

Université de Limoges

École Doctorale Bio-Santé (ED 524)

Handicap Activité, Vieillesse, Autonomie, Environnement (HAVAE), EA6310

Thèse pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Limoges

Spécialité : Gériatrie

Présentée et soutenue par
Hichem NESSIGHAOUI

Le 22 décembre 2015

**ETUDE DE FACTEURS DIAGNOSTIQUES ET PRONOSTIQUES DE
LA FRAGILITE : A PROPOS DE LA DOULEUR ET DES
MÉDICAMENTS**

Thèse dirigée par

M. le Professeur Thierry Dantoine, Service de Médecine Gériatrique, Pôle Clinique Médicale et Gériatrie Clinique, CHU de Limoges, Handicap Activité, Vieillesse, Autonomie, Environnement (HAVAE), EA6310, Université de Limoges, Limoges, France

Et co-dirigée par

Mme. Le Professeur Marie-Laure Laroche, Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacologie et d'Information sur les médicaments Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, CHU de Limoges

JURY :

Président du jury

M. le Professeur Louis Merle, Faculté de Médecine de Limoges, Laboratoire de Pharmacologie, CBRS, Limoges

Rapporteurs

Mme. Le Professeur Sylvie Bonin-Guillaume, INT, UMR-CNRS 7289, Service de Médecine Interne, Gériatrie, APHM, Sainte Marguerite, Marseille

M. le Professeur Alain Serrie, Inserm UMR-S 1144, Paris Descartes, Service de médecine de la douleur et de la médecine palliative, Hôpital Lariboisière

Examineurs

M. le Professeur Louis Merle, Faculté de Médecine de Limoges, Laboratoire de Pharmacologie, CBRS, Limoges

M. le Professeur Thierry Dantoine, Service de Médecine Gériatrique, Pôle Clinique Médicale et Gériatrie Clinique, CHU de Limoges, Handicap Activité, Vieillesse, Autonomie, Environnement (HAVAE), EA6310, Université de Limoges, Limoges, France

Mme. Le Professeur Marie-Laure Laroche, Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacologie et d'Information sur les médicaments Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, CHU de Limoges

Mme. Le Docteur Frédérique Retornaz, Pole gériatrie polyvalente, Centre départemental gériatrique, Marseille

M. le Docteur Olivier Bredeau, Chargé d'enseignement à la faculté de médecine de Nimes et Montpellier, CEDT Hopital Caremeau. CHU de Nimes.



A toi... ma femme Stéphanie qui es restée près de moi durant toutes ces années de Master et de thèse. Tu m'as fait confiance. Tu as fait plus qu'une épouse

A vous... Nour, Anis et Imene qui ne comprenaient rien pourquoi papa était toujours absent. Pour vous, ce mémoire de thèse.

A mes parents, tant fiers de leur fils Constantinois qui est parti de rien... merci encore

A mes sœurs, mes frères à Constantine...

Marie Laure, je ne sais pas comment te rendre hommage... juste merci pour ton aide. Je ne serais pas ici aujourd'hui sans toi.



Remerciements

Je tiens à remercier particulièrement monsieur Frédéric Pirault de l'université de Limoges pour son aide logistique, ses corrections et mise en forme de la thèse. Sans lui, elle ne serait pas lisible aujourd'hui. Merci encore



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	10
PARTIE I : LA FRAGILITE CHEZ LA PERSONNE AGEE	13
I-A HISTORIQUE	13
I-B DEFINITION	20
I-C BIOLOGIE DE LA FRAGILITE	21
I-D FACTEURS DIAGNOSTIQUES ET PRONOSTIQUES DE LA FRAGILITE	28
I-D-1 L'AGE	28
I-D-2 LES COMORBIDITES	29
I-D-3 LA SARCOPENIE	32
I-D-4 LA DEMENCE	35
I-D-5 LA DEPRESSION ET LES FACTEURS SOCIAUX	38
I-E OUTILS DE DIAGNOSTIC DE LA FRAGILITE	38
I-F EST CE QUE LE SYNDROME DE FRAGILITE EST REVERSIBLE ?	41
PARTIE II : DOULEUR CHRONIQUE ET FRAGILITE	44
II-A INTRODUCTION	44
II-B REVUE DE LA LITTERATURE CONCERNANT LA DOULEUR EN GERIATRIE ET SA RELATION AVEC LA FRAGILITE	45
II-B-1 POURQUOI LA DOULEUR EST PEU DEPISTEE CHEZ LES PERSONNES AGEES ?	45
II-B-2 QUELLES SONT LES CARACTERISTIQUES DE LA DOULEUR DE LA PERSONNE AGEE AFIN D'ADAPTER LES MEILLEURS OUTILS D'EVALUATION ?	46
II.B.2.a LES ECHELLES D'AUTO-EVALUATION	48
II.B.2.b LES ECHELLES D'HETERO-EVALUATION	49
II-B-3 EST CE QUE LA DOULEUR CHRONIQUE PARTAGE LES MEMES MARQUEURS CLINIQUES QUE LA FRAGILITE ?	51
II-B-4 QUE PARTAGENT LA DOULEUR ET LA FRAGILITE SUR LE PLAN BIOLOGIQUE ALORS ?	54
II.B.4.a CHANGEMENT DU SYSTEME SOMATO-SENSORIEL CHEZ LES PERSONNES AGEES	54
II.B.4.b ROLE DES CELLULES GLIALES ET MASTOCYTES	55
II-C DOULEUR ET FRAGILITE : ETUDE ANCILLAIRE AU SEIN DE LA COHORTE GEROPASS	59
II-D Travaux personnels	63
PARTIE III : LA FRAGILITE ET SA RELATION AVEC LES ANALGESIQUES LES MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES EN GERIATRIE	68
III-A INTRODUCTION	68
III-B REVUE DE LITTERATURE SUR LA FRAGILITE ET LES MEDICAMENTS	69
III-B-1 QUEL EST FINALEMENT LE ROLE DES ANALGESIQUES CHEZ LES PERSONNES AGEES ? Y A-T-IL UNE PLACE DES ANALGESIQUES CHEZ LES PATIENTS FRAGILES ?	70
III-B-2 LES ANALGESIQUES FAVORISENT-ILS LA FRAGILITE ?	72



III-C POLYMEDICATION ET FRAGILITE : ETUDE ANCILLAIRE AU SEIN DE LA COHORTE GEROPASS.....	73
III-D TRAVAUX PERSONNELS.....	76
PARTIE IV : DISCUSSION ET PERSPECTIVES	89
Conclusion	93
Bibliographie	94
Annexes	105



Table des illustrations

Figure 1 : Estimation de la courbe de survie (non ajustés) plus de 72 mois de suivi de l'état de fragilité au départ : en perte d'autonomie (3 ou plusieurs critères présent); Intermédiaire (1 ou 2 critères présent); Non fragiles (0 critères).....	15
Figure 2 : La contribution des marqueurs de la fragilité comme valeur prédictive au-delà de l'âge, le sexe et les comorbidités.....	17
Figure 3 : La contribution des marqueurs de la fragilité comme valeur prédictive au-delà de l'âge, le sexe et les comorbidités. EPESE-Boston : Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly.	18
Figure 4 : La contribution des marqueurs de la fragilité comme valeur prédictive au-delà de l'âge, le sexe et les comorbidités. EPESE-Boston : Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly.	19
Figure 5 : Hypothèses sur le chemin conduisant de l'atteinte moléculaire à l'expression clinique de la fragilité selon Fried et al. (Les bases biologiques de la fragilité : Le livre blanc sur la fragilité).....	22
Figure 6 : Les principales différences entre les microglies en repos et la microglie amorcée.	24
Figure 7 : Schéma hypothétique des systèmes biologiques incriminés dans la fragilité et leur homéostasie.....	27
Figure 8 : Schéma hypothétique de la fragilité.....	28
Figure 9 : Le vieillissement accéléré selon Ferrucci.....	29
Figure 10 : Diagramme de Venn avec affichage étendu du chevauchement de la fragilité avec l'incapacité ADL et les comorbidités (≥ 2 maladies).	31
Figure 11 : Proportion des sujets âgés fragiles en relation avec « disability » et comorbidités.....	31
Figure 12 : Les critères pour le diagnostic de la sarcopénie.	33
Figure 13 : Mécanismes participant directement ou indirectement à la perte de la masse musculaire chez la personne âgée.....	34
Figure 14 : Mesure de la masse musculaire, la force musculaire et la fonction musculaire en recherche clinique et dans la pratique.....	35
Figure 15 : Diagramme des articles sélectionnés dans MedLine de la relation entre la douleur persistante et la fragilité.....	53
Figure 16 : Principaux changements dans le système somato-sensoriel de la douleur et dans les cellules immunitaires qui affectent les processus de la douleur chez les personnes âgées.....	56
Figure 17 : Schéma hypothétique de la relation entre la douleur et la fragilité sur le plan biologique.....	58



Table des tableaux

Tableau 1 : Differences entre le phénotype de Fried et l'Index de Rockwood.	39
Tableau 2 : Les caractéristiques de la douleur chronique.	47
Tableau 3 : Les différentes échelles d'hétéro-évaluation élaborées dans la littérature avec le nombre de dimensions comportementales étudiées d'après l'AGS*, le nombre d'items, leur principe de cotation et l'appréciation proposée par deux auteurs Herr ** et Zwakhalen *** ...	50
Tableau 4 : Les choix actuels dans la prise en charge de la douleur chez les personnes âgées et leurs limites.....	70



Abstract

The frailty concept has become the most studied one over the past decade, by the rapid aging of French and the world population and for the interest in terms of overall prevention that this syndrome could represent. The advantage brought by this new concept increasingly consensual relies on its ability to define elderly as a multidimensional functional entity (cognitive, social and mood) being reversible. Caregivers have to start before to tailor a care plan by screening for the frailest patients in order to avoid irreversible stages of frailty, (institutionalization and mortality). This probably would have possible consequences for public health.

One of the possible risk factors for fragility is persistent pain which has always been wrongly considered as a mere prevalent symptom in older people and not as a clinical and pathological entity that can interact with the complex fragility syndrome.

In this work, we studied the common pathophysiological mechanisms that link frailty to pain, their interaction and the interest that may lead to optimize screening of pain in older adults within frailty evaluation. We offer through new clinical research projects looking to demonstrate beyond the possible relationship between fragility and persistent pain, the potential role of analgesic drugs mainly in the reversibility of this syndrome

Keywords: Frailty, elderly, persistent pain, polypharmacy, iatrogenic, geriatrics, France.



RESUME

Le syndrome de fragilité est devenu le concept le plus étudié ces dix dernières années par les gériatres, de par le vieillissement rapide de la population Française et mondiale et pour l'intérêt en terme de prévention globale que ce syndrome pourrait représenter. L'intérêt qu'apporte ce nouveau concept de plus en plus consensuel est en effet sa capacité à définir une personne âgée comme étant une entité fonctionnelle et multidimensionnelle (cognitive, thymique et sociale) pouvant être réversible. A partir de la, l'élaboration d'une stratégie par les médecins, afin de dépister les patients les plus fragiles pourrait permettre d'éviter les stades irréversibles de la perte d'autonomie, l'institutionnalisation et la surmortalité. Cela aurait probablement des conséquences possibles en matière de santé publique.

Un des facteurs de risque possible de la fragilité est la douleur chronique qui a toujours été considérée à tort comme un simple symptôme prévalent chez les personnes âgées et non pas comme une maladie soit une entité clinico-pathologique complexe pouvant interagir avec la fragilité.

Dans ce travail, nous avons étudié les mécanismes physiopathologiques communs qui lient le syndrome de fragilité à la douleur chronique, leur interaction et l'intérêt que peut susciter l'optimisation du dépistage de la douleur chronique chez les personnes âgées dans l'évaluation des personnes les plus fragiles. Nous proposons à travers de nouveaux projets de recherche clinique prospectifs, de démontrer au-delà de la relation possible entre la fragilité et la douleur persistante, le rôle que pourrait jouer les médicaments essentiellement analgésiques dans la réversibilité de ce syndrome

Mots Clés : Fragilité, personnes âgées, douleur persistante et chronique, analgésiques, iatrogénie, gériatrie, France.



Introduction

Le vieillissement des êtres humains est inéluctable. L'augmentation de l'espérance de vie est un fait réel dans nos sociétés, mais il est encore plus intéressant de vieillir en bonne santé et sans handicap. Le bien vieillir est devenu une priorité en Europe, cela a été exprimé clairement par la Commission Européenne en 2015.

L'accélération du déclin fonctionnel lié au vieillissement chez certaines personnes, induit en revanche un état de fragilité et de vulnérabilité fonctionnelle, cognitive ou sociale, qui, si aucune action n'est prise, aboutit à des effets néfastes en matière de santé publique (handicap physique, institutionnalisation et surmortalité). Ces stades ultimes sont souvent considérés comme difficilement réversibles.

Malgré leur faible proportion dans la population générale (environ 7-10%), les patients âgés fragiles se sont avérés de grands consommateurs de soins. Agir sur certains des marqueurs de la fragilité à des stades précoces et en amont de l'émergence des syndromes gériatriques comme la dénutrition, les troubles cognitifs, la dépression ainsi que la perte d'autonomie physique pourrait réduire la fragilité et par conséquent la charge sociale, véritable fardeau de nos systèmes de santé.

Ainsi, la fragilité physique a été reconnue récemment comme étant un levier possible dans la prévention de la perte d'autonomie des personnes âgées. La Société Française de Gériatrie et de Gérontologie (SFGG) a ainsi proposé la définition suivante de la fragilité : « La fragilité est un syndrome clinique. Il reflète une diminution des capacités physiologiques de réserves qui altère les mécanismes d'adaptation au stress. Son expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux. Le syndrome de fragilité est un marqueur de risque de mortalité et d'évènements péjoratifs, notamment d'incapacités, de chutes, d'hospitalisations et d'entrée en institution. L'âge est un déterminant majeur de fragilité mais n'explique pas à lui seul ce syndrome. La prise en charge des déterminants de la fragilité pourrait réduire ou retarder ses conséquences. Ainsi, la fragilité s'inscrirait dans un processus potentiellement réversible » (Rolland et al., 2011). Ensuite sont venues les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2013 pour définir « Comment repérer la fragilité en soins ambulatoires », preuve de la préoccupation grandissante de la nécessité de mettre en place des actions rapides pour le repérage et le dépistage des personnes fragiles et par conséquent, de prévenir ou du moins retarder une explosion des dépenses publiques. Vellas et al ont plaidé pour la fragilité (Vellas et al., 2012) depuis quelques années et récemment à travers le « Livre Blanc sur la Fragilité », ce qui a permis de faire avancer notre raisonnement du stade



d'un concept théorique, de plus en plus reconnu et validé en recherche clinique, vers le stade de sa mise en œuvre en pratique clinique quotidienne. L'expérience de la gériatrie est de plus en plus copiée dans d'autres spécialités médicales telles que l'oncologie et la cardiologie faisant face aux mêmes problématiques du vieillissement de la population. La pertinence de cette démarche est plus reconnue car repérer ce qui peut se passer aux premiers signes cliniques de la fragilité tels que cela a été défini par Fried et al (Fried et al., 2001), Rockwood et al (Rockwood et al., 2005) et bien d'autres autres à la recherche d'outils de dépistage de la fragilité, serait la clé pour comprendre comment optimiser la prise en charge d'une personne âgée du point de vue fonctionnel et physique.

Le syndrome de fragilité est un processus dynamique (Xue et al., 2011) dans lequel, des marqueurs interagissant en taux variable et de façon temporelle différente, sont responsables d'un vieillissement accéléré responsable d'une baisse rapide des réserves fonctionnelles, qui si elles étaient préservées permettraient normalement à un individu de faire face aux stress souvent mineurs de la vie quotidienne.

Ainsi, le dernier consensus d'experts de 2013 (Morley et al., 2013) avait dégagé une entité purement fonctionnelle qu'est la fragilité physique. Ceci afin de la nuancer avec une nouvelle entité clinico-biologique encore débattue qu'est la fragilité cognitive (Kelaiditi et al., 2013).

Le syndrome de fragilité peut inclure une constellation de composants tels que la sarcopénie, le déclin cognitif, la dépression, la malnutrition, la perte de la résilience et des limitations fonctionnelles, ainsi que biologique (hormonales, inflammatoires, oxydatives) et sociale. La fragilité semble caractériser un sous-ensemble de personnes plus âgées avec une plus grande instabilité multidimensionnelle que leurs pairs du même âge. Cette constellation de signes en baisse à des taux différents, est en ligne avec l'observation que les personnes âgées ne sont pas seulement hétérogènes dans leur état de santé, mais aussi dans leurs chemins allant de la bonne à une mauvaise santé

La douleur chronique reste très prévalente chez les personnes âgées et est considérée comme un symptôme parmi d'autres alors qu'elle représente une véritable maladie chronique. Ce travail vise à montrer qu'au-delà du symptôme, cette dernière partage certains mécanismes biologiques essentiels de la fragilité. Très peu d'études de recherche clinique approfondie ont eu pour objet l'exploration de la participation de la douleur chronique à la prévalence de la fragilité. La douleur chronique reste mal dépistée dans la population âgée alors qu'elle pourrait justement représenter un des marqueurs les plus intéressants pour expliquer en partie l'émergence de la fragilité.



L'objectif de notre travail a été d'explorer à travers un projet prospectif, la relation possible entre les deux entités ainsi que l'action possible à mener afin d'inverser la cinétique de la fragilité à travers le rôle des analgésiques.

Dans une première partie, nous avons réalisé un état des connaissances sur le concept théorique et actuellement pratique de la fragilité. Nous avons étudié plus particulièrement les facteurs qui définissent la fragilité, comme la sarcopénie, la nuance entre les comorbidités et la fragilité, les bases biologiques et physiopathologiques qui sous-tendent la fragilité ainsi que les différents outils actuels de dépistage en pratique clinique. Nous n'avons pas oublié d'explorer le caractère dynamique de la fragilité à travers l'élargissement du concept théorique qu'était la fragilité aux différentes entités possibles de celle-ci entre autres les facteurs environnementaux, cognitifs, thymiques et sociaux.

Dans une deuxième partie, nous avons fait le point sur la possible interaction entre la douleur chronique et la fragilité. Nous avons revu les différents schémas pratiques de la définition de la fragilité et pourquoi ils n'incluent pas la douleur. A travers une revue de littérature exhaustive, nous analyserons la possible liaison entre ces deux entités et le rôle potentiel de la douleur en tant que marqueur de la fragilité. Nous avons revu le rôle des analgésiques comme étant un facteur déclencheur ou freinateur de la fragilité.

Nous terminerons par une discussion générale sur la douleur chronique, le possible rôle des médicaments dans la fragilité et évoquerons les perspectives de développement possibles de la recherche dans ce domaine.



PARTIE I : LA FRAGILITE CHEZ LA PERSONNE AGEE

I-A HISTORIQUE

Le nombre croissant de personnes âgées arrivant à l'hôpital en situation de dépendance et de démence commençait à menacer le système de soins il y a de cela quelques années. La priorité était alors donnée à notre capacité à définir le processus « d'incapacité (disability pour les Anglo-Saxons) physique » repris par la classification internationale des handicaps (WHO, 1980). Ce processus considérait l'incapacité comme la conséquence de causes accidentelles ou médicalement clairement identifiées, maladies invalidantes, déficiences, limitations fonctionnelles, etc. On se trouvait alors devant une situation d'échec de soins et surtout de charge financière conséquente. Devant la réflexion d'anticipation du déclin fonctionnel et de la prévention des personnes âgées d'entrer dans la dépendance, la communauté scientifique a proposé de définir un nouveau processus qu'est « le syndrome de fragilité ». C'est le stade bien avant dans la cascade qui conduit à la dépendance et aux effets néfastes sur la santé.

C'était la première fois que les scientifiques définissent une entité clinico-biologique de déclin fonctionnel qui permet 1) à l'individu de mener une vie quotidienne indépendante (peut être avec quelques difficultés) et 2) d'être réversible en cas de prise en charge précoce et ciblée. Ce nouveau processus était intéressant car il considérait plutôt le déclin des réserves physiologiques et de la résistance au stress, indépendamment des pathologies présentes comme synonyme d'un vieillissement biologique à part entière.

Effectivement, Fried et al avaient obtenu un modèle qui a pris le nom par la suite du phénotype de Fried à partir d'une analyse secondaire d'une cohorte prospective (Cardiovascular Health Study) de plus de 5210 personnes des deux sexes à un âge égal ou supérieur à 65 ans. Les personnes qui avaient une maladie de Parkinson, un accident vasculaire cérébral, des troubles cognitifs ainsi qu'une dépression étaient exclues. Le phénotype de Fried a été cité plus de 3800 fois dans la littérature depuis 2001, alors que le modèle de Rockwood est cité à 350 fois depuis 1994. L'approche de Keneth Rockwood et al a été puisée d'une cohorte prospective, The Canadian Study of Health and Aging (CSHA) qui a inclus 10263 personnes sur cinq ans. Elle comportait une estimation des troubles démentiels sur le plan épidémiologique avec un âge moyen de 82 ans au Canada.

On ne peut pas échapper à opposer les deux écoles bien différentes qu'est le modèle de Fried et celui de Rockwood lorsqu'on évoque la fragilité. C'est dire l'aura qu'à pris ce concept depuis une dizaine d'année en gériatrie et bien dans d'autres disciplines récemment.



Le modèle de Rockwood propose une échelle avec un score qui détermine un continuum depuis l'absence de tout déficit fonctionnel et cognitif à un état de dépendance totale pour les activités de la vie quotidienne. Alors que le modèle de Fried fait bien la différence entre la fragilité et l'incapacité mais également avec l'accumulation de comorbidités. Selon Fried, les personnes souffrant de fragilité, ne sont pas encore dans un état d'incapacité et de dépendance. Or, de point de vue clinique et même pour Fried, les personnes dans un état de dépendance étaient déjà incluses dans les études et donc une introduction du concept de fragilité n'apportait pas un plus par rapport au concept d'incapacité bien connu et définit par l'organisation mondiale de santé.

Fried proposait une accumulation de déficits biologiques responsables du déclin des réserves physiologiques et de la résistance au stress de façon complètement indépendante des pathologies présentes. C'est en cela que ce nouveau concept est intéressant car il définit un état de dégradation des capacités physiologiques pouvant aboutir à la dépendance, contrairement au modèle de l'incapacité lié totalement à la présence de maladies existantes.

Bien entendu, les deux concepts interagissent en continu. L'état des réserves dépend des pathologies présentes et vis versa. Il va de soi de bien penser que la baisse des réserves fonctionnelles dépendra d'un évènement morbide aigu, ainsi on pense que l'émergence de nouvelles morbidités chez une personne âgée dépendra en partie de l'état des réserves physiologiques dans lequel cette personne se trouvera à un moment donné. Ainsi, l'incapacité comme résultante de maladies et de morbidités néglige une bonne partie qui reste inexpliquée par celle-ci. C'est justement ce concept de fragilité qui trouve toute sa place dans cette notion de handicap révisée par WHO en 2001.

D'un point de vue clinique, les personnes âgées restent une population hétérogène face au vieillissement et on parle alors de vieillissement réussi ou non réussi. Schématiquement, trois catégories de personnes se délimitent :

1. Les personnes âgées « robustes » qui même en présence de certaines pathologies chroniques (hypertension artérielle, diabète, insuffisance cardiaque) restent autonomes et non dépendants pour les gestes de la vie quotidienne. Cette population représente 50 à 60% des personnes âgées > 65 ans dans le monde (Vellas et al., 2012).

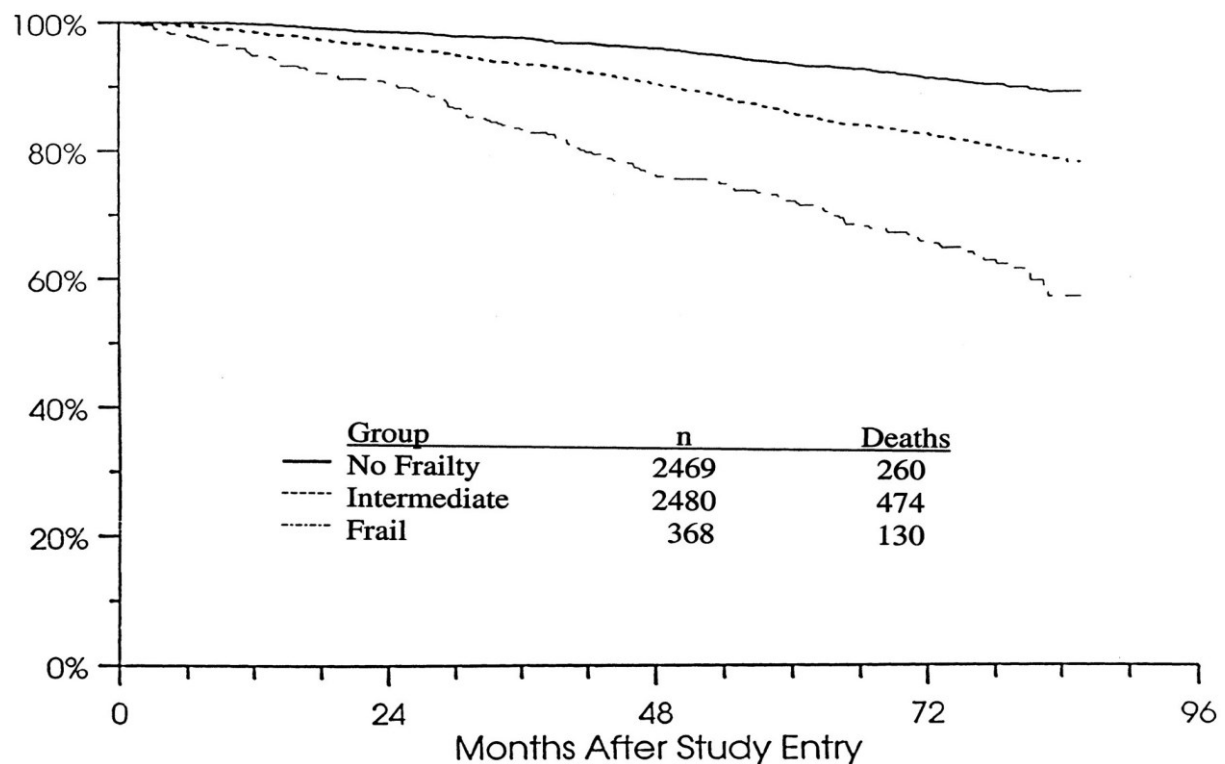
2. On a une autre tranche de population qui représente environ 10% des personnes âgées âgées de 65 et plus. Tranche complètement dépendante pour les gestes de la vie quotidienne (se laver, s'habiller, pour la toilette et la continence). Malheureusement, c'est cette population qu'on prend en charge dans les services de gériatrie. Cette tranche présente des conditions presque nullement réversibles d'où des coûts financiers très élevés auxquels les différents systèmes de soins sont confrontés.

3. Il persiste une troisième catégorie de personnes fragiles (qui représentent 30 à 40% des personnes âgées > 65 ans). La définition pratique de ce processus clinico-biologique complexe vient des critères du « phénotype de Fried » (Fried et al., 2001). Une personne est considérée comme « fragile » si elle a trois critères parmi les cinq qui définissent ce phénotype.

Pour Fried, la fragilité représente un facteur de risque majeur d'incapacité et de surmortalité (Figure 1).

Figure 1 : Estimation de la courbe de survie (non ajustés) plus de 72 mois de suivi de l'état de fragilité au départ : en perte d'autonomie (3 ou plusieurs critères présent); Intermédiaire (1 ou 2 critères présent); Non fragiles (0 critères).

(Fried L P et al., J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001)



Le succès de ce nouveau concept de fragilité ne tient pas à renommer de façon différente des concepts déjà existants mais apporte deux nouveautés :

- Des bases biologiques qui sous-tendent un vieillissement réussi et d'un vieillissement accéléré et néfaste
- Du caractère possible de réversibilité si des actions sont prises précocement et bien ciblées.

Plusieurs critiques ont été faites à l'égard de ces deux modèles opérationnels qui définissaient la fragilité jusqu'à présent, ce qui a empêché d'avoir un consensus global jusqu'à récemment. Les médecins ont toujours trouvé du mal à avoir des applications quotidiennes pour leur patients d'un concept purement théorique, certes novateur mais très flou sur sa capacité à dépister les patients les plus fragiles et surtout l'incapacité de ces deux modèles à étendre le dépistage à d'autres dimensions très prévalentes chez la personne âgée comme les troubles démentiels, les troubles thymiques et la composante sociale.

Cela nous emmène à poser deux questions débattues actuellement :

- Existe-t-il un modèle prédictif de fragilité plus complet au-delà de l'âge, le sexe et les comorbidités
- Est ce que les critères de fragilité sont modifiables ?

Deux études ont permis d'explorer des modèles plus complets : Fr Data Project (Sourial et al., 2010) et EPESE-Boston (Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly) avec comme conclusion que des modèles plus complets prédictifs de fragilité rajoutent peu d'éléments au-delà de l'âge, du sexe et des comorbidités. 7 domaines ont été testés : le modèle de Fried, la mobilité, l'activité physique, la thymie, l'état cognitif, la nutrition et la force musculaire. 129 modèles ont été testés statistiquement (Figure 2, 3, 4)

Figure 2 : La contribution des marqueurs de la fragilité comme valeur prédictive au-delà de l'âge, le sexe et les comorbidités.

(Sourial et al., A correspondence analysis revealed frailty deficits aggregate and are multidimensional. J Clin epidemiol 2010)

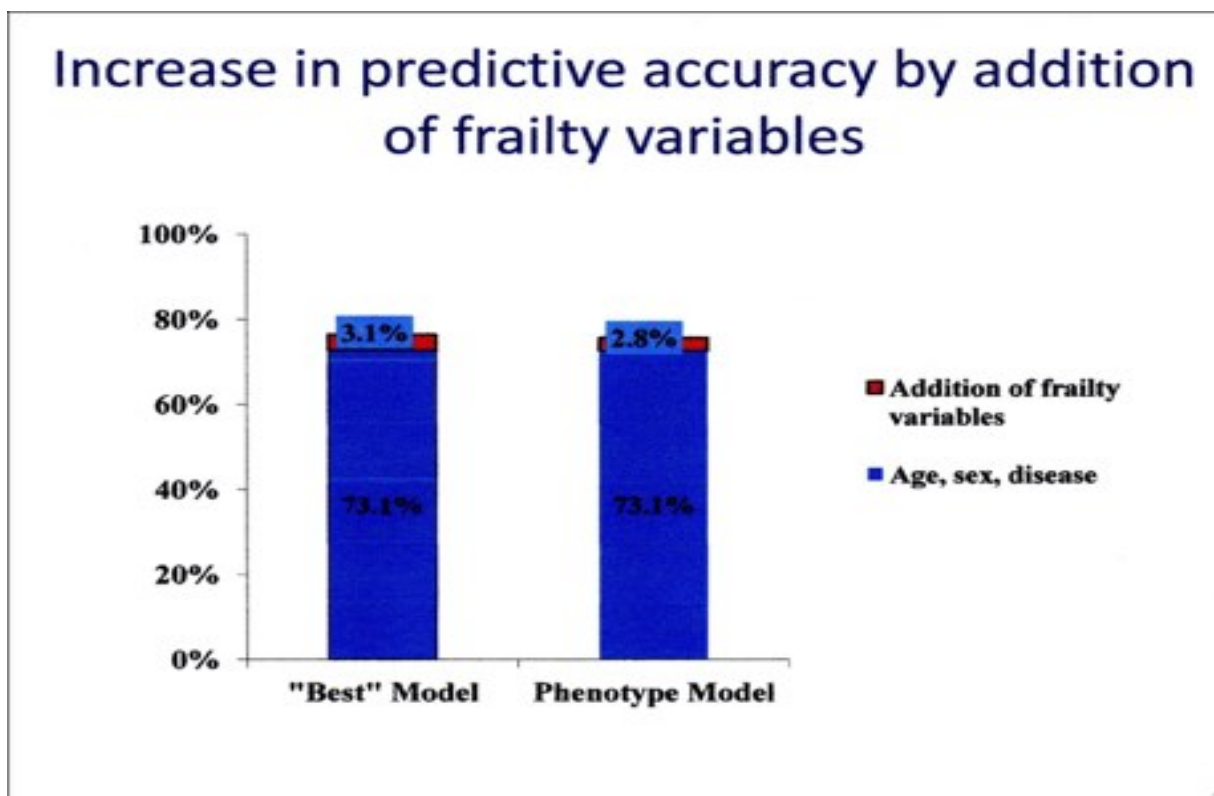


Figure 3 : La contribution des marqueurs de la fragilité comme valeur prédictive au-delà de l'âge, le sexe et les comorbidités. EPESE-Boston : Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly.

(Sourial et al., Implementing frailty into clinical practice: a cautionary tale. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2013)

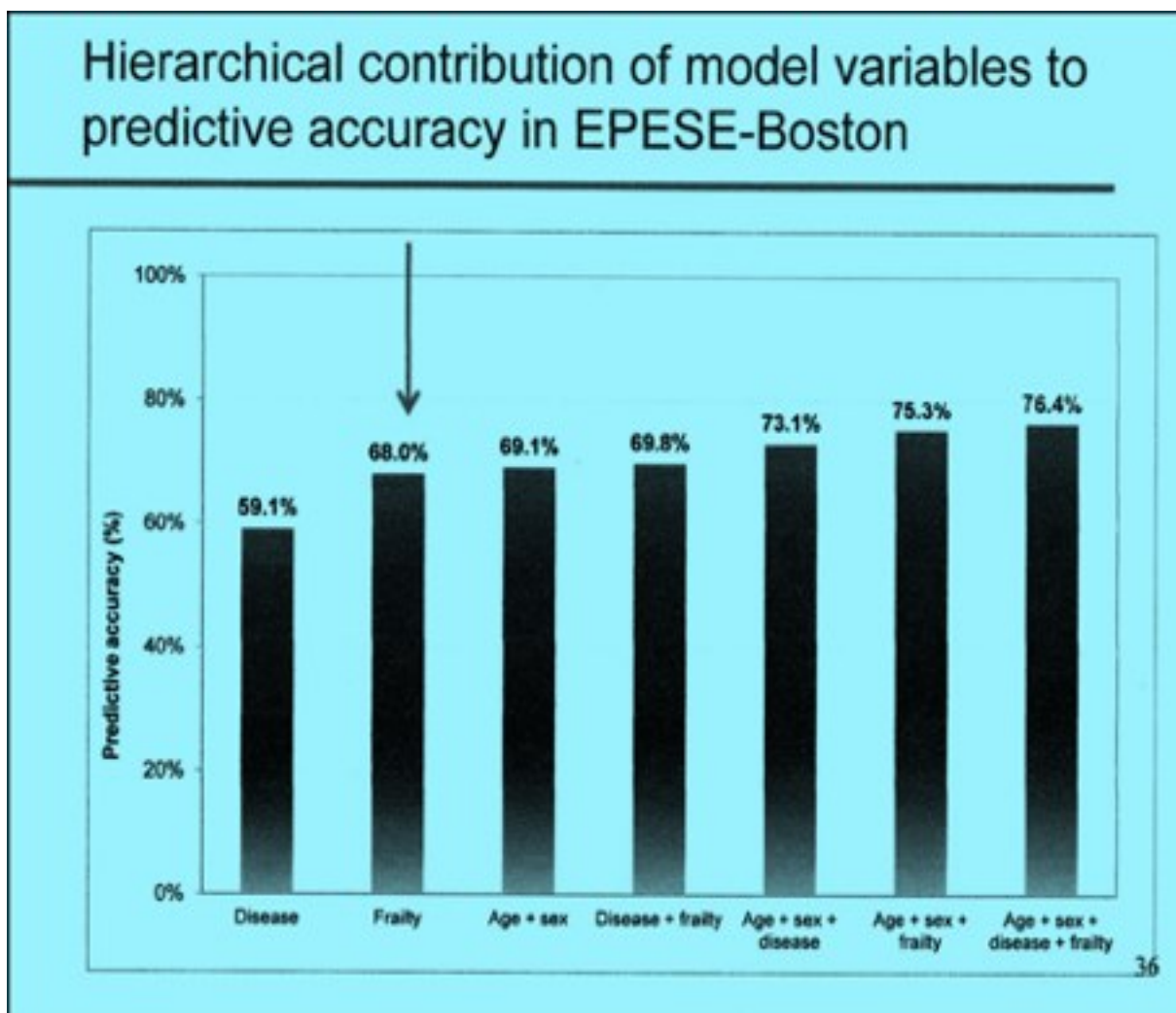
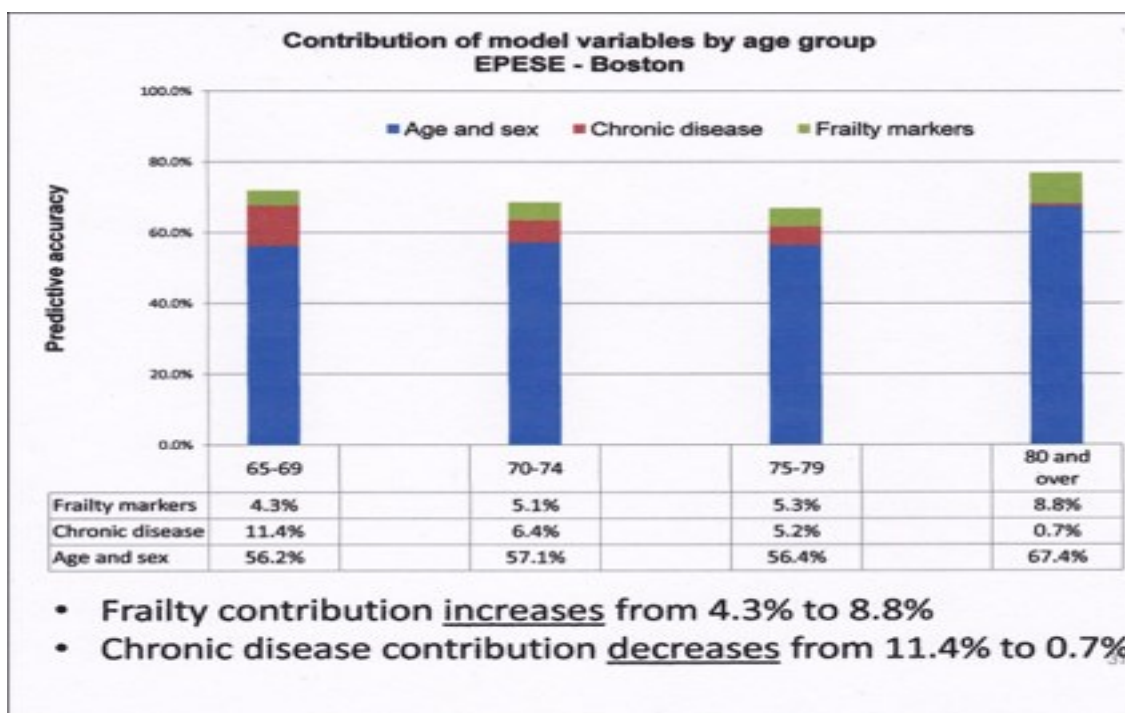


Figure 4 : La contribution des marqueurs de la fragilité comme valeur prédictive au-delà de l'âge, le sexe et les comorbidités. EPESE-Boston : Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly.

(Sourial et al., Implementing frailty into clinical practice : a cautionary tale. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2013).



Cependant, le concept de la fragilité reste très intéressant car on constate que son impact augmente avec l'avancée en âge. Les marqueurs de la fragilité sont probablement modifiables contrairement à l'âge, le sexe et les comorbidités. Une réduction d'un pourcentage même modéré peut être très importante et en fin, si un plan d'intervention est mis en place, cela pourrait changer le devenir des patients.



I-B DEFINITION

Il faut savoir que beaucoup de littérature traite de la fragilité actuellement. La fragilité était définie comme suit jusqu'à présent : « La fragilité est un état dans lequel l'individu est dans un état vulnérable et a un risque accru d'effets néfastes pour la santé et / ou de mortalité quand il est exposé à un évènement stressant (Walston et al., 2006). L'Union européenne a accordé une importance particulière à la définition de la fragilité, que les personnes fragiles sont de grands consommateurs de ressources, d'hospitalisation et de soins infirmiers. Il est supposé que l'intervention précoce auprès des personnes en perte d'autonomie permettra d'améliorer la qualité de vie et de réduire les coûts de prise en charge (Cerreta et al., 2012).

Le consensus d'experts sur la fragilité de 2012 avait émis une concordance sur les points suivants (Rodriguez-Manas et al., 2013) :

- La fragilité est un syndrome clinique
- Absence de handicap
- Vulnérabilité accrue dans laquelle un minimum de stress peut entraîner une altération fonctionnelle
- Peut-être réversible ou atténuée par des interventions
- Obligation de la détecter le plus tôt possible
- Utile dans les soins primaires et pour la communauté

Mais la conférence de 2012 avait malheureusement échoué à donner une conduite claire notamment du fait de son incapacité à se mettre d'accord sur une "définition opérationnelle unique de la fragilité qui peut satisfaire tous les experts."

Ensuite est venue la conférence de consensus d'experts de 2013 (Morley et al., 2013) qui a apporté plus de précisions avec cette fois-ci une nouvelle entité qu'est la fragilité physique : « La fragilité physique est un syndrome médical important ». Le groupe a défini la fragilité physique comme « un syndrome médical avec de multiples causes et de facteurs contributifs, qui se caractérise par une diminution de la force, de l'endurance et une fonction physiologique réduite et qui augmente la vulnérabilité d'un individu à développer une dépendance et/ou une mortalité accrue ».

C'est la première fois qu'une telle définition met le point sur une entité physique afin de la nuancer d'une fragilité cognitive, une nouvelle entité émergente. La conférence d'expert a bien mis l'accent sur le fait que la fragilité peut être physique, cognitive ou sociale mais surtout sur son caractère « dynamique » argumentant ainsi qu'il peut y avoir à un moment ou un autre une intrication d'une ou plusieurs composantes sus-citées.



Les experts ont procédé de la sorte car dichotomiser la fragilité en plusieurs entités permet d'avoir des définitions plus consensuelles, ce qui était jusqu'à présent une problématique de la fragilité jusqu'à présent.

I-C BIOLOGIE DE LA FRAGILITE

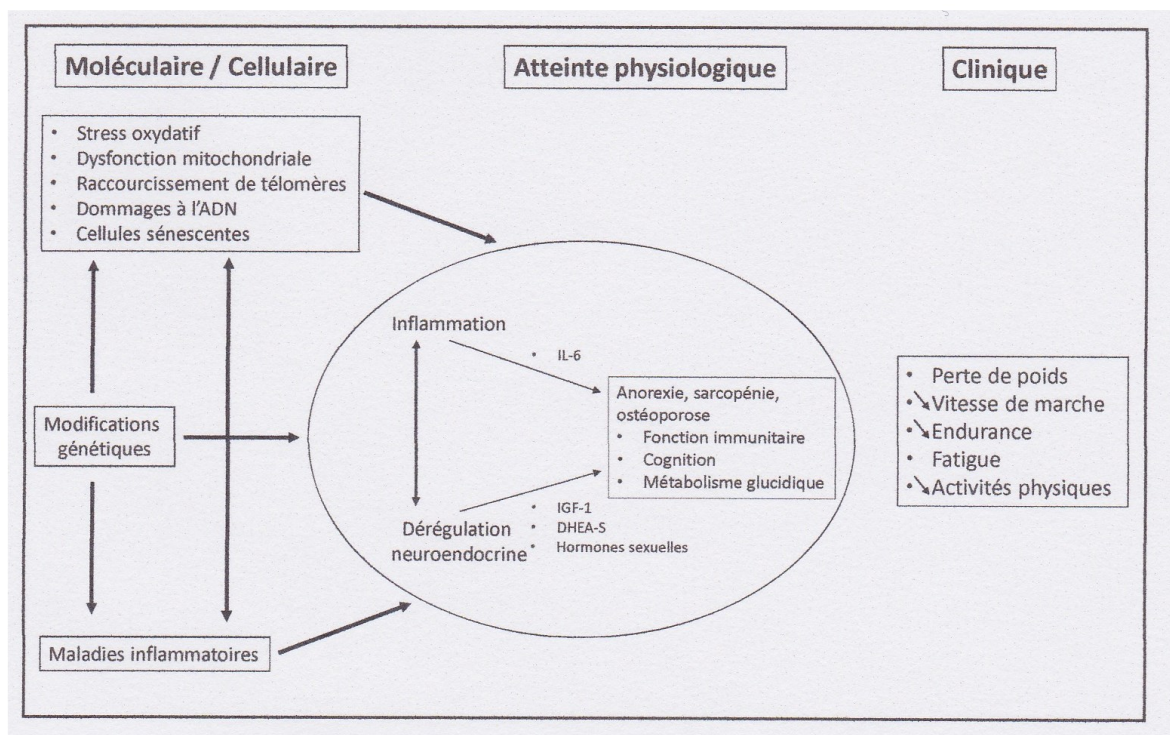
Un concept important qui est à souligner, est l'équilibre essentiel entre la stabilité et la fragilité. Il a été suggéré que, dans des organismes vitaux et résilients, des chemins physiologiques complexes permettent une grande variété de réponses adaptatives qui sont quantitativement et qualitativement modifiés par des événements spécifiques. Cette complexité contribue à maintenir plusieurs systèmes en équilibre avec les fluctuations minimales dans l'équilibre homéostatique. Le vieillissement entraîne le déclin des interactions normales et de la communication entre ces systèmes physiologiques. Il est conceptualisé que la fragilité, est la résultante de l'atteinte d'un seuil de déclin dans un ou plusieurs systèmes qui déclenche une cascade de dérégulation dans plusieurs systèmes et que cette dérégulation peut influencer de nombreux domaines cliniques, aboutissant à la comorbidité et à l'invalidité.

Plusieurs études ont souligné le fait que la baisse linéaire dans les paramètres biologiques individuels peut ne pas être suffisante pour explorer les multiples baisses du système hypothétique sous-tendu par la fragilité (Fried et al., 2002, Lipsitz et al., 2002). Plutôt, la fragilité peut se développer en présence d'une masse critique de systèmes touchés suffisamment pour empêcher la capacité de maintenir « l'homéostasie ». On est donc face à de nouvelles approches analytiques impliquant une dynamique non linéaire afin d'améliorer notre compréhension de la biologie, de plusieurs baisses de système à l'origine du syndrome de la fragilité.

Beaucoup de preuves actuellement indiquent que les cytokines inflammatoires et des hormones spécifiques, ainsi qu'un fonctionnement intact du système nerveux central, sont importants dans l'entretien des muscles squelettiques et des changements physiologiques qui peuvent contribuer au développement de la fragilité (Ershler et al., 2000). Une preuve spécifique concernant les modifications physiopathologiques dans les systèmes, endocrinien immunitaire inné, ainsi que les interactions entre ces systèmes physiologiques critiques, peut aider les chercheurs à identifier les mécanismes cruciaux qui conduisent à la baisse non linéaire multi-systémique responsable de l'émergence de la fragilité. La figure 5 illustre un cadre conceptuel de l'évolution des systèmes physiologiques spécifiques qui peuvent contribuer à la vulnérabilité sous-jacente et aux manifestations cliniques de la fragilité.



Figure 5 : Hypothèses sur le chemin conduisant de l'atteinte moléculaire à l'expression clinique de la fragilité selon Fried et al. (Les bases biologiques de la fragilité : Le livre blanc sur la fragilité)



Il a longtemps été émis l'hypothèse que la sarcopénie, ou la perte liée à l'âge du muscle squelettique, est une partie intégrante de la fragilité et de sa manifestation clinique. Elle est peut-être aussi la mieux étudiée de tous les systèmes physiologiques qui sont postulés diminués dans la fragilité. Le maintien de la masse osseuse est fonction de plusieurs



facteurs, y compris hormonal, inflammatoire, neurologique, nutritionnel (Evans et al., 1993, Volpi et al., 2004). Ainsi, le développement de la sarcopénie peut, en soi, être la suite de modifications dans de multiples systèmes physiologiques, ainsi que de la baisse de l'activité et de la maladie elle-même. Il est bien documenté que l'IL-6 et d'autres médiateurs inflammatoires contribuent à la fragilité (Walston et al., 2002, Leng et al., 2002). Les graisses actives à tout endroit pourraient induire un état inflammatoire chronique qui pourrait exacerber la sarcopénie et finalement contribuer à la fragilité. Il est établi que la réduction du nombre d'alpha-motoneurones, avec une basse régulation entraîne une sarcopénie, bien que le mécanisme précis de ce processus d'involution ou sa relation avec une infiltration graisseuse des muscles, est mal comprise.

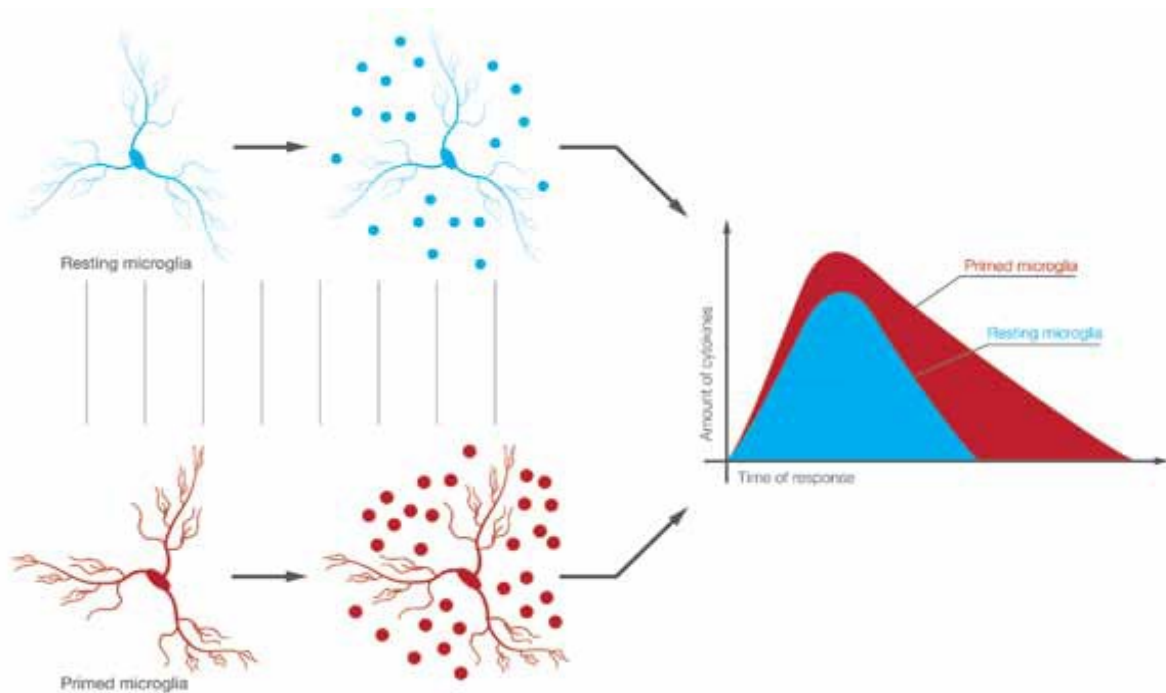
Le système nerveux central (SNS) est très plastique et adaptable. Il semble jouer un rôle majeur dans la compensation. Compte tenu de cette plasticité, le cerveau pourrait être au centre d'un cercle vicieux d'événements découlant d'une dépréciation initiale, conduisant par la suite à une baisse accélérée de la force physique. Des études d'observation fournissent des preuves de l'existence d'un déclin lié à l'âge, mais apparemment en bonne santé. Par exemple, des signes de dysfonctionnement neurologique sont fréquemment détectés chez les personnes âgées libres de toute pathologie neurologique (Perrin et al., 1997). La présence de ces signes neurologiques est associée à un mauvais fonctionnement de l'extrémité inférieure, à des chutes, ainsi qu'à une réduction de l'activité physique (Gauchard et al., 2003). Enfin, la réduction de l'activité physique, par son effet sur l'inflammation et de la résistance à l'insuline, peut exacerber le déficit neurologique (Gauchard et al., 2003). Ces déclin de l'activité physique, ainsi que l'inflammation, en combinaison avec d'autres déficits neurologiques, peut contribuer à la physiologie de la fragilité.

Le rôle des cellules gliales est très important dans la fragilité (c'est l'équivalent des macrophages pour le SNC) (figure 6). Elles sont activées par une lésion cérébrale locale ou une inflammation systémique pour devenir amorcées ou « primed » (hyper-réactives) aux petits stimuli avec le vieillissement. Cela peut potentiellement causer des dommages et une mort neuronale par le biais d'une sécrétion de cytokines inflammatoires (Luo XG et al., 2010, Streit et al., 2006, Cunningham et al., 2005). Les microglies primed sont postulées jouer un rôle important dans la physiopathologie de la confusion mentale (Cunningham et al., 2005, van Gool et al., 2010). Une étude de cohorte prospective portant sur 273 personnes âgées hospitalisés a identifié que la fragilité est associée à la fois à un risque accru de développer une confusion mentale et à une survie subséquente réduite. Ceci indique que la combinaison de la confusion mentale et de la fragilité identifie les personnes âgées à risque particulièrement élevé de résultats défavorables.



Figure 6 : Les principales différences entre les microglies en repos et la microglie amorcée.

Le phénotype de la microglie dans le vieillissement est principalement amorcé ou Primed. Ce phénotype répond à des stimuli d'une manière plus intense, à savoir, la production de plus grandes quantités de médiateurs pro-inflammatoires et pendant des périodes prolongées. Les Microglies Primed induisent une neuro-inflammation persistante, capable de d'endommager l'intégrité des tissus et la fonction des neurones. (Paladini A et al., Chronic Pain in the Elderly: The Case for New Therapeutic Strategies. Pain Physician 2015)



Bien que le rôle du SNC dans les manifestations de la fragilité exige en outre une démonstration, de nombreuses maladies neurologiques révèlent des problèmes dans la démarche, l'équilibre, la force et la nutrition, d'ailleurs tous considérés comme des éléments centraux de la fragilité. Le potentiel pour une base neurologique comme étant une composante fondamentale de la fragilité suggère que les études de la fragilité chez les personnes âgées devraient évaluer les associations entre le ralentissement psychomoteur en même temps que le ralentissement cognitif et physique.

Il apparaît donc que les interactions complexes de plusieurs systèmes physiologiques sont influencées ou influencent le SNC.

Il est bien établi actuellement qu'il existe une activation chronique de bas niveau d'un syndrome inflammatoire chez les patients fragiles. Plusieurs éléments de preuve démontrent un lien biologique entre l'élévation de l'IL-6 et la perte osseuse et musculaire, l'anémie, la résistance à l'insuline, et une modulation du système immunitaire ainsi qu'une stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien altérées, le rendant peu probable comme un simple marqueur biologique (Ershler et al., 2000).

La régulation de l'IL-6 et le processus inflammatoire sont complexes, avec un réseau d'interaction des cytokines, y compris le (TNF)-a, IL-1b, IL-10 et l'interféron gamma, qui sont probablement des composants importants qui contrôlent l'inflammation. L'inflammation se produit par le biais de l'activation des voies moléculaires communes dans plusieurs systèmes physiologiques interactifs, y compris les cascades de la coagulation, le système du complément, le système immunitaire et les cellules endothéliales qui jouent un rôle actif important (Tracy et al., 2003).

Compte tenu de l'influence de médiateurs inflammatoires dans de multiples systèmes physiologiques, l'étude des interactions entre les cytokines, l'identification des facteurs déclenchants du processus inflammatoire spécifique de la fragilité, l'identification de l'origine des cytokines, les interactions entre cytokines inflammatoires et le système endocrinien, neurologique, et des systèmes hématopoïétiques ainsi que le développement de tests pour mesurer les changements face au stress physiologique, ont été proposées pour être de haute priorité dans la recherche sur l'étiologie de la fragilité.

Le déhydroépiandrostérone surrénalien (DHEA-S) et le facteur de croissance analogue à l'insuline hormone de croissance (IGF)-1 diminuent avec l'âge. Les faibles niveaux de DHEA et d'IGF-1 sont associés à la fragilité définie comme un syndrome composé d'une masse critique de déficits en cascade dans la force, l'endurance, la perte de poids, la vitesse de marche, et l'activité physique (Leng et al., 2004).



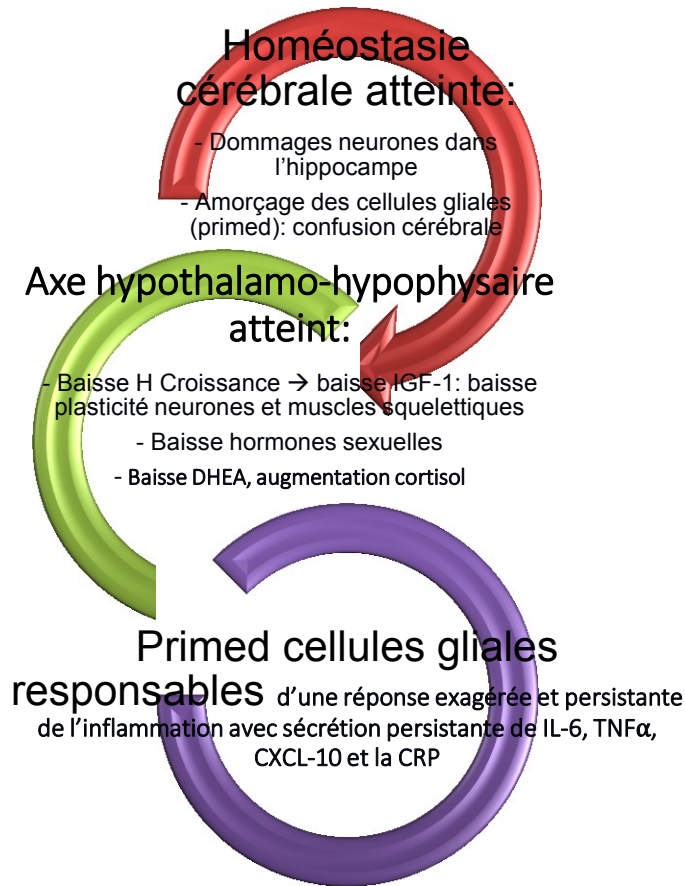
L'IGF-1 joue un rôle important dans le développement des cellules des muscles squelettiques et est probablement un facteur important dans le maintien de la masse musculaire avec l'âge. Il existe également des preuves de l'interaction entre l'IGF-1 et IL-6, ce qui suggère que l'inflammation peut faire baisser le taux d'IGF-1 ou réguler négativement sa sensibilité biologique (Cappola et al., 2003).

Le développement récent dans la compréhension de la biologie des télomères montre également un potentiel important vers une meilleure compréhension de la biologie modifiée à partir de laquelle la fragilité peut se développer (Wong et al., 2003). L'étude de l'étiologie et de la physiologie de la sénescence cellulaire, sont également prometteurs dans la recherche en biologie de la fragilité. Le stress oxydatif, les dommages de l'ADN liées au stress ou à des causes environnementales oxydantes, et télomères défectueux peuvent induire le vieillissement de la cellule (Campisi et al., 2003).

Il apparaît à travers la littérature que le syndrome de fragilité est bien sous-tendu par une entité biologique complexe avec comme principal moteur le SNC qui un rôle de maintien de l'homéostasie des autres systèmes incriminés dans la genèse de la fragilité (figure 7). Il en reste pas moins que d'autres systèmes pouvant être incriminés dans la fragilité restent moins explorés dans la littérature tels que le système de coagulation, le système respiratoire et cardiovasculaire.



Figure 7 : Schéma hypothétique des systèmes biologiques incriminés dans la fragilité et leur homéostasie

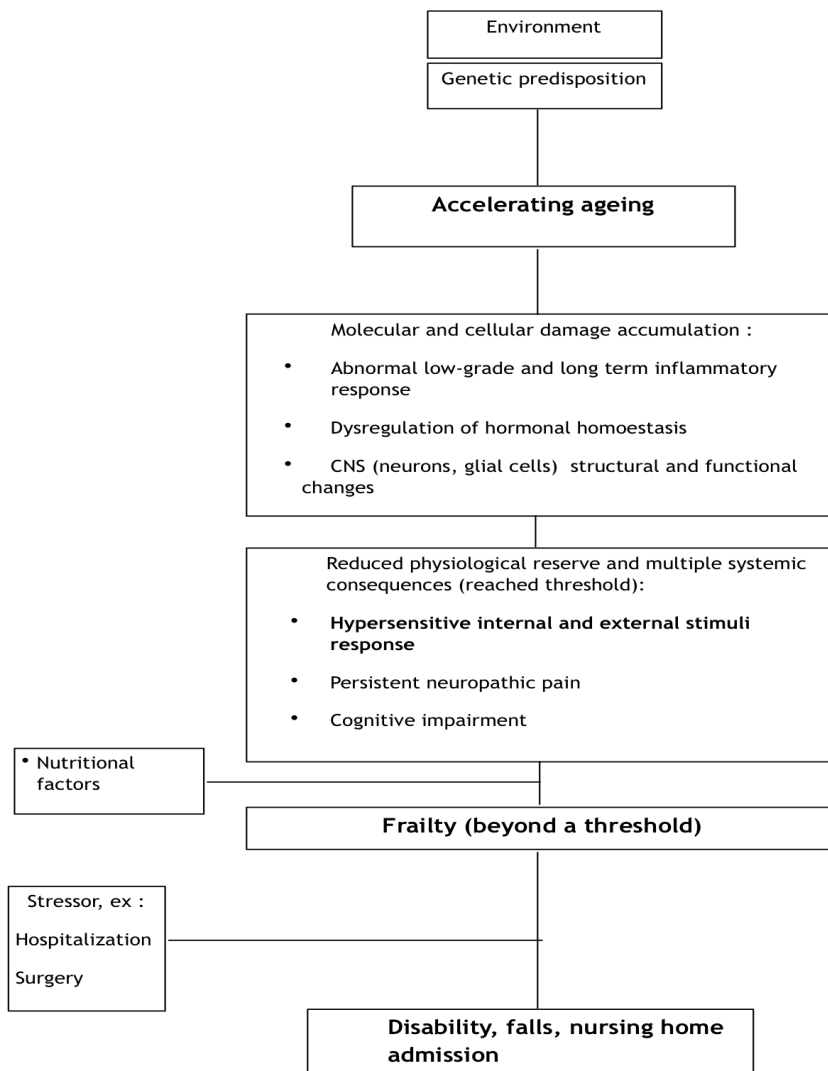


Ce schéma corrobore tous les processus proposés dans la littérature sur les bases génétiques et biologiques sur la fragilité (figure 8). Il apparaît que l'homéostasie est tenue par le système nerveux central et périphérique. Toutes les entités cliniques physique, cognitive et thymique pourrait être ainsi expliquées par ces modèles. Quid D'autres modèles comme celui de la douleur persistante et de la poly-médication ?



Figure 8 : Schéma hypothétique de la fragilité.

(Clegg et al., Frailty in older people, Lancet 2013)



I-D FACTEURS DIAGNOSTIQUES ET PRONOSTIQUES DE LA FRAGILITE

I-D-1 L'AGE

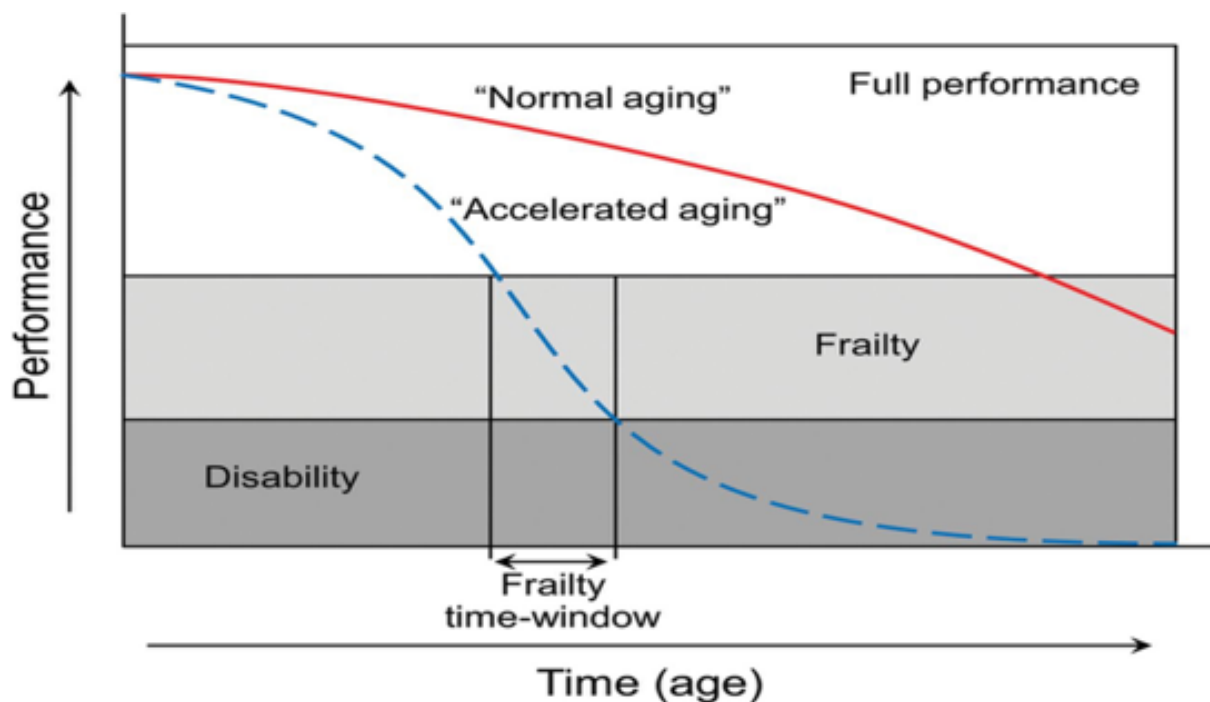
La fragilité est un trouble de plusieurs systèmes physiologiques interconnectés. Il y a effectivement une diminution progressive des réserves physiologiques au cours du vieillissement normal, mais dans la fragilité, ce déclin est accéléré et les mécanismes homéostatiques font défaut (Ferrucci et al., 2002). Ferrucci et al ont fait état de la notion du « vieillissement accéléré » (figure 9). La question la plus pertinente pour la fragilité, par conséquent, est d'examiner comment les mécanismes complexes du vieillissement normal peuvent entraîner une baisse cumulée de plusieurs systèmes physiologiques, la diminution



de la réserve homéostatique et la vulnérabilité aux changements disproportionnés dans l'état de santé suite à des événements de stress relativement mineurs. On parle alors de mécanismes de vieillissement complexes influencés par des facteurs génétiques et environnementaux sous-jacents en combinaison avec les mécanismes épigénétiques et des expressions génétiques et par conséquent phénotypiques dans les cellules. Ces expressions ont la caractéristique d'être hétérogène et font émerger une présentation clinique hétérogène de la population âgée (Fried et al., 2001, Clegg et al., 2013).

Figure 9 : Le vieillissement accéléré selon Ferrucci.

(Ferrucci L et al., Biomarkers of frailty in older persons. J Endocrinol Invest 2002)



I-D-2 LES COMORBIDITES

Le fait intéressant est qu'un syndrome inflammatoire, le principal accusé dans le syndrome de fragilité ou « INFLAMMAGING » est toujours présent, que ce soit en présence de comorbidités ou dans leurs absence (Walston et al., 2002, Barzilay et al., 2007, Hubbard et al., 2009). Fried et al avaient étudié le chevauchement entre la fragilité, comorbidités et le handicap (Fried et al., 2001, Fried et al., 2004). La fragilité et la comorbidité (définie comme deux ou plus des neuf maladies suivantes: infarctus du myocarde; angine de poitrine, l'insuffisance cardiaque congestive; claudication; l'arthrite, le cancer, le diabète, l'hypertension, la bronchite obstructive chronique) étaient présents dans 46,2% de la population, la fragilité et le handicap (défini comme la présence de restriction dans au moins



une activité de la vie quotidienne ADL) étaient présents dans 5,7%, et la combinaison de la fragilité, de handicap et de comorbidités étaient présents dans 21,5% du groupe d'étude. Encore plus intéressant, la fragilité était présente sans comorbidités ou handicap dans 26,6% du groupe d'étude (figure 10). Cela justifie selon Fried que la fragilité est une entité distincte de la comorbidité et du handicap. Cependant, d'autres travaux ont suggéré une interconnexion et un chevauchement plus importants que ce que présageait Fried et al. Une étude transversale, utilisant 740 patients âgés de la Montreal Unmet Needs Study (MUNS) utilisant les cinq critères de Fried, suggère que parmi les patients fragiles, 92,7% avaient un handicap dans les activités instrumentales des activités de la vie quotidienne (IADL) et 81,8% avaient des comorbidités (Chek et al., 2010). Cela a été réconforté par Théou et al (Theou et al., 2012) récemment (figure 11).

Traditionnellement, la catégorisation des personnes âgées a été basée sur la comorbidité, une certaine mesure de l'état mental ou des niveaux de handicap. Cette approche passe à côté d'une grande proportion de personnes âgées fonctionnellement indépendantes dans lesquels la fragilité peut être identifiée. La capacité à comprendre l'hétérogénéité de la population âgée et d'identifier la vulnérabilité d'une manière plus sensible fournit des opportunités pour le développement en matière de santé publique ainsi que les approches cliniques, des nouveaux modèles d'organisation de soins et de pratiques de gestion novatrices.

La fragilité se concentre sur les domaines spécifiques pour lesquels une approche générale de traitement peut être développée, alors que la comorbidité déplace le focus sur la gestion de chaque condition séparément.



Figure 10 : Diagramme de Venn avec affichage étendu du chevauchement de la fragilité avec l'incapacité ADL et les comorbidités (≥ 2 maladies).

(Fried et al., J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001)

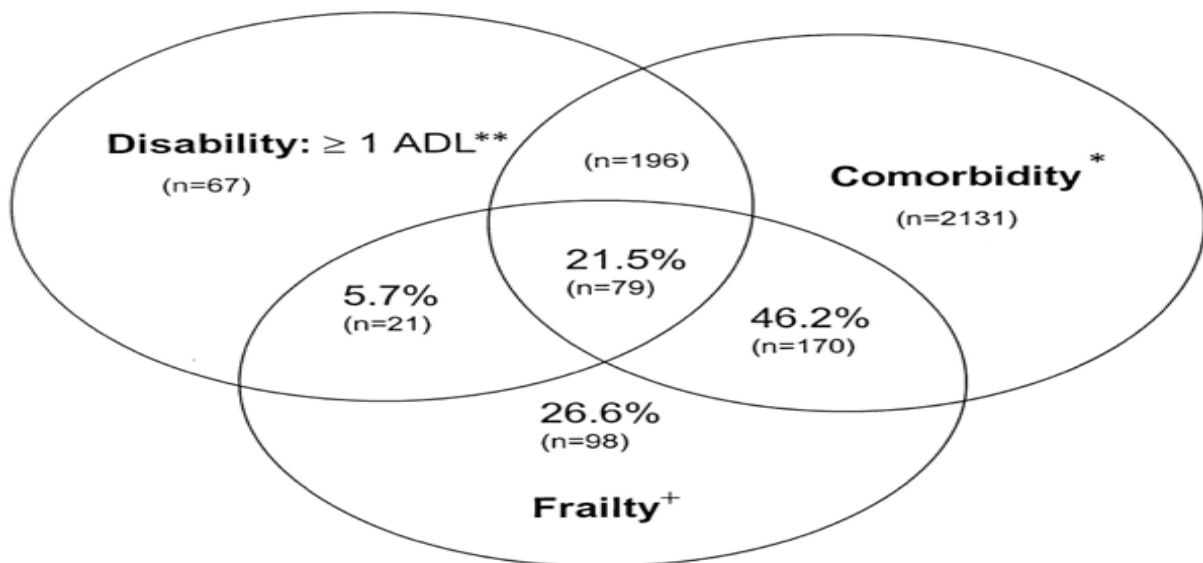
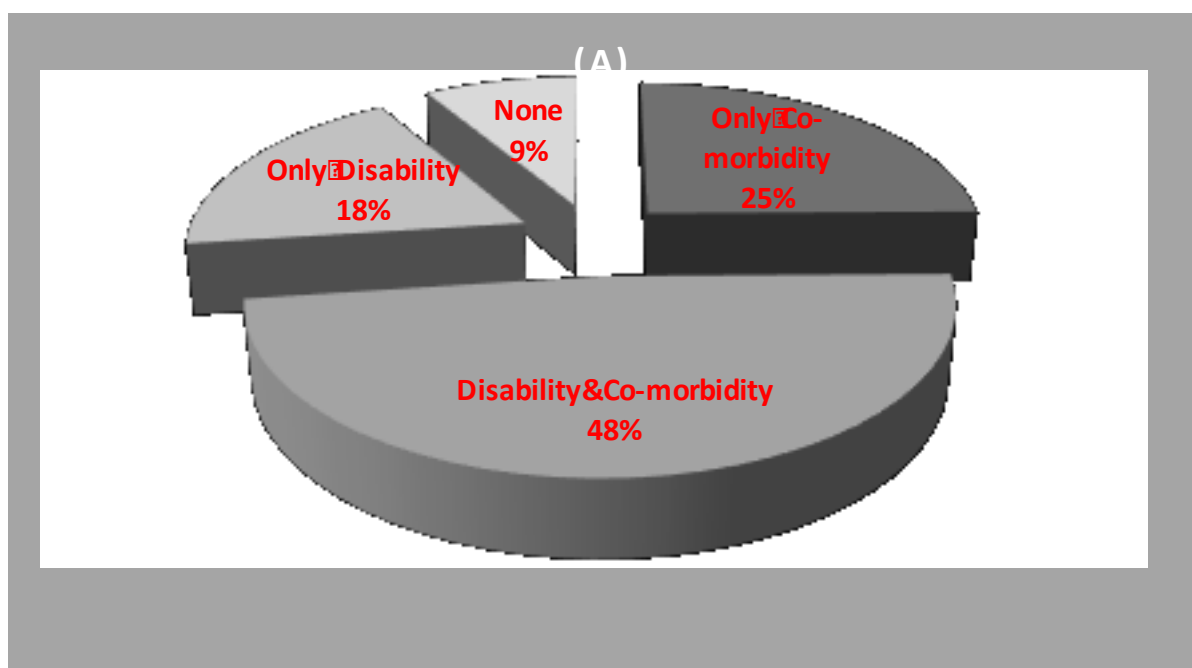
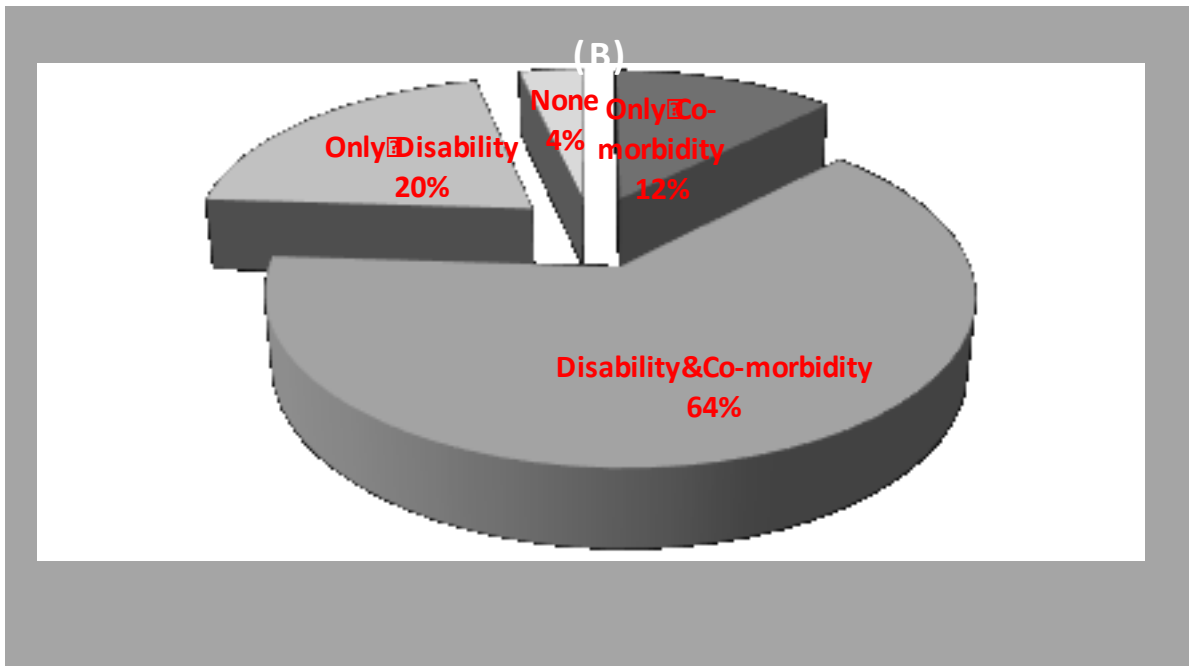


Figure 11 : Proportion des sujets âgés fragiles en relation avec « disability » et co-morbidités.

Fragilité définit comme (A) Index de fragilité de Rockwood >0,25 ; (B) ≥3 critères de fragilité selon Fried. (Theou O et al., Disability and co-morbidity in relation to frailty: How much do they overlap?. Arch Gerontol Geriatr 2012)





I-D-3 LA SARCOPIENIE

Un changement principal associé au vieillissement humain est un déclin progressif de la masse musculaire squelettique, une spirale descendante qui peut entraîner une diminution de la force et de la fonctionnalité. En 1989, Irwin Rosenberg a proposé le terme « sarcopénie » (du grec « sarx » ou chair + « penia » ou perte) pour décrire cette diminution de la masse musculaire liée à l'âge (Rosenberg, 1989, Rosenberg, 1997). La sarcopénie a depuis été définie comme la perte de la masse musculaire squelettique et de la force qui se produit avec l'âge (Morley et al., 2001). Cependant, une définition largement acceptée de la sarcopénie adaptée pour une utilisation dans la recherche et la pratique clinique fait toujours défaut. Tous les consensus jusqu'à présent ont essayé de répondre aux quatre questions suivantes :

- Nature de la sarcopénie
- Quels en sont les facteurs déterminants
- Quelles sont les variables permettant de mesurer la sarcopénie
- Son interconnexion avec d'autres pathologies et conditions

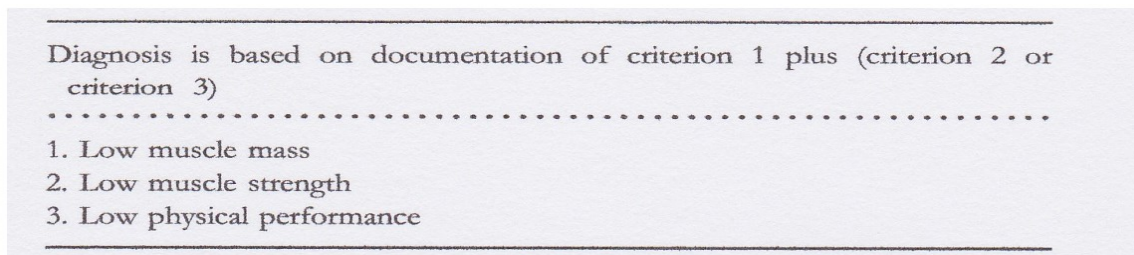


La sarcopénie est un syndrome caractérisé par une perte progressive et généralisée de la masse musculaire squelettique et la force avec un risque d'effets indésirables tels que le handicap physique, une mauvaise qualité de vie et la mort (Delmonico et al., 2007, Goodpaster et al., 2006).

Les différents consensus recommandent d'utiliser la présence à la fois de la masse et la force musculaire des membres inférieurs pour le diagnostic de la sarcopénie notamment du consensus Européen sur la définition et le diagnostic de la sarcopénie de 2010 (figure 12). Selon le rapport de l'académie nationale de médecine du 12 Mai 2014, cela rentre bien dans la définition de la « fragilité physique ».

Figure 12 : Les critères pour le diagnostic de la sarcopénie.

(Cruz-Jentoft AJ et al., European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis. Report from the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 2010)



Il existe plusieurs mécanismes qui peuvent être impliqués dans l'apparition et la progression de la sarcopénie (figure 13). Ces mécanismes impliquent, entre autres, la synthèse des protéines, la protéolyse, l'intégrité neuromusculaire et de la teneur en matières grasses. Chez un individu avec sarcopénie, les contributions relatives des mécanismes impliqués peuvent varier dans le temps. Il semble que le syndrome inflammatoire reste une des causes principales de la sarcopénie essentiellement par l'intermédiaire de l'IL-6 ouvrant une possible voie thérapeutique contre la sarcopénie (Schaap et al., 2006)

Une autre voie de recherche est ouverte actuellement concernant les mécanismes liés à la responsabilité des mitochondries dans la genèse et la progression de la sarcopénie. En effet, il a été constaté une baisse de la capacité à produire de l'ATP pour les myofibrilles, une diminution de synthèse protéique, une accumulation des espèces réactives à l'oxygène, ainsi que la perturbation de la communication intercellulaire et apoptose (Marzetti et al., 2013). Cela est responsable de la raréfaction des fibres musculaires de type II (oxydatives, pauvres en mitochondries, à l'origine des contractions puissantes et rapides, très vite fatigables) et remplacées par les fibres de type I (glycogéniques, riches en mitochondries, à l'origine des réponses musculaires lentes, très peu fatigables). Cela explique des insuffisances de

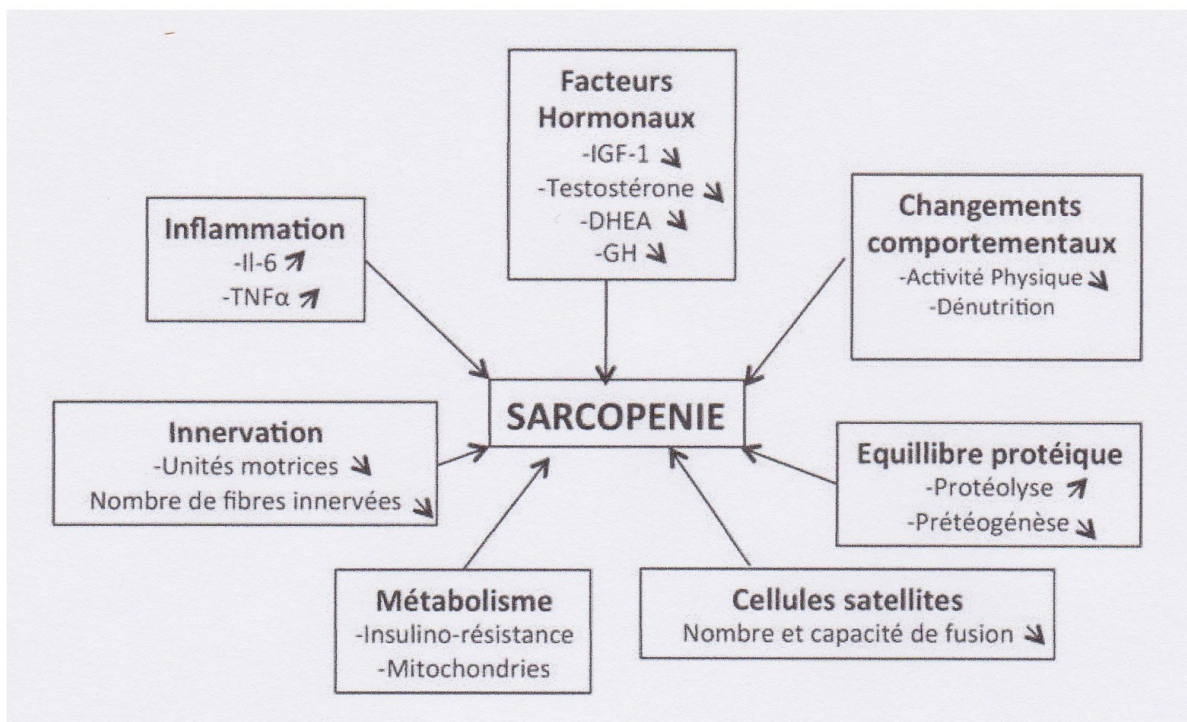


performance et de force musculaire au cours du vieillissement bien avant la réduction de la masse musculaire. Les personnes âgées gardent une endurance même lors d'un effort physique prolongé (Nilwik et al., 2013).

Catégoriser la sarcopénie comme étant primaire et secondaire peut être utile dans la pratique clinique. La sarcopénie peut être considérée comme « primaire » (ou liée à l'âge) lorsqu' aucune autre cause n'est évidente, et liée au vieillissement lui-même, tandis que la sarcopénie est considérée comme « secondaire » quand une ou plusieurs autres causes sont évidentes (troubles de l'absorption digestive, médicaments anorexigènes, maladies inflammatoires chroniques, insuffisance cardiaque, hépatique, rénale ou respiratoire et pathologie cancéreuse). Chez de nombreuses personnes âgées, l'étiologie de la sarcopénie est multifactorielle avec des difficultés pour la considérer comme étant primaire ou secondaire. Raison pour laquelle, la sarcopénie constitue un véritable syndrome gériatrique.

Quelle est la relation entre la sarcopénie et la fragilité ? Il est évident que la fragilité physique partage les mêmes mécanismes de la sarcopénie. Il reste que la fragilité est une entité plus large pouvant englober d'autres facteurs cognitifs, psychologiques et sociaux.

Figure 13 : Mécanismes participant directement ou indirectement à la perte de la masse musculaire chez la personne âgée



Comment mesure-t-on la sarcopénie en recherche clinique et dans la pratique quotidienne ? Il apparaît dans la (figure 14) que certains outils de mesure sont partagés entre la mesure de la fragilité physique selon Fried et celle de la sarcopénie.

Figure 14 : Mesure de la masse musculaire, la force musculaire et la fonction musculaire en recherche clinique et dans la pratique

Variable	Research	Clinical practice
Muscle mass	Computed tomography (CT)	BIA
	Magnetic resonance imaging (MRI)	DXA
	Dual energy X-ray absorptiometry (DXA)	Anthropometry
	Bioimpedance analysis (BIA)	
	Total or partial body potassium per fat-free soft tissue	
Muscle strength	Handgrip strength	Handgrip strength
	Knee flexion/extension	
	Peak expiratory flow	
Physical performance	Short Physical Performance Battery (SPPB)	SPPB
	Usual gait speed	Usual gait speed
	Timed get-up-and-go test	Get-up-and-go test
	Stair climb power test	

I-D-4 LA DEMENCE

Depuis quelques années, les études empiriques de la fragilité ont montré que l'état de fragilité est associé à de nombreux facteurs, notamment le déclin cognitif (Canadian study of Health and Aging Working Group. The Canadian Study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia. CMAJ 1994 ;150 :899-913, Michel et al., 2005).

Bergman et al. avaient plaidé pour introduire d'autres critères comme le déclin cognitif dans le modèle opérationnel de Fried (Bergman et al., 2004, Bergman et al., 2007) qui reste très répandu par rapport au modèle de Rockwood qui lui, a inclus dans son modèle d'accumulation de déficit, les troubles cognitifs.

Le rationnel trouve son origine dans le fait que le vieillissement « cérébral » a bien été inclus dans la physiopathologie comme étant un facteur principal de la cascade de la fragilité (Clegg et al., 2013). D'autres études sont allées dans le même sens à savoir que les



changements constatés au niveau cérébral (plaques amyloïdes, micro-infarctus avec la leucoaraiose et la déplétion neuronale) sont indépendamment liés à la progression de la fragilité physique (Buchman et al., 2013).

Les recherches actuelles suggèrent que la démence représente le dernier stade d'une accumulation progressive de changements pathologiques, des décennies bien avant que les premiers symptômes cliniques apparaissent. À cet égard, la démence d'Alzheimer, par exemple, est en fait considérée comme un continuum de la maladie du stade préclinique asymptomatique jusqu'aux stades symptomatiques. Visant à bien résumer le cours de la maladie, plusieurs concepts / définitions ont été proposées, à la fois en clinique et dans la recherche, pour différencier les différentes phases du processus physiopathologique (Kelaiditi et al., 2013). Ces définitions ont incorporé les dernières avancées scientifiques, notamment en matière de biomarqueurs qui définissent la maladie d'Alzheimer (Aβ42 dans le LCR et Tau phosphorylées). Malgré une légère divergence, il existe un consensus croissant dans la subdivision du cours de la maladie d'Alzheimer et la démence en trois étapes suivantes: 1) Une stade préclinique asymptomatique, seulement révélé par les biomarqueurs; 2) une phase pré-déméntielle, caractérisée par une altération de la mémoire ou d'autres domaines cognitifs pouvant affecter négativement le fonctionnement social et / ou professionnel; et 3) une phase de démence avec des troubles cognitifs avérés , où l'autonomie du patient est altérée.

Même les interventions au stade prodromique appelé communément trouble cognitif léger ou Mild Cognitive Impairment (MCI) ont échoué pour ralentir et freiner la progression de la maladie d'Alzheimer.

Par conséquent, un effort important est actuellement développé afin de définir plus clairement une phase de "pré-MCI". Dans ce contexte, un intérêt croissant est à souligner concernant la vigilance à apporter sur une plainte cognitive même subjective rapportée par les personnes sensées être normales.

Le lien entre la fragilité physique et la démence a été étudié à travers quelques études longitudinales et transversales observationnelles (Buchman et al., 2007, Boyle et al., 2010, Samper-Ternent et al., 2008, Auyeung et al., 2011, Jacobs et al., 2011, Gray et al., 2013, Mitnitski et al., 2011).

Gray et al. ont observé que, dans une grande population de personnes âgées âge ≥ 65 ans, la fragilité était associée à 2,57 fois un risque accru de démences autres que la maladie d'Alzheimer, même s'il n'a été observé aucune association entre fragilité et toutes causes de démence ou maladie d'Alzheimer (Gray et al., 2013). Les constatations de cette étude ont



semé le doute et ont suggéré que le phénotype de Fried ne peut pas être prédictif de démences. Jusqu'à présent, aucune étude n'a permis de clarifier le lien causal entre la fragilité physique et le déclin cognitif et il reste beaucoup à faire dans ce domaine.

En revanche partant des constats essentiellement cliniques de la plateforme de la fragilité de Toulouse, Kelaiditi et al, ont essayé d'apporter une définition consensuelle sur un panel d'experts (Kelaiditi et al., 2013) comme suit :

La fragilité cognitive est une manifestation clinique hétérogène caractérisée par la présence simultanée des deux fragilités physique et cognitive. En particulier, les principaux facteurs définissant un tel état comprennent :

- La présence de la fragilité physique avec un déficit cognitif (CDR = 0,5)
- Exclusion de la maladie d'Alzheimer ou d'autres démences.

Cette définition apporte trois concepts importants :

- La fragilité cognitive représente une baisse des réserves neuronales différente du déclin physiologique observé au cours du vieillissement normal
- Ce concept représente un élément précurseur des maladies neurodégénératives
- Le déclin cognitif est lié à un domaine physique et non pas la présence concomitante de maladie neurologique.

Cependant, cette nouvelle entité reste très débattue pour plusieurs raisons:

- Il n'y a aucune étude qui jusqu'à présent permet de faire la liaison entre la fragilité et la démence Alzheimer vu sa prévalence par rapport aux autres troubles cognitifs
- Pour qu'elle soit une vraie entité clinique, il faudra qu'elle ait des bases physiopathologiques claires, des bases sur le pronostique ainsi qu'une thérapeutique et une prise en charge bien codifiées.
- Une vraie entité clinique doit avoir une utilité en santé publique et en matière de dépistage en population générale pour éviter les effets adverses négatifs: En tout les cas, cela n'apparaît pas le cas actuellement et beaucoup d'efforts restent à fournir pour que la fragilité cognitive voit le jour en tant qu'une facette importante de la fragilité



I-D-5 LA DEPRESSION ET LES FACTEURS SOCIAUX

Une question controversée est la mesure dans laquelle les facteurs psychologiques et thymiques sont des facteurs prédictifs de la fragilité, ou si le syndrome de fragilité comprend des composantes psychologiques et dépressives. Dans les études empiriques, le repli social, mesuré par le nombre de rôles et les interactions vécues par un individu, a été associé à des marqueurs et des conséquences de la fragilité tels que le déclin cognitif (Fried et al., 1998), d'invalidité (Mendes de Leon et al., 1999) et des limitations fonctionnelles.

La dépression a été liée à l'atrophie de l'hippocampe et au déclin cognitif léger (MCI) (Panza et al., 2010) ainsi que l'apparition ou l'aggravation de la fragilité physique chez les personnes âgées.

Avec le repli social, la capacité des individus à mobiliser des ressources nécessaires est limitée. En ce sens, ces composantes peuvent être conceptualisées comme une composante du syndrome de fragilité.

I-E OUTILS DE DIAGNOSTIC DE LA FRAGILITE

Plusieurs outils ont répondu à la question délicate concernant la mesure pratique d'un concept théorique de plus en plus consensuel actuellement (annexe 1). Ses critères opérationnels sont sensés normalement être capables de mesurer la fragilité combinant rapidité de passation, validité, reproductibilité, spécificité, sensibilité au changement dans le temps et aux interventions, prédiction des événements péjoratifs et surtout stabilité dans des populations différentes (cardiaques, cancéreux, patients à domicile, en EHPAD...).

Deux grandes écoles sont reconnues actuellement : le modèle phénotypique de Fried et le modèle multi-domaine de Rockwood.

Le modèle de Linda Fried (Fried et al., 2001) (annexe 2) a été développé sur la mesure des performances physiques essentiellement. Il a la particularité d'être indépendant des comorbidités et précède l'entrée dans la dépendance. Il définit de façon numérique la présence ou pas de patient fragile. Cet outil combine cinq critères opérationnels (perte involontaire de poids, diminution de la vitesse de marche, faiblesse musculaire, fatigue et diminution de l'activité physique) et définit trois populations : Robuste (0 critère) / Pré-fragile (1 ou 2 critères) / Fragile (≥ 3 critères). C'est le gold standard permettant le diagnostic de la fragilité selon le modèle de Fried. Il permet la sélection d'une population homogène à risque d'évolution vers la survenue de chutes (RR = 1,29), de perte d'autonomie (RR = 1,8), d'hospitalisation (RR = 1,29) et de décès (RR = 2,24) à 3 ans. Cependant ces critères sont difficiles à appréhender en pratique courante nécessitant des instruments comme un dynamomètre et la mesure d'une vitesse de marche sur 4 mètres.



Le modèle multi-domaine développé par Rockwood (Rockwood et al., 2005) (annexe 3) repose sur une approche cumulative des pathologies et des dépendances définissant le syndrome de fragilité. Il liste les différents items de l'évaluation gériatrique (comorbidités, cognition, nutrition, dépendance, performances fonctionnelles, données sociales) et définit un index de déficits cumulatifs (nombre d'items déficients/ total des items recensés). En effet, pour Rockwood la fragilité n'est pas un état dichotomique (robuste/fragile) mais le résultat d'une accumulation de déficiences, de pathologies et de handicaps évalués par l'évaluation gériatrique approfondie. L'index de fragilité est donc une façon synthétique de représenter les résultats de la somme des déficiences relevées à la suite d'une évaluation gériatrique approfondie. Il intègre tous les domaines d'une personne.

Cet index a l'intérêt d'être une variable continue et peut rendre compte de la sévérité de la fragilité et d'une sensibilité au changement dans le temps. Il peut rendre compte de la fragilité dans toutes les populations gériatriques (ambulatoires, EHPAD, chirurgie, cancers...).

Cependant, ses performances psychométriques ne sont pas meilleures que les critères de Fried qui restent très utilisés en clinique et en recherche (Tableau 1).

Tableau 1 : Differences entre le phénotype de Fried et l'Index de Rockwood.

(Cesari et al. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. Age Ageing 2014)

Phénotype de Fried	Index de Rockwood
Signes et symptômes	Maladies, ADL, résultats d'évaluation clinique
Possible avant évaluation clinique	Faisable uniquement après évaluation gériatrique
Variables catégorielles	Variables continues
Critères prédéfinis	Critères non spécifiés
Fragilité comme précurseur de handicap	Fragilité comme accumulation de déficits
Résultats interprétables seulement chez les personnes encore fonctionnelles	Résultats interprétables chez tout sujet indépendamment de son âge ou de son état fonctionnel



Le Collège royal des médecins et la Société française de gériatrie et de gérontologie (SFGG) préconisent le dépistage de la fragilité chez les personnes âgées. Des tests rapides de dépistage simples ont été développés et validés pour permettre aux médecins de reconnaître rapidement les personnes fragiles. Il existe 27 outils de dépistage de la fragilité actuellement. La plupart de ces tests ont été établis à partir du phénotype de Fried car simple à réaliser. Seulement 7 échelles ont été analysées sur leur fiabilité parmi les 27 échelles et aucune n'a été entièrement validée sur tous les paramètres (Bouillon et al., 2013). Il faut noter également que le phénotype de Fried n'a jamais été testé sur sa fiabilité, comme pour l'Index de fragilité de Rockwood testé dans une seule étude avec des performances peu fiables (Bouillon et al., 2013). Cependant, ces échelles étudiées dans une même population ont montré la même performance, comparées entre elles pour prédire la mortalité et la perte d'autonomie (Theou et al., 2013, Woo et al., 2012) (Phénotype de Fried, Index de fragilité de Rockwood, FRAIL (annexe 4), Tilburg Frailty Indicator, Groningen (annexe 5), Edmonton scales (annexe 6).

En ce qui concerne l'évaluation des performances fonctionnelles, plusieurs paramètres sont bien validés dans la littérature. La vitesse de marche sur 6 minutes, sur 400 m (endurance +++), sur 10 m, sur 6 m, sur 4 m (performance). La réduction de la distance a permis une faisabilité bien acceptée en cabinet par le médecin généraliste. L'intérêt de ce test est sa simplicité, son temps de passation (moins d'une minute), sa robustesse à prédire de nombreux événements indésirables (Abellan van Kan et al., 2009).

Le Short Physical Performance Battery (SPPB) (annexe 4) : C'est une échelle de performance fonctionnelle combinant 3 tests : un test d'équilibre, une vitesse de marche sur 4 mètres et une mesure de la force et de l'endurance des membres inférieurs par une épreuve de lever de chaise chronométré. Il est coté sur 12 points. C'est le score de performance physique le mieux validé (34 études) avec une excellente fiabilité (validité interne et réponse au changement). Il a une prédiction du risque de perte d'autonomie, d'institutionnalisation ou de décès.

Pour les échelles avec des évaluations multi-domaines, la construction de ces outils (Frailty Index, Comprehensive Geriatric Assessment, Clinical Global Impression of Change in Physical Frailty, Groningen Frailty instrument...) s'oppose au modèle de Fried qui ne considère que l'évaluation physique et fonctionnelle. Ces outils tiennent compte de domaines évalués dans l'évaluation gériatrique standardisée qui ont montré leur capacité à prédire des événements indésirables (cognition, dépression, dépendance pré-existante, isolement



social). Ces outils ciblent donc une population plus large et prédisent avec plus de probabilité la survenue des événements indésirables (Sourial et al., 2013).

The Gérontopole Frailty Screening Tool (annexe 4). Le gérontopole de Toulouse a élaboré une grille de repérage de la fragilité réalisable en ville et qui associe aux quatre questions dérivées des critères de Fried, l'exploration de la composante sociale (de vivre seul), la notion de troubles mnésiques et l'impression subjective du médecin que le sujet est fragile. Sa sensibilité à repérer les patients fragiles positifs est de 83 % et sa spécificité de 90 %. Ce questionnaire a été considéré comme une référence pour le repérage de la fragilité en pratique de ville par la SFGG et l'HAS.

The Study of Osteoporotic Fractures (SOF) (annexe 4) vise à simplifier la définition proposée par Fried (Ensrud et al., 2008). Ce nouvel instrument de dépistage définit la fragilité par la présence d'au moins deux de trois critères, y compris la perte de poids involontaire, l'incapacité de se lever d'une chaise et l'épuisement (Yesavage et al., 1982).

Quel est le meilleur outil pour évaluer la fragilité ?

Chacun a des spécificités fonction de l'usage fait. Ces outils restent très fiables pour prédire des événements indésirables et donc des sujets à risque de dépendance. Le modèle de Fried reste le plus abouti car il est sous-tendu par une approche physiopathologique et permet de définir une population cible à risque de perte d'autonomie sur laquelle il faut agir. Le modèle de Rockwood ne pourra venir que par la suite en complément d'une évaluation gériatrique standardisé.

I-F EST CE QUE LE SYNDROME DE FRAGILITE EST REVERSIBLE ?

Plusieurs études ont démontré l'intérêt d'inverser ou de repousser l'entrée dans la fragilité grâce à l'évaluation gériatrique approfondie. C'est dire encore que la fragilité reste intéressante par rapport à l'incapacité qui elle est peu ou pas réversible.

Les personnes âgées fragiles hospitalisées faisant l'objet d'une évaluation gériatrique standardisée sont plus susceptibles de retourner à domicile, moins susceptibles de subir un déclin cognitif ou fonctionnel et ont une plus faible mortalité à l'hôpital (Ellis et al., 2011).

Les interventions complexes basées sur cette évaluation faite aux personnes âgées en ambulatoire peuvent augmenter la probabilité de maintien au domicile, principalement par une réduction des besoins de soins à domicile et d'hospitalisation et par une réduction du taux des chutes (Beswick et al., 2008, Stuck et al., 2002). En revanche, les patients qui sont les plus fragiles semblent recevoir moins de bénéfice (Beswick et al., 2008).



Les premières démonstrations par deux études randomisées et contrôlées ont été publiées en 2002. Toutes les 2 comparaient des personnes de plus de 75 ans fragiles bénéficiant soit de programmes d'activité physique (exercices de flexibilité, d'équilibre, et de résistance) soit des programmes d'éducation physique (9 et 12 mois). Dans les 2 cas, il y avait une nette amélioration fonctionnelle des personnes souffrant de fragilité légère mais non chez ceux souffrant de fragilité sévère (Binder et al., 2002, Gill et al., 2002)

Ensuite l'étude SHARE a suivi sans intervention 15.566 participants et a démontré que les états de pré-fragilité et de fragilité sont réversibles. Entre 2006 et 2011, 51,4% des pré-fragiles sont restés stables, 32,4% sont redevenus robustes alors que 11,6% étaient devenus fragiles/dépendants et 4,6% étaient morts. La même observation est faite pour les fragiles qui retournent à l'état de pré-fragiles dans 31,9% des cas et à celui de robuste dans 7% des cas (Borrat-Besson et al., 2013).

En 2011, une méta-analyse de 17 études interventionnelles randomisées et contrôlées pour lutter contre la fragilité, conduites contre placebo a été publiée. Onze études sur l'activité physique régulière pendant 4 à 52 semaines démontrent une augmentation de la force, de la vitesse de marche et de l'équilibre. Quatre études de 7 à 14 semaines, associant activité physique et supplément en micronutriments montraient l'augmentation de la force, de l'équilibre et du statut nutritionnel (Heuberger et al., 2011).

Quid des agents pharmacologiques. A noter qu'aucune étude publiée dans la littérature n'a traité du rôle des analgésiques dans la survenue de la fragilité. En revanche beaucoup d'autres agents ont été testés avec des résultats décevants pour le moment.

En effet, seulement quelques agents pharmacologiques ont été étudiés dans la fragilité. Le rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) a été démontré pour améliorer la structure et la fonction biochimique du muscle squelettique (Schaufelberger et al., 1996) et il est prouvé que les IEC peuvent freiner ou ralentir la baisse de la force musculaire chez les personnes âgées (Onder et al., 2002) et améliorer la capacité et la qualité de vie et l'exercice (Sumukadas et al., 2007). La testostérone améliore la force musculaire, mais augmente également défavorablement les résultats cardiovasculaires et respiratoires (Basaria et al., 2010). L'IGF-1 a des effets directs sur les muscles squelettiques (Walston et al., 2006), mais l'IGF-1 ne semble pas améliorer la force musculaire ou la densité osseuse chez les femmes âgées en bonne santé (Friedlander et al., 2001). Les niveaux de vitamine D faible ont été associés à la fragilité (Puts et al., 2005). Cette dernière semble améliorer la fonction neuromusculaire (Wicherts et al., 2007). Sa prescription pour les personnes âgées qui sont



déficientes peut réduire la fréquence des chutes (Gillespie et al., 2009). Ainsi l'utilisation du calcium / suppléments de vitamine D pour les personnes âgées en soins de longue durée peut réduire les fractures (Avenell et al., 2009), mais son utilisation en général comme traitement pour la fragilité demeure controversée (Campbell et al., 2009).



PARTIE II : DOULEUR CHRONIQUE ET FRAGILITE

II-A INTRODUCTION

La douleur chronique est très prévalente chez les personnes âgées en dehors de la douleur cancérologique (Gill et al., 2010, Abdulla et al., 2013), avec un impact considérable sur l'état de santé, le pronostic fonctionnel, et des coûts supplémentaires pour la santé publique (Fried et al., 2004, Thomas et al., 2007, Cavalieri et al., 2002, Patel et al., 2011). De ce fait, les personnes âgées restent de grands consommateurs de médicaments essentiellement les analgésiques. La littérature relate la douleur chronique comme étant une maladie à part entière avec sa complexité multi-système et ses composantes physiques mais aussi psychologiques, cognitives et comportementales. Ses répercussions cliniques comme la sensation de fatigue, le déficit de mobilité ainsi que la perte de poids rappellent bien le possible miméorphisme avec le modèle opérationnel de Fried.

En effet, l'évaluation de la douleur chronique peut être associée de façon indépendante à la fragilité par rapport à des personnes pré-fragiles. Les résultats soutiennent l'idée proposée d'une « homéosténose » de la douleur, dans laquelle la présence de la douleur chronique réduit les réserves physiologiques et prédispose au développement de la fragilité (Shega et al., 2012).

Bien que toutes les études ne permettent pas d'établir la causalité, les données suggèrent que la présence de la douleur chronique non cancéreuse (DCNC) contribue de manière significative au développement de la fragilité. Une justification plausible est que la DCNC, étant donné sa nature multidimensionnelle, simultanément impacte de multiples systèmes physiologiques, diminue les réserves, et diminue la capacité à maintenir l'homéostasie conduisant à l'homéosténose. Un tel état de vulnérabilité au stress augmente par la suite la probabilité de développer et / ou accélérer fragilité.

Ceci pourrait représenter un cercle vicieux entre DCNC et fragilité. De ce fait, la question intéressante était : la DCNC pourrait-elle être liée ou déterminante dans l'accélération du processus du vieillissement ? En d'autres termes, pourrait-elle représenter un des « primum movens » de l'histoire naturelle de la fragilité ?

A travers ce travail, nous avons exploré les bases biologiques que partagent les deux entités ainsi que la réelle relation à travers un projet prospectif ancillaire sur une cohorte du CHU de Limoges. En admettant que la DCNC est un facteur de risque de fragilité, cette maladie représenterait une cible potentielle pour les interventions visant à inverser l'état de fragilité à travers les analgésiques.



II-B REVUE DE LA LITTÉRATURE CONCERNANT LA DOULEUR EN GERIATRIE ET SA RELATION AVEC LA FRAGILITE

La douleur est une expérience universelle, mais unique à chaque individu. À travers la durée de vie, la douleur aiguë et chronique, est l'une des raisons les plus fréquentes de visites chez le médecin, parmi les raisons les plus courantes pour la prise de médicaments, et une cause majeure d'incapacité de travail. La DCNC affecte le fonctionnement physique et mental, la qualité de vie et la productivité. Elle impose un lourd fardeau financier sur les personnes touchées, ainsi que leurs familles, leurs employeurs, leurs environnements, leurs communautés et le système dans son ensemble. Le coût économique annuel de la douleur chronique chez les adultes, y compris les dépenses de soins de santé et la perte de productivité, était de 560-630 milliards de dollars aux USA en 2008.

The International Association for the Study of Pain (IASP) a publié sa définition largement acceptée de la douleur en 1994 « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en termes d'un tel dommage » (http://www.iasppain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Definitions&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=1728#Pain).

La sensation de douleur, sa transmission, sa modulation, ainsi que son évaluation sont des fonctions du système nerveux périphérique et central, soit secondaires à une lésion soit liées à un dysfonctionnement du système nociceptif. Une meilleure compréhension des nombreux changements physiologiques et psychologiques qui se produisent chez les personnes souffrant de DCNC a incité l'IASP et de nombreux experts de la douleur à considérer que, dans de nombreux cas, la DCNC est une maladie à part entière (EFIC (European Federation of IASP Chapters) EFIC's declaration on chronic pain as a major health problem, a disease in its own right. 2001. [accessed December 17, 2010]. <http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Home&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=2915>).

II-B-1 POURQUOI LA DOULEUR EST PEU DEPISTEE CHEZ LES PERSONNES AGEES ?

Les personnes âgées souffrant de DCNC ne sont pas simplement une version chronologiquement antérieure de patients plus jeunes souffrant de douleur. L'incapacité liée à la DCNC chez les personnes âgées peut être entraînée par la notion de « douleur homéosténosique » qui est une diminution de la capacité à répondre efficacement au stress induit par les troubles de nociception. Certaines des comorbidités liées au vieillissement et qui peuvent contribuer à la « **douleur homéosténosique** » incluent des déficiences



physiques, cognitives et émotionnelles, soit une sensibilité accrue aux stimuli douloureux du SNC, des comorbidités somatiques et psychologiques, une pharmacocinétique et pharmacodynamique modifiées, et l'isolement social (Karp et al., 2008). Une distinction essentielle entre les personnes âgées et les jeunes souffrant de douleur chronique réside dans les changements liés au vieillissement pathologique au niveau du cerveau.

L'évaluation de la douleur, première étape de la prise en charge d'un état douloureux, fait appel à la même stratégie que chez le sujet plus jeune mais avec quelques spécificités, liées davantage aux pathologies associées au vieillissement (âge fonctionnel) qu'à l'âge réel. Les atteintes sensorielles (ouïe, vue), les pathologies touchant la cognition (AVC, Parkinson, démences, dont la maladie d'Alzheimer qui voit augmenter sa prévalence, les traitements sédatifs) vont altérer les capacités relationnelles. Si les troubles cognitifs interfèrent avec l'expression verbale de la douleur, ils modifient aussi la perception douloureuse, mais peu le comportement douloureux. En ce qui concerne le retentissement émotionnel, fonctionnel et comportemental, dans le modèle multidimensionnel de la douleur, il faudra faire la part des choses entre les conséquences des maladies sous jacentes et l'état douloureux.

II-B-2 QUELLES SONT LES CARACTERISTIQUES DE LA DOULEUR DE LA PERSONNE AGEE AFIN D'ADAPTER LES MEILLEURS OUTILS D'EVALUATION ?

La seule cohorte Française prospective (S.AGES) concernant la prise en charge de la douleur chronique chez des patients ≥ 65 ans a bien présenté les caractéristiques suivantes (Bertin et al., 2013) :

Cette cohorte, composée de 72% de femmes, de même une grande proportion de patients vivant seuls (43%), comme précédemment observé dans une cohorte finlandaise de patients ambulatoires d'âge supérieur à 65 ans dans une cohorte plus âgée d'Amérique du Nord (LSOA des personnes de plus de 70 ans vivant à la maison avec une moyenne d'âge similaire à S.AGES, il a été également constaté la même proportion élevée de personnes vivant seules à la maison (36%) avec des scores d'autonomie comparables (ADL et IADL).

La plupart des cas de douleur chronique étaient mécaniques et le principal diagnostic était de l'arthrose. Ceci est cohérent avec les données de la littérature qui mentionne la douleur musculo-squelettique comme principale cause de la douleur chronique non cancéreuse chez les patients âgés (Perrot et al., 2006). Dans la cohorte S.AGES, un peu plus de la moitié des patients ont décrit leur douleur comme chronique. Ces données sont cohérentes avec les résultats de l'enquête européenne (Breivik et al., 2006) réalisée en 2003 dans 15 pays pour les patients de plus de 18 ans souffrant de douleur chronique modérée ou sévère (supérieur ou égal à 5 sur une échelle numérique) (tableau 2).



Tableau 2 : Les caractéristiques de la douleur chronique.

(Bertin P, Becquemont L, Corruble E, Derumeaux G, Pinget M, Forette F for the S.AGES Investigators. The therapeutic management of chronic pain in ambulatory care patients aged 65 and above in France : The S.AGES cohort. Baseline ta. J Nutr Health Aging. 2013)

	Total	65-75	>75	
Number of evaluable patients	N	1379	448	931
Type				
	Mechanical	1209 (88.2%)	384 (86.5%)	825 (89.0%)
	Inflammatory	357 (26.0%)	133 (30.0%)	224 (24.2%)
	Neuropathic	194 (14.2%)	69 (15.5%)	125 (13.5%)
	Missing data	8 (0.6%)	4 (0.9%)	4 (0.4%)
Evolution				
	Permanent	364 (26.6%)	108 (24.4%)	256 (27.7%)
	Intermittent	330 (24.1%)	95 (21.5%)	235 (25.4%)
	Permanent + paroxysmal	418 (30.6%)	136 (30.8%)	282 (30.5%)
	Intermittent+ paroxysmal	255 (18.7%)	103 (23.3%)	152 (16.4%)
	Missing data	12 (0.8%)	6 (1.3%)	6 (0.6%)
Topography				
	Skull	85 (6.2%)	29 (6.5%)	56 (6.0%)
	Upper limbs	590 (43.0%)	188 (42.3%)	402 (43.4%)
	Lower limbs	1068 (77.9%)	340 (76.6%)	728 (78.5%)
	Spinal	965 (70.4%)	306 (68.9%)	659 (71.1%)
	Other	92 (6.7%)	35 (7.9%)	57 (6.1%)
	Missing data	8 (0.6%)	4 (0.9%)	4 (0.4%)
Diagnosis				
	Others	131 (9.5%)	53 (11.8%)	78 (8.4%)
	Cancer or metastases	7 (0.5%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)
	Limb osteoarthritis	913 (66.5%)	276 (61.6%)	637 (68.9%)
	Common back pain	822 (59.8%)	254 (56.8%)	568 (61.2%)
	Fractures/vertebral disorders	221 (16.1%)	56 (12.5%)	165 (17.8%)
	Migraine/Facial algias	44 (3.2%)	18 (4.0%)	26 (2.8%)
	Shingles/PHN DL	16 (1.2%)	4 (0.9%)	12 (1.3%)
	DL post-stroke	10 (0.7%)	5 (1.1%)	5 (0.5%)
	Inflammatory arthritis	171 (12.4%)	59 (13.2%)	112 (12.1%)
	Peripheral neuropathy	133 (9.7%)	47 (10.5%)	86 (9.3%)
	Psychogenic pain	67 (4.9%)	25 (5.6%)	42 (4.5%)
	Missing data	3 (0.2%)	0 (0.0%)	3 (0.3%)

L'évaluation de la douleur chez le sujet âgé est complexe, elle répond aux exigences de l'évaluation globale d'un sujet âgé. Cette stratégie repose sur des recommandations internationales ayant pour but de pratiquer une évaluation systématique et répétée par des outils, qui ont certes tous des limites mais qui sont un support essentiel de communication. Les outils d'auto-évaluation seront privilégiés en première intention, même chez le patient souffrant de démence, et seront dans tous les cas intégrés à une approche incluant une hétéro-évaluation pluri-professionnelle et pluridimensionnelle de la situation douloureuse, y compris l'avis de la famille. Cette démarche s'avère indispensable afin de ne pas sous-estimer la douleur dans la population âgée et pour mener un plan antalgique personnalisé et adapté.

Les outils de la douleur sont ceux validés par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans les recommandations publiées en 1999 chez l'adulte douloureux chronique et celles de 2000



pour les patients âgés ayant des troubles de la communication verbale c'est-à-dire incapables d'utiliser les outils d'auto-évaluation.

II.B.2.a LES ECHELLES D'AUTO-EVALUATION

Plusieurs échelles existent : L'Echelle Visuelle Numérique (EVA) avec sa variante l'EVA colorimétrique. L'Echelle Verbale Numérique (EVN) où le patient donne une note de 0 à 10 (ou 100). L'Echelle Verbale simple (EVS) où le patient choisit le mot qui correspond le mieux à l'intensité de sa douleur parmi 5 niveaux. La dernière étant l'échelle des planches de visages.

Les études observationnelles conduites chez des sujets âgés montrent que l'avancée en âge s'accompagne d'une plus grande difficulté d'utilisation et que le score de réponse diffère significativement entre les différentes échelles avec une nette supériorité pour l'EVS (Chibnall et al., 2001, Closs et al., 2004). En comparaison avec les résultats obtenus dans une population d'adultes jeunes, le taux de réussite reste très inférieur notamment pour l'EVA : EVA 58 %, EVS 74 % chez les sujets âgés versus 89 - 90 % et 96 -100 % chez les sujets jeunes.

L'EVA, l'EN, l'EVS et les planches de visages ont été validés en gériatrie chez les patients aux fonctions cognitives intactes ou ayant des troubles cognitifs modérés (MMSE \geq 18 par consensus d'experts (Hadjistavropoulos et al., 2007). L'EVS présente le plus faible taux d'échec lors de son utilisation chez les personnes âgées et est d'ailleurs largement plébiscitée dans cette population. Cette supériorité est probablement en rapport avec le fait que l'EVS utilise des mots et concepts familiers, contrairement à l'EVA.

Le Questionnaire Douleur Saint Antoine (QDSA), traduction en Français du MacGill Pain Questionnaire, est très long mais sa forme abrégée ne comprend que 15 mots descripteurs ; il est à considérer comme une information séparée et on ne peut établir de score global. Il a laissé place depuis quelques années au questionnaire DN4 (Bouharissa et al., 2005) plus simple et rapide de passation permettant une orientation diagnostique pour faciliter la reconnaissance des douleurs neuropathiques. Les questionnaires multidimensionnels de type MPI (Multi dimensional Pain Inventory) ne sont pas utilisés en pratique gériatrique courante mais sont réservés aux consultations spécialisées (consultation douleur spécialisée, consultation de rhumatologie...) seulement chez les personnes lucides et communicantes.

L'appréciation du retentissement de la douleur sur l'état de santé et sur les capacités fonctionnelles de la personne âgée hospitalisée (en hospitalisation de jour ou classique) est



effectuée, comme recommandé dans toute situation pathologique en gériatrie, par l'Évaluation Gériatrique Standardisée (EGS).

L'utilisation d'un questionnaire de qualité de vie en lien avec la douleur est légitime mais plutôt réservée aux études cliniques et aux protocoles de recherche chez les sujets aux fonctions cognitives préservées.

La douleur chronique est associée à une modification émotionnelle qui peut aboutir à une dépression. Avec la douleur, il faut savoir dépister la dépression, souvent atypique chez le sujet âgé : dépression hostile, dépression masquée. On interroge habituellement le malade sur les quatre critères de la forme abrégée de la Geriatric Depression Scale, la mini GDS. Il est cependant difficile de différencier une dépression réactionnelle à la douleur chronique d'une dépression pré-existante (éventuellement aggravée par la douleur) d'où l'idée de test thérapeutique pour préciser le tableau clinique.

II.B.2.b LES ECHELLES D'HETERO-EVALUATION

Dès les années 1990, des échelles d'hétéro-évaluation ont été élaborées pour pallier les difficultés de dépistage et de prise en charge de la douleur du sujet âgé notamment en cas de démence. La plupart de ces échelles sont en langue anglaise et n'ont démontré que de modestes qualités psychométriques y compris celles retenues par les auteurs (tableau 3).



Tableau 3 : Les différentes échelles d'hétéro-évaluation élaborées dans la littérature avec le nombre de dimensions comportementales étudiées d'après l'AGS*, le nombre d'items, leur principe de cotation et l'appréciation proposée par deux auteurs Herr ** et Zwakhalen ***

AGS* : American Geriatrics Society Panel on Persistent Pain in Older Persons. Clinical practice guidelines : the management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc. 2002

** Herr K, Bjoro K, Decker S. Tools for assessment of pain in nonverbal older adults with dementia : a state-of-the-science review. J Pain Symptom Manage. 2006; 31:170–192

*** Zwakhalen S, Hamers JP, AbuSaad H et al. Pain in elderly people with severe dementia : a systematic review of behavioural pain assessment tools. BMC Geriatr. 2006 ; 27:3–17

Échelles d'hétéro-évaluation dans la littérature	AGS	Nombre catégories	Nombre Items	Cotation	Note/15	Note/20
NOPPAIN	3/6	4	6	multiple	11	5
PADE	5/6	3	24	multiple	6	10
PAINAD	3/6	-	5	0 - 2	7	11
ABBEY	6/6	-	6	0 - 3	5	10
CNPI	3/6	2	6	0 - 1	8	7
DS-DAT	3/6	-	9	0 - 3	12	
ADD	6/6	5	42	0 - 1	9	
PACSLAC* ⁽²⁰⁾	6/6	4	60	0 - 1	8	11
DOLOPLUS* ^o	5/6	3	10	0 - 3	8	11
ECPA* ^o	5/6	2	8	0 - 4	-	11
ECS*	5/6	-	10	multiple	-	4

*Échelles en version française
^o Échelles retenues par la Haute Autorité de Santé

Cinq échelles existent en langue française DOLOPLUS, ECPA-2, ALGOPLUS, ECS et PACSLAC. La Haute Autorité de Santé n'a pour l'instant retenu que deux de ces échelles, ECPA-2 et DOLOPLUS.

La DOLOPLUS est une échelle de 10 items ayant une cotation de 0 à 3 représentative de l'intensité de la douleur et intégrant trois dimensions : Retentissement somatique : plaintes, positions antalgiques, protection de zones, mimique, sommeil ; Retentissement psychomoteur: toilette et/ou habillage - mouvements; Retentissement psychosocial : communication, vie sociale, troubles du comportement ; Le score seuil actuellement pour définir un état de douleur est de 5/30.

L'ECPA-2 (échelle comportementale pour personnes âgées) : Il s'agit d'une échelle organisée en deux parties : observation avant les soins : expressions du visage, positions



spontanées, mouvements, relation à autrui ; observation pendant les soins : anticipation anxieuse, réactions pendant la mobilisation, réactions pendant les soins portant sur la zone douloureuse, plaintes pendant les soins. Elle se présente sous la forme de 8 items cotés chacun de 0 à 4 selon l'intensité.

L'échelle canadienne PACSLAC (Pain Assesment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate) a été validée en français. Celle-ci, reprend les 60 items (réponse présent/absent) regroupés en quatre dimensions : expressions faciales ; activités et mouvements du corps ; comportements/personnalité/humeur ; autres.

En 2007, un groupe d'experts internationaux a publié des recommandations concernant la stratégie optimale de l'évaluation d'un sujet âgé qui a mal (Hadjistavropoulos et al., 2007). Ce consensus insiste particulièrement sur le couplage auto et hétéro-évaluation pour le repérage de la douleur, y compris chez la personne capable de s'autoévaluer. L'EVS et l'EN sont préférées à l'EVA classique. En cas de déficit cognitif léger à modéré le groupe d'experts laisse le choix entre l'échelle visuelle analogique colorimétrique, l'Échelle Verbale Numérique, ou l'Échelle Verbale simple. Pour l'hétéro-évaluation, il est conseillé d'utiliser Doloplus et PACSLAC.

Le meilleur outil à notre sens pour évaluer la douleur chez la personne âgée reste en matière de recherche clinique le Verbal Descriptor Scale (VDS). La douleur est évaluée en utilisant une échelle verbale de 5 points. La validité et la fiabilité du VDS ont été établies dans les deux populations cognitivement intacte et atteinte (AGS Panel 2002, Herr et al., 2004, Taylor et al., 2005). On demande aux participants, « Combien de douleur avez-vous eu au cours des 4 dernières semaines ? » Les catégories de réponse sont présentées sur une carte verticalement dans l'ordre croissant : 1 = aucun, 2 = très doux, 3 = modéré, 4 = sévère, et 5 = très sévère. Les participants choisissent la catégorie qui caractérise le mieux leur expérience de la douleur pendant cette période. Le VDS a été cité comme la mesure de la douleur préférée par les adultes plus âgés et affiche d'excellentes propriétés psychométriques avec une forte fiabilité inter-évaluateur, faible taux d'échec, de fortes corrélations avec d'autres échelles unidimensionnelles, et une forte cohérence interne (Herr et al., 2004).

II-B-3 EST CE QUE LA DOULEUR CHRONIQUE PARTAGE LES MEMES MARQUEURS CLINIQUES QUE LA FRAGILITE ?

Les conséquences multidimensionnelles de la douleur peuvent se chevaucher avec les



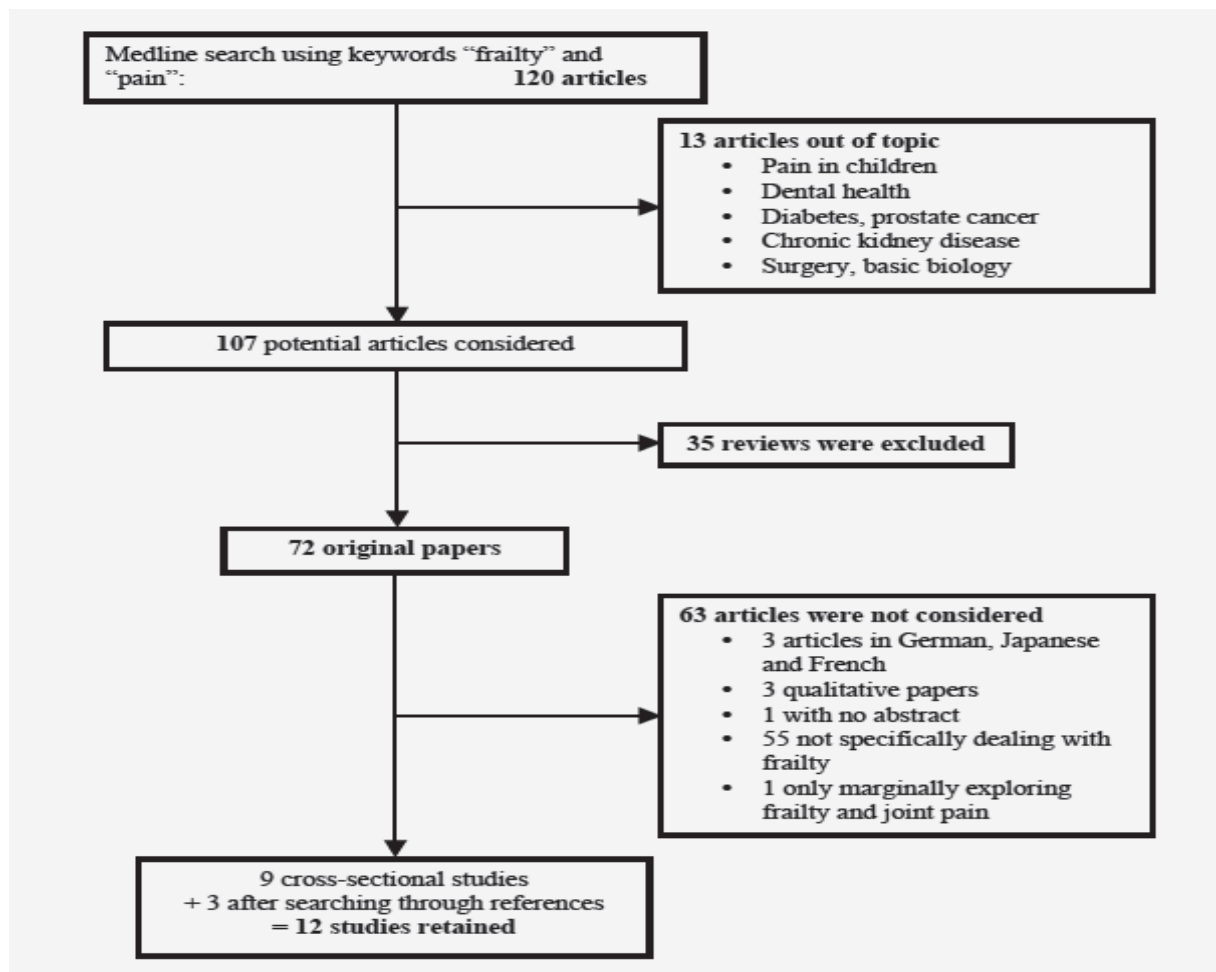
conséquences de l'état de fragilité déclenché par douleur. Par exemple, la douleur est étroitement associée à chacun des cinq critères du phénotype de la fragilité de Fried. La douleur chronique peut entraîner un épuisement invalidant (Whitson et al., 2011) et une diminution de l'activité physique (Patel et al., 2013, Dansie et al., 2014). Patel et al. (Patel et al., 2013) ont récemment montré que la douleur est associée à une diminution de la performance physique (par exemple, la force de préhension et la vitesse de la marche habituelle) dans une étude nationale représentative de personnes âgées aux États Unis. L'anorexie et la perte de l'appétit induits par la douleur sont fréquents chez les personnes âgées. En outre, les limitations cognitives, comportementales et sociales causées par la douleur, ne doivent pas être sous-estimées aussi dans la définition opérationnelle de l'état de fragilité.

Bien que la fragilité et la douleur comportent des mécanismes communs possiblement crédibles, les preuves d'une relation dans ce domaine sont encore clairsemées et rares. Afin de donner un aperçu de ce champ encore partiellement exploré (ie, relation entre la fragilité et la douleur), nous avons effectué une recherche dans Medline, en utilisant le mots clés "fragilité" et "douleur" entre 1989 et 2014. 120 études toutes transversales ont été trouvées avec comme finalité seulement 12 études remplissant les critères de recherche qui ont été gardées. **Toutes les études ont trouvé un lien positif entre la douleur et la fragilité** par rapport aux patients non fragiles. L'âge moyen d'inclusion de différentes études dépasse les 75 ans (figure 15).



Figure 15 : Diagramme des articles sélectionnés dans MedLine de la relation entre la douleur persistante et la fragilité.

(Nessighaoui H et al., Frailty and pain : two related conditions. J Frailty Aging 2015 ;4(3) :144-148)



Des études longitudinales qui traitent de la douleur et la fragilité sont rares. Une étude intéressante en 2015 qui a traité de la relation entre la fibromyalgie et la fragilité (Wade et al., 2015). Cette cohorte de 2736 hommes vivant à domicile avec un âge entre 40 et 79 ans : European Male Ageing Study (EMAS) a mesuré la douleur de la fibromyalgie selon les critères de l’American College of Rheumatology ainsi que la fragilité par les critères de Rockwood. La dépression a été également mesurée. Le suivi des patients était de 4,3 années. Les personnes souffrant de douleur au départ avaient 70% de plus d’Index de fragilité de Rockwood dans le suivi et cela même après ajustement pour la dépression, le poids et la cigarette.

Néanmoins cette étude a des limites car elle a été adressée uniquement aux hommes chez qui la tendance à la fragilité est un plus prévalente que chez les femmes. L’évaluation de la douleur de la fibromyalgie nous questionne car la composante thymique est importante dans



cette entité créant ainsi des facteurs confondants comme la dépression. Le choix d'un outil d'évaluation comme l'Index de fragilité de Rockwood nous questionne aussi car il ne porte sur aucune justification. Pourquoi ne pas utiliser le phénotype de Fried plus facilement en ambulatoire ? Un des critères de la fragilité selon Fried : 'La fatigue', qui prête à confusion avec la dépression et par conséquent était-il le choix des auteurs de cette étude d'éviter un facteur confondant ? même si l'ajustement a été fait avec la dépression par la suite ?

Une explication plausible est que la douleur chronique, étant donné sa nature multidimensionnelle, impacte simultanément de multiples systèmes physiologiques, diminue les réserves, et diminue la capacité à maintenir l'homéostasie conduisant à l'homéosténose décrite plus haut. Un tel état de vulnérabilité au stress augmente par la suite la probabilité de développer et / ou d'accélérer l'émergence de la fragilité

II-B-4 QUE PARTAGENT LA DOULEUR ET LA FRAGILITE SUR LE PLAN BIOLOGIQUE ALORS ?

II.B.4.a CHANGEMENT DU SYSTEME SOMATO-SENSORIEL CHEZ LES PERSONNES AGEES

La perte de structure et de fonction des nerfs périphériques implique principalement des fibres A δ (Kemp et al., 2014). Dans le système nerveux central (SNC), l'âge spécifiquement affecte les réponses à la stimulation nociceptive provoquée par la chaleur dans le cortex insulaire moyen et le cortex somatosensoriel primaire (Tseng et al., 2013). En conséquence, le seuil de la douleur, qui est la capacité de la Somesthésie de reconnaître et de traiter un stimulus douloureux, augmente avec l'âge - en particulier chez les femmes (Lautenbacher et al., 2005, Lautenbacher et al., 2012). L'imagerie cérébrale fonctionnelle de la matrice douleur révèle une diminution parallèle de la propagation et l'ampleur de l'activation du cerveau en réponse à des stimuli douloureux aigus chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes (Cole et al., 2010). Par conséquent, comme avec d'autres fonctions sensorielles comme la vision et de l'audition, le vieillissement est accompagné également d'une diminution de la capacité de détecter des signaux nocifs pour le corps comme la chaleur par exemple.

Le seuil de la douleur augmente avec l'âge alors que le seuil de tolérance à la douleur diminue généralement avec l'âge. Ces altérations peuvent être liées à une dégénérescence progressive des fibres A δ , une capacité inhibitrice inférieure et une facilitation du processus de la douleur (Edwards et al., 2003, Riley et al., 2010, Naugle et al., 2013)



II.B.4.b ROLE DES CELLULES GLIALES ET MASTOCYTES

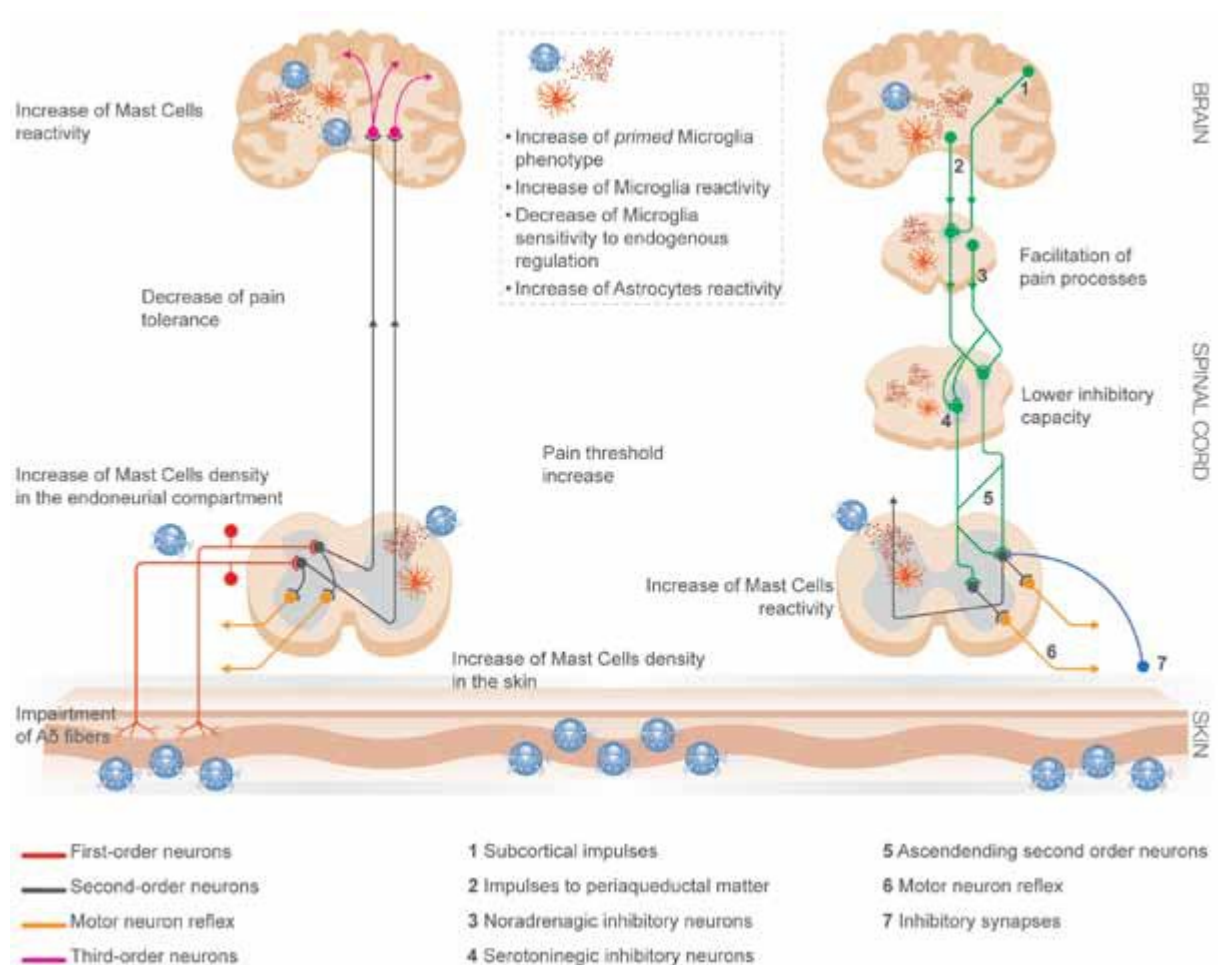
La réponse de la microglie amorcée à un stimulus est plus intense, avec une production plus robuste de cytokines pro-inflammatoires durant une période prolongée (Boche D et al., 2013). Les microglies âgées sont amorcées pour être activées et deviennent résistantes et ainsi échappent à toute régulation. De ce fait, elles deviennent sensible aux stimuli qui induisent leur activation et insensibles aux systèmes endogènes de régulation homéostatique (Norden et al., 2013) (Figure 16).

Encore plus intéressant, les microglies amorcées dans la moelle épinière et les noyaux thalamiques de la douleur, à la suite d'une réaction excessive à des stimuli douloureux périphériques, facilitent l'apparition de la douleur chronique et / ou neuropathique (Zhang et al., 2014). Lorsqu'elles sont sensibilisées, elles peuvent également favoriser l'apparition de la douleur en l'absence de stimuli périphérique (douleur centrale) (Sparkman et al., 2008).



Figure 16 : Principaux changements dans le système somato-sensoriel de la douleur et dans les cellules immunitaires qui affectent les processus de la douleur chez les personnes âgées.

Le seuil de la douleur augmente avec l'âge tandis que le seuil de tolérance à la douleur diminue généralement avec l'âge. Ces altérations peuvent être liées à une dégénérescence progressive des fibres A δ , une faible capacité d'inhibition et la facilitation du processus de la douleur. Cependant, les altérations des cellules immunitaires telles que les mastocytes et les microglies, participent fortement à l'altération de la somesthésie induite par le vieillissement. (Paladini A et al. Chronic Pain in the Elderly : The Case for New Therapeutic Strategies. Pain Physician. 2015; 18(5):863-76)



Le rôle des cytokines pro-inflammatoires produites par les microglies amorcées paraît essentiel. En effet, ces cytokines peuvent nuire à l'intégrité de la matière blanche et de l'ultrastructure de la gaine de myéline. Une diminution des protéines de la myéline a été rapportée en corrélation avec l'activation accrue des cellules gliales et aux observations relatives aux changements dépendant de l'âge des fibres myélinisées de type A δ ainsi que



des fibres non myélinisées de type C (Kemp et al., 2014). Fait non négligeable, ces cytokines telles que le facteur TNF- α , l'interleukine-1 et l'interleukine-6 dont certains sont vaso-actives et d'autres neurotoxiques, agissent non seulement sur les terminaisons nerveuses somatosensorielles, mais peuvent également augmenter la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (Stowe et al., 2010).

Des bases de polymorphisme génétique existent entre les individus lorsqu'il s'agit de la douleur. En effet, la façon avec laquelle le SNC transmet des informations liées à la douleur peut être influencée par un certain nombre de facteurs génétiques. En général, ces facteurs influent sur la sensibilité à la douleur d'une personne soit en augmentant la transmission de signaux de nociception vers le cerveau, ou en diminuant les signaux inhibiteurs centraux dont le but est d'atténuer la réponse à la douleur. Les facteurs génétiques peuvent travailler avec d'autres façons aussi. Par exemple, ils peuvent affecter la survie des neurones et donc la force de la réponse nociceptive ; ils peuvent être au moins partiellement responsables des différences entre les hommes et les femmes dans la perception de la douleur, de la tolérance, et de la réponse analgésique ; et ils se sont avérés responsables des réponses individuelles aux opioïdes, y compris le risque de dépendance (Li et al., 2008). Seuls quelques types douloureux sont fortement associés à une seule variation dans la séquence d'ADN d'un gène, la plupart impliquent plusieurs gènes « à risque » (Costigan et al., 2009). La plupart des études suggèrent que beaucoup de douleurs communes, comme la migraine et divers types de douleurs articulaires, y compris les lombalgies, peuvent avoir une forte composante héréditaire (Kim et al., 2005).

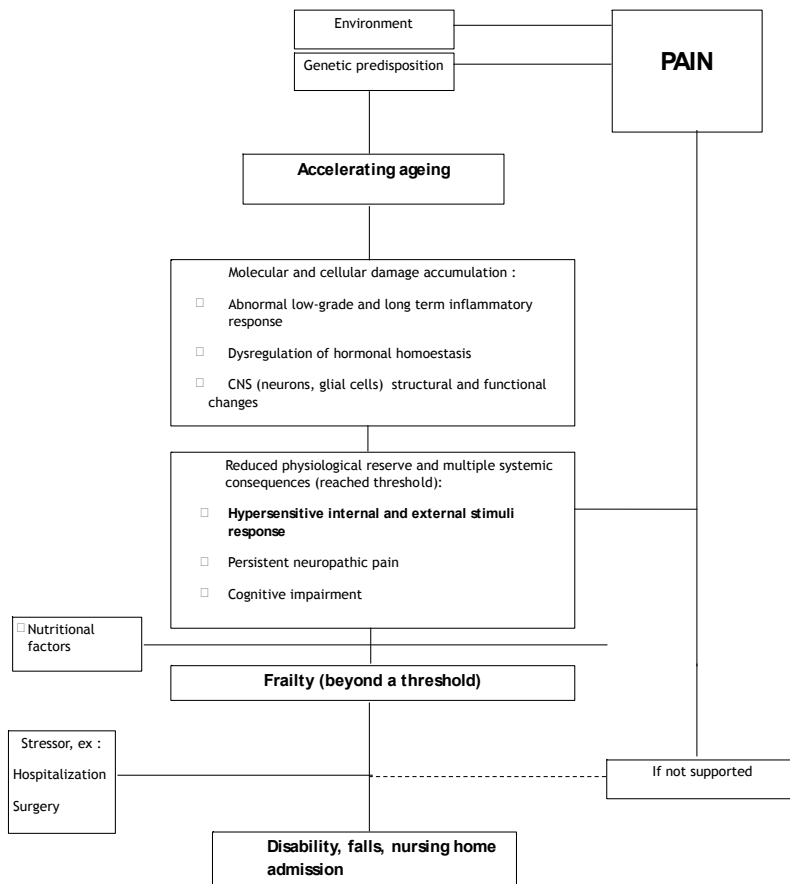
Bien que l'imagerie structurelle ne donne aucune information directe au sujet de la fonction neuronale, elle fournit des informations indirectes sur la façon dont la douleur chronique affecte la plasticité centrale et identifie les différences anatomiques entre les personnes souffrant de douleur et ceux qui sont en bonne santé. Par exemple, les chercheurs ont démontré des changements anormaux de la matière grise dans le cerveau des personnes atteintes de lombalgies chroniques, la fibromyalgie et les troubles temporo-mandibulaires (Kuchinad et al., 2007, Younger et al., 2010).

Il apparaît à travers cette revue de la littérature biologique et physiopathologique qu'il existe vraisemblablement un grand miméomorphisme avec les mécanismes biologiques de la fragilité. L'homéostasie cérébrale à travers les microglies amorcées pourrait en effet être rompue comme dans la fragilité avec une dysrégulation essentiellement du système neuro-endocrinien et immunitaire.

Peut-on alors se poser la question et l'hypothèse suivante à travers ce schéma ? (figure 17) :



Figure 17 : Schéma hypothétique de la relation entre la douleur et la fragilité sur le plan biologique



Parmi les conséquences immédiates de la douleur chronique sévère, en dehors de la douleur elle-même, on peut noter « la réduction de la mobilité, la perte de force musculaire, des troubles du sommeil, des troubles immunitaires et une susceptibilité accrue à la maladie, la dépendance aux médicaments, et une dépendance aux membres de la famille et d'autres prestataires de soins » (Brennan et al., 2007). Ajouter à cela : une diminution de la qualité de la vie, des coûts économiques élevés (principalement des réadmissions à l'hôpital), le temps de récupération prolongé, et un risque accru de développer une douleur persistante (Sinatra et al., 2010). En plus, la douleur chronique sévère peut engendrer des conséquences psychologiques et sociales importantes, telles que la peur, la colère, la dépression, l'anxiété, ainsi qu'une torsion de l'image de soi dans la société.



Malheureusement, la littérature reste très éparse dans le domaine de la douleur chez les personnes âgées. Elles sont moins incluses dans les études longitudinales et toutes les recommandations des sociétés savantes restent une extrapolation de celles faites chez l'adulte jeune.

Nous avons de ce fait mis l'accent sur la nécessité primordiale de mener des travaux longitudinaux qui seuls permettront de nous éclairer sur le véritable lien dans le temps entre les deux. La réflexion a été menée en travaillant sur la cohorte prospective GEROPASS du CHU de Limoges afin de répondre à nos questionnements.

II-C DOULEUR ET FRAGILITE : ETUDE ANCILLAIRE AU SEIN DE LA COHORTE GEROPASS

Afin d'optimiser la prévention de la dépendance au grand âge, une unité expérimentale : Unité de Prévention, de Suivi et d'Analyse du Vieillissement (UPSAV) a vu le jour le 4 janvier 2010 au sein de la filière gériatrique du CHU de Limoges, sous la direction du professeur Thierry Dantoine. Il s'agit d'une structure organisationnelle innovante puisque l'expertise gériatrique est mise à disposition des sujets âgés à leur domicile en complète anticipation de leurs problèmes de santé et d'autonomie. Une équipe gérontologique pluridisciplinaire composée de gériatres, d'infirmières, de psychomotriciennes, d'ergothérapeutes, se déplace au domicile des personnes âgées pour réaliser une évaluation gériatrique approfondie (EGA) préventive au sein même de leur lieu de vie afin de dépister les risques de rupture d'autonomie et de proposer une coordination des actions préventives. Dans ce cadre est dépistée systématiquement la fragilité.

L'UPSAV a en effet pour mission de prévenir et/ou d'accompagner le sujet fragile dans son risque de rupture d'autonomie. Cette action est menée en partenariat avec l'ensemble des professionnels au service de la personne âgée.

Afin de valider l'intérêt sanitaire de l'expérimentation UPSAV d'une telle démarche de médecine gériatrique préventive, a été mis en place un protocole de recherche clinique d'intervention biomédicale randomisé prospectif sur un échantillon de 220 sujets suivis par l'UPSAV comparés à 220 sujets ne bénéficiant pas de la mise en place des actions issues de l'expertise UPSAV.

Le protocole GEROPASS (NCT01369797) a été mis en œuvre de janvier 2011 à janvier 2015 et propose d'évaluer l'impact de l'UPSAV au plan sanitaire et socio-environnemental après deux ans de suivi. Le gel de la base de données n'ayant pas pu être réalisé au



moment de la fin de nos travaux, nous n'avons pas pu analyser les données permettant de confirmer notre hypothèse (annexe 7).

Objectifs et hypothèses

Notre principal objectif est d'évaluer l'impact de la douleur chronique non cancéreuse sur le syndrome de fragilité chez les personnes âgées.

Nos objectifs spécifiques seront les suivants :

1- Décrire la douleur chronique selon l'état de la fragilité dans la cohorte GEROPASS de personnes âgées vivant à domicile dans le Limousin à T0, T1 et T2.

Nous postulons que les personnes âgées souffrant de douleur chronique seraient les plus fragiles.

2- Estimer l'incidence de la fragilité selon l'existence ou non d'une douleur chronique au cours du suivi de cette cohorte.

Nous postulons que les personnes âgées souffrant de douleur chronique deviendraient fragiles plus rapidement.

3- Evaluer le rôle prédictif de la douleur chronique dans l'émergence de fragilité.

Nous émettons l'hypothèse que la douleur persistante serait un facteur prédictif de la fragilité chez les personnes âgées vivant à domicile.

Méthodes

Cohorte

Le protocole GEROPASS propose d'évaluer à domicile des personnes de 75 ans et plus et de réaliser deux groupes homogènes : « référence » et « intervention spécifique », par le biais d'une randomisation centralisée. 220 sujets par bras soit 440 sujets ont été inclus dans cette étude. Ils ont participé à trois mesures de temps, un an d'intervalle (T0, T1 et T2).

Variables et mesures

- La douleur chronique a été mesurée à la base
- Mesure de la douleur : le EQ-5D (échelle de qualité de vie) inscrit un point à la douleur ou une gêne :

1. Je n'ai ni douleurs ni gêne.



2. J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s).

3. J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s).

- proxy de la définition de la douleur persistante (la douleur bénigne persistante est diversement définie comme une douleur qui dure 3 mois ou plus, ou comme une douleur persistante au-delà du temps de guérison prévu) est précisée si le patient répond par la présence de douleurs et par conséquent est posée et inscrite la question depuis quand. La réponse est ainsi inscrite dans le dossier.

- proxy de l'intensité de la douleur (1 = pas de douleur, 2 = légère douleur, 3 = douleur sévère).

- Type de la douleur : les variables correspondant à une comorbidité/douleur. Les comorbidités ont été décrites dans la cohorte étudiée (os et articulations avec la douleur = 'la douleur rhumatologique' ; tumeur et cancer avec la douleur = 'la douleur cancéreuse' ; autres conditions avec la douleur = 'autre douleur »). « Diabète » Les données ont défini «la douleur neuropathique ».

- Statut de fragilité

L'état de fragilité a été déterminé au départ et lors des visites annuelles à un an et à 2 ans de suivi.

La fragilité a été définie par le phénotype de Fried (perte de poids, faiblesse musculaire, la performance physique médiocre, une faible activité physique, sentiment d'épuisement), 0 = aucun élément robustes, 1-2 éléments = pré-fragiles, ≥ 2 éléments = fragiles.

- Co-variables mesurées au départ : les éléments socio-démographiques, les comorbidités, la dépression, les troubles cognitifs :

- Items socio-démographiques : âge, sexe, origine ethnique, localisation (rurale, ville, agglomération), langue préférée (Français / Anglais / Autre), l'éducation, le revenu, le réseau social (seule versus présence de conjoint / proches)

- Les comorbidités : maladies chroniques auto-déclarées, estimation de nombre de maladies chroniques prévalentes (Score de Charlson)

- Troubles de l'humeur et la dépression : Échelle de dépression gériatrique GDS 15 avec 15 points (pas de dépression = 3 ± 2 , la dépression modérée = 7 ± 3 , dépression sévère = 12 ± 2)

- Les troubles cognitifs : MMSE (sans démence ≤ 25 , démence légère = 24-10, démence sévère = < 10)



Analyse statistique

Les caractéristiques des individus et de la douleur seront décrites selon le statut de fragilité (pré-fragile /fragile versus pas fragile) au départ, et comparées en utilisant des tests de chi-square pour les variables catégorielles et le test de Wilcoxon signed-rank pour les variables continues.

L'incidence de la fragilité (pas fragile versus pré-fragile/fragile) selon le statut de la douleur chronique de référence sera calculée en utilisant le Kaplan-Meier.

Les facteurs associés à la fragilité seront identifiés à l'aide d'une analyse multivariée de régression de Cox (à T2). Les ratios de risque ajusté et son IC à 95% seront calculés.

Originalité et résultats attendus

Nous explorons une nouvelle ère grâce à ce protocole prometteur. Ce sera la première étude longitudinale qui jette la lumière sur le nouveau concept d'une douleur persistante étudiée chez les personnes âgées fragiles. Une interaction a été démontrée dans des études transversales. Mais, aucun rôle de la douleur comme étant un signe précurseur et prédictif dans l'émergence de fragilité n'a été exploré. Si le rôle prédictif est démontré, alors il sera nécessaire d'explorer le rôle des analgésiques dans la stabilisation ou l'inversion du syndrome de fragilité avant l'installation du handicap et de l'institutionnalisation.



FRAILITY AND PAIN: TWO RELATED CONDITIONS

H. NESSIGHAOU^{1,2}, M. LILAMAND³, K.V. PATEL⁴, B. VELLAS^{5,6}, M.L. LAROCHE^{2,7},
T. DANTOINE^{1,2}, M.CESARI^{5,6}

1. Geriatric Medicine Department, Centre Hospitalier Universitaire, Limoges, France; 2. Handicap Activité, Vieillesse, Autonomie, Environnement (HAVA), Université de Limoges, Limoges, France; 3. Geriatric Medicine Department, Centre Hospitalier de Bichat-Claude Bernard (AP-HP), Paris, France; 4. Center of Pain Research on Impact, Measurement and Effectiveness, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA; 5. Gérontopôle, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, France
6. Inserm UMR1027, Université de Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France; 7. Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, centre Hospitalier Universitaire, Limoges, France

Corresponding author: Hichem Nessighaoui, MD, Geriatric Medicine, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges, France.
Tel: +33 (0)5 55 05 65 63, Email: hnessighaoui@gmail.com

Abstract: Frailty is a multidimensional syndrome, involving functional, nutritional, biological and psychological aspects. This condition, defined as a decreased resistance to internal and external stressors, is predictive of adverse health outcomes, including disability and mortality. Importantly, the frailty syndrome is usually considered a reversible condition, thus amenable of specific preventive interventions. Persistent pain in older adults is very common and has multiple determinants. This symptom represents a determinant of accelerated aging. In the present paper, we discuss available evidence examining the association between these two conditions. Despite the high prevalence of these two conditions and their shared underlying mechanisms, our search only retrieved few relevant studies. Most of them reported a relationship between pain (or analgesics consumption) and different operational definitions of frailty. Pain may represent a relevant risk factor as well as a potential target for interventions against the frailty syndrome, but further studies are needed.

Key words: Frailty, pain, elderly, preventive medicine, comorbidity.

J Frailty Aging 2015; in press
Published online in process

Introduction

Improving the burden of disability and the quality of life of elders is a key challenge in our aging societies. Frailty is an age-related multidimensional syndrome associated with poor health outcomes such as institutionalization and mortality (1). For some older adults, frailty represents a pre-disability phase potentially amenable for targeted intervention so as to delay the onset or prevent functional decline. Furthermore, frailty is a dynamic and time-related syndrome (2, 3). Thus, assessing the natural history and the determinants of frailty is of major interest for improving its early detection and structuring a proper management (4). In this perspective, poor outcomes such as disability (which is often irreversible at old age) may be delayed or avoided.

Pain is a very common symptom in older persons (2, 5), with a substantial impact on health status, functional prognosis, and extra costs for public health administrations (3, 6-8). Persistent pain may be related to and determine the acceleration of the aging process. In other words, it might indeed represent the *primum movens* of the natural history of frailty. Assuming that pain is a risk factor of frailty, this symptom would represent a primary target for interventions aimed at reversing the frailty condition.

In the present review, we provided a brief presentation of the frailty syndrome, followed by an overview of the theoretical relationship between frailty and pain, to end with future perspectives in the field.

Frailty

The frailty syndrome, as a theoretical concept, is well established in the literature and universally accepted by researchers and clinicians (9). One of the most common definitions of frailty describes it as a state of enhanced vulnerability with insufficient homeostatic reserves to efficiently cope against stressors (10). Most notably, frailty is a multidimensional syndrome that paves the way for adverse health outcomes, such as mortality and disability (1). The frailty syndrome may be delineated as a functional and biological pattern of decline accumulating across various physiological systems, because of impaired regulations and repairing mechanisms. Yet, several aspects of the heterogeneous and complex frailty syndrome are still imperfectly understood, limiting its implementation in clinical practice. Further, the importance of the comprehensive geriatric assessment for describing the risk profile of the individual is well established and crucial for preventing the onset of disability (1, 11-15). In fact, personalized interventions (primarily aimed at correcting nutritional, physical and/or medical issues) have been indicated as potentially capable of restoring robustness in frail elders (15). Interestingly, the frailty issue has gone well beyond the geriatrics boundaries, and several other medical specialties are today interested on this topic.

Nevertheless, despite its crucial importance, early detection of frailty remains particularly challenging. Several instruments have been designed and validated to translate the theory of

Received September 14, 2014
Accepted for publication November 4, 2014



FRAILTY AND PAIN: TWO RELATED CONDITIONS

Table 1
Studies exploring the relationship between frailty and pain

Study	Design	Pain assessment	Frailty assessment	Setting	n	Main objective	Main results
Koponen et al. (26)	CS	Musculoskeletal pain severity	Frailty phenotype	Community	605	Analgesic use-Frailty	Frail subjects used more analgesics
Shega et al. (34)	CS	Pain severity, pain duration	Frailty index	Community	4,694	Pain severity-Mortality	No significant relationship between frailty and pain
Shega et al. (27)	CS	Persistent body pain, pain severity	Frailty index	Community	4,968	Persistent pain-Frailty	More severe pain in pre-frail and frail subjects
Miguel et al. (28)	CS	No direct pain assessment; diagnosis of osteoarthritis	Frailty phenotype	Community	58	Analgesic use-Frailty	Frail elders use more analgesics
Chang et al. (29)	CS	History of pain	Frailty phenotype Edmonton Frail Scale	Community	275	Pain-Frailty	Pain more frequent in frail subjects
Lin et al. (30)	CS	SF-36	Frailty phenotype	Community	933	Disabilities-Frailty	More disabling conditions (including pain) in frail elders
Saxton et al. (31)	CS	SF-36	Frailty index	Surgical patients	226	Post-surgery complications-Frailty	Inverse relationship between pain and postsurgical complications
Chen et al. (35)	CS	Analgesic use	Frailty phenotype	Community	2,238	Analgesic use-Frailty	Higher use of analgesics in frail subjects
Weauver et al. (32)	CS	SF-36, pain duration, pain severity	Frailty index	Community	744	Pain-Frailty	More severe pain in frail elders
Blyth et al. (33)	CS	SF-12, pain severity, analgesic use	Frailty phenotype	Community	1,705	Pain-Frailty	More severe pain in frail subjects
Misra et al. (36)	CS	Symptomatic knee osteoarthritis	SOF scale	Community	3,707	Knee osteoarthritis-Frailty	More osteoarthritis symptoms in frail subjects
Wise et al. (37)	CS	No direct pain assessment; radiographic evaluation of osteoarthritis	Frailty phenotype	Community	4,130	Osteoarthritis-Frailty	More severe osteoarthritis in frail subjects

CS: cross-sectional study; SF-36, SF-12: Health Related Quality of Life Short Form scale (36 or 12 items, respectively); SOF: Study of Osteoporotic Fracture index.

frailty into clinical practice. To date, the Frailty Phenotype (1) and the Frailty Index (13) are probably the most known and widely used. The Frailty Phenotype was proposed by Fried and colleagues and validated in the Cardiovascular Health Study. It consists of 5 criteria measuring the risk-profile of the older subject. Differently, the Frailty Index proposed by Rockwood and colleagues estimates the age-related accumulation of deficits through the arithmetical evaluation of signs, symptoms, clinical conditions, and disabilities. These two instruments should not be considered as equivalent but rather as complementary in the clinical geriatric assessment (9). From these two main instruments, some additional tools have been elaborated over the last decade. For example, the Study of Osteoporotic Fractures (SOF) index (16) has simplified the frailty phenotype, reducing the key criteria from five to three. Additionally, the Groningen Frailty Indicator (GFI) (17) is a validated, 15-item questionnaire that with its multidimensional

(i.e. physical, cognitive, social, and psychological) assessment of the older person may resemble the Frailty Index approach.

Xue and colleagues have highlighted the role of precursor signs of frailty (4). Treating these symptoms is surely a promising catalyst for breaking the vicious circle of frailty and preventing adverse health outcomes like disability. The evaluation and management of persistent pain have been given a growing interest among clinicians and researchers dealing with age-related conditions. However, although pain may represent a potential cause of frailty, it still remains an understudied and undertreated symptom, especially at old age. Instead, it indeed is a key symptom negatively affecting quality of life and potentially triggering the disabling cascade of frail elders.



Pain

Chronic pain has been estimated to affect 100 million people in the United States (18), and is particularly prevalent in the older adults. A recent study (8) estimated that over half of community-dwelling older adults in the United States (18.7 million) reported bothersome pain in the last month. Moreover, pain has been reported as one of the most common symptoms among frail older persons (1, 19), especially in specific settings like nursing homes where estimated prevalence may be even higher than 70% (5). The increased prevalence of age-related degenerative diseases may at least partially explain such alarming figures. For example, the increased incidence of specific conditions such as diabetes, herpes zoster and lumbar radiculalgia with aging can be associated with higher rates of neuropathic pain (due to both central or peripheral nerve injuries). Unlike nociceptive pain, neuropathic pain may be triggered by non-painful stimuli (i.e., allodynia). The medical management of these symptoms is often poor and the quality of life of elders with neuropathic pain has shown to be significantly impaired (20). For these reasons, neuropathic pain often results in anxiety, mood and sleep disorders (21). Persistent pain (regardless of the etiological factors) has a systemic impact, also with cognitive, cardiovascular or behavioural consequences (22).

The multidimensional consequences of pain may actually overlap the consequences of the frailty status triggered by pain. For example, pain is closely associated with each of the five frailty criteria included by Fried and colleagues in the Frailty Phenotype. Persistent pain may result in incapacitating exhaustion (23) and decreased physical activity (24, 25). Patel et al. (8) recently showed that pain is associated with decreased physical performance (i.e., handgrip strength and usual gait speed) in a nationally representative study of older adults in the United States. Furthermore, pain-induced anorexia and loss of appetite is common in older persons. Furthermore, cognitive, behavioural and social limitations caused by the pain symptom should not be underestimated as frequently acknowledged in the operationalization of the frailty condition.

Frailty and pain: current evidence and future perspectives

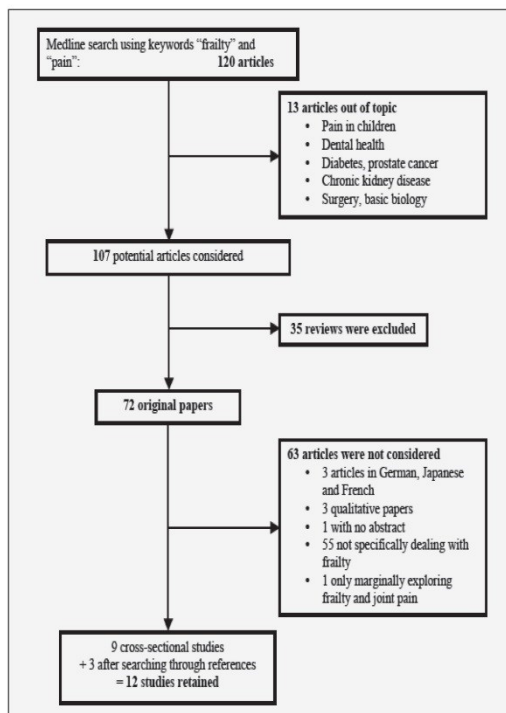
Although the relationship between frailty and pain is supported by credible shared mechanisms, evidence in the field is still sparse and scarce. In order to provide an overview of such still partially explored field (i.e., relationship between frailty and pain), we conducted a Medline search, using the keywords “frailty” and “pain” from 1989 to 2014 (last update: 21/10/2014). In Figure 1, the flow chart describing the selection of studies of interest is presented.

One hundred and twenty studies were retrieved. Of these articles, thirteen were excluded because out of the topic (e.g., dealing with pain in children, dental health, chronic kidney disease, general biology, chemotherapy in prostate and breast

cancer). Among the 107 remaining papers, 35 review articles were then excluded. Then, three non-English language papers, one with no available abstract, three qualitative articles, 55 papers did not take into consideration the frailty status, and one paper that only marginally explored frailty and joint pain were also excluded. Finally, 9 cross-sectional studies were retained (Table 1) (26-34). Other three studies were subsequently obtained after searching through the references of the selected articles (35-37).

Figure 1

Flow chart describing the selection process of the articles of interest



Five cross-sectional studies specifically examined the relationship between frailty and pain. Blyth et al. in the Concord Health and Ageing in Men Project (CHAMP) study (33) investigated the association between intrusive pain and frailty in 1,705 community-dwelling Australian older men (mean age 77 years). Frailty was defined according to the Frailty Phenotype criteria. Intrusive pain was assessed using one item from the SF-12 quality of life questionnaire (38). Frailty status was significantly and incrementally associated with reporting intrusive pain, with unadjusted odds ratios (OR)



FRAILTY AND PAIN: TWO RELATED CONDITIONS

for pain of 3.9 (95% Confidence Interval [95%CI] 2.7-5.6; $p < 0.0001$) in frail men, compared to robust men. The results were consistent even after adjusting for multiple potential confounders including depression.

Shega et al. (27) explored the association between pain and frailty in the Canadian Study of Health and Aging. Frailty was defined according to a modified version of the Frailty Index (33 self-reported items). Pain was evaluated using five questions. Among 4,968 participants (mean age 80 years) self-reported “moderate or severe” pain was significantly associated with a higher frailty score than “no or very mild” pain.

Chang et al. (29) reported a cross-sectional association between frailty and history pain in a sample of 275 community-dwelling residents in Taiwan (65 years and older). Frail elders were found to more likely present history of pain than robust elders ($p=0.03$ using the Frailty Phenotype and $p=0.006$ according to the Edmonton Frail Scale) (39).

In 933 Taiwanese community-dwelling elders, Lin et al. (30) found very similar results. The prevalence of pain assessed with the Health Related Quality of Life short form-36 questionnaire (<http://www.sf-36.org/demos/SF-36.html>) was 47.7%, 56.6%, and 70.8% in robust, pre-frail, and frail elders, respectively ($p < 0.001$).

Among Mexican Americans aged 65 years and older, Weaver et al. (32) studied the relationship between self-reported pain interference and severity with the Frailty Index. Again, frailty was associated with both pain interference ($p < 0.01$) and severity ($p < 0.001$).

Two other cross-sectional studies that examined the cross-sectional association between frailty and analgesic intake were also retained from our search (26, 35). Both indirectly suggested a relationship between frailty and pain, considering that frail elders tend to present a higher consumption of analgesic medications. Koponen et al. (26) reported a higher prevalence of analgesic drugs prescription in frail individuals (OR 2.96; 95%CI 1.38-6.36, $p < 0.001$), among 605 community-dwelling elderly subjects (aged 75 years and older). It is noteworthy that in this population, musculoskeletal pain was found to be the most common complaint in frail people and acetaminophen the most prescribed drug. Chen et al. (35) reported a statistically significant higher prevalence of pain in frail (87.9%) vs. prefrail (65.2%) or robust (40.7%) community dwelling subjects ($n=1,085$). They also highlighted greater analgesics consumption in frail elders, distinguishing analgesics for osteoarthritis from other pain drugs ($p < 0.001$ for both).

Miguel et al. (28) conducted a cross sectional study of 58 elderly subjects with osteoarthritis. Higher drug consumption was found in frail elders (compared with robust subjects), but no information was available regarding the used analgesics. However, pain and stiffness were not significantly overrepresented in frail or prefrail elders.

Saxton and Velanovitch (31) investigated the role of preoperative frailty (assessed with the Frailty Index) on postoperative complications after general surgery interventions,

in 226 older adults. Frailty was associated with a higher risk of complications (OR 1.48, 95%CI 1.10-1.99; $p=0.02$). No difference in body pain was reported in frail patients according to the onset of postoperative complications.

Conclusions

To date, only twelve cross-sectional studies have more or less directly examined the relationship between frailty and pain. Overall, the results of our search support the existence of a cross-sectional relationship between these two conditions. Growing evidence has highlighted the importance of early detection of frailty with appropriate screening tools in many clinical specialties. On the other hand, persistent pain, especially in older adults, has to be considered as a multidimensional condition with systemic consequences. Pain and frailty might share common mechanisms and appear to be associated in various populations of elders.

The importance of pain assessment in elders is still under-appreciated. We do not know whether a better management of persistent pain in elders might impact the course of frailty syndrome. It is also unclear whether the improvement of frailty may also provide positive effects on pain. Further research is surely needed in such promising field for better understanding the inner foundations of the relationship between pain and frailty in the elderly. Results from such initiatives may indeed pave the way of future interventions against age-related and disabling conditions.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults, evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):M146-56.
2. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, et al. Trajectories of disability in the last year of life. *New Engl J Med* 2010;362:1173-1180.
3. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:255-263.
4. Xue QL. The Frailty Syndrome: Definition and Natural History. *Clin Geriatr Med* 2011;27(1):1-15.
5. Abdulla A, Adams N, Bone M, et al. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing* 2013;42 Suppl 1:i1-57.
6. Thomas E, Mottram S, Peat G, et al. The effect of age on the onset of pain interference in a general population of the older adults: prospective findings from the North Staffordshire Osteoarthritis Project (NorstOP). *Pain* 2007;129:21-7.
7. Cavalieri TA. Pain management in the elderly. *J Am Osteopath Assoc* 2002;102(9):481-485.
8. Patel KV, Guralnik JM, Dansie EJ, Turk DC. Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain* 2013;154(12):2649-57.
9. Cesari M, Gambassi G, Abellan van Kan G, Vellas B. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. *Age Ageing* 2013;43(1):10-2.
10. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381(9868):752-62.
11. Hubbard RE, Fallah N, Searle SD, Mitniski A, Rockwood K. Impact of exercise in community-dwelling older adults. *PLoS One* 2009;4(7):e6174.



FRAILTY AND PAIN: TWO RELATED CONDITIONS

12. Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, Higby HR, Kaplan GA. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1998;53:9-16.
13. Rockwood K, Fox RA, Stolee P, Robertson D, Beattie BL. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ* 1994;150:489-495.
14. Jones D, Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Evaluation of a frailty index based on a comprehensive geriatric assessment in a population based study of elderly Canadians. *Aging Clin Exp Res* 2005;17: 465-471.
15. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal* 2001;1:323-336.
16. Kiely DK, Cupples LA, Lipsitz LA. Validation and comparison of two frailty indexes: the mobilize Boston study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1532-1539.
17. Schuurmans H, Steverink N, Lindenberg S, Frieswijk N, Slaets JP. Old or frail: what tells us more? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:962-965.
18. Institute of Medicine. *Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research*. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
19. Rastogi R, Meek BD. Management of chronic pain in elderly, frail patients: finding a suitable, personalized method of control. *Clin Interv Aging* 2013;8:37.
20. O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009;27(2):95-112.
21. Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J Pain Symptom Manage* 2005;30(4):374-85.
22. Fine PG. Long-term consequences of chronic pain: mounting evidence for pain as a neurological disease and parallels with other chronic disease states. *Pain Med* 2011;12(7):996-1004.
23. Whitson HE, Thielke SM, Diehr P, et al. Patterns and predictors of recovery from exhaustion in older adults: the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(2): 207-213.
24. Patel KV, Dansie EJ, Turk DC. Impact of chronic musculoskeletal pain on objectively measured daily physical activity: a review of current findings. *Pain Manag* 2013;3(6):467-74.
25. Dansie EJ, Turk DC, Martin KR, Van Domelen DR, Patel KV. Association of Chronic Widespread Pain with Objectively Measured Physical Activity in Adults: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Pain*. 2014;15(5):507-15.
26. Koponen MP, Bell JS, Karttunen NM, et al. Analgesic Use and Frailty among Community-Dwelling Older People. *Drugs Aging*. 2013;30:129-136.
27. Shega JW, Dale W, Andrew M, Paice J, Rockwood K, Weiner DK. Persistent pain and frailty: a case for homeostenosis. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(1):113-7.
28. Miguel Rde C, Dias RC, Dias JM, da Silva SL, Menicucci Filho PR, Ribeiro TM. Frailty syndrome in the community-dwelling elderly with osteoarthritis. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(3):331-347.
29. Chang CI, Chan DC, Kuo KN, Hsiung CA, Chen CY. Prevalence and Correlates of Geriatric Frailty in a Northern Taiwan Community. *J Formos Med Assoc* 2011;110(4):247-257.
30. Lin CC1, Li CI, Chang CK, et al. Reduced Health-Related Quality of Life in Elders with Frailty: A Cross-Sectional Study of Community-Dwelling Elders in Taiwan. *PLoS One* 2011;6(7):e21841.
31. Saxton A, Velanovich V. Preoperative Frailty and Quality of Life as Predictors of Postoperative Complications. *Ann Surg* 2011;253:1223-1229.
32. Weaver GD, Kuo YF, Raji MA, et al. Pain and disability in older Mexican-American adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(6):992-9.
33. Blyth FM, Rochat S, Cumming RG, et al. Pain, frailty and comorbidity on older men: the CHAMP study. *Pain* 2008;140(1):224-30.
34. Shega JW, Andrew M, Kotwal A, et al. Relationship between persistent pain and 5-year mortality: a population-based prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(12):2135-41.
35. Chen CY, Wu SC, Chen LJ, et al. The prevalence of subjective frailty and factors associated with frailty in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;50(Suppl. 1):S43-7.
36. Misra D, Felson DT, Silliman RA, et al. Knee osteoarthritis and frailty: findings from the multicenter osteoarthritis study and osteoarthritis initiative. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;10:1093;102.
37. Wise BL, Parimi N, Zhang Y, et al. Frailty and hip osteoarthritis in men in the MrOS cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(5):602-8.
38. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34:220-33.
39. Rolfson DB1, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2006;35(5):526-9.



PARTIE III : LA FRAGILITE ET SA RELATION AVEC LES ANALGESIQUES LES MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES EN GERIATRIE

III-A INTRODUCTION

La théorie que la douleur persistante aurait des liens étroits avec le syndrome de fragilité est un fait à travers les études transversales et plus récemment par le biais d'une étude prospective (EMSA) discutée plus haut. L'aura que représente actuellement la venue de la fragilité tient notamment de son caractère potentiellement réversible si des actions ciblées sont menés pour la prise en charge.

Nous avons démontré à travers ces mêmes études transversales que les patients les plus fragiles étaient plus consommateurs d'analgésiques (Nessighaoui et al., 2015). Si on postule que la fragilité et la douleur sont bien liées, une autre question mérite d'être posée et qui concerne le rôle des analgésiques sur leur potentiel afin d'inverser la fragilité.

Il est essentiel que la douleur chez les personnes âgées soit traitée de manière à assurer une meilleure qualité de vie, à augmenter la fonctionnalité des patients, et aussi pour prévenir l'apparition de maladies (American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons 2009, Leadley et al., 2013, Patel et al., 2014, Eggermont et al., 2014). La douleur insuffisamment contrôlée est l'un des principaux promoteurs des troubles de l'humeur et du sommeil (Zakoscielna Ket al., 2013, Mackin et al., 2014, Modig et al., 2014, Chen et al., 2011, Artner et al., 2013).

Il est fondamental que les thérapies contre la douleur chronique et neuropathique chez les personnes âgées prennent en compte les changements physiologiques progressifs, qui se développent avec l'âge (perturbations de l'absorption intestinale, pharmacocinétique et dynamique modifiées...) ; avoir un profil bénéfique / risque large ; être appropriés pour un traitement au long cours ; et ne pas interférer avec les autres traitements encours (poly-médication).

Bien que formant une population hétérogène, les personnes âgées présentent des caractéristiques communes. Parmi les plus importantes, on peut retenir la polypathologie et donc la consommation élevée de médicaments, parfois de façon inappropriée. Ces personnes sont, de ce fait, souvent victimes des effets indésirables des médicaments reçus ou ne bénéficient pas d'un traitement optimal (Merle et al., 2006, Laroche et al., 2009). Cette population est aussi inéluctablement confrontée, à un moment de sa vie, à une situation de fragilité, qui pourrait aboutir à des effets négatifs sur la santé, comme la perte d'autonomie voire une surmortalité (Fried et al., 2001). Dans les deux cas, l'usage inadapté des



médicaments et fragilité sont dépistables et des mesures préventives ou correctives peuvent être mises en œuvre.

Malheureusement, la littérature manque 1) d'études sur le rôle des analgésiques comme facteurs favorisants ou ralentisseurs dans la survenue de la fragilité en postulant que la douleur chronique et la fragilité sont étroitement liés 2) d'études prospectives interventionnelles qui incrimineraient certaines classes de médicaments sur l'incidence de la fragilité.

III-B REVUE DE LITTERATURE SUR LA FRAGILITE ET LES MEDICAMENTS

Une gamme de traitements pharmacologiques, de l'acétaminophène aux opioïdes, a démontré leur efficacité dans la gestion de la douleur (AGS Panel 2002). Bien que les personnes souffrant de douleur persistante peuvent éprouver seulement une modeste réduction de l'intensité de la douleur avec le traitement pharmacologique, il a été démontré une relation dose-réponse entre l'intensité de la douleur et l'interférence de la douleur avec la fonctionnalité chez les personnes âgées souffrant de lombalgies (Weiner et al., 2003). D'autres ont démontré que l'efficacité de l'analgésie est souvent associée à l'amélioration des capacités fonctionnelles (Flor et al., 1992).

Cependant, les études sur le traitement de la douleur qui incluent les personnes âgées fragiles font défaut, et une préoccupation que la fonctionnalité peut en fait s'aggraver avec la consommation d'opiacés dans cette population continue à persister compte tenu de son index thérapeutique étroit (Shega et al., 2010, Bruckenthal et al., 2010).

Les thérapies non pharmacologiques, comme la physiothérapie, l'ergothérapie, les modalités thermiques (chaleur et froid), et les techniques cognitives telles que la méditation, peuvent également contribuer à atténuer les effets de la douleur persistante. Lorsque l'on considère la diversité des modalités de traitement disponibles pour la douleur, on se doit de garder à l'esprit un principe général du vieillissement : parce que les mécanismes homéostatiques multiples peuvent être compromis en même temps, de petites améliorations avec une quelconque modalité peuvent apporter des avantages globaux considérables (Resnick et al., 1997).

Malheureusement, aucun des traitements actuellement disponibles contre la douleur n'est approprié pour une utilisation prolongée chez les personnes âgées (tableau 3). Inévitablement, le profil bénéfice / risque de la plupart des thérapies favorise la survenue d'événements indésirables avec l'augmentation de la durée du traitement et la posologie du médicament.



III-B-1 QUEL EST FINALEMENT LE ROLE DES ANALGESIQUES CHEZ LES PERSONNES AGEES ? Y A-T-IL UNE PLACE DES ANALGESIQUES CHEZ LES PATIENTS FRAGILES ?

Tableau 4 : Les choix actuels dans la prise en charge de la douleur chez les personnes âgées et leurs limites.

(Paladini A, et al., Chronic Pain in the Elderly: The Case for New Therapeutic Strategies. Pain Physician. 2015; 18(5):863-76)

Therapeutic options	Factors influencing choice of therapy			Factors affecting quality of life / pain intensity		
	Pain intensity and type	Other therapeutic effects	Side effects	Mental function	Social relationships	Physical function
NSAIDs/ acetaminophen	<ul style="list-style-type: none"> Mild to moderate Nociceptive acute 		<ul style="list-style-type: none"> Gastric wall damage Can affect blood pressure control Drug metabolizing interactions Liver and renal damage Must be withdrawn before surgery owing to bleeding potential Can impair immune function 	<ul style="list-style-type: none"> Can improve agitation in elderly 	<ul style="list-style-type: none"> Mobility improved 	
Antidepressants	<ul style="list-style-type: none"> Moderate to severe Chronic and/or neuropathic 	Effective on anxiety and depression	<ul style="list-style-type: none"> Can affect blood pressure Can disrupt sleep Drug metabolizing interactions 	<ul style="list-style-type: none"> Can improve cognitive performance 	<ul style="list-style-type: none"> Can positively influence mood Mobility improved 	
Antiepileptics	<ul style="list-style-type: none"> Moderate to severe Chronic and/or neuropathic 	Some treat anxiety	<ul style="list-style-type: none"> Avoid gabapentanoids in the renal-impaired Drug metabolizing interactions Sedation 	<ul style="list-style-type: none"> Can blunt cognitive performance 	<ul style="list-style-type: none"> Can positively influence mood 	<ul style="list-style-type: none"> Can cause sedation
Opioids	<ul style="list-style-type: none"> Moderate to severe pain Acute, occasionally chronic 		<ul style="list-style-type: none"> Abuse risk Sedation Can cause physical dependence Chronic constipation Can influence immune function 	<ul style="list-style-type: none"> Can blunt cognitive performance 	<ul style="list-style-type: none"> Treatment is negatively perceived by society 	<ul style="list-style-type: none"> Can influence hormonal balance
Transdermal therapies	<ul style="list-style-type: none"> Neuropathic pain 		<ul style="list-style-type: none"> Denervation of nociceptive fibres with capsaicin 8% patch Transient increases in pain with capsaicin 8% patch 			

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Concernant les opioïdes, en effet, leur effet à long terme et leur efficacité est loin d'être certaine (Noble et al., 2008). Certains patients prenant des opioïdes à long terme sont susceptibles de développer une plus grande sensibilité aux stimuli douloureux, un état connu comme l'hyperalgésie induite par les opioïdes (Chu et al., 2008). Les changements dans le fonctionnement des hormones sexuelles et le système immunitaire ont aussi été causés par l'utilisation d'opioïdes à long terme. En plus, l'utilisation d'opioïdes a été incriminée dans les changements de la matière grise, et qui ne sont pas réversibles en moyenne dans un délai de 4,77 mois, même après l'arrêt de leur utilisation (Younger et al., 2011). En effet, le mécanisme incriminé tient dans les amygdales cérébrales. L'amygdale est une structure de modulation clé, qui est connue pour sous-tendre la toxicomanie liée aux opioïdes, la



dépendance et la tolérance. Comme dans les modèles animaux, il a été montré notamment une baisse des récepteurs de sensibilité mu-opioïdes (Maher et al., 2005), les récepteur GABA-ergiques avec un fonctionnement modulé (Zarrindast et al., 2004), et un ciblage modifié du récepteur du glutamate. Les opioïdes agissent non seulement sur les neurones, mais aussi sur des cellules non neuronales telles que les microglies, les astrocytes, et les mastocytes, ce qui provoque leur activation, et par conséquent promeut en outre le développement de la neuro-inflammation (Sheen et al., 2007, Eidson et al., 2013). Les effets secondaires notables de ces thérapies sont, en fait, attribuables à l'activation des cellules non-neuronales (Merighi et al., 2013). Les cellules non neuronales peuvent être des cibles thérapeutiques importantes pour le traitement de maladies chroniques et / ou la douleur neuropathique chez les adultes et les personnes âgées. Les molécules capables de normaliser l'activation de ces populations de cellules, de manière à limiter le développement des processus neuro-inflammatoires et bloquer la cascade d'événements favorisant l'apparition de changements dans les neurones somato-sensoriels, et la sensibilisation centrale, sont particulièrement souhaitables. Parmi les molécules capables de modifier le cours de la maladie (ou agent modificateur de la maladie), le palmitoylethanolamide (PEA) semble mériter tout l'intérêt (Skaper et al., 2014)

Le rôle des antidépresseurs dans le traitement de la douleur. Bien que les études transversales indiquent une association positive entre la dépression et la fragilité, les résultats des études de cohorte sont moins cohérents. La majorité des études ne comprenait que les femmes et les blancs non-hispaniques. Aucune mesure du diagnostic de la dépression n'a été faite ou d'ailleurs l'étude des antidépresseurs n'a pas été prise en compte dans la conception ou l'analyse des études (Mezuk Briana et al., 2012).

Le rôle des antidépresseurs a été abordé dans d'autres études. C'est le cas dans l'étude Américaine Women's Health Initiative Observational Study (WHIOS) qui a suivi plus de 27 000 femmes non fragiles, âgées de plus de 65 ans pendant trois ans. Il a été montré que les femmes âgées dépressives et traitées par antidépresseurs avaient un risque plus élevé (3,63) de devenir fragiles. Cette étude avait mis le point également sur le fait que les femmes non dépressives mais consommatrices d'antidépresseurs avaient 1,7 fois plus de risques de devenir fragiles par rapport au groupe témoin. Une autre étude récente a montré que la matière grise cérébrale diminue de volume au niveau hippocampique et dans le pré-nucléus lorsque les patients sont traités par les antidépresseurs sur une période courte (Bernasconi et al., 2015). Mais cette étude transversale, reste de la neuro-imagerie sans que l'on puisse expliquer les mécanismes sous tendus par de tels changements. Cependant, il existe de plus en plus d'hypothèses qui stipulent que la région hippocampique est la région de prédilection



atteinte en premier lorsqu'un traitement par antidépresseur est instauré ou bien en cas de schizophrénie lorsqu'elle est présente.

III-B-2 LES ANALGESIQUES FAVORISENT-ILS LA FRAGILITE ?

Quelques chiffres (**OMAGE** : Bonnet-Zamponi et al., 2013)

- 16% de la population française(>65ans) consomme 39% de la dépense pharmaceutique française (Cour des comptes 2003).
- > 20% des hospitalisations chez les sujets de plus de 80 ans sont liées, en tout ou partie, à un accident iatrogénique.
- Le défaut d'observance des traitements serait responsable d'environ 10% des hospitalisations chez le sujet très âgé.

La Haute Autorité de Santé en France considère que le médicament chez la personne âgée est « une chance ». Néanmoins, à cause des comorbidités, les patients âgés restent de grands consommateurs de médicaments et notamment d'analgésiques. Du fait de leurs statuts, il est rare que cette population soit épargnée par la poly-médication (consommation de 5 médicaments et plus) et par conséquent exposée aux effets indésirables de ces mêmes médicaments et surtout de prescriptions inappropriées et de iatrogénie.

La mise en garde et les précautions à prendre lorsqu'il s'agit de personnes âgées ont trouvé leurs chemins chez les prescripteurs et des recommandations de bon usage sont devenues une règle dans les différentes spécialités médicales et chez les médecins de ville.

Les plus connues des règles de prescription en France restent la règle de LAROCHE établie en 2007 à travers un consensus d'experts (Laroche et al., 2007). C'est une règle qui a permis pour la première fois (par rapport aux critères de BEERS et STOPP-START) de mettre en place des alternatives thérapeutiques (arrêter le médicament inapproprié et comment le remplacer par un autre) et prévenir des associations inappropriées voire dangereuses (ex médicament à effet cholinergique et un autre à effet atropinique).

Le dernier consensus d'experts sur la fragilité de 2013 (Morley et al., 2013) a bien incriminé la poly-médication comme un potentiel facteur dans l'émergence de la fragilité sans pour autant déterminer son rôle exact. En plus, pour le moment, les études montrant la prévalence des médicaments inappropriés sur l'incidence de la fragilité restent limitées.

Une étude avait montré que les sujets les plus fragiles utilisaient plus de médicaments. En effet, les participants fragiles avaient un OR ajusté de 2,55 (IC 95 % : 1,69 à 3,84) pour la poly-médication, par rapport aux participants non fragiles. Sur les 1 242 hommes qui étaient



en bonne santé à l'inclusion, 6,2 % ont développé des critères de fragilité sur deux ans de suivi (Gnjidic et al., 2012).

Y a-t-il un lien entre la poly-médication, les analgésiques et l'homéostasie notamment cérébrale ? La question est débattue actuellement notamment sur les effets des opiacés sur le SNC mais nous manquons d'études réelles sur le réel impact positif ou négatif sur la fragilité et sur les personnes âgées en général.

La notion qu'on a introduit (voir travaux personnels) « de fragilité pharmacologique » trouve alors toute sa place pour la nuancer avec les autres entités physique et cognitive. Cette fragilité pharmacologique pourrait nous permettre d'expliquer plus aisément le rôle du médicament sur l'incidence de la confusion aiguë, sur les chutes et sur la sarcopénie et par conséquent sur l'incidence de la fragilité.

Le postulat que la douleur peut devenir une maladie persistante par elle-même et par une activité aberrante du SNC devrait théoriquement restreindre la recherche de la pathologie sous-jacente et réorienter les efforts de traitement vers le système nerveux défectueux lui-même, une « approche thérapeutique basée sur le mécanisme » plutôt « qu'une approche strictement fondée sur les symptômes » (Farrar et al., 2010). Jusqu'à présent, cependant, bien que des progrès considérables ont été réalisés dans l'identification des mécanismes physiopathologiques de la douleur persistante, cette connaissance ne s'est pas traduite par un meilleur développement sur le plan efficacité, innocuité et la tolérabilité" (Dworkin et al., 2011).

Nous sommes face à un échec en matière de médicaments chez la personne âgée. Certes, la prudence de prescrire reste la règle comme cela a été étayé dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) avec des organigrammes très détaillés pour aider les praticiens à prescrire (Annexe 8, 9). Cependant, le défi scientifique est de taille en définissant une nouvelle entité nosologique qu'est la fragilité pharmacologique, car cela ouvrira les portes pour plus d'études dans le futur.

III-C POLYMEDICATION ET FRAGILITE : ETUDE ANCILLAIRE AU SEIN DE LA COHORTE GEROPASS

(Cf. annexe 7)

- Justification de l'étude

Les hospitalisations, fréquentes chez le sujet âgé fragile, sont un facteur de perte d'autonomie, de morbi-mortalité et ont un coût économique important. 20 % à 30 % des hospitalisations sont liées à un problème médicamenteux, dont une partie peut être prévenue.



- Objectif principal

Décrire le nombre de médicaments et les classes thérapeutiques selon l'état de la fragilité dans la cohorte GEROPASS de personnes âgées vivant à domicile dans le Limousin à T0, T1 et T2. Cela sera fait sur le bras intervention et le bras sans intervention de l'UPSAV. Nous postulons que les personnes âgées consommateurs de plusieurs médicaments seraient les plus fragiles.

- Objectifs secondaires

Evaluer, chez les sujets âgés à domicile, l'impact d'une intervention de l'UPSAV afin d'optimiser les traitements médicamenteux sur le pourcentage de patients hospitalisés ou passés aux urgences à T0, T1 et T2 par rapport au groupe sans intervention.

Evaluer l'impact de l'intervention sur la mortalité à 2 ans, le délai avant ré-hospitalisation.

- Critère de jugement principal

Nombre de médicaments et fragilité

- Plan expérimental

Essai d'intervention randomisé, monocentrique

- Nombre de sujets

440 sujets (220 sujets dans chaque bras).

- Nombre de centres participants

monocentrique

- Durée de l'étude

Inclusion sur un an. Suivi des sujets sur un an et fin d'inclusions à 2 ans.

- Critères d'inclusion

Patient à domicile de 75 ans et plus ayant donné son consentement.

- Critères de non-inclusion

Sujet hospitalisé, en soins palliatifs ou dont le pronostic vital est engagé dans les 3 mois.

- Intervention complexe évaluée

Elle est assurée par un gériatre formé à la problématique du médicament chez le sujet fragile. Elle comporte une optimisation de la prescription, une action d'éducation thérapeutique dirigée vers les patients et/ou ses aidants et une action de coordination des soins avec les divers acteurs de santé. Elle est personnalisée, mais reproductible.

- Résultats attendus



Si l'impact d'une intervention ciblée sur le médicament est démontré sur les sujets les plus fragiles, le taux de ré-hospitalisations, ce type d'intervention pourrait être diffusé, dans le contexte actuel de pénurie de lits d'hospitalisation, à l'ensemble des équipes gériatriques.



III-D TRAVAUX PERSONNELS

Titre : **Médicaments et fragilité chez les personnes âgées. Vers une nouvelle entité : la fragilité pharmacologique ?**

Title: **Medicines and frailty in older people. Towards a new nosological entity: a pharmacological frailty?**

Titre courant : Médicaments et fragilité en gériatrie.

Auteurs :

Hichem Nessighaoui^{1,2}, Hélène Géniaux^{3,4,5}, Thierry Dantoine^{1,2,5}, Marie-Laure Laroche^{2,3,4,5}

1. Service de Médecine Gériatrique, Pôle Clinique Médicale et Gériatrie Clinique, Centre

Hospitalier Universitaire, Limoges, France

2. Handicap Activité, Vieillesse, Autonomie, Environnement (HAVAE), EA6310, Université de Limoges, Limoges, France

3. Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur les médicaments, Centre Hospitalier Universitaire, Limoges, France

4. Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, Centre Hospitalier Universitaire, Limoges, France

5. Faculté de Médecine, Université de Limoges, Limoges, France

Auteur correspondant : Pr Marie-Laure Laroche

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-épidémiologie et d'Information sur les médicaments, CHU de Limoges, 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex, France

Tél : +33(0)555056743

Mail : marie-laure.laroche@chu-limoges.fr



Résumé :

La fragilité est un syndrome gériatrique à haut risque d'évolution vers la perte d'autonomie et vers une surmortalité, en raison d'une baisse globale des réserves physiologiques pouvant passer cliniquement inaperçue. La fragilité pourrait avoir un impact sur l'effet et l'utilisation des médicaments. Les médicaments pourraient aussi influencer le processus de fragilité. Aucune recommandation spécifique pour prescrire de manière adaptée des médicaments chez les personnes âgées fragiles n'est actuellement disponible. Ce travail fait le point sur les données existantes concernant la relation entre fragilité et médicaments chez les personnes âgées et apporte une réflexion sur l'émergence d'une nouvelle entité nosologique : la fragilité pharmacologique.

Abstract:

Frailty is a complex geriatric syndrome linked to the overall decrease of physiological reserves. It could lead to disability and to an increase in mortality. Frailty could have an impact on the effect and on the use of medications. Drugs could also affect the frailty process. Currently, no specific guidelines exist for appropriately prescribing medications to frail older people. The aim of this paper is to explore the body of current knowledge about the relationship between drugs and frailty in older people and to introduce a new nosological entity: pharmacological frailty.

Mots clefs : fragilité, personne âgée, utilisation des médicaments, prescription inappropriée, effet indésirable médicamenteux

Key words: frail elderly, aged, drug utilization, inappropriate prescribing, drug-related side effects and adverse reactions

Conflits d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

1. Introduction

Les personnes âgées, bien que formant une population hétérogène, présentent des caractéristiques communes. Parmi les plus importantes, on peut retenir la polyopathie et donc la consommation élevée de médicaments, parfois de façon inappropriée. Ces personnes sont, de ce fait, souvent victimes des effets indésirables des médicaments reçus ou ne bénéficient pas d'un traitement optimal (1,2). Cette population est aussi inéluctablement confrontée, à un moment de sa vie, à une situation de fragilité, un état de vulnérabilité accrue qui aboutit à des effets négatifs sur la santé, comme la perte d'autonomie voire une surmortalité (3). L'usage inadapté de médicaments et la fragilité peuvent être séparément mis en évidence et des mesures préventives ou correctives peuvent être mises en œuvre. Toutefois, l'influence des deux concepts l'un sur l'autre est peu connue. Nous proposons de faire le point sur la relation entre la fragilité et les médicaments chez les personnes âgées et de réfléchir sur l'émergence d'une nouvelle entité nosologique possible : la fragilité pharmacologique au cours du vieillissement.

2. Le concept de fragilité

Le syndrome de fragilité est un concept théorique clinico-biologique universellement accepté par les chercheurs, qui est passé dans la pratique clinique courante avec plusieurs outils validés sur le plan psychométrique pour dépister les patients les plus fragiles. (4, 5). La fragilité est souvent décrite comme un état de vulnérabilité accrue liée à des réserves homéostasiques insuffisantes pour surmonter efficacement les facteurs de stress (6). Cet état peut être atteint brutalement (lors de la survenue d'un processus intercurrent, fracture par exemple) ou progressivement avec des degrés variés dans la vulnérabilité.

Ce syndrome multidimensionnel et multifonctionnel aboutit à des effets néfastes sur la santé, comme les décompensations de maladies chroniques, l'incapacité et la perte d'autonomie, l'hospitalisation et la surmortalité (3). Le syndrome de fragilité peut être défini comme un modèle fonctionnel et biologique de baisse cumulative des réserves dans l'ensemble des systèmes physiologiques, en raison de dérèglements des mécanismes de réparation au cours du vieillissement (3). Il se distingue toutefois du vieillissement car le processus de fragilité est une situation non figée, qui est potentiellement réversible (7). La fragilité correspond à des états physiologiques fluctuants, donc avec des effets pharmacologiques possiblement fluctuants. La fragilité est aussi considérée comme un stade précoce de la perte d'autonomie sur lequel des actions préventives ou correctives peuvent être appliquées.

Cependant, plusieurs aspects hétérogènes et complexes du syndrome de fragilité sont encore mal compris, ce qui limite sa mise en œuvre dans la pratique clinique. Outre le concept de fragilité qui définit une vision globale de la personne âgée, une délimitation plus pratique est reconnue, distinguant fragilité « physique » et fragilité « cognitive », entité nosologique plus récente (8). L'importance de la prise en charge médicamenteuse optimale du sujet âgé fragile implique de fait une approche pharmacologique spécifique.

3. Fragilité et médicaments : quelles données ?

L'émergence de la fragilité se définissant par la baisse des réserves physiologiques, l'homéostasie étant susceptible d'être décompensée lors d'une situation de stress, on s'attend à un impact de la fragilité sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments par les mêmes mécanismes décrits lors du vieillissement (9). Il a bien été démontré que la fragilité, par le biais de la sarcopénie (facteur majeur dans le processus de fragilité), était associée à une augmentation de la masse grasse et une diminution de la masse maigre (10). Il en résulte une diminution du volume de distribution et une augmentation des concentrations

plasmatiques des médicaments hydrosolubles, donc une augmentation de leur effet et a fortiori de leur toxicité. La fragilité augmente donc ce risque par rapport aux sujets âgés déjà à risque même s'ils ne sont pas fragiles. Ceci peut se trouver amplifié en cas de dénutrition, un autre critère important de la fragilité, car le déficit en protéines implique une augmentation de la fraction libre des médicaments transportés par ces dernières (11). A l'inverse, les médicaments liposolubles auront un volume de distribution augmenté et une concentration plasmatique réduite. Chez les sujets fragiles, le vieillissement rénal est bien sûr présent avec réductions néphroniques et désadaptations des mécanismes de régulation exo ou endocrines mais la survenue d'insuffisance rénale chronique surajoutée ou aiguë lors de stress dans ce contexte de fragilité peut accentuer l'altération de l'élimination des médicaments et le risque de surdosage déjà observé chez les sujets âgés non fragiles (12). Aussi, l'absence de prise en compte des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, sous la forme d'une mauvaise adaptation du schéma posologique, pourrait comporter un risque accru de iatrogénie en cas de fragilité et induire ou aggraver un état de fragilité. A l'inverse, une adaptation du traitement pourrait être un facteur de réduction voire de disparition du syndrome de fragilité.

La littérature fait apparaître que la fragilité est associée à la polymédication (plus particulièrement au seuil de la consommation de 5 médicaments et plus) (13). Un biais protopathique peut être avancé puisque la polymédication est la conséquence d'une polypathologie qui elle-même est associée à la fragilité. Toutefois, polypathologie et fragilité ne doivent pas confondues. En effet, une personne dénuée de pathologies peut être fragile. Le lien entre la polypathologie et/ou la polymédication dans le syndrome de fragilité n'est pas clairement établi. Tout au mieux, il a été démontré un effet combiné de la polymédication et de la fragilité sur le risque de mortalité (14). Aussi, le dernier consensus d'experts sur le concept de fragilité a incriminé la polymédication chez la personne âgée comme étant un des



facteurs inéluctablement responsables de l'émergence du syndrome de fragilité car elle peut influencer sur les réserves fonctionnelles du sujet (5).

La fragilité a été aussi trouvée comme associée à la présence d'interactions médicamenteuses, à la prescription de médicaments atropiniques ou sédatifs, à la prescription de médicaments inappropriés (15-20). Elle est aussi associée à la survenue d'effets indésirables, eux-mêmes connus pour être une source de décompensation de l'état de fragilité et d'entrée dans la dépendance (21).

Par conséquent, la prescription médicamenteuse devrait être différente pour une personne âgée fragile et une personne âgée robuste (22). Actuellement, il n'existe pas de recommandations spécifiques de prescription ou de déprescription chez les personnes fragiles (23). L'utilisation de l'évaluation gériatrique globale et pluridisciplinaire a été montrée comme un outil adapté pour optimiser les prescriptions et réduire la iatrogénie (24-25). Certains auteurs ont proposé une démarche thérapeutique inspirée de celle envisagée pour les personnes en fin de vie. Holmes et al. proposent un modèle à 4 composantes : 1) estimation de l'espérance de vie restante, 2) délai pour obtenir le bénéfice d'un traitement, 3) définition des objectifs de soins (curatif/palliatif) et 4) cibles du traitement (ex traitement des signes d'inconfort de la fin de vie) (26). Toutefois, cette approche n'est pas satisfaisante car contrairement à ce qui se produit chez les sujets en fin de vie, la fragilité garde une part de réversibilité si la prise en charge est appropriée. De plus, dans ces études, la définition des personnes âgées fragiles peut être critiquée car les sujets polypathologiques, institutionnalisés, en soins palliatifs, en fin de vie sont souvent considérés comme fragiles de par leur médiocre état de santé et la lourdeur des soins, alors qu'ils ne répondent pas stricto sensu à la définition opérationnelle de la qui est une entité physiopathologique, clinique et fonctionnelle bien délimitée.

Quelques agents pharmacologiques ont été étudiés dans leur capacité à retarder ou renverser l'émergence de la fragilité. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, la testostérone, la vitamine D auraient un impact sur la fonction musculaire et par conséquent sur la sarcopénie (27-30). La fragilité est également associée aux comorbidités avec une composante inflammatoire, mais les études observationnelles avec des anti-inflammatoires ou des statines n'ont pas montré d'impact sur la prévention de la fragilité (31-32). Il n'y a donc pas encore à ce jour de preuves suffisamment solides pour montrer l'impact d'agents pharmacologiques sur la prévention ou la réversibilité de la fragilité, en particulier avec des études randomisées.

Toutefois, à partir d'études observationnelles mettant en évidence des facteurs associés à la fragilité, des pistes d'interventions pharmacologiques pourraient être évaluées. A titre d'exemple, dans une récente revue de la littérature, nous avons montré que la douleur persistante ou la consommation d'antalgiques sont souvent des facteurs associés à la fragilité (33). Ainsi, les sujets âgés fragiles souffrent plus fréquemment de douleurs persistantes que les sujets non fragiles, et consomment de façon très large des antalgiques, en particulier des substances non opiacées. Toutefois, la littérature reste pauvre avec seulement 12 études transversales. Comme la douleur semble partager le même processus que celui de la fragilité, elle pourrait être considérée comme le *primum movens* de l'histoire naturelle de la fragilité et les antalgiques comme traitements du processus de la fragilité (33).

4. Une nouvelle entité nosologique : la fragilité « pharmacologique » ?

Même si les données restent encore parcellaires, tout laisse à penser qu'il existe une relation entre la fragilité et l'usage des médicaments. La figure 1 résume l'influence avérée ou hypothétique de l'un sur l'autre qui pourrait poser le socle d'une nouvelle entité nosologique possible : la « fragilité pharmacologique ».



- *La fragilité est-elle à l'origine d'une polymédication ? de prescriptions inappropriées ?*
- *La fragilité conduit-elle à adapter plus souvent les médicaments ? à ajouter un nouveau médicament ? à favoriser la déprescription ?*
- *Quelles sont les conséquences de la polymédication ou des prescriptions inappropriées sur le processus de fragilité (survenue, aggravation ou régression) ?*
- *Quelles sont les conséquences d'une adaptation du traitement, de l'ajout d'un nouvel agent pharmacologique ou de la déprescription sur le processus de fragilité (survenue, aggravation ou régression) ?*
- *La fragilité favorise-t-elle la survenue d'une iatrogénie médicamenteuse ?*

- *Les effets indésirables des médicaments sont-ils à l'origine de la survenue ou de l'aggravation d'une fragilité ?*

Nous recommandons de développer des études longitudinales pour étudier la variabilité dans le temps de la relation entre médicaments et fragilité, de réaliser des études interventionnelles pour évaluer l'impact de la réduction de la polymédication ou de la prescription d'agents pharmacologiques sur le retard ou la réversibilité de la fragilité, de développer des outils qui combinent évaluation de la fragilité et rapport bénéfice/risque des médicaments en vue d'améliorer la prise en charge médicamenteuse des personnes âgées fragiles. Il y a là un défi scientifique à relever.



Références :

1. Merle L, Laroche ML, Dantoine T, *et al.* Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs Aging* 2006; 22: 375–392.
2. Laroche ML, Charmes JP, Bouthier F, *et al.* Inappropriate medications in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 2009 Jan;85(1): 94-7.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Frailty in older adults, evidence for a phenotype. *J Geronto A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3): M146-56.
4. Cesari M, Gambassi G, Abellan Van Kan G, *et al.* The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. *Age Ageing* 2013;43(1): 10-2.
5. Morley JE, Vellas B, van Kan GA *et al.* Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013 Jun;14(6): 392-7.
6. Clegg A, Young J, Liffé S, *et al.* Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381(9868): 752-62.
7. 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.
8. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, *et al.* Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging* 2013;17: 726-34.
9. McLachlan AJ, Bath S, Naganathan V, *et al.* Clinical pharmacology of analgesic medicines in older people: impact of frailty and cognitive impairment. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71: 351-64.

10. Hubbard RE, Lang IA, Llewellyn DJ, *et al.* Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65: 377-81.
11. Bonnefoy M, Berrut G, Lesourd B, *et al.* Frailty and nutrition: searching for evidence. *J Nutr Health Aging* 2015;19: 250-7.
12. Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, *et al.* The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004;43: 861-7.
13. Gnjdjic D, Hilmer SN, Blyth FM, *et al.* Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012 Sep;65(9): 989-95.
14. Herr M, Robine JM, Pinot J, *et al.* Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015 Apr 8.
15. Crentsil V, Ricks MO, Xue QL, *et al.* A pharmacoepidemiologic study of community-dwelling, disabled older women: Factors associated with medication use. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010 Jun; 8(3): 215-24.
16. Runganga M, Peel NM, Hubbard RE. Multiple medication use in older patients in post-acute transitional care: a prospective cohort study. (cohorte prospective chez des patients au retour au domicile) *Clin Interv Aging* 2014 Sep;9: 1453-62.
17. Bennett A, Gnjdjic D, Gillett M, *et al.* Prevalence and impact of fall-risk-increasing drugs, polypharmacy, and drug-drug interactions in robust versus frail hospitalised falls patients: a prospective cohort study. *Drugs Aging* 2014 Mar;31(3): 225-32.



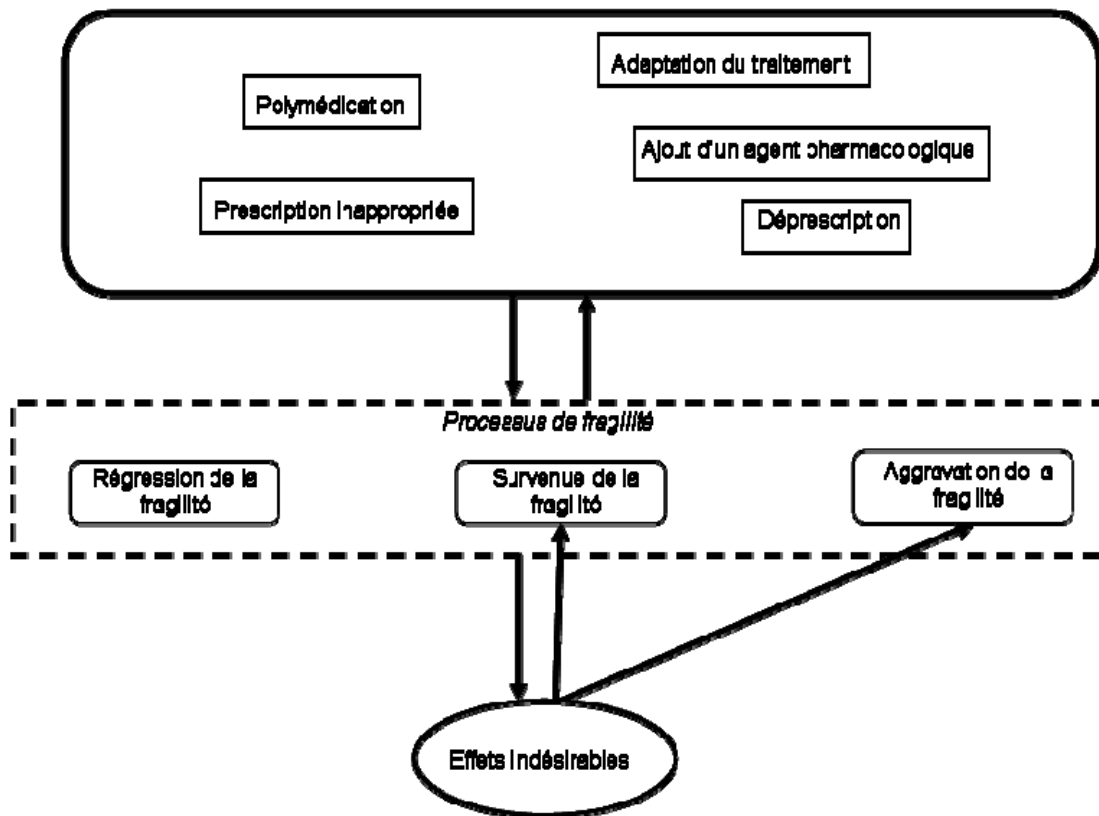
18. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, *et al.* High-risk prescribing and incidence of frailty among older community-dwelling men. *Clin Pharmacol Ther* 2012 Mar;91(3): 521-8.
19. Peklar J, O'Halloran AM, Maidment ID, *et al.* Sedative load and frailty among community-dwelling population aged ≥ 65 years. *J Am Med Dir Assoc* 2015 Apr 1;16(4): 282-9.
20. Saarelainen LK, Turner JP, Shakib S, *et al.* Potentially inappropriate medication use in older people with cancer: prevalence and correlates. *J Geriatr Oncol* 2014 Oct 1;5(4): 439-46.
21. Hanlon JT, Pieper CF, Hajjar ER, *et al.* Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006 May;61(5): 511-5.
22. Hubbard RE, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Medication prescribing in frail older people. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 319-26.
23. Poudel A, Hubbard RE, Nissen L, *et al.* Frailty: a key indicator to minimize inappropriate medication in older people. *QJM* 2013 Oct;106(10): 969-75.
24. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, *et al.* Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med* 2004 Mar 15;116(6): 394-401.
25. Tavassoli N, Guyonnet S, Abellan Vankan G, *et al.* Description of 1,008 older patients referred by their physicians to the "Geriatric Frailty Clinic "(GFC) for assessment of frailty and prevention of disability at the gerontopole. *J Nutr Health Aging* 2014;18:457-64.



26. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, *et al.* Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med* 2006;166: 605-9.
27. Schaufelberger M, Andersson G, Eriksson BO, *et al.* Skeletal muscle changes in patients with chronic heart failure before and after treatment with enalapril. *Eur Heart J* 1996;17(11): 1678–85.
28. Onder G, Penninx BW, Balkrishnan R, *et al.* Relation between use of angiotensin- converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet* 2002;359(9310): 926–30.
29. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, *et al.* Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363(2): 109–22.
30. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, *et al.* Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6): 2058–65.
31. Chang SS, Weiss CO, Xue QL, *et al.* Association between inflammatory-related disease burden and frailty: results from the Women's Health and Aging Studies (WHAS) I and II. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;54: 9-15.
32. LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, *et al.* Statin use and incident frailty in women aged 65 years or older: prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63: 369-75.
33. Nessighaoui H, Lillamand H, Patel KV, *et al.* Frailty and pain: two related conditions. *J Frailty Aging* 2015; 4: <http://dx.doi.org/10.14283/jfa.2015.53>



Figure 1 : Relation entre médicaments et fragilité : la fragilité pharmacologique.



PARTIE IV : DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Bien que seulement 10% de la population Française est concernée par la fragilité, il est néanmoins très utile que cette population vieillisse dans de bonnes conditions. Selon les estimations, d'ici 2025, plus de 10 millions d'habitants en France auront plus de 60 ans.

La littérature scientifique concernant la fragilité est passée de la difficulté nosologique pour définir le concept à son implémentation dans la pratique clinique. L'objectif actuel en santé publique est d'aboutir à un repérage des sujets âgés fragiles, bien en amont de ses conséquences néfastes (perte d'autonomie, institutionnalisation et surmortalité) et de proposer des plans personnalisés de prise en charge afin d'éviter des stades ultimes et souvent irréversibles.

Le syndrome de fragilité est reconnaissable par plusieurs caractéristiques qui sont primordiales :

- La fragilité est un processus multidimensionnel avec des composantes physiques, thymiques, cognitives, sociales et pharmacologiques.
- La fragilité est un processus dynamique faisant intervenir à un moment donné une ou plusieurs composantes à la fois, conférant ainsi à la fragilité un caractère personnalisé à chaque individu sur le plan temporel et spatial. Ces différentes « trajectoires » de la fragilité ont pour conséquence la perte d'autonomie et l'institutionnalisation.
- La fragilité a surtout une histoire naturelle avec souvent un début qui reste mal défini associant beaucoup de facteurs prêtant à confusion entre des facteurs qui contribuent à l'apparition de celle-ci et des facteurs concomitants.

Les études empiriques sur la fragilité ont montré que cet état est associé à des limitations fonctionnelles de la mobilité et altérations des IADL et ADL, à des maladies chroniques, à la dépression, à des troubles cognitifs et au décès. Cependant, dans la plupart des études, ces corrélats de fragilité ont été utilisés comme des outils de mesure déjà pré-validés et ensuite proposés pour la fragilité (Sourial et al., 2010). Peu d'études se sont intéressées à ce que les critères opérationnels de la fragilité notamment ceux de Fried et Rockwood soient reproductibles d'une étude à une autre. Il s'agit d'une problématique de validité externe pour l'interprétation des résultats.

Les marqueurs de la fragilité restent des facteurs de risque significatifs au niveau de la population âgée. Cependant, la valeur de la fragilité en tant que facteur pronostique de mortalité n'a pas été retrouvée supérieure à la valeur prédictive de l'âge, du sexe et des comorbidités. Mais, l'âge, les comorbidités et le sexe restent des facteurs non modifiables par rapport aux marqueurs de la fragilité. La prise en charge interventionnelle de la fragilité



pourrait donc modifier le devenir de ces patients d'où la nécessité de disposer d'études prospectives (Sourial et al., 2010)

Les facteurs environnementaux, sociaux, thymiques, nutritionnels, et cognitifs aux stades très débutants (aux stades MCI) sont les facteurs sur lesquels une action ciblée est primordiale. Modifier la trajectoire de ces facteurs pourrait ainsi modifier la cascade de la fragilité et même empêcher l'émergence de celle-ci. Agir sur le syndrome inflammatoire paraît une piste prometteuse essentiellement sur les IL-6 (Ko et al., 2011).

La fragilité en tant qu'entité multidimensionnelle est complexe. Il est essentiel de la comprendre en tant qu'entité clinico-biologique complexe aboutissant à la dépendance.

Mais cette représentation schématique ne peut avoir un rôle dans la pratique clinique. Les modèles opérationnels de la fragilité les plus connus : phénotype de Fried et le Frailty Index de Rockwood discutés plus hauts paraissent plutôt complémentaires et peu adaptés à la pratique clinique.

La douleur chronique et le rôle des analgésiques n'ont jamais été inclus dans ces deux modèles issus de cohortes d'études de la fragilité.

Partageant certains mécanismes physiopathologiques avec la fragilité, elle constitue un domaine d'étude très prometteur dans les recherches futures

Le but dans notre travail est de ne pas faire intégrer la douleur dans les critères opérationnels de Fried ou de Rockwood, mais de ne pas négliger le dépistage de celle-ci et de la prendre en charge de façon déterminée et précoce.

Pour que la douleur change nos habitudes de repérage et de prise en charge, il faut que les études prospectives débutent chez des sujets beaucoup plus jeunes afin de voir l'incidence de la douleur, sur la fragilité et la cinétique de ces deux entités dans le temps.

Encore plus important est d'étudier l'impact de la douleur chronique sur l'homéostasie en général et notamment sur les régions cérébrales impliquées dans la régulation neuronale (ex l'hippocampe).

Si on aborde la question de la pharmacologie et la fragilité chez la personne âgée, on pourrait déjà postuler que le vieillissement physiologique s'accompagne inéluctablement d'une diminution des réserves au niveau glomérulaire et donc d'une baisse de la filtration rénale. Le vieillissement digestif et hépatique impactent aussi la pharmacocinétique du médicament. La baisse du taux des protéines et notamment de l'albumine impacte également sur la fraction libre active et par conséquent change la pharmacodynamie. Le remplacement de la masse maigre par la masse grasse perturbe aussi la pharmacodynamie essentiellement des médicaments liposolubles avec un volume de distribution plus important



que chez les sujets plus jeunes. Cela nous incite à être plus vigilant lorsqu'il s'agit de prescrire chez les personnes âgées et donc à revoir systématiquement la poly-médication ainsi que l'usage de médicaments inappropriés. La définition de la poly-médication est confuse. Certains auteurs accordent un versant quantitatif (simple décompte de médicaments) et un versant qualitatif (médicaments non indiqués cliniquement). La consommation d'au moins 5 médicaments était associée à un mauvais état de santé physique et psychique (Linjakumpu et al., 2002).

On sait que la poly-pathologie est le premier facteur de consommation de médicaments. Cependant, comme expliqué plus haut, parfois les patients sont fragiles sans qu'il y ait de poly-pathologie et de ce fait, la consommation de médicaments est quasi-inexistante. La polymédication n'est donc pas systématiquement associée à la fragilité. Donc le fait de s'intéresser à la polymédication comme seul facteur de risque dans le syndrome de fragilité nous questionne. Il est plutôt probant à notre sens de s'intéresser par analogie à la douleur, au rôle que peut avoir un médicament sur la fragilité sans parler d'interaction de plusieurs médicaments souvent pourvoyeurs d'effets secondaires néfastes.

Comme vu plus haut, le seul rôle des opioïdes ou des antidépresseurs dans la douleur est intéressant à étudier à part entière dans leurs interactions dans l'émergence de la fragilité dans des études prospectives futures.

Notre définition d'un possible concept émergent qu'est « la fragilité pharmacologique » tient dans le fait que, poser un cadre légal aura pour but :

- Pour la première fois de sortir du cadre de la polymédication pourvoyeuse d'effets néfastes pour la santé avec des règles de vigilance et d'alternatives dans les prescriptions
- D'avoir pour la première fois la chance d'étudier des classes de médicaments sur le plan physiopathologique et neurologique notamment ainsi que leurs effets sur l'homéostasie d'un sujet âgé
- A travers des études fondamentales pharmacologiques et observationnelles de pharmaco-épidémiologie de bannir définitivement certaines classes de médicaments pour privilégier d'autres classes.

In fine, notre but d'étudier la fragilité repose justement sur le fait que celle-ci possède un rôle prédictif par rapport à l'âge chronologique, sur le risque de mortalité ainsi que les complications des polyopathologies elles mêmes. Le caractère possiblement réversible est aussi intéressant peut-être grâce à des médications innovantes. Peut être au-delà de ce caractère, c'est notre façon de penser aux médicaments qu'il faudra faire évoluer et qui sera fondamentale dans l'avenir. Prenant l'exemple de la douleur chronique et les analgésiques.



Cela, ne nous inciterait-il pas à changer notre façon de prescrire complètement opposée à la pharmacologie des symptômes ?



Conclusion

La fragilité a été reconnue à travers plusieurs consensus entre 2006 (Montréal) et celui de 2013. Celui de 2013 a bien défini la fragilité physique, afin de la différencier de la fragilité cognitive, une nouvelle entité nosologique. Le syndrome de fragilité commence à être appliqué en pratique clinique courante pour dépister les patients les plus fragiles (rapport 05/2014 de l'Académie de Médecine). Plusieurs outils sont validés sur le plan psychométrique afin de dépister les patients les plus fragiles.

L'importance de l'évaluation de la douleur chez les personnes âgées est encore sous-estimée. Nous ne savons pas si une meilleure prise en charge de la douleur chronique chez cette population pourrait avoir un impact sur la fragilité. Il est également difficile de savoir si l'amélioration de la fragilité pourrait aussi impacter positivement la douleur. Des recherches complémentaires sont sûrement nécessaires dans ce domaine prometteur pour une meilleure compréhension des fondements de la relation entre la douleur et la fragilité. Les résultats de ces initiatives peuvent en effet ouvrir la voie à de futures interventions contre la dépendance qui guettent les personnes âgées.

L'objectif de ce travail préliminaire a été justement de lancer une nouvelle thématique de recherche et de réfléchir à l'approche méthodologique qu'il faudrait établir pour étudier les relations entre fragilité et médicaments (en particulier avec des études longitudinales). L'on peut considérer que les médecins sont confrontés à une situation d'échec face à la prescription chez la personne âgée. Toutes les sociétés savantes recommandent une plus grande vigilance face à cette population fragile. Définir une nouvelle entité nosologique incitera à améliorer les bonnes pratiques cliniques en la matière et à étudier cette question de près. Les fragilités physique ou cognitive sont réversibles si la prise en charge anticipée est entreprise. Pourquoi n'en serait-il pas de même avec les médicaments ?



Bibliographie

Abdulla A, Adams N, Bone M et al. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing*. 2013;42(1):1-57

Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009; 13(10):881-9

AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2002 ; 50:1-20

American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57:1331-1346

Artner J, Cakir B, Spiekermann JA et al. Prevalence of sleep deprivation in patients with chronic neck and back pain : A retrospective evaluation of 1016 patients. *J Pain Res*. 2013; 6:1-6

Auyeung TW, Lee JS, Kwok T et al. Physical frailty predicts future cognitive decline, a four year prospective study in 2737 cognitively normal older adults. *J Nutr Health Aging*. 2011;15 (8):690-4

Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (2):CD000227

Barzilay JI, Blaum C, Moore T et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2007 ; 167(7):635-41.

Basaria S, Coviello AD, Travison TG et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010 ; 363(2):109-22

Bergman H, Beland F, Karunanathan S, et al., pour l'initiative canadienne sur la fragilité et le vieillissement. Développement d'un cadre de travail pour comprendre et étudier la fragilité. *Gerontologie et société* 2004 ; 109:15-29

Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm--issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62:731-7

Bernasconi R, Smieskova R, Schmidt A et al. Hippocampal volume correlates with attenuated negative psychotic symptoms irrespective of antidepressant medication. *Neuroimage Clin*. 2015; 29(8):230-7

Bertin P, Becquemont L, Corruble E for the S.AGES Investigators. The therapeutic management of chronic pain in ambulatory care patients aged 65 and above in France : The



- S.AGES cohort. Baseline data. *J Nutr Health Aging*. 2013; 17(8):681-6
- Beswick AD, Rees K, Dieppe P et al. Complex interventions to improve physical function and maintain independent living in elderly people : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371(9614):725-35
- Binder, E.F et al. Effects of exercise training on frailty in community-dwelling older adults : results of a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*.2002 ; 50(12):1921-8.
- Boche D et al. Review: Activation patterns of microglia and their identification in the human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013 ; 39:3-18
- Bonnet-Zamponi D, d'Arailh H, Konrat C et al. Drug-related readmissions to medical units of older adults discharged from acute geriatric units : results of the Optimization of Medication in AGEd multicenter randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61:113-21
- Borrat-Besson R.V., Wernli B. First results from SHARE after the economic crisis Transitions between frailty states – a European comparison, in *Active ageing and solidarity between generations in Europe*, Editor 2013, DE GRUYTER. 175-86
- Bouharissa D , Attal N, Alchaar H et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) . *Pain*. 2005; 114: 29-36
- Bouillon K, Kivimaki M, Hamer M et al. Measures of frailty in population-based studies : an overview. *BMC Geriatr*. 2013; 13:64
- Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS et al. Physical Frailty Is Associated with Incident Mild Cognitive Impairment in Community-Based Older Persons. *Journal of the American Geriatrics Societ*. 2010; 58 (2): 248-255
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe : prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006; 10:287-333
- Brennan F, Carr DB, Cousins M. Pain management: A fundamental human right. *Anesthesia & Analgesia*. 2007; 105:205-22
- Bruckenthal P. Implications for opioid analgesia for medically complicated patients. *Drugs Aging*. 2010; 27:417-433
- Buchman A, Yu L, Wilson R et al. Association of brain pathology with the progression of frailty in older adults. *Neurology*. 2013; 80:1-7
- Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS et al. Frailty is Associated with Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in the Elderly. *Psychosomatic Medicine*. 2007; 69(5):483-489
- Campbell S, Szoek C. Pharmacological treatment of frailty in the elderly. *Journal of pharmacy practice and research*. 2009 ; 39(2):147-51



Campisi J. Cellular senescence and apoptosis: How cellular responses might influence aging phenotypes. *Exp Gerontol.* 2003; 38:5-11

Cappola AR, Xue QL, Ferrucci L et al. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:2019-2025

Cavalieri TA. Pain management in the elderly. *J Am Osteopath Assoc.* 2002;102(9):481-485

Cerreta F, Eichler HG, Rasi G. Drug policy for an aging population—the European Medicines Agency’s geriatric medicines strategy. *N Engl J Med.* 2012; 367:1972-1974, [Accessed April 22, 2013] Available at http://ec.europa.eu/economyfinance/publications/europeaneconomy/2012/pdf/ee-2012-2_en.pdf

Chek Hooi Wong CH, Weiss D, Sourial N et al. Frailty and its association with disability and comorbidity in a community-dwelling sample of seniors in Montreal: a cross-sectional study *Aging Clin Exp Res.* 2010; 22 :54-62

Chen Q, Hayman LL, Shmerling RH et al. Characteristics of chronic pain associated with sleep difficulty in older adults : The Maintenance of Balance, Independent Living, Intellect, and Zest in the Elderly (MOBILIZE) Boston study. *J Am Geriatr Soc.* 2011 ; 59:1385-1392

Chibnall JT, Tait RC. Pain assessment in cognitively impaired and unimpaired older adults : a comparison of four scales. *Pain.* 2001; 92:173-186

Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: Molecular mechanisms and clinical considerations. *Clinical Journal of Pain.* 2008; 24(6):479-496

Clegg A, Young J, Iliffe S et al. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013; 381(9868):752-62

Closs SJ, Barr B, Briggs M et al. A comparison of five pain assessment scales for nursing home residents with varying degrees of cognitive impairment. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 27:196-205

Cole LJ, Farrell MJ, Gibson SJ et al. Age-related differences in pain sensitivity and regional brain activity evoked by noxious pressure. *Neurobiol Aging.* 2010 ; 31:494-503

Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: A maladaptive response of the nervous system to damage. *Annual Review of Neuroscience.* 2009; 32:1-32

Cunningham C, Wilcockson DC, Campion S et al. Central and systemic endotoxin challenges exacerbate the local inflammatory response and increase neuronal death during chronic neurodegeneration. *J Neurosci.* 2005 ; 25(40):9275-84

Dansie EJ, Turk DC, Martin KR et al. Association of Chronic Widespread Pain with Objectively Measured Physical Activity in Adults : Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Pain.* 2014 ; 15(5):507-15



Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55:769-74

Dworkin RH, Turk DC, Katz NP et al. Evidence-based clinical trial design for chronic pain pharmacotherapy: A blue-print for ACTION. *Pain.* 2011; 152(3):107-115

Edwards RR, Fillingim RB, Ness TJ. Age-related differences in endogenous pain modulation : A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain.* 2003; 101:155-165

Eggermont LH, Leveille SG, Shi L et al. Pain characteristics associated with the onset of disability in older adults : The maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the Elderly Boston Study. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62:1007-1016

Eidson LN, Murphy AZ. Blockade of Toll-like receptor 4 attenuates morphine tolerance and facilitates the pain relieving properties of morphine. *J Neurosci.* 2013; 33:15952-15963

Ellis G, Whitehead MA, Robinson D et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital : meta-analysis of randomised controlled trials *BMJ.* 2011; 343:6553

Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med* 2008; 168:382-9

Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med.* 2000; 51:245-270

Evans WJ, Campbell WW. Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity. *J Nutr.* 1993; 123(2):465-468

Farrar JT. Advances in clinical research methodology for pain clinical trials. *Nature Medicine.* 2010; 16(11):1284-1293

Ferrucci L, Cavazzini C, Corsi A et al. Biomarkers of frailty in older persons. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25(10):10-5

Flor H, Fydrich T, Turk DC. Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers : A meta-analytic review. *Pain.* 1992 ; 49:221-3

Fried LP, Ferrucci L, Darer J et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sc.* 2004; 59(3):255-63

Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56(3):146-56

Fried LP, Walston J. Frailty. In Hazzard W et al. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology.* 1998; 387-402. New York: McGraw Hill



Fried LP, Xue QL, Cappola AR et al. Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64(10):1049-57

Friedlander AL, Butterfield GE, Moynihan S et al., One year of insulin-like growth factor I treatment does not affect bone density, body composition, or psychological measures in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(4):1496-503

Gauchard GC, Gangloff P, Jeandel C et al. Influence of regular proprioceptive and bioenergetic physical activities on balance control in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003; 58:846-850

Gill TM, Gahbauer EA, Han L et al. Trajectories of disability in the last year of life. *New Engl J Med*. 2010; 362:1173-1180

Gill, T.M et al. A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med*. 2002 ; 347(14):1068-74

Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (2):CD007146

Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM et al. High-risk prescribing and incidence of frailty among older community-dwelling men. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91(3):521-8

Goodpaster BH, Park SW, Harris TB et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61:1059-64

Gray SL, Anderson ML, Hubbard RA et al. Frailty and Incident Dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 68(9):1083-90

Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk DC et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *Clin J Pain*. 2007; 23:1-43

Herr KA, Spratt K, Mobily PR et al. Pain intensity assessment in older adults : Use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. *Clin J Pain*. 2004 ; 20:207-219

Heuberger R.A. The frailty syndrome : a comprehensive review. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2011 ; 30(4): 315-68

Hubbard RE1, O'Mahony MS, Savva GM et al. Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med*. 2009; 13(9):3103-9

Jacobs J, Cohen A, Ein-Mor E et al. Frailty, cognitive impairment and mortality among the oldest old. *The journal of nutrition, health & aging*. 2011; 15 (8):678-682

Karp J F, Shega J W, Morone N E et al. Advances in understanding the mechanisms and management of persistent pain in older adults. *Br J Anaesth* 2008



Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M et al. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging* 2013; 17:726-734

Kemp J, Després O, Pebayle T, Dufour A. Differences in age-related effects on myelinated and unmyelinated peripheral fibres : A sensitivity and evoked potentials study. *Eur J Pain*. 2014; 18:482-488

Ko, F.C. The clinical care of frail, older adults. *Clin Geriatr Med*. 2011; 27(1):89-100

Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA et al. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: Premature aging of the brain? *Journal of Neuroscience*. 2007; 27(15):4004-4007

Laroche ML, Charmes JP, Bouthier F et al. Inappropriate medications in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85(1):94-7

Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: A French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 ; 63(8):725-31

Lautenbacher S, Kunz Met al. Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain*. 2005; 115:410-418

Lautenbacher S. Experimental approaches in the study of pain in the elderly. *Pain Med*. 2012 ; 13:44-50

Leadley RM, Armstrong N, Reid KJ et al. Healthy Aging in Relation to chronic pain and quality of life in Europe. *Pain Pract*. 2013; 14:547-558

Leng S, Chaves P, Koenig K et al. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: A pilot study. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50:1268-1271

Leng SX, Cappola AR, Andersen RE et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res*. 2004; 16:153-157

Li CY, Mao X, Wei L. Genes and (common) pathways underlying drug addiction. *PLoS Computational Biology* 2008; 4(1):2

Linjakumpu T, Hatikainen S, Klaukka T et al. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:809-17

Lipsitz LA. Dynamics of stability. The physiologic basis of functional health and frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002; 57:115-125

Luo XG, Ding JQ, Chen SD. Microglia in the aging brain : relevance to neurodegeneration. *Mol Neurodegener*. 2010 ; 5:12

Mackin RS, Nelson JC, Delucchi KL et al. Association of age at depression onset with cognitive functioning in individuals with late-life depression and executive dysfunction. *Am J*



Geriatr Psychiatry. 2014; 22:1633-1641

Maher CE, Martin TJ, Childers SR. Mechanisms of mu opioid receptor/G-protein desensitization in brain by chronic heroin administration. *Life Sci.* 2005; 77(10):1140-54

Marzetti E, Calvani R, Cesari M et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging : from signaling pathways to clinical trials. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013 ; 45:2288-301

Mendes de Leon CF, Glass TA et al. Social networks and disability transitions across eight intervals of yearly data in the New Haven EPESE. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 1999; 54:162-172

Merighi S, Gessi S, Varani K et al. Morphine mediates a proinflammatory phenotype via μ -opioid receptor-PKC-Akt-ERK1/2 signaling pathway in activated microglial cells. *Biochem Pharmacol.* 2013; 86:487-496

Merle L, Laroche ML, Dantoine T et al. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs Aging.* 2006; 22:375-3922

Michel JP, Bonin-Guillaume S, Gold G et al. Cognition and frailty: possible interrelations. In Carey R, Robine JM, Michel JP, Christen Y, eds. *Longevity and Frailty.* 2005; 119-24. Springer

Mitnitski A, Fallah N, Rockwood MRH et al. Transitions in cognitive status in relation to frailty in older adults: A Comparison of three frailty measures. *The journal of nutrition, health & aging.* 2011; 15 (10):863-867

Modig S, Midlöv P, Kristensson J. Depressive symptoms among frail elderly in ordinary living : Who is affected and who is treated? *Aging Ment Health.* 2014; 18:1022-1028

Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R et al. Sarcopenia. *J Lab Clin Med.* 2001; 137:231-43

Morley JE, Vellas B, van Kan GA et al. Frailty consensus: A call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013; 14(6):392-7

Naugle KM, Cruz-Almeida Y, Fillingim RB et al. Off set analgesia is reduced in older adults. *Pain.* 2013; 154:2381-2387

Nilwik et al. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Exp Gerontol.* 2013; 48(5):492-8

Noble A, Tregear SJ, Treadwell JR et al. Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2008; 35(2):214-228

Norden DM et al. Review: Microglia of the aged brain: Primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013; 39:19-34

Onder G, Penninx BW, Balkrishnan R et al. Relation between use of angiotensin-converting



- enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women : an observational study. *Lancet*. 2002 ; 359(9310):926-30
- Paladini A, Fusco M, Coaccioli S et al. Chronic Pain in the Elderly: The Case for New Therapeutic Strategies. *Pain Physician*. 2015; 18(5):863-76
- Panza F, Frisardi V, Capurso C et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010; 18 (2):98-116
- Patel KV, Dansie EJ, Turk DC. Impact of chronic musculoskeletal pain on objectively measured daily physical activity : a review of current findings. *Pain Manag*. 2013 ; 3(6):467-74
- Patel KV, Guralnik JM, Dansie EJ et al. Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain* 2013; 154(12):2649-57
- Patel KV, Guralnik JM, Dansie EJ et al. Prevalence and impact of pain among older adults in the United States : findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain*. 2013 ; 154(12):2649-5
- Patel KV, Phelan EA, Leveille SG et al. High prevalence of falls, fear of falling, and impaired balance in older adults with pain in the United States : Findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62:1844-1852
- Perrin PP, Jeandel C, Perrin CA et al. Influence of visual control, conduction, and central integration on static and dynamic balance in healthy older adults. *Gerontology*. 1997; 43:223-231
- Perrot S. Particularités de la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses du sujet âgé. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil*. 2006 ; 4(3):163-70
- Puts MT, Visser M, Twisk JW et al. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 ; 63(4):403-11
- Resnick NM, Marcantonio ER. How should clinical care of the aged differ ? *Lancet*. 1997; 350:1157-1158
- Riley JL, King CD, Wong F et al. Lack of endogenous modulation and reduced decay of prolonged heat pain in older adults. *Pain*. 2010; 150:153-160
- Rockwood K, Song X, MacKnight C et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*. 2005; 173(5):489-95
- Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G et al. on behalf of the FOD-CC group. Searching for an operational definition of frailty: A Delphi method based consensus statement. The Frailty Operative Definition-Consensus Conference Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 68:62-67



Rolland Y, Benetos A, Gentric A. Frailty in older population: a brief position paper from the French society of geriatrics and gerontology. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2011; 9(4):387-390

Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997; 127:990-91

Rosenberg IH. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr*. 1989; 50:1231-3

Samper-Ternent R, Al Snih S, Raji MA et al. Relationship between frailty and cognitive decline in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56(10):1845-52

Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med*. 2006; 119:526-917

Schaufelberger M, Andersson G, Eriksson BO et al., Skeletal muscle changes in patients with chronic heart failure before and after treatment with enalapril. *Eur Heart J*. 1996 ; 17(11):1678-85

Sheen CH, Schleimer RP, Kulka M. Codeine induces human mast cell chemokine and cytokine production : Involvement of G-protein activation. *Allergy*. 2007; 62:532-538

Shega JW, Dale W, Andrew M et al. Persistent pain and frailty : a case for homeostenosis. *J Am Geriatr Soc*. 2012 ; 60(1):113-7

Shega JW, Emanuel L, Vargish L, et al. Pain in persons with dementia : Complex, common, and challenging. *Clin J Pain*. 2007; 8:373-378

Sinatra R. Causes and consequences of inadequate management of acute pain. *Pain Medicine*. 2010; 11:1859-187

Skaper SD, Facci L, Fusco M et al. Palmitoylethanolamide, a naturally occurring disease-modifying agent in neuropathic pain. *Inflammopharmacology*. 2014; 22:79-94

Sourial N, Bergman H, Karunanathan S et al., Implementing frailty into clinical practice : a cautionary tale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 ; 68(12):1505-11

Sourial N, Wolfson C, Bergman H et al. A correspondence analysis revealed frailty deficits aggregate and are multidimensional. *J Clin Epidemiol*. 2010; 63(6):647-54

Sparkman NL et al. Neuroinflammation associated with aging sensitizes the brain to the effects of infection or stress. *Neuroimmunomodulation*. 2008 ; 15:323-330

Stowe RP et al. Plasma cytokine levels in a population- based study : Relation to age and ethnicity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010; 65:429-433

Streit WJ. Microglial senescence : does the brain's immune system have an expiration date ? *Trends Neurosci*. 2006 ; 29(9):506-10



Stuck AE, Egger M, Hammer A et al. Home visits to prevent nursing home admission and functional decline in elderly people : systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2002 ; 287(8):1022-8

Studensky S, Hayes RP, Leibowitz RQ et al. Clinical Global Impression of Change in Physical Frailty: development of a measure based on clinical judgement. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52:1560-6

Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD et al. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment : a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2007 ; 177(8):867-74

Taylor LJ, Harris J, Epps CD et al. Psychometric evaluation of selected pain intensity scales for use with cognitively impaired and intact older adults. *Rehabil Nurs*. 2005 ; 30:55-61

Theou O, Brothers TD, Mitnitski A et al. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61(9):1537-51.

Theou O, Michael R.H. Rockwood, Arnold Mitnitski et al. Disability and co-morbidity in relation to frailty: How much do they overlap?. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012; 55(2):1-8

Thomas E, Mottram S, Peat G et al. The effect of age on the onset of pain interference in a general population of the older adults: prospective findings from the North Staffordshire Osteoarthritis Project (NorstOP). *Pain*. 2007; 129:21-7

Tracy RP. Emerging relationships of inflammation, cardiovascular disease and chronic diseases of aging. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27(3):29-34

Tseng MT, Chiang MC, Yazhuo K et al., Effect of aging on the cerebral processing of thermal pain in the human brain. *Pain*. 2013; 154:2120-2129

Van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium : when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet*. 2010 ; 375(9716):773-5

Vellas B, Cestac P, Morley JE. Implementing frailty into clinical practice: we cannot wait. *J Nutr Health Aging*. 2012; 16:599-600

Volpi E, Nazemi R, Fujita S. Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004; 7:405-410

Wade KF, Lee DM, McBeth J et al. Chronic widespread pain is associated with worsening frailty in European men. *Age Ageing*. 2015 ; 0 :1-7

Walston J, Hadley EC, Ferrucci L et al. Research agenda for frailty in older adults: Toward a better understanding of physiology and etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54:991-1001



Walston J, McBurnie MA, Newman A et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical morbidities: Results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002; 162:2333-234

Weiner DK, Haggerty CL, Krichevsky SP, et al. How does back pain impact physical function in independent, well-functioning older adults ? Evidence from the Health ABC cohort and implications for the future. *Pain Med.* 2003 ; 4:311-320

Whitson HE, Thielke SM, Diehr P et al. Patterns and predictors of recovery from exhaustion in older adults : the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59(2): 207-213

Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(6):2058-65

Wong JM, Collins K. Telomere maintenance and disease. *Lancet.* 2003; 362: 983-988

Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(8):1478-86

Xue QL. The Frailty Syndrome: Definition and Natural History. *Clin Geriatr Med.* 2011; 27(1):1-15

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale : a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982; 17:37-49

Younger J, Aron A, Parke S et al. Viewing pictures of a romantic partner reduces experimental pain: Involvement of neural reward systems. *PLoS One.* 2010; 5(10):13309

Younger JW, Chu LF, D'Arcy NT et al. Prescription opioid analgesics rapidly change the human brain. *Pain.* 2011; 152(8):1803-1810

Zakoscielna KM, Parmelee PA. Pain variability and its predictors in older adults : Depression, cognition, functional status, health, and pain. *J Aging Health.* 2013; 25:1329-1339

Zarrindast MR, Ahmadi S, Haeri-Rohani A et al. GABA(A) receptors in the basolateral amygdala are involved in mediating morphine reward *Brain Res.* 2004; 1006(1):49-58

Zhang X,et al. Positive feedback loop of autocrine BDNF from microglia causes prolonged microglia activation. *Cell Physiol Biochem.* 2014; 34:715-723



Annexes

Annexe 1. Domaines explorés par les principaux outils d'évaluation de la fragilité (exclusion des tests de performances fonctionnelles)	106
Annexe 2. Le phenotype de Fried	107
Annexe 3. The frailty Index de Rockwood	108
Annexe 4. Le Gérontopole Frailty Screening Tool (GFST), Study of Osteoporotic Fractures (SOF), The FRAIL scale, Short physical Performance Battery SPPB.....	109
Annexe 5. GFI (Groningen frailty Index).....	110
Annexe 6. Edmonton frail Scale (Age Ageing 2006)	111
Annexe 7. Synopsis GEROPASS	112



Annexe 1. Domaines explorés par les principaux outils d'évaluation de la fragilité (exclusion des tests de performances fonctionnelles)

Outils	Description	Statut nutritionnel	Activité physique	Mobilité	Force	Energie	Cognition	Humeur	Cormorbidités	Dépendance	Environnement Social
Échelles basées sur le phénotype de Fried											
Critères de Fried	Robustes/pré-fragiles/ fragiles	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Study of Osteoporotic Fractures (SOF)	Robustes/pré-fragiles/ fragiles	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-
FRAIL	Robustes/pré-fragiles/ fragiles	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
GFST : Gérontopôle Frailty Screening Tool	Fragile/non fragile	+	-	+	-	+	+	-	-	-	+
Échelle de « Rothman »	Robustes/pré-fragiles/ fragile	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Échelles comprenant une évaluation de la dépendance											
The Vulnerable Elders Survey (VES)	Fragile/non fragile	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-
Mesure de l'Indépendance Fonctionnelle (MIF) (1998)	Fragile/non fragile	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-
Frail Elderly Functionnal Assessment Questionnaire	Pas de cut-off	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+
Échelles d'évaluations multidimensionnelles											
Frailty Index	Évaluation continue	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Frailty Index- Comprehensive Geriatric Assessment	3 niveaux Jugment clinique et comorbidités	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+
Clinical Global Impression of Change in Physical Frailty	Fragile/non fragile	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Groningen Frailty instrument	Évaluation multidimensionnelle de dépistage	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+



Annexe 2. Le phenotype de Fried

- Critères de Fried (critères opérationnels adaptés de la Cardiovascular health Study) :

Phénotype de Fried	
Perte de poids involontaire	Perte de > 5 kg en 1 an
Diminution de la vitesse de marche	<p>Temps sur 4 mètres dans le quintile inférieur (fonction de la taille et du sexe)</p> <p>Hommes :</p> <p>≤ 173 cm, fragile si temps ≥ 6 sec > 173 cm, fragile si temps ≥ 5 sec</p> <p>Femmes :</p> <p>≤ 159 cm, fragile si temps ≥ 6 sec > 159 cm, fragile si temps ≥ 5 sec</p>
Faiblesse musculaire	<p>Force de préhension au dynamomètre dans le quintile inférieur (en fonction du sexe et de l'IMC).</p> <p>Mesurée sur la main dominante et au meilleur de 3 essais</p> <p>Hommes :</p> <p>IMC ≤ 24, fragile si force ≤ 29 kg IMC de 24.1 à 26, fragile si force ≤ 30 kg IMC de 26.1 à 28, fragile si force ≤ 30 kg IMC > 28, fragile si force ≤ 32 kg</p> <p>Femmes :</p> <p>IMC ≤ 23, fragile si force ≤ 17 kg IMC de 23.1 à 26, fragile si force ≤ 17.3 kg IMC de 26.1 à 29, fragile si force ≤ 18 kg IMC > 29, fragile si force ≤ 21 kg</p>
Fatigue	<p>Interrogatoire du patient</p> <p>Réponse à l'une et/ou l'autre des 2 questions par « occasionnellement » ou « la plupart du temps » :</p> <p>« Tout ce que je fais nécessite un effort » et « Je ne vais pas pouvoir continuer ainsi » ?</p>
Dépenses énergétiques	<p>Dépenses énergétiques dans le quintile inférieur</p> <p>Évaluées par le Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire</p> <p>Hommes < 383 kcal par semaine Femmes < 270 kcal par semaine</p>



Annexe 3. The frailty Index de Rockwood

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 4. Le Gérontopole Frailty Screening Tool (GFST), Study of Osteoporotic Fractures (SOF), The FRAIL scale, Short physical Performance Battery SPPB

- Gérontopôle Frailty Scening Tool (GFST) :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1718248/fr/comment-prendre-en-charge-les-personnes-agees-fragiles-en-ambulatoire

Patients de 65 ans et plus, autonomes (ADL ≥ 5/6), à distance de toute pathologie aiguë.

REPÉRAGE			
	Oui	Non	Ne sait pas
Votre patient vit-il seul ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre patient a-t-il perdu du poids au cours des 3 derniers mois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre patient se sent-il plus fatigué depuis ces 3 derniers mois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre patient a-t-il plus de difficultés pour se déplacer depuis ces 3 derniers mois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre patient se plaint-il de la mémoire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre patient a-t-il une vitesse de marche ralentie (plus de 4 secondes pour parcourir 4 mètres) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si vous avez répondu OUI à une de ces questions :

Votre patient vous paraît-il fragile : OUI NON

Si oui, votre patient accepte-t-il la proposition d'une évaluation de la fragilité en hospitalisation de jour : OUI NON

- Study of Osteoporotic Fractures (SOF) :

3 questions :

1. Perte de poids involontaire de 5 kg
2. Incapacité à se lever 5 fois d'une chaise sans l'aide des mains
3. Sensation d'une réduction d'énergie : vous sentez-vous plein d'énergie ?

- FRAIL scale :

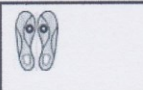


- F** atigue
R esistance (ability to climb one flight of stairs)
A mbulation (ability to walk one block)
I llnesses (Greater than 5)
L oss of Weight (>5%)

Robustes : 0 critère Préfragiles : 1 critère Fragile ≥ 2 critères

0 critère = robuste/ 1-2 critères = pré-fragile/ ≥ 3 critères= fragile

- Short physical Performance Battery SPPB :

<http://geriatrictoolkit.missouri.edu/ShortPhysicalPerformanceBattery.pdf>

SPPB (12 points)	
lever de chaise : temps réalisé pour se lever 5 fois d'une chaise sans s'aider des mains Stopper le test si le patient s'aide des mains ou dépasse la minute.	0 = impossible 1 = > 16,7 sec 2 = 16,6 – 13,7 sec 3 = 13,6 – 11,2 sec 4 = < 11,1 sec
Équilibre : rester 10 secondes dans chacune de ces 3 positions	
pieds joints 	0 = pieds joints impossible ou < 10 sec 1 = pieds joints 10 sec et semi-tandem < 10 sec 2 = semi-tandem 10 sec, tandem 0-2 sec 3 = semi-tandem 10 sec, tandem 3-9 sec 4 = tandem 10 sec
semi-tandem 	
tandem 	
Vitesse de marche sur 4 mètres	0 = impossible 1 = > 9,3 sec (< 0,43 m/sec) 2 = 6,7 – 9,2 sec (0,44-0,60 m/s) 3 = 5,2 – 6,7 sec (0,61-0,77 m/sec) 4 = < 5,1 sec (> 0,78 m/sec)

Annexe 5. GFI (Groningen frailty Index)

Circle the appropriate answer and add scores			
	YES	NO	
Mobility.			
Can the patient perform the following tasks without assistance from another person (walking aids such as a can or a wheelchair are allowed)			
1. Grocery shopping	0	1	
2. Walk outside house (around house or to neighbour)	0	1	
3. Getting (un)dressed	0	1	
4. Visiting restroom	0	1	
Vision			
5. Does the patient encounter problems in daily life because of impaired vision?	1	0	
Hearing			
6. Does the patient encounter problems in daily life because of impaired hearing?	1	0	
Nutrition			
7. Has the patient unintentionally lost a lot of weight in the past 6 months (6kg in 6 months or 3kg in 3 months)?	1	0	
Co-morbidity			
8. Does the patient use 4 or more different types of medication?	1	0	
	YES	NO	SOMETIMES
Cognition			
9. Does the patient have any complaints on his/her memory (or diagnosed with dementia)?	1	0	0
Psychosocial			
10. Does the patient ever experience emptiness around him? <i>e.g. You feel so sad that you have no interest in your surroundings. Or if someone you love no longer love you, how do you feel?</i>	1	0	1
11. Does the patient ever miss the presence of other people around him? <i>Or do you miss anyone you love?</i>	1	0	1
12. Does the patient ever feel left alone? <i>e.g. You wish there is someone to go with you for something important.</i>	1	0	1
13. Has the patient been feeling down or depressed lately?	1	0	1
14. Has the patient felt nervous or anxious lately?	1	0	1
Physical Fitness			
15. How would the patient rate his/her own physical fitness? (0-10 ; 0 is very bad, 10 is very good) 0 – 6 = 1 7 – 10 = 0	1	0	
TOTAL SCORE GFI			

Appendix 6 – PS (Performance Status)

0	Normal activity without restriction.
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out light work.
2	Ambulatory and capable for all self-care, unable to carry out any work and about >50% of waking hours.
3	Capable only limited self-care, confined to bed or chair and about <50% of waking hours.
4	Completely disabled, cannot carry on any self-care, totally confined to bed or chair.

Annexe 6. Edmonton frail Scale (Age Ageing 2006)

EDMONTON FRAIL SCALE ¹		Entourer l'évaluation faite et additionner les points		
Score : /17		<i>(0-3 : non fragile ; 4-5 : légèrement fragile ; 6-8 : modérément fragile ; 9-17 : sévèrement fragile)</i>		
Domaine	Item	0 point	1 point	2 points
Cognitif	Imaginez que ce cercle est une horloge. Je vous demande de positionner correctement les chiffres et ensuite de placer les aiguilles à 11h10.	Pas d'erreurs	Erreurs mineures de positionnement	Autres erreurs
Santé générale	Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été admis(e) à l'hôpital ?	0	1-2	3 ou plus
	En général comment appréciez-vous votre santé	Excellente, très bonne, bonne	Correcte, passable	Mauvaise
Indépendance fonctionnelle	Pour combien des 8 activités suivantes nécessitez-vous de l'aide : déplacements, courses, préparation des repas, faire le ménage, téléphoner, gérer vos médicaments, gérer vos finances, la lessive	0-1	2-4	5-8
Support social	Si vous avez besoin d'aide, pouvez-vous compter sur quelqu'un qui est d'accord de vous aider et en mesure de vous aider	Toujours	Parfois	Jamais
Médicaments utilisés	Prenez-vous régulièrement 5 médicaments prescrits ou plus ?	Non	Oui	
	Vous arrive-t-il d'oublier de prendre un médicament prescrit ?	Non	Oui	
Nutrition	Avez-vous récemment perdu du poids au point d'avoir des vêtements trop larges	Non	Oui	
Humeur	Vous sentez-vous souvent triste ou déprimé ?	Non	Oui	
Continence	Perdez-vous des urines sans le vouloir ?	Non	Oui	
Performance fonctionnelle	Test « Up and go » chronomètre. (Asseyez-vous tranquillement sur cette chaise, levez-vous, marchez trois mètres jusqu'au repère et venez vous rasseoir)	0-10sec	11-20sec	>20 sec, ou Assistance, ou refus



Annexe 7. Synopsis GEROPASS

Justification / contexte	<p>Le concept de fragilité est né aux Etats-Unis sous le terme de « frail elderly ». Il permet de décrire des situations propres à la gériatrie, dominées par la faiblesse ou l'instabilité fonctionnelle de la personne âgée, illustrant des situations à risque. Il s'agit d'un concept opérant, surtout dans le domaine de la prévention où il détermine des stratégies de soins spécifiques. Le vieillissement, variable selon les individus, est caractérisé par une diminution des réserves physiologiques conduisant ainsi à un équilibre précaire et à une déstabilisation.</p> <p>Les principales modifications physiologiques associées à la fragilité sont la sarcopénie, les dysrégulations neuro-endocriniennes et les anomalies du système immunitaire. La fréquence de l'état de fragilité et son évolution sont très variables selon les individus.</p> <p>Les études épidémiologiques montrent une répartition très inégale de trois catégories de personnes âgées individualisées en fonction de leur état de santé. Chaque année environ, 12 % de la population indépendante de plus de 75 ans vivant à domicile, perd son autonomie pour une des activités de la vie quotidienne et bascule dans la fragilité.</p> <p>En France sur les cinquante dernières années, la part des personnes âgées de 65 ans et plus dans la population totale a augmenté de 40%, celle des jeunes de moins de 20 ans a diminué de 15%. La part des personnes âgées augmente d'autant plus que l'âge est élevé, cette croissance s'amplifiant à partir de 75 ans. Ainsi la part des 85 ans ou plus est multipliée par 4 et celle des centenaires par 5, soit un accroissement du nombre des 75 ans et plus de 52,1% au cours du dernier quart du XXe siècle.</p> <p>Le Limousin se distingue par le caractère très prononcé du vieillissement de sa population. Ainsi en 2003, 23,1% de la population soit près d'une personne sur quatre, avaient 65 ans ou plus contre 16,3% en France métropolitaine.</p> <p>La proportion des personnes âgées de 65 ans et plus vivant en collectivité a peu augmenté malgré le vieillissement accru de la population. Sur la période 1968-1999 elle passe de 5,2 à 5,5%.pour deux raisons : jusqu'à 85 ans le maintien à domicile s'est encore généralisé et à partir de 90 ans le placement en institution s'est au contraire fortement développé.</p> <p>L'intérêt de repérer les sujets âgés fragiles réside dans la possibilité d'appliquer des stratégies préventives et des stratégies de soins spécifiques pour réduire les risques de décompensation. L'EKG est actuellement la méthode de référence pour détecter la population fragile. Les effets bénéfiques de l'EKG au cours de l'hospitalisation ont été reconnus dans la littérature internationale.</p> <p>La complexité liée à l'hétérogénéité du vieillissement et le caractère chronophage de toute EKG rendent cette approche plus difficile pour les soignants ou les médecins traitants des personnes âgées à domicile.</p> <p>Afin de pallier ces difficultés et d'optimiser la prévention de la</p>
--------------------------	---



	<p>dépendance au grand âge, une unité expérimentale : Unité de Prévention, de Suivi et d'Analyse du Vieillissement (UPSAV) a vu le jour le 4 janvier 2010 au sein de la filière gériatrique du CHU de Limoges. Il s'agit d'une structure organisationnelle innovante puisque, pour la première fois dans notre département et même à l'échelle nationale, l'expertise gériatrique est mise à disposition des sujets âgés à leur domicile. Une équipe gériatrique pluridisciplinaire composée actuellement d'un gériatre, d'une infirmière, d'une psychomotricienne, d'un ergothérapeute, peut, sur demande, se déplacer au domicile des personnes âgées pour réaliser une EGG préventive au sein même de leur environnement afin de dépister les risques de rupture d'autonomie et de proposer une coordination des actions préventives.</p> <p>L'UPSAV a pour mission de prévenir et/ou d'accompagner le sujet fragile dans son risque de rupture d'autonomie. Cette action est menée en partenariat avec l'ensemble des professionnels au service de la personne âgée.</p> <p>Afin de valider l'intérêt sanitaire de l'expérimentation UPSAV et de décider ou non de la pérennisation d'une telle démarche de médecine gériatrique préventive, il nous semble nécessaire de proposer un protocole de recherche clinique sur un échantillon de sujets suivis par l'UPSAV comparés à des sujets ne bénéficiant pas de la mise en place des actions issues de l'expertise UPSAV.</p> <p>Le protocole GEROPASS propose donc d'évaluer à domicile des personnes de 75 ans et plus et de réaliser deux groupes homogènes : « référence » et « intervention spécifique », par le biais d'une randomisation centralisée.</p>
Objectifs	<p>OBJECTIF PRINCIPAL</p> <p>Evaluer à 2 ans l'impact sur la rupture d'autonomie d'une action de prévention et de coordination autour de la personne âgée de 75 ans et plus après expertise gériatrique de l'UPSAV</p> <p>OBJECTIFS SECONDAIRES</p> <p>A 2 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluer l'impact sur la morbi-mortalité de l'intervention de l'UPSAV sur la population étudiée. - Evaluer l'impact médico-économique de l'UPSAV sur la population étudiée.
Schéma de la recherche	<p>Essai clinique comparatif randomisé de supériorité et monocentrique en 2 groupes parallèles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>un groupe « intervention spécifique »</u>, où chaque patient bénéficiera : <ul style="list-style-type: none"> ○ d'une EGG à domicile. A partir des fragilités ou morbidités dépistées,



	<ul style="list-style-type: none"> ○ un plan d'intervention spécifique sera établi pour la personne. ○ L'ensemble des actions préventives à mettre en œuvre (ex : consultations spécialisées, modifications thérapeutiques, conseils hygiéno-diététiques...) pour son application sera coordonné par l'UPSAV. Cette pratique de soins est celle de l'UPSAV habituellement. ● <u>un groupe « référence »</u>, où chaque patient bénéficiera : <ul style="list-style-type: none"> ○ de la même EGG à domicile que celle du bras « intervention spécifique ». ○ Les résultats de l'EGG ne seront pas fournis au médecin traitant. ○ Mais dans ce groupe, l'UPSAV ne mettra en place aucune action préventive et n'aura aucun rôle de coordination.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ● Homme ou femme de 75 ans et plus ● Patient affilié à un régime de sécurité sociale ● Patient sous protection juridique ou non ● Patient ayant les capacités intellectuelles de comprendre le protocole, de respecter ses impératifs et de se soumettre aux interventions annoncées ou patient présentant une démence légère à modérément sévère (MMSE\geq10) mais avec un aidant à domicile capable de comprendre le protocole et de faire respecter ses impératifs ● Consentement libre, éclairé et écrit signé par le patient ou son représentant légal
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ● Patient déjà institutionnalisé en USLD ou en EHPAD ● Démence légère à modérément sévère (MMSE$>$10) sans aidant à domicile ● Démence sévère (MMSE$<$10) ● Pathologies évolutives affectant le pronostic vital à court terme ● Patient participant à un autre essai clinique (thérapeutique ou non médicamenteux)
Traitements/Stratégies/procédures de la recherche	<p>MODALITES DE RECRUTEMENT</p> <p>Le recrutement sera effectué dans le département de la Haute-Vienne sur une période d'un an par l'intermédiaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Des familles ● Des patients ● Des professionnels de santé libéraux ● Des CLIC ● Des HAD ● Des SSIAD



- Des services du conseil général et des municipalités
- Des professionnels médico-sociaux
- Des associations d'aides et de maintien à domicile
- De l'équipe mobile de gériatrie à partir des urgences du CHUD
- De l'équipe mobile de psychogériatrie du CHS Esquirol

PROCEDURE A L'ETUDE

Modalités de prise en charge :

Après vérification des critères d'inclusion et les signatures des consentements, les patients inclus dans le groupe « intervention spécifique » bénéficieront d'une EGG à partir de l'outil décrit ci-dessous. Les résultats de cette EGG seront présentés en RCP et un plan d'action personnalisé sera établi pour chaque patient en fonction des fragilités dépistées. Le CLIC prendra part à l'établissement ou à la révision d'un plan d'aide quand cela sera jugé nécessaire ; ce plan d'aide faisant partie intégrante du plan d'accompagnement ou d'intervention spécifique.

A chaque visite suivante une nouvelle EGG sera réalisée et le plan d'action révisé en fonction.

Chaque mois les patients de ce bras recevront un appel téléphonique de l'UPSAV pour renseigner les critères de jugements secondaires de l'étude.

Ainsi chaque patient sera réévalué selon le schéma d'intervention prévu par l'étude.

L'EGG de la visite d'inclusion sera réalisée par un gériatre différent de celui qui réalisera les visites de suivi et de fin de recherche pour un même patient.

Description de l'outil d'évaluation :

Il est composé d'échelles validées permettant de dépister l'ensemble des critères de fragilité déjà définis dans la littérature, et associées à une description clinique et environnementale exhaustive de l'état de santé et de dépendance du sujet âgé.

Il comprend :

- ❖ un volet social établissant la situation socio-familiale du patient
- ❖ un volet médico-social avec le groupe iso-ressource du patient
- ❖ un volet sanitaire comprenant :
 - un recueil des antécédents et comorbidités du patient et de son traitement en cours
 - un recueil des consultations spécialisées, des



	<p>hospitalisations et de leurs durées, survenues entre deux visites (uniquement lors des visites de suivi et de fin d'étude)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ un examen clinique global ▪ un bilan biologique standard ▪ une évaluation de critères généraux de fragilité ▪ une évaluation de la continence: la présence d'une incontinence urinaire et/ou anale quel que soit leur stade ▪ une évaluation sensorielle ▪ une évaluation cognitive ▪ une évaluation de l'autonomie ▪ une évaluation nutritionnelle ▪ une évaluation des capacités physiques ▪ une évaluation de l'équilibre : <p><u>L'échelle du SMAF</u> est réalisée dans les 2 bras</p> <p>La qualité de vie du patient sera appréciée par <u>l'échelle EQ-5D</u></p> <p>PROCEDURE DE COMPARAISON</p> <p>Après vérification des critères d'inclusion et les signatures des consentements, les patients du groupe « référence » bénéficieront de l'EKG à partir du même outil que celui décrit dans la procédure à l'étude, d'une évaluation de leur autonomie fonctionnelle par le SMAF et de leur qualité de vie par l'échelle EQ-5D. Chaque patient sera réévalué selon le schéma d'intervention prévu par l'étude.</p> <p>Mais dans ce groupe « référence », aucune action préventive ne sera mise en place et</p> <p>Face à une situation d'urgence au moment de l'évaluation les dispositions nécessaires seront prises par le gériatre en accord avec le médecin traitant.</p>
Critères de jugement	<p>CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL</p> <p>Proportion de sujets ayant augmenté d'au moins 5 points leur score SMAF en 2 ans dans les deux groupes</p> <p>CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES</p> <p>A 2 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • mortalité • nombre d'hospitalisations non programmées • durée moyenne de séjour en cas d'hospitalisations non programmées • nombre de consultations médicales • consommation médicamenteuse chronique > 1 mois • nombre d'entrées en institution (USLD ou EHPAD) • coût de fonctionnement global de l'UPSAV (coordination



	<p>administrative, déplacements, évaluateurs, temps de coordination)</p> <ul style="list-style-type: none"> coût des adaptations de l'environnement
Taille d'étude	220 sujets par bras soit 440 sujets à inclure dans l'étude.
Nombre prévu de centres	Etude monocentrique
Durée de la recherche	<p>Durée de la période d'inclusion : 1 an</p> <p>Durée de participation de chaque patient : 2 ans</p> <p>Durée totale de la recherche : 3 ans</p>
Analyse statistique des données	<p>Les résultats des variables quantitatives seront présentés sous la forme moyenne +/- écart-type et ceux des variables qualitatives exprimés en pourcentages. Les comparaisons des variables qualitatives seront réalisées par des tests du Chi² ou des tests exacts de Fisher. Les comparaisons de distributions des variables quantitatives entre les deux groupes de traitement seront réalisées par des tests t de Student ou de Mann-Whitney. L'évaluation de l'amélioration des différents critères sera réalisée en fonction du temps au sein des deux groupes par des tests appariés (test de Mac Nemar pour les variables qualitatives et de Wilcoxon apparié pour les variables quantitatives).</p> <p>L'analyse sera effectuée en intention de traiter. Le rapport suivra les recommandations du CONSORT statement révisé.</p> <p>Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.</p>
Retombées attendues	<p><u>Sur le plan sanitaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> diminution du nombre d'hospitalisations notamment non programmées et donc désengorgement des services d'urgence et du risque d'inadéquations (hébergement des patients dans un service inapproprié à sa pathologie et à son état fonctionnel). diminution du nombre de décès dépistage et prévention des pathologies du grand âge diminution des co-morbidités et de la consommation médicale globale diminution du risque iatrogénique optimisation des traitements de référence d'une pathologie donnée meilleure coordination entre les secteurs hospitalier et libéral <p><u>Sur le plan social :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lutter contre l'isolement social meilleure connaissance de l'environnement de la personne âgée meilleure adaptation de son environnement à ses fragilités meilleure coordination médico-sociale



	<ul style="list-style-type: none">• meilleur soutien psychologique de la personne âgée et de l'aidant <p><u>Promotion de la connaissance en gérontologie :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• meilleure connaissance de la filière gériatrique• meilleure approche des pathologies gériatriques et du risque inhérent de décompensation multifonctionnelle en cascade <p><u>Mise en place du premier observatoire médico-socio-économique du vieillissement et du risque de rupture d'autonomie en France.</u></p>
--	--



[Titre de la thèse]

Le syndrome de fragilité est devenu le concept le plus étudié ces dix dernières années par les gériatres, de par le vieillissement rapide de la population Française et mondiale et pour l'intérêt en terme de prévention globale que ce syndrome pourrait représenter. En effet, l'apport consensuel actuel qu'a apporté la définition de la fragilité, incite à la mise en place d'une stratégie par les médecins, afin de dépister les patients les plus fragiles et ainsi prévenir les stades irréversibles de la perte d'autonomie, l'institutionnalisation et la surmortalité. Cela devrait inciter les médecins à aborder les problèmes de santé et d'autonomie des patients âgés non pas par la simple analyse des maladies et co-morbidités mais par une approche fonctionnelle, cognitive et sociale évaluant le risque de déclin rapide et accéléré dont la prise en charge très précoce pourrait éviter les conséquences en termes de décompensations des maladies chroniques et de rupture d'autonomie. Cela aura probablement une conséquence sociétale en santé publique.

La douleur persistante a toujours été considérée comme un symptôme prévalent chez les personnes âgées et non pas comme une entité clinico-pathologique complexe pouvant interagir avec la fragilité.

Dans ce travail, nous avons étudié si la douleur persistante pouvait participer aux mécanismes physiopathologiques du syndrome de fragilité. En étant souvent présente d'emblée mais non dépistée et mal évaluée, la douleur pourrait représenter un marqueur de l'émergence de la fragilité.

Les personnes âgées restent de grands consommateurs de soins et surtout de médicaments. Parmi eux, les analgésiques prédominent. La fragilité en soi, reste contrairement au vieillissement, un syndrome réversible. Par des actions de prévention en matière de fragilité pharmacologique, possible entité nosologique émergente, nous posons l'hypothèse qu'elle pourrait être inversée et ainsi permettre de retrouver un état antérieur sain et par conséquent un élément important du bien vieillir.

Nous proposons enfin de nouveaux projets de recherche prospectifs nécessaires pour éclaircir l'interaction de la douleur ainsi que de la poly-médication et de la iatrogénie, sur la prévalence et l'évolutivité de la fragilité

Mots-clés : Fragilité, personnes âgées, douleur persistante, poly-médication, iatrogénie, gériatrie, France.

[Titre de la thèse (anglais ou français)]

The frailty concept has become the most studied one over the past decade, by the rapid aging of French and the world population and for the interest in terms of overall prevention that this syndrome could represent. The advantage brought by this new concept increasingly consensual relies on its ability to define elderly as a multidimensional functional entity (cognitive, social and mood) being reversible. Caregivers have to start before to tailor a care plan by screening for the frailest patients in order to avoid irreversible stages of frailty, (institutionalization and mortality). This probably would have possible consequences for public health.

One of the possible risk factors for fragility is persistent pain which has always been wrongly considered as a mere prevalent symptom in older people and not as a clinical and pathological entity that can interact with the complex fragility syndrome.

In this work, we studied the common pathophysiological mechanisms that link frailty to pain, their interaction and the interest that may lead to optimize screening of pain in older adults within frailty evaluation. We offer through new clinical research projects looking to demonstrate beyond the possible relationship between fragility and persistent pain, the potential role of analgesic drugs mainly in the reversibility of this syndrome

Keywords : Frailty, elderly, persistent pain, polypharmacy, iatrogenic, geriatrics, France.

