

Evaluation clinique et biologique de la fragilité chez le patient âgé hospitalisé

Intérêt des biomarqueurs sanguins dans la prédiction du risque
de déclin fonctionnel

MARIE DE SAINT-HUBERT, MD

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en sciences Médicales,
option Santé Publique
2010

REMERCIEMENTS	4
CONTEXTE ET OBJECTIFS.....	7
RESUME	9
ABREVIATIONS.....	11
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	13
1.1. DEFINITIONS DE LA FRAGILITE	13
1.2. BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES DE LA FRAGILITE	22
1.2.1. Système immunitaire et « inflamm-aging »	27
1.2.2. Axe somatotrope : IGF-1 et fragilité.....	32
CHAPITRE 2 : DEFINITION OPERATIONNELLE DE LA FRAGILITE EN SITUATION AIGUË	35
2.1. FACTEURS DE RISQUE DU DECLIN FONCTIONNEL APRES UNE HOSPITALISATION	40
2.2. OUTILS DE PREDICTION DU RISQUE DE DECLIN FONCTIONNEL SECONDAIRE A UNE HOSPITALISATION : REVUE SYSTEMATIQUE	49
CHAPITRE 3 : METHODOLOGIE DE L'ETUDE SENEGENE.....	57
3.1. DESIGN	57
3.2. PARTICIPANTS.....	58
3.1.1. Recrutement	58
3.1.2. Récolte des données	59
3.1.3. Evaluation clinique	60
3.1.4. Paramètres biologiques	62
3.1.5. Critères de jugement	64
3.3. GESTION DES DONNEES ET ANALYSES STATISTIQUES	64
CHAPITRE 4 : DESCRIPTION CLINIQUE DE LA POPULATION ET PREDICTION DU DECLIN FONCTIONNEL.....	67
4.1. CARACTERISTIQUES CLINIQUES	69
4.1.1. Phase aiguë.....	69
4.1.2. Suivi pendant l'hospitalisation.....	75
4.1.3. Suivi à trois mois.....	77
4.2. COMPARAISON DES OUTILS PREDISANT LE RISQUE DE DECLIN FONCTIONNEL.....	80
CHAPITRE 5 : DESCRIPTION BIOLOGIQUE DE LA POPULATION ET PREDICTION DU RISQUE DE DECLIN FONCTIONNEL.....	89
5.1. CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES.....	89
5.1.1. A la phase aiguë.....	89
5.1.2. A la phase de récupération	91
5.2. ANALYSES DE FACTEURS BIOLOGIQUES ASSOCIES AU DECLIN FONCTIONNEL.....	92
5.3. ANALYSE EN COMPOSANTES PRINCIPALES	94
5.4. INDEX COMPOSITE DE PREDICTION DU DECLIN FONCTIONNEL : SHERPA, IL-6 ET IGF-1	97
CHAPITRE 6: DISCUSSION.....	115
6.1. PRINCIPAUX RESULTATS	116
6.2. COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC D'AUTRES ETUDES.....	120
6.3. CRITIQUES METHODOLOGIQUES ET LIMITATIONS	122
6.4. PERSPECTIVES.....	127
6.5. CONCLUSIONS.....	131
RÉFÉRENCES.....	133
ANNEXES	143

Remerciements

La Région wallonne a soutenu financièrement le projet SENEGENE (Réseau II) et a assuré le financement de mon mandat pendant 4 ans.

Tout d'abord, je tiens à remercier tous les participants à cette étude et leurs accompagnants. Ils ont contribué à faire avancer la recherche en gériatrie. L'université du troisième âge des FUNDP (UTAN), l'association de soutien pour l'étude du vieillissement (ASEV) et l'union chrétienne de pensionnés (UCP) nous ont aidés à recruter des participants pour ce projet.

Sans mes promoteur et co-promoteur, il n'y aurait pas eu de thèse. Christian Swine a préparé l'étude et la recherche en gériatrie à l'UCL, et m'a encadré de façon rapprochée et efficace. Son soutien, sa capacité visionnaire, ainsi que ses qualités humaines avec son équipe, les patients et leur famille sont un exemple à suivre. Olivier Toussaint est le coordinateur du projet SENEGENE et un leader dans la recherche fondamentale sur le vieillissement. Je voudrais le remercier pour son enthousiasme, ses qualités de gestion, son intérêt pour la personne et les collaborations avec les cliniciens.

Je suis également reconnaissante à Pascale Cornette et Benoît Boland de m'avoir fait découvrir la gériatrie et d'avoir orienté mes choix futurs. La gériatrie, c'est d'abord un coup de cœur ! Tous deux m'ont également encouragé dans mon parcours doctoral. Didier Schoevaerds et Gwenaël Poulain m'ont accueilli au sein de l'équipe médicale de Mont-Godinne, et je voudrais leur dire que collaborer avec eux est un vrai plaisir.

Merci également à l'équipe soignante du service de gériatrie des Cliniques de Mont-Godinne. Par définition en gériatrie, le travail est interdisciplinaire et tous les acteurs du programme de soins m'ont soutenu. Delphine Thimus, puis Céline Divoy ont assuré le suivi de l'étude, la gestion des données et leur présence a contribué à la continuité du projet. Un merci particulier à Katty Beerens, notre secrétaire, pour son implication discrète et efficace.

Merci à Jacques Jamart pour les analyses statistiques et le travail efficace qu'il a réalisés tout au long de cette thèse, ainsi qu'à l'unité de support scientifique de Mont-Godinne pour leur aide, particulièrement Marie-Bernadette Jacqmain et Christian Deneffe pour la mise en forme de graphiques, posters et présentations.

Ce travail a été interdisciplinaire à plus d'un titre. Rapprocher cliniciens et biologistes en est également un exemple. Merci à Laurence Galanti, Stéphanie Delieux pour les dosages biologiques réalisés à Mont-Godinne. Merci à l'équipe du Centre d'Immunologie de Liège (Gabriel Morrhaye, Henri Martens, Vincent Geenen), à l'Unité de recherche en Biologie

cellulaire (Thi Kim Duy Vo, Patrice Godard, Geoffroy Weemaels), au Centre d'Analyse de Résidu en Trace (Gabriel Mazzuchelli, Andrei Turtoi, Edwin Depauw). Les collaborations établies sont amenées à continuer et à se développer et constituent une perspective importante de cette thèse.

Merci aux Professeurs Philippe van den Bosch, André Bosly, Youri Glupczynski, membres du comité d'encadrement qui m'ont accompagnée pendant ces années et aux membres extérieurs du jury, Professeurs Athanase Benetos et Tony Mets. Merci également la Direction des Cliniques de Mont-Godinne, en particulier à Patrick De Coster, médecin directeur, qui m'a permis d'achever ma thèse.

Un clin d'œil à mes covoitureurs, Anne Spinewine, Bruno Krug et Gaëtane Remy. Covoiturer ne se limite pas à partager la production de CO₂ et les places de parking, mais également les idées ! Une thèse est faite aussi de rencontres avec d'autres personnes sur la même voie...

Enfin et surtout, merci à ma famille qui me soutient depuis des années sur le chemin de mes (longues) études et sans qui je n'aurai pas pu terminer cette thèse ! Merci à Baudouin pour son soutien, sa patience et sa confiance. Martin, Florent et Brieuc ont fait de moi une étudiante-mère de famille nombreuse. Une pour tous, tous pour une ! Merci à tous les quatre d'illuminer ma vie !

Contexte et objectifs

La fragilité est un problème majeur de santé publique et l'essence même de la gériatrie. Elle concerne un nombre croissant de personnes âgées et expose l'individu à des conséquences de santé défavorables : perte d'indépendance (déclin fonctionnel), admission en maison de repos, hospitalisation, syndromes gériatriques, décès. Identifier les personnes fragiles permet de mettre en place des interventions préventives pour limiter ces complications. Les définitions de la fragilité à notre disposition ont été développées pour des personnes âgées en situation clinique stable, vivant à domicile. Deux approches existent. La première consiste à aborder la fragilité sous un angle physiologique, comme une réduction des réserves dans de multiples systèmes, jusqu'à un seuil critique où la fragilité se manifeste cliniquement. La deuxième intègre des dimensions physiques, psychologiques et sociales et utilise une évaluation de multiples domaines ; la fragilité est mesurée en terme de déficits. Le manque de définition formelle de la fragilité est un frein pour son utilisation en pratique clinique, en recherche et dans les projections de santé publique. Les critères fournis par ces deux approches ne sont pas opérationnels en milieu hospitalier : soit elles nécessitent une évaluation physique que le patient aigu est souvent dans l'impossibilité de réaliser, soit elles n'ont pas été validées dans ce contexte.

Sous un angle physio-pathologique, la fragilité se traduit par une vulnérabilité accrue face aux événements stressants, due à une diminution des réserves dans de multiples systèmes physiologiques. Les mécanismes potentiellement impliqués, comme l'immunosénescence ou les modifications moléculaires et cellulaires liées au vieillissement, font l'objet d'un intérêt croissant. Sur base des ces hypothèses physio-pathologiques, différents biomarqueurs ont été mesurés dans des études longitudinales et transversales, et ont été associés à la fragilité ou à ses conséquences. A cet égard, ces biomarqueurs, qu'ils soient des épiphénomènes ou des facteurs causaux effectifs, pourraient contribuer à mieux identifier les personnes âgées fragiles, en situation clinique stable ou lors d'une hospitalisation. La survenue d'une maladie aiguë met en effet à l'épreuve les réserves physiologiques de l'individu. La réponse biologique aiguë, ainsi que l'évolution de celle-ci pendant l'hospitalisation, pourrait être alors utilisée pour évaluer le niveau de fragilité. A notre connaissance, il n'existe pas de travaux réalisés dans cette direction.

Cette thèse s'intègre dans le contexte de l'étude SENEGENE, qui avait pour objectif principal d'identifier les correspondants inflammatoires, immunologiques, transcriptomiques et protéomiques de la fragilité chez des patients âgés hospitalisés. Il s'agissait d'une collaboration interuniversitaire entre l'Unité de Recherche en Biologie Cellulaire (URBC, FUNDP), le Centre d'Immunologie de Liège (CIL, ULg), le Centre d'Analyse de Résidus en Trace (CART, ULg) et les Cliniques Universitaires de Mont-Godinne (CUMG, UCL). Cette étude a été financée par la Région Wallonne (Réseaux 2).

Questions de recherche développées dans cette thèse :

1. Pour étudier des marqueurs biologiques de la fragilité **chez le patient âgé hospitalisé**, la question préalable était de savoir **comment identifier cliniquement la fragilité** chez ces patients. Cette thèse choisit d'appréhender la fragilité par le risque de déclin fonctionnel secondaire à l'hospitalisation, et s'inscrit dans la continuité du travail doctoral de Pascale Cornette qui a conçu un outil permettant d'évaluer ce risque de perte d'autonomie. De façon secondaire, cet outil (le SHERPA) sera comparé à d'autres outils poursuivant le même objectif.
2. L'objectif principal de ce travail était d'étudier les **marqueurs biologiques** de la fragilité en situation aiguë. A partir d'une revue de la littérature, nous avons choisi les marqueurs les plus cités, et ceux-ci ont été mesurés chez des patients hospitalisés. Ces marqueurs **peuvent-ils contribuer à améliorer l'identification des patients fragiles** lors d'une hospitalisation ?
3. Objectif secondaire : dans quelle mesure la dynamique de l'évolution de ces marqueurs en cours d'hospitalisation fournit-elle une information complémentaire ?

Résumé

Le **chapitre 1** revoit les définitions et critères de fragilité concernant les personnes âgées vivant à domicile, ainsi que certains biomarqueurs qui ont été associés à la fragilité et ses conséquences. Ce chapitre propose un modèle global de la fragilité qui intègre des dimensions psychologiques et sociales, qui ne peuvent être dissociées de la dimension physique.

Dans le **chapitre 2**, ce travail montre que la fragilité chez le patient hospitalisé peut être appréhendée par une estimation du risque de déclin fonctionnel, qui se définit comme une perte d'indépendance dans les activités de la vie journalière. Plusieurs facteurs de risque de déclin fonctionnel ont été identifiés dans la littérature et sont présentés dans l'article 1 (*Risk factors predicting later functional decline in older hospitalized patients*, Acta Clinica Belgica 2009, IF 1.28). Sur base de ces facteurs, plusieurs outils de dépistage ont été conçus pour identifier les patients à risque de déclin fonctionnel. L'article 2 (*Predicting functional adverse outcomes in hospitalized older patients : a systematic review of screening tools*, J Nutr Health Aging, IF 2.32) présente ces outils sous la forme d'une synthèse méthodique et compare leur validité et leurs performances prédictives.

Le **chapitre 3** décrit la méthodologie de l'étude SENEGENE pour laquelle nous avons recruté dans notre centre une cohorte prospective de patients hospitalisés, admis pour fracture du col, décompensation cardiaque ou infection, qui ont été suivis pendant et après l'hospitalisation.

Le **chapitre 4** présente une description de la population de l'étude, ainsi que les résultats des analyses préliminaires. Cent dix-huit patients ont été inclus, dont 98 (83%) ont été suivis trois mois après la sortie d'hôpital. Le taux de déclin fonctionnel à trois mois était de 47% (46 patients). Trois outils prédisant le déclin fonctionnel ont été comparés dans la cohorte étudiée (*Comparison of tools predicting functional decline in hospitalized elderly*, in press, research letter, J Am Geriatr Soc, IF 3.81). Il s'agissait du SHERPA (Score Hospitalier de Prédiction du Risque de la Perte d'Autonomie), de l'ISAR (*Identification of Seniors At-Risk*) et du HARP (*Hospital Admission Risk Profile*). Avec une aire sous la courbe ROC [95% CI] égale à 0.73 [0.63-0.82], les performances du SHERPA étaient significativement

supérieures à celle de ISAR (0.58 [0.48-0.68], $p=0.001$) et tendaient à être supérieures à celle du HARP (0.68 [0.57-0.77], $p=0.078$). Le SHERPA présentait par ailleurs la sensibilité la plus élevée (98%) et a été sélectionné dans cette recherche pour estimer le risque de déclin fonctionnel et donc la fragilité.

Le **chapitre 5** présente l'évolution des paramètres biologiques pendant l'hospitalisation. Les facteurs biologiques associés au déclin fonctionnel 3 mois après la sortie d'hospitalisation ont été analysés. Eu égard au nombre de variables à interpréter, une analyse en composantes principales a été réalisée. Les différentes variables biologiques mesurées ont été intégrées dans un modèle de régression logistique ; seule la mesure différentielle de l'urée (entre les deux moments d'évaluation) restait significativement associée au déclin fonctionnel trois mois après la sortie d'hôpital. Enfin, nous avons testé l'intégration de deux biomarqueurs à l'outil de dépistage SHERPA en émettant l'hypothèse que l'outil composite aurait une meilleure valeur prédictive que l'outil clinique pur. Les deux facteurs biologiques qui ont été retenus par l'analyse en régression logistique sont l'interleukine-6 (IL-6) et l'Insulin like Growth Factor-1 (IGF-1). Un nouveau modèle prédictif a ainsi été élaboré en intégrant le SHERPA, l'IL-6 et l'IGF-1. Ce modèle n'améliore que de façon limitée la prédiction de déclin fonctionnel mais en améliore la calibration (*Serum IL-6 and IGF-1 improve the clinical prediction of functional decline in hospitalized older patients*, soumis à *Aging Clin Exp Res*).

Le **chapitre 6** résume les points et les perspectives d'application de ce travail en commentant ses limitations. Dans cette étude, la stratification du risque au moyen d'outils cliniques est améliorée par le dosage de certains biomarqueurs. D'autres biomarqueurs immunologiques et transcriptomiques ont également été mis en évidence dans les centres de recherche partenaires et sont en cours de soumission sous forme d'un brevet provisionnel ; ils ne peuvent donc pas encore être présentés. Compte tenu des critères de sélection des participants, ces conclusions ne peuvent être généralisées à la population cible, représentée par l'ensemble des patients hospitalisés via les urgences. La méthode de travail utilisée a cependant permis de constituer une plateforme de recherche, à l'interface entre clinique et recherche fondamentale, qui servira de base à des collaborations futures. Au-delà d'un rôle pronostique, l'identification de biomarqueurs ouvre également la porte à des pistes thérapeutiques futures, notamment dans le domaine de l'immunosénescence.

Abréviations

AVJ	Activités de la Vie Journalière
AIVJ	Activités Instrumentales de la Vie Journalière
AUC	Area under the ROC curve
BMI	Body Mass Index
CART	Centre d'Analyse de Résidus en Trace
CIL	Centre d'Immunologie de Liège (Ulg)
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Scale adapted for Geriatrics
CRP	C-Reactive Protein
GDS	Geriatric Depression Scale
GH	Growth Hormone
GRP	Geriatrische Risico Profiel
HARP	Hospital Admission Risk Profile
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
IL-6	Interleukine-6
ISAR	Identification of seniors at risk
MMSE-SF	Mini Mental Status Examination – Shortened Form
MNA-SF	Mini Nutritional Assessment – Shortened Form
MR(S)	Maison de repos (et de soins)
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
ROC	Receiver Operating Curve
SHERPA	Score Hospitalier d'Evaluation du Risque de la Perte d'Autonomie
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α
TRST	Triage Risk Screening Tool
URBC	Unité de Recherche en Biologie Cellulaire
VIP	Valeur Indicative de Institutionnalisation

Chapitre 1 : Introduction

1.1. Définitions de la fragilité

La fragilité est un terme universellement utilisé en gériatrie pour décrire certaines caractéristiques de la personne âgée à risque d'événements de santé défavorables (déclin fonctionnel, institutionnalisation, syndromes gériatriques, décès), du fait d'une réduction des réserves physiologiques, psychologiques et sociales. Les intérêts du concept de fragilité sont multiples (Bauer et al., 2008) :

- Cibler les patients nécessitant une évaluation gériatrique globale qui pourront bénéficier d'une intervention multidisciplinaire. L'efficacité de cette intervention gériatrique sur la prévention du déclin fonctionnel et de l'institutionnalisation a été démontrée, tant pour des personnes vivant à domicile qu'en hospitalisation (Stuck et al., 1993; Baztan et al., 2009).
- Permettre au clinicien de stratifier les patients en fonction de leur risque de complications, par exemple estimer la récupération fonctionnelle après chirurgie cardiaque (Martin et al., 2008). Identifier les personnes fragiles ne signifie pas leur refuser un traitement, mais permet de le moduler et d'appliquer des mesures pour prévenir ces complications (Bergman et al., 2007).
- Permettre l'inclusion des personnes fragiles dans des processus de recherche dont elles sont pour le moment exclues à cause de leur hétérogénéité et des incertitudes pronostiques. Distinguer / randomiser les patients en tenant compte de leur fragilité permettra alors de déterminer l'efficacité des traitements conventionnels, par exemple en oncogériatrie (Ferrucci et al., 2003).
- Permettre la mise en place de stratégies d'intervention préventives pour limiter le déclin fonctionnel (Fairhall et al., 2008), voire la survenue ou l'aggravation de la fragilité.

Les définitions, modèles et critères de la fragilité ont été revus de façon extensive (Hogan et al., 2003; Abellan Van Kan et al., 2008; Pel Littel et al., 2009). Retenons comme caractéristiques principales de la fragilité (Rockwood et al., 2000; de Saint-Hubert et al., 2007) :

- Association à l'âge : le vieillissement et la fragilité sont intrinsèquement liés. Si la fragilité est inévitable aux âges avancés, l'âge chronologique n'est certainement pas un bon reflet de la fragilité (Bergman et al., 2007).
- Atteinte de multiples systèmes (immunitaire, neuro-endocrine, etc.) et domaines (physique, psychologique, social).
- Diminution des réserves et de la réponse adaptative, ce qui accroît la vulnérabilité face aux événements stressants (physique, psychologiques et sociaux).
- Risque accru de conséquences délétères de santé (déclin fonctionnel, admission en maison de repos, syndromes gériatriques – chutes, delirium,...- comorbidité et décès).
- Instabilité et évolutivité, en partie réversible.

Plusieurs auteurs proposent de considérer la fragilité comme un 'nouveau' syndrome gériatrique consistant en un tableau de fatigue associé à une sarcopénie, inappétence, etc. qui sont liés à un épuisement des réserves physiologiques et des capacités de faire face à des événements stressants (Ahmed et al., 2007; Bauer and Sieber, 2008). Inouye et al. ont proposé comme dénomination des syndromes gériatriques « end product » ou « final common pathway » (commun dénominateur); dans leur modèle, la fragilité est représentée comme la conséquence de syndromes gériatriques et comme un facteur aggravant de leur survenue (Inouye et al., 2007). La fragilité peut-elle être considérée à la fois comme un syndrome gériatrique et comme un ensemble de facteurs de risque prédisposant à ces syndromes ? Inouye et al décrivent la fragilité comme englobant et faisant le lien entre l'ensemble des syndromes gériatriques (« *overarching geriatric syndrome* » : ou encore fragilité comme syndrome gériatrique global) : la fragilité nous semble donc bien à l'origine des syndromes gériatriques. Cette conception entraîne cependant certaines confusions, mais reste défendue par un courant de recherche dont le point de départ est le modèle de Fried.

Fragilité, comorbidité, incapacités

La fragilité est souvent intriquée tant avec les comorbidités qu'avec les incapacités, au point qu'elle est souvent confondue avec ces concepts pourtant différents. La comorbidité indique la présence de 2 maladies chroniques au moins ; une incapacité est présente si la personne a des difficultés ou est dépendante dans la réalisation d'activités essentielles pour l'autonomie. Si ces trois entités peuvent coexister chez la même personne, elles restent néanmoins distinctes. Dans la *Cardiovascular Health Study*, Fried et al. l'ont illustré : parmi 2762 personnes de 65 ans et plus, 2576 présentaient deux maladies au moins, 368 étaient considérées comme fragiles et 363 présentaient au moins une difficulté dans la réalisation des soins de base (se laver, etc.) (Fried et al., 2004). Si 68% des personnes fragiles étaient comorbides, seuls 10% des participants avec comorbidité étaient fragiles. Parmi les personnes fragiles, 27% présentaient une incapacité et 28% des personnes avec incapacité étaient fragiles. L'évolution de la fragilité est cependant progressive, et augmente le risque de comorbidité et d'incapacité. Il existe par ailleurs des interrelations causales entre ces 3 entités.

Strandberg et Pitakala proposent d'utiliser le terme de fragilité primaire lorsque celle-ci n'est pas associée avec une maladie particulière ni à une incapacité, et de fragilité secondaire lorsque celle-ci est associée à une comorbidité (Strandberg et al., 2007).

Comparaison de deux définitions de la fragilité

Il est important de regrouper les définitions de la fragilité selon deux approches (Whitson et al., 2007; Martin and Brighton, 2008), dont le tableau 1 présente une comparaison.

Tableau 1 : Comparaison de deux définitions de la fragilité

	Phénotype	Index
Auteurs	(Fried et al., 2001) (Chin et al., 1999)	(Mitnitski et al., 2002; Jones et al., 2004; Rockwood et al., 2007b)
Approche	Physio-pathologique	Pragmatique
Domaines	5 critères - Perte de poids - Fatigue (<i>exhaustion</i>) - Vitesse de marche - Activité physique - Force de poigne	Cognitif, fonctionnel, psychologique, nutritionnel, motricité, sensoriel, social (20, 40, 70 items), sur base d'une évaluation gériatrique globale (accumulation de déficits)
Cotation	Nombre de critères - 0 : robuste - 1 à 2 : intermédiaire - 3 et plus : fragile	Chaque déficit est compté 1 si présent (0 si absent). Calcul du score total, qui est rapporté au nombre de déficits possibles. Seuil de fragilité proposé : 0.25
Forces	- Mesurable - Reproductible - Utilisable / utilisé dans de larges cohortes - Capacités prédictives - Précoce	- Multidimensionnel - Force mathématique - Estimation des risques plus fine - Capacités prédictives
Faiblesses	- Unidimensionnel (physique) - Performances physiques parfois difficiles à évaluer - Effet plafond	- Lourdeur de la batterie de tests

La première approche consiste à faire de la fragilité un syndrome associé à des modifications physiologiques et métaboliques responsable d'altérations physiques progressives jusqu'à la perte de l'autonomie fonctionnelle (Fried et al., 1999). Les maladies aiguës et chroniques interagissent le plus souvent avec ce processus. La fragilité est alors une perte progressive des réserves physiologiques amenant à un seuil de rupture et une décompensation. Cette approche met l'accent sur les mécanismes physio-pathologiques sous-jacents et permet de distinguer la fragilité du vieillissement normal et des maladies chroniques (Martin and Brighton, 2008). L'objectif est d'identifier des mécanismes sur lesquels l'on puisse intervenir. La fragilité dans cette approche est définie comme un syndrome et identifiée par un phénotype (Fried et al., 2001).

L'autre approche aborde la fragilité sous l'angle de facteurs de risque d'événements futurs, d'une façon pragmatique. Il s'agit d'identifier les personnes à risque accru de perte d'autonomie ou d'autres accidents de santé. Cette démarche peut s'adapter à des contextes et objectifs variés (Martin and Brighton, 2008). L'identification de la fragilité nécessite une évaluation dans de multiples domaines, et est une somme de déficits, calculée selon un index (Rockwood et al., 1999; Jones et al., 2004).

Hubbard et al. ont comparé le phénotype et l'index de fragilité (Hubbard et al., 2009). Parmi 3 groupes de participants identifiés comme fragiles (personnes dépendantes vivant en maison de repos, n=30), intermédiaires (patients référés à l'hôpital de jour pour revalidation après une chute, n=40) ou robustes (sujets âgés vivant à domicile, n=40), les auteurs ont comparé les critères de Fried, de Rockwood (30 items) et une liste intermédiaire, intégrant des éléments des deux listes précédentes (perte de poids, force musculaire évaluée par le hand grip, MMSE, timed-up-and-go et le VEMS) (tableau 2). L'âge moyen allait de 82.7 à 84.9 ans. Les trois scores étaient fortement corrélés entre eux (r allant 0.89 à 0.93, $p < 0.01$ pour toutes les corrélations).

Tableau 2 : Comparaison entre les différents scores de fragilité (Hubbard et al., 2009)

	Phénotype (%)			Index
	Robuste	Intermédiaire	Fragile	moy (SD)
Résidents en MR, n=30	0	0	100	0.49 (0.08)
Hôpital de jour, n=40	0	27.5	72.5	0.33 (0.08)
Ambulatoire, n=40	55	35	0	0.15 (0.08)

Sont identifiés comme fragiles par le phénotype 100% des patients en MR, 72.5% des patients consultant à l'hôpital de jour. Aucun senior ambulatoire n'est considéré comme fragile. La valeur de l'index augmente avec le niveau de fragilité.

Il est cependant intéressant de noter que le phénotype ne distingue pas sensiblement les sujets fragiles et intermédiaires : 29/40 (72.5%) des patients référés à l'hôpital de jour sont considérés comme fragiles. Il existe donc un effet plafond pour le phénotype. L'index de fragilité est plus discriminant.

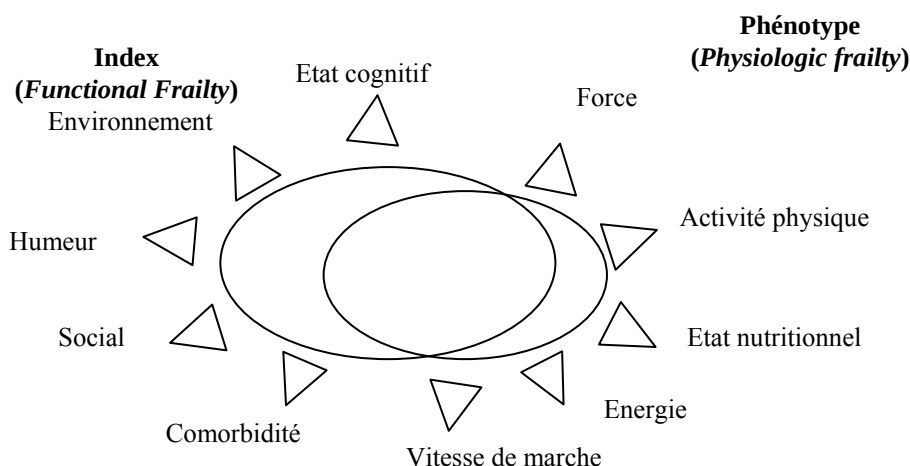
L'évaluation des performances physiques présente l'avantage de mesures fiables, objectives. Cependant, les valeurs de référence pour les sujets âgés sont insuffisamment établies (e.a. VEMS). D'autre part, les patients fragiles sont parfois incapables de réaliser la mesure (e.a. test de marche de 6 minutes), ce qui est considéré comme un index positif de fragilité. Ces données manquantes risquent alors de conduire à l'exclusion de certains sujets dans des études d'intervention. Il est donc nécessaire de proposer des mesures physiologiques présentant une relation linéaire avec l'état fonctionnel, y compris à la zone inférieure du spectre des performances (Hubbard et al., 2009). Dans l'étude SOF (Study of Osteoporotic Fracture, n=6701), Ensrud et al. ont proposé une adaptation du phénotype de fragilité (SOF index) qui n'incluait pas l'activité physique ni la vitesse de marche ; ce nouvel index avait des performances prédictives similaires au phénotype pour la prédiction des incapacités, du décès, des chutes et des fractures (aire sous la courbe ROC de 0.61 à 0.72) (Ensrud et al., 2008).

Rockwood et al. ont utilisé les données de la Canadian Study of Health & Aging pour comparer les deux définitions (n=2305, âgés de 70 ans et plus) (Rockwood et al., 2007a). Cette cohorte a servi à développer l'index de fragilité (Jones et al., 2004). A partir des données recueillies, le phénotype de fragilité a été mesuré (deux items ont dû être adaptés : activité physique et fatigue). Les deux définitions étaient modérément corrélées ($r=0.65$). Le phénotype, comme l'index, permettaient de prédire la survie et le institutionnalisation. L'index de fragilité passait de 0.12 dans le groupe robuste (phénotype), à 0.30 dans le groupe

intermédiaire et 0.44 dans le groupe fragile. Au sein de chaque groupe défini selon le phénotype de fragilité, l'index de fragilité permettait de mieux discriminer les courbes de survie. Les auteurs concluent que si le phénotype de fragilité permet de distinguer des niveaux de risque, l'index permet d'affiner cette classification.

Le taux de corrélation entre les deux définitions s'explique par le fait qu'elles se chevauchent largement. Certaines personnes pourraient cependant n'être identifiées comme fragiles que par l'une ou l'autre des définitions comme le montre la figure 2 (Whitson et al., 2007).

Figure 1 : Superposition des définitions de fragilité (d'après Whitson et al 2007)



D'autres outils se rapprochent de l'index de fragilité en synthétisant l'évaluation gériatrique en 6 à 10 items (Saliba et al., 2001; Ravaglia et al., 2008; Amici et al., 2008). Il est intéressant de noter que tous ces instruments partagent largement les mêmes domaines d'évaluation : cognitif, fonctionnel, médical (nombre de comorbidités ou de médicaments), sensoriel, motricité, psychologique (humeur, sens du contrôle, échelle de dépression). Ces domaines avaient été identifiés comme importants depuis les années 1990 (Lachs et al., 1990; Speechley et al., 1991).

L'évaluation des performances motrices a parfois été simplifiée en mesurant un seul paramètre : la vitesse de marche (Cesari et al., 2005), ou la force de préhension (Syddall et al., 2003). Ces facteurs étaient en fait associés à d'autres marqueurs de la fragilité (nutrition,

cognition, etc). Cette approche mono-factorielle peut être adaptée à certains contextes spécifiques (hospitalisation élective, dans certains services) mais sa validité doit encore être testée.

Certains critères de fragilité combinent des mesures de performances physiques à une évaluation multi-dimensionnelle et des performances physiques. Rolfson et al. ont proposé l'*Edmonton Frail Scale* (Rolfson et al., 2006). Ce questionnaire parcourt les mêmes domaines d'évaluation en 11 items, en intégrant un Timed-Up-and-Go (temps nécessaire pour se lever d'une chaise, marcher 3 mètres et se rasseoir). Puts et al. utilisent quand à eux une mesure du débit expiratoire de pointe parmi 8 autres indicateurs (Puts et al., 2005a).

Enfin, certains outils s'intéressent à une évolution dynamique de la fragilité. La fragilité est en effet un état d'homéostasie instable (Pel Littel et al., 2009), et des transitions sont possibles entre différents niveaux de fragilité. Gill et al, dans une cohorte de 754 septuagénaires vivant à domicile, ont utilisé le phénotype de fragilité et classé ceux-ci en fragiles, intermédiaires et robustes (Gill et al., 2006). Pendant la durée de l'étude (54 mois), 57.6% des participants ont eu au moins une transition entre 2 stades. Si la majorité des transitions concernaient une augmentation de la fragilité, il ne s'agissait pas automatiquement d'une évolution irréversible, certaines personnes évoluant vers une diminution de la fragilité.

Deux outils sont conçus pour être sensibles au changement du niveau de fragilité (Studenski et al., 2004; Puts et al., 2005a). Une évaluation statique peut en effet masquer un déclin fonctionnel. Une personne peut ainsi à la fois être fragile au sens dynamique du terme (déclin des performances dans trois marqueurs de la fragilité sur 9 entre deux moments d'évaluation), tout en étant en dessous du seuil de fragilité statique (présence de trois marqueurs au moins de fragilité à un moment donné) (Puts et al., 2005b).

La diversité de ces outils soulève la nécessité de standardiser l'évaluation gériatrique, au moyen d'un outil à vocation universelle, comme la suite RAI (INTERRAI (Gray et al., 2008), pour améliorer la visibilité et la rigueur de la gériatrie.

Les différents outils utilisés pour mesurer la fragilité reflètent la variété des objectifs qui ont prévalu à leur élaboration, comme le suggèrent Martin et al. (Martin and Brighton,

2008) : que ce soit comme outil de mesure à l'échelon individuel, afin d'apporter une aide à la prise de décision en estimant la balance bénéfice – risque ; ou en recherche fondamentale, pour améliorer la compréhension des processus physio-pathologiques et déterminer des cibles d'action potentielle ; ou enfin au niveau sociétal, pour établir des politiques de santé publique et améliorer la gestion de cas (Syddall et al., 2003). Toutes ces applications feront appel à des critères d'évaluation différents ; il est donc nécessaire, avant de concevoir des études d'intervention, de déterminer les objectifs et performances attendues du score de fragilité qui sera choisi.

En conclusion, les définitions de la fragilité selon un phénotype (physiologique) ou un index (multidimensionnel) reposent sur des approches différentes et le choix de la définition repose largement sur les objectifs poursuivis (cliniques, fondamentaux, sociétaux). Prise sous un angle physiologique, la fragilité doit être appréhendée de façon distincte de l'âge chronologique, des comorbidités et des incapacités. Au-delà de l'identification clinique des patients fragiles, la définition physiologique peut être utilisée en recherche pour caractériser les sujets, approfondir la compréhension étiologique du phénomène et envisager des voies d'intervention. S'agissant de cette définition phénotypique, les mesures de performances physiques ne sont cependant pas généralisables à tous les contextes et un effet plafond existe, tandis que l'approche par accumulation de déficits a des visées plus cliniques et s'appuie sur une évaluation gériatrique globale en intégrant les dimensions biopsychosociales. L'analyse des risques en est plus fine. Ces mesures nécessitent néanmoins une standardisation et une validation plus poussée, l'objectif n'étant pas de développer de nouveaux outils mais d'améliorer et d'affiner les outils existants.

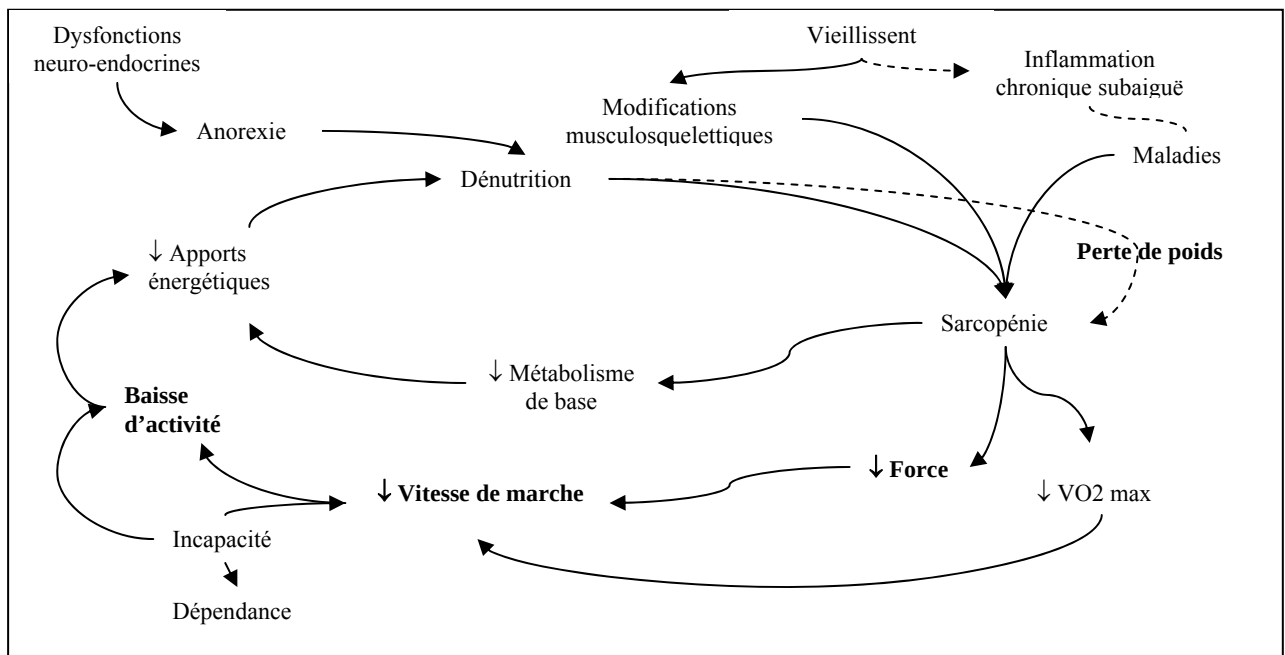
Rappelons que les définitions et outils décrits ci-dessus s'adressent à des personnes en situation clinique stable, vivant à domicile ; il manque toujours une définition opérationnelle de la fragilité chez le patient âgé hospitalisé.

1.2. Bases physio-pathologiques de la fragilité

Définir la fragilité comme une diminution multisystémique des réserves physiologiques sous-entend l'existence de processus biologiques communs qui seraient responsables de son développement, ce qui permet d'ouvrir la recherche dans deux directions importantes (Hamerman, 1999) :

- L'identification des processus physio-pathologiques de la fragilité, qui pourraient constituer des pistes d'intervention / prévention potentielles (anti-inflammatoires, hormonales). Le cycle de la fragilité proposé par Fried (figure 4) résume certaines de ces hypothèses et intègre les cinq critères utilisés dans le phénotype de fragilité.
- La mise en évidence de marqueurs biologiques de la fragilité permettrait de mieux l'identifier et d'affiner son identification clinique. Il existe un certain parallèle entre fragilité et syndrome métabolique (Ferrucci et al., 2002a; Bergman et al., 2007). Le syndrome métabolique est proposé comme le résultat de facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux et est défini non pas comme une maladie mais une entité clinique associée à des risques pour la santé (cardiovasculaire, etc.). Malgré une présentation clinique variable, ce cluster peut aider à identifier les patients à risque.

Figure 2 : Cycle de la fragilité, adapté d'après Fried et Walston 1999



Le vieillissement normal est associé à une perte de la complexité des structures anatomiques et des adaptations physiologiques (par exemple, l'adaptation tensionnelle lors la mise en station debout) (Lipsitz, 2002). L'homéostasie biologique nécessite en effet une maintenance complexe impliquant de multiples boucles de régulation et de feed-back, et la perte de redondance dans certaines voies physiologiques avec la sénescence jouerait une importance fondamentale dans la survenue de la fragilité (Ferrucci et al., 2008). Cette diminution de complexité des systèmes physiologiques est paradoxalement associée à une augmentation de la variabilité (au sens : « ampleur des variations) par défaut des mécanismes compensatoires. La perte de capacité adaptative au-delà d'un certain seuil entraîne alors une limitation de la capacité fonctionnelle (seuil de la fragilité).

La formulation d'hypothèses sur les bases physio-pathologiques de la fragilité s'est faite à partir des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans le vieillissement (Fried et al., 1999; Kirkwood et al., 2000; De Martinis et al., 2006). La figure 5 illustre ces hypothèses en présentant la fragilité comme un continuum (Hamerman, 1999) :

- Stress oxydatif : lésion de l'ADN somatique et mitochondrial (mutation, délétions, diminution des capacités de réparation, anomalies de transcription)

- Sénescence réplivative (raccourcissement des télomères)¹
- Diminution de la production et l'export thymique de lymphocytes T (reflété par les *T-cell receptor Rearrangment Excision Fragment*, TREC² (Geenen et al., 2003; De Martinis et al., 2006).
- Modification d'expression génique.

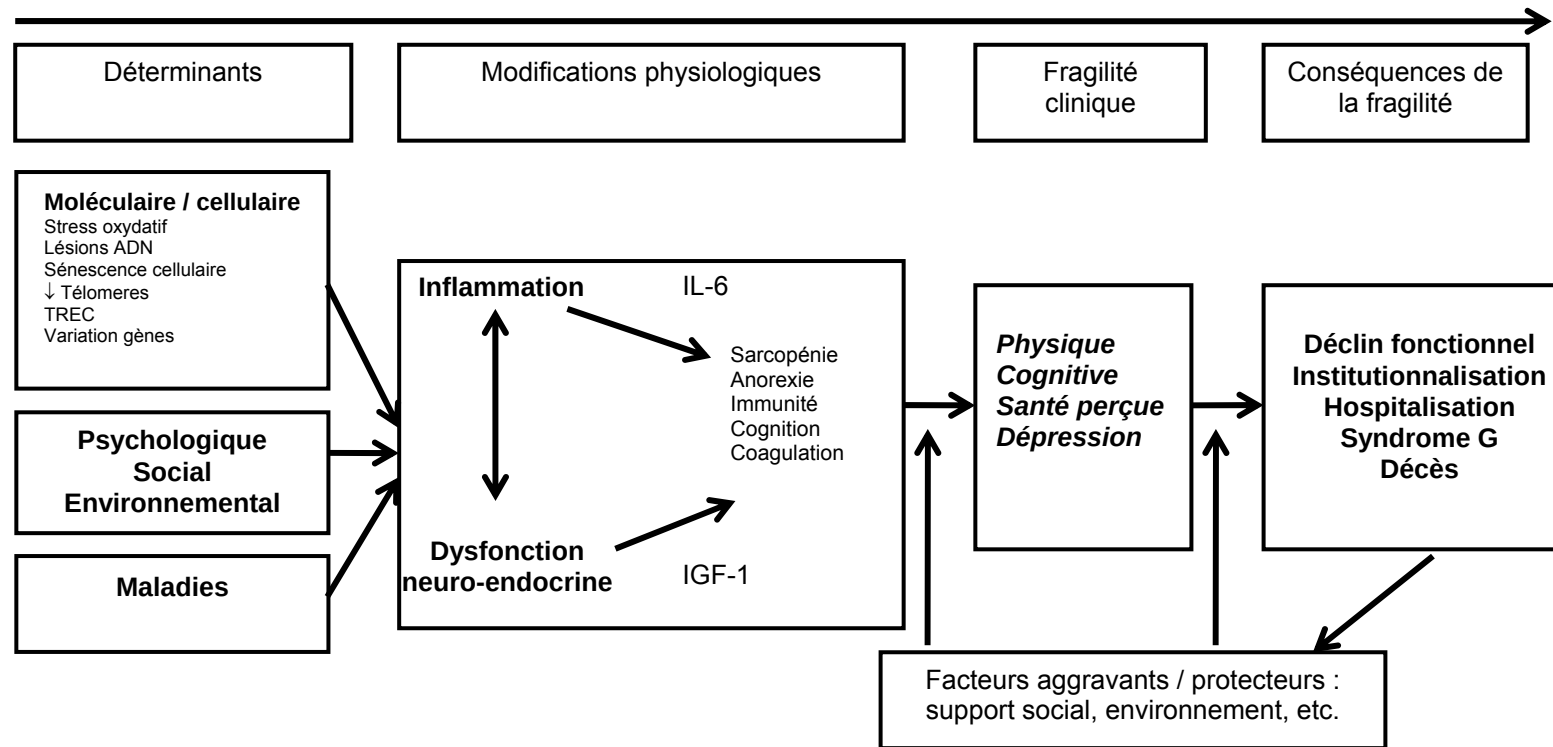
A ce jour, aucun de ces processus n'a été relié directement à la fragilité et les relations causales ne sont pas établies. Dans une perspective globale, les facteurs environnementaux et les maladies (insuffisance cardiaque, maladies inflammatoires, etc) interagissent avec ces processus moléculaires et cellulaires.

Au niveau physiologique, les principaux systèmes impliqués dans la fragilité sont le système immunitaire (inflammation chronique, immunosénescence) et le système neuro-endocrine (Fried et al., 1999; Walston et al., 2006) ; les arguments en faveur de rôle de l'immunité et du système des *Insulin-like Growth Factor* (IGF) sont discuté ci-dessous (2.1 et 2.2).

¹ Les télomères sont des séquences répétitives de paires de bases (TTAGGG) aux extrémités des chromosomes, qui raccourcissent à chaque division cellulaire. Ces segments jouent un rôle important dans la stabilité de l'ADN lors de divisions cellulaires. A partir d'un certain niveau de raccourcissement, la division cellulaire s'arrête (limite d'Hayflick ou sénescence réplivative).

² Les TRECs sont des fragments circulaires d'ADN lymphocytaire issus du réarrangement des segments de gènes du récepteur T pendant le processus de maturation intra-thymique.. N'étant pas répliqués lors des divisions cellulaires, ils sont dilués pendant la prolifération périphérique des lymphocytes T. La mesure des TRECs constituent donc une estimation de la thymopoïèse.

Figure 3 : Hypothèses physio-pathologiques de la fragilité, adapté d'après Walston 2006



La figure 5 met en évidence les déterminants, domaines, conséquences et évolutions de la fragilité, qui est représentée comme un continuum. Il ne s'agit cependant pas d'un modèle linéaire simple, qui ne permettrait pas de rendre compte de la complexité des interactions et synergies potentielles entre les facteurs impliqués. Un modèle concentrique (plusieurs facteurs intervenant de façon simultanée) et interactif (ces facteurs s'influencent mutuellement) semble le plus approprié (Inouye et al., 2007).

Ces modifications physiologiques, et leurs synergies, sont responsables de l'apparition progressive de la sarcopénie³, signe cardinal de la fragilité dans sa définition physiologique, pouvant rendre compte de la diminution de la vitesse de marche, de la force de poigne, de la perte de poids, de la diminution de l'activité physique et de la fatigue. La fragilité devient alors clinique (figure 5) et mesurable selon le phénotype de Fried, basé sur les performances physiques. En dehors du domaine physique, la fragilité s'exprime également dans les domaines des organes des sens, de la cognition et de l'humeur sans oublier des facteurs médicaux aigus ou contextuels (affections aiguës, isolement social, soutien des proches) qui modulent la dynamique de la fragilité. Un stress psychologique chronique, comme chez les conjoints de patients atteints de démence (*caregiver*), peut induire des taux accrus d'IL-6 (Kiecolt-Glaser et al., 2003) et le fait de se percevoir en mauvaise santé a été associé à la présence de marqueurs inflammatoires, indépendamment de l'âge et le nombre de diagnostics (Lekander et al., 2004).

Lorsque les conséquences de la fragilité (déclin fonctionnel, hospitalisation, syndromes gériatriques, etc.) surviennent, s'installe un cercle vicieux qui aggrave le niveau de fragilité (par exemple, l'affaiblissement physique entraînant une chute, responsable d'une fracture, d'un déclin fonctionnel et d'une institutionnalisation). Les facteurs sociaux, psychologiques et environnementaux peuvent jouer un rôle aggravant ou protecteur.

³ La sarcopénie désigne une perte de masse et de force musculaire plus importante que celle escomptée en fonction de l'âge du sexe et de la race. Bauer, J.M. and Sieber, C.C. (2008) Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Exp Gerontol* 43, 674-8.

1.2.1. Système immunitaire et « inflamm-aging »

L'immunosénescence, qui représente l'ensemble des changements immunitaires liés au vieillissement, résulte de processus multi-factoriels qui concerne toutes les composantes de la réponse immunitaire : immunité innée et adaptative, humorale et cellulaire (Pawelec et al., 2008). Un grand nombre d'études se sont intéressées à ces modifications, avec des résultats parfois contradictoires dus à la sélection des participants, au design transversal des études et d'autres facteurs confondants possibles (Krabbe et al., 2004). Pour distinguer les effets de l'âge de ceux de la comorbidité, un groupe de travail a défini des critères de sélection extrêmement stricts pour étudier le vieillissement immunitaire : le protocole SENIEUR (Ligthart et al., 1984). Utiliser ce protocole revient à sélectionner des seniors en très bonne santé (*very healthy elderly*) ; la question est de savoir si ces personnes sont bien représentatives de la population âgée et jusqu'à quel point leur vieillissement est « normal » (Castle et al., 2001). L'immunosénescence est décrite comme un facteur déterminant majeur de la fragilité (Fried et al., 1999). Paradoxalement, très peu d'études se sont attachées à la description de modifications immunitaires chez les patients fragiles (Castle et al., 2006).

L'immunité cellulaire et ses modifications avec l'âge contribuent de façon majeure à l'immunosénescence. Brièvement, les précurseurs thymiques précoces migrent du cortex vers la médullaire thymique et y subissent leur maturation (apprentissage de la reconnaissance et tolérance du soi, etc.) pour devenir des lymphocytes CD4⁺ (T Helper, impliqués dans l'immunité humorale et la lyse microbienne intracellulaire) ou CD8⁺ (T cytotoxiques, impliqués dans la lyse des cellules infectées). Au cours de la différenciation thymique interviennent des réarrangements du gène de récepteur T (TCR) qui crée un répertoire de lymphocytes T naïfs. Au cours du vieillissement, le thymus s'atrophie et la sortie de lymphocytes T naïfs diminue, probablement à cause de modifications du micro-environnement intrathymiques (Aspinall et al., 2007) (IL-7, cellules épithéliales thymiques). Enfin, le thymus est également une glande endocrine sensible au contrôle hormonal en particulier de l'hormone de croissance (GH) et de son médiateur (IGF-1) qui stimule la thymopoïèse chez l'animal (Pawelec et al., 2004).

Les différentes composantes de la réaction immunitaire ne sont donc pas affectées de la même façon par le vieillissement, ce qui engendre un déséquilibre entre cytokines pro et anti-inflammatoire, en faveur d'un état inflammatoire chronique de bas grade, dénommé « inflamm-ageing » (Franceschi et al., 2000a). Les taux de différents médiateurs inflammatoires augmentent avec l'âge, que ce soient l'IL-6 (Cohen et al., 2003; Bruunsgaard et al., 2003c), la CRP (Ballou et al., 1996), ou le TNF- α (Bruunsgaard and Pedersen, 2003c).

Cet état inflammatoire chronique interviendrait dans la genèse de différentes maladies associées au vieillissement comme la maladie d'Alzheimer, les maladies cardio-vasculaires, l'ostéoporose, le diabète et la sarcopénie (Ershler et al., 2000; Krabbe et al., 2004). Le lien avec la fragilité a donc été formulé très tôt (Fried et al., 1999). L'interleukine-6 est considérée comme le facteur pivot dans ce processus (Maggio et al., 2006) ; la diminution des stéroïdes sexuels avec l'âge contribuerait à en augmenter encore les taux plasmatiques (Ershler and Keller, 2000).

Dans des études longitudinales chez des sujets âgés non institutionnalisés, différents paramètres inflammatoires ont été associés à des événements de santé défavorables qui sont par ailleurs les conséquences de la fragilité (limitation de la mobilité, perte de force, déclin fonctionnel, mortalité), l'association restant significative même après ajustement pour les facteurs confondants. Le tableau 3 présente ces principales études.

Il existe également des associations transversales entre des marqueurs inflammatoires et le phénotype de fragilité décrit par Fried (Leng et al., 2002; Leng et al., 2007), ou des caractéristiques de la fragilité : vitesse de marche, grip strength, force musculaire (Taaffe et al., 2000; Cesari et al., 2004; Colbert et al., 2004) et limitations fonctionnelles (Ravaglia et al., 2004). A l'opposé, la pratique d'une activité physique régulière est également associée à une activité pro-inflammatoires plus faible, et ce indépendamment des facteurs du risque cardiovasculaires, dans la *Cardiovascular Health Study* (n=5888) (Geffken et al., 2001).

Certains éléments suggèrent que l'évolution au cours du temps de ces marqueurs inflammatoires fournit une information plus intéressante que des valeurs ponctuelles. Dans la

cohorte InChianti (n=683), les taux d'IL-6 et de CRP ont été mesurés à 3 ans d'intervalle, tandis que les participants étaient suivis encore trois ans après la deuxième mesure. Après ajustement pour l'âge, différents facteurs de risque et les comorbidités, la modification des taux de CRP prédisait mieux la mortalité que les valeurs de base (Alley et al., 2007). Une hypothèse complémentaire pourrait être que la fragilité est associée à un état inflammatoire chronique, avec une réponse persistante lors d'épisodes aigus. Il semble par ailleurs que la réponse inflammatoire soit prolongée chez les sujets âgés comparés aux sujets jeunes suite à une pneumonie (Bruunsgaard et al., 1999) ou lors de chirurgie abdominale électorive (Bautmans et al., 2009). Par ailleurs, la cinétique de la CRP en post-opératoire d'une fracture de hanche permet de distinguer les patients à risque de complications post-opératoires, de perte d'autonomie et de décès (Beloosesky et al., 2004). Il en est de même chez les patients avec décompensation cardiaque (Alonso-Martínez et al., 2002). Les régulations entre les mécanismes pro et anti-inflammatoires seraient perturbés chez les patients âgés (Franceschi et al., 2000b), ce qui rejoint l'hypothèse de Lipsitz sur la perte de complexité (Lipsitz, 2002).

Tableau 3 : Associations longitudinales entre marqueurs inflammatoires, fragilité et ses conséquences

Critères d'évaluation	Marqueurs	Auteurs	Cohorte	n (années de suivi)
Mobilité	IL-6	(Ferrucci et al., 1999)	Iowa EPESE	1939 (4)
	IL-6	(Ferrucci et al., 2002b)	Women's Health and Aging Study (WHAS)	620 (3)
	IL-6, CRP, TNF- α	(Penninx et al., 2004)	Health Aging Body and Composition Study (Health ABC)	2979 (2,5)
Force musculaire	IL-6, CRP	(Schaap et al., 2006)	Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA)	986 (3)
Fragilité incidente	CRP, vitamine D	(Puts et al., 2005c)	LASA	1509 (3)
Déclin fonctionnel	IL-6, D-Dimères	(Cohen et al., 2003)	Duke EPESE	2569 (5)
	IL-6	(Ferrucci et al., 1999)	Iowa EPESE	1939 (4)
	IL-6	(Ferrucci et al., 2002b)	Women's Health and Aging Study (WHAS)	620 (3)
	Composite : IL-6, CRP, albumine, cholestérol	(Reuben et al., 2002)	McArthur Study of Successful Aging	870 (3-7)
Mortalité	IL-6 & CRP	(Harris et al., 1999)	Iowa 65+ Rural Health Study	1293 (4,6)
	IL-6	(Cohen et al., 2003)	Duke EPESE	2569 (5)
	Composite : IL-6, CRP, albumine, cholestérol	(Reuben et al., 2002)	McArthur Study of Successful Aging	870 (3-7)
	IL-6, TNF- α , IGF-1	(Roubenoff et al., 2003)	Framingham Heart Study	525 (4)
	TNF- α	(Bruunsgaard et al., 2003a)	Danish Centenarian Study	126 (5)
	IL-6, TNF- α	(Bruunsgaard et al., 2003b)	1914 population Glostrup (Danemark)	362 (6)
	IL-6, CRP (évolution)	(Alley et al., 2007)	In CHIANTI	683 (3)

Il est possible que ce syndrome inflammatoire associé au vieillissement soit en partie lié aux comorbidités, entre autres cardiovasculaires, si elles sont sous-estimées ou infra clinique (Ferrucci et al., 2005). Dans la Cardiovascular Health Study (n=4735), les participants ont été évalués avec le phénotype de Fried et le fait d'être fragile était associé à la présence de maladies cardiovasculaires avérées (particulièrement l'insuffisance cardiaque) mais également des atteintes cardiovasculaires infra cliniques (évaluation ultra-sonographique carotidienne, cardiaque, électrocardiogramme) (Newman et al., 2001).

Pour revenir à l'immunité proprement dite, dans des études scandinaves chez des octogénaires, un phénotype immunitaire à risque (*Immune Risk Profile*, IRP) a été décrit consistant en une inversion du rapport lymphocytaire T (ratio CD4+/CD8+ < 1) et une diminution de la prolifération lymphocytaire in vitro (Wikby et al., 1998). D'autres éléments ont par la suite été associés à ce phénotype, dont la séropositivité pour le CMV (Pawelec et al., 2004). L'IRP a été associé à une mortalité accrue à deux ans (Wikby et al., 1998). Il existe cependant très peu d'éléments permettant de confirmer et de décrire de manière plus précise le mode et le niveau d'implication de l'immunosénescence dans le développement et l'évolution de la fragilité.

Le vieillissement est associé à un état inflammatoire chronique modéré, qui semble indépendant de la comorbidité. Le rôle de l'immunosénescence y est central et a été précocement incriminé dans le processus de fragilité. L'association d'un syndrome inflammatoire avec la fragilité ou ses conséquences dans des études longitudinales robustes tend à le confirmer. Il existe cependant peu d'études ayant utilisé des critères de fragilité établis pour caractériser les modifications immunitaires chez la personne âgée, et encore moins s'il s'agit de patients hospitalisés pour une affection aiguë.

1.2.2. Axe somatotrope : IGF-1 et fragilité

Régulation de l'IGF-1

L'*Insulin-Like Growth Factor 1* (IGF-1) est un facteur endocrine pléiotrope, intégré dans un système complexe de régulation qui affecte virtuellement l'ensemble des cellules de l'organisme. L'IGF-1 est un promoteur de la croissance, de la différenciation et de la division cellulaire. Les taux d'IGF-1 diminuent avec l'âge par diminution de la sécrétion pulsatile de GH, mais il reste néanmoins d'autres facteurs à identifier pour expliquer cette diminution (Lewitt, 2005). Dans la perspective de ce travail, nous nous focaliserons sur les interactions entre le système IGF-1, l'état nutritionnel et le système immunitaire.

Les concentrations sériques d'IGF-1 sont fortement dépendantes de l'état nutritionnel puisque les apports caloriques et protéiques sont déterminants pour la régulation du taux d'IGF-1 (Thissen, 2005). Les mécanismes évoqués sont multiples (tableau 4). Les taux sériques d'IGF-1 sont un reflet très précoce de l'état nutritionnel récent (temps de demi-vie de 12 à 15h, par rapport à 48h pour la préalbumine et deux à trois semaines pour l'albumine) et pourrait donc être utilisé, en combinaison avec d'autres paramètres (anthropométriques, cliniques, diététiques) comme marqueur de l'état nutritionnel (Houston, 2005).

D'autres marqueurs reflétant l'état nutritionnel ont été associés à la fragilité : hypoalbuminémie et hypocholestérolémie (Reuben et al., 1999; Ravaglia et al., 2004).

Tableau 4 : Effets de la dénutrition sur la régulation de l'IGF-1

Production de l'IGF-1	Action de l'IGF-1
Sécrétion de GH (↓) Récepteurs hépatiques de la GH (↓) Taux de GH circulant (↓) Expression du gène de l'IGF-1 (↓) : transcription et stabilité mRNA IGF-1 Régulation hormonale (insuline, thyroïde, cytokines pro-inflammatoires, glucocortic.)	IGF-1 binding-proteins (↑, ↓) Clairance IGF-1 (↑) Sensibilité IGF-1 (↓ effet anabolique IGF-1)

Lors d'états cataboliques importants, les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6) sont impliquées dans le développement d'une résistance périphérique à la GH associée à une diminution de la production d'IGF-1 (Thissen, 2005). Lors d'états cataboliques prolongés comme l'insuffisance cardiaque, le système IGF-1 et le système rénine-angiotensine interagissent de façon complexe et jouent un rôle dans le développement de l'hypertrophie ventriculaire et dans la progression de l'insuffisance cardiaque (Delafontaine, 2005).

Il existe des connections entre les systèmes neuro-endocrine et immunitaire. Des taux abaissés d'IGF-1 ont été corrélés avec une diminution de la réponse proliférative T chez des sujets âgés (Krishnaraj et al., 1998), de même que le rôle de l'IGF-1 dans l'architecture et la fonction thymique a été décrit (Burgess et al., 1999). Chez des patients atteints d'acromégalie, dont le traitement substitutif par GH est interrompu, la sortie thymique de lymphocytes T de même que leur prolifération intra-thymique diminuent. A la reprise du traitement par GH, ces paramètres reviennent dans les valeurs normales (Morrhaye et al., 2009). Ces éléments suggèrent que l'axe somatotrope GH-IGF-1 joue un rôle important dans l'immunosénescence (Lewitt, 2005). L'IGF-1 affecterait la sénescence répllicative des leucocytes en influençant le raccourcissement des télomères. Dans la *Cardiovascular Health Study*, une association transversale (551 patients) entre des taux bas d'IGF-1 et des télomères intra-leucocytaires raccourcis a en effet été mise en évidence (Kaplan et al., 2009).

Des taux d'IGF-1 abaissés pourraient induire une expression accrue d'IL-6 : les patients en insuffisance hypophysaire, insuffisamment substitués en GH ont des taux d'IL-6 plus élevés, qui se normalisent après rééquilibration du traitement (Sesnilo et al., 2000).

L'IGF-1 joue également un rôle important au niveau du muscle squelettique (stimulation de la synthèse protéique et inhibition de la dégradation protéique). Dans différents états cataboliques (sepsis, brûlures), la diminution d'IGF-1 dans le muscle est proportionnelle à la diminution de synthèse protéique (Lang et al., 2005).

IGF-1 et fragilité

Compte tenu du rôle pléiotrope de l'IGF-1 et plus particulièrement sur le tissu musculaire, cette voie métabolique a été proposée comme mécanisme potentiel de la fragilité.

Des taux abaissés d'IGF-1 ont été associés de façon transversale à une diminution de la force musculaire et de la mobilité dans la WHAS même après ajustement pour différents facteurs (Cappola et al., 2001). Dans une analyse plus détaillée, les mêmes auteurs ont démontré que des taux d'IGF-1 abaissés et d'IL-6 élevés agissait de façon synergique et étaient significativement associés à une augmentation des incapacités physiques (Cappola et al., 2003). Par contre, Puts et al, dans la *Longitudinal Aging Study Amsterdam*, n'ont pas retrouvé de corrélation entre IGF-1 et fragilité prévalente ou incidente (Puts et al., 2005c).

Actuellement, aucune des voies physiologiques étudiées n'est spécifique de la fragilité, mais elles font appel à des mécanismes impliqués dans le vieillissement et la présence de comorbidités associées (Hamerman, 1999).

Les recherches de biomarqueurs de fragilité ont été réalisées chez des seniors en situation clinique stable vivant de façon autonome (*community-dwelling seniors*). Il existe très peu de données chez des patients âgés hospitalisés. La plupart de ces études ne permettent pas de déterminer si les facteurs biologiques identifiés sont à l'origine de la fragilité ou s'ils reflètent un mécanisme pathologique sous-jacent (épiphénomène ou relation causale?) (Krabbe et al., 2004). Dans cette thèse, nous choisirons d'utiliser ces biomarqueurs comme une opportunité pour améliorer l'identification des personnes fragiles.

Chapitre 2 : Définition opérationnelle de la fragilité en situation aiguë

Les définitions et critères de fragilité destinées aux sujets ambulatoires peuvent-ils être appliqués comme tels au cours d'une hospitalisation?

Dans un groupe de patients admis en gériatrie (n=113), Van Iersel et al. ont appliqué différents critères de fragilité (van Iersel et al., 2006) : le phénotype de Fried (Fried et al., 2001), une liste de 4 critères incluant les ADL, la continence, la mobilité et l'état cognitif (Rockwood et al., 1999), la force de poigne (Syddall et al., 2003) et la vitesse de marche (Cesari et al., 2005). Selon la définition utilisée, la proportion de patients fragiles variait de 40% (phénotype) à 98% (vitesse de marche). Seuls 29 patients (26%) étaient fragiles selon les quatre critères et le niveau de concordance était bas (coefficient kappa variant de 0.18 à 0.48).

Dans un service de cardiologie (n=309), ces mêmes critères ont été comparés chez des patients âgés de 70 ans et plus, admis pour maladie coronarienne bitronculaire ou plus (Purser et al., 2006). Le phénotype de Fried et la liste de Rockwood ont été adaptés sous la forme de scores composites. Trois mesures simples de performances physiques ont été réalisées et analysées : force de poigne (hand grip strength), vitesse de marche et nombre de levers d'une chaise en 30 secondes (*chair stand*). La prévalence de fragilité selon le phénotype pour les critères de Rockwood était respectivement de 27% (n=84) et 63% (n=194). Il est à noter que le seuil de fragilité utilisé pour les critères de Rockwood était plus bas que celui utilisé par Van Iersel. Les mesures de performances physiques isolées étaient davantage corrélées au phénotype de fragilité, ce qui s'explique en partie par le fait que celui-ci comprend des items physiques de ce type. En utilisant le phénotype comme gold standard, les auteurs ont déterminé des valeurs seuils pour chacune de ces mesures. La vitesse de marche était le facteur prédictif le plus puissant de mortalité, dans un modèle de régression logistique ajusté pour le niveau d'éducation, les différentes comorbidités, l'état cognitif, la santé perçue, la dépression et le nombre de limitations dans les AIVJ.

Comme cela a été souligné dans l'introduction, la mesure des performances physiques est impossible en phase aiguë chez les patients hospitalisés, ce qui constitue une limitation à

l'utilisation de ces critères dans ce contexte particulier. Du reste, les valeurs de référence qui existent et sont définies pour une population de patients âgés de 65 ans et plus ne sont pas généralisables aux plus âgés, avec un effet plafond (Hubbard et al., 2009). En imaginant que sa mesure soit possible, l'activité physique d'un patient hospitalisé reflète-t-elle son niveau d'activité antérieur à l'affection aiguë ? Laquelle est la plus pertinente pour évaluer la fragilité ? Dans un service de revalidation (durée de séjour de 3 semaines), une échelle d'auto-évaluation de l'activité physique a été développée, qui interroge l'attitude du patient par rapport à l'activité physique entre les séances de kinésithérapie (Denkinger et al., 2007). Cette échelle est encore en cours de validation et serait difficilement applicable pour estimer précocement la fragilité d'un patient aigu.

Winograd et al. se sont basés sur une liste de syndromes gériatriques pour stratifier des patients âgés hospitalisés selon trois niveaux de fragilité (Winograd et al., 1991) (tableau 5). Cette classification prédisait mieux l'évolution clinique (réhospitalisations, institutionnalisation, décès) que le diagnostic per se.

Tableau 5 : Critères de fragilité proposés par Winograd et al, 1991

Indépendants	Indépendants pour AVJ, affection aiguë de courte durée
Fragiles	Au moins 1 des critères suivants Incontinence / Démence / Accident vasculaire cérébral / Malnutrition / Plaie de décubitus / Dépression / Chutes / Confusion / Diminution de la mobilité / Polymédication / Alitement prolongé / Atteintes sensorielles / Contraintes socio-économique, tensions familiales
Dépendants	Résidents en maison de repos, dépendance complète AVJ, maladie terminale

Le risque de complications augmente d'ailleurs avec le nombre de syndromes gériatriques présents (Satish et al., 1996). Cette classification permet d'identifier la catégorie fragile, qui est la plus susceptible de bénéficier d'une intervention gériatrique et s'est montrée plus efficace pour prédire les conséquences de l'hospitalisation que les catégories diagnostiques des maladies. L'importance de l'évaluation de syndromes gériatriques au moment de l'admission a été également soulignée dans une étude plus récente (Anpalahan et

al., 2008). Le groupe présentant au moins un syndrome gériatrique (n=54/116) avait une durée de séjour accrue et un taux d'admission en maison de repos supérieur. L'effet sur les réadmissions et le taux de mortalité n'était pas significativement différent entre les deux groupes.

L'outil proposé par Winograd ne permet cependant pas de stratifier le niveau de fragilité de façon opérationnelle ni d'identifier des stades précoces de fragilité (avant la survenue de syndromes gériatriques). Pour identifier les items de fragilité, il est nécessaire de réaliser plusieurs échelles. Les patients indépendants, ou à l'extrême tout à fait dépendants sont rapidement reconnus comme tel par le clinicien. Or c'est le groupe intermédiaire qui bénéficie le plus des interventions visant à limiter le déclin fonctionnel.

Alors que nous avons déjà entamé cette thèse et fait nos choix d'échelles, une autre échelle pouvant être utilisée tant en contexte ambulatoire qu'hospitalier a été proposée : l'*Edmonton Frail Scale* (Rolfson et al., 2006) (tableau 6). Parmi 158 participants chez qui l'échelle a été testée, 40% étaient hospitalisés en service aigu ou en revalidation. La validation de cette échelle (0-17 points) reste néanmoins incomplète et a été utilisée dans une seule autre étude, sous forme d'un dépistage pré-opératoire avant admission pour chirurgie élective non-cardiologique (Dasgupta et al., 2009).

Tableau 6 : Edmonton Frail Scale

Domaines	Item	Score
Etat cognitif	Test de l'horloge	0-2
Santé	Nombre d'hospitalisation en 1 an	0-2
	Santé perçue	0-2
Etat fonctionnel	Nombre d'AIVJ pour lesquelles une aide est nécessaire ⁴	0-2
Support social	Personne de référence présente si nécessaire	0-2
Médicaments	Prise de 5 médicaments ou plus	0-1
	Oubli occasionnel de prises médicamenteuses	
Nutrition	Perte de poids récente (subjective)	0-1
Humeur	Sentiment de tristesse ou idées dépressives	0-1
Continence	Urinaire	0-1
Performances physiques	<i>Timed Up & Go</i> ⁵	0-2

Le concept d'homéostasie fonctionnelle représente une piste intéressante pour évaluer la fragilité chez le patient âgé hospitalisé (Carlson et al., 1998). L'homéostasie fonctionnelle est la capacité de l'individu à surmonter un événement aigu en maintenant son niveau fonctionnel, c'est-à-dire la capacité à réaliser des tâches essentielles pour l'indépendance. A cet égard, la survenue d'un déclin fonctionnel permet d'identifier les patients à risque, présentant un déséquilibre entre les réserves physiologiques et la demande accrue pendant une hospitalisation. Ces patients ne pouvant récupérer leur état fonctionnel après un événement aigu peuvent donc être considéré comme fragiles (Sager et al., 1996a; Rozzini et al., 2000).

Plusieurs auteurs ont confirmé que ces patients présentant un déclin fonctionnel secondaire à une hospitalisation avaient un risque accru de complications (durée de séjour, ré-hospitalisations, décès) (Carlson et al., 1998; Inouye et al., 1998; Rozzini et al., 2005; Sleiman et al., 2009).

Comment définir alors le déclin fonctionnel ? Pascale Cornette a consacré à cette question une part importante de sa thèse et a retenu la définition suivante (Cornette, 2005) : le

⁴ Préparer les repas, faire les courses, le ménage, les lessives, téléphoner, utiliser les transports, gérer les finances et la prise médicamenteuse

déclin fonctionnel associé à l'hospitalisation est présent s'il existe une perte d'au moins un point dans la mesure des capacités fonctionnelles pour les activités de la vie journalière (AVJ) évaluées par l'échelle de Katz (annexe 1). Les AVJ de référence sont celles mesurées 2 semaines avant l'admission (ce qui prend en compte l'impact de la maladie aiguë sur l'état fonctionnel). L'état fonctionnel sera réévalué de préférence à distance de l'hospitalisation, la récupération fonctionnelle nécessitant davantage de temps que la durée d'une hospitalisation (Cornette, 2005). A la différence du travail de Pascale Cornette, nous avons considéré l'admission en maison de repos comme un déclin fonctionnel. Ce changement de lieu de vie après une hospitalisation reflète en effet une dépendance fonctionnelle accrue, même si des facteurs sociaux entrent également en compte.

Le déclin fonctionnel se mesure donc a posteriori ; il importe néanmoins d'identifier les patients fragiles dès leur admission. Des facteurs de risque de déclin fonctionnel associé à une hospitalisation peuvent être identifiés rapidement, et servir de base à des outils de prédiction et de dépistage de la fragilité.

Nous choisirons donc d'appréhender la fragilité par le risque de déclin fonctionnel. Les articles qui suivent passent en revue les facteurs de risque de ce déclin et analysent de façon systématique les outils existants qui permettent de prédire le risque de déclin dès l'admission en milieu hospitalier.

⁵ Mesure chronométrée du temps nécessaire pour se lever d'une chaise, parcourir 3 m aller-retour et se rasseoir.

2.1. Facteurs de risque du déclin fonctionnel après une hospitalisation

Identifier les patients à risque de déclin fonctionnel est important pour prévenir / limiter celui-ci par une prise en charge globale. L'âge et les données démographiques de base, la comorbidité et le diagnostic d'admission ne suffisent pas. Cette revue narrative présente les principaux facteurs de risque du déclin fonctionnel qui peuvent être recherchés lors de l'admission en hospitalisation pour identifier les patients à risque.

L'état fonctionnel préexistant, les fonctions cognitives et les facteurs sociaux (isolement, support social) jouent un rôle pronostique important pour le déclin fonctionnel, mais aussi la durée de séjour, les réadmissions et le décès. Ces facteurs peuvent être collectés par l'équipe de gériatrie de liaison rapidement après l'admission pour identifier les patients âgés fragiles. Un tel dépistage permet d'améliorer la prise en charge de ces patients, notamment en anticipant le projet de sortie et en prévenant la survenue du déclin fonctionnel et de syndromes gériatriques.

- Article publié dans *Acta Clinica Belgica* 2009 ;64: 187-194 (IF 2008: 1.28).

Continuing Medical Education

RISK FACTORS PREDICTING LATER FUNCTIONAL DECLINE IN OLDER HOSPITALIZED PATIENTS

M. de Saint-Hubert¹, D. Schoevaerds¹, G. Poulain¹, P. Cornette², C. Swine¹

Key words: elderly, geriatric liaison, functional decline, frailty, adverse outcomes

ABSTRACT

With the demographic and epidemiological changes, an increasing number of older subjects are admitted to hospital. These patients are at increased risk of adverse health outcomes, including functional decline, increased length of stay, institutionalization, geriatric syndromes (e.g. delirium), hospital readmissions and death. Age, basic demographic data, diagnosis and comorbidities are not sufficient to estimate the risk of a further negative evolution of the frail older patient during and after hospitalization. As functional decline begins soon after admission, it is important to screen vulnerable patients early in order to plan appropriate orientation to geriatric programmes and to target interventions. This narrative review analyses which appropri-

ate parameters, available soon after admission, may help to identify the older patients at risk of functional decline and to stratify their risk. Functional decline was defined here as loss of independence in basic care or admission in nursing home. The main risk factors identified by this analysis are functional status before or at admission, cognitive performance and social characteristics. These data may be easily and quickly collected by the nursing staff on admission, and further assessed by the geriatric liaison team, in order to optimize care management in frail older patients.

INTRODUCTION

The number and the proportion of older adults admitted at hospital are increasing dramatically and this trend is expected to continue in the next decades. Most of the time, these admissions are unplanned and occur through the emergency department. During and after hospital stay, some of these older patients are at increased risk of developing adverse outcomes: functional decline, increased length of stay, institutionalization, incident geriatric syndromes (e.g. delirium), hospital readmissions and death.

Two systematic reviews identified distinct predictive factors for each of these outcomes(1, 2) (table 1). We will focus here on the risk factors for the most specific outcomes in geriatric patients, which are functional decline during and after hospitalization and discharge destination.

Functional decline (loss of independence in Activities of Daily Living [ADL] – e.g. to wash, to dress, to transfer)

¹ Service de Gériatrie,
Cliniques Universitaires de Mont-Godinne,
UCL;

² Service de Gériatrie,
Cliniques Universitaires Saint-Luc,
UCL, Belgium

Address for Correspondence:
Prof. Dr. C. Swine
Service de Gériatrie
Cliniques Universitaires de Mont-Godinne
UCL
Avenue G. Thérassé
5530 Yvoir
Belgium
Tel: +32 (0)81 42 34 31
Fax: +32 (0)81 42 34 39
E-mail: christian.swine@uclouvain.be

Table 1: Risk factors for main outcomes of hospitalization

Outcomes	Risk factors
Length of stay ¹	Functional status, illness severity and comorbidity, cognitive status, diagnosis or presenting illness, poor nutrition, polypharmacy, age, gender
Mortality ¹	Functional status, illness severity, comorbidity, cognitive status, diagnosis or presenting illness, polypharmacy, age and gender
Discharge destination ^{1, 2}	Functional status, cognitive status, main diagnosis or presenting illness, age, living arrangement, living alone
Readmission rate ¹	Functional status, illness severity, co-morbidity, polypharmacy, diagnosis or presenting illness, age.
Functional decline ²	Functional status (ADL and iADL), cognitive status, older age, diagnosis, gender (female), living in an institution, delirium at admission.

ADL: activities of daily living; iADL: instrumental activities of daily living

begins early after admission. Three months after discharge, almost one third of acutely hospitalized patients will decline in their ability to independently perform ADL, and one half will recover(3, 4).

Discharge rate to nursing home after hospitalization varies widely, from 3% to 38%(3, 5) for older patients non-electively admitted to hospital, depending on the setting studied and on the patient's profile. It is understood here that institutionalization generally reflects functional decline, even if non-disability-related factors may also play a role(6).

Other studies designed to predict adverse outcomes of hospitalization in older adults studied composite outcomes(7-9), considering either functional decline or nursing home admission or mortality in a combined fashion, because these issues share common predictors.

The impact of increasing dependence during and after hospital stay is important on individual level and on the organization of care for the group at risk. Therefore, identification of elderly who will need geriatric programmes or institutionalization should take place early after admission, because the proper identification and subsequent interventions may shorten the length of stay and improve later outcomes.

Geriatric intervention in specialized geriatric units is effective to prevent or attenuate functional decline and provide discharge planning(10-12) but it might also be effective in older patients admitted to other units. More than half of the older patients with geriatric problems admitted at the emergency department are indeed currently hospitalized in non-geriatric wards (unpublished data from a national Belgian survey in emergency departments in 2007). In Belgium, the geriatric liaison team has recently been introduced to offer ex-

pertise and geriatric principles of treatment to a subgroup of older patients across the hospital. In order to properly identify at-risk elderly and plan appropriate interventions, systematic screening and multidimensional assessment is required.(13) In this literature review, we summarize important risk factors of functional decline (including nursing home admission) that should be used for case-finding in geriatric liaison.

METHODS

The main objective of this narrative review was to identify risk factors of functional decline in hospitalized older patients early after admission. Functional decline was defined as a reduction of the performances of ADL (during the stay or after discharge) or the admission in a nursing home after discharge.

The search strategy used electronic databases (Medline 1970-2007 and Web of Science 1981-2007). Search terms (participants, test, outcomes) included the following key words and Medical Subject Headings (MeSH): aged, frail elderly, hospital, hospitalization, older people; prognosis, risk assessment, risk factors, geriatric assessment, predictors; functional decline, ADL, institutionalization, patient discharge. Additional publications were identified by a manual search of references of relevant papers.

All studies included had to be prospective, involve older people (65 years old and over), involve admittance to hospital (rehabilitation setting was excluded) and include multivariate analyses. Since functional decline begins early after admission, we focused on studies assessing prognosis factors within the first days (96 hours) of admission. Studies restricted to a particular

diagnosis were excluded (i.e. heart failure, hip fracture) in order to provide conclusions adapted to a general acute setting. We also excluded studies using composite outcomes including health care resources use or complexity of care. One research fellow screened all titles and abstracts identified by the search and selected relevant articles according to the described criteria. Data extraction used a standardized checklist form and the studies considered for analysis are described in table 2.

RESULTS

Search results

Twenty-one relevant articles meet the inclusion criteria. Characteristics of studies are presented in table 2. Ten studies focus on non-elective hospital admissions. Main exclusion criteria are admission for intensive or palliative care, short stays, disorientation without proxy and nursing home residents. Patients were followed during hospital stay (short-term outcomes) or after discharge (long-term outcomes: 1 to 12 months).

Table 3 summarizes the main risk factors across the studies.

Demographic data

The mean age in the different studies ranges from 71.4 to 84.7 years(14, 15). Seven studies propose age as an independent predictor of functional decline during(5, 16-18) or after hospitalisation(3, 6, 15), and this effect of advancing age remains important even in the subgroup over 80 years(15). Advanced age per se exposes to adverse outcomes, and is also included in the optimal definition of frailty(19). As other demographic risk factor, gender is cited only once(16).

Social factors

Social factors are frequently cited in relation to nursing home admission(5, 9, 15, 20-24). The main social factors predicting institutionalization at discharge from hospital are: low social activity(9), low support, deteriorious home environment, living location, low income and carer's opinion. Social support is evaluated by the number of proxies, children, friends or relatives providing informal care and support(9). Living alone(5, 14, 16, 18, 23) or in an institution(2) is also identified as a potential risk factor. The principal carer's wishes about the patient's destination at discharge are highly predictive of admission to a nursing home after hospitalisa-

tion(25). Admission without proxy during weekends is also correlated to institutionalization at discharge as far as it indicates a low social support) (20). Identification of the social network and resources of the older patients is thus essential(21).

Comorbidity and medications

Among the studies analyzed in this review, the main factors related to comorbidity and predicting adverse outcomes are: polypharmacy(7, 14, 18, 26), previous hospital admission(7, 18), admission diagnosis(16, 22) and presence of several chronic and active conditions(5, 18, 26). Polypharmacy is a hallmark of the frail geriatric patient. Since inappropriate prescribing and polypharmacy can result in many adverse outcomes and side-effects, programmes have been proposed to improve prescription and to reduce the inappropriate regimens in hospitalized elderly(27). Therefore, the number of medications and the inappropriate drugs need to be addressed early after admission, to avoid the negative consequences of adverse drug events increasing decline in function (falls, delirium, metabolic disturbances). Pressure sores are mentioned only twice as a prognosis factor, possibly due to their low prevalence in older patients admitted to hospital(26, 28). The condition bears nevertheless a strong association with functional decline.

Functional status impairment

Functional status assessments in the different studies rely on the measurements of the performances in the instrumental Activities of Daily Living (iADL) and ADL assessment. Studies often include measurements of both ADL or iADL(3, 6, 7, 15, 17, 22, 26, 29), some studies analyze specific activities (e.g. continence)(5, 18, 21, 23). The majority of the authors consider the premorbid functional state, usually defined as 2 weeks before admission,(3, 6, 15, 28), to approximate the baseline level of functioning. Nevertheless the dynamics of decline between premorbid performance and admission performance also appear of high predictive value, since this item (change in help since the acute illness) had the highest predictive value for functional decline in 1 study(7).

Sensorial impairment

Sensory impairments (vision and/or hearing) are reported in 4 studies as risk factors of functional decline or nursing home admission(7, 14, 18, 21). Despite their high prevalence in older populations, they are not often assessed in clinical practice. However, as far as they

Table 2: Studies' description

Author, year	Setting	Participants (N)	Exclusion	Outcomes	Event rate* %	Follow-up (months)
Alarcon, 1999 ²⁹	Acute geriatric ward	353	None	NHA, LOS, RA, M	2.8	6
Anpalahan, 2008 ¹⁷	Non-elective admission, medical ward	110	Terminal illness, NH patients; transfer, LOS < 48, language	NHA, LOS, RA, M	20.1	3
Campbell, 2005 ¹⁶	Non-elective admission, 8 centres, medical wards	1626	Terminal illness, transfers from other hospitals	NHA	6.4	3
Cornette, 2005 ⁶	Non-elective hospital admissions	550	ICU, stroke, LOS < 48h, complete dependence	FD	31.5	3
Covinsky, 1997 ⁴²	Acute medical and geriatric wards	823	ICU, admission in other units (subspecialty)	NHA, M	16.5 [†]	3
Fogel, 2000 ³⁹	Non-elective admission, medical wards	206	Terminal illness, CVA, LOS < 48, NH patients	NHA, LOS	6.3	Discharge
Inouye, 1993 ⁹	Medical wards	330	Severe or terminal illness, disoriented without proxy, LOS < 48h, complete dependence	FD; NHA + M	25.8 21.5	Discharge
Kariger, 1996 ²⁰	Non-elective admissions, 6 hospitals	199	None	NHA, M	12.5	6
Mahoney, 1999 ³¹	Acute medical wards, 5 centres	1212	Terminal illness, severe cognitive impairment, ICU, NH patients	FD, NHA	17.4, 7.0	3
Mateev, 1998 ²¹	Medical wards	198	Terminal illness, stroke, dementia or delirium, NH patients, language	NHA, RA, M	32.0	3
McCusker, 1999 ⁷	Non-elective admission	509	Too ill, disoriented without proxy, NH patients, language	Composite: FD+M+NHA	29.2	6
McCusker, 2001 ³⁵	Non-elective admission, medical wards	315	CVA, ICU, active cancer, language	FD	Not provided	12
Mistiaen, 1999 ¹⁸	Hospital	503	LOS < 48h (NH patients NOT excluded)	NHA+M	20.9	Discharge
Narain, 1988 ²²	Acute medical wards	746	None (NH patients NOT excluded)	NHA	9.0 [†]	Discharge
Sager, 1996 ³	Non-elective hospital admissions	827	Too ill, admitted for surgery, NH patients, complete dependence, death < 3 months	FD	15.6 [†]	3
Sands, 2003 ³³	Acute medical wards, 2 centres	1951	LOS < 48h, surgical patients and subspecialty patients, ICU	FD	Not provided	1, 3:
Satish, 1996 ¹⁴	Acute wards	507	Geographic, comatose or disoriented without proxy, LOS < 24h (NH patients NOT excluded)	NHA, RA, M	4.0	12
Vandewoude, 2006 ²³	Non-geriatric wards	618	None (NH patients NOT excluded)	NHA	2.6	Discharge
Winograd, 1991 ²⁶	Hospital	401	Short LOS, NH patients or in geriatric services, geography	NHA, RA, M	13.1	12
Wu, 2000 ¹⁵	Non-elective hospital admissions	804	Too ill, admitted for hospice care or psychiatric or elective surgery, LOS < 72h, death < 2 months, language	FD	Not provided	3 (12)
Zureik, 1997 ⁵	Non-elective hospital admissions (Medical wards)	354	Death during hospitalisation, NH patients, ICU patients, transfer	NHA	37.5	Discharge

ICU: Intensive Care Unit; FD: functional decline; NHA: nursing home admission; LOS: length of stay; RA: readmissions; M: mortality;

* Event rate concerns NHA or FD according to the outcome of interest in this review. † Calculated from the data published

Table 3: Main risk factors

Risk factors	Outcome	Demographic	Social	Comorbidity	Function	Mobility	Sensorial	Cognition	Psychological	Nutrition
Alarcon29	NHA	-	Low income	-	ADL	-	-	SPMSQ	-	-
Anpalahan17 *	NHA	Age	-	Admission diagnosis	ADL / I	Recent falls	-	MMSE < 23	-	-
Campbell16 *	NHA	Age, gender	Living alone	-	I	Mobility, falls	-	Katzman's test, confusion	-	-
Cornette6	FD	Age	-	-	IADL	Fall < 1y	-	MMSE-SF	SRH	-
Inouye9	FD NHA	-	Low social activities	Pressure sore	ADL	-	-	MMSE	-	-
Kariger20	NHA	-	WE admission Not accompanied	-	-	-	-	Cognition (non pre-cised)	-	-
Mahoney31	NHA	-	Social support, home environment	Chronic pain	ADL / IADL	Arm, leg (test)	Vision / hearing	Recall 3 objects	Often sad or depressed	Height / weight
Mateev21	FD	-	-	-	-	Use of assistive device	-	-	-	-
McCusker7	FD+ NHA	-	-	Polymedication ≥3 Previous admission	ADL / change	-	"In general, do you see well?"	"In general, do you have serious problems with your memory?"	-	-
McCusker35	FD	-	-	-	-	-	-	Delirium (CAM) Dementia (MMSE)	-	-
Mistiaen18	NHA	Age	Social support, living alone	Previous admissions No active problems Polymedication	ADL / IADL	Level of assistance	Vision / hearing	Disorientation	Behaviour	-
Narain22	NHA	-	Living location	Major admitting diagnosis	IADL	-	-	MSQ	-	-
Sager3	FD	Age	-	-	IADL	-	-	MMSE-SF	-	-
Sands33	FD	-	-	-	-	-	-	SPMSQ	-	-
Satish14	NHA	-	Residence before admission	Polymedication ≥5	-	-	Vision / hearing	MMSE	-	-
Vandewoude23	NHA	-	Living alone	-	ADL / IADL (dress / phone)	Walk outside home	-	-	-	-
Winograd26	NHA	-	Socioeconomic problems	Chronic and disabling diseases Polymedication Pressure sore	ADL	Impaired mobility	-	Confusion Dementia (MMSE)	Depression Restrains	Malnutrition
Wu15	FD	Age	-	Bedridden	ADL	-	-	Coma Dementia	Depression QOL	Albumine
Zureik5	NHA	Age	Living alone Carer's wishes	Chronic conditions	ADL (wash)	-	-	Name of the place	-	-

Description of specific items in each study is briefly summarized here. For detailed information, please refer to the original article.

* These studies used Geriatric syndromes; ADL: Activities of Daily Living; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; I: urinary incontinence; MMSE: Mini Mental Status Examination; SPMSQ:

a 1999; b 2001; Short Portable Mental Status Questionnaire; MSQ: Mental status questionnaire; CAM: confusion assessment method

interfere with ADL, security in the environment and with social participation, these impairments should be targeted in geriatric consultations early after admission to prevent falls and delirium and further decline in function(26).

Mobility

Physical disability in lower extremities disability may be assessed by objective measures of gait, balance and chair stand ability(30) or by more simple tests as timed up and go or transfer testing(21). Several other studies rely on items from ADL scales to assess mobility. Mahoney et al. suggest that physical disability predicts functional decline during and after hospitalisation and proposed the use of ambulatory devices as a good marker of mobility impairments(31). Incidence of recent falls (up to one year before admission) are also significantly correlated with functional decline 3 months after discharge(6) and with nursing home admission(14, 16, 17). In our hospital, recent falls is considered as part of the algorithm for referral to geriatric liaison assessment(32).

Cognitive and psychological status

Cognitive impairment is considered as a major risk factor of decline after hospital discharge in most of the studies. Sands et al. indicate that greater impairment in cognitive function is correlated with poorer functional recovery 3 months after admission(33). In the studies by Murray et al. and McCusker et al, delirium is the single factor predicting functional decline 3 to 12 months after discharge (34-35), suggesting that this acute geriatric syndrome may have permanent consequences. Delirium is known as a severe condition particularly when unrecognized or untreated. Its effect on functional prognosis(35) might be related to the persistence of symptoms (e.g. inattention), and persistent neuronal dysfunction or neuronal death. Finally, delirium may unravel an underlying dementia, which per se impairs the functional outcomes. Nevertheless, delirium remains a prognostic marker in patients with or without dementia; but the association between delirium and dementia significantly increases the rate of institutionalization. Specific protocols with systematic detection and preventing of delirium may improve short and long-term outcomes of hospitalisation. Cognitive status is insufficiently assessed during hospital stays and rarely at admission, mainly due to practical reasons and psychological barriers (unstable condition of the patient, duration of test's passation, fear of patient's reaction, inability to write). A shortened form of MMSE (21-item, cut-off 15) suited for admission assessment is well cor-

related to the 30-item version and is easier and faster to perform(3). In some studies, cognitive function as a risk factor was assessed through a single question (recall(21), orientation(5), self-reported serious problem(7).

Regarding the psychological and more individual factors, bad self-perceived health(6), depression and quality of life(15) are also independent predictors of functional decline 3 months after discharge.

Nutrition

Poor nutritional status assessed by the Mini Nutritional Assessment (MNA) was significantly associated with increased in-hospital mortality, higher rate of discharge to nursing homes and longer length of stay(36). However, nutrition is seldom assessed and proposed as a risk factor for further functional decline(14-15, 21, 26).

Geriatric syndromes

Geriatric syndromes (e.g. impaired cognition, incontinence, falls, delirium) refer to '*those clinical conditions in older patients that do not fit into discrete disease categories*'(37), with as main features their high prevalence, the impact on quality of life and disability, and their relation to multiple underlying factors and multisystemic organ impairments(37). Several authors have chosen to use single or multiple geriatric syndromes to predict adverse outcomes of hospitalisation(14, 17, 26) and have proposed to screen for these syndromes at admission in elderly patients(26). Patients presenting with 1 or more geriatric syndromes had significantly increased length of stay, higher risk of increasing dependence within 3 months of discharge regardless of the comorbidity index(17) and increased risk of institutionalization(14).

DISCUSSION

The main risk factors for functional decline in older patients during and after hospitalisation are cognitive performances, functional status and social factors. Previous reviews yielded similar results(1, 2) and showed that comorbidity was less important in predicting functional adverse outcomes of hospitalisation (functional decline and institutionalization) than outcomes directly related to illness severity (length of stay, readmissions and mortality). With the narrative form of our review, we aimed to open a broad perspective for a better identification of vulnerable older patients by the

geriatric liaison and therefore provided detailed descriptions of the main factors involved.

How can these risk factors be operationally assessed? A 2-step procedure would be appropriate: a rapid screening held by the nursing or medical emergency unit staff, and, in case of a positive result, comprehensive geriatric assessment by the geriatric liaison team. Rapid screening should include obvious risk factors(32) (living in institution(38), dementia, recent fall) and the other predictors of functional decline or nursing home admission we described above. Several authors have assembled significant risk factors to provide predictive instruments, giving a score or a classification in risk categories(3, 5-7, 9, 15, 21) but general performances of these tools are modest (e.g. sensitivity, specificity) and few are validated in different populations.

Rapid screening only requires a few minutes(7) and may be performed by the first health professional in contact with the patient. Accordingly, the patients should be referred to a geriatric liaison team for more detailed assessment, if such a team is available. To be more effective in preventing loss of function or preparing discharge destination, data should be collected within the first 3 to 4 days of admission(3, 6, 16). If dynamic evaluation during the hospital stay provides also important information to predict adverse outcomes(39-41), it would delay intervention and prevention of functional decline.

What are the implications of an early assessment of risk in the older adult admitted to hospital? Assessing risk factors of functional decline first has a direct clinical impact for the planning of care of these frail patients. Since diagnosis-related groups do not reflect all variations in these frail patients, prognosis or case-mix measures should be adjusted for ADL function, cognitive performances and physical functioning to compare outcomes in older patients(1, 16, 42). On the other hand, the early appraisal of the risk of functional decline at hospital admission is probably the best estimation of frailty in acute condition. Indeed, functional homeostasis, defined as the ability to withstand illness without functional decline, have been proposed to measure frailty (a vulnerability state with multisystemic decline in physiologic reserve) in older hospitalized patients(40). Third, further research is needed to improve the screening procedure of older hospitalised patients and validate predictive instruments. Finally, potential usefulness of biological markers is still to be tested. In older patients with community-acquired pneumonia for instance, there was an association between inflammatory markers (TNF-alpha, CRP) and functional decline 3 months

following hospitalization(43). Biomarkers, such as albumin level(15) or anaemia(44), have already been studied together with clinical factors and may improve their predictive performances of clinical markers(6).

In conclusion, cognitive, functional and social data collected early after admission are major risk factors of further functional decline in hospitalised elderly, but also of increased length of stay, readmission and death, and allow better than conventional demographic and medical diagnoses and comorbidities. A comprehensive geriatric assessment, through a multidimensional and interdisciplinary evaluation and a tailored intervention, may prevent these adverse outcomes. This needs early identification of at-risk patients for appropriate management during hospital stay and discharge planning. Patients admitted in geriatric wards benefit automatically from this intervention. Geriatric patients who are admitted in general, surgical and other medical subspecialties wards may be integrated in the care process by the geriatric liaison team, as consultant for the staff who is in charge of the patient. Inclusion of functional and cognitive assessment in the routine examination of all older hospitalised patients will provide major information useful for a more effective management.

REFERENCES

1. Campbell SE, Seymour DG, Primrose WR. A systematic literature review of factors affecting outcome in older medical patients admitted to hospital. *Age Ageing* 2004;33(2):110-5.
2. McCusker J, Kakuma R, Abrahamowicz M. Predictors of functional decline in hospitalized elderly patients: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57(9):M569-M77.
3. Sager MA, Rudberg MA, Jalaluddin M, et al. Hospital admission risk profile (HARP): identifying older patients at risk for functional decline following acute medical illness and hospitalization. *J Am Geriatr Soc* 1996;44(3):251-7.
4. Hansen K, Mahoney J, Palta M. Risk factors for lack of recovery of ADL independence after hospital discharge. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(3):360-5.
5. Zureik M, Lombail P, Davido A, et al. Predicting the outcome in elderly patients of hospital admission for acute care in Paris, France: construction and initial validation of a simplex index. *J Epidemiol Community Health* 1997;51(2):192-8.
6. Cornette P, Swine C, Malhomme B, et al. Early evaluation of the risk of functional decline following hospitalization of older patients: development of a predictive tool. *Eur J Public Health* 2006;16(2):203-8.
7. McCusker J, Bellavance F, Cardin S, et al. Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit: the ISAR screening tool. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(10):1229-37.
8. Meldon SW, Mion LC, Palmer RM, et al. A Brief Risk-stratification Tool to Predict Repeat Emergency Department Visits and Hos-

- pitalizations in Older Patients Discharged from the Emergency Department. *Acad Emerg Med* 2003;10(3):224-32.
9. Inouye SK, Wagner DR, Acampora D, et al. A predictive index for functional decline in hospitalized elderly medical patients. *J Gen Intern Med* 1993;8(12):645-52.
 10. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet* 1993;342(8878):1032-6.
 11. Saltvedt I, Mo ES, Fayers P, Kaasa S, Sletvold O. Reduced mortality in treating acutely sick, frail older patients in a geriatric evaluation and management unit. A prospective randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(5):792-8.
 12. Saltvedt I, Saltnes T, Mo ES, et al. Acute geriatric intervention increases the number of patients able to live at home. A prospective randomized study. *Aging Clin Exp Res* 2004;16(4):300-6.
 13. Harari D, Martin FC, Buttery A, O'Neill S, Hopper A. The older persons' assessment and liaison team 'OPAL': evaluation of comprehensive geriatric assessment in acute medical inpatients. *Age Ageing* 2007;36(6):670-5.
 14. Satish S, Winograd CH, Chavez C, Bloch DA. Geriatric targeting criteria as predictors of survival and health care utilization. *J Am Geriatr Soc* 1996;44(8):914-21.
 15. Wu AW, Yasui Y, Alzola C, et al. Predicting functional status outcomes in hospitalized patients aged 80 years and older. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(5 Suppl):S6-S15.
 16. Campbell SE, Seymour DG, Primrose WR, et al. A multi-centre European study of factors affecting the discharge destination of older people admitted to hospital: analysis of in-hospital data from the ACMEplus project. *Age Ageing* 2005;34(5):467-75.
 17. Anpalahan M, Gibson SJ. Geriatric syndromes as predictors of adverse outcomes of hospitalization. *Intern Med J* 2008;38(1):1623.
 18. Mistiaen P, Duijnhouwer E, Prins-Hoekstra A, Ros W, Blaylock A. Predictive validity of the BRASS index in screening patients with post-discharge problems. Blaylock Risk Assessment Screening Score. *J Adv Nurs* 1999;30(5):1050-6.
 19. Rockwood K. What would make a definition of frailty successful? *Age Ageing* 2005;34:432-4.
 20. Kariger E, Blanchard F, Ennuyer B, et al. [Outcome predictive factors at six months for patients over 75 years admitted for emergency care]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1996;44(1):47-56.
 21. Mateev A, Gaspoz JM, Borst F, Waldvogel F, Weber D. Use of a short-form screening procedure to detect unrecognized functional disability in the hospitalized elderly. *J Clin Epidemiol* 1998;51(4):309-14.
 22. Narain P, Rubenstein LZ, Wieland GD, et al. Predictors of immediate and 6-month outcomes in hospitalized elderly patients. The importance of functional status. *J Am Geriatr Soc* 1988;36(9):775-83.
 23. Vandewoude MF, Geerts CA, d'Hooghe AH, Paridaens KM. [A screening tool to identify older people at risk of adverse health outcomes at the time of hospital admission]. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2006;37(5):203-9.
 24. Sager MA, Franke T, Inouye SK, et al. Functional outcomes of acute medical illness and hospitalization in older persons. *Arch Intern Med* 1996;156(6):645-52.
 25. Zureik M, Lang T, Trouillet JL, et al. Returning home after acute hospitalization in two French teaching hospitals: predictive value of patients' and relatives' wishes. *Age Ageing* 1995;24(3):227-34.
 26. Winograd CH, Gerety MB, Chung M, et al. Screening for frailty: criteria and predictors of outcomes. *J Am Geriatr Soc* 1991;39(8):778-84.
 27. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007;370(9582):173-84.
 28. Inouye SK, Wagner DR, Acampora D, et al. A predictive index for functional decline in hospitalized elderly medical patients. *J Gen Intern Med* 1993;8(12):645-52.
 29. Alarcon T, Barcena A, Gonzalez-Montalvo JI, Penalosa C, Salgado A. Factors predictive of outcome on admission to an acute geriatric ward. *Age Ageing* 1999;28(5):429-32.
 30. Tinetti ME, Inouye SK, Gill TM, Doucette JT. Shared risk factors for falls, incontinence, and functional dependence. Unifying the approach to geriatric syndromes. *JAMA* 1995;273(17):1348-53.
 31. Mahoney JE, Sager MA, Jalaluddin M. Use of an ambulation assistive device predicts functional decline associated with hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54(2):M83-8.
 32. de Saint-Hubert M, Schoevaerdts D, Duclos M, Cornette P, Swine C. Screening for frailty at admission in hospitalized elderly. *J Nutr Health Aging* 2006; 10(4):323.
 33. Sands LP, Yaffe K, Covinsky K, et al. Cognitive screening predicts magnitude of functional recovery from admission to 3 months after discharge in hospitalized elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58(1):37-45.
 34. Murray AM, Levkoff SE, Wetle TT, et al. Acute delirium and functional decline in the hospitalized elderly patient. *J Gerontol* 1993;48(5):M181-6.
 35. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Belzile E, Primeau F. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *CMAJ* 2001;165(5):575-83.
 36. Van Nes M-C, Herrmann FR, Gold G, Michel J-P, Rizzoli R. Does the Mini Nutritional Assessment predict hospitalization outcomes in older people? *Age and Ageing* 2001;30(3):221-6.
 37. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric Syndromes: Clinical, Research, and Policy Implications of a Core Geriatric Concept. (See Editorial Comments by Dr. William Hazard on pp 794-796). *J Am Geriatr Soc* 2007;55(5):780-91.
 38. Friedman SM, Mendelson DA, Bingham KW, McCann RM. Hazards of hospitalization: residence prior to admission predicts outcomes. *Gerontologist* 2008;48(4):537-41.
 39. Fogel JF, Hyman RB, Rock B, Wolf-Klein G. Predictors of hospital length of stay and nursing home placement in an elderly medical population. *J Am Med Dir Assoc* 2000;1(5):202-10.
 40. Carlson JE, Zocchi KA, Bettencourt DM, et al. Measuring frailty in the hospitalized elderly: concept of functional homeostasis. *Am J Phys Med Rehab* 1998;77(3):252-7.
 41. Incalzi AR, Capparella O, Gemma A, et al. A simple method of recognizing geriatric patients at risk for death and disability. *J Am Geriatr Soc* 1992;40(1):34-8.
 42. Covinsky KE, Justice AC, Rosenthal GE, Palmer RM, Landefeld CS. Measuring Prognosis and Case Mix in Hospitalized Elders The Importance of Functional Status. *J Gen Intern Med* 1997;12(4):203-8.
 43. El Solh A, Pineda L, Bouquin P, Mankowski C. Determinants of short and long term functional recovery after hospitalization for community-acquired pneumonia in the elderly: role of inflammatory markers. *BMC Geriatrics* 2006;6(1):12.
 44. Leng S, Chaves P, Koenig K, Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(7):1268-71.

2.2. Outils de prédiction du risque de déclin fonctionnel secondaire à une hospitalisation : revue systématique

A partir des facteurs de risque associés au déclin fonctionnel, plusieurs auteurs ont construit des outils cliniques visant à identifier les patients à risque lors de l'admission à l'hôpital. L'objectif de cette revue systématique était de répertorier les outils existants, de les évaluer de façon critique afin de proposer des critères de sélection de l'outil le plus pertinent.

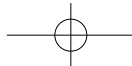
Les critères de sélection étaient les suivants : inclusion de patients âgés de 75 ans et plus, hospitalisés de façon programmée ou élective ; suivi à la sortie ou après celle-ci pour la survenue de déclin fonctionnel (réduction de l'autonomie dans les réalisations des activités de la vie journalière ou admission en maison de repos) ; les outils devaient permettre d'estimer un risque de déclin avec des mesures de performances (sensibilité, spécificité, etc.). La qualité méthodologique a été évaluée avec l'échelle de cotation du niveau de preuve du Centre EBM d'Oxford pour les études pronostiques (Phillips, 2001).

Douze instruments sont présentés ; ils présentent une hétérogénéité importante de par leurs objectifs, populations et contexte dans lequel l'étude a été réalisée. Il est donc difficile de les comparer, et aucun gold standard ne peut être recommandé sur base de ces résultats.

Pendant le processus de soumission de cette revue, un autre synthèse méthodique aux objectifs similaires a été publié (Sutton et al., 2008). Les conclusions de celle-ci sont très proches. Nous avons par contre retenu uniquement les outils testés chez des patients hospitalisés, ce qui explique pourquoi un des outils retenus par Sutton et al. n'a été inclus (cet outil est destiné uniquement aux patients âgés admis aux urgences ET retournant à domicile sans être hospitalisés).

Le chapitre 4 présentera une comparaison plusieurs outils prédictifs du risque de déclin fonctionnel dans la cohorte de l'étude SENEENE.

- *In press dans Journal of Nutrition, Health and Aging 2010; 14 (IF 2008: 2,32)*



PREDICTING FUNCTIONAL ADVERSE OUTCOMES IN HOSPITALIZED OLDER PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW OF SCREENING TOOLS

M. DE SAINT-HUBERT¹, D. SCHOEVAERDTS¹, P. CORNETTE², W. D'HOORE³,
B. BOLAND², C. SWINE¹

1. Cliniques Universitaires de Mont-Godinne, Geriatric Department, UCLouvain, Rue du Dr Therasse, 1 – 5530 Yvoir, Phone: +32 81 424027, Fax: +32 81 423439; 2. Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Geriatric Department, UCLouvain, Avenue Hippocrate, 10 – 1200 Bruxelles, Phone: +32 2 7648047, Fax: +32 2 7643697; 3. Public Health School, UCLouvain, Clos Chapelle-aux-champs, 30 / 3037 – 1200 Bruxelles. Phone: +32 2 7643956, Fax: +32 2 7643435. E-mail: marie.desainthubert@uclouvain.be; didier.schoevaerds@uclouvain.be; pascal.cornette@uclouvain.be; pascale.cornette@uclouvain.be; william.dhoore@uclouvain.be; benoit.boland@uclouvain.be; christian.swine@uclouvain.be

Abstract: *Background:* Functional decline frequently occurs following hospitalisation in older people and may be prevented or minimized by specific management. Such care processes needs appropriate early screening of older hospitalized patients. *Objective:* To identify instruments able to detect on admission older hospitalized patients at risk of functional decline at and after discharge. *Methods:* Functional decline is defined as loss of independence in activities of daily living (functional decline) or admission in nursing home. The systematic search used Medline 1970-2007, Web of Science 1981-2007 and references list of relevant papers. An independent epidemiologist assessed methodological quality of the retained articles. *Results:* We found 12 studies developing predictive tools, including 7145 patients. Functional outcomes were assessed at or after discharge. Preadmission functional status, cognition, and social support were major components for prediction of functional evolution. Few instruments are fully validated and data concerning reliability are often lacking. Operational characteristics are moderate (sensitivity 29-87%, negative likelihood ratio 0.2-0.8).

Conclusions: Instruments predicting functional adverse outcomes are difficult to compare due to heterogeneity of functional outcomes and hospital settings. The reason why so many tools have been developed is probably because none gives full satisfaction: their general predictive validity and performances are insufficient. Further research is needed to improve the screening of frail older patients admitted to hospital with standardized and validated tools.

Key words: Frail elderly, predictive tool, functional decline, hospital admission.

Introduction

When older people are admitted to hospital for an acute health event, they are at high risk of functional adverse outcomes during and after hospitalisation (1), due to illness severity and pre-existing frailty. However, there is no validated definition of frailty at admission to hospital, and common criteria adopted in community-dwelling patients give heterogeneous results in acute settings (2). Assessment of risk of functional decline may then be proposed as an estimation of frailty since loss of independence is a main outcome of frailty. Increased functional dependence has major impact on quality of life, care of cost and vital prognosis, and appropriate management by the use of comprehensive geriatric assessment improve functional outcomes (3). To plan early intervention, selection of patients is crucial; frail patients are indeed most susceptible to benefit from the geriatric care process (4). Functional decline may be defined directly by increased dependence in Activities of Daily Living (ADL), or indirectly by admission to nursing home. Based on clinical or empirical constructions using risk factors of FD, several instruments predicting loss of function are developed and are more consistent than single variables in their ability to predict adverse outcomes (5). Two previous studies reviewed this subject (5, 6) but they did not focus on predictive instruments. Moreover, they did not include potentially useful tools, either

that have been published after the systematic review (5) or were not selected by the search (6). In this systematic review, we aimed to identify previous and newer instruments predicting functional decline in older hospitalized patients and to provide an in-depth analysis of their performances and differences.

Methods

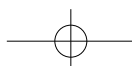
Search strategy

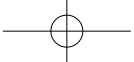
We searched Medline (1970-2007) and Web of Science (1981-2007). The following keywords and MeSH terms were used to identify papers of interest [see appendix]: “aged or aged, 80 and over”, “frail elderly”, “older people”, “hospital”, “hospitalisation”, “emergency service”, “predictive value of test”, “prognosis”, “risk assessment”, “geriatric assessment”; “screening”, “predictors”, “functional decline”, “activities of daily living”, “institutionalisation”, “patient discharge”.

Additional publications were identified by a manual search of references of relevant papers.

Articles selection

Selection criteria are presented in table 1. All studies included had to be prospective, involve older people (65 years old and over), admitted to hospital. As early detection is a key factor of success in geriatric management, we limited the search to instruments that may be used within the first days of





PREDICTING FUNCTIONAL ADVERSE OUTCOMES IN HOSPITALIZED OLDER PATIENTS

hospitalisation. Patients had to be evaluated with a classification in risk categories with a predictive instrument, and followed at and/or after discharge for functional decline. Functional decline had to be assessed directly (ADL) or indirectly by admission to nursing home. As we were interested in tools applicable in general acute setting, studies restricted to a particular setting were excluded (i.e. heart failure, hip fracture, rehabilitation). One research fellow screened all titles and abstracts identified by the search and selected relevant articles, which were reviewed independently by three investigators with standardised checklist of assessment criteria for choosing reviewed papers.

Table 1
Selection criteria

Inclusion	Exclusion
65 years and over	Particular setting (e.g. heart failure, hip fracture)
Hospital stay (elective or emergency admission)	Community-dwelling or rehabilitation setting
Cohort study	Determination of predictors / risk factors only
Risk assessment	
Early evaluation	
Follow-up at and /or after discharge	
Functional decline (ADL or NH admission)	

Data extraction

The research fellow and the senior author independently abstracted the following data: setting, participants' characteristics, inclusion and exclusion criteria, evaluation timing, outcomes, follow-up and risk stratification. Performances (e.g. sensibility, specificity, accuracy, likelihood ratio) of the scales were reported from the original paper or estimated on the basis of the data available in the article. Two authors assessed methodological quality of each selected paper with the Oxford Centre for Evidence-based medicine level of evidence rating scale for prognosis studies (7). Score was attributed according to design quality and validation of the clinical diagnosis rule (CDR). Possible scores were: 1a (CDR validated in different populations); 1b (CDR validated in a single population); 1c (all or none case-series); 2a (retrospective cohort studies); 2b (derivation of CDR or validated on split-samples only); 2c (outcomes research); 3: non applicable for prognosis studies; 4 (case -series or low quality cohort studies).

Results

Search results and methodological assessment

Fifty-three relevant articles were fully read by the first author and thirty-one did not meet inclusion criteria. Twenty-two papers were reviewed and discussed by three lectors. Twelve studies describing instruments were retained and their main characteristics are presented in table 2. Only one tool has

been validated in different cohorts and reached the highest level of evidence (8). Two studies used separate cohorts for development and validation (9, 10) (level 1b). Others used bootstrapping (11, 12) or removing each individual from the data and re-estimating the parameters of the model (13) to estimate index's predictive performance. Patients with missing data were excluded from analyses, except in Wu et al. (12) who used imputation strategy. Sampling sometimes includes patients who already had the outcome (nursing home resident) (14-17). Two tools were tested for interrater reliability (14, 17) and test-retest reliability was reported for a first version of ISAR (27-items) (18).

Description of instruments

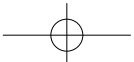
The common objective of all instruments was to identify older hospitalized patients at risk of adverse health outcomes, and some propose stratification of risk (8-11). Several studies assessed the patient's profile for the purpose of discharge planning (9, 13, 14, 17, 19) while others evaluated later outcomes and health care needs (1 to 12 months after discharge) (4, 8, 10-12, 15, 16, 19). Inclusion criteria concerned all admissions in medical or general wards (4, 9, 14-17, 19) or were limited to non-elective admissions (8, 10-13).

Three different approaches have been used to construct screening tools. Some first identified predictors of FD, and afterwards developed predictive models, algorithms and scoring systems (10-13, 16). Others used literature review, discussion with expert panel (8) in combination with clinical expertise (9, 17, 20) to construct a preliminary tool which was then adapted and tested (8, 17). The third approach counted criteria in a list of geriatric syndromes or functional impairments (4, 15, 19) to determine the best cut-off.

When ADL decline was the outcome of interest, baseline value was the premorbid function defined either as the period before the actual illness (8) or a period of two weeks before admission (9-12). In studies focussing on nursing home admission, baseline value was the functional status assessed on admission (4, 13-17, 19).

Instruments were completed with patients or surrogates in most of the cases. One instrument is a self-reporting tool that may be filled in by the patient alone (8). Several tools' criteria were abstracted from medical records (4, 15). Mean age ranged from 71.4 ± 5.5 (15) to 84.3 ± 5.5 years (13). Main exclusion criteria were administrative (length of stay, language, geographic) in all studies but three (14, 15, 17); impossibility of further decline (nursing home residents (4, 8, 10, 13, 19) or complete dependence (9, 11); severe or terminal illness (8-13, 19); disorientation without available proxy (8, 9, 11, 15, 19).

Functional decline was determined using different ADL scales and cut-offs or considered positive in case of nursing home admission in discharge planning studies. Some authors defined composite outcomes, integrating functional decline (8) or nursing home admission (4, 9, 14, 19) and others outcomes (mortality, readmission, emergency department visits) (table 2).



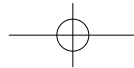


Table 2
Setting, participants and level of evidence of the studies

Author*	Level of evidence	Participants	Hospital admission	Acronym	N†	Exclusion	Outcomes
McCusker (8)	1a	65 y +	Non elective	ISAR	D=997 V=676	Too ill, disoriented without proxy, nursing home patients, language	ADL decline or nursing home admission or death
Inouye (9)	1b	70 y+	Medical	-	D=188 V=142	Severe or terminal illness, disoriented without proxy, LOS < 48h, complete dependence, non medical wards	ADL decline Nursing home admission or death
Sager (10)	1b	70 y+	Non elective	HARP	D=448 V=379	Too ill, admitted for surgery, nursing home patients, complete dependence, death < 3 months	ADL decline Nursing home admission
Cornette (11)	2b	70y+	Non elective	SHERPA	550	Terminal illness, ICU, stroke, LOS < 48h, complete dependence	ADL decline
Wu (12)	2b	80 y+	Non elective	-	N2m =804 N12m=450	Too ill, admitted for psychiatric or elective surgery, LOS <72h, death <2 months, language	ADL decline
Mateev (19)	2b	65 y+	Medical	-	198	Terminal illness, stroke, dementia or delirium, nursing home patients, language	Nursing home admission or hospital readmission or rehabilitation or death
Winograd ‡ (4)	2b	65 y+	All	-	401	Administrative: short LOS, nursing home patients or in geriatric services, geography	Nursing home admission
Zureik (13)	2b	75 y	Non elective	-	354	Death during hospitalisation, nursing home patients, ICU patients, transfer, non medical ward	Nursing home admission
Narain ‡ (16)	2c	70 y+	Medical	-	Nd=380 N6m=366	-	Nursing home admission
Satish ‡ (15)	2c	65 y+	Medical or surgical	-	507	Geographic, comatose or disoriented without proxy, LOS < 24h	Nursing home admission
Mistiaen (14)	4	65y+	All	BRASS	503	LOS < 48h	Nursing home admission or death
Vandewoude (17)	4	70 y	All	VIP	618	Geriatric ward	Nursing home admission

D=development cohort, V=validation cohort; Nd = at discharge, Nx= at x months (x=1, 2, 3, 6 or 12 months); * Studies are presented according first to their level of evidence and then to the definition of functional decline used (ADL decline or nursing home admission); †Number are those available for analysis of outcome of interest; ‡ Studies in veterans care setting: no female or <5%; SHERPA: Score Hospitalier d'Evaluation du Risque de la Perte d'Autonomie; ISAR: Identification of Seniors at risk; BRASS: Baylock Risk Assessment Screening Score; HARP: Hospital Admission Risk Profile; VIP: Voorloping Indicator voor Plaatsing.

Predictors

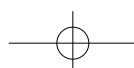
The items of instruments are presented in table 3. The main domains assessed are functional and cognitive (all instruments), social (10/12 instruments), mobility, comorbidity and psychological (6/12 instruments), age and sensorial function (5/12 instruments). One screening instrument introduces a “dynamic” item by asking if patient needs increased assistance since the current illness (8). Only 3 instruments integrated nutritional items (4, 15, 19) and one model used a biological factor (12). When we considered separately ADL decline and nursing home admission, both functional and cognitive predictors were preminent. Institutionalization was heavily influenced by social factors such principal carer's wish about patient returning home (13). Two different instruments that were developed separately yielded three identical predictors: age, IADL and cognitive function (10, 11).

Predictive validity

Some instruments propose several cuts-offs (8-11) (table 4), which enable adjustment to available resources. Sensitivity and

negative predictive value perform moderately and depend on methodological quality. Three instruments achieve the 2b-level of evidence or more, but with very low sensitivity (8-10). Others positive likelihood ration were similar. Areas under ROC curves were used in 4 studies and ranges between 0.65 and 0.81 (moderate discrimination).

Few instruments were validated after development. ISAR score (Identification of Seniors at Risk) has been used in separate dataset to detect severe functional impairment and depression at admission (AUC respectively =0.86, 95%CI=0.75-0.92; and 0.78, 95%CI=0.70-0.84), frequent emergency department visits and frequent hospitalizations (21, 22). ISAR was also used in a randomized control trial for initial screening of eligible patients (23), and compared with others screening tools for patients discharged home from the emergency department (24). In older patients with pneumonia, HARP score (Hospital Admission Risk Profile) was a predictor of 18-months mortality but not of early functional decline (15 days after discharge) (25).



PREDICTING FUNCTIONAL ADVERSE OUTCOMES IN HOSPITALIZED OLDER PATIENTS

Table 3
Predictors and outcomes

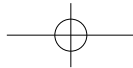
Domains	Predictors	ADL decline		NH admission	
		5 studies* (ref)	Ratio	9 studies*(ref)	Ratio
Sociodemographic	Age	(10-12)	3/5	(10, 12-14)	4/9
	Biomedical				
	Active medical problems	(12)	1/5	(4, 13, 14, 16)	4/9
	Previous admissions	(8)	1/5	(14)	1/9
	Polymedication	(8)	1/5	(4, 14, 15)	3/9
	Pain, ulcer	(9)	1/5	(9, 19)	2/9
	Nutrition	-	-	(4, 15, 19)	3/9
	Total	(8, 9, 12)	3/5	(4, 13-16, 19)	6/9
Physical function	ADL	(8, 9, 12)	3/5	(4, 9, 13-17, 19)	8/9
	IADL	(10, 11)	2/5	(10, 14, 16, 17, 19)	5/9
	Mobility	(12)	1/5	(4, 14, 15, 19)	4/9
	Falls	(11)	1/5	(4, 15)	2/9
	Sensorial functions	(8)	1/5	(4, 14, 15, 19)	4/9
	Any ADL or IADL impairments	(8-12)	5/5	(4, 9, 13-17, 19)	9/9
Cognition	Summarized questions - delirium	(8, 12)	2/5	(4, 13-16, 19)	6/9
	MMSE	(9-11)	3/5	(9, 10)	2/9
Psychosocial	Any cognitive impairment	(8-12)	5/5	(4, 9, 10, 13-16, 19)	8/9
	Self rated health, QOL	(11, 12)	2/5	(12)	1/9
	Depression	(12)	1/5	(4, 12, 15, 19)	4/9
	Behavior pattern	-	-	(14)	1/9
	Low social support and home environment	(9, 12)	2/5	(9, 19)	2/9
	Living location	-	-	(13-17)	5/9
	Socioeconomic problems	-	-	(4, 15)	2/9
	Carer's wish about patient returning home	-	-	(13)	1/9
	Any social problem	(9, 12)	2/5	(4, 9, 13-17, 19)	8/9
	Albumin	(12)	1/5	-	-

* Two instruments were tested both for ADL decline and nursing home admission (9, 10).

Table 4
Outcomes, follow-up, score and performances

Author*	Follow-up	Event Rate %	Score range	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	+LH	-LH	AUC (95% CI)	Interrater reliability (k)
ADL decline or nursing home admission										
McCusker¶ (8)	6 months	29	0-6	≥ 2	74	45	1.4	0.5†	0.66 (0.61-0.71)	0.78**
				≥ 3	48	69	1.6	0.8†		
ADL decline										
Inouye¶ ‡ (9)	Discharge	25	0-4	≥ 1	88†	54†	1.9†	0.3†	-	-
				≥ 3	29†	98†	14.5†	0.7†		
Sager¶ ‡ (10)	Discharge	31	0-5	≥ 2	75†	67†	2.3†	0.4†	-	-
				≥ 4	32†	89†	2.9†	0.8†		
	3 months	18		≥ 2	80†	46†	1.5†	0.4†	0.65	
				≥ 4	36†	87†	2.8†	0.7†		
Cornette (11)	3 months	32	0-11.5	<3.5	85	45	1.5†	0.3†	0.73	-
				<5	68	71	2.3†	0.5†		
Wu (12)	2 months	-	Model	-	-	-	-	-	0.81	-
	12 months								0.79	
Nursing home admission										
Inouye¶ ‡ (9)		25		≥ 1	83†	53†	1.8	0.3	-	-
				≥ 3	22†	96†	5.5	0.8		
Sager¶ ‡ (10)	3 months	3	0-5	≥ 2	85†	42†	1.5†	0.4†	-	-
				≥ 4	38†	83†	2.2†	0.8†		
Mateev (19)	Discharge	42	0-9	≥ 2	66†	65†	1.9†	0.5†	-	0.94
	3 months	31			64†	59†	1.6†	0.6†		
Winograd (4)	12 months	13	(3 levels)	≥ 1	87†	76†	3.6†	0.2†	-	-
Zureik (13)	Discharge	38	0-9	≥ 4	74	64	2.1†	0.4†	-	-
Narain (16)	6 months	9	Algorithm	-	84	83	4.9†	0.2†	-	-
Satish (15)	12 months	4	0-12	> 1	65†	59†	1.6†	0.6†	-	-
Mistiaen (14)	Discharge	21†	0-40	≥ 10	73†	81†	3.8†	0.3†	-	0.78
Vandewoude (17)	Discharge	2.6	0-3	≥ 1	81	86	5.8†	0.2†	0.87 (0.82-0.93)	

+LH and -LH: positive and negative likelihood ratios; AUC Area under Receiver Operating Characteristics (ROC) curve (95% Confidence Interval). * Studies are presented according first to their level of evidence and then to the definition of functional decline used (ADL decline or nursing home admission). [¶] If study includes two separate cohorts, only the results for the validation cohort are shown. [†] Calculated from data available in original article. [‡] two instruments are presented twice as they presented separate analysis for ADL decline and nursing home admission. ** Test-retest reliability for a more detailed 27-items screening (18)



Discussion

In older hospitalized patients, it is important to appropriately address care needs, diagnosis procedures and therapeutic goals early after admission. Identifying patients at-risk of functional decline during and after hospitalization may help us. However, available instruments are highly heterogeneous and they lack of validity, reliability and standardization. Each tool has been designed for specific aim, setting and participants and according to locally available resources.

Studies' objectives are discharge planning or long-term prediction of risk of adverse functional outcomes. Discharge planning aim to decrease length of stay and improve coordination of services following discharge from hospital (26), and is particularly relevant for hospital management. From an individual point of view, evaluation of long-term risk of functional decline seems more pertinent to identify patients who will really benefit from comprehensive geriatric assessment and preventive interventions.

Setting and participants are also debated. Should screening be limited to non-elective admissions? Patients admitted through the emergency department represent more than half of hospitalized patients and have a higher risk of complications (11); priority should then be given to this subgroup of patients. Age-threshold varies across studies and is expected to change with increasing life expectancy; we suggest that screening should target patients who are 75 years and over. Frailtest patients are often excluded from these studies (e.g. nursing home patients, disoriented patients without proxy). Secondary analysis of one study shows that these patients are nevertheless categorized at a high risk of functional decline (27); these patients should deserve a special attention in specific programs.

Major predictors of functional decline are premorbid functional status, cognitive function and specifically, when main outcome is nursing home admission, social factors. It is not surprising that predictors are partially different, as a social outcome may be more heavily influenced by social factors such as carer's stress (5).

Predictive ability and operational characteristics of these instruments is moderate. To be clinically relevant for screening, sensitivity should at least be higher than 80% and negative likelihood ratio below to 0.5. Only one instrument has been tested in different populations (8) and there may be a publication bias if further validation studies yielded unsatisfactory results and remained unpublished. Data concerning reliability are also lacking.

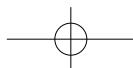
Both the general approach of these instruments and their individual measures have their limitations. First, all tools are developed using data from a group of patients and are more accurate in predicting outcomes for a group, rather than for the individual patient. They identify low-risk and high-risk patients and may fail for the intermediate-risk group. This limits their use in a clinical setting, where emphasis is on individual care. Secondly, definition of functional decline varies across studies (various ADL scales and thresholds). The appraisal of several

domains is required to predict functional status decline, and the aggregation in a score with a rating system is helpful but needs a complex construct. Such assessment is also limited by subjectivity due to human reactions and variations (28). Furthermore we included nursing home admission in our definition of functional decline; decisions on institutional care are indeed rarely made on a purely functional basis, but on mixed functional and social (29). Finally, use of admission data only may limit the predictive discriminatory ability. We had did not include studies collecting data during the hospital stay or at discharge because early interventions require early screening.

McCusker et al. systematically reviewed predictors and predictive indexes of functional decline following hospitalisation and concluded that indexes perform better than single variable. Since this review, other works have been published. Compared with Hoogerduijn et al, we included instruments considering not only decline in function but also nursing home admission as outcome. Furthermore, in that recent work, several instruments predicting functional decline were not included (9, 12, 30). One of the three instruments selected in their work was not specifically designed for older patients and considered "complex care needs" as an outcome, which in our opinion not only reflects functional decline but also illness severity. Finally, we provided an assessment of the methodological quality of each instrument, using Oxford Centre for Evidence-based medicine level of evidence rating scale for prognosis studies (7), and emphasized the relative importance of predictors according to the outcome of interest (functional decline or nursing home admission).

Despite the limitations of instruments predicting functional decline, we think that they may be useful to identify frail older hospitalized patients. Frailty is a state of increased vulnerability resulting from multisystemic reduction of physiological reserves and exposing to deleterious outcomes (functional decline, disability, institutionalization, mortality) (4, 31, 32). If definitions and formal criteria are available for community-dwelling seniors, there is no evidence that these criteria may be useful in hospital setting (2, 33, 34). For this reason, patients who failed to maintain functional homeostasis during and following hospitalization may be considered as frail (35).

How may we improve the screening of elderly hospitalized patients? Standardized assessment in acute care would help recognition and visibility of geriatric medicine, and improve the effectiveness of outcome assessment, quality monitoring and intervention programs (36). In the absence of gold standard, a first step should be to make a choice based on minimum requirements (28): 1) What is the purpose and of the tool? Is the main outcome functional decline, or nursing home admission? 2) Who will use it? A two-step procedure seems appropriate. First, general nursing staff completes a short and easy screening for each older patient. Then, if positive, a specialized geriatric professional performs a more detailed evaluation. 3) Is the tool clinically useful? Instrument should have good face validity. It should be acceptable by the patients and proxies. 4) Is the tool construct adequate? Are items



PREDICTING FUNCTIONAL ADVERSE OUTCOMES IN HOSPITALIZED OLDER PATIENTS

selected from logistic regression or literature, expert panel and clinical experience? Scoring and weighting should reflect the proportional importance of items. 5) Is the tool standardized? The instructions have to be clear, concise and summarized in guidelines for rating. Then, reliability and validity need to be tested in different populations, with comparison of tools' performances. The ISAR, which is validated in different settings and fulfilling criteria for a short screening tool, is recommended in the current status of knowledge. Finally, physiologic and biologic parameters may improve clinical scoring. Grip strength had been used as marker of frailty in community-dwelling subjects (32) and may also be used in hospital setting (37). Among physical parameters of frailty, gait speed was the strongest predictor of mortality in hospitalized patients with coronary artery disease (33). Yet these physical parameters are not always feasible (i.e. severe illness, disorientation). Potential biological markers include Interleukin-6, C-reactive protein, Tumor necrosis factor- α (38). Such biomarkers have been used in community-dwelling cohorts and increased levels were associated with further functional decline and disability (39).

In conclusion, we reviewed instruments predicting functional decline in hospitalized older patients because this is a major hospital outcome and its risk should be appreciated early after admission. Despite the heterogeneity of these instruments in term of objectives, setting and participants, and their lack of validation, they share common criteria (premorbid functional status, cognitive function and social factors). As functional decline is a major consequence of frailty, we propose that such instruments should be operationalized to determine patients' level of frailty in the context of an acute health event.

Authors' contributions: All authors participated in the writing and revision of the manuscript. - Design: MSH, CS; - Articles selection: MSH, DS, CS; - Data extraction: MSH, CS; - Methodological assessment: MSH, WD, BB; - Redaction: MSH, PC, CS, BB. All authors have seen and approved the final version of the manuscript.

Conflict of interest: MDSH is supported by a grant from the Walloon Region. Sponsor plays no role in the design, data extraction and redaction of the present article. We declared no conflict of interest. PC, WD, CS are authors of the SHERPA score.

Supplementary data: Systematic search strategy. For MEDLINE: 1. Aged; 2. Frail elderly; 3. Older; 4. Elder*; 5. OR / #1-4; 6. Hospital; 7. Hospitalization; 8. Emergency service; 9. OR / #6-8; 10. Screening; 11. Prognosis; 12. Predict*; 13. Risk assessment; 14. Geriatric assessment; 15. Predictive value of tests; 16. OR / #10-15; 17. Functional decline; 18. Activities of daily living; 19. Institutional*; 20. Patient discharge; 21. OR / #17-20; 22. AND / #5-9-16-21; 23. Limited to: aged and aged, 80 and over. For Web of Science: (Aged or older or elderly) and (hospital* or emergency) and (screening or predict* or risk assessment or outcomes) and (functional decline or activities of daily living or functional impairment)

References

- Sager MA, Franke T, Inouye SK et al. Functional outcomes of acute medical illness and hospitalization in older persons. *Arch. Intern. Med.* 1996;156:645-652
- van Iersel MB, Rikkert MG. Frailty criteria give heterogeneous results when applied in clinical practice. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006;54:728-729
- Baztan JJ, Suarez-Garcia FM, Lopez-Arrieta J, Rodriguez-Manas L, Rodriguez-Artalejo F. Effectiveness of acute geriatric units on functional decline, living at home, and case fatality among older patients admitted to hospital for acute medical disorders: meta-analysis. *BMJ* 2009;338:doi:10.1136/bmj.b1150
- Winograd CH, Gerety MB, Chung M et al. Screening for frailty: criteria and predictors of outcomes. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1991;39:778-784
- McCusker J, Kakuma R, Abrahamowicz M. Predictors of functional decline in hospitalized elderly patients: a systematic review. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2002;57:M569-577
- Hoogerduijn JG, Schuurmans MJ, Duijnste MS, de Rooij SE, Grypdonck MF. A systematic review of predictors and screening instruments to identify older hospitalized patients at risk for functional decline. *J. Clin. Nurs.* 2007;16:46-57
- Phillips BB, C; Sacket, D; Badenoch, DF; Straus, S; Haynes, B; Dawes, M; Oxford Centre for Evidence-based medicine Levels of Evidence, 2001
- McCusker J, Bellavance F, Cardin S et al. Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit: the ISAR screening tool. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1999;47:1229-1237
- Inouye SK, Wagner DR, Acampora D et al. A predictive index for functional decline in hospitalized elderly medical patients. *J. Gen. Intern. Med.* 1993;8:645-652
- Sager MA, Rudberg MA, Jalaluddin M et al. Hospital admission risk profile (HARP): identifying older patients at risk for functional decline following acute medical illness and hospitalization. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1996;44:251-257
- Cornette P, Swine C, Malhomme B et al. Early evaluation of the risk of functional decline following hospitalization of older patients: development of a predictive tool. *Eur J Public Health* 2006;16:203-208
- Wu AW, Yasui Y, Alzola C et al. Predicting functional status outcomes in hospitalized patients aged 80 years and older. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000;48:S6-15
- Zureik M, Lombail P, Davido A et al. Predicting the outcome in elderly patients of hospital admission for acute care in Paris, France: construction and initial validation of a simplex index. *J. Epidemiol. Community Health* 1997;51:192-198
- Mistiaen P, Duijnhouwer E, Prins-Hoekstra A, Ros W, Blaylock A. Predictive validity of the BRASS index in screening patients with post-discharge problems. *Blaylock Risk Assessment Screening Score. J. Adv. Nurs.* 1999;30:1050-1056
- Satish S, Winograd CH, Chavez C, Bloch DA. Geriatric targeting criteria as predictors of survival and health care utilization. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1996;44:914-921
- Narain P, Rubenstein LZ, Wieland GD et al. Predictors of immediate and 6-month outcomes in hospitalized elderly patients. The importance of functional status. *Journal of the American Geriatrics Society* 1988;36:775-783
- Vandewoude MF, Geerts CA, d'Hooghe AH, Paridaens KM. [A screening tool to identify older people at risk of adverse health outcomes at the time of hospital admission]. *Tijdschr. Gerontol. Geriatr.* 2006;37:203-209
- McCusker J, Bellavance F, Cardin S, Trepanier S. Screening for geriatric problems in the emergency department: reliability and validity. Identification of Seniors at Risk (ISAR) Steering Committee. *Acad. Emerg. Med.* 1998;5:883-893
- Mateev A, Gaspoz JM, Borst F, Waldvogel F, Weber D. Use of a short-form screening procedure to detect unrecognized functional disability in the hospitalized elderly. *J. Clin. Epidemiol.* 1998;51:309-314
- Blaylock A, Cason CL. Discharge planning predicting patients' needs. *J. Gerontol. Nurs.* 1992;18:5-10
- Dendukuri N, McCusker J, Belzile E. The identification of seniors at risk screening tool: further evidence of concurrent and predictive validity. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004;52:290-296
- McCusker J, Bellavance F, Cardin S, Belzile E, Verdon J. Prediction of hospital utilization among elderly patients during the 6 months after an emergency department visit. *Ann. Emerg. Med.* 2000;36:438-445
- McCusker J, Verdon J, Tousignant P et al. Rapid emergency department intervention for older people reduces risk of functional decline: results of a multicenter randomized trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001;49:1272-1281
- Geyskens K, De Ridder K, Sabbe M et al. [Prediction of functional decline in elderly patients discharged from the accident and emergency department]. *Tijdschr. Gerontol. Geriatr.* 2008;39:16-25
- Torres OH, Munoz J, Ruiz D et al. Outcome Predictors of Pneumonia in Elderly Patients: Importance of Functional Assessment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004;52:1603-1609
- Shepperd S, Parkes J, McClaren J, Phillips C. Discharge planning from hospital to home. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2004;CD000313
- Cornette P, Swine C, de Saint-Hubert M, D'Hoore W. Evaluation rapide des patients à risque de déclin fonctionnel : un algorithme pour la salle d'urgence. Oral presentation, IXth autumn meeting of the Belgian Geriatric Society, 2006
- Law M, Letts L. A critical review of scales of activities of daily living. *Am. J. Occup. Ther.* 1989;43:522-528
- Rockwood K, Stolee P, McDowell I. Factors associated with institutionalization of older people in Canada: testing a multifactorial definition of frailty. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1996;44:578-582
- Cornette P, Copromoteurs DH. Identification précoce des patients âgés à risque de déclin fonctionnel après un épisode d'hospitalisation. Elaboration d'un instrument de mesure, 2005
- Rockwood K. What would make a definition of frailty successful? *Age Ageing* 2005;34:432-434
- 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:M146-M156
- Purser JL, Kuchibhatla MN, Fillenbaum GG et al. Identifying Frailty in Hospitalized Older Adults with Significant Coronary Artery Disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006;54:1674-1681
- Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2006
- Carlson JE, Zocchi KA, Bettencourt DM et al. Measuring frailty in the hospitalized elderly: concept of functional homeostasis. *Am J Phys Med Rehab* 1998;77:252-257
- Gray LC, Bernabei R, Berg K et al. Standardizing assessment of elderly people in acute care: the interRAI Acute Care instrument. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008;56:536-541
- Bautmans I, Nijemini R, Lambert M, Demanet C, Mets T. Circulating acute phase mediators and skeletal muscle performance in hospitalized geriatric patients. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005;60:361-367
- Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp. Gerontol.* 2004;39:687-699
- Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM et al. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1999;47:639-646

Chapitre 3 : Méthodologie de l'étude SENEENE

3.1. Design

L'étude SENEENE est une étude prospective visant à détecter et valoriser des biomarqueurs potentiels de la fragilité chez le patient âgé hospitalisé. Il s'agit d'une recherche collaborative interuniversitaire basée sur une plateforme multidisciplinaire construite pour la cause et alliant expertise clinique et expertise en recherche fondamentale (immunologie, biologie cellulaire et chimie analytique – spectrométrie de masse). Cette étude a été financée par la Région Wallonne (Réseaux 2, convention RW 51/6193) de 05/2005 à 06/2009. Quatre centres se sont associés (figure 4):

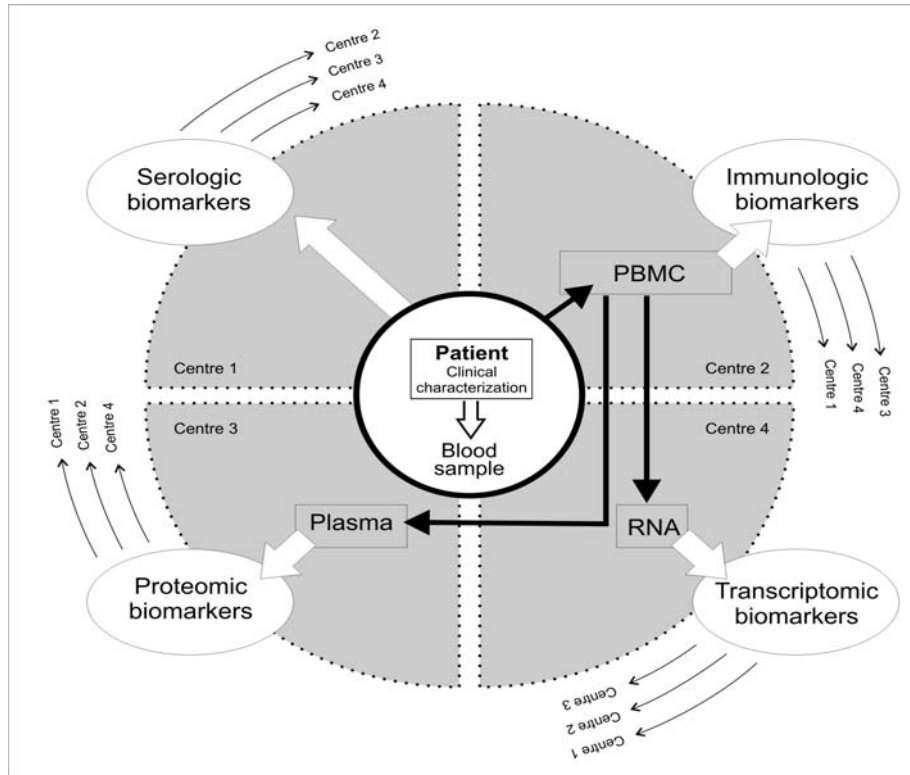
Centre 1 : Service de gériatrie, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne (UCL)

Centre 2 : Centre d'Immunologie de Liège (CIL), ULg

Centre 3 : Unité de Recherche en Biologie Cellulaire (URBC), FUNDP

Centre 4 : Centre d'Analyse de Résidus en Trace (CART), ULg

Figure 4: Plateforme interdisciplinaire SENEENE et trajet des échantillons



PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cell ; le circuit des échantillons sanguins est détaillé au point 3.1.4.

3.2. *Participants*

3.1.1. Recrutement

Les patients hospitalisés ont été recrutés de septembre 2005 à mai 2008. Etaient éligibles les patients âgés de 75 ans et plus hospitalisés via le service des urgences des Cliniques Universitaires de Mont-Godinne. Pour réduire l'hétérogénéité et cibler des modèles spécifiques de challenges inflammatoires, nous avons sélectionné trois pathologies représentant des causes d'admission fréquentes (décompensation cardiaque, fracture du col opérée et infection prouvée biologiquement et/ou radiologiquement). Les patients devaient impérativement pouvoir être examinés endéans les 72 heures et fournir un échantillon sanguin endéans les 96 premières heures de l'admission.

Les critères d'exclusion étaient :

- la prise d'anti-inflammatoires (stéroïdiens ou non stéroïdiens), d'immunosuppresseurs;
- l'admission aux soins intensifs ou pour des soins palliatifs ;
- la présence d'un cancer actif ;
- l'hospitalisation dans les deux semaines précédant l'admission index ;
- la dépendance complète pour les activités de la vie journalières (score de Katz supérieur à 20 sur 24) ;
- la nécessité d'une transfusion dans les 24 heures précédent le prélèvement sanguin.

Les techniques expérimentales mises en œuvre chez les partenaires de recherche fondamentale ont nécessité par ailleurs la validation de différences liées à l'âge. Deux groupes de référence ont donc été recrutés : des participants jeunes (n=36) et des participants âgés de 75 ans et plus, en situation clinique stable (n=33). Les participants jeunes (25-50 ans, en bonne santé) ont été recrutés au sein des membres du personnel des Cliniques et les accompagnants de patients. Le groupe de référence âgé était formé de personnes âgées de 75 ans et plus, vivant à domicile et recrutées au sein d'associations du troisième âge et de bénévoles au sein des Cliniques. Ces seniors devaient être en situation clinique stable (absence d'événements aigus ou de déstabilisation d'un problème chronique endéans le mois). Dans les deux groupes de référence, la prise de médicaments anti-inflammatoires constituait un

critère d'exclusion. Ces groupes ont servi aux laboratoires partenaires à valider les dosages spécifiques à l'étude et à fournir des valeurs de référence. Les résultats les concernant ne seront pas présentés dans cette thèse.

Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique des Cliniques Universitaires de Mont-Godinne (numéro d'agrément 09/2005). Les participants ont été informés de l'utilisation des prélèvements sanguins pour des analyses génétiques et ont signé un consentement éclairé. Pour les patients hospitalisés dont l'état de santé ou la présence de troubles cognitifs ne permettait pas de répondre, le consentement était signé par la personne de référence.

3.1.2. Récolte des données

Pour évaluer la dynamique des biomarqueurs au cours du problème aigu de santé, les patients hospitalisés ont été évalués à deux moments durant leur séjour : à la phase aiguë (allant du jour 2 au jour 4 ; le jour de l'admission étant le jour 1) et à la phase de récupération (définie par un intervalle de 7 à 12 jours après la phase aiguë). A la sortie, l'investigateur relevait des données fonctionnelles et sociales. Pour certains patients quittant l'hôpital précocement, la phase de récupération coïncidait avec la sortie, ou avait lieu au domicile du patient pour respecter un intervalle minimum de six jours entre les deux phases.

L'une des difficultés rencontrées dans cette étude a été la coordination entre les différents centres. En effet, les échantillons de sang ont été prélevés aux Cliniques Universitaires de Mont-Godinne et devaient être acheminées en maximum 4 heures au Centre d'Immunologie de Liège pour extraire les cellules lympho-monocytaires et les mettre en culture rapidement.

Les contacts téléphoniques de suivi ont été réalisés trois, six et douze mois après la sortie d'hôpital par deux data manager entraînées.

Pour le recueil des données cliniques, les investigateurs ont privilégié le contact direct avec le patient dans la mesure du possible. En cas de surdité, de troubles cognitifs ou de séjour en maison de repos, les questions étaient adressées en priorité à la personne de référence ou au soignant responsable en MR.

3.1.3. Evaluation clinique

Phase aiguë

Les patients hospitalisés ont été évalués selon les principes de l'évaluation gériatrique globale. Les caractéristiques sociodémographiques suivantes ont été notées : âge, sexe, état civil, niveau d'étude, catégorie professionnelle, provenance (domicile ou maison de repos), support social et aide au domicile (par des proches ou des professionnels, fréquence).

L'état fonctionnel de référence (données concernant les activités de la vie journalière, de base ou instrumentales) a été évalué à l'état prémorbide, c'est-à-dire deux semaines avant l'hospitalisation comme dans d'autres études (Wu et al., 1995; Sager et al., 1996c; Cornette et al., 2006). Les échelles de Katz modifiée et de Lawton ont été utilisées respectivement pour les activités basales de la vie journalière (AVJ) et pour les activités instrumentales de la vie journalière (AIVJ) (Katz et al., 1963; Lawton et al., 1969). Chacune des activités de la vie journalière (se laver, s'habiller, se déplacer, aller aux toilettes, continence et manger) a été cotée de 1 à 4 (de l'indépendance vers la dépendance totale ; le score variant de 6 à 24, de l'indépendance à la dépendance complète). Cette échelle de Katz a été recodée de façon dichotomique (1 point si la personne peut réaliser l'activité de façon indépendante, 0 si elle nécessite une aide ; une personne indépendante obtenant un score de 6, et une personne complètement dépendante un score de 0). Les sept activités instrumentales de la vie journalière (téléphoner, utiliser les transports, préparer les repas, accomplir les tâches ménagères, prendre ses médicaments et gérer ses finances) sont cotées 1 (indépendance) ou 0 (besoin d'assistance), fournissant un score de 0 à 7.

Pour évaluer l'état cognitif, une forme abrégée du *Mini Mental State Examination* (Folstein et al., 1975) a été utilisée. Cette forme supprime les neuf derniers items (score total 21) pour des raisons pratiques (langage et praxies), est très bien corrélée à la version longue et est utilisé dans les outils permettant de prédire le risque de déclin fonctionnel (voir plus loin) (Sager et al., 1996c; Cornette et al., 2006).

La comorbidité a été enregistrée au moyen de la *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) (Linn et al., 1968). Cette échelle a été retenue parce qu'elle a été adaptée pour refléter les spécificités des patients gériatriques (Miller et al., 1992b), a été validée dans cette

population (Parmelee et al., 1995; De Groot et al., 2003; Salvi et al., 2008) et parce qu'un manuel d'instruction détaillé permet de standardiser son remplissage (Miller et al., 1992b). Cette échelle détaille 14 systèmes d'organes (cardiaque, vasculaire, hématopoïétique, respiratoire, oculaire/ORL, digestif haut, digestif bas, hépatobiliaire, urogénital, ostéoarticulaire/cutané, neurologique, psychiatrique, endocrine/mammaire/métabolique) dont la sévérité de l'atteinte est cotée de 0 à 4 (sévérité maximale). Trois scores peuvent être obtenus : le score total (0 à 56), le nombre de systèmes atteints (0 à 14) et la sévérité moyenne (score total rapporté au nombre de systèmes atteints, 0 à 4). L'état nutritionnel a été évalué au moyen de la version abrégée du *Mini Nutritional Assessment* (MNA-SF) (Rubenstein et al., 2001). Une valeur de 12 à 14 traduit un état nutritionnel normal ; une valeur de 8 à 11 un risque de dénutrition ; et une valeur égale à 7 ou moins, une dénutrition avérée. D'autres données médicales ont été collectées : santé perçue (meilleure/identique aux pairs ou moins bonne), liste des médicaments, antécédents de chute dans l'année, admissions aux urgences et hospitalisations non planifiées dans l'année précédente, la consommation tabagique, les vaccinations récentes, la présence de troubles visuels ou auditifs et l'activité physique (exercice physique modéré, sort du domicile, confiné au domicile ou ne se lève pas). L'examen clinique a détaillé le poids, taille et le Body Mass Index (BMI).

Pour évaluer le risque de déclin fonctionnel après la sortie, trois outils ont été complétés à partir des données recueillies : ISAR (*Identification of Seniors At Risk*) (McCusker et al., 1999b), HARP (*Hospital Admission Risk Profile*) (Sager et al., 1996c) et SHERPA (Score Hospitalier d'Evaluation du Risque de la Perte d'Autonomie) (Cornette et al., 2006).

Phase de récupération et sortie

Les investigateurs ont noté les complications intercurrentes, la capacité à réaliser les AVJ et la force de poigne pour ces deux moments. A la sortie, la destination de sortie était répertoriée (retour à la situation antérieure, admission en MR(S), revalidation/convalescence, décès).

Suivi à 3 mois

L'état fonctionnel a été réévalué avec l'échelle de Katz par les mêmes investigateurs, de préférence avec la même personne que lors de l'inclusion (patient, proche de référence).

Un éventuel changement de lieu de vie était noté, de même que les passages aux urgences et hospitalisations. En cas de décès, la date était consignée.

3.1.4. Paramètres biologiques

Deux prélèvements sanguins ont été effectués chez les patients hospitalisés : en phase aiguë et en phase de récupération. Un seul prélèvement a été effectué chez les participants des groupes de référence. Le circuit des échantillons est détaillé dans la figure 1. Dans le groupe admis pour fracture du col, la prise de sang était réalisée après l'intervention chirurgicale.

Pour chaque échantillon, 40 ml étaient traités dans le laboratoire de biologie clinique des Cliniques Universitaires de Mont-Godinne pour les dosages de routine (voir tableau 8) ; cinq aliquots (0.3ml) centrifugés et congelés en vue des analyses spécifiques. L'IL-6, le TNF- α , IL-10 and IGF-1 ont été mesurés en duplicate en utilisant des kits ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) (Easia™, Biosource, Nivelles, Belgium). Les seuils de détection étaient respectivement de 2 pg/ml, 3 pg/ml, 1pg/ml et 4.9 ng/ml pour l'IL-6, le TNF- α , l'IL-10 et l'IGF-1.

Tableau 7: Paramètres biologiques mesurés

	Phase aiguë	Phase de récupération
Hémogramme	X	X
Ionogramme	X	X
CRP	X	X
Enzymes hépatiques	X	
Fonction rénale	X	X
Vitamine-D	X	
Albumine, préalbumine	X	
Protéines (électrophorèse)	X	
B12, acide folique	X	
IL-6	X	X
TNF- α	X	X
Il-10	X	X
IGF-1	X	X

Les 24 ml restants étaient prélevés sur des tubes spécifiques (BD Vacutainer CPT™) et acheminés par transport endéans les trois heures du prélèvement vers le Centre d'Immunologie de Liège afin de purifier et d'extraire les *Peripheral Blood Mononuclear Cell* (PBMC) et le plasma. La fonction cellulaire T était alors évaluée : longueur des télomères des

PBMC (Cawthon, 2002); quantification de la fréquence des *T cell Rearrangement Excision Circle* (TREC) (Morrhaye et al., 2009), considérée comme une estimation fiable de la production intrathymique de la lymphocytes T et dont la fréquence diminue considérablement avec l'âge (Douek et al., 1998; Geenen et al., 2003); détermination des sous-types lymphocytaires T par cytofluorométrie (CD3, CD4, CD8, CD25, CD28).

Le Centre d'Immunologie de Liège prenait également en charge l'extraction de l'ARN des PBMC qui était acheminé ensuite pour analyse de l'expression génique à l'Unité de Recherche en Biologie Cellulaire (URBC). Cette analyse était réalisée au moyen de technologie de damiers à ADN validée (Shi et al., 2006). La fiabilité de cette mesure a été démontrée dans l'étude du vieillissement dermique, la sénescence de cellules en culture et d'autres domaines (Debacq-Chainiaux et al., 2008; Borlon et al., 2008).

Le sérum extrait à partir des échantillons de sang envoyés à Liège était congelé et expédié au Centre d'Analyse de Résidus en Trace (CART, ULg). Les séras étaient ensuite regroupés (*pooling*) selon la pathologie (décompensation cardiaque, fracture du col et infection) et la survenue ou non d'un déclin fonctionnel à trois mois.

Les techniques et résultats développés dans les laboratoires partenaires ne seront pas décrits dans cette thèse. Certains résultats sont en considération pour la soumission d'un brevet provisionnel.

3.1.5. Critères de jugement

Le critère de jugement primaire de cette étude était le déclin fonctionnel entre l'évaluation basale et le suivi 3 mois après la sortie. Le déclin fonctionnel est défini comme une perte de 1 point sur l'échelle des AVJ (cotée sur 6) évaluée à l'état basal (15 jours avant l'admission) et 3 mois après la sortie. Chez 6 patients qui présentaient un score AVJ de 0/6 à l'inclusion, la détermination du déclin fonctionnel s'est fait sur base de l'échelle de Katz cotée sur 24.

Les objectifs secondaires étaient le déclin fonctionnel à 6 et 12 mois, l'institutionnalisation, les ré-hospitalisations, le décès à trois, six et douze mois.

3.3. *Gestion des données et analyses statistiques*

Base de données centralisées

Pour optimiser le transfert, le partage et la sauvegarde des données entre les 4 partenaires, une base de données centralisée a été créée en collaboration avec une société de bio-informatique (BioXpr[®], Namur, Belgium).

Analyses statistiques

Analyse descriptive

Les données cliniques et biologiques ont été analysées en univariée. Pour les variables qualitatives (sexe, scolarité, etc.), un test de Chi-carré ou un test de Fisher a été réalisé. Les variables quantitatives cliniques sont présentées sous forme de moyenne et déviation standard ; les variables quantitatives biologiques ne suivant pas une distribution normale, les résultats présentés sont les valeurs de la médiane et de l'espace interquartile. Les variables quantitatives ont été comparées par le test de Kruskal-Wallis lorsque le nombre de groupe est supérieur à deux et le test de Wilcoxon pour échantillons indépendants (*Wilcoxon rank sum test*) lorsque le nombre de groupes est égal à deux.

Les résultats de ces analyses sont présentés aux chapitres 4 et 5.

Analyses des outils de prédiction du déclin fonctionnel

Trois outils prédictifs utilisés dans l'étude ont été comparés au niveau de leurs sensibilité, spécificité, précision diagnostique, rapports de vraisemblance et aires sous la courbe ROC. Les résultats sont présentés au chapitre 4.

Analyse des facteurs biologiques associés au déclin fonctionnel

Pour identifier les variables biologiques prédictives du déclin fonctionnel, une modélisation logistique a été réalisée en prenant comme variable dépendante le déclin fonctionnel et comme variables indépendantes ces variables biologiques (Hosmer et al., 1989). Certains facteurs cliniques associés au déclin fonctionnel ou jugés cliniquement pertinents faisaient partie du modèle de régression logistique de base. Compte tenu du nombre limité de participants, les variables biologiques ont été introduites une à une dans le modèle de base ; les variables mesurées lors de la phase aiguë et de récupération ont été également testées simultanément pour identifier un effet possible de la variation entre ces 2 phases. Les variables biologiques étaient sélectionnées au seuil de $p < 0.10$.

Ces résultats sont présentés au chapitre 5.

Modélisation d'un nouvel outil de prédiction du risque de déclin fonctionnel

Ensuite, pour tenter d'améliorer les performances prédictives du SHERPA, une sélection de variables biologiques (basées sur les résultats précédents et sur de présomptions cliniques) a été intégrée dans un modèle de régression logistique contenant le SHERPA (la variable dépendante étant le déclin fonctionnel et les variables indépendantes étant les paramètres biologiques). Les performances prédictives du nouveau modèle associant le SHERPA et des variables biologiques ont été testées (discrimination et calibration) (chapitre 5).

Analyse en composantes principales

Pour intégrer certains résultats immunologiques obtenus au CIL, et compte tenu du nombre important de variables biologiques par rapport au nombre de patient, une analyse en composantes principales a été réalisée (chapitre 5). Les principes de cette analyse sont tirés

d'un cours de Jacques Baillargeon, professeur de psychologie à l'Université du Québec à Trois-Rivières (<http://www.ugtr.ca/cours/srp-6020/acp/acp.pdf>).

Le principe de l'analyse en composantes principales est de rendre compte de la variance observée dans la masse de données initiales en se limitant à un nombre réduit de composantes, définies comme étant des transformations mathématiques pures et simples des variables initiales. Ces composantes sont identifiées de la façon suivante : un algorithme détermine la première composante de façon à maximiser la proportion de variance expliquée dans les variables initiales ; cet algorithme calcule alors la deuxième composante qui explique la plus grande proportion de variance possible parmi la variance restante ET qui est indépendante de la première composante. L'algorithme peut continuer à déterminer d'autres composantes, qui expliquent chaque fois une plus petite proportion de la variance. Cette façon de procéder mise sur les inter-corrélations entre les variables initiales (par exemple, IL-6, CRP, fibrinogène). Le nombre de composants à utiliser est déterminé sur base de leur valeur propre (*eigenvalue* ≥ 1 , c'est-à-dire contenant au moins une variable initiale) et le point de cassure sur le *scree plot* (aussi appelé test d'accumulation de la variance). Pour faciliter l'interprétation, la dernière étape consiste donc à transformer à nouveau la solution obtenue en faisant une rotation des axes servant à définir les différentes composantes (tout en préservant la variance expliquée de chaque variable). Une rotation orthogonale (VARIMAX) permet d'obtenir ainsi une représentation en 2 dimensions. Les composantes principales peuvent alors être utilisées dans d'autres analyses statistiques (e.a. régression logistique). Le nombre de patients dans l'échantillon est cependant théoriquement limité à 100, avec un ratio de 5 à 10 participants par variable.

Logiciels utilisés

Les analyses univariées ont été réalisées au moyen des logiciels SAS Enterprise Guide 4.1 et SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). SPSS 15.0 a également été utilisé pour les analyses multivariées (régression logistique et analyse en composantes principales) et MedCalc 9.4 (MedCalc, Mariakerke, Belgium) a été utilisé pour le calcul des aires sous les courbes ROC et le calcul des caractéristiques opérationnelles des outils prédictifs.

Chapitre 4 : Description clinique de la population et prédiction du déclin fonctionnel

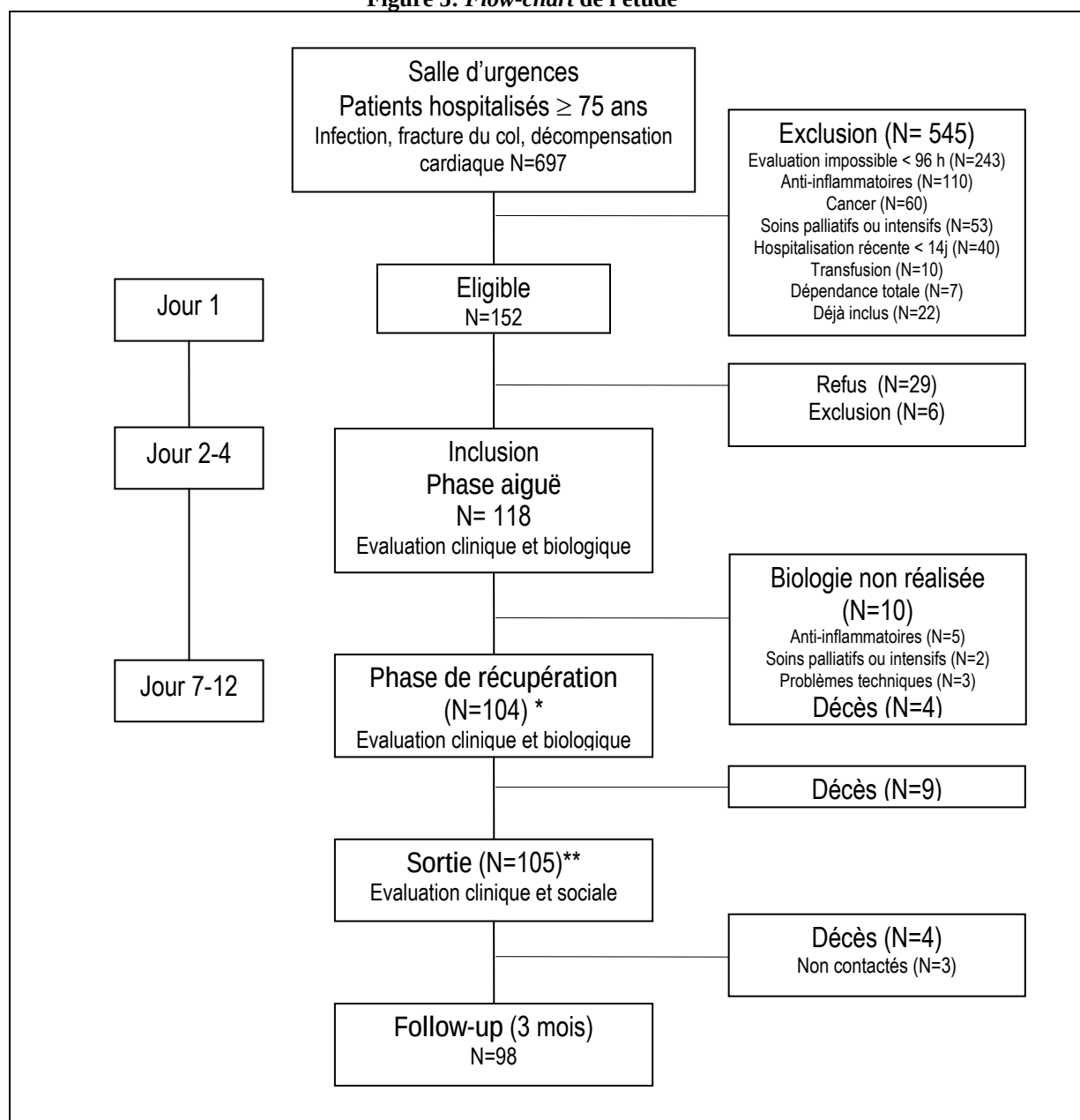
La figure 5 résume la sélection et l'attrition de la population. Au total, 124 patients ont été recrutés de février 2006 à mai 2008. Sur base du diagnostic de sortie de salle d'urgence, 697 patients remplissaient les critères cliniques d'inclusion (infection, décompensation cardiaque ou fracture du col), dont 545 patients (78%) ont été exclus.

Les principales raisons de non inclusion étaient liées à l'indisponibilité des équipes et des contraintes techniques (absence, prélèvement non réalisable en endéans les 96 premières heures d'hospitalisation) (45%), la prise d'anti-inflammatoires stéroïdiens ou non (20%), la présence d'un cancer actif (11%). Enfin, sur les 152 patients sollicités, 29 ont refusé (19% de refus).

Six patients ont dû être exclus après leur inclusion pour les raisons suivantes : problèmes techniques (2), hospitalisation endéans les 2 semaines précédant l'admission (4)

Les analyses portent donc sur **118 patients**.

Figure 5: Flow-chart de l'étude



* Parmi les 118 patients, 4 sont décédés et 10 prélèvements n'ont pu être réalisés

** Parmi les 118 patients, 13 sont décédés pendant le séjour ; la discordance entre le chiffre en phase de récupération s'explique par le fait que nous disposons des données de sortie pour les 10 patients chez qui la prise de sang n'a pu être réalisée

4.1. Caractéristiques cliniques

4.1.1. Phase aiguë

Caractéristiques socio-démographiques (tableau 8)

La moyenne d'âge de l'échantillon est de 82.3 ans (SD = 5.3 ans). L'échantillon contient 71 (60%) femmes et 47 (40%) hommes. Près de la moitié des personnes de notre échantillon sont veuves (49%) ; ce pourcentage atteint 66% chez les femmes alors que seulement 23% des hommes sont veufs. La majorité des hommes vivent en couple. Les femmes sont par ailleurs sur-représentées dans le sous-groupe avec fracture du col ; elles représentent 80% des personnes résidant en MR.

Tableau 8 : Caractéristiques socio-démographiques selon le sexe

	Total N=118	valeur p
Age, années, moy $\pm$ SD	82.3 $\pm$ 5.3	NS
Sex ratio, % female	60.2	
Etat civil, n (%)		<0.0001
Couple	50 (42)	
Veuf	58 (49)	
Célibataire / Séparé	10 (9)	
Niveau d'éducation, n (%)		NS
Primaire	31 (26)	
Secondaire inférieur	47 (41)	
Secondaire supérieur	25 (22)	
Supérieur	13 (11)	
N'a pas exercé de profession, n(%)	31 (26)	
Provenance, n (%)		0.032
Domicile	94 (80)	
Vit seul au domicile	30 (32)	
Aide à domicile	79 (84)	
MR/MRS	24 (20)	
Répartition par pathologie, n(%)		0.009
Fracture du col	36 (30)	
Décompensation cardiaque	40 (34)	
Syndrome infectieux	42 (36)	
Service d'admission, n (%)		
Gériatrie	26 (23)	
Orthopédie	35 (29)	
Cardiologie	31 (26)	
Autres (médecine interne)	26 (22)	

Parmi les 94 personnes qui vivent au domicile, 79 (84%) reçoivent l'aide de leurs enfants ou d'un autre membre de la famille ou des principaux prestataires de soins professionnels qui sont dans l'ordre (certains patients bénéficiant de l'aide de plusieurs professionnels de santé):

Une femme de ménage dans 36 % des cas (34 personnes).

Une infirmière dans 25 % des cas (24 personnes).

La livraison de repas à domicile dans 24 % des cas (23 personnes).

Une aide familiale dans 22 % des cas (21 personnes).

Comorbidité (tableau 9)

La comorbidité est évaluée au moyen du CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale*) qui fournit trois scores utiles : le score total, le nombre de systèmes atteints (catégories) et la sévérité (score total rapporté au nombre de catégories). A titre de valeurs normales, un article récent utilisant un CIRS-G légèrement adapté montre que parmi une cohorte de patients hospitalisés en gériatrie (n=387, âge moyen 76.7 ± 7.0), le score total était de 17.9 ± 4.9 , avec un index de sévérité de 1.24 ± 0.35 (Salvi et al., 2008). Le nombre moyen de médicaments est proche de 7.

Plus de deux tiers des patients ont présentés une chute dans l'année précédant l'admission (la dernière chute datant de moins de 6 mois dans 63% des cas). A titre de comparaison, dans la cohorte ayant servi à valider le SHERPA, un tiers de patients seulement avait présenté une chute. Cette différence s'explique par la limite d'âge que nous avons choisi (75 ans versus 70 ans) et le type de recrutement (un tiers de patients avec fracture du col). Un tiers a été hospitalisé dans l'année précédente et une fois sur deux cette hospitalisation est récente (moins de 6 mois).

Il n'y a pas de différences selon le sexe en termes de comorbidité ; par contre, le taux de chutes est significativement plus élevé chez les femmes (79 vs 55%, $p=0.007$), ce qui est concordant avec le taux plus élevé de fracture du col.

Tableau 9 : Evaluation de la comorbidité et de l'état fonctionnel

N=118	
CIRS-G	
Score total (moy $\pm$ SD) (/56)	13.4 $\pm$ 4.4
Nombre de systèmes atteints (moy $\pm$ SD) (/14)	5.9 $\pm$ 2.0
Sévérité (moy $\pm$ SD) (/4)	2.3 $\pm$ 0.4
Médicaments (moy $\pm$ SD)	6.7 $\pm$ 3.1
Tabagisme, n (%) ^a	
Passé ou présent	50 (42)
N'a jamais fumé	68 (58)
Chute dans l'année, n (%) ^b	82 (69)
Hommes (n=47)	26 (55)
Femmes (n=71)	56 (79)
Hospitalisation dans l'année, n (%)	43 (36)
BMI (%) ^c	
< 20	17
20-24	35
25-29	35
> 30	13
Activité physique, n (%) ^d	
Activité physique modérée	54 (46)
Sort du domicile	29 (24)
Marche à l'intérieur	27 (23)
Confiné au lit ou au fauteuil	8 (7)
Etat fonctionnel (moy $\pm$ SD)	
AVJ 6	3.8 $\pm$ 2.1
AVJ 24	9.6 $\pm$ 4.3
AIVJ	3.3 $\pm$ 2.4
MMSE-abrégé	14.8 $\pm$ 5.3
Score < 15/21 (%) ^e	40.7

^aPour la comparaison selon le sexe : ^ap<0.0001 ; ^bp=0.007 ; ^cp=0.002 ; ^dp<0.001 ; ^ep=0.019

Hygiène de vie, activité physique et nutrition (tableau 9)

Plus de la moitié des patients n'ont jamais fumé (58%) et 24 % des sujets disent consommer des boissons alcoolisées au moins une fois par semaine. L'index de masse corporelle (BMI) a pu être mesuré chez 80 patients et la valeur moyenne est de 26.1kg/m² (27% des femmes se trouvant dans la catégorie < 20, versus 2% des hommes, p<0.05). Le Mini MNA est disponible pour 102 patients (moyenne $\pm$ SD = 11,2 $\pm$ 2,8) : 55 patients sont considérés comme ayant un état nutritionnel normal, 37 patients sont à risque de dénutrition et 10 sont considérés comme dénutris. Ces données semblent discordantes par rapport à d'autres données sur la fragilité ; l'échelle MNA-SF a vraisemblablement été sous-codée et surestime ici l'état nutritionnel.

Les femmes ont une activité physique significativement moindre que les hommes (37 vs 60% font de exercices physiques d'intensité modérée, et 31 vs 11% sont limitées au domicile, p<0.05). 54 (46%) patients font encore de l'exercice de façon modérée (passer

l'aspirateur, repasser, jardiner, monter les escaliers, etc.) ; 29 patients (25%) sortent du domicile. 27 se déplacent dans leur domicile (23 %) (se lever et marcher 10 mètres). 8 patients (7 %) ne se déplacent pas de leur fauteuil / lit seuls.

Santé perçue, anxiété et dépression

Lorsque ces sujets sont interrogés sur ce qu'ils pensent de leur état de santé par rapport à celui de la majorité des personnes de leur âge, 85 % des sujets estiment être en bonne ou en meilleure santé contre 15 % en moins bonne santé. Huit patients n'ont pu être évalués pour des raisons de troubles cognitif ou sensoriel. Pour ceux-ci, l'avis des proches est sollicité (« cette personne se plaint-elle de sa santé ?»). En cas de réponse positive, la cotation attribuée est celle de la « moins bonne santé » dans la cotation de l'échelle SHERPA.

Près de la moitié (46 %) des patients ressentent de l'anxiété et 50 % des patients ont un score de dépistage de la dépression positif (mini-GDS supérieur ou égal à 1). Le score n'a pas pu être complété chez 13 patients.

Evaluation fonctionnelle et cognitive (tableau 9)

La majorité des patients nécessitent une aide pour les AIVJ et pour les AVJ. Seuls 13 patients sont totalement autonomes c'est-à-dire qu'ils présentent un AVJ égal à 6 et un AIVJ dont le score est de 7.

Pour le score MMSE, 41 % des patients obtiennent un score inférieur à 15/21. Le test n'a pas pu être réalisé chez 13 patients pour diverses raisons (confusion, surdité, refus du patient pour cause de dépression, de fatigue, etc.). Leurs résultats ont été assimilés au groupe des patients ayant un état cognitif altéré.

Outils de prédiction du déclin fonctionnel (tableau 10)

Pour estimer la fragilité chez le patient âgé hospitalisé, nous avons choisi d'utiliser des outils permettant de prédire le déclin fonctionnel (**chapitre 2**). Les différentes échelles montrent que notre cohorte présente un risque modéré à élevé de déclin fonctionnel. Par rapport au SHERPA, seuls 36 % sont considérés comme à risque faible. Les seuils utilisés sont ceux proposés par les articles originaux.

Tableau 10: Indicateurs de risque de déclin fonctionnel

	Patients		Moy $\pm$ SD
	n	%	
SHERPA			6.2 $\pm$ 2.9
0-3: pas de risque	19	16	
3.5-4.5: risque faible	23	20	
5-6: risque intermédiaire	17	14	
>6: risque élevé	58	50	
ISAR			2.8 $\pm$ 1.5
<3: pas de risque	54	46	
≥ 3 : risque	64	54	
HARP			3.2 $\pm$ 1.3
0-1: risque faible	22	19	
2-3: risque intermédiaire	41	35	
4-5: risque élevé	55	46	

Comparaison selon la pathologie

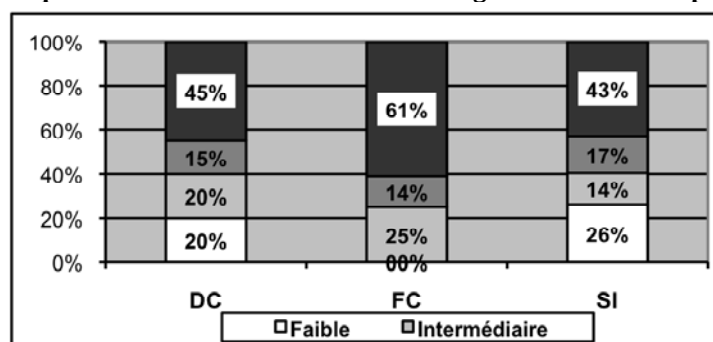
Le groupe 'Fracture du col' se distingue à plusieurs égards :

- La proportion de femmes y est significativement plus élevée (81 % versus respectivement 55% et 48% pour les patients avec décompensation cardiaque ou infection, $p = 0.009$), ce qui explique en partie les différences observées (les patients avec fracture du col vivent plus souvent en maison de repos et ont un niveau d'éducation moindre, ces tendances n'étant pas significatives).
- Ce groupe présente un nombre moindre de comorbidités (score CIRS-G total 5.1 ± 1.5 versus respectivement 6.1 ± 2.2 et 4 ± 2.1 pour les patients avec décompensation cardiaque et les patient infectés, $p < 0.01$). Leur nombre de médicaments tend à être moindre. Par rapport aux deux autres groupes, il présente logiquement plus de chutes (100%).
- Sur le plan fonctionnel, ce groupe tend à être plus dépendant (score AVJ 10.7 ± 4.9 versus respectivement 9.4 ± 4.5 et 8.8 ± 3.4 pour les patients avec décompensation

cardiaque ou infection, non significatif) ; 28% des personnes de ce groupe résident en effet en MR / MRS (versus 15% et 19%).

- Le score SHERPA est significativement plus élevé (7.3 ± 2.8 versus respectivement 5.6 ± 2.6 et 5.9 ± 3.2 pour les patients avec décompensation cardiaque ou infection, $p < 0.05$). Cela traduit un risque accru de déclin fonctionnel (figure 6). Le score SHERPA comprend en effet un item ‘chute dans l’année’ qui vaut deux points. Les autres échelles ne montrent pas de différence significative.

Figure 6 : Risque de déclin fonctionnel selon les catégories SHERPA et par pathologie



Sur le plan cognitif, le groupe ‘décompensation cardiaque’ présente un état cognitif moins altéré (MMSE moyen : 16.4 ± 3.8 versus 14.4 ± 5.8 et 13.9 ± 5.9 respectivement pour les patients avec fracture du col et infection).

Comparaison selon le service d’admission

Parmi les 118 patients, 26 ont été admis en gériatrie, 35 en orthopédie et 57 dans d’autres services (cardiologie, médecine interne et pneumologie principalement). Un seul patient avec fracture du col a été admis directement en gériatrie.

Les patients hospitalisés en gériatrie sont plus âgés (85.4 ± 6.0 versus respectivement 83.1 ± 5.3 et 80.3 ± 4.1 , $p = 0.0004$), ont une comorbidité plus lourde, un nombre de médicaments plus élevé, sont plus dépendants. Leurs performances cognitives sont nettement abaissées et leur risque de déclin fonctionnel est supérieur (SHERPA 8.4 versus respectivement 7.3 et 4.5, $p < 0.0001$). Les patients admis en gériatrie ou en orthopédie proviennent plus souvent de MR par rapport aux patients des autres services (respectivement 35%, 29% et 9%, $p = 0.0089$).

Les patients admis en orthopédie sont plus souvent des femmes, ont une comorbidité moindre que les deux autres groupes (80% versus 65% en gériatrie et 46% dans le autres service, $p=0.011$). Ils se situent à un niveau intermédiaire entre les patients de gériatrie et ceux des autres services pour le risque de déclin fonctionnel et les performances cognitives.

4.1.2. Suivi pendant l'hospitalisation

Récupération

Les données de récupération sont indisponibles pour 14 patients : sortie précoce et prise de sang non réalisable à domicile (N=3), mise sous anti-inflammatoires (N=5), admission aux soins intensifs (N=2), décès avant la récupération (N=4). Cette partie de l'analyse porte donc sur **104 patients**.

Tableau 11: Données cliniques en phase de récupération selon la pathologie

	Décompensation cardiaque	Fracture du col	Infection
AVJ (moy $\pm$ SD) ^{a, b}	11.2 $\pm$ 5.7	16.3 $\pm$ 4.0	12.0 $\pm$ 5.6
Delta AVJ (moy $\pm$ SD)	2.1 $\pm$ 3.1	5.5 $\pm$ 3.9	3.1 $\pm$ 3.6
méd (P25-P75)	1 (0-3)	5 (2-9)	2 (0-4)

^a $p<0.01$ DC vs SI, ^b $p<0.001$ DC vs FC

Les trajectoires fonctionnelles diffèrent selon le groupe auquel appartient le patient. Le groupe « fracture du col » présente le déclin le plus marqué pendant l'hospitalisation, alors que les patients décompensés cardiaques gardent un niveau fonctionnel plus proche du niveau d'admission. Le tableau 2 dans l'article du chapitre 5 illustre les trajectoires fonctionnelles tout au long du suivi.

Sortie d'hospitalisation

Les données concernant le déclin sont disponibles pour **105 patients** (il y a eu 13 décès hospitalier parmi les 118 patients) ; les données fonctionnelles (AVJ) sont manquantes pour 5 autres patients en raison de sortie trop précoce.

Les durées de séjour des personnes considérées comme fragiles sont significativement plus longues (tableau 15). En distinguant les pathologies, la durée de séjour moyenne des patients infectés est plus élevée mais n'atteint pas la significativité.

Tableau 12 : Analyse des durées de séjour

Durée de séjour			
N=118			
	Moy $\pm$ SD	Range	Med (P25-75)
Total	17.1 $\pm$ 15.2	2 - 102	12.5 (9 - 20)
Par pathologie			
Déc. cardiaque	14.5 $\pm$ 11.4	2 – 58	11.0 (9 - 17)
Fracture du col	15.2 $\pm$ 10.6	5 – 57	11.5 (8 – 16)
Infection	21.3 $\pm$ 20.4	3 - 102	16.0 (9 – 24)

^a p < 0.05

A la sortie (tableau 16), 58 patients présentent un déclin fonctionnel ; les patients fragiles déclinent significativement plus par rapport aux autres de même que le groupe 'fracture du col' par rapport aux deux autres groupes. Les 13 personnes sont décédées étaient toutes fragiles, de même que les 5 personnes qui ont été placées à la sortie.

Tableau 13 : Evolution à la sortie

	Déclin fonctionnel	Décès	Institutionnalisation *
	n=100 (%)	n=118	n=89
Total (%)	58 (58)	13 (11)	5 (6)
Par pathologie			
Déc. cardiaque	11 (19)	6	1
Fracture du col	27 (47) ^b	2	2
Infection	20 (34)	5	2

*Taux de institutionnalisation = nb institutionnalisation / patients vivant à domicile avant l'hospitalisation (105-16=89)

^a p<0.01, ^b p 0.001 fracture du col vs décompensation cardiaque et infection

4.1.3. Suivi à trois mois

Les données concernant le déclin fonctionnel sont connues pour 98 patients (13 décès hospitaliers, 4 décès endéans les trois mois, 3 personnes non contactées).

Evénements survenus depuis la sortie d'hospitalisation

Parmi les 98 patients, 46 ont présenté un déclin fonctionnel. Les patients ayant un SHERPA ≥ 5 sont à risque significativement plus élevé de déclin fonctionnel à 3 mois (60% versus 27%), et c'est le groupe 'fracture du col' qui présente le risque le plus élevé.

Tableau 14 : Evolution à 3 mois

	Déclin fonctionnel n=98	Décès n=105	Institutionnalisation *n=89	Réadmission **n=105
Total (%)	46 (47)	4 (4)	6 (7)	21 (20)
Par pathologie				
Déc. Cardiaque	11 (36)	3	1	7 (21)
Fracture du col	23 (72) ^{a, b}	0	4	4 (12)
Infection	11 (31)	1	1	10 (27)

^ap<0.001 FC vs SI, ^bp<0.01 FC vs D

*Nb d'admissions en MR depuis la sortie parmi les patients provenant du domicile

** Réadmissions = nb de patients réadmis plus de 24 heures à l'hôpital via les urgences

Facteurs de risque de déclin fonctionnel

Les facteurs de risque significatif du déclin fonctionnel étaient (en analyse univariée) : le fait de vivre en maison de repos (RR 2.0; 95%CI 1.4-2.8), notion de chutes dans l'année (RR: 2.1; 1.15-3.78), admission avec une fracture du col (RR 2.3; 1.5-3.3), un état cognitif altéré à l'admission (RR: 2.0; 1.3-2.9), un âge au-delà de 85 ans (RR: 1.9; 1.3-2.7), un score pour les AIVJ inférieur à 5 (RR: 1.8; 1.1-2.9) ainsi qu'un SHERPA supérieur ou égal à 5 (RR 2.3; 1.3-4.0). Par contre, la comorbidité est similaire dans les 2 groupes.

Tableau 15 : Caractéristiques cliniques de base en fonction du déclin fonctionnel à 3 mois

	Déclin fonctionnel 3 mois après la sortie		valeur p
	Oui n= 46	Non n= 52	
Age (moy ± SD)	83.6 ± 5.6	80.2 ± 4.3	0.002
Femmes, n (%)	30 (54)	26 (46)	NS
Etat civil, n (%)			NS
Veuf / célibataire	29 (53)	26 (47)	
Couple	17 (40)	26 (60)	
Résident en MR, n (%)	13 (81)	3 (19)	0.003
Répartition par pathologie, n (%)			<0.001
Fracture du col	24 (75)	8 (25)	
Décompensation cardiaque	11 (37)	20 (63)	
Syndrome infectieux	11 (31)	24 (69)	
Mauvaise perception de santé, n (%)	8 (53)	7 (47)	NS
Chute dans l'année, n (%)	37 (57)	28 (43)	0.005
AVJ (moy ± SD) (0-6)	3.5 ± 2.1	4.4 ± 1.6	0.042
AIJ (moy ± SD) (0-7)	2.9 ± 2.5	4.2 ± 2.2	0.009
MMSE (moy ± SD) (0-21)	14.3 ± 4.7	16.7 ± 4.8	0.001
Comorbidité (CIRS) (moy ± SD)			
Score total (0-56)	13.7 ± 4.4	12.2 ± 4.3	NS
Systèmes atteints (moy ± SD) (/14)	6.0 ± 2.0	5.5 ± 2.1	NS
Sévérité (moy ± SD) (/4)	2.3 ± 0.3	2.3 ± 0.4	NS
Médications (moy ± SD)	7.2 ± 3.2	6.1 ± 2.7	NS
HARP (moy ± SD) (0-5)	3.5 ± 1.3	2.7 ± 1.3	0.002
ISAR (moy ± SD) (0-6)	2.8 ± 1.3	2.4 ± 1.5	NS
SHERPA (moy ± SD) (0-11.5)	7.1 ± 2.6	4.7 ± 2.7	<0.001

Analyse des patients décédés

Quatre décès supplémentaires sont survenus endéans les 3 mois.

Parmi les 118 patients inclus, 17 sont donc décédés pendant le suivi de l'étude : 13 pendant l'hospitalisation et 4 décès supplémentaire entre la sortie d'hôpital et le contact à 3 mois. Les personnes décédées sont plus âgées que les survivants (85.6 ± 5.4 versus 81.5 ± 5.0 , $p=0.011$). De plus, ils proviennent plus souvent de MR/MRS (41% versus 16%, $p=0.016$). Ils présentent une comorbidité supérieure (score total, CIRS-G : 6.7 ± 1.8 versus 5.7 ± 2.1), leur

risque de déclin fonctionnel était significativement plus important par rapport aux survivants. (SHERPA 8.2 ± 2.4 versus 5.8 ± 2.9 , $p=0.0005$).

Analyse des institutionnalisations

Trois personnes supplémentaires ont été admises en maison de repos. Parmi les personnes admises en MR à la sortie, trois sont restées en MR, les deux autres ayant rejoint leur domicile. A 3 mois, il y a donc au total 6 personnes qui séjournent en MR depuis la sortie (taux de institutionnalisation = nb institutionnalisation / patients provenant du domicile).

Analyse des ré-hospitalisations (tableau 19)

Trois mois après la sortie, 30 patients ont été ré-hospitalisés, dont 21 en urgences. Cela représente 36 hospitalisations (6 patients ont été réadmis 2 fois), dont 25 via la salle d'urgences. Les patients du groupe fracture du col tendent à être moins ré-hospitalisés, mais le sont davantage via les urgences. Les personnes fragiles ou ayant décliné (données non présentées) ne diffèrent pas en terme de réadmissions.

Tableau 16 : Analyse des réadmissions à 3 mois

	Réadmission*	Toutes réadmissions*
Total	21(20)	30 (29)
Selon la fragilité		
SHERPA 5+	15 (24)	19 (30)
SHERPA 0-4.5	6 (14)	11 (26)
Par pathologie		
Déc. cardiaque	7 (21)	9 (27)
Fracture du col	4 (12)	5 (15) ^{a, b}
Infection	10 (27)	16 (43)

^a $p < 0.05 \chi^2$; ^b $p < 0.01$ FC vs SI

* Réadmissions = nb de patients réadmis plus de 24h à l'hôpital via les urgences

** Toutes réadmissions = nb de patients réadmis plus de 24h à l'hôpital

4.2. Comparaison des outils prédisant le risque de déclin fonctionnel

Après avoir revu de façon méthodique les différents outils de prédiction du risque de déclin fonctionnel, ce travail compare trois de ces outils (SHERPA, ISAR et HARP) dans la cohorte SENEENE. Il s'agissait d'un objectif secondaire de l'étude.

Le score *Hospital Admission Risk Profile* (HARP) comporte 3 items (âge, évaluation des AIVJ et de l'état cognitif) et est coté de 0 à 5 (le risque de déclin fonctionnel croissant avec le score). Il a été développé pour des patients provenant du domicile et hospitalisés via la salle d'urgence pour une pathologie médicale (Sager et al., 1996c). Le score SHERPA (Score Hospitalier d'Evaluation du Risque de Perte d'Autonomie) reprend les trois items du HARP auxquels il en ajoute deux (survenue de chutes dans l'année et santé perçue) et est destiné aux patients hospitalisés via la salle d'urgences, quelque soit le motif et le lieu de vie. Il est coté sur 11.5 et une échelle de risque a été proposée (annexe 4) (Cornette et al., 2006). L'outil ISAR (*Identification of Seniors At Risk*) a été développé pour tous les patients admis en salle d'urgences ; une analyse du sous-groupe des patients secondairement hospitalisé a été réalisée dans l'étude princeps, ce qui justifie son utilisation dans ce contexte. Il se présente sous la forme de 6 questions (oui/non) concernant la polymédication, l'atteinte cognitive, visuelle, la nécessité d'une aide dans la vie quotidienne, une augmentation récente de cette aide et une hospitalisation dans les 6 derniers mois. Le critère du jugement de l'étude princeps était composite (déclin fonctionnel ou institutionnalisation ou décès). La cotation se fait de 0 à 6 (risque croissant)(McCusker et al., 1999b).

Etaient éligibles les patients de 75 ans et plus admis via les urgences pour une fracture du col, une infection documentée ou une décompensation cardiaque. Dans les 72 heures de l'admission, les participants étaient évalués sur le plan fonctionnel et médical et les trois outils étaient utilisés successivement dans un ordre déterminé. Trois mois après la sortie d'hôpital, l'état fonctionnel était réévalué. Le déclin fonctionnel était défini comme une perte de 1 point sur l'échelle de Katz (AVJ) coté sur 6. Les sensibilité, spécificité, précision diagnostique et aire sous les courbes ROC ont alors été comparées pour SHERPA, HARP et ISAR.

Cent dix-huit patients ont été enrôlés, dont 98 disposaient d'un suivi fonctionnel complet ; un déclin fonctionnel était présent dans 47% des cas. Tous les patients admis en maison de repos suite à l'hospitalisation présentaient un déclin fonctionnel.

Les aires sous les courbes ROC (avec les intervalles de confiance à 95%) étaient égales à 0.73 [0.63-0.82] pour SHERPA, 0.68 [0.57-0.77] pour HARP et 0.58 [0.48-0.68] pour ISAR. La différence entre SHERPA et ISAR était significativement différente ($p=0.001$) et était à la limite du seuil statistique entre SHERPA et HARP ($p=0.078$). Il n'y avait aucune différence significative entre HARP and ISAR ($p=0.12$).

En testant différents seuils pour chaque instrument, l'instrument le plus sensible (98%) était le SHERPA au seuil de 3,5. A ce seuil, les patients testés comme négatifs (18% en dessous de 3,5) ont une probabilité post-test très faible (6%) de développer un déclin fonctionnel. Le tableau 17 mentionne les performances fonctionnelles des trois outils.

En conclusion, la valeur prédictive négative de ces instruments est intéressante, dans la mesure où un seuil bas identifie bien les patients à faible risque de DF (20%). Ces derniers seront donc facilement exclus d'une démarche d'évaluation gériatrique plus poussée. Cette deuxième étape qui suit le screening concernera l'autre partie de la population (80%) qui eux sont à risque de déclin fonctionnel et d'autres complications. Dans ce groupe qui reste hétérogène, les patients les plus fragiles, ceux qui résident en maison de repos, les patients atteints de démences, et ceux qui sont admis pour une chute, et qui sont déjà dans un processus de déclin fonctionnel, l'objectif sera de limiter les complications. Le groupe « intermédiaire » est celui qui bénéficiera le plus de l'intervention gériatrique prévenant la perte d'indépendance. Les outils pronostiques tels que présentés ici ne permettent que très imparfaitement d'identifier a priori ce groupe d'intérêt. Ces instruments cliniques qui restent actuellement la seule référence à cet égard pourraient encore être améliorés pour mieux caractériser les niveaux de risque intermédiaires et y faire correspondre des plans d'intervention adaptés (Redelmeier et al., 2001).

Tableau 17 : Caractéristiques opérationnelles du SHERPA, HARP et ISAR

Tools	Seuils	Prévalence n (%)	Sensibilité %	Spécificité %	Précision diagnostique %	RV +	RV -
HARP	≥ 2	77 (79)	89	31	58	1.16	0.64
	≥ 3	73 (75)	80	31	54	2.10	0.59
	≥ 4	40 (41)	57	73	65	4.52	0.78
ISAR	≥ 2	74 (76)	85	33	57	1.28	0.78
	≥ 3	49 (50)	57	56	56	1.05	0.98
	≥ 4	27 (28)	28	73	52	0.94	1.01
SHERPA	≥ 3.5	80 (82)	98	33	63	1.45	0.07
	≥ 5	57 (58)	76	58	66	1.74	0.43
	≥ 6	46 (47)	61	65	63	1.67	0.62

SHERPA: Score Hospitalier d'Evaluation du Risque de la Perte d'Autonomie; ISAR: Identification of Seniors at Risk; HARP: Hospital Admission Risk Profile; RV + or -: Rapport de vraisemblance positif et négatif.

Les RV sont des indices qui facilitent le calcul de la probabilité post test de maladie. Ils correspondent, pour un résultat d'examen donné, au rapport de la probabilité d'être malade sur la probabilité de ne pas l'être. Le RV+ est égal à la sensibilité/(1- spécificité) et le RV- est égal à (1-sensibilité)/spécificité. Plus le rapport de vraisemblance d'un test négatif est petit, plus il nous permet d'exclure la survenue du déclin fonctionnel. A cet égard, le RV- du SHERPA au seuil de 3.5 est intéressant (0.07).

Research Letter, in press, Journal of American Geriatrics Society 2010 (IF 2008 : 3,81)

COMPARISON OF THREE TOOLS PREDICTING FUNCTIONAL DECLINE AFTER HOSPITALIZATION OF OLDER PATIENTS

Marie de Saint-Hubert, MD* ; Jacques Jamart, MD, MSc[†]; Benoît Boland[‡], MD, PhD ;
Christian Swine, MD* ; Pascale Cornette, MD, PhD[‡]

* Geriatric Department, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne; [†] Biostatistics
Department, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne; [‡]Geriatric Department, Cliniques
Universitaires Saint-Luc ; ^{*,†,‡} UCLouvain, Belgium

Corresponding author:

Marie de Saint-Hubert, MD

Cliniques Universitaires de Mont-Godinne

Avenue du Dr Therasse, 1

B-5530 Yvoir, Belgium

marie.desainthubert@uclouvain.be

Phone: +32 81 424027

Fax: +32 81 423439

Alternate corresponding author:

Pascale Cornette, MD, PhD

pascale.cornette@uclouvain.be

To the Editor. Functional decline, defined as increased dependence in Activities of Daily Living (ADL), is a frequent negative outcome for hospitalized older patients and begins early after admission.(Sager et al., 1996b; Cornette et al., 2006) Functional dependence has major consequences, e.g. prolonged hospital stay, decreased quality of life and increased health care needs after discharge,(Inouye et al., 1993; Carlson et al., 1998) which can be managed by comprehensive geriatric assessment and acute geriatric interventions.(Baztan et al., 2009) Screening for the risk of functional decline upon hospital admission may help the early identification of patients who will benefit from geriatric interventions.

A recent systematic review identified and appraised tools predicting this risk.(Sutton et al., 2008) Three of them may be used for hospitalized elderly and do not require physical examination: HARP (Hospital Admission Risk Profile),(Sager et al., 1996c) ISAR (Identification of Seniors At Risk),(McCusker et al., 1999a) SHERPA (*Score Hospitalier d’Evaluation du Risque de la Perte d’Autonomie*).(Cornette et al., 2006) These three tools were developed for different purposes: ISAR for identifying at risk seniors in the emergency

department (ED), HARP for patients hospitalized for acute medical illness and SHERPA for patients hospitalized through the ED. As a secondary goal of a prospective cohort study, we aimed to compare the respective performances of these tools.

METHODS

Hospitalized patients aged 75 years and older were recruited in a project designed to study biomarkers of frailty in the setting of a tertiary care hospital. Patients were eligible if they were non-electively admitted for hip fracture, heart failure or acute infection. Exclusion criteria were: cancer, admission for intensive/palliative care, previous hospitalization in the past two weeks, dependence in all ADL, use of anti-inflammatory drugs. Informed consent was obtained from the patient or the caregiver when patient was unable to answer. The ethics committee of the hospital approved the study.

Within 72 hours of admission, two trained research assistants conducted interviews with patients who were oriented to time and place or with a referent person (family member or carer) for disoriented and nursing home patients. Demographic data were recorded. Comorbidity was assessed with the Cumulative Rating Scale adapted for geriatrics (CIRS-G: 0-56).(Miller et al., 1992a) Baseline functional status (i.e. two weeks before admission) was assessed by retrospective reports of the patient with the Katz index.(Katz et al., 1963) The six ADL (bathing, dressing, transferring, toileting, being continent, eating) were rated 1 (independent) or 0 (dependent). HARP(Sager et al., 1996c), SHERPA(Cornette et al., 2006) and ISAR(McCusker et al., 1999b) were administered consecutively.

Three months after discharge, the same interviewers reassessed functional status by phone, if possible with the person interviewed on admission. Functional decline was defined as a loss of at least 1 point on the ADL scale between baseline and follow-up status.

Sensitivity, specificity, accuracy, likelihood ratios (LR) and receiver operating characteristics (ROC) curves were computed and graphed by MedCalc 9.4 software (MedCalc, Mariakerke, Belgium), ROCFIT and LABROC1 (Kurt Rossmann Laboratories, Chicago, IL).

RESULTS

One hundred eighteen patients agreed to participate. Since functional data at follow-up were missing for 20 patients (17 deaths, 3 missing data), 98 patients were included in the analyses (mean age 81.8 ± 5.2 years, 57% of females, mean number of comorbidities 5.7 ± 2.0). Main admission diagnosis was heart failure (N=31), hip fracture (N=32) or infection (N=35).

Mean baseline ADL score was 4.0 ± 1.9 . Sixty-five patients (66%) experienced one or more falls in the previous year. Sixteen people (16%) were living in a nursing home before admission and 33 (34%) had poor cognitive testing ($MMSE < 15/21$) upon admission.

Three months after discharge, functional decline was detected in 47 % of the patients. Areas under the ROC curve and their confidence intervals [95%CI] were 0.73 [0.63-0.82] for SHERPA, 0.68 [0.57-0.77] for HARP and 0.58 [0.48-0.68] for ISAR ([figure 1](#)). The difference between SHERPA and ISAR was statistically significant ($p=0.001$) and tended to statistical significance between SHERPA and HARP ($p=0.078$). There was no statistical difference between HARP and ISAR ($p=0.12$).

Using various cut-offs for each tool, the proportion of patients correctly identified ranged from 52 to 66%. These instruments performed better to identify patients at low-risk of functional decline. The optimal compromise was SHERPA at cut-off ≥ 3.5 (sensitivity=98%; negative LR=0.07). For the 18% of patients that tested negative ($SHERPA < 3.5$), the post-test probability of functional decline was low (6%).

DISCUSSION

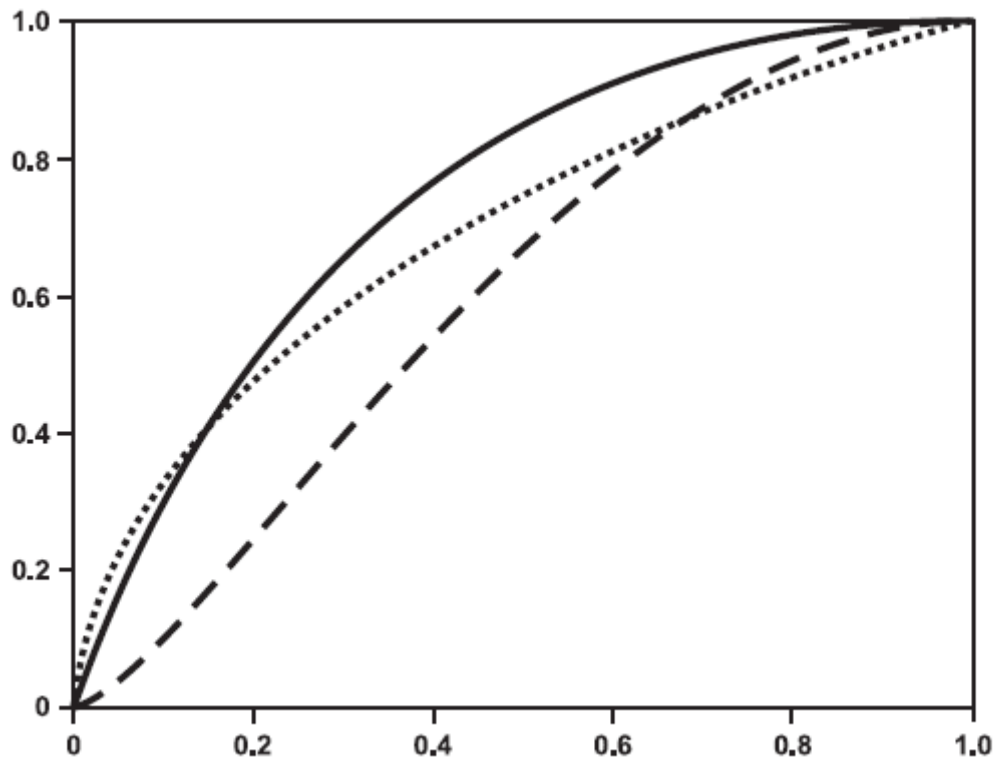
Predictive performances of these 3 screening tools are moderate. Using a high sensitivity level, SHERPA was the most useful to identify patients who are at low risk of functional decline. The sample size, the selection of patients for the primary goal and the fact that the three instruments were administered in the same order, represent the limitations of the study. In a larger cohort study, Braes et al. recently compared ISAR and two other tools predicting functional decline, which showed performances similar to those reported in our study. (Braes et al., 2009b)

Screening tools predicting functional decline in older hospitalized patients may help to stratify patients according to their need for geriatric assessment and management. Further research is needed to improve risk stratification and to define specific interventions according to the level of risk.

REFERENCES

1. Cornette P, Swine C, Malhomme B et al. Early evaluation of the risk of functional decline following hospitalization of older patients: development of a predictive tool. *Eur J Public Health* 2006;16:203-208.
2. Sager MA, Rudberg MA, Jalaluddin M et al. Hospital admission risk profile (HARP): identifying older patients at risk for functional decline following acute medical illness and hospitalization. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:251-257.
3. Inouye SK, Wagner DR, Acampora D et al. A predictive index for functional decline in hospitalized elderly medical patients. *J Gen Intern Med* 1993;8:645-652.
4. Carlson JE, Zocchi KA, Bettencourt DM et al. Measuring frailty in the hospitalized elderly: concept of functional homeostasis. *Am J Phys Med Rehab* 1998;77:252-257.
5. Baztan JJ, Suarez-Garcia FM, Lopez-Arrieta J et al. Effectiveness of acute geriatric units on functional decline, living at home, and case fatality among older patients admitted to hospital for acute medical disorders: meta-analysis. *BMJ* 2009;338:b50.
6. Sutton M, Grimmer-Somers K, Jeffries L. Screening tools to identify hospitalised elderly patients at risk of functional decline: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2008;62:1900-1909.
7. McCusker J, Bellavance F, Cardin S et al. Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit: the ISAR screening tool. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1229-1237.
8. Miller MD, Paradis CF, Houck PR et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* 1992;41:237-248.
9. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW et al. Studies of Illness in the Aged. the Index of Adl: a Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA* 1963;185:914-919.
10. Braes T, Flamaing J, Sterckx W et al. Predicting the risk of functional decline in older patients admitted to the hospital: a comparison of three screening instruments. *Age Ageing* 2009;38:600-603.

Figure 1: Comparison of ROC curves for SHERPA, HARP and ISAR for prediction of functional decline 3 months after hospital discharge.



ROC curve: Receiver Operating Characteristic curve; SHERPA: *Score Hospitalier d'Evaluation du Risque de la Perte d'Autonomie* (continuous line); HARP: Hospital Admission Risk Profile (dotted line). ISAR: Identification of Seniors At-Risk (discontinuous line).

Chapitre 5 : Description biologique de la population et prédiction du risque de déclin fonctionnel

5.1. Caractéristiques biologiques

5.1.1. A la phase aiguë

Sur le plan biologique (tableaux 11 et 12), les patients décompensés cardiaques ont un état inflammatoire (CRP, fibrinogène, leucocytes, protéines, IL-6) moins marqué qu'au cours d'une infection ou en post-opératoire d'une fracture du col. Quelques patients présentent même des valeurs de CRP dans les normes. Chez ceux-ci, un dosage de CRP ultra-sensible serait intéressant (la CRP ultra-sensible est en effet un facteur de risque cardio-vasculaire démontré). Dans les analyses ultérieures, nous avons choisi d'arrondir les valeurs de CRP inférieur au seuil de détection à 80% de la valeur de détection (si seuil < 0.25, CRP=0.2). Les valeurs d'hémoglobine sont significativement abaissées dans le groupe avec fracture du col (prise de sang réalisée en post-opératoire immédiat).

Tableau 18 : Résultats biologiques selon la pathologie*

Médiane (P25-P75)	Décompensation cardiaque n=40	Fracture du col n=36	Infection n=42	Total
CRP (mg/dl) ^{a, b, c}	2.1 (1.4 - 4.7)	12.3 (10.0 - 17.7)	16.1 (12.7 - 21.6)	11.1 (5.1 - 16.6)
Hémoglobine (g/dl) ^{b, d}	11.4 (10.5 - 13.0)	9.4 (8.1 - 10.8)	11.8 (10.9 - 12.8)	11.2 (10.0 - 12.4)
Leucocytes (nbr/microL) ^{a, b}	7160.0 (6035 - 8295)	9690.0 (7670 - 11905)	10025 (8290 - 12430)	8595 (6990 - 10800)
Neutrophiles (nbr/microL) ^{a, b}	4834 (4058 - 6233)	7287 (5792 - 9192.5)	7957 (6504 - 9882)	6804 (4834 - 8549)
Lymphocytes (nbr/microL)	1141 (871 - 1346)	1026.5 (897.5 - 1530.5)	1068 (753 - 1445)	1099 (869 - 1378)
Fibrinogène (mg/dL) ^{a, b, e}	492.5 (385 - 578)	609 (500 - 687)	690.5 (593 - 858)	594 (489 - 694)
D-Dimères (ng/mL) ^{f, g}	800 (566 - 1880)	1485 (1090 - 1840)	1805 (1274 - 3015)	1470 (840 - 2400)
Urée (mg/dL) ^{b, f}	56 (44 - 98)	39 (29.0 - 52.5)	41 (29 - 71)	45 (35 - 68)
Créatinine (mg/dL) ^{b, e, f}	1.5 (1.0 - 1.9)	0.8 (0.6 - 1.1)	1.1 (0.8 - 1.5)	1.1 (0.8 - 1.5)
LDH (UI/L)	543.0 (495.0 - 670.0)	537.5 (425.5 - 630.5)	523.0 (461.0 - 645.0)	541 (461 - 640)

* Les valeurs normales sont présentées dans l'annexe 5.

Tableau 19 : Résultats biologiques selon la pathologie (suite)*

Médiane (P25-P75)	Décompensation cardiaque n=40	Fracture du col n=36	Infection n=42	Total
Cholestérol (mg/dL) ^{a, h}	173 (147 – 190)	144 (118.5 – 170.0)	130.5 (117 – 156)	147 (122 – 176)
HDL-cholestérol (mg/dL) ^{a, d}	42 (38 – 61)	39 (35.0 – 60.5)	30 (20 – 42)	39 (31 – 54)
Triglycérides (mg/dL) ^{f, g}	91.5 (73 – 112)	109 (94.5 – 129)	117 (85 – 145)	105 (85 – 135)
LDL-cholestérol (mg/dL) ^{b, f}	99 (83 – 116)	75 (52.5 – 97.5)	77 (61 – 94)	84 (62 – 107)
Albumine (mg/dL) ^{a, b}	3580.5 (3470.0 – 3884.0)	3002.5 (2687.5 – 3141.5)	3049.5 (2571.0 – 3347.0)	3142 (2823 – 3551)
Préalbumine (mg/dL) ^{a, b, e}	18.0 (14.0 – 21.0)	12.5 (12.0 – 14.0)	10.0 (7.0 – 13.0)	13 (10 – 18)
Vitamine D (ng/mL)	10.9 (8.0 – 16.1)	9.5 (5.7 – 14.6)	10.8 (7.3 – 20.1)	10.3 (7.2 – 17.2)
IL-6 (pg/ml) ^{a, b, c}	38.8 (17.7 – 65.7)	152.1 (73.4 – 265.0)	96.2 (49.6 – 162.1)	81.8 (41.3 – 175.5)
TNF- α (pg/ml) ^{e, f}	22.8 (13.5 – 32.5)	20.5 (10.4 – 27.6)	34.4 (20.3 – 72.0)	24.9 (12.5 – 39.1)
IGF-1 (ng/ml) ^h	207.7 (163.6 – 263.1)	162.2 (97.4 – 229.3)	189.2 (135.8 – 248.8)	191.5 (143.6 – 249.1)
IL-10 (pg/ml) ^{h, i}	0.5 (0.3 – 0.8)	1.0 (0.7 – 1.5)	0.7 (0.5 – 1.2)	0.7 (0.4 – 1.2)

* Les valeurs normales sont présentées dans l'annexe 5.

DC vs SI	FC vs DC	FC vs SI
^a p<0.001	^b p<0.001	^c p<0.05
^f p<0.01	^g p<0.05	^d p<0.001
ⁱ p< 0.05	^h p<0.01	^e p<0.01

Les valeurs d'IL-6 sont significativement différentes entre les trois pathologies : elles sont les plus élevées parmi les personnes présentant une fracture du col tandis que les valeurs les plus basses sont retrouvées chez les décompensés cardiaques. La variation de taux d'IL-6 suit en effet ceux de la CRP dont elle est l'inducteur de synthèse hépatique. Les taux de TNF- α sont significativement plus élevés chez les patients atteints d'infection par rapport aux deux autres pathologies. Les taux d'IGF-1 sont significativement plus élevés dans le groupe 'décompensation cardiaque' par rapport au groupe 'Fracture du col'.

Chez les patients décédés, les taux d'urée et de TNF- α étaient significativement supérieurs.

5.1.2. A la phase de récupération

Tableau 20: Données biologiques usuelles en récupération selon la pathologie*

Médiane (P25-P75)	Décompensation cardiaque n=35	Fracture du col n=32	Infection n=37	Total
CRP (mg/dL) ^{a, b}	0.7 (0.4 – 1.1)	3.9 (2.6 – 7.4)	3.2 (2.0 – 5.7)	2.6 (0.9 – 4.5)
Hémoglobine (g/dL) ^{c, d}	11.7 (10.4 – 13.5)	10.0 (9.5 – 10.5)	11.3 (10.4 – 12.2)	10.8 (9.9 – 12.1)
Leucocytes (nbr/microL) ^{b, d}	5940.0 (5270.0 – 7300.0)	8385.0 (6495.0 – 9790.0)	7840.0 (6400 – 9500)	7100.0 (5750 – 9300)
Neutrophiles (nbr/microL) ^{d, e}	3974.5 (3408.0 – 5341.0)	5980.5 (4458.0 – 7215.0)	6087.0 (3967.5 – 7148.5)	4874.0 (3790.0 – 7003.0)
Lymphocytes (nbr/microL) ^f	1114.0 (930.0 – 1388.0)	1207.5 (1009.5 – 1558.5)	1341.0 (1119.5 – 1745.0)	1236.0 (1006.0 – 1575.0)
Fibrinogène (mg/dL) ^{b, d}	464.0 (400.0 – 554.5)	610.5 (519.5 – 690.5)	571.0 (472.0 – 681.0)	554.5 (459.5 – 647.0)
D-Dimères (ng/mL) ^{b, c}	985.0 (550.0 – 2315.0)	2645.0 (2080.0 – 3610.0)	1455.0 (995.0 – 2210.0)	1810.0 (995.0 – 2835.0)
IL-6 (pg/ml) ^{g, h}	17.5 (9.1 – 44.9)	33.0 (19.8 – 50.6)	33.5 (19.4 – 58.6)	29.1 (12.7 – 49.1)
TNF-α (pg/ml)	24.0 (12.4 – 34.8)	25.9 (20.1 – 33.5)	24.2 (17.8 – 34.5)	25.2 (17.1 – 34.1)
IGF-1 (ng/ml) ^{h, f}	177.3 (114.1 – 303.1)	108.2 (37.4 – 217.4)	167.0 (123.5 – 262.1)	161.3 (76.7 – 253.5)
IL-10 (pg/ml) ^g	0.6 (0.5 – 0.7)	0.5 (0.4 – 0.8)	0.7 (0.5 – 1.0)	0.6 (0.4 – 0.8)

* Les valeurs normales sont présentées dans l'annexe 5.

DC vs SI	FC vs DC	FC vs SI
^a p < 0.001	^b p < 0.001	^c p < 0.001
^d p < 0.01	^e p < 0.01	^f p < 0.05
^g p < 0.05	^h p < 0.05	

Les paramètres inflammatoires restent sensiblement plus élevés dans les groupes ‘fracture du col’ et ‘infection’ par rapport au groupe ‘décompensation cardiaque’ (tableau 14). Le groupe fracture du col se distingue par la persistance d’une anémie et de D-Dimères nettement plus élevés.

5.2. Analyses de facteurs biologiques associés au déclin fonctionnel

Basé sur les facteurs cliniques associés au déclin fonctionnel en analyse univariée (âge, état fonctionnel et cognitif, diagnostic d'admission), et sur des facteurs jugés cliniquement pertinents (sexe, intervalle entre l'admission et la prise de sang), un modèle de régression logistique a été construit. Les facteurs cliniques retenus étaient l'âge ($p=0.010$), la comorbidité (CIRS-G total) ($p=0.029$) et la pathologie d'admission ($p<0.0001$).

Les tableaux 21 et 22 présentent les analyses univariées des variables biologiques selon le déclin fonctionnel, en phase aiguë et de récupération.

Tableau 21 : Comparaison des biomarqueurs mesurés en phase aiguë selon le déclin fonctionnel à 3 mois

Médiane (P25-P75)	Déclin (n= 46)	Absence de déclin (n = 52)	valeur p
CRP (mg/dl)	11.7 (6.5 – 16.2)	9.8 (2.9 – 19.2)	ns
Hémoglobine (g/dl)	10.5 (9.0 – 11.7)	11.9 (10.8 – 13.5)	<0.000 1
Leucocytes (nbr/microL)	8595 (7280 – 11780)	8615 (6765 – 10165)	ns
Lymphocytes (nbr/microL)	1059 (897 -1505)	1130 (866 – 1387)	ns
Fibrinogène (mg/dL)	566 (450 – 678)	628 (519 – 756)	ns
D-Dimères (ng/mL)	1470 (1090 – 2440)	1260 (780-2330)	ns
Urée (mg/dL)	44.5 (32 – 60)	43 (34.5 – 62)	ns
Cholestérol (mg/dL)	141 (119 – 175)	148 (121 – 182)	ns
Albumine (mg/dL)	3083 (2605 – 3401)	3347 (2998 – 3595)	ns
Préalbumine (mg/dL)	13 (10 – 14)	14 (11 – 20)	ns
Vitamine D (ng/mL)	9.6 (6.9 – 16.1)	11.5 (7.2 – 18.0)	ns
IL-6 (pg/ml)	98.6 (52.8 – 208.9)	60.4 (29.6 – 133.6)	0.019
TNF- α (pg/ml)	22.5 (11.4 – 30.9)	24.5 (12.1 – 40.3)	ns
IGF-1 (ng/ml)	155.5 (96.9 – 241.6)	204.2 (166.2 – 270.5)	0.0024
IL-10 (pg/ml)	0.83 (0.50 – 1.56)	0.63 (0.38 – 1.16)	ns

Les taux d'hémoglobine et d'IGF-1 (en phase aiguë et de récupération) sont significativement abaissés chez les patients ayant décliné, alors que les taux d'IL-6 en aigu et de D-Dimères à la récupération sont significativement augmentés.

Tableau 22 : Paramètres biologiques en phase de récupération selon le déclin fonctionnel à 3 mois

Médiane (P25-P75)	Déclin N=43	Absence de déclin N = 49	valeur p
CRP (mg/dl)	3.5 (2.0 – 6.2)	2.6 (1.0 – 4.5)	ns
Hémoglobine (g/dl)	10.3 (9.7 – 11.3)	11.9 (10.2 – 13.6)	0.0006
Leucocytes (nbr/microL)	7180 (6115 – 9410)	6905 (5475 – 8890)	ns
Neutrophiles (nbr/microL)	4968 (4006 – 7122)	4713 (3599 – 6603)	ns
Lymphocytes (nbr/microL)	1244 (9478 – 1586)	1230 (1030 – 1575)	ns
Fibrinogène (mg/dL)	513 (463 – 669)	564 (460 – 644)	ns
D-Dimères (ng/mL)	2150 (1120 – 3420)	1460 (890 – 2470)	0.0086
Urée (mg/dL)	45 (34 – 74)	41 (30 – 58)	ns
Clearance (ml/min)	47.8 (32.2 – 70.3)	48.5 (36.3 – 69.0)	ns
IL-6 (pg/ml)	31.1 (17.5 – 46.6)	19.4 (10.0 – 46.9)	ns
TNF- α (pg/ml)	25.7 (19.4 – 34.1)	23.2 (14.9 – 32.9)	ns
IGF-1 (ng/ml)	121.9 (41.1 – 207.3)	181.7 (145.8 – 298.0)	0.0017
IL-10 (pg/ml)	0.57 (0.45 – 0.74)	0.58 (0.38 – 0.84)	ns

Chaque variable biologique a alors été testée séparément dans le modèle de régression logistique comprenant l'âge, la comorbidité et le diagnostic d'admission. Les variables mesurées lors de la phase aiguë et de récupération étaient introduites simultanément pour détecter un effet de l'évolution biologique entre les deux phases (delta). Parmi les variables sélectionnées de cette façon ($p < 0.10$) figuraient la CRP et l'urée en phase aiguë, l'urée en phase de récupération et le delta urée (=urée en récupération – urée en aigu). Après sélection descendante, seul le delta urée reste prédictif du déclin (tableau 23) dans le modèle final.

Tableau 23 : Résultats finaux de la régression logistique

	Coefficient	Erreur standard	valeur p
Age	0.168	0.057	0.003
Pathologie	2.421	0.665	<0.0001
CIRS	0.167	0.069	0.022
Delta urée	0.032	0.014	0.021

Le risque de déclin fonctionnel augmente avec le delta urée. Cela signifie qu'un patient dont l'urée diminue moins en cours de séjour est à risque accru de déclin fonctionnel.

En conclusion, en utilisant un modèle de régression logistique incluant l'âge, la pathologie d'admission et la comorbidité, le seul paramètre biologique prédictif du déclin fonctionnel est la différence entre le taux d'urée en phase de récupération par rapport à la phase aiguë. Cela reflèterait l'importance de l'hydratation (la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft n'est pas associée de façon significative au déclin).

5.3. Analyse en composantes principales

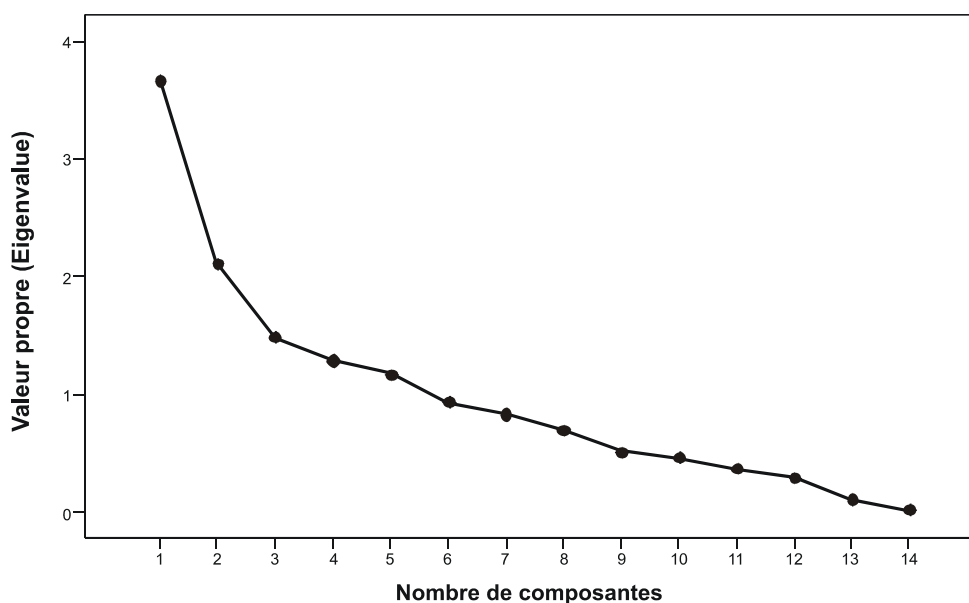
Pour cette analyse, nous avons dû limiter le nombre de variables à tester. Un rapport de cinq à dix participants par variable est en effet nécessaire (voir chapitre 3). Quatorze variables mesurées à la phase aiguë ont été retenues sur base des données de la littérature et du nombre de patients disponibles pour l'ensemble de ces facteurs: CRP, IL-6, IGF-1, TNF- α , leucocytes, lymphocytes, urée, ainsi que sept paramètres mesurés au CIL et ciblant la fonction lymphocytaire T : sjTREC, CD4+, CD4+CD28+, CD8+, CD8+CD28+, ratio CD4/CD8, IL-4.

Tableau 24 : Proportion de la variance expliquée

Composantes	Valeur propre (<i>eigenvalue</i>)	% variance	% cumulé de la variance
1	3.673	26.2	26.2
2	2.121	15.2	41.4
3	1.489	10.6	52.0
4	1.294	9.2	61.3
5	1.178	8.4	69.7

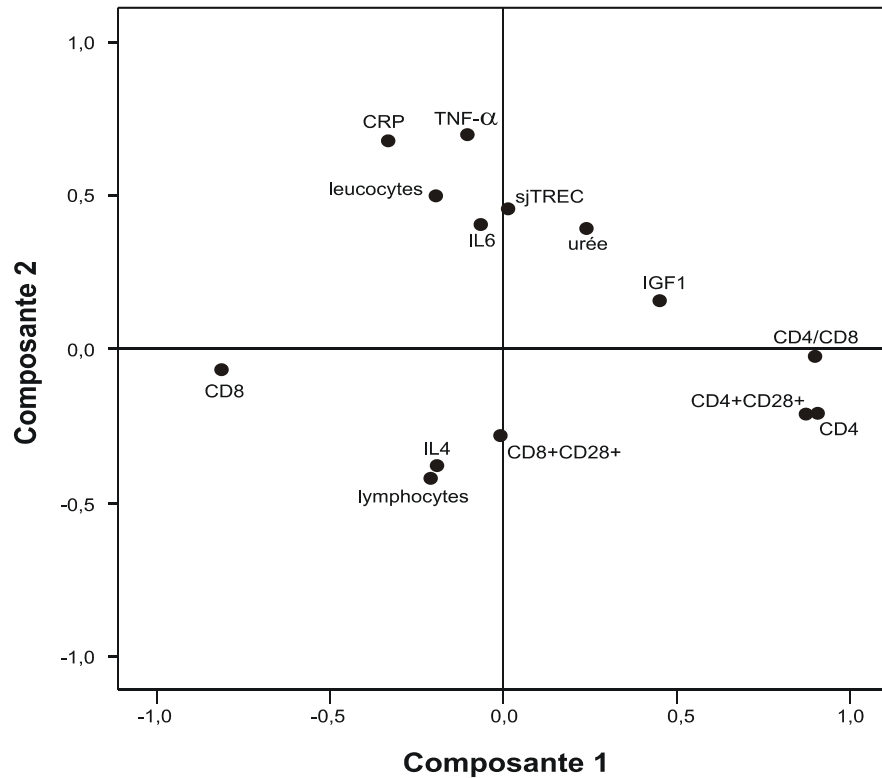
Avec deux composantes, 41.4 % de la variance est expliquée (tableau 23). La figure 7 tend à montrer une cassure de la courbe après ces deux composantes. En tenant compte également de l'interprétation des résultats, nous avons donc choisi de retenir deux composantes.

Figure 7 : Test d'accumulation de la variance



Après rotation orthogonale, ces deux composantes sont représentées ci-dessous (figure 7). La première composante (axe horizontal) reprend : CD4+CD28+, CD4/CD8, CD4+, CD8+ et IGF-1. La deuxième (axe vertical) comprend : TNF- α , CRP, leucocytes, sjTREC, IL-6, lymphocytes, urée, IL-4.

Figure 8 : Rotation VARIMAX appliquée aux composantes



La composante 1 était significativement associée au déclin fonctionnel lorsqu'elle était intégrée dans le modèle de régression logistique préalablement décrit (incluant l'âge, la comorbidité et le diagnostic d'admission).

L'utilisation de trois composantes permet d'expliquer 52.0 % de la variance. Ces trois composantes sont respectivement CD4+CD28+, CD4/CD8, CD4+, CD8+ ; leucocytes, CRP, IL-6, CD8+CD28+ ; et urée, TNF- α , lymphocytes, IGF-1, IL-4, sjTREC.

En conclusion, l'utilisation de deux composantes permet expliquer 41.4% de la variance. Les axes identifiés correspondent l'un à des marqueurs phénotypiques des lymphocytes T, et l'autre à des protéines inflammatoires au sens large. Cette analyse en composantes principales est limitée cependant par le nombre de participants : toutes les variables n'ont pu être testées simultanément.

5.4. Index composite de prédiction du déclin fonctionnel : SHERPA, IL-6 et IGF-1

Dans la conception de cette étude, nous avons fait l'hypothèse que l'adjonction de marqueurs biologiques au modèle clinique permettrait d'améliorer l'identification de patients hospitalisés fragiles. Le but de cet article est de comparer un outil clinique de prédiction du déclin fonctionnel (SHERPA) avec un index composite intégrant le SHERPA et des marqueurs biologiques. Lors de l'admission, le SHERPA était complété et des dosages d'IL-6, IGF-1, CRP, leucocytes, urée, albumine, préalbumine et cholestérol total étaient réalisés. Chacune de ces variables était testée individuellement dans un modèle de régression logistique incluant le SHERPA. Seuls l'IL-6 et l'IGF-1 restaient significativement associées au déclin fonctionnel et ont été incluses dans un modèle appelé SHERPA+. Le SHERPA et SHERPA+ ont alors été comparés au niveau de leur capacité prédictive (discrimination et calibration).

Parmi les 118 patients inclus, 98 ont pu être évalués sur le plan fonctionnel 3 mois après la sortie d'hôpital, dont 46 présentaient un déclin fonctionnel.

L'aire sous la courbe ROC pour la prédiction du déclin fonctionnel était égale à 0.73 [95%CI 0.63-0.81] pour le SHERPA versus 0.79 [0.69-0.86] pour le SHERPA+ ($p=0.14$). Le SHERPA+ était cependant mieux calibré : parmi les 4 sous-groupes - déterminés par le risque de déclin fonctionnel, la probabilité moyenne de déclin fonctionnel correspondait étroitement avec le taux réel de déclin.

En conclusion, ces résultats sont parmi les premiers à montrer l'intérêt potentiel de marqueurs sélectionnés dans la prédiction de l'évolution fonctionnelle chez des patients hospitalisés. La taille et la sélection (parmi trois pathologies) de l'échantillon ne permettent pas de généraliser ces résultats qui devront être validés par d'autres études.

Article soumis depuis le 30/11 à *Aging Clinical and Experimental Research*

Serum Il-6 and IGF-1 improve the clinical prediction of functional decline after hospitalization in older patients

Marie de Saint-Hubert^a, Jacques Jamart^b, Gabriel Morrhaye^c, Henri J. Martens^c, Vincent Geenen^c, Thi Kim Duy Vo^d, Olivier Toussaint^d, Christian Swine^a.

^aDepartment of Geriatrics and ^bBiostatistics, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne, UCLouvain, Belgium

^cCentre d'Immunologie de Liège, University of Liege, Belgium

^dLaboratory of Cellular Biochemistry and Biology, University of Namur, Belgium

Corresponding author:

Marie de Saint-Hubert, MD

Cliniques Universitaires de Mont-Godinne, Service de Gériatrie

Avenue du Dr Therasse, 1

B-5530 Yvoir, Belgium

marie.desainthubert@uclouvain.be

Phone: +32 81 424027

Fax: +32 81 423439

Running head: Il-6, IGF-1 and prediction of functional decline in hospitalized elderly

Keywords: Hospitalized elderly – IGF-1 – Il-6 – functional decline – predictive value

ABSTRACT

Background and aims. Although inflammatory and hormonal makers have been associated with further functional adverse outcomes in community-dwelling seniors, these markers have not been studied in acutely ill older patients in that perspective. This prospective study was designed to determine if biological markers might improve the predictive value of a clinical screening tool assessing the risk of functional decline in hospitalized older patients.

Methods. Patients aged 75 years and over admitted for hip fracture, acute heart failure or infection (N=118) were recruited. The clinical screening tool SHERPA was filled on admission, with concomitant measurement of interleukin-6 (IL-6), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), C-reactive protein (CRP), white blood cells, urea, albumin, prealbumin and total cholesterol. Functional decline was defined as decrease of one point in activities of daily living scale between preadmission and 3-months post-discharge status. We compared the discrimination calibration of SHERPA versus SHERPA +, a logistic regression model including SHERPA and selected biomarkers.

Results. Three months after discharge, functional decline occurred in 46 patients. Interleukin-6 (IL-6) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) were selected since their levels were significantly different between decliners and non decliners, and were included in the new logistic regression model SHERPA+. Areas under the ROC curve [95%CI] for functional decline prediction were 0.73 [0.63-0.81] for SHERPA versus 0.79 [0.69-0.86] for SHERPA+ (p=0.14). SHERPA+ however was better calibrated, as the average predicted risk of functional decline within subgroups matched well the proportion that actually experienced functional decline (Brier score=0.185). Since functional decline was higher in patients with hip fracture, the SHERPA+ model was challenged by including the diagnosis. Only SHERPA, IGF-1 and diagnosis were significantly associated with functional decline.

Conclusions. Selected biological markers have the potential to improve the clinical prediction of post-discharge functional decline in hospitalized patients, and to stratify them appropriately. The predictive value of these biomarkers is not fully independent of disease status. Further studies are needed to confirm these results in a cohort representative of older patients admitted through the emergency department.

INTRODUCTION

Identification of elderly at risk of functional decline is a major public health concern since targeted geriatric interventions may prevent or limit functional loss, as well in community-dwelling subjects as in hospitalized patients (Stuck et al., 1993; Baztan et al., 2009). Functional recovery after an acute health event may indeed contribute to identify frail older patients (Sager et al., 1996a; Rozzini et al., 2000).

In the hospital setting, several screening tools predicting functional decline after hospitalization have been proposed (Sager et al., 1996c; McCusker et al., 1999b; Cornette et al., 2006). A recent systematic review compared several of these tools, and since none had sufficient predictive validity, the authors recommended to test adjunctive procedures to improve the predictive value of these instruments (Sutton et al., 2008). Different physiological markers have been suggested as valuable candidates in that purpose (Wu et al., 2000; Cappola et al., 2003).

Inflammation and neuroendocrine dysregulation have been proposed as impaired physiological mechanisms involved in the process of functional decline (Walston et al., 2006). In community-dwelling seniors indeed, peripheral blood markers of inflammation including interleukine-6 (Il-6), C-reactive protein (CRP) and albumin have been independently correlated with functional adverse outcomes in several longitudinal cohort studies. Ferrucci et al demonstrated a relationship between inflammation and the development of further disability in activities of daily living (ADL) (Ferrucci et al., 1999; Ferrucci et al., 2002b). In another study, a summary score including several peripheral blood markers of inflammation (Il-6, albumin, cholesterol and CRP) was associated with increased risk of functional decline at three years (Reuben et al., 2002). Alterations in hormonal regulations have also been proposed as mediators of functional decline in older people. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) declines in normal aging (Papadakis et al., 1995) and is mainly regulated by nutritional status (Thissen, 2005). According to Cappola et al., Il-6 and IGF-1 acted synergistically to promote disability and mortality (Cappola et al., 2003).

Few studies however investigated the potential interest of these biomarkers in hospitalized older patients. The aim of this study was to determine if selected inflammatory and hormonal markers, measured early after admission, could improve the predictive validity of a clinical tool screening for the risk of functional decline following hospitalization of older patients.

METHODS

Participants

Participants were recruited among patients 75 years older and over hospitalized in acute medical and surgical wards of a tertiary care university hospital, through the emergency department. To reduce heterogeneity and address specific models of inflammatory challenges, we selected patients with one of the following admission diagnoses: hip fracture after surgery, acute heart failure or documented infection (with bacteriological and/or radiological proofs). Patients were excluded if they used steroidal or nonsteroidal anti-inflammatory drugs one week before the inclusion, had cancer or a previous hospital stay within the 2 previous weeks, were admitted for intensive or palliative care or were completely dependent in activities of daily living (ADL). Informed consent was obtained from each participant or the caregiver when patients were unable to answer. The ethics committee of the hospital approved the study.

Data collection

Each participant was assessed within the 72 hours of admission by two trained interviewers. In case of deafness, impaired cognitive status or institutionalization, the questions were asked to the referent person (family member, nursing home staff). Functional status was assessed at baseline level (2 weeks before admission) with a modified Katz index of ADL (Katz et al., 1963). Each of the 6 ADL (bathing, dressing, transferring, toileting, being continent, eating) was rated 1 if the patient performed the activity and 0 if the patient needed assistance. Comorbidity was rated with the Cumulative Rating Scale adapted for geriatrics (CIRS-G) which assesses 14 categories of organ systems (severity of impairment: 0 to 4; total score: 0-56; severity index= total score/number of categories: 0-4) (Miller et al., 1992a). The risk of functional decline 3 months after discharge was assessed by SHERPA (Score Hospitalier d'Evaluation du Risque de la Perte d'Autonomie), a 5-item predictive tool including age, history of falls in the previous year, cognitive function, performances in instrumental ADL (iADL) 2 weeks before admission and self-rated health (Cornette et al., 2006). Cognitive function is assessed with a shortened form of the Mini Mental status Examination (21-items MMSE) excluding the 9 last items for practical reasons and distinguishes patients in 2 groups ($<15/21$ and $\geq 15/21$) (Folstein et al., 1975). The 7 iADL assessed were telephoning, using transportation, preparing meals, doing housework, taking medications and managing finances and were rated 1 (independent) or 0 (needing assistance) (7-points) (Lawton and Brody,

1969). SHERPA ranges from 0 to 11.5 (low to high risk of functional decline) and was chosen because it was developed in a Belgian in a comparable population and had similar performances compared to other tools predicting functional decline (Sutton et al., 2008).

Biological variables

Blood sample were taken after 12-h overnight fast within the 96 hours of admission and were delivered to the central laboratory for measurement of C-reactive protein (CRP), white blood cells, urea, albumin, prealbumin and total cholesterol. Aliquots were stored at -80°C until analysis. Interleukin-6 and IGF-1 were measured in duplicate using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (Biosource, Nivelles, Belgium). The minimal detectable concentration for Il-6 and IGF-1 were respectively 2 pg/ml and 4.9 ng/ml.

Outcomes

Functional status was reassessed 3 months after discharge by phone contact and functional decline was defined as a loss of at least 1 point on the ADL scale between premorbid status (2 weeks before admission) and 3-month post-discharge evaluation.

Statistical analysis

Comparisons between groups used the chi-square test for categorical variables and Wilcoxon rank sum test for numerical variables. Each of individual biological variables (CRP, white blood cells, urea, albumin, prealbumin, total cholesterol, Il-6 and IGF-1) was tested in a logistic regression model including SHERPA. We assessed the accuracy of the predictive models in two ways. Discrimination - the ability to separate patients with and without disease - was measured by the area under receiver operating characteristic (ROC) curve. ROC curves were compared by with the Hanley and McNeil method (Hanley et al., 1983). Calibration - the ability of the model to correctly estimate the probability of a future event – was measured by comparing the average predicted probability of the event in subgroups with the observed proportion developing the event within these subgroups. We determined four subgroups using quartiles of estimated risk of functional decline (0 to <25%, 25 to <50%, 50 to <75%, 75 to 100%). The quality of calibration was assessed by computing the Brier score, for which 0 implies perfect prediction and 1 represent no predictive value (Brier, 1950). The impact of primary medical diagnosis was also tested in the logistic regression model including SHERPA.

Statistical analyses were performed by SPSS 15.0 software (SPSS Inc., Chicago, Illinois), and ROC curves were graphed by MedCalc 9.4 software (MedCalc, Mariakerke, Belgium).

RESULTS

Patient characteristics

Hundred eighteen patients were included. Within 3 months of hospital discharge, 17 patients died. Since functional data at follow-up were missing for three patients, 98 patients were included in the analyses (mean age 81.8 ± 5.2 years, 57% of females, 16 residents in nursing home). The distribution of the patients according to the 3 selected diagnoses was: 31 with heart failure, 32 with hip fracture and 35 with documented infection. Median length of stay was 12 days [interquartile range, IQ 8-19 days]. Three months after discharge, functional decline occurred in 46 patients (47%). Table 1 summarizes baseline characteristics of the patients according to the presence or absence of functional decline at 3 months. Patients with functional decline were 3 years older than those who maintained functional status ($p=0.002$), and had poorer preadmission functional status (ADL and IADL status). There were no significant differences in gender or comorbidity. Median length of stay was significantly higher in patients who presented functional decline at follow-up (13 days [IQ 10-24] versus 11 days [IQ 7.5-17], $p=0.046$). Rate of functional decline was significantly higher for hip fracture patients than for the other patients (75% versus 33%, $p<0.001$). Table 2 illustrates the comparison of functional evolution between the 3 subgroups of patients. In univariate analyses of biological markers, IL-6 and IGF-1 were significantly different according to further functional decline. IL-6 levels were significantly higher in patients with hip fracture compared to the rest of the cohort (data not shown).

Multivariate analyses

Using logistic regression, two biomarkers were selected: IL-6 and IGF-1. There was no correlation between these two parameters (spearman rho = -0.16).

SHERPA, IL-6 and IGF-1 were thus included in a combined predictive model (SHERPA+). Areas under the ROC curve and their confidence intervals [95% CI] were 0.79 [0.69-0.86] for SHERPA+ versus 0.73 [0.63-0.81] for SHERPA alone ($p=0.14$) (figure 1). The logistic regression equation proposed for risk calculation is:

$$f = (\text{SHERPA} / 4) + (\text{IL-6} / 250) + (\text{IGF-1} / 125) - 0.45$$

Brier scores were 0.185 and 0.213 for SHERPA and SHERPA+ respectively, which suggests a good predictive capacity within individual patients. Table 3 illustrates the calibration of both models: with SHERPA+, mean predicted probability of functional decline was very close to the mean observed rate of decline within the four subgroups (determined by quartiles of estimated risk).

Since the risk of functional decline was higher in patients with hip fracture, we tested if the predictive value of these biomarkers was independent of disease status. When challenging the SHERPA+ model by including the diagnosis “hip fracture”, only SHERPA, IGF-1 and diagnosis were significantly associated with functional decline. In the subgroup of patients with hip fracture, IL-6 and IGF-1 were however significantly associated with functional decline (p-value respectively 0.049 and 0.028).

DISCUSSION

In this population of acutely ill hospitalized elderly, the combination of proinflammatory and hormonal biomarkers (IL-6 and IGF-1) with a clinical screening tool (SHERPA) improved the accuracy of the prediction of functional decline 3 months after hospitalization, compared to SHERPA alone. If discriminative ability of SHERPA+ (area under the ROC curve) was only marginally improved, the composite model had better calibration performances since the proportion that actually experienced functional decline matched well with the average predicted risk of functional decline within the defined subgroups. The added value of SHERPA + on clinical prediction may be due to better stratification of patients at intermediate risk, as suggested by the calibration. The question remains as to whether IL-6 and IGF-1 are directly involved in the physiological pathway of functional decline or are simply markers of the comorbid process. In their hypothesized pathway to frailty, Walston et al. emphasized the central role of IL-6 and IGF-1 in the impairment of various physiological systems, including muscle and immune system (Walston et al., 2006). Indeed, Bautmans et al showed that higher level of inflammation was associated with significantly worse muscle functions in geriatric hospitalized patients (Bautmans et al., 2005), which may at least in part explain the functional impairment.

The current study is one the first addressing the potential of selected biomarkers to improve the clinical prediction of functional prognosis for hospitalized elderly in unstable medical condition. Until now, biomarkers have been associated with functional adverse

outcomes mostly in community-dwelling patients, and little research has been done in hospitalized elderly. In older patients hospitalized for pneumonia, El Solh et al have studied the potential association of inflammatory markers with functional recovery (El Solh et al., 2006). In their cohort of 301 patients, TNF-alpha (but not CRP) was associated with functional loss at the time of hospital discharge. Inflammatory markers had no impact on functional recovery 3 months after discharge (El Solh et al., 2006). Formiga et al analyzed serum IGF-1 levels in nonagenarian hospitalized patients (n=60) and found that the decline in ADL 3 months after discharge from hospital was not correlated with serum levels of IGF-1 on admission (Formiga et al., 2003). Wu et al. proposed a mathematical model predicting functional decline 2 months after hospital discharge that includes albumin measure (Wu et al., 2000). This is convergent with the fact that malnourished patients were more likely to present functional decline 3 months after discharge (Covinsky et al., 1999). However, our results did not confirm the impact of albumin.

There are however several important limitations to these results. The 3 subgroups of patients differed significantly in their functional evolution. Predictive value of these biomarkers is not independent of disease status. Indeed, when admission diagnosis is included in the logistic regression model SHERPA+, only IGF-1 remains significantly associated with functional decline. Patients with hip fracture should be considered as high risk of functional decline and biomarkers have limited additional predictive value. Further studies are needed to confirm our result in a cohort representative of older patients admitted through the emergency department. Due to the selection of patients and the need for further validation of this combined assessment, we did not provide a new scoring scale neither a table reporting operational characteristics for different SHERPA+ cut-offs. The interaction between primary diagnosis, biomarkers and functional decline in this study is a limitation, and the contribution of the selected biomarkers to predict functional decline should be tested in larger groups with various acute disease conditions.

Another limitation is that our definition of functional decline does not allow the identification of the time frame in which patients developed this decline (before, during of after hospitalization). These time points have however be used in other cohort studies (Sager et al., 1996c; Cornette et al., 2006) and consider the event 'hospitalization' in a continuum of functional evolution. Long-term perspectives are important in older frail patients since impact of acute illness may become apparent only after hospital discharge (Narain et al., 1988). At this stage, the clinical application of SHERPA+ is limited. The two biomarkers are more expensive than the clinical assessment with SHERPA and provide limited improvement of the

prediction of risk. However, the association of high levels of IL-6 and low levels of IGF-1 is concordant with observations in community-dwelling patients.

Proper identification of frailty is indeed a major public health issue to provide adapted care to vulnerable hospitalized elders. Clinical tools predicting functional decline, mainly based on physical or more comprehensive clinical criteria, have shown a moderate discriminative ability and therefore, inclusion of biological factors may improve these performances, as in the estimation of cardiovascular risk (Chew et al., 2001). Further studies should include larger cohorts, and combine several biomarkers in composite indexes. Another perspective is that persistent changes in inflammatory and endocrine markers may be better predictors of functional decline than baseline measures, as it has been suggested in community-dwelling seniors (Alley et al., 2007), and as shown in older patients hospitalized for pneumonia presented prolonged inflammatory activity compared to younger ones (Bruunsgaard et al., 1999), and kinetics of inflammation may be associated with functional reserves.

In conclusion, screening functional decline in hospitalized older patients may be an estimation of their frailty level. Targeting at-risk patients early after admission is a prior issue, and selected biomarkers, combined with clinical indicators, may improve their identification.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Céline Divoy, MSc, Delphine Thimus Msc, Laurence Galanti, MD, PhD and Stéphanie Delieux for their technical or administrative contribution and for their scientific support to this study. This work is supported by the Walloon Region (Reseaux 2, RW 51/6193, SENEENE). Sponsors had no role in study design, data collection, analysis, interpretation or presentation. Authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet*. 1993;342:1032-1036.
2. Baztan JJ, Suarez-Garcia FM, Lopez-Arrieta J, Rodriguez-Manas L, Rodriguez-Artalejo F. Effectiveness of acute geriatric units on functional decline, living at home, and case fatality among older patients admitted to hospital for acute medical disorders: meta-analysis. *BMJ*. 2009;338:b50.
3. Sager MA, Franke T, Inouye SK et al. Functional outcomes of acute medical illness and hospitalization in older persons. *Arch Intern Med*. 1996;156:645-652.
4. Rozzini R, Frisoni GB, Franzoni S, Trabucchi M. Change in functional status during hospitalization in older adults: a geriatric concept of frailty. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:1024-1025.
5. Cornette P, Swine C, Malhomme B, Gillet J-B, Meert P, D'Hoore W. Early evaluation of the risk of functional decline following hospitalization of older patients: development of a predictive tool. *Eur J Public Health*. 2006;16:203-208.
6. Sager MA, Rudberg MA, Jalaluddin M et al. Hospital admission risk profile (HARP): identifying older patients at risk for functional decline following acute medical illness and hospitalization. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44:251-257.
7. McCusker J, Bellavance F, Cardin S, Trepanier S, Verdon J, Ardman O. Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit: the ISAR screening tool. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:1229-1237.
8. Sutton M, Grimmer-Somers K, Jeffries L. Screening tools to identify hospitalised elderly patients at risk of functional decline: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1900-1909.
9. Cappola AR, Xue QL, Ferrucci L, Guralnik JM, Volpato S, Fried LP. 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.
10. Wu AW, Yasui Y, Alzola C et al. Predicting functional status outcomes in hospitalized patients aged 80 years and older. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:S6-15.
11. 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.
12. Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM et al. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:639-646.
13. Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1947-1954.
14. Reuben DB, Cheh AI, Harris TB et al. Peripheral blood markers of inflammation predict mortality and functional decline in high-functioning community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:638-644.
15. Papadakis MA, Grady D, Tierney MJ, Black D, Wells L, Grunfeld C. Insulin-like growth factor 1 and functional status in healthy older men. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43:1350-1355.
16. Thissen J-PB, Véronique; Ketelslegers, J-M; Underwood, LE; Regulation of Insulin-Like Growth Factor-I by Nutrition. In: Houston MS HMF, ed. *IGF and Nutrition in Health and Disease*. Totowa, NJ: Humana Press Inc., 2005:25-52
17. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged. the Index of Adl: a Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*. 1963;185:914-919.

18. Miller MD, Paradis CF, Houck PR et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992;41:237-248.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-198.
20. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9:179-186.
21. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology.* 1983;148:839-843.
22. Brier GW. Verification of forecasts expressed in terms of probabilities. *Monthly Weather Review.* 1950;78:1-3.
23. Bautmans I, Njemini R, Lambert M, Demanet C, Mets T. Circulating acute phase mediators and skeletal muscle performance in hospitalized geriatric patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60:361-367.
24. El Solh A, Pineda L, Bouquin P, Mankowski C. Determinants of short and long term functional recovery after hospitalization for community-acquired pneumonia in the elderly: role of inflammatory markers. *BMC Geriatrics.* 2006;6:12.
25. Formiga F, Acebes G, Alia P, Blancas D, Pujol R, Navarro MA. Serum insulin-like growth factor levels do not predict functional recovery after hospitalization in nonagenarian patients. *Hormone Research.* 2003;59:249-253.
26. Covinsky KE, Martin GE, Beyth RJ, Justice AC, Sehgal AR, Landefeld CS. The relationship between clinical assessments of nutritional status and adverse outcomes in older hospitalized medical patients. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:532-538.
27. Narain P, Rubenstein LZ, Wieland GD et al. Predictors of immediate and 6-month outcomes in hospitalized elderly patients. The importance of functional status. *J Am Geriatr Soc.* 1988;36:775-783.
28. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA et al. Incremental Prognostic Value of Elevated Baseline C-Reactive Protein Among Established Markers of Risk in Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation.* 2001;104:992-997.
29. Alley DE, Crimmins E, Bandeen-Roche K, Guralnik J, Ferrucci L. Three-Year Change in Inflammatory Markers in Elderly People and Mortality: The Invecchiare in Chianti Study. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:1801-1807.
30. Bruunsgaard H, Skinhoj P, Qvist J, Pedersen BK. Elderly humans show prolonged in vivo inflammatory activity during pneumococcal infections. *Journal of Infectious Diseases.* 1999;180:551-554.

Figure 1: Comparison of ROC for SHERPA and SHERPA+

SHERPA: Score Hospitalier d'Evaluation du Risque de Déclin Fonctionnel

SHERPA+: Logistic regression model including SHERPA, IL-6 and IGF-1

p-value for comparisons of AUC =0.14

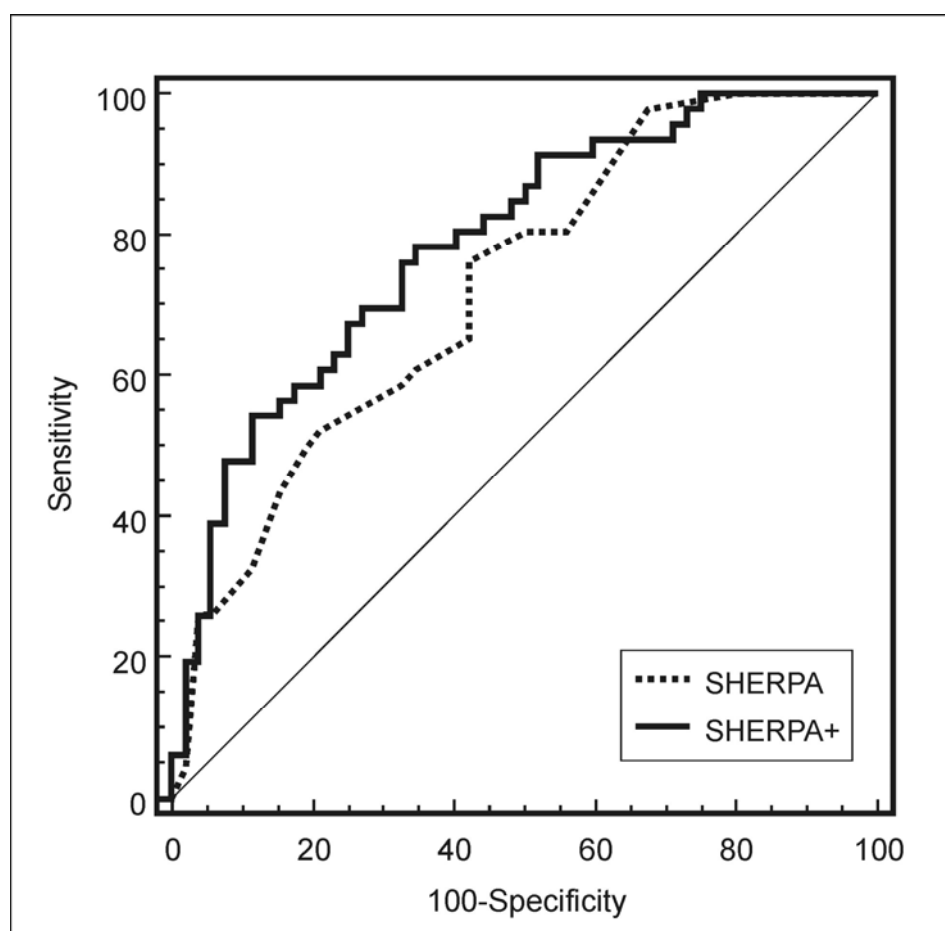


Table 1: Baseline characteristics of the study population

	Functional decline 3 months after discharge		p-value
	Yes n= 46	No n= 52	
<i>Clinical characteristics</i>			
Age (mean ± SD)	83.6 ± 5.6	80.2 ± 4.3	0.002
Sex (% females)	65	50	ns
Comorbidity (CIRS-G), mean ± SD			
Total score	13.7 ± 4.4	12.2 ± 4.3	ns
Severity index	2.3 ± 0.3	2.3 ± 0.4	ns
Primary medical diagnosis, n (%)			<0.001
Hip fracture	24 (75)	8 (25)	
Heart failure	11 (35)	20 (65)	
Infection	11 (31)	24 (69)	
ADL, mean ± SD	3.5 ± 2.1	4.4 ± 1.6	0.042
IADL, mean ± SD	2.9 ± 2.5	4.2 ± 2.2	0.009
MMSE (/ 21), mean ± SD	14.3 ± 4.7	16.7 ± 4.8	0.001
SHERPA (0-11.5), mean ± SD	7.1 ± 2.6	4.7 ± 2.7	<0.001
<i>Biological values, median (interquartile range)</i>			
CRP, mg/dl	11.7 (6.5 – 16.2)	9.8 (2.9 – 19.2)	ns
Leucocytes, nbr/microL	8595 (7280 – 11780)	8615 (6765 – 10165)	ns
Urea, mg/dl	44 (32 – 60)	43 (34.5 – 62)	ns
Clearance, ml/min	46.6 (32.1 – 68.1)	50.0 (34.4 – 72.3)	ns
Albumine, mg/dL	3083 (2605 – 3401)	3347 (2998 – 3595)	ns
Prealbumine, mg/dL	13 (10 – 14)	14 (11 – 20)	ns
Il-6, pg/ml	98.6 (52.8 – 208.9)	60.4 (29.6 – 133.6)	0.019
IGF-1, ng/ml	155.5 (96.9 – 241.6)	204.2 (166.2 – 270.5)	0.002

CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale adapted for Geriatrics; ADL: activities of daily living; IADL: Instrumental ADL; MMSE: Mini Mental State Examination; SHERPA: Score Hospitalier d'Evaluation du Risque de la Perte d'Autonomie.

Table 2: Functional trajectories according to admission diagnosis

Admission diagnosis	ADL (mean±SD)			
	Pre-morbid	Admission*	Discharge*	3-month*
Heart failure (n=31)	4,4±1,7	3.6±2.1	4,0±1,9	4,1±1,9
Infection (n=35)	4,1±1,8	2.8±2.2	2,7±2,4	3,5±2,2
Hip fracture (n=32)	3,5±2,2	0.9±0.9	1,0±1,0	2,1±2,0
Total (n=98)	4,1±1,9	2.4±2.2	1,8±1,9	3,2±2,2

ADL: Activities of Daily Living (0 to 6); Pre-morbid: 2 weeks before admission;

* p-value < 0,05 for comparisons between the 3 groups (Wilcoxon rank sum test)

Table 3: Comparison of predicted risks and observed rates of functional decline

Subgroups	Probability of FD (%)	SHERPA			SHERPA + (IL6 & IGF1)		
		Patients (n)	Predicted FD rate (%)	Actual FD Rate (%)	Patients (n)	Predicted FD rate (%)	Actual FD Rate (%)
1	0-24	18	21	6	23	14	13
2	25-49	36	36	50	28	35	39
3	50-74	41	65	61	29	61	59
4	75-100	3	82	67	18	84	83

SHERPA: Score Hospitalier d’Evaluation du Risque de la Perte d’Autonomie; SHERPA+ : SHERPA+IL-6 & IGF-1; FD: functional decline.

Subgroups are based on quartiles of estimated risk of FD; 4 categories were determined: 0 to 25%, 25% to < 50%, 50% to <75% and 75% to 100%.

Predicted FD rate is the mean predicted risk per subgroups, using the logistic model; actual FD rate is the presence of FD measured 3 months after discharge.

Chapitre 6: Discussion

Identifier les patients âgés fragiles lors de l'admission à l'hôpital a des conséquences importantes en termes de santé publique. Ces patients vulnérables sont en effet à risque important de complications intra-hospitalières (durée de séjour, survenue de syndromes gériatriques comme les chutes, le delirium), de perte d'autonomie, de ré-hospitalisations ou de décès. La perte d'autonomie nécessite une planification de la sortie, en vue de préparer les aides au domicile, d'envisager une transition en moyen séjour ou une admission en maison de repos. La prise en charge gériatrique pendant l'hospitalisation permet de limiter le déclin fonctionnel et de limiter le recours à l'institutionnalisation (Saltvedt et al., 2004; Baztan et al., 2009). Il importe dès lors de définir la fragilité en situation aiguë pour cibler les patients qui bénéficieront de cette prise en charge.

Pour établir la fragilité comme une entité clinique à part entière, celle-ci a été pensée en termes biologiques. La définition physiologique de la fragilité a permis de proposer des hypothèses physio-pathologiques. Parmi les systèmes les plus souvent évoqués figurent le système immunitaire et la présence d'une inflammation chronique, ainsi que l'axe somatotrope, tous deux associés à la sarcopénie, qui est un élément majeur de la fragilité. Ces hypothèses sont en partie confirmées par des associations transversales mais aussi longitudinales entre la fragilité (et ses conséquences) et différents paramètres biologiques chez des seniors vivant à domicile. Des mécanismes cellulaires et moléculaires mis en cause dans le processus de vieillissement sont également explorés. Fragilité et vieillissement apparaissent en effet étroitement liés.

Ce travail s'insère dans ce contexte, avec les objectifs suivants :

- Proposer une définition opérationnelle de la fragilité dans le contexte d'une hospitalisation. L'hypothèse est que la survenue d'un déclin fonctionnel dans le décours d'un événement de santé aigu reflète le déséquilibre entre les réserves disponibles et les capacités d'adaptation requises. La fragilité peut ainsi être révélée au cours d'un épisode aigu (Ferrucci et al., 2006).
- Etudier l'importance pronostique de facteurs biologiques en association avec des caractéristiques cliniques dans une cohorte de patients hospitalisés (SENEGENE). Les

biomarqueurs d'intérêt ont été sélectionnés sur base des hypothèses physiopathologiques dominantes.

Grâce à la collaboration du projet SENEENE entre cliniciens et biologistes, des marqueurs immunologiques, transcriptomiques et protéomiques ont également été mesurés, dont les résultats ne sont évoqués que brièvement dans cette thèse. En effet, ces résultats ne peuvent faire l'objet d'une divulgation en raison du dépôt d'un brevet provisionnel.

6.1. Principaux résultats

Définition opérationnelle de la fragilité

Dans les chapitres 1 et 2, nous avons montré que les définitions de fragilité validées chez des personnes âgées en situation ambulatoire ne convenaient pas en milieu hospitalier. L'évaluation de critères physiques, comme la vitesse de marche, la force de poigne, l'évaluation complète de l'activité physique, s'intègre certes dans les hypothèses physiopathologiques de la fragilité, mais le patient admis en urgences pour un problème de santé aigu, aura des capacités limitées de réaliser ces mesures physiques. Il semble par ailleurs que les critères tels qu'ils sont définis ont un effet plafond et repèrent des stades précoces, voire infra cliniques de fragilité. Faut-il en conclure que tous les patients âgés au stade aigu d'une affection sont fragiles ? La pratique clinique montre cependant qu'il est nécessaire de les stratifier selon leur niveau de fragilité, pour cibler les patients nécessitant une prise en charge spécifique. La fragilité n'est pas seulement physique, mais comporte aussi des dimensions psychologiques, sociales et environnementales. L'index de fragilité, qui repose sur une évaluation multidimensionnelle, correspond mieux à l'approche globale et fonctionnelle de la gériatrie. Cet index résume la somme de déficits présents simultanément chez une personne. L'exhaustivité de cet index répond mal aux exigences d'un outil de dépistage et doit donc être adapté. Plusieurs pistes semblent prometteuses et demandent des validations ultérieures (Puts et al., 2005b; Rolfson et al., 2006). Moyennant ces adaptations, cette approche pourrait être

utilisée dans des contextes plus variés (en médecine générale, en consultation spécialisée ou en hospitalisation).

Pour aborder la fragilité en milieu hospitalier, nous avons retenu le concept d'homéostasie fonctionnelle réduite (Sager et al., 1996a; Carlson et al., 1998). Au cours d'un événement aigu, l'incapacité à maintenir son niveau fonctionnel (c'est-à-dire la capacité à réaliser des tâches essentielles pour l'autonomie) signe la fragilité. Cependant, attendre l'évolution fonctionnelle après une hospitalisation ne permet de définir la fragilité qu'*a posteriori*. Il convient donc d'évaluer le risque de perte fonctionnelle dès l'admission pour approcher la fragilité indirectement. Les facteurs de risque de déclin fonctionnel sont connus (chapitre 2), peuvent être identifiés précocement après l'admission et plusieurs outils associant ces facteurs de risque sous forme de scores cliniques existent. Ce sont ces outils que nous proposons d'utiliser pour identifier les patients hospitalisés fragiles. Il est intéressant de constater que les conclusions du rapport du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) sur le financement du programme de soins pour le patient gériatrique (01/2008) retiennent ces mêmes outils pour identifier les patients gériatriques.

Dans le chapitre 2, nous avons revu et évalué les outils prédisant le déclin fonctionnel de façon méthodique, en incluant dans la définition du déclin, l'admission en maison de repos. Le déménagement en maison de repos résulte en effet d'une perte d'autonomie, bien que des facteurs sociaux et environnementaux interviennent également (Sager et al., 1996c). En comparaison à une revue systématique publiée de façon intercurrente (Sutton et al., 2008), cette définition du déclin fonctionnel entraîne une hétérogénéité plus importante des outils présentés. Malgré cette différence, aucun des outils étudiés n'est suffisamment validé pour servir de gold standard.

Un des objectifs secondaires de l'étude était de comparer différents outils de prédiction du risque de déclin fonctionnel. Parmi les outils sélectionnés pour la revue méthodique, nous en avons retenu trois (SHERPA, HARP, ISAR), qui ont été développés pour prédire le risque de perte d'autonomie (basée sur les AVJ). Ces trois outils ont été utilisés chez des patients hospitalisés, satisfont à un niveau de qualité suffisant et ne requièrent pas un examen clinique détaillé. Dans la cohorte étudiée, 46 patients sur 98 ont présenté un déclin fonctionnel à trois mois. Le SHERPA avait le niveau de sensibilité et de capacité discriminative le plus élevé (sensibilité 98% ; AUC 0.73 ; IC95% 0.63-0.82). La

différence entre SHERPA et ISAR était significative ($p=0.001$) et tendait à la signification statistique avec HARP ($p=0.078$). C'est donc le SHERPA que nous avons retenu pour dépister les patients à risque de déclin fonctionnel.

Amélioration des outils de prédiction du risque de déclin fonctionnel par l'ajout de marqueurs biologiques

L'objectif de SENEGENE était d'étudier les correspondants biologiques, immunologiques, transcriptomiques et protéomiques de la fragilité chez des patients âgés pendant leur hospitalisation. A notre connaissance, il s'agit de la première étude réalisée dans cet objectif. L'intérêt de l'approche biologique a été soulevé dans le chapitre 1. La fragilité est alors définie comme une entité clinique, résultant de facteurs génétiques, environnementaux et personnels et permettant d'identifier les patients à risque. Rechercher des processus biologiques sous-jacents permettrait de mettre en évidence des pistes thérapeutiques si des relations de causalité sont établies, et révéler des biomarqueurs qui pourraient améliorer le diagnostic de la fragilité. Le concept de biomarqueurs sanguins a été appliqué notamment dans la maladie d'Alzheimer, où ils peuvent contribuer à la classification de la maladie (Maes et al., 2009).

L'étude SENEGENE n'a pas été conçue pour mettre en évidence des relations de causalité entre processus biologiques et conséquences cliniques. L'objectif de cette étude exploratoire, sur un échantillon limité de participants, était de tester un nombre important de biomarqueurs dans le but de sélectionner les plus pertinents dans les domaines de l'inflammation, de l'immunité, de l'activation génomique et des protéines exprimées. Ce programme de sélection est une première étape pour des projets de recherches ultérieurs, voire le développement de modèles *in vitro* ou animaux. La discussion de la littérature présentée dans la partie introductive montre que parmi les hypothèses formulées, aucun lien de causalité n'a été établi à ce jour. Les facteurs biologiques sont utilisés à titre pronostique. La recherche de biomarqueurs a donc ses limites et ne remplacera pas l'évaluation clinique.

Parmi les variables biologiques mesurées dans le laboratoire des Cliniques de Mont-Godinne, l'IL-6 et l'IGF-1 restaient significativement associées au déclin fonctionnel dans un modèle de régression logistique incluant le SHERPA. Un nouveau modèle de prédiction (SHERPA+) a été développé et a été comparé au SHERPA au niveau de leur capacité

prédictive (discrimination et calibration). L'aire sous la courbe ROC pour la prédiction du déclin fonctionnel était égale à 0.73 [95%CI 0.63-0.81] pour le SHERPA versus 0.79 [0.69-0.86] pour SHERPA+ ($p=0.14$). Le SHERPA+ était cependant mieux calibré : parmi les quatre sous-groupes déterminés par le risque de déclin fonctionnel, la probabilité moyenne prédite de déclin fonctionnel correspondait étroitement avec le taux réellement observé de déclin.

Des biomarqueurs sélectionnés permettent donc d'améliorer la prédiction du risque de déclin dans la cohorte étudiée.

Evolution biologique en cours d'hospitalisation

La fragilité, de même que les biomarqueurs potentiels, peuvent être mesurée de façon statique (c'est-à-dire à un instant donné). Cependant, il existe des arguments montrant l'intérêt de mesures cliniques et biologiques répétées dans la prédiction des événements clinique défavorables, incluant le déclin fonctionnel. Sur le plan biologique, il s'agit principalement de paramètres inflammatoires. A cet égard, nous avons émis comme hypothèse secondaire que l'évolution biologique en cours d'hospitalisation pourrait contribuer à améliorer l'identification des patients fragiles. Selon cette hypothèse, les patients fragiles, par rapport aux patients robustes, présenteraient une réaction inflammatoire prolongée après la phase aiguë et la réalisation de deux analyses successives permettrait de les distinguer. Nos résultats ne permettent cependant pas de confirmer cette hypothèse. Cette différence pourrait être due à la difficulté de réaliser les prises de sang à intervalles fixes dans cette étude, en raison de contraintes techniques. D'autre part, l'évolution sur le plan inflammatoire était très différente selon le groupe auquel appartenaient les patients (décompensation cardiaque, infection ou fracture du col).

Dans nos résultats (UCL), le seul critère biologique dont la variation d'évolution était associée au déclin fonctionnel en tenant compte de facteurs confondants (âge, comorbidité et diagnostic d'admission) est l'urée, aussi bien en phase aiguë qu'à la phase de récupération et entre les deux phases. Les patients dont l'urée diminue moins au cours de leur hospitalisation ont un risque accru de déclin fonctionnel. La créatinine et la fonction rénale évaluée par la formule de Cockcroft n'ont cependant pas été retenues comme facteurs prédictifs. La discordance entre les taux d'urée et de créatinine caractérise entre autres la déshydratation, qui peut être considérée comme une caractéristique du patient fragile.

6.2. Comparaison de nos résultats avec d'autres études

Comparaison d'outils prédictifs du déclin fonctionnel

Braes et al ont procédé à une comparaison similaire à la nôtre en utilisant ISAR, TRST (*Triage Risk Screening Tool*) et VIP (valeur indicative de institutionnalisation) (Braes et al., 2009a). TRST comprend cinq items (atteinte cognitive, difficultés à la marche/transfert, isolé sans proche de référence, polymédication, hospitalisation récente) (Meldon et al., 2003). VIP évalue trois items (isolé sans proche de référence, autonomie pour se laver/habiller et pour se déplacer dans son quartier) (Vandewoude et al., 2006). Le HARP et le SHERPA n'ont pas été testés parce qu'ils nécessitent la réalisation d'évaluation cognitive par le MMSE, ce qui d'après les auteurs nécessitaient un temps trop important. Dans cette étude, parmi les patients de 65 ans et plus hospitalisés via les urgences, 213 ont été inclus, dont 22.6% présentaient un déclin fonctionnel à trois mois. Les AUC pour ISAR, TRST et VIP étaient respectivement de 0.55, 0.64 et 0.62, avec des sensibilités de 74, 78 et 37% aux valeurs seuils recommandées dans les publications originales de chaque outil.

Dans le cadre d'une étude réalisée pour le KCE par l'ULg et la KUL (Fonction de liaison dans le cadre du programme de soins pour le patient gériatrique), 780 patients de 75 ans et plus ont été inclus dans 38 hôpitaux francophones et néerlandophones. Quatre outils ont été comparés : GRP (*Geriatrische Risico Profiel*), ISAR, VIP et TRST. Le déclin fonctionnel est évalué sur base de l'échelle de Katz un mois après la sortie, et était présent chez 39.2% des patients suivis. Ces quatre outils avaient des aires sous la courbe similaires (0.5-0.6), des sensibilités variables (62 à 91%) et une précision de 45 à 55% (l'intégralité de ce rapport est disponible à l'adresse suivante :

http://www.kce.fgov.be/index_fr.aspx?SGREF=3466&CREF=10561).

Les outils que nous avons sélectionnés diffèrent de ceux qui ont été retenus dans ces deux études. Celles-ci n'ont pas utilisé le SHERPA et le HARP parce que ces outils nécessitent la réalisation d'une évaluation cognitive plus détaillée (le MMSE) qui requiert un temps d'évaluation supplémentaire. Une altération des fonctions cognitives représente cependant un facteur de risque majeur de déclin fonctionnel, ce qui justifie leur évaluation. L'item « chute » du SHERPA est d'autre part un indicateur clinique très important.

Relations entre biomarqueurs et déclin fonctionnel chez les patients hospitalisés

Dans l'étude SUPPORT, Wu et al ont développé un modèle prédictif du risque de déclin fonctionnel deux mois après la sortie d'hospitalisation, chez des patients de 80 ans et plus, admis via les urgences. Les facteurs prédictifs retenus dans ce modèle étaient l'âge, l'état fonctionnel et la qualité de vie avant l'admission, la présence d'une démence, dépression ou incontinence, l'alitement prolongé, l'état de conscience, la notion d'une nécessité de institutionnalisation, et des taux inférieurs d'albumine à 3.5 md/dl (AUC 0.81). Ces données étaient récoltées au troisième jour de l'hospitalisation. L'importance de l'albumine comme facteur prédictif diminuait cependant avec l'âge (Wu et al., 2000), pour disparaître au-delà de 90 ans. Les auteurs suggèrent que cette diminution de l'effet pourrait être liée à un biais de sélection (les patients les plus âgés et les plus malades ne seraient plus hospitalisés), ainsi qu'à une diminution globale des taux d'albumine et de leur variabilité aux âges extrêmes ; ce marqueur ne serait alors plus discriminant. Dans notre cohorte, l'albumine, la préalbumine et le lipidogramme ont été testés et n'ont pas été retenus par la régression logistique. Par contre, l'IGF-1 que nous proposons d'utiliser est un marqueur de l'état nutritionnel important et précoce en raison de sa demi-vie, nettement plus courte que celle de l'albumine et la préalbumine (Houston, 2005). Les taux d'IGF-1 seraient modifiés plus précocement après l'admission, ce qui expliquerait leur meilleure valeur prédictive.

Une seule autre étude à notre connaissance s'est intéressée aux relations entre des facteurs inflammatoires et les déterminants du déclin du déclin fonctionnel chez les patients âgés hospitalisés (El Solh et al., 2006). Dans cette cohorte, 301 patients consécutifs admis pour une pneumonie communautaire et âgés de 65 ans et plus ont été inclus et évalués cliniquement et biologiquement (CRP et le TNF-alpha) endéans les 24 heures de leur admission. Le taux de déclin fonctionnel était de 36% lors de la sortie d'hôpital et 11% lors du suivi trois mois après la sortie. Les taux de TNF-alpha étaient significativement associés au déclin fonctionnel pendant le séjour, mais pas au déclin à trois mois (analyse en régression logistique). Dans notre cohorte, le taux de déclin fonctionnel est plus élevé (47%) en raison de limite d'âge que nous avons choisie (75 ans au lieu de 65 ans). Le TNF-alpha n'était pas associé au déclin à trois mois. Il s'agit d'une cytokine pro-inflammatoire sécrétée localement et précocement au niveau du site de l'inflammation, et nos mesures pourraient avoir été trop

tardives (entre le deuxième et quatrième jour d'admission). A cet égard, des dosages des récepteurs solubles pourraient être plus intéressantes (Bruunsgaard and Pedersen, 2003c).

Bautmans et al se sont intéressés à l'évolution de marqueurs inflammatoires et de la force musculaire en cours d'hospitalisation chez 63 patients admis en gériatrie. Parmi ceux-ci, 42 ont été considérés comme à « profil inflammatoire » (CRP > 10mg/l et fibrinogène > 400 mg/dl). Chez ces 42 patients, les paramètres de force musculaire étaient significativement moins bons. Ces paramètres étaient inversement proportionnel aux taux d'IL-6 et de CRP et ne s'amélioraient pas malgré le traitement étiologique de la maladie sous-jacente (Bautmans et al., 2005). Bien que cette étude ne fournisse pas d'information sur le suivi fonctionnel, cela nous semble être une piste intéressante pour faire le lien entre inflammation et déclin fonctionnel. Il serait intéressant de savoir si la perte fonctionnelle peut être liée à l'affaiblissement musculaire induit par le processus inflammatoire.

6.3. Critiques méthodologiques et limitations

Approche physiologique de la fragilité

Dans ce travail, nous avons abordé la fragilité et le déclin fonctionnel sous l'angle physiologique. Dans l'introduction, nous avons néanmoins insisté sur l'importance des déterminants psychologiques et sociaux de la fragilité. Différents stressés extérieurs, comme la survenue d'un deuil récent, un déménagement vers une maison de repos, auraient pu influencer la trajectoire fonctionnelle et n'ont pas été pris en compte dans ce travail. L'intérêt de notre approche était de contribuer à identifier des marqueurs biologiques du déclin pour afin de mieux appréhender des voies physiologiques potentiellement affectées par la fragilité et suggérer des pistes de recherche ultérieures (par exemple, dans la perspective d'interventions ciblées).

La définition opérationnelle de la fragilité est-elle pertinente ?

Malgré l'absence d'un consensus sur la définition de la fragilité, un groupe d'expert européens, canadiens et américains (GAP : Geriatric Advisory Panel) insiste sur le fait qu'il faut distinguer la fragilité de ses conséquences fonctionnelles ; celles-ci ne devraient pas être

utilisées dans les critères de fragilité (Abellan Van Kan et al., 2008). Dans ce travail, nous proposons d'appréhender la fragilité des patients hospitalisés sur base de leur risque de déclin fonctionnel. Nous nous basons sur une prédiction du risque réalisée précocement après l'admission, sur base des facteurs de risque connus de déclin fonctionnel. Cette approche a une validité faciale reconnue par les cliniciens, puisqu'elle intègre plusieurs dimensions dans l'évaluation ; elle est cohérente par rapport à d'autres mesures du phénomène (les patients ayant décliné présentant des risques accrus de complications telles les ré-hospitalisations, décès) (Rockwood, 2005). Enfin, en l'absence de gold standard, la validité prédictive devient le standard le plus élevé (Streiner et al., 1995). Les outils que nous proposons d'utiliser ont une valeur prédictive modérée et doivent donc encore être améliorés.

Les biomarqueurs proposés sont-ils pertinents ?

L'IL-6 et l'IGF-1 figurent parmi les biomarqueurs les plus souvent associés à la fragilité et à ses conséquences dans les études réalisées chez des personnes âgées en situation ambulatoires. Les taux d'IL-6 augmentent avec l'âge, même en tenant compte des comorbidités présentées par le patient. Cette inflammation chronique torpide contribuerait à la genèse de différentes maladies associées au vieillissement, dont la sarcopénie, facteur clé de la fragilité. L'IGF-1 est également une protéine pléiotrope. En cas de dénutrition, ses taux diminuent de façon précoce en raison d'une courte demi-vie, ce qui en fait un marqueur intéressant. L'IGF-1 possède des actions sur le muscle strié squelettique, ce qui nous renvoie à la sarcopénie, et interagit également avec le système immunitaire.

Nos observations confirment à cet égard des données de la littérature et les étendent aux patients aigus que nous avons étudiés. Quant à l'intérêt de l'urée et de son évolution, il n'y a à notre connaissance pas de données qui corroborent nos résultats. Par contre, dans une cohorte prospective de 705 patients âgés, une donnée également liée à l'état d'hydratation, l'hypertonie plasmatique, a été associée à un risque accru de survenue de limitations fonctionnelles au cours des 4 années de suivi, et un risque accru de mortalité à 6 ans (Stokey et al., 2004).

Les points 7.3.1 et 2 évaluent la validité de l'étude SENEENE.

Validité interne

En examinant la validité interne de nos résultats, plusieurs limitations peuvent être évoquées :

- Sélection des patients : étaient éligibles les patients de 75 ans et plus admis pour fracture du col, décompensation cardiaque et infection. L'objectif était d'obtenir trois groupes de taille similaire (± 40 personnes). Ces trois groupes ont cependant des profils biologiques différents (chapitre 5). Vu la taille limitée de l'échantillon, nous n'avons pas pu réaliser d'analyses selon le groupe alors que le profil de fragilité diffère puisque les patients avec fracture du col ont le risque de perte d'autonomie le plus important et pourraient éventuellement être considérés d'emblée comme fragiles.
- Schéma de l'étude : celui-ci prévoyait deux prises de sang pour évaluer d'une part la phase aiguë et d'autre part la phase de récupération. Les moments de prélèvement et l'intervalle entre deux prises de sang pouvaient varier de un à deux jours, essentiellement pour des raisons techniques et pratiques (pas de prélèvement le weekend ni pendant certains moments d'absence au laboratoire ; les PBMC devaient être traités immédiatement pour être mis en culture). Cette variabilité pourrait avoir introduit un biais dans les résultats. Nous avons cependant introduit le délai entre les prises de sang dans la régression logistique et ce paramètre n'a pas été retenu comme un facteur confondant. D'autre part, le délai entre l'apparition des symptômes et l'arrivée aux urgences varie d'un patient à l'autre, ce qui explique également les prélèvements correspondant à des moments différents sur la courbe de réponse inflammatoire.
- Pertinence et fiabilité du critère d'évaluation (déclin fonctionnel) : la définition de déclin fonctionnel utilise l'échelle des AVJ (perte d'au moins un point). Cette échelle a cependant été critiquée parce qu'elle est peu sensible au changement. Les items de cette échelle sont organisés de façon hiérarchisée et une perte d'un point peut donc représenter une augmentation de la dépendance plus ou moins sévère (par exemple, prendre une canne ou avoir besoin d'aide pour manger sont tous deux qualifiés de déclin ; l'augmentation de la dépendance est cependant différente). La fiabilité inter-juges a été testée dans une autre cohorte belge, mais nécessite des consignes claires pour la cotation (Cornette et al., 2006). Dans notre étude, deux investigatrices formées ont réalisé l'ensemble des évaluations tout au long de l'étude, ce qui renforce la

fiabilité du recueil des données. Cette échelle des AVJ a été conçue pour l'observation clinique, mais nous avons cependant dû faire appel à l'(hétéro)anamnèse pour recueillir les données. Pour limiter le risque de biais, c'est auprès de la même personne qu'a été évalué l'état fonctionnel pendant la durée de l'étude, mis à part pour les patients résidant en MR où des soignants différents ont été sollicités.

- Méthodes statistiques : nous avons réalisé de nombreuses analyses avec un nombre limité de participants. La taille de l'échantillon n'avait pas fait l'objet d'un calcul préalable. La puissance de cette étude est donc limitée. Il s'agissait en effet d'une étude exploratoire, visant à sélectionner un nombre restreint de biomarqueurs qui pourraient être validés ultérieurement.
- Choix des variables : le choix des paramètres biologiques a été réalisé en fonction de la revue de la littérature. La méthode de dosage des cytokines inflammatoires et de l'IGF-1 ne relève pas de la routine et a nécessité une validation dans notre laboratoire. Tous les dosages ont été réalisés en duplicate. Ajoutons que le dosage de ces biomarqueurs dans le sang n'est qu'un reflet de ce qui se passe au niveau des tissus, et que les prélèvements ne sont pas nécessairement réalisés au moment précis de l'effet que l'on veut étudier (Ferrucci et al., 2008).
- Attrition de la cohorte : parmi les 118 patients inclus, 98 ont été suivis 3 mois après leur sortie d'hospitalisation : 3 personnes n'ont pas pu être contactées à cette date, et 17 personnes sont décédées (13 pendant l'hospitalisation et 4 endéans les 3 mois du suivi). Les patients décédés n'ont pas été inclus dans l'analyse du déclin fonctionnel, comme dans d'autres études (Cornette et al., 2006). Les facteurs susceptibles de prédire le décès ne sont en effet pas les mêmes que ceux influençant le déclin (Cornette, 2005). Le taux de mortalité intra-hospitalière (11%) est similaire aux taux observés en gériatrie et reflète la sévérité des comorbidités présentées par les participants.
- Implications et pertinence de ces résultats en pratique clinique :
 - o L'IL-6 et l'IGF-1, de même que les dosages réalisés dans les laboratoires partenaires ne sont pas des dosages de routine, et le rapport coût-efficacité ne

plaide actuellement pas en leur faveur. Des techniques de routine pourraient être développées et optimisées sur le plan des coûts pour être réalisées dans les laboratoires de biologie clinique. L'IL-6 est responsable de la production de la CRP qui est bien plus utilisée en pratique clinique. Le dosage de la CRP n'est cependant pas associé au déclin fonctionnel dans cette cohorte. La réalisation de la CRP ultrasensible pourrait être intéressante, notamment chez les patients présentant une décompensation cardiaque.

- o L'urée, et son évolution au cours du séjour, est un des biomarqueurs sélectionnés. Il s'agit d'un dosage aisément accessible, fiable et valide. L'intérêt de mesures dynamiques peut être limité ; si l'objectif est de détecter précocement les patients à risque pour intervenir pendant l'hospitalisation, il n'est pas opportun de se baser sur des mesures plus tardives. L'utilisation de mesures comparatives peut cependant être intéressante pour le suivi après l'hospitalisation.

Validité externe

Les résultats de cette étude sont-ils généralisables, la cohorte étudiée est représentative de la population cible, en l'occurrence les patients âgés de 75 ans et plus, admis via la salle d'urgence ? Le service d'urgence est un site important pour l'identification des patients âgés fragiles ; 69% des patients âgés de plus de 75 ans sont hospitalisés (Vanpee et al., 2001). Ces patients sont à haut risque de complications pendant et après leur hospitalisation (McCusker et al., 1999b), et peuvent être pris en charge de façon spécifique pendant leur séjour.

La cohorte étudiée n'est ni représentative ni exhaustive de la population cible :

- Elle n'est pas représentative car nous avons choisi d'inclure des patients sur base de trois diagnostics d'admission uniquement (fracture du col, infection, décompensation cardiaque). La raison de ce choix était de limiter l'hétérogénéité en sélectionnant trois pathologies fréquentes en gériatrie et représentant des modèles de stress inflammatoire différents.
- Cette cohorte n'est pas non plus exhaustive. En effet, 545 patients sur les 697 admis aux urgences ont été exclus, dont plus de la moitié pour des raisons techniques (nécessité de réaliser les prélèvements les jours ouvrables, etc.).

La validité de ces biomarqueurs demande donc à être confirmée par des études prospectives plus larges et représentatives des patients âgés hospitalisés en urgences.

6.4. Perspectives

Validation d'outils et de procédure de dépistage des patients fragiles

Les stratégies de dépistage des patients fragiles nécessitent une validation supplémentaire. Le SHERPA est en cours de validation prospective aux Cliniques Universitaires Saint-Luc (doctorat d'Isabelle De Brauwer). Dépister ne suffit cependant pas si les moyens d'interventions (humains, financiers) sont insuffisants. Cette prise en charge peut être réalisée dans les services de gériatrie aiguë ou par l'équipe de gériatrie de liaison qui vise à prendre en charge les patients âgés fragiles dans d'autres unités d'hospitalisation, en renfort de l'équipe soignante de ces unités. L'évaluation gériatrique globale dans les services de gériatrie aiguë a une efficacité établie sur les conséquences fonctionnelles et médicales de l'hospitalisation. Par contre, il n'existe pas encore de preuves de l'impact d'un dépistage systématique des patients aux urgences par l'équipe de gériatrie de liaison. Pour pérenniser l'activité de cette équipe et améliorer la visibilité de la gériatrie, il est important de valider l'efficacité de cette démarche de soins transversaux.

Enfin, disposer d'outils permettant d'évaluer la fragilité facilitera la conception d'études cliniques ciblant les patients âgés. Ceux-ci sont trop souvent exclus de tels essais en raison de leur multimorbidité et de leur hétérogénéité. Prendre en compte la fragilité dans le processus de randomisation est un élément important pour tenir compte de cette hétérogénéité. La multimorbidité pourrait quant à elle être simplifiée en utilisant des clusters de pathologies (par exemple : hypertension artérielle, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, atteintes cérébrovasculaires) (Marengoni et al., 2009).

Validation des marqueurs de SENEENE

Compte tenu des limitations méthodologiques que nous avons évoquées, il sera nécessaire de valider l'intérêt de l'IGF-1 et IL-6, ainsi que d'autres paramètres immunologiques et transcriptomiques sélectionnés par SENEENE, dans d'autres cohortes

prospectives. Ces marqueurs devront démontrer leur intérêt clinique et économique avant de prétendre faire partie des soins conventionnels.

Les perspectives concernant l'urée, reflétant le niveau de déshydratation d'un patient, sont légèrement différentes. L'équilibre hydro-électrolytique est un système physiologique facile d'accès, qui pourrait être très sensible chez les patients fragiles. Dans le cadre de la chaire Spadel (Pr O. De Vuyst), une étude sur les caractéristiques cliniques et biologiques de la déshydratation chez le patient âgé commencera prochainement. Il serait intéressant d'étudier l'état et l'évolution fonctionnels des patients selon les critères de déshydratation.

Fragilité, immunosénescence, réponse vaccinale

Evaluer de façon adaptée la réponse vaccinale chez les personnes les plus vulnérables face aux complications grippales est capitale dans la conception et l'amélioration de la vaccination et des thérapeutiques immunitaires. La diminution de la réponse vaccinale chez la personne âgée est un problème de santé publique majeur et a été confirmée dans une revue quantitative récente (Goodwin et al., 2006). La diminution d'efficacité du vaccin peut être attribuée aux modifications liées à l'immunosénescence, c'est-à-dire l'ensemble des modifications de la réponse immunitaire avec l'âge, ainsi qu'à la comorbidité accrue dans cette tranche d'âge (High, 2007). La réponse vaccinale (*vaccine efficacy*) peut se mesurer par le dosage d'anticorps anti-influenza. La séroprévalence est définie comme un taux d'immunoglobuline IgG HI $> 1/40$ après la vaccination, tandis que la séroconversion est définie comme le quadruplement des taux d'IgG HI entre les taux avant et après vaccination. La moyenne géométrique du taux d'anticorps est également utilisée (Goodwin et al., 2006). Le taux d'anticorps n'est par ailleurs pas automatiquement corrélé à la protection clinique (Govaert et al., 1994; Goodwin et al., 2006). La protection anti-influenza dépend en effet de façon prépondérante de la l'immunité cellulaire et le dosage des anticorps n'est probablement pas adéquat pour évaluer la réponse immunitaire, particulièrement chez la personne âgée (Trzonkowski et al., 2009). Mesurer des marqueurs de la réponse lymphocytaire T permettrait de mieux évaluer la réponse vaccinale (McElhaney et al., 2006).

L'IL-6 et l'IGF-1 sont des molécules pléiotropes qui ont toutes deux des implications dans la réaction immunitaire. Nos collègues du Centre d'Immunologie de Liège ont démontré dans une recherche complémentaire que l'activité thymique était modulée par l'axe somatotrope (Morrhaye et al., 2009). Ces marqueurs, ainsi que d'autres qui ont été analysés

au CIL pourraient être utilisés pour évaluer la capacité de réponse du système immunitaire chez des patients âgés. Il est envisageable de développer des stratégies pour améliorer la réponse vaccinale sur base des pistes ouvertes par cette recherche.

Collaborations interdisciplinaires

Les collaborations établies avec les centres de recherches partenaires sont amenées à se poursuivre et s'étendre dans le cadre de projets institutionnels (*Namur Research Institute for Life Sciences*, NARILIS). L'appui du service de gériatrie des Cliniques Universitaires Mont-Godinne a été sollicité pour l'étude MARKAGE (projet européen dans le cadre du septième programme cadre), dont l'équipe d'Olivier Toussaint est un des partenaires.

Identifier les domaines de recherche en biogérontologie prioritaires pour les prochaines années est un des objectifs de WhyWeAge (projet européen dans le cadre du 7^{ème} programme cadre), dont nous sommes membres. Pour atteindre cet objectif, 10 workshops seront organisés en 2009-2010, dont l'un sous notre responsabilité ("Clinical biogerontological research : *How to bridge the gap between geriatric medicine and biological research on ageing? Conceptual, methodological and bioethical considerations* ") du 15 au 17/01/2010. Le but final de ce projet est d'informer les décideurs politiques des pistes de recherche prioritaires, en vue d'appel à projets ultérieurs, en proposant des critères objectifs de sélection des projets.

6.5. Conclusions

Dans cette thèse, nous avons étudié les correspondants biologiques de la fragilité chez les patients âgés hospitalisés. La fragilité identifie les patients âgés à risque d'événements de santé défavorables (déclin fonctionnel, institutionnalisation, syndromes gériatriques, hospitalisations, décès). Cependant, les critères de fragilité dont nous disposons ne s'appliquent pas aux patients hospitalisés. La première étape de ce travail a donc consisté à proposer une définition opérationnelle de la fragilité dans ce contexte et nous avons choisi de l'appréhender par le risque de déclin fonctionnel secondaire à l'hospitalisation. Ce risque peut être évalué de façon précoce après l'admission par différents outils, basés sur une évaluation clinique, dont les performances prédictives sont néanmoins limitées. Dans une deuxième étape, nous avons alors utilisé l'approche biologique de la fragilité à titre pronostique.

Nos résultats montrent que l'adjonction de biomarqueurs (IL-6, IGF-1) à ces outils cliniques permet de mieux calibrer les niveaux de risque (la fragilité) et procure une amélioration discrète de la prédiction du risque de déclin fonctionnel. Ces observations demandent à être confirmées dans une cohorte de validation qui soit représentative des patients âgés hospitalisés via les urgences. L'évolution dynamique de ces marqueurs en cours de séjour n'est pas pertinente pour dépister rapidement les patients fragiles. Par contre, cette dimension a des intérêts pour identifier des voies physio-pathologiques altérées chez les patients fragiles, ce qui permet alors de concevoir des interventions thérapeutiques.

La stratégie de dépistage des patients fragiles lors de leur admission à l'hôpital est une préoccupation très actuelle des services de gériatrie et nécessite d'être validée. L'approche biologique et physio-pathologique de la fragilité représente une piste d'amélioration potentielle de ce dépistage. Ce travail ouvre des perspectives de collaborations plus étendues dans le domaine de la recherche biogérontologique. La fragilité reste cependant un équilibre impliquant des domaines physiques mais également psychologiques et sociaux qui ne peuvent être effacés par une approche purement physiologique.

Références

- Abellan Van Kan, A., Rolland, Y., Bergman, H., Morley, J.E., Kritchevsky, S.B. and Vellas, B. (2008) The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging* 12, 29-37.
- Ahmed, N., Mandel, R. and Fain, M.J. (2007) Frailty: an emerging geriatric syndrome. *Am J Med* 120, 748-53.
- Alley, D.E., Crimmins, E., Bandeen-Roche, K., Guralnik, J. and Ferrucci, L. (2007) Three-Year Change in Inflammatory Markers in Elderly People and Mortality: The Invecchiare in Chianti Study. *J Am Geriatr Soc* 55, 1801-1807.
- Alonso-Martínez, J.L., Llorente-Diez, B., Echegaray-Agara, M., Olaz-Preciado, F., Urbieta-Echezarreta, M. and González-Arencibia, C. (2002) C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Failure* 4, 331-336.
- Amici, A., Baratta, A., Linguanti, A., Giudice, G., Servello, A., Scalise, C. et al. (2008) The Marigliano-Cacciafesta polypathological scale: A tool for assessing fragility. *Arch Gerontol Geriatr* 46, 327-334.
- Anpalahan, M. and Gibson, S.J. (2008) Geriatric syndromes as predictors of adverse outcomes of hospitalization. *Intern Med J* 38, 1623.
- Aspinall, R., Del Giudice, G., Effros, R.B., Grubeck-Loebenstein, B. and Sambhara, S. (2007) Challenges for vaccination in the elderly. *Immun Ageing* 4, 9.
- Ballou, S.P., Lozanski, F.B., Hodder, S., Rzewnicki, D.L., Mion, L.C., Sipe, J.D. et al. (1996) Quantitative and qualitative alterations of acute-phase proteins in healthy elderly persons. *Age and Ageing* 25, 224-230.
- Bauer, J.M. and Sieber, C.C. (2008) Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Exp Gerontol* 43, 674-8.
- Bautmans, I., Njemini, R., De Backer, J., De Waele, E. and Mets, T. (2009) Surgery-Induced Inflammation in Relation to Age, Muscle Endurance, and Self-Perceived Fatigue. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.
- Bautmans, I., Njemini, R., Lambert, M., Demanet, C. and Mets, T. (2005) Circulating acute phase mediators and skeletal muscle performance in hospitalized geriatric patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60, 361-367.
- Baztan, J.J., Suarez-Garcia, F.M., Lopez-Arrieta, J., Rodriguez-Manas, L. and Rodriguez-Artalejo, F. (2009) Effectiveness of acute geriatric units on functional decline, living at home, and case fatality among older patients admitted to hospital for acute medical disorders: meta-analysis. *BMJ* 338, b50.
- Beloosesky, Y., Grinblat, J., Pirotsky, A., Weiss, A. and Hendel, D. (2004) Different C-reactive protein kinetics in post-operative hip-fractured geriatric patients with and without complications. *Gerontology* 50, 216-222.
- Bergman, H., Ferrucci, L., Guralnik, J., Hogan, D.B., Hummel, S., Karunanathan, S. et al. (2007) Frailty: An Emerging Research and Clinical Paradigm Issues and Controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62, 731-737.
- Borlon, C., Weemaels, G., Godard, P., Debacq-Chainiaux, F., Lemaire, P., Deroanne, C. et al. (2008) Expression profiling of senescent-associated genes in human dermis from young and old donors. Proof-of-concept study. *Biogerontology* 9, 197-208.

- Braes, T., Flamaing, J., Sterckx, W., Lipkens, P., Sabbe, M., de Rooij, S.E. et al. (2009a) Predicting the risk of functional decline in older patients admitted to the hospital: a comparison of three screening instruments. *Age and Ageing* 38, 600-3.
- Braes, T., Flamaing, J., Sterckx, W., Lipkens, P., Sabbe, M., de Rooij, S.E. et al. (2009b) Predicting the risk of functional decline in older patients admitted to the hospital: a comparison of three screening instruments. *Age Ageing* 38, 600-3.
- Brier, G.W. (1950) Verification of forecasts expressed in terms of probabilities. *Monthly Weather Review* 78, 1-3.
- Bruunsgaard, H., Andersen-Ranberg, K., Hjelmberg, J.B., Pedersen, B.K. and Jeune, B. (2003a) Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians. *Am J Med* 115, 278-283.
- Bruunsgaard, H., Ladelund, S., Pedersen, A., Schroll, M. and Jorgensen, T. (2003b) Predicting death from tumour necrosis facotr-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. *Clin Exp Immunol* 132, 24-31.
- Bruunsgaard, H. and Pedersen, B.K. (2003c) Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 23, 15-39.
- Bruunsgaard, H., Skinhoj, P., Qvist, J. and Pedersen, B.K. (1999) Elderly humans show prolonged in vivo inflammatory activity during pneumococcal infections. *J Infect Dis* 180, 551-554.
- Burgess, W., Liu, Q., Zhou, J., Tang, Q., Ozawa, A., VanHoy, R. et al. (1999) The immune-endocrine loop during aging: role of growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Neuroimmunomodulation* 6, 56-68.
- Cappola, A.R., Bandeen-Roche, K., Wand, G.S., Volpato, S. and Fried, L.P. (2001) Association of IGF-I levels with muscle strength and mobility in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 4139-4146.
- Cappola, A.R., Xue, Q.L., Ferrucci, L., Guralnik, J.M., Volpato, S. and Fried, L.P. (2003) Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 2019-2025.
- Carlson, J.E., Zocchi, K.A., Bettencourt, D.M., Gambrel, M.L., Freeman, J.L., Zhang, D. et al. (1998) Measuring frailty in the hospitalized elderly: concept of functional homeostasis. *Am J Phys Med Rehab* 77, 252-257.
- Castle, S., Uyemura, K., Fulop, T., Hirokawa, K. and Makinodan, T. (2006) A Need to Study the Immune Status of Frail Older Adults. *Immunity & Ageing* 3, 1.
- Castle, S.C., Uyemura, K. and Makinodan, T. (2001) The SENIEUR Protocol after 16 years: a need for a paradigm shift? *Mech Ageing Dev* 122, 127-130.
- Cawthon, R.M. (2002) Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res* 30, e47.
- Cesari, M., Kritchevsky, S.B., Penninx, B.W., Nicklas, B.J., Simonsick, E.M., Newman, A.B. et al. (2005) Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people--results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 53, 1675-1680.
- Cesari, M., Penninx, B.W., Pahor, M., Lauretani, F., Corsi, A.M., Rhys, W.G. et al. (2004) Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59, 242-248.
- Chew, D.P., Bhatt, D.L., Robbins, M.A., Penn, M.S., Schneider, J.P., Lauer, M.S. et al. (2001) Incremental Prognostic Value of Elevated Baseline C-Reactive Protein Among Established Markers of Risk in Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 104, 992-997.

- Chin, A.P., Dekker, J.M., Feskens, E.J., Schouten, E.G. and Kromhout, D. (1999) How to select a frail elderly population? A comparison of three working definitions. *J Clin Epidemiol* 52, 1015-1021.
- Cohen, H.J., Harris, T. and Pieper, C.F. (2003) Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med* 114, 180-187.
- Colbert, L.H., Visser, M., Simonsick, E.M., Tracy, R.P., Newman, A.B., Kritchevsky, S.B. et al. (2004) Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 52, 1098-1104.
- Cornette, P. (2005) Identification précoce des patients âgés à risque de déclin fonctionnel après un épisode d'hospitalisation. Elaboration d'un instrument de mesure.
- Cornette, P., Swine, C., Malhomme, B., Gillet, J.-B., Meert, P. and D'Hoore, W. (2006) Early evaluation of the risk of functional decline following hospitalization of older patients: development of a predictive tool. *Eur J Public Health* 16, 203-208.
- Covinsky, K.E., Martin, G.E., Beyth, R.J., Justice, A.C., Sehgal, A.R. and Landefeld, C.S. (1999) The relationship between clinical assessments of nutritional status and adverse outcomes in older hospitalized medical patients. *J Am Geriatr Soc* 47, 532-8.
- Dasgupta, M., Rolfson, D.B., Stolee, P., Borrie, M.J. and Speechley, M. (2009) Frailty is associated with postoperative complications in older adults with medical problems. *Arch Gerontol Geriatr* 48, 78-83.
- De Groot, V., Beckerman, H., Lankhorst, G.J. and Bouter, L.M. (2003) How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 56, 221-229.
- De Martinis, M., Franceschi, C., Monti, D. and Ginaldi, L. (2006) Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol* 80, 219-227.
- de Saint-Hubert, M. and Swine, C. (2007) Evolving definitions of frailty. *Aging Health* 3, 589-593.
- Debacq-Chainiaux, F., Pascal, T., Boilan, E., Bastin, C., Bauwens, E. and Toussaint, O. (2008) Screening of senescence-associated genes with specific DNA array reveals the role of IGFBP-3 in premature senescence of human diploid fibroblasts. *Free Radical Biol Med* 44, 1817-32.
- Delafontaine, p.B., M; Song, YH (2005) Mechanism of cardiac hypertrophy and the developement of heart failure. In Houston MS, H.M.F.E. (ed.), *IGF and Nutrition in Heath and Disease*, Humana Press Inc., Totowa, NJ, pp. 311-329.
- Denkinger, M.D., Coll-Planas, L., Jamour, M. and Nikolaus, T. (2007) The Assessment of Physical Activity in Inpatient Rehabilitation-An Important Aspect of the Identification of Failty in Hospitalized Older People. *J Am Geriatr Soc* 55, 967-968.
- Douek, D.C., McFarland, R.D., Keiser, P.H., Gage, E.A., Massey, J.M., Haynes, B.F. et al. (1998) Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature* 396, 690-5.
- El Solh, A., Pineda, L., Bouquin, P. and Mankowski, C. (2006) Determinants of short and long term functional recovery after hospitalization for community-acquired pneumonia in the elderly: role of inflammatory markers. *BMC Geriatrics* 6, 12.
- Ensrud, K.E., Ewing, S.K., Taylor, B.C., Fink, H.A., Cawthon, P.M., Stone, K.L. et al. (2008) Comparison of 2 Frailty Indexes for Prediction of Falls, Disability, Fractures, and Death in Older Women. *Arch Intern Med* 168, 382-389.
- Ershler, W.B. and Keller, E.T. (2000) Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 51, 245-270.

- Fairhall, N., Aggar, C., Kurrle, S.E., Sherrington, C., Lord, S., Lockwood, K. et al. (2008) Frailty Intervention Trial (FIT). *BMC Geriatr* 8, 27.
- Ferrucci, L., Cavazzini, C., Corsi, A., Bartali, B., Russo, C.R., Lauretani, F. et al. (2002a) Biomarkers of frailty in older persons. *J Endocrinol Invest* 25, 10-15.
- Ferrucci, L., Corsi, A., Lauretani, F., Bandinelli, S., Bartali, B., Taub, D.D. et al. (2005) The origins of age-related proinflammatory state. *Blood* 105, 2294-2299.
- Ferrucci, L., Giallauria, F. and Schlessinger, D. (2008) Mapping the road to resilience: Novel math for the study of frailty. *Mechanisms of Ageing and Development* 129, 677-679.
- Ferrucci, L., Guralnik, J.M., Cavazzini, C., Bandinelli, S., Lauretani, F., Bartali, B. et al. (2003) The frailty syndrome: a critical issue in geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 46, 127-137.
- Ferrucci, L., Harris, T.B., Guralnik, J.M., Tracy, R.P., Corti, M.C., Cohen, H.J. et al. (1999) Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc* 47, 639-646.
- Ferrucci, L., Maggio, M., Ceda, G.P., Beghi, C., Valenti, G. and De, C.G. (2006) Acute postoperative frailty. *J Am Coll Surg* 203, 134-135.
- Ferrucci, L., Penninx, B.W., Volpato, S., Harris, T.B., Bandeen-Roche, K., Balfour, J. et al. (2002b) Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc* 50, 1947-1954.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. and McHugh, P.R. (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189-98.
- Formiga, F., Acebes, G., Alia, P., Blancas, D., Pujol, R. and Navarro, M.A. (2003) Serum insulin-like growth factor levels do not predict functional recovery after hospitalization in nonagenarian patients. *Hormone Research* 59, 249-53.
- Franceschi, C., Bonafe, M., Valensin, S., Olivieri, F., De, L.M., Ottaviani, E. et al. (2000a) Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N.Y.Acad.Sci.* 908, 244-254.
- Franceschi, C., Bonafe, M., Valensin, S., Olivieri, F., De, L.M., Ottaviani, E. et al. (2000b) Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci* 908, 244-254.
- Fried, L.P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J.D. and Anderson, G. (2004) Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59, 255-263.
- Fried, L.P., Tangen, C.M., Walston, J., Newman, A.B., Hirsch, C., Gottdiener, J. et al. (2001) Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56, M146-M156.
- Fried, L.P., Walston, J. and Hazzard, W.R. (1999) Frailty and failure to thrive. In, *Principles of geriatric medicine and gerontology*, pp. 1387-1402.
- Geenen, V., Poulin, J.F., Dion, M.L., Martens, H., Castermans, E., Hansenne, I. et al. (2003) Quantification of T cell receptor rearrangement excision circles to estimate thymic function: an important new tool for endocrine-immune physiology. *J Endocrinol* 176, 305-11.
- Geffken, D.F., Cushman, M., Burke, G.L., Polak, J.F., Sakkinen, P.A. and Tracy, R.P. (2001) Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol* 153, 242-250.
- Gill, T.M., Gahbauer, E.A., Allore, H.G. and Han, L. (2006) Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med* 166, 418-423.

- Goodwin, K., Viboud, C. and Simonsen, L. (2006) Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 24, 1159-69.
- Govaert, T.M., Thijs, C.T., Masurel, N., Sprenger, M.J., Dinant, G.J. and Knottnerus, J.A. (1994) The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Jama* 272, 1661-5.
- Gray, L.C., Bernabei, R., Berg, K., Finne-Soveri, H., Fries, B.E., Hirdes, J.P. et al. (2008) Standardizing assessment of elderly people in acute care: the interRAI Acute Care instrument. *J Am Geriatr Soc* 56, 536-41.
- Hamerman, D. (1999) Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med* 130, 945-950.
- Hanley, J.A. and McNeil, B.J. (1983) A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 148, 839-43.
- Harris, T.B., Ferrucci, L., Tracy, R.P., Corti, M.C., Wacholder, S., Ettinger, W.H., Jr. et al. (1999) Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 106, 506-512.
- High, K. (2007) Immunizations in older adults. *Clin Geriatr Med* 23, 669-85, viii-ix.
- Hogan, D.B., MacKnight, C. and Bergman, H. (2003) Models, definitions, and criteria of frailty. *Aging Clin Exper Res* 15, 1-29.
- Hosmer, D. and Lemeshow, S. (1989) Applied logistic regression. In, John Wiley and sons, Inc., New York, pp. 140-145.
- Houston, M. (2005) The insulin-like growth factors and assessment of nutritional status. In Houston MS, H.M.F.E. (ed.), *IGF and Nutrition in Health and Disease*, Human Press Inc., Totowa, NJ, pp. 75-103.
- Hubbard, R.E., O'Mahony, M.S. and Woodhouse, K.W. (2009) Characterising frailty in the clinical setting--a comparison of different approaches. *Age Ageing* 38, 115-9.
- Inouye, S.K., Peduzzi, P.N., Robison, J.T., Hughes, J.S., Horwitz, R.I. and Concato, J. (1998) Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *JAMA* 279, 1187-1193.
- Inouye, S.K., Studenski, S., Tinetti, M.E. and Kuchel, G.A. (2007) Geriatric Syndromes: Clinical, Research, and Policy Implications of a Core Geriatric Concept. *J Am Geriatr Soc* 55, 780-791.
- Inouye, S.K., Wagner, D.R., Acampora, D., Horwitz, R.I., Cooney, L.M., Jr., Hurst, L.D. et al. (1993) A predictive index for functional decline in hospitalized elderly medical patients. *Journal of General Internal Medicine* 8, 645-652.
- Jones, D.M., Song, X. and Rockwood, K. (2004) Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc* 52, 1929-1933.
- Kaplan, R.C., Fitzpatrick, A.L., Pollak, M.N., Gardner, J.P., Jenny, N.S., McGinn, A.P. et al. (2009) Insulin-Like Growth Factors and Leukocyte Telomere Length: The Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64A, 1103-1106.
- Katz, S., Ford, A.B., Moskowitz, R.W., Jackson, B.A. and Jaffe, M.W. (1963) Studies of Illness in the Aged. the Index of Adl: a Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA* 185, 914-9.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Preacher, K.J., MacCallum, R.C., Atkinson, C., Malarkey, W.B. and Glaser, R. (2003) Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 9090-9095.
- Kirkwood, T.B. and Austad, S.N. (2000) Why do we age? *Nature* 408, 233-8.

- Krabbe, K.S., Pedersen, M. and Bruunsgaard, H. (2004) Inflammatory mediators in the elderly. *Exper Gerontol* 39, 687-699.
- Krishnaraj, R., Zaks, A. and Unterman, T. (1998) Relationship between plasma IGF-I levels, in vitro correlates of immunity, and human senescence. *Clin Immunol Immunopathol* 88, 264-70.
- Lachs, M.S., Feinstein, A.R., Cooney, L.M., Jr., Drickamer, M.A., Marottoli, R.A., Pannill, F.C. et al. (1990) A simple procedure for general screening for functional disability in elderly patients. *Ann Intern Med* 112, 699-706.
- Lang, C. and Frost, R. (2005) Effect of insulin-like growth factor proteins on skeletal muscle protein metabolism during normal and catabolic conditions. In Houston MS, H.M.F.E. (ed.), *IGF and Nutrition in Health and Diseases*, Humana Press Inc., Totowa, NJ, pp. 193-209.
- Lawton, M.P. and Brody, E.M. (1969) Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9, 179-186.
- Lekander, M., Elofsson, S., Neve, I.M., Hansson, L.O. and Unden, A.L. (2004) Self-rated health is related to levels of circulating cytokines. *Psychosomatic Medicine* 66, 559-563.
- Leng, S., Chaves, P., Koenig, K. and Walston, J. (2002) Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 50, 1268-1271.
- Leng, S.X., Xue, Q.L., Tian, J., Walston, J.D. and Fried, L.P. (2007) Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc* 55, 864-71.
- Lewitt, M.H., K; (2005) The insulin growth factor system and nutrition in adulthood and aging. In Houston MS, H.M.F.E. (ed.), *IGF and Nutrition in Health and Disease*, Humana Press Inc., Totowa, NJ, pp. 157-174.
- Ligthart, G.J., Corberand, J.X., Fournier, C., Galanaud, P., Hijmans, W., Kennes, B. et al. (1984) Admission criteria for immunogerontological studies in man: the SENIEUR protocol. *Mechanisms of Ageing and Development* 28, 47-55.
- Linn, B.S., Linn, M.W. and Gurel, L. (1968) Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 16, 622-626.
- Lipsitz, L.A. (2002) Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57, B115-B125.
- Maes, O.C., Schipper, H.M., Chertkow, H.M. and Wang, E. (2009) Methodology for discovery of Alzheimer's disease blood-based biomarkers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64, 636-45.
- Maggio, M., Guralnik, J.M., Longo, D.L. and Ferrucci, L. (2006) Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61, 575-584.
- Marengoni, A., Rizzuto, D., Wang, H.X., Winblad, B. and Fratiglioni, L. (2009) Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. *J Am Geriatr Soc* 57, 225-30.
- Martin, F.C. and Brighton, P. (2008) Frailty: different tools for different purposes? *Age Ageing* 37, 129-31.
- McCusker, J., Bellavance, F., Cardin, S., Trepanier, S., Verdon, J. and Ardman, O. (1999a) Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit: the ISAR screening tool. *Journal of the American Geriatrics Society* 47, 1229-1237.
- McCusker, J., Bellavance, F., Cardin, S., Trepanier, S., Verdon, J. and Ardman, O. (1999b) Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit: the ISAR screening tool. *J Am Geriatr Soc* 47, 1229-1237.
- McElhaney, J.E., Xie, D., Hager, W.D., Barry, M.B., Wang, Y., Kleppinger, A. et al. (2006) T cell responses are better correlates of vaccine protection in the elderly. *J Immunol* 176, 6333-9.

- Meldon, S.W., Mion, L.C., Palmer, R.M., Drew, B.L., Connor, J.T., Lewicki, L.J. et al. (2003) A Brief Risk-stratification Tool to Predict Repeat Emergency Department Visits and Hospitalizations in Older Patients Discharged from the Emergency Department. *Acad Emerg Med* 10, 224-232.
- Miller, M.D., Paradis, C.F., Houck, P.R., Mazumdar, S., Stack, J.A., Rifai, A.H. et al. (1992a) Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Research* 41, 237-248.
- Miller, M.D., Paradis, C.F., Houck, P.R., Mazumdar, S., Stack, J.A., Rifai, A.H. et al. (1992b) Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* 41, 237-248.
- Mitnitski, A.B., Mogilner, A.J., MacKnight, C. and Rockwood, K. (2002) The mortality rate as a function of accumulated deficits in a frailty index. *Mech Ageing Dev* 123, 1457-1460.
- Morrhaye, G., Kermani, H., Legros, J.J., Baron, F., Beguin, Y., Moutschen, M. et al. (2009) Impact of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement upon thymus function in adult patients. *PLoS ONE* 4, e5668.
- Narain, P., Rubenstein, L.Z., Wieland, G.D., Rosbrook, B., Strome, L.S., Pietruszka, F. et al. (1988) Predictors of immediate and 6-month outcomes in hospitalized elderly patients. The importance of functional status. *Journal of the American Geriatrics Society* 36, 775-83.
- Newman, A.B., Gottdiener, J.S., McBurnie, M.A., Hirsch, C.H., Kop, W.J., Tracy, R. et al. (2001) Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56, M158-M166.
- Papadakis, M.A., Grady, D., Tierney, M.J., Black, D., Wells, L. and Grunfeld, C. (1995) Insulin-like growth factor 1 and functional status in healthy older men. *J Am Geriatr Soc* 43, 1350-1355.
- Parmelee, P.A., Thuras, P.D., Katz, I.R. and Lawton, M.P. (1995) Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc* 43, 130-137.
- Pawelec, G., Akbar, A., Caruso, C., Effros, R., Grubeck-Loebenstien, B. and Wikby, A. (2004) Is immunosenescence infectious? *Trends Immunol* 25, 406-410.
- Pawelec, G. and Larbi, A. (2008) Immunity and ageing in man: Annual Review 2006/2007. *Exp Gerontol* 43, 34-8.
- Pel Littel, R.E., Schuurmans, M.J., Emmelot Vonk, M.H. and Verhaar, H.J. (2009) Frailty: defining and measuring of a concept. *J Nutr Health Aging* 13, 390-4.
- Penninx, B.W., Kritchevsky, S.B., Newman, A.B., Nicklas, B.J., Simonsick, E.M., Rubin, S. et al. (2004) Inflammatory markers and incident mobility limitation in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 52, 1105-1113.
- Phillips, B.B., C; Sacket, D; Badenoch, DF; Straus, S; Haynes, B; Dawes, M; (2001) Oxford Centre for Evidence-based medicine Levels of Evidence, <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- Purser, J.L., Kuchibhatla, M.N., Fillenbaum, G.G., Harding, T., Peterson, E.D. and Alexander, K.P. (2006) Identifying Frailty in Hospitalized Older Adults with Significant Coronary Artery Disease. *J Am Geriatr Soc* 54, 1674-1681.
- Puts, M.T., Lips, P. and Deeg, D.J. (2005a) Sex differences in the risk of frailty for mortality independent of disability and chronic diseases. *J Am Geriatr Soc* 53, 40-47.
- Puts, M.T., Lips, P. and Deeg, D.J. (2005b) Static and dynamic measures of frailty predicted decline in performance-based and self-reported physical functioning. *J Clin Epidemiol* 58, 1188-1198.

- Puts, M.T., Visser, M., Twisk, J.W., Deeg, D.J. and Lips, P. (2005c) Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol* 63, 403-411.
- Ravaglia, G., Forti, P., Lucicesare, A., Pisacane, N., Rietti, E. and Patterson, C. (2008) Development of an easy prognostic score for frailty outcomes in the aged. *Age Ageing* 37, 161-166.
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Brunetti, N., Martelli, M., Talerico, T. et al. (2004) Peripheral blood markers of inflammation and functional impairment in elderly community-dwellers. *Exper Gerontol* 39, 1415-1422.
- Redelmeier, D.A. and Lustig, A.J. (2001) Prognostic Indices in Clinical Practice. *JAMA* 285, 3024-3025.
- Reuben, D.B., Cheh, A.I., Harris, T.B., Ferrucci, L., Rowe, J.W., Tracy, R.P. et al. (2002) Peripheral blood markers of inflammation predict mortality and functional decline in high-functioning community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* 50, 638-644.
- Reuben, D.B., Ix, J.H., Greendale, G.A. and Seeman, T.E. (1999) The predictive value of combined hypoalbuminemia and hypocholesterolemia in high functioning community-dwelling older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Am Geriatr Soc* 47, 402-406.
- Rockwood, K. (2005) What would make a definition of frailty successful? *Age and Ageing* 34, 432-434.
- Rockwood, K., Andrew, M. and Mitnitski, A. (2007a) A Comparison of Two Approaches to Measuring Frailty in Elderly People. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62, 738-743.
- Rockwood, K., Hogan, D.B. and MacKnight, C. (2000) Conceptualisation and measurement of frailty in elderly people. *Drugs Aging* 17, 295-302.
- Rockwood, K. and Mitnitski, A. (2007b) Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62, 722-7.
- Rockwood, K., Stadnyk, K., MacKnight, C., McDowell, I., Hebert, R. and Hogan, D.B. (1999) A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 353, 205-206.
- Rolfson, D.B., Majumdar, S.R., Tsuyuki, R.T., Tahir, A. and Rockwood, K. (2006) Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*.
- Roubenoff, R., Parise, H., Payette, H.A., Abad, L.W., D'Agostino, R., Jacques, P.F. et al. (2003) Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study. *Am J Med* 115, 429-435.
- Rozzini, R., Frisoni, G.B., Franzoni, S. and Trabucchi, M. (2000) Change in functional status during hospitalization in older adults: a geriatric concept of frailty. *J Am Geriatr Soc* 48, 1024-5.
- Rozzini, R., Sabatini, T., Cassinadri, A., Boffelli, S., Ferri, M., Barbisoni, P. et al. (2005) Relationship between functional loss before hospital admission and mortality in elderly persons with medical illness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60, 1180-1183.
- Rubenstein, L.Z., Harker, J.O., Salva, A., Guigoz, Y. and Vellas, B. (2001) Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56, M366-372.
- Sager, M.A., Franke, T., Inouye, S.K., Landefeld, C.S., Morgan, T.M., Rudberg, M.A. et al. (1996a) Functional outcomes of acute medical illness and hospitalization in older persons. *Arch Intern Med* 156, 645-52.
- Sager, M.A., Rudberg, M.A., Jalaluddin, M., Franke, T., Inouye, S.K., Landefeld, C.S. et al. (1996b) Hospital admission risk profile (HARP): identifying older patients at risk for functional decline following acute medical illness and hospitalization. *Journal of the American Geriatrics Society* 44, 251-257.

- Sager, M.A., Rudberg, M.A., Jalaluddin, M., Franke, T., Inouye, S.K., Landefeld, C.S. et al. (1996c) Hospital admission risk profile (HARP): identifying older patients at risk for functional decline following acute medical illness and hospitalization. *J Am Geriatr Soc* 44, 251-257.
- Saliba, D., Elliott, M., Rubenstein, L.Z., Solomon, D.H., Young, R.T., Kamberg, C.J. et al. (2001) The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 49, 1691-1699.
- Saltvedt, I., Saltnes, T., Mo, E.S., Fayers, P., Kaasa, S. and Sletvold, O. (2004) Acute geriatric intervention increases the number of patients able to live at home. A prospective randomized study. *Aging Clin Exp Res* 16, 300-6.
- Salvi, F., Miller, M.D., Grilli, A., Giorgi, R., Towers, A.L., Morichi, V. et al. (2008) A Manual of Guidelines to Score the Modified Cumulative Illness Rating Scale and Its Validation in Acute Hospitalized Elderly Patients. *J Am Geriatr Soc*.
- Satish, S., Winograd, C.H., Chavez, C. and Bloch, D.A. (1996) Geriatric targeting criteria as predictors of survival and health care utilization. *J Am Geriatr Soc* 44, 914-21.
- Schaap, L.A., Pluijm, S.M.F., Deeg, D.J.H. and Visser, M. (2006) Inflammatory Markers and Loss of Muscle Mass (Sarcopenia) and Strength. *Am J Med* 119, 526-526.
- Sesmi, G., Biller, B., Llevadot, J., Hayden, D., Hanson, G., Rifai, N. et al. (2000) Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled study. *Arch Intern Med* 133, 111-122.
- Shi, L., Reid, L.H., Jones, W.D., Shippy, R., Warrington, J.A., Baker, S.C. et al. (2006) The MicroArray Quality Control (MAQC) project shows inter- and intraplatform reproducibility of gene expression measurements. *Nat Biotechnol* 24, 1151-61.
- Sleiman, I., Rozzini, R., Barbisoni, P., Morandi, A., Ricci, A., Giordano, A. et al. (2009) Functional trajectories during hospitalization: a prognostic sign for elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64, 659-63.
- Speechley, M. and Tinetti, M. (1991) Falls and injuries in frail and vigorous community elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 39, 46-52.
- Stookey, J.D., Purser, J.L., Pieper, C.F. and Cohen, H.J. (2004) Plasma hypertonicity: another marker of frailty? *J Am Geriatr Soc* 52, 1313-1320.
- Strandberg, T.E. and Pitkala, K.H. (2007) Frailty in elderly people. *Lancet* 369, 1328-1329.
- Streiner, D.L., Norman, G.R. and Oxford University, P. (1995) Health measurements scales; a practice guide to their development and use. Oxford University Press, Oxford.
- Stuck, A.E., Siu, A.L., Wieland, G.D., Adams, J. and Rubenstein, L.Z. (1993) Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet* 342, 1032-6.
- Studenski, S., Hayes, R.P., Lebowitz, R.Q., Bode, R., Lavery, L., Walston, J. et al. (2004) Clinical Global Impression of Change in Physical Frailty: Development of a Measure Based on Clinical Judgment. *J Am Geriatr Soc* 52, 1560-1566.
- Sutton, M., Grimmer-Somers, K. and Jeffries, L. (2008) Screening tools to identify hospitalised elderly patients at risk of functional decline: a systematic review. *Int J Clin Pract* 62, 1900-9.
- Syddall, H., Cooper, C., Martin, F., Briggs, R. and Aihie, S.A. (2003) Is grip strength a useful single marker of frailty? *Age and Ageing* 32, 650-656.

- Taaffe, D.R., Harris, T.B., Ferrucci, L., Rowe, J. and Seeman, T.E. (2000) Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55, M709-M715.
- Thissen, J.-P.B., Véronique; Ketelslegers, J-M; Underwood, LE; (2005) Regulation of Insulin-Like Growth Factor-I by Nutrition. In Houston MS, H.M.F.E. (ed.), *IGF and Nutrition in Health and Disease*, Humana Press Inc., Totowa, NJ, pp. 25-52.
- Trzonkowski, P., Mysliwska, J., Pawelec, G. and Mysliwski, A. (2009) From bench to bedside and back: the SENIEUR Protocol and the efficacy of influenza vaccination in the elderly. *Biogerontology* 10, 83-94.
- van Iersel, M.B. and Rikkert, M.G. (2006) Frailty criteria give heterogeneous results when applied in clinical practice. *Journal of the American Geriatrics Society* 54, 728-729.
- Vandewoude, M.F., Geerts, C.A., d'Hooghe, A.H. and Paridaens, K.M. (2006) [A screening tool to identify older people at risk of adverse health outcomes at the time of hospital admission]. *Tijdschrift Gerontol Geriatr* 37, 203-9.
- Vanpee, D., Swine, C., Vandenbossche, P. and Gillet, J.B. (2001) Epidemiological profile of geriatric patients admitted to the emergency department of a university hospital localized in a rural area. *Eur J Emerg Med* 8, 301-4.
- Walston, J., Hadley, E.C., Ferrucci, L., Guralnik, J.M., Newman, A.B., Studenski, S.A. et al. (2006) 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* 54, 991-1001.
- Whitson, H.E., Purser, J.L. and Cohen, H.J. (2007) Frailty Thy Name Is ... Phrailty? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62, 728-730.
- Wikby, A., Maxson, P., Olsson, J., Johansson, B. and Ferguson, F.G. (1998) Changes in CD8 and CD4 lymphocyte subsets, T cell proliferation responses and non-survival in the very old: the Swedish longitudinal OCTO-immune study. *Mech Ageing Dev* 102, 187-98.
- Winograd, C.H., Gerety, M.B., Chung, M., Goldstein, M.K., Dominguez, F., Jr. and Vallone, R. (1991) Screening for frailty: criteria and predictors of outcomes. *Journal of the American Geriatrics Society* 39, 778-784.
- Wu, A.W., Damiano, A.M., Lynn, J., Alzola, C., Teno, J., Landefeld, C.S. et al. (1995) Predicting Future Functional Status for Seriously Ill Hospitalized Adults: The SUPPORT Prognostic Model. *Ann Intern Med* 122, 342-350.
- Wu, A.W., Yasui, Y., Alzola, C., Galanos, A.N., Tsevat, J., Phillips, R.S. et al. (2000) Predicting functional status outcomes in hospitalized patients aged 80 years and older. *J Am Geriatr Soc* 48, S6-15.

Annexes

Annexe 1 : Activités de la vie journalière (échelle de Katz)

Échelle de KATZ :				ADL: __ /24	
				ADL : __ / 6	
Critères	Cote	1	2	3	4
Se laver		Est capable de se laver complètement sans aide	A besoin d'une aide partielle pour se laver au-dessus ou au-dessous de la ceinture	A besoin d'une aide partielle pour se laver au-dessus et en dessous la ceinture	doit être entièrement aidé pour se laver tant au-dessus qu'au –dessous de la ceinture
S'habiller		Est capable de s'habiller et se déshabiller complètement sans aide	A besoin d'une aide partielle pour s'habiller au-dessus ou en dessous de la ceinture (sans tenir compte des lacets)	A besoin d'une aide partielle pour s'habiller tant au-dessus qu'en-dessous la ceinture	doit être entièrement aidé pour s'habiller tant au-dessus qu'au –dessous de la ceinture
Se déplacer		Est autonome pour le transfert et se déplace de façon entièrement indépendante sans aide mécanique ou d'un tiers	Est autonome pour le transfert et ses déinstitutionnalisations moyennant l'utilisation d'auxiliaire(s) mécanique(s)	a absolument besoin de l'aide d'un tiers pour au moins un des transferts et/ou ses déinstitutionnalisations	est grabataire ou en chaise et dépend des autres pour se déplacer
Aller à la toilette		Est capable aller seul à la toilette, de s'habiller ou De s'essuyer	A besoin d'aide pour 1 des 3 items : se déplacer ou s'habiller ou s'essuyer	A besoin d'aide pour 2 des 3 items : se déplacer et/ou s'habiller et/ou s'essuyer	A besoin d'aide pour les 3 items : se déplacer et s'habiller et s'essuyer
Continence		est continent pour les urines et les selles	est incontinent accidentellement pour les urines ou pour les selles (sonde vésicale ou anus artificiel compris)	est incontinent pour les urines (y compris les exercices de miction) ou les selles	est incontinent pour les urines et les selles
Manger		peut manger et boire seul	a besoin d'une aide préalable pour manger ou boire	a besoin d'une aide partielle pendant qu'il boit ou mange	totalement dépendant pour manger et boire

Cette échelle est d'abord cotée sur 24 (chaque item valant 1 à 4 points) ; puis recodée sur 6 (1 point pour la réalisation de l'activité de façon entièrement indépendante, 0 point si l'activité nécessite une aide).

Annexe 2 : Activités instrumentales de la vie journalière

Échelle de LAWTON :	IADL: __ / 7	
Capacités à utiliser le téléphone	Se sert du tél., cherche les numéros et les compose Compose quelques numéros bien connus Répond mais n'émet pas d'appel	1
	Ne se sert pas du téléphone	0
Courses	Assure seul ses courses	1
	Va seul dans les magasins pour de petits achats Doit être accompagné pour les courses Totalement incapable de faire les courses	0
Préparation des repas	Prévoit, prépare et se sert des repas équilibrés	1
	Prépare des repas équilibrés si on lui fournit les ingrédients Fait chauffer des repas et, mais ne peut maintenir un régime équilibré A besoin qu'on lui prépare et serve les repas	0
Travaux Ménagers	S'occupe de son intérieur avec une assistance occasionnelle Assume des petites tâches telles que faire son lit ou la vaisselle Assume de petites tâches, mais ne peut maintenir un niveau de propreté suffisant A besoin d'aide pour toutes les tâches ménagères	1
	Ne participe pas du tout aux travaux ménagers	0
Moyen de transport	Utilise seul les transports en commun ou conduit sa voiture Organise des voyages en taxi, mais n'utilise pas d'autres transports Utilise les transports en communs quand il est accompagné	1
	Voyages limités au taxi ou à la voiture, avec l'assistance d'un tiers Ne voyage pas du tout	0
Gestion des finances	Gère ses finances de façon indépendante (chèques, factures, banque, ...) Assure sa gestion, mais a besoin d'l aide pr les opérat° bancaires et gros achats	1
	Incapable de gérer l'argent	0
Gestion des médicaments	Est responsable du suivi de son traitement aux heures et aux doses correctes	1
	Assume si ses médicaments sont préparés à l'avance au bon dosage N'est pas capable d'assumer son traitement	0

Annexe 3 : Score de comorbidité (CIRS-G) (Linn et al, 1968; Miller et al, 1992)

<u>Maladies par systèmes et organes</u>	<u>Diagnostic</u>	<u>Score</u>
Cardiaques (cœur seulement)		
Vasculaires		
Hématopoïétiques		
Respiratoires		
Oculaires, ORL		
Digestives supérieures (OED)		
Intestinales		
Hépto-biliaires		
Rénales (reins seulement)		
Urinaires, génitales		
Musculaires, osseuses, cutanées		
Neurologiques (cerveau, moelle, nerfs)		
Psychiatriques		
Endocrines, métaboliques; intoxications ;		
	<i>Nombre de catégories ^a</i>	
	<i>Score global ^b</i>	
	<i>Index de sévérité (a/b)</i>	
	<i>Nombre de catégories ≥ stade 3</i>	
	<i>Nombre de catégories ≥ stade 4</i>	

0 : Pas de problème.

1 : Problème actuel léger ou ancien problème significatif.

2 : Incapacité ou morbidité modérée / requiert un traitement de première ligne.

3 : Incapacité significative sévère/constante / problèmes chroniques « incontrôlables ».

4 : Extrêmement sévère /traitement immédiat requis /défaillance d'organe terminale/fonction sévèrement altérée.

Annexe 4 : SHERPA (Score Hospitalier d'Evaluation du Risque de Perte d'Autonomie) (Cornette et al., 2006)

	Réponse	Points
Age	< 75 ans	0
	De 75 à 84 ans inclus	1,5
	> 84 ans	3
Chutes dans l'année écoulée	Oui	2
	Non	0
Se percevoir en mauvaise santé	Oui	1,5
	Non	0
Score sur l'échelle de Lawton	0-1-2	3
	3-4	2
	5	1
	6-7	0
Avoir un score au MMS < 15/21	Oui	2
	Non	0

Risque de déclin fonctionnel dans les trois mois suivant une hospitalisation pour maladie aiguë :

Pas de risque ou risque très faible	0-3 points
Risque faible	3,5-4,5 points
Risque intermédiaire	5-6 points
Risque élevé	> 6 points

Annexe 5 : Valeurs biologiques normales

Paramètres	Normales	Unité
CRP	<0.5	mg/dl
Hémoglobine	13.5-17.6 (Hô) 12.-15.8 (Fê)	g/dl
Leucocytes	3700-9500	nbr/microL
Lymphocytes	1000-3000	nbr/microL
Neutrophiles	2100-6300	nbr/microL
Fibrinogène	180-400	mg/dL
D-Dimères	<500	ng/mL
Urée	15-50	mg/dL
Cholestérol	<190	mg/dL
LDL-cholestérol	<115	mg/dL
HDL-cholestérol	>40	mg/dL
Triglycérides	<150	mg/dL
LDH	313-618	(UI/L)
Albumine	3700-5300	mg/dL
Préalbumine	21-41	mg/dL
Vitamine D	9-37.6	ng/mL
IL-6*	<8.5	pg/mL
TNF-α**	<20	pg/mL
IGF-1***	15-1100	ng/mL
IL-10	<2	pg/mL

* Normes proposées par la firme BioSource ; 94% des 34 sujets jeunes du groupe contrôle ont des valeurs inférieures à cette norme.

** Normes proposées par la firme BioSource ; 85% des 34 sujets jeunes du groupe contrôle ont des valeurs inférieures à cette norme.

***Variable selon l'âge et le sexe

Annexe 6 : Publications associées dans le cadre de SENEGENE

Nous avons collaboré à d'autres publications qui ont pu être menées à bien par les laboratoires de recherche partenaires.

- **Transcriptomic biomarkers of human ageing in peripheral blood mononuclear cell total RNA.** Duy Vo TK, Godard P, de Saint-Hubert M et al. *Experimental Gerontology* (in press) (IF 2008 : 3.3). L'abondance de mRNA de 148 gènes impliqués dans l'immunosénescence et la réponse cellulaire au stress a été étudiée parmi les groupes de référence de SENEGENE (participants jeunes et âgés en bonne santé). Seize transcripts différenciellement exprimés ont été identifiés. Les changements observés suggèrent une diminution de la capacité de réponse des lymphocytes T associée à une augmentation de potentiel de présentation de l'antigène.
- **Negative regulators of TLR4 pathways implicated in endotoxin tolerance of elderly.** Morrhaye G, de Saint-Hubert M, Thi Kim Duy Vo, et al. *Clinical Immunology* (Under revision) (IF 2008 : 3.6). La voie des Toll-like receptor 4 (TLR4), stimulée par les liposacharides, induit la libération de cytokines pro-inflammatoires importantes lors du sepsis. Cet article s'est penché sur les régulateurs potentiels de cette voie, qui ont été étudiés dans le sous-groupe des patients infectés et le groupe de référence des participants âgés en bonne santé. Chez les patients infectés, un phénomène de tolérance aux endotoxines se produit en se manifestant par une production in vitro moins importante de cytokines inflammatoires (IL-6, TNF- α , IFN- γ ainsi que l'IL-17). Pour comprendre ce phénomène, une comparaison entre deux populations (sujets sains âgés (>75ans) et patients âgés atteints d'une infection) a été réalisée en s'intéressant aux divers éléments de la voie de signalisation du récepteur menant à la transcription de celles-ci (récepteur au LPS : TLR4). Nous montrons que dans une population âgée, la tolérance aux endotoxines dépend de l'inhibition de la voie de signalisation du TLR4 par des régulateurs négatifs (IRAK-M, SOCS-1 and SOCS-3).
- **Transcriptional signature of acute event from peripheral blood mononuclear cells in aged infection patients.** Thi Kim Duy Vo, Patrice Godard, Marie de Saint-Hubert, Gabriel Morrhaye, Emilie Bauwens, Florence Debaq-Chainiaux, Youri Glupczynski, Christian Swine, Vincent Geenen, Henri J Martens, Olivier Toussaint. Etude du transcript obtenu à partir des PBMC des patients infectés, à la phase aiguë.

