

## **RAPPORT**

### **Importance du concept de FRAGILITÉ pour détecter et prévenir les dépendances «évitable» au cours du vieillissement**

*Importance of the frailty concept to detect and prevent avoidable functional dependency during ageing*

**MOTS-CLÉS : VIEILLISSEMENT, PRÉVENTION, SARCOPÉNIE, FRAGILITÉ, PERTE D'AUTONOMIE.**

**KEY-WORDS: AGING, PREVENTION, SARCOPENIA, FRAILTY, FUNCTIONAL DEPENDENCY.**

Jean-Pierre MICHEL\*

Au nom des membres\* de la Commission XIII : Daniel Bontoux, Claude-Henri Chouard, Jean Dubousset, Jean-Louis Dufier, Jean-Jacques Hauw, Bernard Lechevallier, François Legent, Jean-Pierre Michel, Denys Pellerin, Pierre Ronco, Georges Serratrice, Patrice Tran Ba Huy, Paul Vert (Président), Annie Barois, Gérard Bréart, Jean-François Cordier, Régis Gonthier (Secrétaire), Bernard Laurent, Alain Privat, Claude Rossignol, Jean Tamraz et Jean-Marc Vital.

Personnalités auditionnées : Philippe Bouchard\*, Marie-Germaine Bousser\*, Régis Gonthier\*, Etienne Hirsch (Institut du Cerveau de la Pitié-Salpêtrière), Martin Holzenberger (INSERM UMR 938, Saint-Antoine Hospital, and University Pierre and Marie Curie), Jean-Pierre Michel\*, Philippe Perrin (Unité de Formation et de Recherche en Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives, Université Henri Poincaré-Nancy 1), Pierre Rabichon (CHU Montpellier), Jean-Paul Tillement\*, Patrice Tran Ba Huy\* et Bruno Vellas\*.

Le rapporteur déclare avoir des liens avec Abbott Nutrition, Danone, Edward Valves, Enzymotec, Fresenius, Merck, Nestlé, Newron, Nutricia, Pfizer vaccines, Sanofi Pasteur Mérieux.

Les membres de la commission déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu du rapport.

\*Membres de l'Académie Nationale de Médecine

## **RÉSUMÉ**

*L'actualité du thème de la fragilité s'explique par le vieillissement de la population française qui devrait compter en 2060, 73,6 millions d'habitants dont 32% de plus de 60 ans. Ce vieillissement de la population s'associe à une pandémie de maladies chroniques et d'incapacités fonctionnelles. Les coûts de la dépendance liée à l'âge sont déjà fort élevés et le seront encore davantage. Des mesures urgentes s'imposent pour réduire les dépendances « évitables » au cours du vieillissement.*

*La fragilité est un processus évolutif, comportant 3 phases : fragilisation (phase préclinique), fragilité (phase d'état, marquée par le retentissement clinique de la sarcopénie) et ses conséquences (phase de complications, dont la dépendance fonctionnelle et la mort). Il a récemment été démontré que la sarcopénie et la fragilité sont potentiellement réversibles. Il est souhaitable d'établir un plan pour dépister les personnes vieillissantes en état de pré-fragilité ou fragiles pour éviter ou retarder leur entrée en dépendance.*

## **ABSTRACT**

*The current acuity of the frailty concept is partly explained by the ageing of the French population which will count 73.6 million of inhabitants in 2060, including 32% of adults over 60 years. This expected increase of aged people was recently associated to a pandemic of comorbidity and disability. Costs of functional dependency and loss of autonomy are already extremely high and will increase in the near future. So actions are urgently needed to prevent or delay "avoidable" dependency linked to aging.*

*Frailty is a 3 phase dynamic process: pre-frailty (pre-clinical phase), frailty (clinical symptoms mainly linked to sarcopenia) and its consequences (mainly disability, increased care costs and death). It is now proven that sarcopenia and frailty could be potentially reversed. So it is time to set up a program to better screen aging community dwelling people, at risk of frailty and disability to be able to delay the dependency onset.*

## **Plan du rapport :**

### **INTRODUCTION**

### **LES OBJECTIFS DU RAPPORT**

### **LA PERTINENCE DU THÈME DU RAPPORT**

### **LE CONCEPT DE FRAGILITÉ**

Fragilisation ou pré-fragilité

Sarcopénie

Fragilité

Conséquences de l'état de fragilité : les dépendances « évitables »

### **LA FRAGILITÉ EST POTENTIELLEMENT RÉVERSIBLE**

Réversibilité de la sarcopénie et de la fragilité

Interventions pour faciliter la réversibilité de la sarcopénie et de la fragilité

### **PLAN D'ACTION**

### **CONCLUSION**

### **RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION**

### **BIBLIOGRAPHIE**

## RAPPORT

Dans un rapport, au nom de la Commission de Biologie [1], présenté en séance en février 2009, J. Y. Le Gall et R. Ardaillou traitaient de la « Biologie du vieillissement », à la lumière du progrès des connaissances récentes. Ils précisait qu'ils « *laissent de côté la prise en charge du sujet âgé afin de lui permettre de mener le plus longtemps possible une vie sans handicap, déjà largement abordée par l'Académie Nationale de Médecine* » [1].

Effectivement, de longue date, l'Académie a fait des handicaps, en lien avec le vieillissement, l'une de ses préoccupations [2-10].

Plus récemment encore en conclusion d'une séance dédiée à *Handicap et Société en 2011*, D. Pellerin soulignait : « *La société, doit répondre au problème, aujourd'hui prégnant, que posent les personnes handicapées du fait du processus biologique normal du vieillissement qui prend aujourd'hui une importance particulière du fait de la longévité accrue de la population* » [11].

A la suite de ce rapport, la commission XIII de l'Académie Nationale de Médecine souhaite que soit pris en compte le « *concept de fragilité* » comme une donnée fondamentale de santé publique et d'éducation sanitaire qui concerne toute la population et pas seulement les personnes âgées, tous les médecins et pas seulement les gériatres.

Ceci fait ainsi écho au récent rapport de l'ANM « Culture de prévention en santé » qui préconise la mise en place de programmes d'action aux différents âges de la vie [12].

### LES OBJECTIFS DE CE RAPPORT

Ils sont au nombre de trois :

- Définir le concept de fragilité, préciser ses mécanismes intimes et ses conséquences dont les dépendances « évitables » de l'avancée en âge.
- Prouver qu'il est possible de réduire la sarcopénie et la fragilité et démontrer leur possible réversibilité.
- Proposer à l'âge moyen de la vie un programme de « détection / intervention / suivi » aux personnes à risque de développer une dépendance « évitable ».

### PERTINENCE DU THÈME DE CE RAPPORT

La nécessaire réduction des « dépendances évitables » avec l'âge s'impose compte tenu de l'importance du vieillissement de la population française et de la récente constatation d'une réduction de son espérance de vie en bonne santé fonctionnelle (souvent appelée espérance de vie sans incapacité par les démographes).

#### Évolution démographique prévisible à l'horizon 2060

Le rapport de 1998 du Comité Consultatif National d'Éthique français sur le Vieillessement, toujours d'actualité, déclarait : « L'espérance de vie de l'homme connaît depuis plusieurs décennies la phase de croissance la plus rapide de toute l'histoire de toute l'humanité ». En soi, il s'agit d'une heureuse nouvelle. Cependant, comme D. Pellerin le soulignait : « Ce fait représente aussi un problème majeur pour les prochaines décennies » [4].

Au 1er janvier 2013, la population de la France métropolitaine était estimée à 63,7 millions d'habitants auxquels s'ajoutaient 2,1 millions d'habitants des départements d'outre-mer, soit un total de 65,8 millions. Entre 1950 et 2012, en métropole, la population des plus de 65 ans est passée de 11,3% à 17,7%. En 2012, elle correspond à 11.982.000 d'habitants [13].

A l'horizon 2060, la population métropolitaine comporterait selon l'hypothèse « centrale » (fécondité, espérance de vie et migration constantes), 73.557.000 d'habitants.

- la population des moins de 20 ans correspondrait à 22,1% de la population totale, soit 16.256.000 habitants
- la population des plus de 65 ans atteindrait 27,7% de la population totale ce qui correspondrait à 20.375.000 habitants (soit 1,7 fois plus qu'en 2013). Les plus de 75 ans seraient 11,9 millions (16,2 % de la population française) et les plus de 85 ans seraient 5,4 millions (7,3% de la population française) [14];[15].

Ces projections démographiques françaises nous obligent à réfléchir à la question posée par la nécessité d'assurer un vieillissement indépendant et autonome.

### **Récente diminution de l'espérance de vie en bonne santé fonctionnelle dès 50 ans**

En 2008, en France, l'espérance de vie à 50 ans était de 30 ans pour les hommes et 36 ans pour les femmes.

- Pour les hommes comme pour les femmes, 16 de ces années de vie allaient se dérouler AVEC limitations fonctionnelles physiques (incapacités d'assurer les activités de la vie quotidienne) ou sensorielles (problèmes de vue ou d'audition).
- Pour les 2 sexes, 10 ans se dérouleraient AVEC atteinte cognitive [16].

La comparaison avec les mêmes études populationnelles françaises publiées en 20013, établit que les incapacités fonctionnelles de la vie quotidienne se sont aggravées pour les français des 2 sexes âgés de 50 à 65 ans. Il y a donc pour la première fois en France depuis 4 décennies une expansion des incapacités fonctionnelles dans les 2 sexes, plus importante pour les femmes [16].

La diminution de l'espérance de vie en bonne santé fonctionnelle (c'est-à-dire sans limitation dans les actes de la vie quotidienne) s'explique par un allongement plus important des années totales de vie que des années de vie indépendante et autonome. Les raisons de cette tendance à la pandémie de dépendance sont multiples et intriquées (niveaux d'éducation, styles et conditions de vie, malnutrition et obésité, difficultés socio-économiques et augmentation de la précarité).

### **Constante augmentation du nombre de personnes dépendantes et en perte d'autonomie**

Dans l'hypothèse d'une stabilité de l'espérance de vie sans incapacité (ce qui n'était déjà plus le cas en 2008 – voir ci-dessus), il apparaît qu'en France métropolitaine, le nombre de personnes âgées dépendantes serait augmenté d'un tiers entre 2010 et 2030 (passant de 1.150.000 à 1.550.000 personnes soit + 400.000) et multiplié par 2 entre 2010 et 2060 (de 1.150.000 à 2.300.000 personnes soit 10% de la population totale projetée en 2060) [17].

## **Conséquences socio-économiques liées aux états de dépendance avec l'âge.**

En 2012, la France a versé 1,4 milliards d'euros de prestations d'aide sociale aux personnes âgées. Ces prestations incluent l'allocation personnalisée d'autonomie (APA), l'aide sociale à l'hébergement (ASH) dans le cadre d'un accueil en établissement, l'allocation compensatrice pour tierce personne (ACTP), la prestation de compensation du handicap (PCH) et l'aide-ménagère départementale.

Les projections financières des dépenses de dépendance, d'hébergement et de santé des personnes âgées dépendantes débouchent sur une augmentation estimée de + 0,11 à 0,14 point du PIB entre 2010 et 2025 (soit de 147 à 271 millions d'augmentation sur la base du PIB 2010). Cette augmentation serait plus importante entre 2025 et 2060 (+ 0,33 à 0,39) [18].

## **Actualité du thème « fragilité » en Europe**

Pour compléter l'étude longitudinale multidisciplinaire « SHARE » débutée en 2004 et ciblant les plus de 65 ans vivant dans 19 pays européens, la Commission Européenne a institué un programme « European Innovative Partnership – Active Healthy Ageing » dont l'un des thèmes prioritaires est « la prévention de la fragilité et du déclin fonctionnel » [19]. En 2013 et 2014, des fonds substantiels ont été attribués pour 4 ans à 3 projets intitulés « Do Health », « MID-FRAIL » et « SPRINT-T ».

Par ailleurs, l'Union Européenne s'est fixée comme objectif d'augmenter le nombre d'années de vie en bonne santé de 2 ans, d'ici à 2020. Les actions conjointes des programmes « Années de Vie en Bonne Santé » (EHLEIS) et « Horizon 2020 » ont pour objectif « Santé » la prévention, la surveillance et le dépistage. La réussite des efforts pour un vieillissement actif passera par une détection rapide de la fragilité, une guérison des maladies et une gestion des handicaps [20]. Le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé 2014 (World Health Report 2014) fera une large part au thème de la sarcopénie et de la fragilité.

## **LE CONCEPT DE FRAGILITE**

Le thème « frailty », traduit en français par le mot « fragilité » a émergé dans la littérature médicale dans les années 80. Une étape importante de la connaissance a été franchie à la fin des années 90, avec la première définition proposée par L. Fried « La fragilité est une vulnérabilité liée à l'avancée en âge, due à une altération des réserves homéostatiques de l'organisme qui devient incapable de surmonter un quelconque stress » [21].

Dans ce rapport, la fragilité sera considérée uniquement sur le plan médical, c'est-à-dire comme la résultante de modifications intrinsèques de l'organisme avec l'avancée en âge dans un environnement de vie plus ou moins favorable. Ce concept sera abordé sur le plan de l'individu et ne fera intervenir aucune notion sociale ou juridique.

Dans ce contexte, le processus de fragilité ou « fragilisation » se déroule sur plusieurs décennies de vie. Son ampleur et sa rapidité de développement dépendent de nombreux facteurs (avancée en âge, sexe, éducation, comportement en santé – tabac, alcool, malnutrition, sédentarité - conditions socio-économiques, dysfonctions affective, cognitive ou sensorielle) qui interviennent sur les différentes fonctions d'organe et en particulier sur le muscle squelettique.

Les étapes du concept de fragilité sont au nombre de 3 [22].

## **Fragilisation ou pré-fragilité**

La première phase dite de « fragilisation » est silencieuse. Pendant cette période, les réserves physiologiques globales se réduisent avec l'avancée en âge,

Cette diminution des réserves est liée à des facteurs individuels (héritage génétique, vieillissement per se), mais aussi à de multiples autres facteurs interagissant entre eux: sédentarité, sous-nutrition protéino-énergétique, carence en vitamine D, dérégulations hormonales (particulièrement élévation du cortisol, diminution de l'IGF<sub>1</sub> et des hormones sexuelles : œstrogène et testostérone), inflammation chronique (élévation sérique de l'interleukine 6 - IL6-, du TNF $\alpha$  et de la CRP), activation de la cascade hémostatique (facteur VIII, fibrinogène et D-dimer) et inhibition de l'érythropoïèse exacerbée par une fréquente préexistante carence en fer. Un élément-clé de ces processus est l'élévation de l'Il6, qui pourrait s'avérer être une bonne cible thérapeutique [23].

Ainsi le processus de fragilisation apparaît multi-systémique, complexe et dynamique. Il peut apparaître au cours du vieillissement mais aussi être provoqué/accélééré par l'apparition d'une maladie ou les conséquences d'un traumatisme.

Une manifestation clinique essentielle des changements biologiques susmentionnés est la « sarcopénie ».

## **Sarcopénie**

Ce terme utilisé pour la première fois dans la littérature scientifique en 1993 et officiellement défini en 1997 par I. Rosenberg [24] comme la perte de masse musculaire avec l'avancée en âge, a pour origine 2 racines grecques « sarco » qui signifie littéralement « chair » et « penie » ou « manque ». Le pic de masse musculaire squelettique se situe entre 20 et 30 ans. Puis entre l'âge de 40 et 70 ans, la perte de la masse musculaire est estimée à 25% ; elle s'accroît après cet âge avec une réduction de 8 à 15% par décennie.

Lors du vieillissement, la perte de masse musculaire est liée à de multiples facteurs dont les habitudes de vie, des facteurs intrinsèques (inflammation chronique, dérégulations hormonales), des perturbations locales (dysfonctions vasculaires et nerveuses) et des processus intramusculaires spécifiques. Le déséquilibre de fonctionnement mitochondrial intervient de façon majeure dans le développement de la sarcopénie : baisse de la capacité énergétique des myofibrilles, diminution de synthèse protéique, accumulation des espèces réactives à l'oxygène, perturbation de la communication intercellulaire et apoptose [25];[26].

Ces phénomènes intriqués provoquent une augmentation relative du nombre de fibres de type I (cellules musculaires riches en mitochondries et en réserves de glycogène, responsables de contractions lentes, peu sensibles à la fatigue). Ceci est attribuable d'une part à une atrophie des fibres II (cellules musculaires à l'origine de réponses musculaires puissantes et rapides, très rapidement fatigables), et d'autre part à la conversion des fibres de type II en type I [25]. La diminution globale des fibres musculaires touche préférentiellement les fibres de type II, et surtout les fibres de type IIB, impliquées dans les réponses musculaires rapides et les mouvements fins [27]. Ceci explique la perte de la puissance et de la force musculaire, bien avant la réduction de la masse musculaire, alors que les sujets âgés restent relativement endurants lors d'un exercice physique prolongé.

L'étude histologique du muscle (en règle inutile au diagnostic) montre une forte diminution du nombre et du diamètre des fibres musculaires, de l'ordre de 50 % chez des sujets de 70 ans ou plus, avec infiltration graisseuse péri- et intramusculaire.

Il importe aussi de souligner que les fibres musculaires sont entourées de cellules mitotiques latentes appelées cellules satellites et situées au niveau de la lamina. Ces cellules sont stimulées par l'activité physique et les traumatismes. Elles forment alors de nouvelles myofibrilles dites « de remplacement ». Le nombre des cellules satellites varie au cours de la vie, par rapport au nombre de myofibrilles (15% à la naissance, 6 à 10% à l'âge de 2 ans, 4% à l'âge adulte et de 3,6 à 0,4% chez la personne âgée) [28];[29]. Avec l'avancée en âge, la réduction du nombre des cellules satellites s'associe à des altérations de leur fonctionnalité.

Le terme « sarcopénie » qui a récemment été redéfini sur le plan clinique, au niveau européen, comme la réduction à la fois de la masse, de la force et de la fonction musculaire squelettique apparaît être l'équivalent de la composante physique de la « fragilité » [30]. Plusieurs causes de sarcopénie ont été identifiées. La sarcopénie primaire est liée au vieillissement lui-même, sans autre cause identifiable. La sarcopénie secondaire peut avoir plusieurs origines : 1) la sous-alimentation liée à une alimentation inadéquate, à un jeûne prolongé, mais aussi aux troubles de l'absorption digestive et aux médicaments anorexigènes 2) la sédentarité, l'alitement, l'apesanteur ainsi que la non récupération complète après un traumatisme plus ou moins important et 3) les maladies inflammatoires chroniques, les insuffisances cardiaque, hépatique, rénale ou respiratoire et la pathologie cancéreuse (et leurs traitements).

Une récente étude parisienne de 1.445 personnes de plus de 45 ans, en bonne santé, basée sur l'évaluation de la masse et la force musculaire (selon les critères européens définis ci-dessus) a établi la prévalence de la sarcopénie à 15,5%. En fonction des catégories d'âge (45-54 ; 55-64 ; 65-74 ; 75-84 et plus de 85 ans) la prévalence de la sarcopénie chez les femmes est de 9,1 ; 12,7 ; 14,5 ; 19,4 et 33,3%. Pour les hommes, les pourcentages pour les mêmes classes d'âge sont 8,6 ; 15,6 ; 13,6 ; 63,8 et 45,5%, dans cette étude [31].

## **État de fragilité**

Parallèlement à l'apparition de la sarcopénie, interviennent une diminution du métabolisme de base et une réduction des dépenses énergétiques globales qui entretiennent le processus de fragilisation, constituant, ce qui est maintenant classique d'appeler le « cycle vicieux » de la fragilité. L'accumulation de pathologies somatiques, cognitives ou mentales et de traumatismes accélèrent le processus menant à la fragilité. L'« état de fragilité », lui-même, est révélé par un incident médical, traumatique, chirurgical ou psychologique qui précipite la personne d'un état d'apparente robustesse à celui de fragile. Il a été postulé que cet état survient quand les réserves physiologiques sont inférieures à 30%. L'état de fragilité doit être considéré comme un stade initial de dépendance fonctionnelle [21];[32-36].

L'état de fragilité peut se présenter :

- isolément, donc simplement lié à l'avancée en âge ou
- en association avec une ou des comorbidités et/ou déjà une ou plusieurs incapacités fonctionnelles.

La définition de la fragilité la plus utilisée est essentiellement « physique ».

- Les 5 critères retenus dans la définition de la fragilité sont :

- L'anorexie,
- La perte de poids involontaire,
- La sensation de fatigue voire d'épuisement,
- La diminution de la force de préhension et
- Le ralentissement de la marche.

Le phénotype de fragilité se définit par 3 des critères susmentionnés alors qu'un état de pré-fragilité correspond à 2 de ces critères [21].

Les signes cliniques de la fragilité « physique » incluent : La sous-nutrition protéino-énergétique, la sarcopénie, l'ostéopénie, une marche lente ( $< 0,8$  m/s), des anomalies de l'équilibre et un désadaptation physique [21].

Depuis la description initiale, deux autres aspects de la fragilité émergent :

- la fragilité cognitive, définie comme une manifestation clinique hétérogène associant simultanément une fragilité physique et des troubles cognitifs ne correspondant à aucune pathologie démentielle [37] et

- la fragilité sociale.

L'implication de ces 2 dimensions est actuellement mal évaluée, même s'il semble incontestable qu'elles interviennent dans le processus de fragilisation.

Il apparaît de plus en plus évident que l'état de fragilité peut être aggravé et/ou entretenu par une alimentation insuffisante : mauvais état bucco-dentaire, aliments contenant peu d'antioxydants et apport limité en protéines, voire une mauvaise répartition de ces apports protéiques alimentaires [38];[39].

Il est possible d'être obèse et fragile. La coexistence fréquente d'une perte de la masse maigre avec une accumulation de la masse grasse, correspondant à l'obésité sarcopénique, augmente notablement les risques cardio-vasculaires et les incapacités fonctionnelles dans la vie quotidienne [40].

Des prises médicamenteuses non adaptées ou inappropriées, à l'origine de nombreux effets secondaires néfastes [41];[42]. Les benzodiazépines favoriseraient significativement le déclin fonctionnel et l'amitriptiline perturberait la marche [43].

Malgré la proposition d'innombrables définitions et de plus de 70 échelles pour évaluer l'état de fragilité, les critères de L. Fried reste les plus utilisés (voir ci-dessus) [21].

L'application de cette définition à l'échelle européenne (étude SHARE - Survey of Health, Aging and Retirement in Europe) à 18.227 participants de plus de 50 ans, vivant à domicile, dans 11 pays européens différents a permis d'estimer qu'en France la prévalence de la fragilité était de 15% et celle de la pré-fragilité de 43,6% [44];[45].

### **Les conséquences de l'état de fragilité**

La dernière étape du processus correspond aux conséquences de la fragilité qui incluent



Les troubles de la mobilité,  
Les chutes, leurs répétitions et leurs conséquences fracturaires  
L'accroissement de la consommation médicamenteuse,  
L'augmentation de la demande en soins,  
Les admissions et séjours hospitaliers itératifs,  
L'entrée en dépendance qui correspond au besoin d'aide externe (personne ou domotique)  
pour arriver à effectuer les actes essentiels de la vie quotidienne,  
L'institutionnalisation et  
La mort [46].

### **Illustration de cette trajectoire de fragilisation – fragilité - dépendance**

Deux études observationnelles européennes illustrent cette progression de l'état de pré-fragile, à fragile, dépendance et mort :

L'étude longitudinale italienne de 2.581 personnes âgées de 65-84 ans et suivies de 1992 à 2001. Lors de l'inclusion dans l'étude le taux de personnes fragiles atteignaient 7,6%. Parmi eux, 9,1% n'avaient pas de comorbidité, et 39,3% n'avaient aucune incapacité fonctionnelle dans la vie quotidienne. A trois ans, le risque de mortalité des personnes fragiles était multiplié par 1,98 et celui de devenir dépendant par 1,74 [47].

Le suivi à 2 ans (2004-2006) de 11.015 personnes âgées de plus de 60 ans, vivant dans la communauté et classifiées comme fragiles ou pré-fragiles dans l'étude SHARE atteste de:

- Une aggravation de la mobilité – difficultés auto-rapportées pour rester assis 2 heures, se mettre debout d'une chaise sans l'aide des mains, monter un étage sans s'arrêter pour se reposer, élever les membres au-dessus des épaules, soulever un poids de 5 kg (...) (O.R. 3,07- 95% CI : 1,02-9,36)
- Une altération des activités instrumentales de la vie quotidienne (O.R. 5,52 - 95% CI : 3,76-8,10)
- Une dégradation des activités de base de la vie quotidienne (O.R. 5,13 - 95% CI : 3,53-7,44) et
- Une augmentation des comorbidités (O.R. 1,77 - 95% CI : 1,35-2,32) [48].

Les aggravations observées sont significatives tant chez les personnes fragiles que chez les pré-fragiles, même si l'amplitude de l'aggravation est moindre chez les pré-fragiles.

Ces exemples européens illustrent l'importance de ce problème de santé publique et la nécessité non seulement de détecter le plus précocement possible l'état de fragilité, mais aussi d'intervenir pour éviter l'entrée en dépendance fonctionnelle. Ces interventions sont d'autant plus nécessaires qu'il a été démontré que la sarcopénie et la fragilité sont potentiellement réversibles.

### **LA FRAGILITÉ EST POTENTIELLEMENT RÉVERSIBLE**

Comme mentionné ci-dessus, la sarcopénie est une composante majeure de la fragilité, aussi la réversibilité de la sarcopénie et de la fragilité mérite d'être analysée.

#### **La réversibilité de la sarcopénie**

La réversibilité de la sarcopénie par l'activité physique et les suppléments nutritionnels a été démontrée par l'analyse de 52 études transversales, incluant un suivi de 2,5 à 30 années [49].

Les exercices de résistance augmentent notablement la masse et plus notablement encore la force musculaire. De façon surprenante, les exercices de résistance bénéficient plus aux personnes plus âgées que moins âgées.

Une étude contrôlée et randomisée de 24 semaines comparant une alimentation enrichie en protéines et une alimentation normale a permis de noter une augmentation de la force et de la performance physique, alors que la masse musculaire est restée inchangée.

La supplémentation en acides aminés essentiels arginine, lysine et aussi  $\beta$ -Hydroxy  $\beta$ -Methylbutyrate (HMB; métabolite de la leucine) administrée entre 8 et 24 semaines contre placebo ne change pas la force musculaire, mais augmente significativement la masse musculaire ( $P < 0.05$ ) [50] et accélère la vitesse de marche.

La combinaison d'exercices de résistance et de supplémentation nutritionnelle avec des protéines et des acides aminés a encore plus d'effets favorables : nette augmentation de la force musculaire, amélioration de la pratique des activités de la vie quotidienne et réduction de la perte de masse osseuse [49].

### **La réversibilité de la fragilité**

Les premières démonstrations apportées par deux études randomisées et contrôlées ont été publiées en 2002. Toutes les 2 comparent des femmes et hommes de plus de 75 ans souffrant de fragilité et bénéficiant soit de programmes d'activité physique (exercices de flexibilité, d'équilibre, de résistance, de transferts positionnels) soit des programmes d'éducation de même durée (9 et 12 mois). Dans les 2 cas, il y avait une nette amélioration fonctionnelle des personnes souffrant de fragilité légère mais non chez ceux souffrant de fragilité sévère [51];[52].

Le suivi entre 2006 et 2011 de 15.566 participants à l'étude SHARE démontre que les états de pré-fragilité et de fragilité sont réversibles (à noter qu'aucune intervention n'était prévue dans cette étude, mais il est fort possible que certains individus se soient spontanément occupés de leur santé en améliorant leurs apports nutritionnels et leur activité physique, mais cette étude européenne ne cible pas cet aspect). Quoiqu'il en soit entre 2006 et 2011, 51,4% des pré-fragiles sont restés stables, 32,4% sont redevenus robustes alors que 11, 6% étaient devenus fragiles/dépendants et 4, 6% étaient morts. La même observation est faite pour les fragiles qui retournent à l'état de pré-fragiles dans 31,9% des cas et à celui de robuste dans 7% des cas [53].

En 2011, une méta-analyse de 17 études interventionnelles randomisées et contrôlées pour lutter contre la fragilité contre placebo a été publiée. Onze études sur l'activité physique régulière pendant 4 à 52 semaines démontrent une augmentation de la force, de la vitesse de marche et de l'équilibre. Quatre études de 7 à 14 semaines, associant activité physique et supplément en micronutriments attestent l'augmentation de la force, de l'équilibre et du statut nutritionnel [54].

### **Les possibles traitements de la sarcopénie et de la fragilité**

De nombreuses thérapeutiques sont actuellement à l'étude [55];[56].

### ***Les médicaments à visée cardio-vasculaire***

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) : du fait de leurs effets cardio-vasculaires, musculaires, métaboliques et antiinflammatoires, les IEC ont été proposés et testés dans de nombreuses études randomisées en double aveugle comme traitement de la sarcopénie. Les résultats ne sont pas univoques : le perindopril a démontré son activité (4mg/j pendant 20 semaines), mais l'enalapril n'a pas montré d'action.

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : Les études expérimentales animales montrent que le losartan protégerait contre la perte de masse musculaire et favoriserait le remodelage musculaire [57]. Utilisé en clinique dans les dystrophies musculaires, il semble bénéfique.

Les statines : du fait de leurs (possibles) actions vasculaires, métaboliques et antiinflammatoires, les statines ont été évoquées pour combattre la sarcopénie. Les données disponibles à ce jour sont partielles et différentes.

### ***Les suppléments hormonaux***

La testostérone : en plus de ses effets hormonaux et anaboliques validés, la testostérone stimulerait les cellules musculaires satellites tant chez l'animal que chez l'homme. De nombreuses études randomisées et contrôlées ont montré que la testostérone augmente significativement la masse musculaire. Cet effet positif est fonction de l'âge et de la dose de testostérone administrée, mais pas du sexe. Les effets secondaires fort nombreux (prostatique, vasculaires, hématologiques) en limitent les indications [58]. C'est pourquoi, les études récentes s'orientent vers les modulateurs des récepteurs androgéniques (SARMs), dont les effets positifs sur les muscles squelettiques ont été démontrés, sans avoir d'augmentation du volume de la prostate [59];[60].

La dehydroépiandrostérone (DHEA) : précurseur de la testostérone et œstrogène, la DHEA pourrait avoir des mêmes actions et en plus stimuler la sécrétion d'IGF1. Une méta-analyse récente de toutes les études faites ne permet pas de conclusion favorable [61].

L'hormone de croissance (GH): compte tenu de ses effets métaboliques et anti-inflammatoires, la GH a été largement testée pour combattre la sarcopénie. La GH est inefficace pour augmenter tant la masse que la force musculaires chez les personnes âgées. De plus elle s'est avérée à risque chez l'adulte âgé modérément fragile et dénutris (rétention hydrique, gynécomastie et hypotension orthostatique).

La ghréline: peptide sécrété par l'estomac ayant une action orexigène marquée, la ghréline ou ses agonistes ont été encore peu testés chez les personnes âgées, car chez les jeunes adultes ils ont peu d'effet sur la force et la fonction musculaires.

### ***Les agents métaboliques [55];[56].***

Il s'agit de substances dont les effets métaboliques ne sont pas liés à des effets hormonaux.

La créatine : ses effets anaboliques, antioxydants et neuro-protecteurs sont bien connus des jeunes sportifs qui augmentent ainsi leurs performances physiques. Les quelques études faites chez les personnes âgées fragiles montrent que la créatine, seule, a peu d'effet mais peut être à l'origine de nombreux effets secondaires en particulier la néphrite interstitielle.

Les vitamines D : leurs actions sur les métabolismes osseux et musculaires sont parfaitement élucidées. Il est aussi bien démontré que la carence en vitamine D est extrêmement fréquente au grand âge, et plus particulièrement chez les personnes vivant en institution de long séjour. Un taux de 25-hydroxyvitamine D (25-(OH) D) inférieur à 50 nmol/l (20 ng/mL) augmente à la fois le risque de fragilité, de chutes, de fractures non-vertébrales (dont la fracture de hanche), de réduction de la fonctionnalité dans la vie quotidienne et de mort. Les études randomisées et contrôlées montrant l'efficacité de la vitamine D sont fort nombreuses. Leurs résultats positifs sur la masse et la force musculaire ainsi que sur la prévention des chutes dépendent essentiellement du déficit préexistant en vitamine D et de la dose de substitution administrée. C'est pourquoi l'ESCO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) recommande une supplémentation en vitamine D3 de 800 à 1'000 UI/jour [62]. Cette recommandation est aussi celle des gériatres français tout au long du séjour des résidents en maison de retraite [63]. La Société Américaine de Gériatrie confirme la recommandation de 1.000 UI de vitamine D3 par jour pendant au moins 4 mois. Pour atteindre le taux sérique recommandé de 30 à 75 ng/ml, des doses de vitamine D fort élevées (3.000 à 4.000 UI) sont préconisées [64].

Le  $\beta$ -Hydroxy  $\beta$ -Méthylbutyrate (HMB) : il s'agit d'un métabolite d'acides aminés qui apparaît naturellement dans les cellules musculaires humaines. L'HMB a une action anti-catabolique, modulant la dégradation protéique et augmentant leur synthèse. Connue des athlètes cette substance, utilisée en combinaison avec l'arginine et la lysine, augmente significativement la synthèse protéique, la masse et la force musculaires ainsi que leur fonctionnalité. L'action positive de l'HMB seule (si le taux de vitamine D est supérieur à 30 ng/ml) ou mieux en association avec des exercices physiques a été démontrée chez les personnes âgées fragiles [65];[66].

### ***Les autres approches thérapeutiques*** [55];[56].

Le Ginkgo biloba : du fait de ses propriétés anti-oxydantes, cette substance mérite d'être mentionnée, même si son efficacité musculaire n'a pas été confirmée.

L'Ornithine  $\alpha$ -cétoglutarate : précurseur biologique actif d'acides aminés tels que la glutamine et l'arginine, l'Ornithine  $\alpha$ -cétoglutarate a un rôle important dans la régulation du métabolisme protéique musculaire en stimulant la sécrétion d'hormones anaboliques (IGF-1 et GH). Cependant cette substance n'a pas pour l'instant été étudiée seule chez les sujets âgés fragiles.

Les inhibiteurs de la myostatine (Mstn) : la myostatine (membre de la superfamille du TGF $\beta$ ), exprimée au niveau de la membrane des cellules musculaires squelettiques, inhibe les myoblastes et a un effet régulateur négatif sur le muscle squelettique [67]. L'inhibition de l'expression de son gène est à l'origine d'hypertrophie musculaire. Son inhibition représente potentiellement une voie thérapeutique intéressante. Des

hormones comme la follistatine ou la trichostatine-A qui inhibent l'action de la myostatine sont de potentiels traitements de la sarcopénie. Leurs actions correspondent à une stimulation des cellules musculaires satellites et une inhibition de la myostatine (ART1 bloqueur) et de l'activine (Bimagrumab). Ces anticorps humains recombinants sont actuellement testés chez les sujets âgés et fragiles.

***Ainsi, tant la sarcopénie que la fragilité peuvent être prévenues et sont réversibles par :***

Des exercices physiques (résistance) prolongés et isolés. Leur association à une tâche intellectuelle de type double tâche est fortement recommandée.

Des suppléments en HMB, arginine et lysine pris isolément de façon prolongée (minimum de 3 mois) ou associés à des exercices physiques et de la vitamine D.

Un apport en vitamine D à dose forte (800 à 1.000 UI) pendant des périodes de temps longues (3 à 6 mois).

Les androgènes ont prouvé leur efficacité, mais les risques thérapeutiques en réduisent considérablement l'utilisation. Le développement des modulateurs des récepteurs androgéniques (SARMs) va permettre d'étendre leurs indications, en réduisant notablement le risque prostatique.

Les inhibiteurs de la myostatine représentent de grands espoirs thérapeutiques.

Compte tenu de

La possibilité d'identifier les personnes en état de pré-fragilité et fragilité

La connaissance de passage naturel de l'état de pré-fragile à fragile puis à celui de dépendance fonctionnelle avec l'âge

La possible prévention et réversibilité des états de sarcopénie et de fragilité par des moyens simples et peu onéreux,

il importe maintenant de proposer la mise en place d'actions ciblées et coordonnées pour réduire les dépendances « évitables » avec l'avancée en âge.

## **MISE EN PLACE D'UN DÉPISTAGE ET TRAITEMENT À L'ÂGE MOYEN DE LA VIE**

Le Gérontopôle de Toulouse a innové dans le domaine du dépistage des états de fragilité [68]. Après la sensibilisation des médecins généralistes de la ville de Toulouse à la problématique des dépendances « évitables » avec l'âge, il a été possible de diffuser par la presse un questionnaire de dépistage des états de fragilité . Le questionnaire simple doit amener les personnes qui répondent positivement à voir leur médecin généraliste, qui lui-même estimera si la personne qui consulte est ou non, en phase de fragilisation ou déjà fragile. Les questions sont d'une grande simplicité :

- Est-ce que la personne vit seule?
- A-t-elle perdu involontairement du poids pendant les derniers 3 mois ?

- Se sent-elle plus fatiguée depuis moins de 3 mois ?
- A-t-elle plus de peine à sortir de chez elle, que par le passé ?
- Se plaint-elle de problèmes de mémoire ?
- Est-ce que sa vitesse de marche est supérieure à 4 secondes pour parcourir 4 mètres ? (ici, la valeur de la vitesse de marche choisie est de 1m/s et non de 0,8 m/s pour simplifier la mesure)

Si une ou plusieurs de ces réponses sont positives, le médecin traitant doit subjectivement estimer si la personne est fragile.

Si oui, il doit proposer à cette personne de consulter un hôpital de jour pour faire une évaluation globale et spécifique de son état clinique et fonctionnel [69];[70].

Parmi les 1.108 personnes (moyenne d'âge de 82,9 ans) qui ont consulté jusqu'à la fin 2013, [70],

6,4% (seulement) n'étaient pas fragiles,  
39,1% étaient pré-fragiles et  
54,5% étaient fragiles.

Les symptômes et signes qui ont favorisé l'adressage par les médecins traitants pour une évaluation de jour étaient :

32,6% une perte de poids involontaire  
32,6% la sensation de fatigue intense  
38% une chute récente (datant de moins de 3 mois)  
associées à  
une marche lente (< 0,8m/s) dans 60,7% des cas et  
une diminution de la force de préhension (mesurée par un dynamomètre à main) dans 66,6% des cas

L'indépendance dans les actes basiques de l'activité quotidienne était encore bien préservée mais moins bien pour les activités instrumentales. De plus, parmi les personnes bénéficiant d'une évaluation gériatrique globale, la fréquence des comorbidités atteignait 87%, parmi lesquelles :

85,1% présentaient une carence en vitamine D (< 30 ng/l)  
84,4% présentaient des troubles de la vision  
76,6% avaient une incontinence urinaire  
51,1% avaient des troubles cognitifs légers et 14,9% un état démentiel  
8% souffraient d'une sous-nutrition protéino-énergétique  
34% étaient à risque de malnutrition  
36,6% avaient des troubles dépressifs  
31% avaient des troubles de l'audition

Cet inventaire des observations médicales lors de cette évaluation faite chez des personnes âgées (moyenne d'âge de 82,9 ans), vivant dans la communauté et recrutées sur avis de leurs médecins traitants (sensibilisés au problème de fragilité), est riche d'enseignement. Il permet d'apprécier :

- Le potentiel impact que pourraient avoir des campagnes de dépistage des états de pré-fragilité et de fragilité.
- Les mesures essentielles qu'il faudrait prendre pour réduire les dépendances évitables avec l'âge
- Les comportements en santé à préconiser incluent :
  - Un apport protéique plus important et mieux réparti dans la journée
  - Une supplémentation en vitamine D, si nécessaire
  - Des exercices physiques modérés mais réguliers et à long terme
  - La réduction du nombre de médicaments pris quotidiennement
- L'éducation en santé et l'éducation thérapeutique de la population devraient faciliter la compréhension des enjeux et aider à l'instauration de ces bons comportements en santé.

Maintenant, il est aussi possible de proposer une supplémentation en HMB et les nouvelles présentations de la testostérone chez les personnes des 2 sexes âgées et fragiles.

Si les interventions possibles pour réduire les dépendances liées à l'âge sont faciles à inventorier, leur application pose problème, car

Elles sont souvent pratiquées trop tardivement ; leur impact maximum serait dans la tranche d'âge de 50 à 60 ans.

Chaque intervention devrait être personnalisée et comporter en plus de la lutte contre la précarité, au moins deux facettes (conseils ou intervention nutritionnelle et maintien d'une activité physique régulière ou intervention médicamenteuse et activité physique).

Elles devraient être faites à large échelle sur une population générale, après éducation des médecins et des professionnels de santé, et le soutien affirmé des pouvoirs publics.

Elles devraient donner lieu à une recherche scientifique translationnelle :

Pour mieux comprendre les mécanismes intimes qui président à l'apparition de la sarcopénie et de la fragilité.

Cette approche faciliterait le développement de molécules thérapeutiques novatrices, pouvant avoir des effets positifs sans nécessairement être associées à des activités physiques (toujours difficiles à instituer et à maintenir au long cours).

Parallèlement des preuves cliniques de praticabilité, d'efficacité à court et long terme de ces interventions sur plusieurs systèmes semblent nécessaires.

Enfin sur le plan de la santé publique, la réduction de l'entrée en dépendance des personnes ayant bénéficié d'un dépistage et d'une intervention est indispensable pour affirmer l'intérêt sociétal et économique d'une telle campagne.

## **Conclusion**

Les liens existants entre « le *processus biologique normal du vieillissement* », « la *longévité accrue de la population* » et leurs conséquences fonctionnelles dans la vie quotidienne sont maintenant beaucoup mieux compris. Le parcours de vie est marqué par la trajectoire robuste – fragilisation – fragilité – dépendance.

Ce dernier état peut être prévenu, retardé ou inversé par une action de santé publique ciblée sur les adultes d'âge moyen. La « visite médicale » conseillée à la « retraite » qui marque la fin de l'activité professionnelle est aujourd'hui inadaptée car trop tardive pour adopter une réelle démarche de prévention de la fragilité et des dépendances « évitables ».

Un bilan de la « fragilité » à mi-vie est aujourd'hui réellement susceptible d'augmenter la durée de vie sans dépendance. Ceci éviterait une trop forte charge socio-économique de la dépendance au grand âge de la vie.

## **Les recommandations de l'Académie Nationale de Médecine**

- 1. Inclure dans toutes les séances d'éducation à la santé destinées aux adultes d'âge moyen une information sur la possible prévention de la fragilité et des dépendances liées à l'âge.**
- 2. Demander à l'Assurance Maladie d'intégrer dans la consultation gratuite à mi-vie un protocole préétabli incluant une évaluation multidimensionnelle pour réduire les «dépendances évitables».**
- 3. Faciliter une recherche translationnelle pour mieux comprendre les mécanismes intimes de la sarcopénie et de la fragilité afin de retarder les états de dépendance et l'âge d'entrée en institution.**



## BIBLIOGRAPHIE

1. Le Gall, J.Y. and R. Ardaillou, *La biologie du vieillissement* Bull Acad Natle Med, 2009. 193(2): 365-402; discussion 402-4.
2. Pellerin D, *L'accompagnement en fin de vie*. Bull Acad Natle Med 1999. 183: 383-4.
3. Pellerin, D., M.O. Rethore, and P. Pellerin, *Parents âgés et handicapés vieillissants: une situation nouvelle, un essai de réponse*. Bull Acad Natle Med, 2000. 184(1): 51-8.
4. Pellerin D, *Le nouvel aspect de l'âge*, 2007: Association pour la Promotion de l'Enseignement de l'Éthique Médicale (APEEM). Académie des sciences morales et politiques, séance du 5 janvier 2007
5. Bach JF, G Orth, Capron A, Tubiana M, Vincent JD, Ardaillou R, Binet JL, Mornex R et Vacheron A, *Le vieillissement après 60 ans: les échéances de la retraite* Réunion commune de l'Académie des Sciences et de l'Académie de Médecine 4 Décembre 2007 [www.academie-sciences.fr/activite/conf/interacad\\_041207.pdf](http://www.academie-sciences.fr/activite/conf/interacad_041207.pdf)
6. Tubiana M, *Le maintien de l'insertion sociale des personnes âgées*. Bull. Acad. Natle Med, 2005. 189: 979-94.
7. Loo, H., et al., *Les signes cliniques précurseurs d'un processus démentiel chez le sujet âgé*. Bull Acad Natle Med, 2005. 189(7): 1383-90; discussion 1390-1.
8. Swynghdaw B, Besse S et Assayag P, *Biologie du vieillissement cardiaque et vasculaire*. Bull Acad Natle Méd, 2006. 190(4): p. 783-92.
9. Forette F, *Prévention de la dépendance: challenge de la longévité*. Bull Acad Natle Med, 2009. 193(2): 455-68; discussion 468-71.
10. Michel, J.P., J.M. Robine, et F. Herrmann, *Demain, qui prendra soin des personnes âgées? le taux de support aux très âgés*. Bull Acad Natle Med, 2010. 194(4-5): 793-801; discussion 801-4.
11. Pellerin D., *Conclusion: humanisme et handicap*. Bull Acad Natle Med, 2011. 195(7): 1725-8.
12. Dreux C, *Culture de prévention en santé: des questions fondamentales* Rapport présenté à l'Académie de Médecine le 15 octobre 2013
13. Pison G, *France 2012: fécondité stable, mortalité infantile en baisse*. Population Société, 2013. 498.
14. Blanpain N, C.O., *Projections de population à l'horizon 2060. Un tiers de la population âgé de plus de 60 ans*. NSEE Première, 2010. 1320.
15. Chardon O, B.N., *Projections de population 2007-2060 pour la France métropolitaine* INSEE Société, 2010. 117.
16. Cambois, E., A. Blachier, and J.M. Robine, *Aging and health in France: an unexpected expansion of disability in mid-adulthood over recent years*. Eur J Public Health, 2013. 23(4): 575-81.
17. Charpin JM, T.C., *Perspectives démographiques et financières de la dépendance*. La documentation Française, 2011. 6.
18. Borderies F, T.F. *Les bénéficiaires de l'aide sociale départementale en 2012. 2013*. Drees - Études et résultats, 2013. 858.
19. European Innovative Partnership, A.H.A. *Innovative Union*. A European 2020 initiative, 2013.
20. Horizon 2020 *The EU Framework Programme for Research and Innovation*. 2014.
21. Fried LP, et al., *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001. 56(3): M146-56.
22. Lang, P.O., J.P. Michel, and D. Zekry, *Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process*. Gerontology, 2009. 55(5): 539-49.
23. Ko, F.C., *The clinical care of frail, older adults*. Clin Geriatr Med, 2011. 27(1): 89-100.
24. Rosenberg, I., *Sarcopenia: Origins and clinical relevance*. J Nutr, 1997. 127: 990-1S.
25. Nilwik, R., et al., *The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size*. Exp Gerontol, 2013. 48(5): 492-8.
26. Johnson, M.L., M.M. Robinson, and K.S. Nair, *Skeletal muscle aging and the mitochondrion*. Trends Endocrinol Metab, 2013. 24(5): 247-56.
27. Cherin PV, *What are the new therapeutic approaches to sarcopenia?*, in *La sarcopénie*, Godeau P, Editor. 2013, Springer Healthcare: Paris.

28. Fardeau M, T.F., *Non-neoplastic disorders of the skeletal muscle.*, in *Electron Microscopy Human Medicine*, Johannessen JV, Editor. 1981, McGraw-Hill.: New York.
29. Renault, V., et al., *Regenerative potential of human skeletal muscle during aging*. *Aging Cell*, 2002. 1(2): 132-9.
30. Cruz-Jentoft, A.J., et al., *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People*. *Age Ageing*, 2010. 39(4): 412-23.
31. Cherin, P., et al., *Prevalence of sarcopenia among healthy ambulatory subjects: the sarcopenia begins from 45 years*. *Aging Clin Exp Res*, 2013.
32. Leng, S., et al., *Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study*. *J Am Geriatr Soc*, 2002. 50(7): p. 1268-71.
33. Walston, J., et al., *Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study*. *Arch Intern Med*, 2002. 162(20): 2333-41.
34. Fried, L.P., et al., *From bedside to bench: research agenda for frailty*. *Sci Aging Knowledge Environ*, 2005. 2005(31): 24.
35. Malafarina, V., et al., *Sarcopenia in the elderly: diagnosis, physiopathology and treatment*. *Maturitas*, 2012. 71(2): 109-14.
36. Maggio, M., et al., *IGF-1, the cross road of the nutritional, inflammatory and hormonal pathways to frailty*. *Nutrients*, 2013. 5(10): 4184-205.
37. Kelaiditi, E., et al., *Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group*. *J Nutr Health Aging*, 2013. 17(9): 726-34.
38. Bollwein, J., et al., *Dietary quality is related to frailty in community-dwelling older adults*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013. 68(4): 483-9.
39. Bollwein, J., et al., *Distribution but not amount of protein intake is associated with frailty: a cross-sectional investigation in the region of Nurnberg*. *Nutr J*, 2013. 12(1): 109.
40. Zamboni, M., et al., *Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2008. 18(5): 388-95.
41. Hubbard, R.E., M.S. O'Mahony, and K.W. Woodhouse, *Medication prescribing in frail older people*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013. 69(3): 319-26.
42. Bennett, A., et al., *Prevalence and impact of fall-risk-increasing drugs, polypharmacy, and drug-drug interactions in robust versus frail hospitalised falls patients: a prospective cohort study*. *Drugs Aging*, 2014. 31(3): 225-32.
43. Peron, E.P., S.L. Gray, and J.T. Hanlon, *Medication use and functional status decline in older adults: a narrative review*. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2011. 9(6): 378-91.
44. Santos-Eggimann, B., et al., *Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009. 64(6): 675-81.
45. Woo, J. and J. Leung, *Multi-morbidity, dependency, and frailty singly or in combination have different impact on health outcomes*. *Age (Dordr)*, 2014. 36(2): 923-31.
46. Clegg, A., et al., *Frailty in elderly people*. *Lancet*, 2013. 381(9868): 752-62.
47. Solfrizzi, V., et al., *Frailty syndrome and all-cause mortality in demented patients: the Italian Longitudinal Study on Aging*. *Age (Dordr)*, 2012. 34(2): 507-17.
48. Macklaj, N.S., et al., *Prospective association of the SHARE-operationalized frailty phenotype with adverse health outcomes: evidence from 60+ community-dwelling Europeans living in 11 countries*. *BMC Geriatr*, 2013. 13: 3.
49. Cruz-Jentoft AJ, L.F., Schneider S, Zuñiga C, Arai H, Boirie Y, Chen L-K, Fielding RA, Harris T, Martin FC, Michel JP, Sieber C, Stout JR, Studenski St, Vellas B, Woo J, Zamboni M, Cederholm T., *Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults – a systematic review Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS)*. *Age Ageing*, 2014, sous presse
50. Kim, H.K., et al., *Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial*. *J Am Geriatr Soc*, 2012. 60(1): 16-23.

51. Binder, E.F., et al., *Effects of exercise training on frailty in community-dwelling older adults: results of a randomized, controlled trial*. J Am Geriatr Soc, 2002. 50(12): 1921-8.
52. Gill, T.M., et al., *A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home*. N Engl J Med, 2002. 347(14): 1068-74.
53. Borrat-Besson C, R.V., Wernli B, , *First results from SHARE after the economic crisis Transitions between frailty states – a European comparison*, in *Active ageing and solidarity between generations in Europe*, B.M. Börsch-Supan A, / Litwin H, Weber G., Editor 2013, DE GRUYTER. 175-86.
54. Heuberger, R.A., *The frailty syndrome: a comprehensive review*. J Nutr Gerontol Geriatr, 2011. 30(4): 315-68.
55. Cesari M, V.B., *What are the new therapeutic approaches to sarcopenia*, in *La sarcopenie*, Godeau P, Editor. 2013, Springer Science: Paris. 199-206.
56. Landi F, O.G., Rolland Y., *The future of drug treatments*, in *Sarcopenia*, M.J. Cruz-jJentoft AJ, Editor. 2013, Wiley-Blackwell Chichester, UK, 296-323.
57. Burks, T.N., et al., *Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia*. Sci Transl Med, 2011. 3(82): 82ra37.
58. He, J., et al., *Cardiometabolic risks during anabolic hormone supplementation in older men*. Obesity (Silver Spring), 2013. 21(5): 968-75.
59. Bhasin, S., et al., *Effect of testosterone supplementation with and without a dual 5alpha-reductase inhibitor on fat-free mass in men with suppressed testosterone production: a randomized controlled trial*. Jama, 2012. 307(9): 931-9.
60. Jasuja, R., et al., *Combined administration of testosterone plus an ornithine decarboxylase inhibitor as a selective prostate-sparing anabolic therapy*. Aging Cell, 2014. 13(2): p. 303-10.
61. Baker, W.L., S. Karan, and A.M. Kenny, *Effect of dehydroepiandrosterone on muscle strength and physical function in older adults: a systematic review*. J Am Geriatr Soc, 2011. 59(6): 997-1002.
62. Rizzoli, R., et al., *Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)*. Curr Med Res Opin, 2013. 29(4): 305-13.
63. Rolland, Y., et al., *Vitamin D supplementation in older adults: searching for specific guidelines in nursing homes*. J Nutr Health Aging, 2013. 17(4): 402-12.
64. American Geriatrics Society workgroup on Vitamin D supplementation for older adults, *Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society consensus statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences*. J Am Geriatr Soc, 2013. 62(1): 147-52.
65. Vukovich, M.D., N.B. Stubbs, and R.M. Bohlken, *Body composition in 70-year-old adults responds to dietary beta-hydroxy-beta-methylbutyrate similarly to that of young adults*. J Nutr, 2001. 131(7): 2049-52.
66. Stout, J.R., et al., *Effect of calcium beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (CaHMB) with and without resistance training in men and women 65+ yrs: a randomized, double-blind pilot trial*. Exp Gerontol, 2013. 48(11): 1303-10.
67. Thissen, J.P. and A. Loumaye, *[Role of Activin A and Myostatin in cancer cachexia]*. Ann Endocrinol (Paris), 2013. 74(2): 79-81.
68. Vellas, B., et al., *Looking for frailty in community-dwelling older persons: the Gerontopole Frailty Screening Tool (GFST)*. J Nutr Health Aging, 2013. 17(7): 629-31.
69. Subra, J., et al., *The integration of frailty into clinical practice: preliminary results from the Gerontopole*. J Nutr Health Aging, 2012. 16(8): 714-20.
70. Tavassoli N, G.S., Abellan Van Kan G, et al, , *Description of 1,108 Older Patients Referred by their Physician to the “Geriatric Frailty Clinic (G.F.C) for Assessment of Frailty and Prevention of Disability at the G erontop ole*. J Nutr Health Aging, 2014, sous presse..

