutions démentielles
 - Les troubles dépressifs
 - Les affections responsables de troubles nutritionnels
- Avec une interrogation sur nos critères de définition des pathologies

L'environnement de vie dans le grand âge

- L'institution
- Le regard des autres et les interactions avec les autres
- La qualité et la disponibilité des systèmes d'aide
- La qualité de la prise en charge médicale
- La coordination des systèmes de soins et d'aide

Le parcours de la fragilité globale



Bergman H Gérontol Soc 2005

Quels que soient les modèles

- Des axes de recherche passionnants (marqueurs dynamiques)
- Un concept essentiel pour comprendre les aînés et évaluer leur état de santé
- Pour mieux les soigner, notamment dans les grands défis gériatriques :
 - Affections psycho-cognitives
 - Cancers

Modèles séméiologiques des malades âgés

PRESENTATION SPECIFIQUE

- EXPRESSION MONO-SYMPATOMATIQUE
 - SYMPTOME TYPIQUE
 - SYMPTOME ATYPIQUE
- CASCADE PATHOLOGIQUE
- SYMPTOMATOLOGIE D'EMPRUNT
- AUTRES MODELES
 - ATTRIBUTIF
 - EVENEMENT DEMASQUANT

MALADIE A EXPRESSION MONOSYMPATOMATIQUE

- UN SEUL SIGNE RESUME L'AFFECTION
- MAIS IL EST CLASSIQUE
 - PERTE DE POIDS ISOLEE : HYPERTHYROIDIE
 - PRISE DE POIDS ISOLEE : INSUFFISANCE CARDIAQUE



RISQUE DE PERTE DE SPECIFICITE DU
RAISONNEMENT CLINIQUE

MALADIE A EXPRESSION MONOSYMPATOMATIQUE

- UN SEUL SIGNE RESUME L'AFFECTION
- MAIS IL N'EST PAS CLASSIQUE
 - CHUTE = SEPTICEMIE
 - VOMISSEMENT = INFARCTUS DU MYOCARDE
 - ALTERATION DE L'ETAT GENERAL = INSUFFISANCE CARDIAQUE

PATHOLOGIE EN CHAINE

- FIBRILLATION AURICULAIRE
- TRAITEMENT BRADYCARDISANT
- MALAISE AVEC CHUTE
- TRAUMATISME CRANIEN
- EPILEPSIE AVEC CHUTE
- HEMATOME SOUS DURAL

PATHOLOGIE EN CHAINE

- ALITEMENT ET ESCARRE
- PHLEBITE
- EMBOLIE PULMONAIRE
- INSUFFISANCE CARDIAQUE
- DECES ?

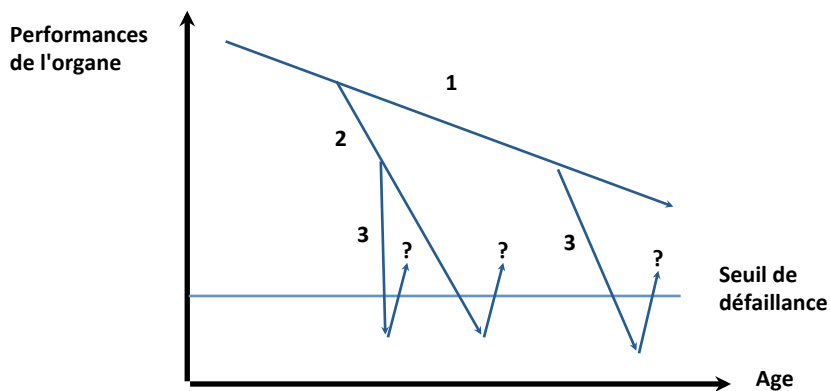
SYMPTOMATOLOGIE D'EMPRUNT

- LES SYMPTOMES TRADUISENT UNE DEFAILLANCE VISCERALE
- MAIS LA CAUSE N'EST PAS TOUJOURS UNE PATHOLOGIE DE L'ORGANE DEFAILLANT

DEFAILLANCE FONCTIONNELLE ET FRAGILITE

PRESENTATION ATYPIQUE	MALADE AGES FRAGILES	MALADES AGES NON FRAGILES
CONFUSION	61 %	32 %
CHUTE	9 %	37 %
GRABATISATION	5 %	5 %
DECLIN DE L'AUTONOMIE	19 %	26 %

DEFAILLANCE VISCERALE CHEZ LE MALADE AGE



Analyse des performances d'un organe chez un sujet âgé, sous l'effet du vieillissement (1), des pathologies de l'organe (2) et des affections intercurrentes (3), avec ou sans traitement spécifique (?). (J.P. Bouchon 1984)

VIEILLISSEMENT CARDIAQUE

- FIBROSE MYOCARDIQUE
- MODIFICATION DES PROPRIETES DYNAMIQUES DE LA MYOSINE

➔ TROUBLES DE LA RELAXATION
TROUBLES DE LA COMPLIANCE

➔ ALTERATION DE LA FONCTION DIASTOLIQUE

+ CARDIOPATHIE HYPERTENSIVE

- MAJORATION DES TROUBLES DE LA COMPLIANCE
- MAJORATION DES TROUBLES DE LA RELAXATION
- HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE

- MAJORATION DES TROUBLES DE LA FONCTION DIASTOLIQUE SANS ALTERATION DE LA FONCTION D'EJECTION SYSTOLIQUE



+ « EFFORT »

- PAR EXEMPLE PASSAGE EN AC/FA
- PERTE DU REMPLISSAGE ACTIF PAR LA SYSTOLE AURICULAIRE
- RACCOURCISSEMENT DE LA DUREE DU REMPLISSAGE PASSIF
- DEFILLANCE CARDIAQUE CONGESTIVE A FONCTION SYSTOLIQUE PRESERVEE ET FONCTION DIASTOLIQUE PERTURBEE

- LE CŒUR N'EST PAS SI MALADE !

INSUFFISANCE CARDIAQUE

- VIEILLISSEMENT CARDIAQUE
- CARDIOPATHIE ISCHEMIQUE A MINIMA
- ANEMIE AIGUE OU PNEUMOPATHIE HYPOXEMIANTE

INSUFFISANCE CORONAIRE

- VIEILLISSEMENT CORONAIRE
- STENOSE MODEREE
- ANEMIE PAR MYELOYDYSPLASIE

DEFICIT NEUROLOGIQUE

- VIEILLISSEMENT CEREBRAL
- STENOSE CAROTIDIENNE ASYMPTOMATIQUE
- HYPOGLYCEMIE OU BAS DEBIT

CONFUSION MENTALE

- VIEILLISSEMENT CEREBRAL
- MALADIE D'ALZHEIMER TOUT DEBUTANTE
- HYPONATREMIE OU MEDICAMENT ANTI-CHOLINERGIQUE OU DEPRESSION OU STRESS DE TOUT TYPE

CONCLUSIONS

- EXAMEN CLINIQUE ++++
 - RAISONNEMENT PHYSIOPATHOLOGIQUE +++
- UNE GERIATRIE EFFICACE ET ECONOMOME
D'EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Cas clinique

Vous êtes amenés à voir en urgence Madame ALDO, 85 ans, pour "altération de l'état général, chute et diarrhée". Cette patiente a comme antécédent connu :

- des troubles mnésiques modérés associés à une minime altération du jugement,
- une hypertension artérielle systolique connue depuis 15 ans (chiffres initiaux des PAS >19), traitée par 2 cp d'Inhibiteur Calcique (Loxen 50 LP).

Récemment elle a présenté d'après le courrier de son médecin traitant une gastro-entérite (période épidémique) avec diarrhée profuse.

Depuis trois jours, asthénie, dyspnée, majoration de la désorientation dans le temps et dans l'espace. La patiente a chuté une fois.

A l'examen :

Désorientation temporo-spatiale totale, labilité du discours. Il existe une dyspnée de repos et des râles crépitants à mi champ des deux poumons. Le pouls est irrégulier à une fréquence moyenne de 135/mm.