

La fragilité, modalité thérapeutiques

Pr I Bourdel-Marchasson

Liens d'intérêt

- **Investigateur pour les laboratoires Merck et pour Lilly pour médicaments de la sarcopénie**

Quoi traiter ?

- **Traitement étio-pathogénique**
- **Traitement des conséquences**
- **Traitement des facteurs d'aggravation et de pérennisation**

Quels mots clés?

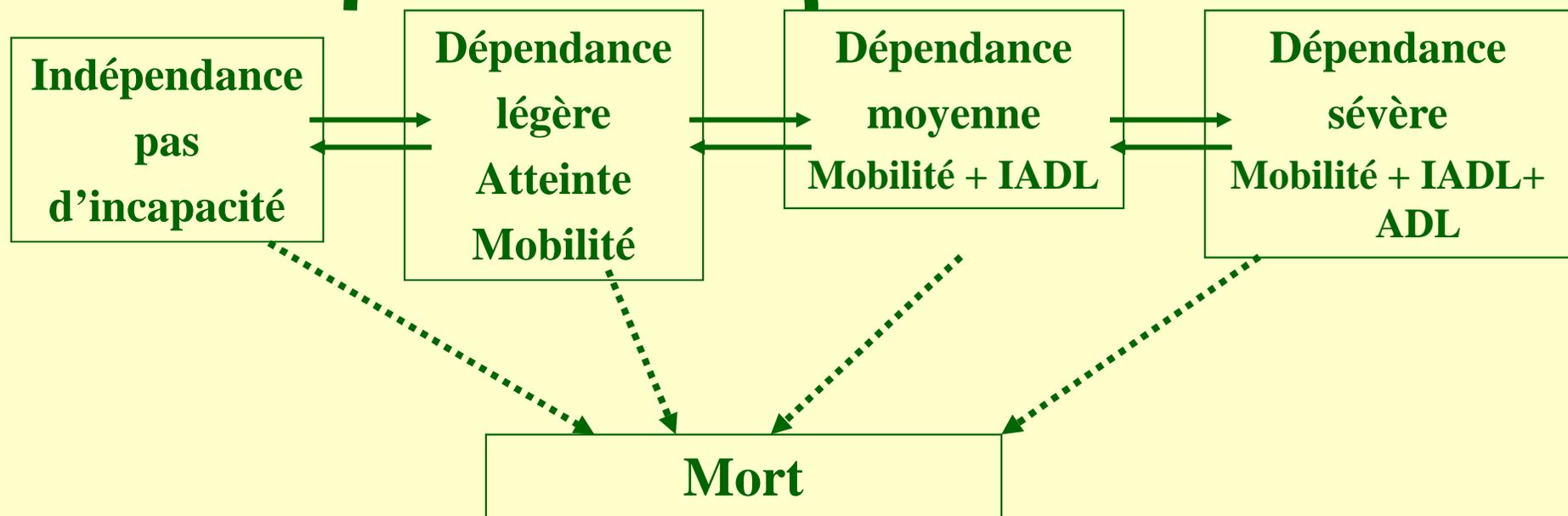
- **Fragilité ?**
- **Sarcopénie ?**
- **Chutes ?**
- **Faiblesse musculaire ?**

Evaluation gérontologique standardis e

- **Rechercher et évaluer les pathologies et syndromes prédisposants et p rennisants de la fragilité**
- **Faire une évaluation fonctionnelle et une évaluation nutritionnelle approfondies**
- ** tablir des objectifs**
- **Révision thérapeutique**
- **Actions guid es par l'évaluation**

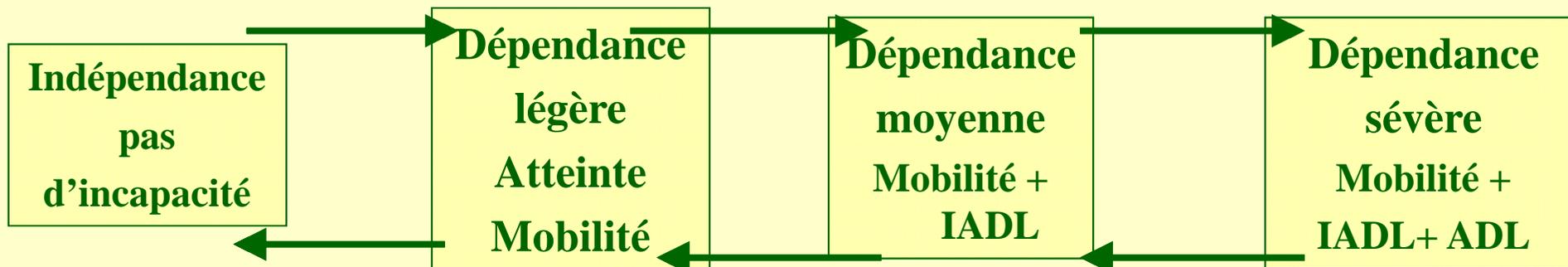
Un modèle de la dépendance

Fragilité



La dépendance des plus de 65 ans, PAQUID

80 ans et + vs 65 – 79	+	80 ans et + vs 65 – 79	+	80 ans et + vs 65 – 79	+
sexe féminin	+	AVC	+	AVC	+
AVC	+	Diabète	+	mal cardiovasculaires	+
mal cardiovasculaires	+	mal cardiovasculaires	+	déficit visuel	+
déficit visuel	+	déficit visuel	+	déficit cognitif	+
déficit cognitif	+	déficit cognitif	+		



80 ans et + vs 65 – 79	-	80 ans et + vs 65 – 79	-	80 ans et + vs 65 – 79	-
sexe féminin	-	sexe féminin	-	sexe féminin	-
diabète	-	déficit visuel	-	déficit visuel	-
déficit visuel	-	déficit cognitif	-	déficit cognitif	-
déficit cognitif	-	dyspnée	-	dyspnée	-
dyspnée	-				

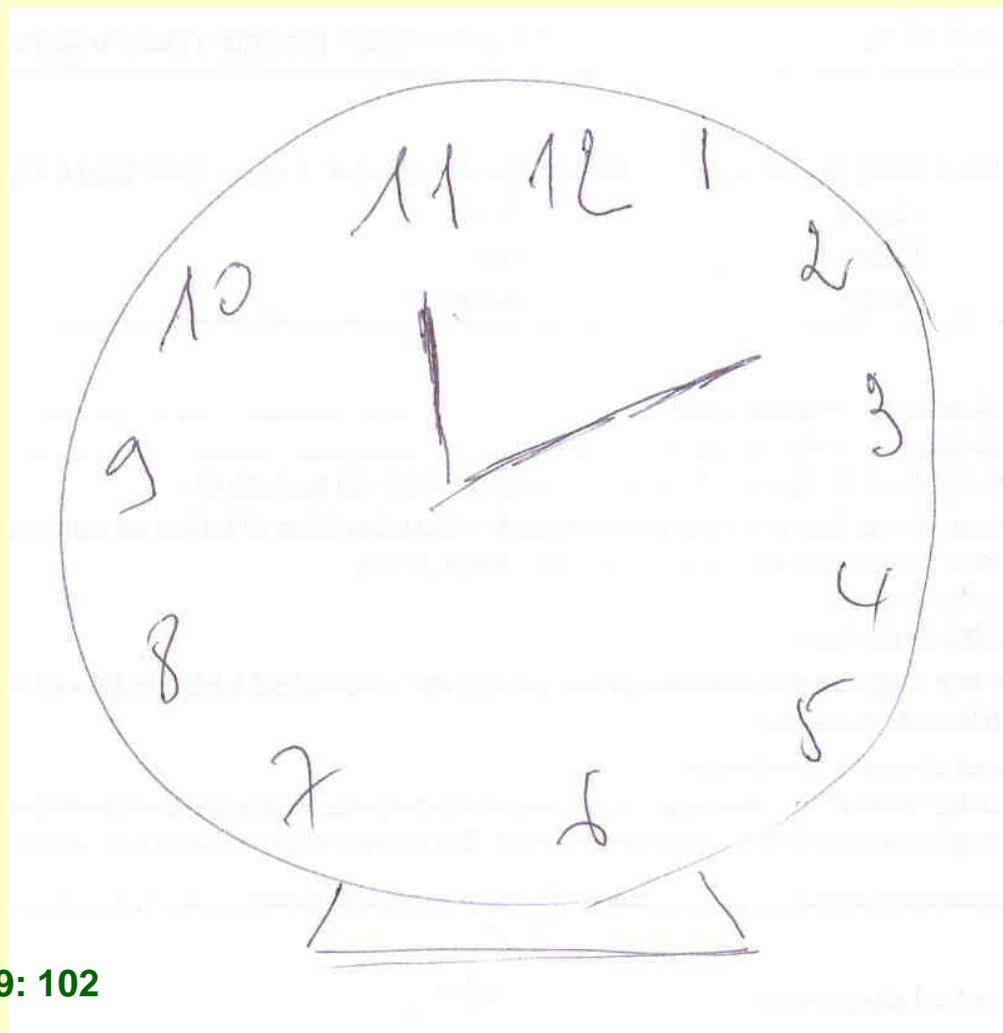
Pathologies de la fragilité et EGS

- Décompte minutieux des pathologies et déficits de la personne fragile
- Dépistage des cancers les plus fréquents

Domaine	Evaluation	Actions si perturbée
Cognition	MMSE (mini mental state evaluation) Test de l'horloge	•Consultation mémoire •Contrôle des médicaments confusogènes •Mettre en place les aides nécessaire à la bonne gestion des pathologies
Dépression	GDS-15 (geriatric depression scale)	•Traitement antidépresseur et suivi Implications pour l'éducation thérapeutique
Confusion mentale	CAM (confusion assessment method) critères DSMIV à l'hôpital	Recherche étiologique Révision du traitement

Troubles cognitifs chez le patient non dément

- **Test de l'horloge**
- Tous les chiffres sont présents
- Bien positionnés
- Dans le bon ordre
- L'heure (11h10) est correctement indiquée
- L'aiguille des heures est identifiée
- L'aiguille des minutes est identifiée



LA CAM

DSM-IV-TR	<i>Confusion Assessment Method</i>
Altération de la conscience avec déficit de l'attention ET altération cognitive ou perceptive ET installation rapide avec fluctuation dans la journée ET « facteur déclenchant »	Début soudain et fluctuation des symptômes ET inattention ET désorganisation de la pensée ou altération de la conscience

Faux positifs, démence, dépression, troubles psychotiques, personnel non entraîné

Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation HAS mai 2009

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/confusion_aigue_chez_la_personne_agee_-_argumentaire.pdf

EGS et Fonctionnement physique

Domaine	Évaluation	Actions si perturbée
Risque de chute	Examen clinique Timed Get up and go test Appui unipodal SPPB (risque accru de dépendance)	Recherche étiologique Intervention nutritionnelle Kinésithérapie Incitation à l'activité physique
Statut fonctionnel	ADL (activités de base de la vie quotidienne) IADL (activités instrumentales dont, ménage, budget and gestion des traitements, téléphone et transport) Déficit sensoriel (visuel++)	Aide humaine Aides techniques Aides pour les tâches ménagères Contrôle de la gestion du budget (famille, mandataire nommé) Aides techniques Traitement spécialisé Adaptation de l'environnement

EGS et Nutrition

Domaine	Évaluation	Actions si perturbée
Nutrition	IMC MNA (Mini Nutritional Assessment) Courbe pondérale Test de déglutition Examen bucco-dentaire	Conseil diététique Intervention nutritionnelle spécifique de la cause Complémentation en vitamine D Enrichissement énergétique et protidique des repas Auxiliaire pour courses et préparation des repas Portage des repas Adaptation des textures Traitement dentaire et hygiène bucco-dentaire (hyposialie, candidose, plaque dentaire, perte des paires postérieures occlusives)

Polypathologie et révision du traitement

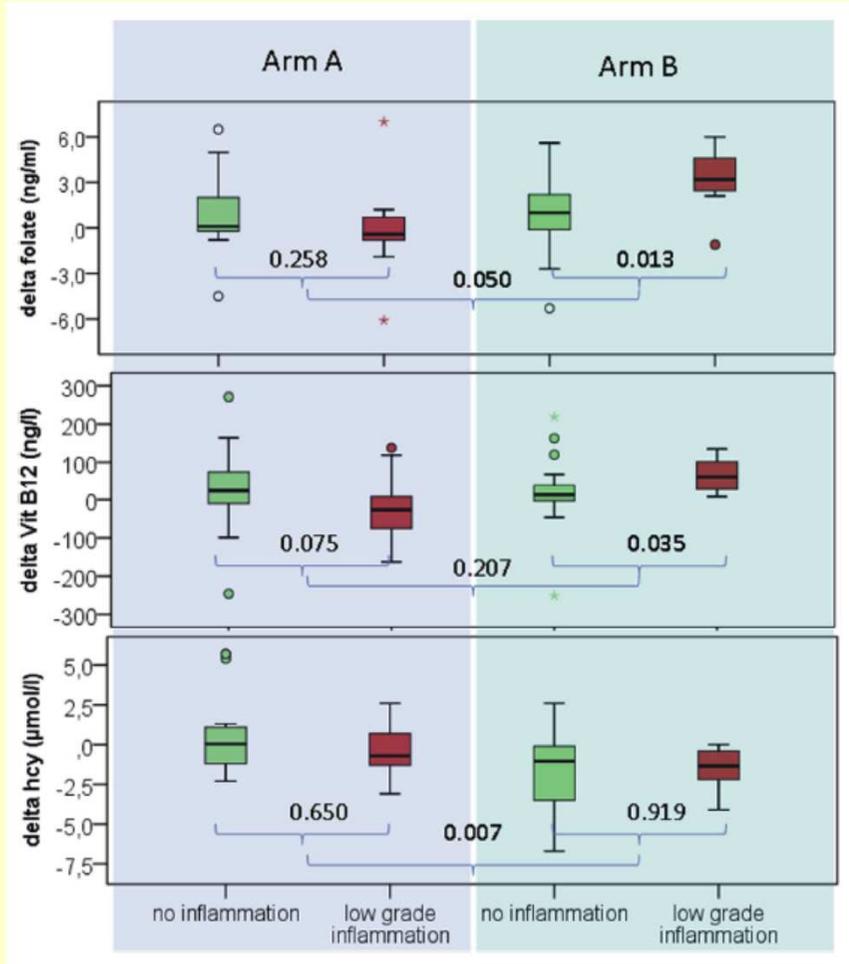
Domaine	Évaluation	Actions si perturbée
Polypathologie	Examen clinique Dépistage des cancers	Avis spécialisés Prise en charge des pathologies
Traitement	Nombre Recherche d'évènements indésirables et d'interactions Rapport bénéfice/risques	Révision du traitement Aide pour la prise du traitement Prescription de soins infirmiers pour les injections d'insuline éducation
Fonction rénale	Clairance Créatinine	Adaptation des doses Arrêt de certains traitements Recherche étiologique pour la pathologie rénale

Education thérapeutique et fragilité

- **Pas d'étude clinique réellement centrée sur l'éducation thérapeutique et la fragilité**
- **Projets dans le cadre du PAERPA (Le parcours santé des aînés, le ministère de la santé, France)**
 - **Éducation psychotropes**
 - **Éducation chutes**
 - **Éducation dépression**
- **Projets d'éducation thérapeutique centrée sur une pathologie associée à la fragilité**
 - **Diabète**
 - **Cancer**
 - **BPCO**
 - **Cardio-vasculaire**
 - **HIV**

Nutrition préventive

• Le contrôle de l'inflammation de bas grade



Alimentation avec anti-oxydants alimentaires

Mélange polybactérien VSL#3 (ACTIAL)

Efficacité selon le statut inflammatoire initial

Pre-post change of folate, vitamin B12 and homocysteine with and without low-grade inflammation

Arm A Healthy e-diet

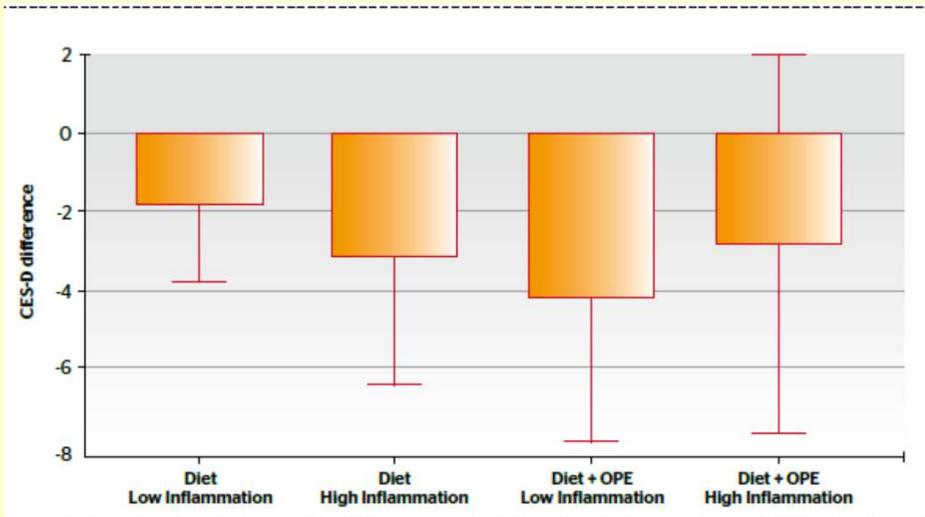
Arm B Healthy e-diet + VSL#3

Low grade inflammation: hsCRP \geq 3 mg/l; no inflammation: hsCRP < 3 mg/L at baseline. Numbers indicate p-values between respective groups (Mann Whitney U test). Hcy = homocysteine.

•Valentini L Clin Nut (in press)

Nutrition préventive

- Le contrôle de l'inflammation de bas grade

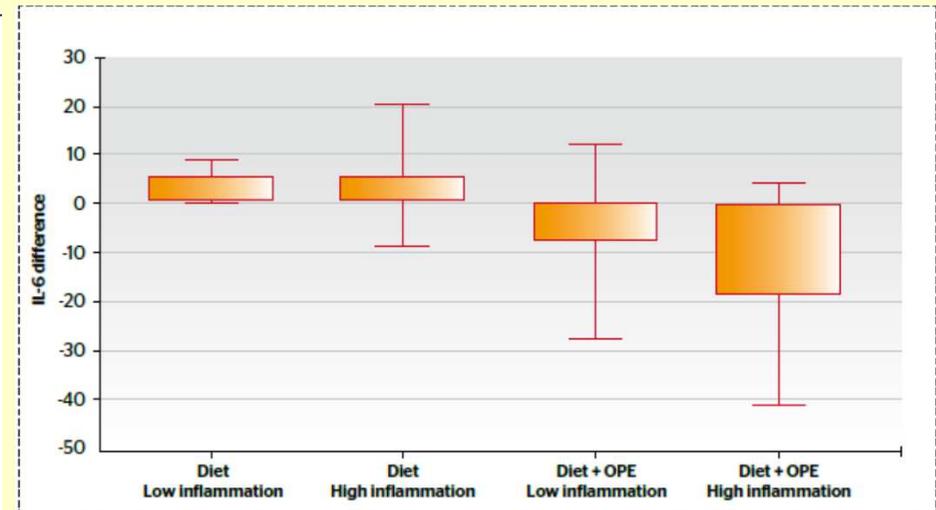


Variation de la symptomatologie dépressive

Healthy e-diet

Healthy e-diet + OPE extrait de peau d'orange (terpene) AISAI

Low grade inflammation: hsCRP \geq 3 mg/l; no inflammation: hsCRP < 3 mg/L at baseline.



Variation IL6

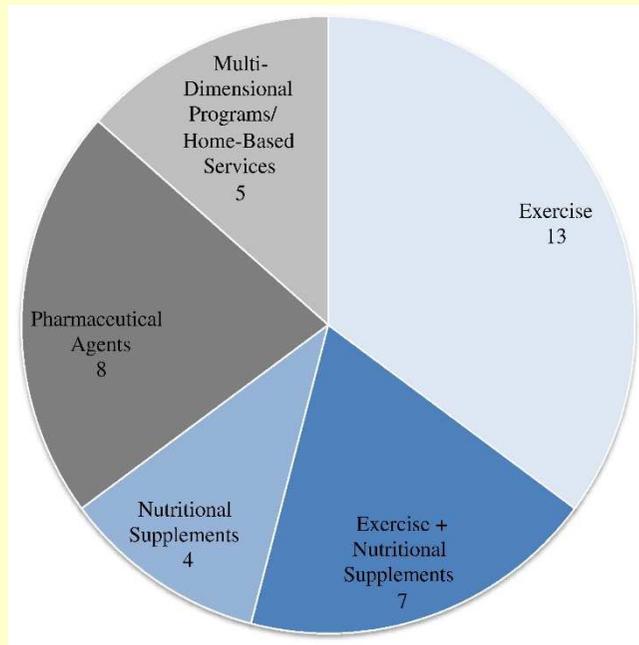
Interventions nutritionnelles

- **Guidées par l'évaluation**
- **Objectifs**
 - **Augmentation de la masse ou prévention de la perte**
 - **Amélioration de la performance musculaire (qualité)**
 - **Amélioration de la fonction**
 - **Prévention du déclin fonctionnel**
 - **Amélioration de la survie**

Interventions nutritionnelles

- **Interventions publiées**

- » Résultats positifs pour les interventions en activité physique mais nécessité d'exercice en résistance d'intensité au moins modérée
- » Faible effet additionnel de l'apport nutritionnel

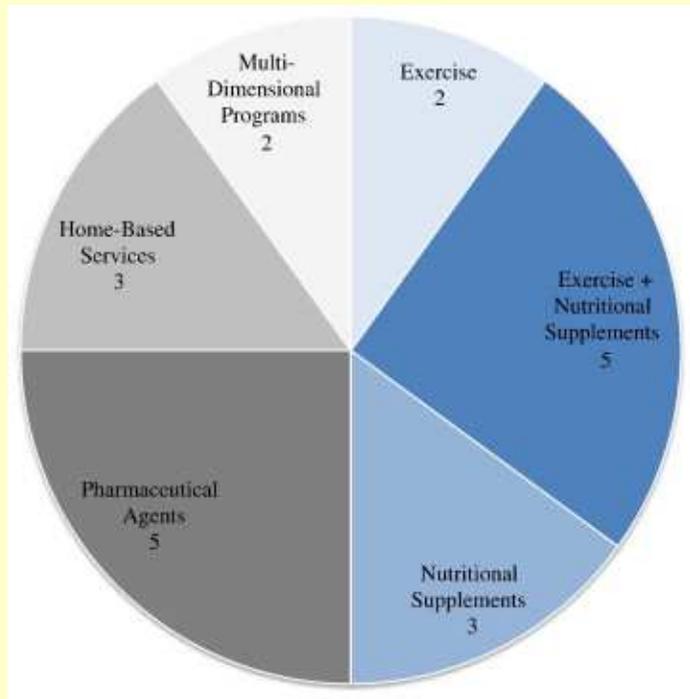


– **Bibas L Prog Cardiovasc Dis. 2014 (revue)**

Interventions nutritionnelles

- **Interventions en cours**

- » **Évolution vers essais multidimensionnels**
- » **Plus de traitement médicamenteux**
- » **Difficultés à recenser car état mal défini**
- » **Nombreux essais considérés comme « soins courants » ne figurent pas dans les registres**



Mots clés ?

FRAGILITE ?

SARCOPENIE ?

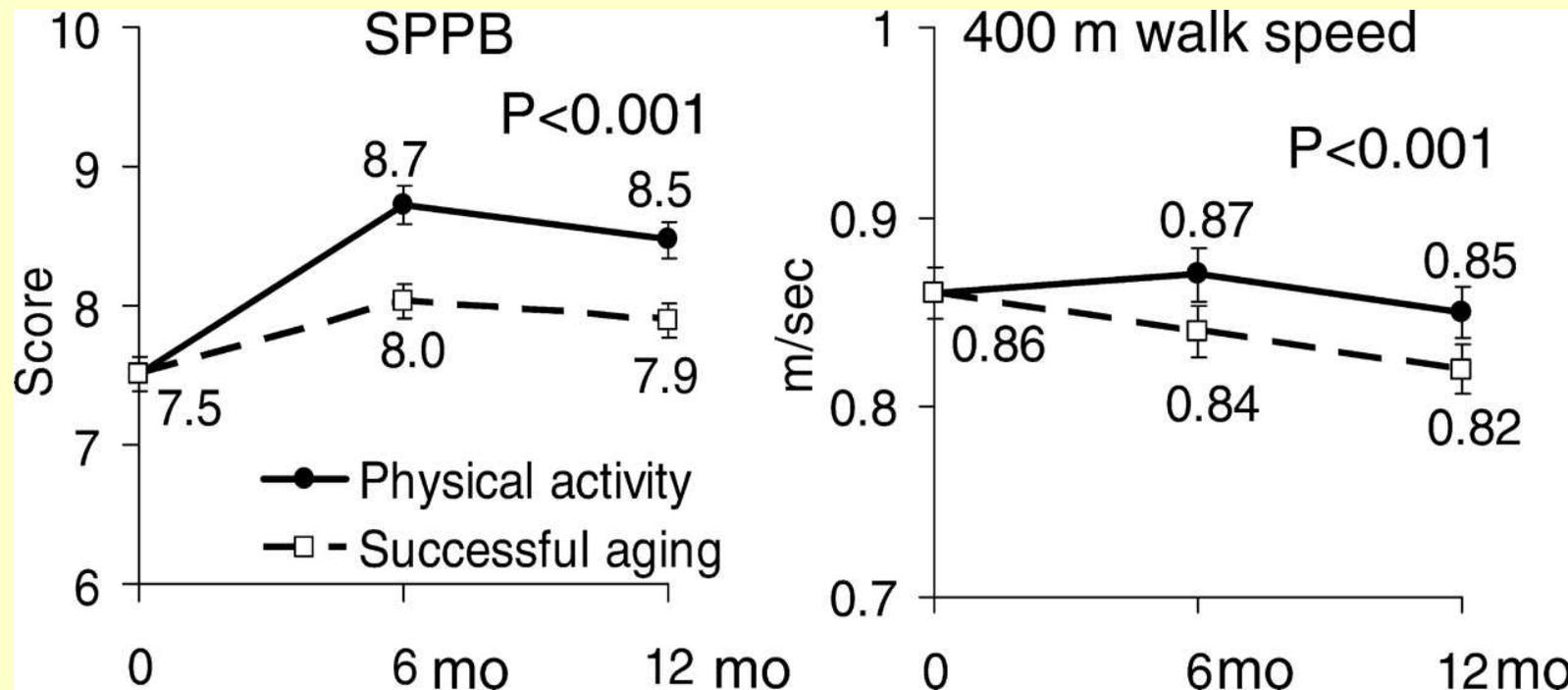
FAIBLESSE MUSCULAIRE ?

Life study

Groupe « successful aging »: Education à la santé

Groupe « physical activity: Sur une période de 6 mois

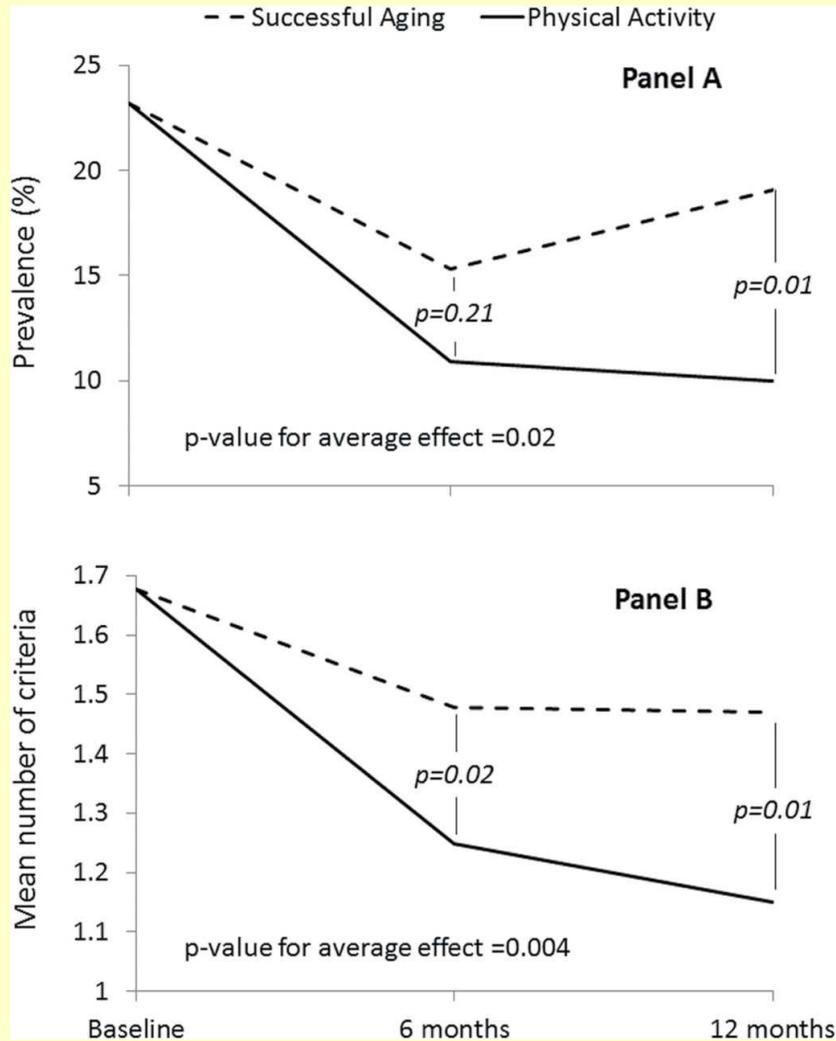
exercices en centre combinaison endurance et résistance



Short Physical Performance Battery (SPPB) score and 400 m walk speed according to randomized groups at baseline and during follow-up.

The LIFE Study Investigators* [*See Appendix for List of LIFE Study Investigators] J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006;61:1157-1165

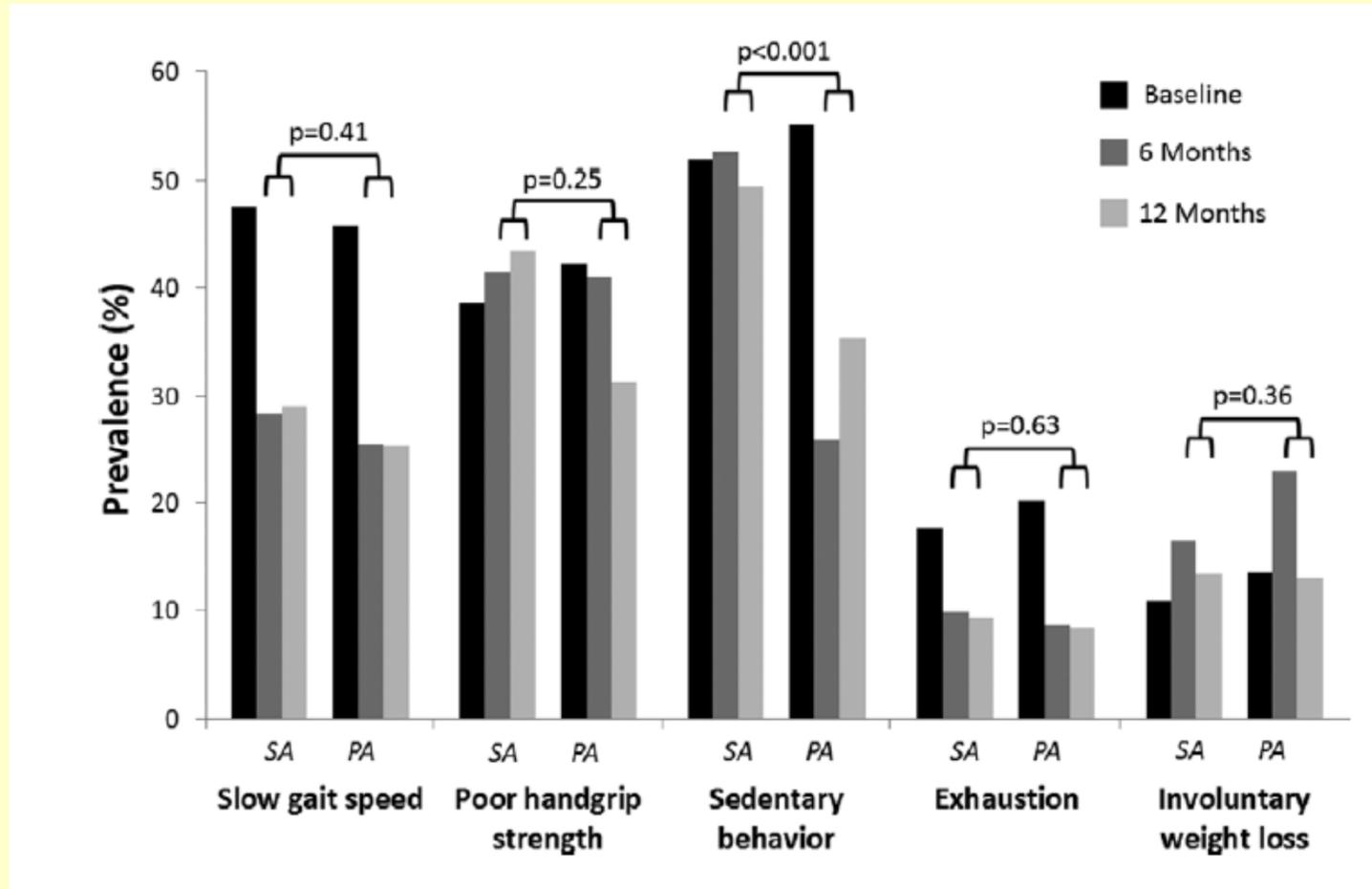
Life study



Results from general linear models showing the prevalence of frailty at the different study visits according to randomization group.

Cesari M et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci
2014;gerona.glu099

Life study



Cesari M et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci
2014;gerona.glu099

CAPADOGE

Etude d'intervention randomisée multicentrique



Promoteur : CHU Bordeaux
Investigateur principal : Pr Isabelle Bourdel-marchasson
Centre de Méthodologie et de gestion : Dr Adélaïde Doussau
Financements : PHRC 2010
ARC coordonateur : Jessica DURRIEU, jessica.durrieu@chu-bordeaux.fr

CAPADOGE

Conseils en Activité physique pour la Prévention de la perte d'Autonomie Des patients d'Onco-gériatrie

- **Objectif principal**

Prévenir la perte fonctionnelle (baisse de 1pt/12 au score SPPB 1 an après le début du traitement) chez des PA atteints d'un cancer de bon pronostic

Objectifs Secondaires

- ✓ **Préserver la qualité de vie : taux d'hospitalisation, entrée en institution, maintien ou amélioration du score de qualité de vie à 1 et 2 ans**
- ✓ **Evolution du phénotype Fried à 1 et 2 ans**
- ✓ **Score SPPB 2 ans après le début du traitement**

Durrieu J, The Journal of Frailty & Aging 2012



Stimulation de l'appétit

- **Un essai en cours testant ghréline et exercice physique contre résistance
NCT01898611**
 - **Objectif amélioration de la performance des membres inférieurs**
- **3 essais ghrelin + frailty et objectifs biologiques**

Androgènes et SARM

- **MK-0773 (SARM) :RCT femmes (> 65 ans, moyenne d'âge 75 ans), sarcopénie et altération modérée du SPPB, pas de pathologie qui induisent de la fragilité**
- **Traitement associé correction vitamine D et compléments oraux si dénutries**
- **Objectif principal: augmentation de la masse maigre (DEXA)**
- **Résultat:**
 - **Masse maigre(kg) MK-0773 + 1.26 ± 1.09 versus placebo 0.29 ± 1.29**
 - **Force musculaire (leg press) (kg) MK-0773 + 17.42 ± 26.04 versus placebo + 15.95 ± 27.84**
 - **SPPB MK-0773 + 0.92 ± 1.63 versus placebo + 0.88 ± 1.60**
- **Effet secondaire élévation de l'hématocrite**

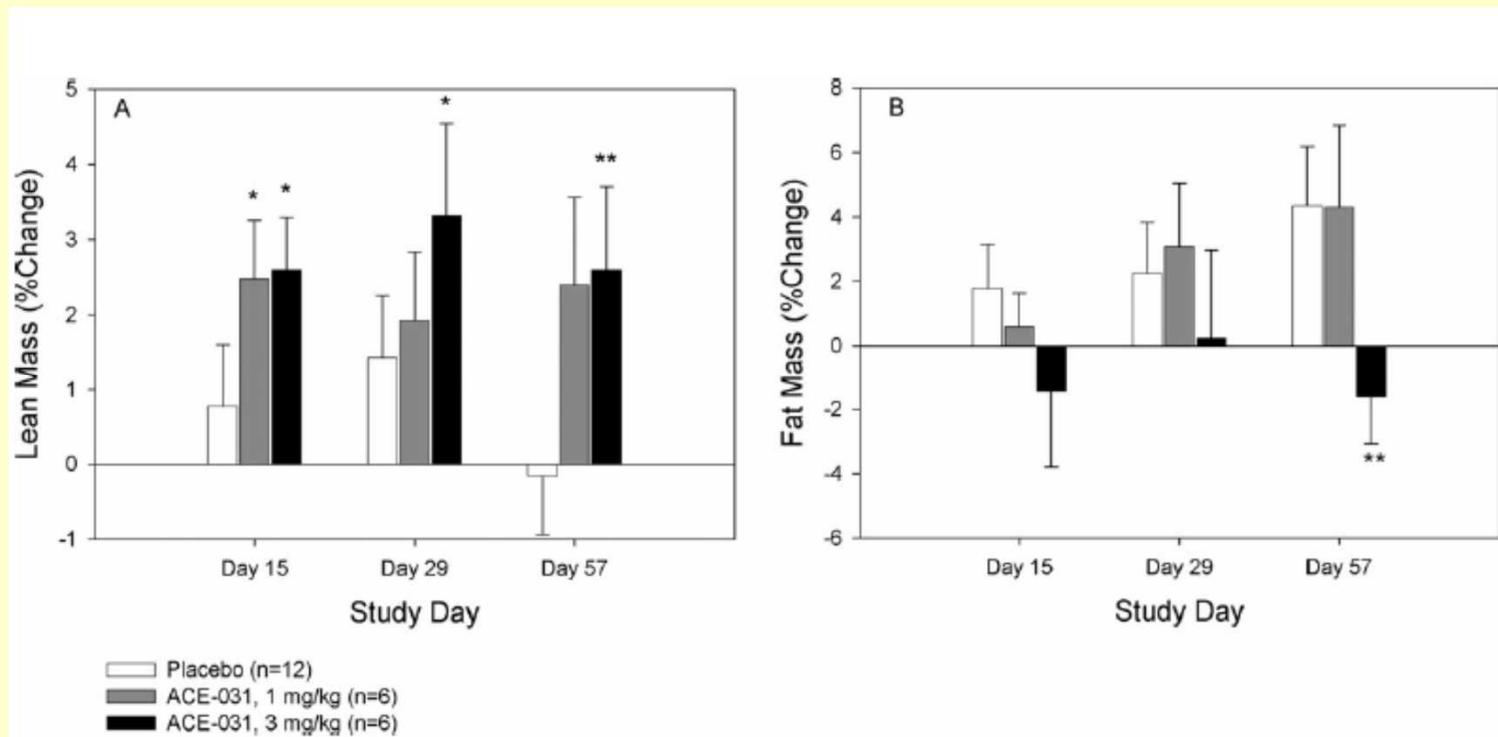
Papanicolaou DA J Nutr Health Aging 2013

Agents bloquants Myostatine



Agents bloquants Myostatine

- 1^{ère} génération, une seule injection 48 femmes ménopausées en bonne santé
 - Attie KM Muscle Nerve 2013
- Effets secondaires: maux de tête, hypotension



Agents bloquants Myostatine

études en cours

Deuxième génération

- **Lilly, LY2495655 NCT01604408** pour étude sur patients âgés chuteurs: objectif principal augmentation de la masse musculaire appendiculaire
- **Regeneron/Sanofi**
 - **REGN1033 (SAR391786) NCT01963598** pour augmenter la masse maigre des personnes âgées sarcopéniques
- **Novartis**
 - **BYM338** personnes âgées sarcopéniques pour augmenter le volume musculaire de la cuisse NCT01601600

Autres objectifs: cachexies

- **PINTA 745** insuffisance rénale terminale, cachexie adultes <85 ans NCT01958970
- **LY2495655** pour traitement associé à chimiothérapie du cancer du pancréas NCT01505530

Interventions pour améliorer la performance musculaire

- **Vitamine D**
 - Action génomique : augmentation à long terme de la masse
 - Action non génomique : amélioration contractilité (effet direct, PTH, Calcium, Phosphore..)
- **Améliorer la performance de la phosphorylation oxydative**
 - Créatine
 - Anti-oxidants
 - Allopurinol
 - Omega 3 (deux études en cours)

Complémentation en créatine + ac linoléique + exercices en résistance

	Placebo				Supplement				Training Effect P value	Sex Effect P value
	MEN (N = 8)		WOMEN (N = 10)		MEN (N = 10)		WOMEN (N = 10)			
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Isometric										
Knee Ext.(Nm)	133.9±37.3	152.0±44.7	78.6±12.6	96.0±20.2	135.8±37.4	151.4±52.4	86.0±14.3	105.6±17.8	0.0001	0.0001
Dorsiflexion(Nm)	56.7±14.9	55.9±14.4	35.5±4.6	37.3±5.2	48.8±10.9	54.7±12.7	30.4±5.2	34.1±7.6	0.03	0.0001
Jamar (kg)	39±6	42±6	25±4	27±4	39±7	43±7	27±5	30±4	0.0001	0.0001
Isokinetic										
Knee 120 deg/sec	93.1±26.7	101.3±23.4	53.2±20.2	64.7±9.2	88.2±27.2	108.2±26.2*	57.7±16.4	68.0±15.5*	0.0001	0.0001
1 Repetition Maximum (lb)										
Chest Press	98±23	136±16	60±12	91±9	104±35	146±38	53±7	89±15	0.0001	0.0001
Arm Flexion	64±17	104±23	32±9	57±11	76±35	115±36	29±7	61±16	0.0001	0.0001
Leg Press	205±55	269±52	137±33	187±54	215±59	295±74	123±22	200±31	0.0002	0.0001
Knee Extension	106±20	158±31	81±27	109±13	117±39	163±44	64±16	113±18 [‡]	0.0001	0.0001
Endurance (lb)										
Chest Press	1±0	17±11	1±0	18±6	1±0	22±10*	1±0	32±11*	0.0001	0.12
Arm Flexion	1±0	16±7	1±0	15±9	1±0	21±12*	1±0	25±9*	0.0001	0.56
Leg Press	1±0	21±16	1±0	27±12	1±0	27±13	1±0	46±27	0.0001	0.07
Knee Extension	1±0	17±8	1±0	10±2	1±0	14±4	1±0	17±6 [‡]	0.0001	0.38

Values are means±standard deviation. RM = repetition maximum.

*indicates a significant interaction between training and supplement (see text).

[‡]indicates a significant interaction between training, supplement and gender (see text).

doi:10.1371/journal.pone.0000991.t003

Table 3. Muscle Strength Tests.

Tarnopolsky M, Zimmer A, Paikin J, Safdar A, et al. (2007) Creatine Monohydrate and Conjugated Linoleic Acid Improve Strength and Body Composition Following Resistance Exercise in Older Adults. PLoS ONE 2(10): e991. doi:10.1371/journal.pone.0000991
<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0000991>

Complémentation en créatine + ac linoléique + exercices en résistance

	Placebo				Supplement				Training Effect P value	Sex Effect P value
	MEN (N = 8)		WOMEN (N = 10)		MEN (N = 11)		WOMEN (N = 10)			
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Sit and Stand (#)	13±2	16±1	10±2	14±4	12±2	15±3	11±3	13±2	0.0001	0.0005
Timed Stairs (sec)	6.8±0.6	6.9±1.5	8.7±1.7	8.1±1.6	8.1±1.3	7.7±1.5	7.8±0.9	6.9±0.9	0.004	0.24
Walk Test (sec)	14.8±2.7	13.7±2.1	17.5±2.5	16.1±2.4	17.3±2.6	16.6±3.5	16.8±2.0	15.1±1.2	0.0001	0.34
Chair and Walk (sec)	13.4±1.7	11.4±2.3	15.0±2.4	13.3±2.2	14.5±2.4	13.7±3.1	14.3±2.1	12.6±1.3	0.0001	0.08
Balance Walk (sec)	23.4±8.5	22.3±9.0	33±6.1	28.1±7.6	32.6±11.4	27.4±8.1	31.9±8	25.3±7.8	0.04	0.04

Values are means ± standard deviation. Sec = seconds; # = number completed.
doi:10.1371/journal.pone.0000991.t004

- Tests fonctionnels
- Pas d'amélioration de la fonction mais petit nombre de sujets

Tarnopolsky M, Zimmer A, Paikin J, Safdar A, et al. (2007) Creatine Monohydrate and Conjugated Linoleic Acid Improve Strength and Body Composition Following Resistance Exercise in Older Adults. PLoS ONE 2(10): e991. doi:10.1371/journal.pone.0000991
<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0000991>

Allopurinol

- **Améliorer la performance de la phosphorylation oxydative**
- **Antioxydants : xanthine oxidase inhibitor allopurinol**
 - **Objectifs principal : augmenter la vitesse de resynthèse de la phosphocréatine en post exercice (Arterial spin labelling en RMN)**
 - **Objectifs secondaires:**
 - SPPB
 - 6 minute walking test
 - Qualité de vie
- **NCT01550107 en cours**

Conclusion

La fragilité est entrée dans l'ère des essais cliniques randomisés

Non-médicamenteux (alimentation, supplément, activité physique)

Médicamenteux

Ne pas oublier de s'intéresser aux causes potentielles d'installation et d'aggravation de la fragilité

Difficultés de définition de la cible principale

Sarcopénie ?

Dénutrition/ Cachexie ?

Fragilité?

Dynapénie ?

Chutes ?

