

COLLOQUE 2017

MÉDECINE DE PRÉCISION ET THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES :  
RÉALITÉS ET PERSPECTIVES

---

**Médecine de précision**  
**Évaluation gériatrique standardisée**

Fati Nourhashémi, Toulouse

---

*Les notes renvoient aux pages des références correspondantes.*

Tous les praticiens ont rencontré le scénario suivant : deux dames âgées de 85 ans, atteintes des mêmes pathologies, subissent la même intervention chirurgicale ; l'une récupère rapidement et retourne à son domicile sans aide ; l'autre présente des complications avec syndrome confusionnel, chutes multiples, pneumopathie et finalement, perte d'autonomie et institutionnalisation. Quels éléments auraient pu permettre de distinguer ces deux patientes avant l'intervention chirurgicale ? Aurait-il été possible d'améliorer l'évolution de la seconde patiente ?

**À ÂGE CHRONOLOGIQUE ÉGAL, LES PERSONNES ÂGÉES SONT TRÈS DIFFÉRENTES**

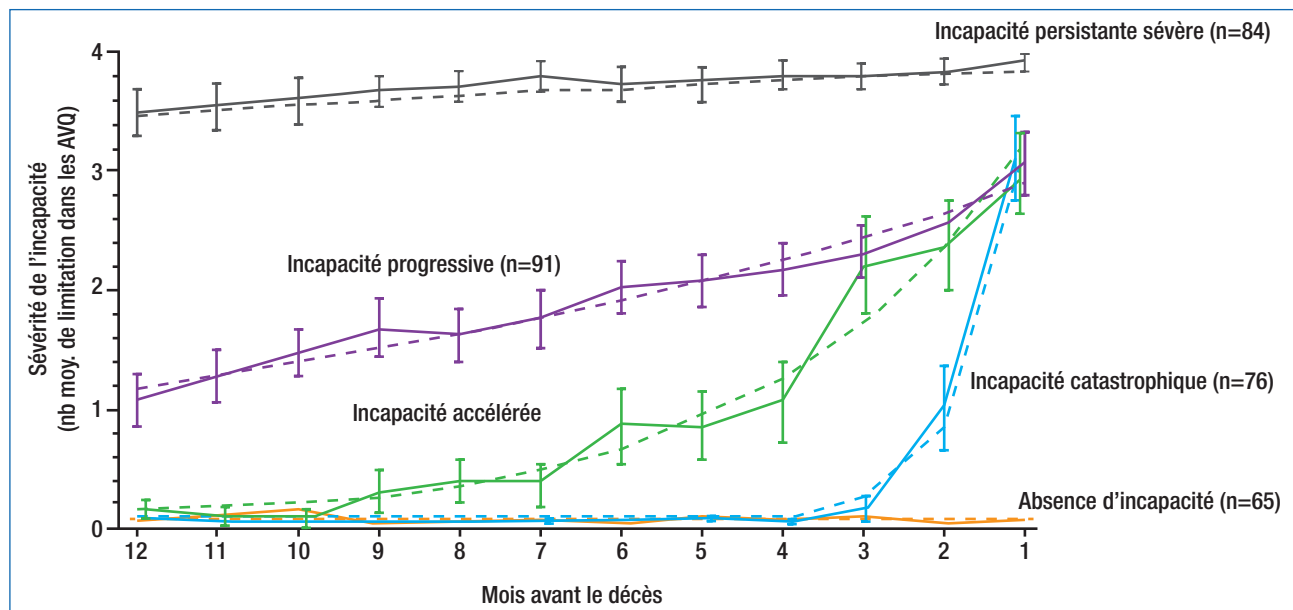
Les études longitudinales ont objectivé une extrême hétérogénéité parmi les personnes vieillissantes et montré que l'âge chronologique ne prévoit absolument pas l'âge physiologique.

**L'espérance de vie sans incapacité**

Aujourd'hui, en France, un homme a une espérance de vie d'environ 79 ans, mais il va développer des incapacités à partir de l'âge de 63 ans et va donc vivre avec elles pendant 16 ans. Les femmes ont une espérance de vie de 85 ans, mais vont devoir vivre avec des incapacités pendant une vingtaine d'années<sup>[1]</sup>. Tout le travail des gériatres est de parvenir à comprimer le plus possible cette période de vie avec incapacités.

**Les trajectoires d'incapacité peuvent être prédites**

Un travail publié en 2010 a tenté de prévoir les trajectoires d'incapacité<sup>[2]</sup>. Cinq trajectoires distinctes ont été identifiées au cours de la dernière année de vie : absence d'incapacité, incapacité catastrophique, incapacité accélérée, incapacité progressive et incapacité persistante sévère (cf. Fig. 1). En moyenne, un an avant le décès, trois groupes de sujets - absence de handicap, incapacité catastrophique et incapacité accélérée (qui représentaient plus de la moitié des personnes décédées) - étaient en grande partie sans handicap. Les sujets du groupe avec handicap progressif présentaient une incapacité légère et les sujets du groupe incapacité persistante sévère présentaient une invalidité grave. Les trajectoires des groupes avec incapacité accélérée et incapacité catastrophique ont divergé de la trajectoire du groupe sans handicap à environ 10 et 3 mois avant la mort, respectivement. La gravité de l'incapacité dans le groupe incapacité progressive a augmenté graduellement au cours de l'année. Pour chaque trajectoire, les valeurs prédites de la gravité de l'incapacité ne différaient pas des valeurs observées, avec une seule exception (mois 3 avant le décès dans le groupe incapacité accélérée).

Figure 1. Trajectoires de l'incapacité au cours de la dernière année de vie chez 383 personnes décédées<sup>[2]</sup>

La gravité de l'incapacité est indiquée par le nombre moyen d'activités de la vie quotidienne (AVQ) dans lesquelles les sujets ont un handicap. Les lignes pleines indiquent les trajectoires observées et les lignes pointillées indiquent les trajectoires prédites.

## L'ÉVALUATION GÉRIATRIQUE STANDARDISÉE

Un article de Larry Rubinstein publié en 1984 constitue l'un des piliers de la gériatrie moderne<sup>[3]</sup>. Dans cette étude, des patients âgés en perte d'autonomie avec une probabilité élevée d'institutionnalisation ont été randomisés dans une unité d'évaluation gériatrique destinée à améliorer l'évaluation diagnostique, la prise en charge thérapeutique et la réadaptation (groupe expérimental,  $n = 63$  ; témoins,  $n = 60$ ). Les patients assignés à l'unité gériatrique bénéficiaient d'une « évaluation gériatrique standardisée » (EGS), c'est-à-dire d'une évaluation sociale, de l'autonomie fonctionnelle, cognitive, nutritionnelle et, selon les résultats, d'une prise en charge spécifique.

À un an, les patients du groupe unité gériatrique avaient une mortalité beaucoup plus faible que les témoins (23,8 contre 48,3%,  $p < 0,005$ ) et étaient moins susceptibles d'avoir été transférés en maison de retraite (12,7 contre 30%,  $p < 0,05$ ) ou d'avoir passé du temps en soins infirmiers pendant la période (26,9 contre 46,7%,  $P < 0,05$ ). Les patients du groupe témoin présentaient beaucoup plus de jours d'hospitalisation en soins actifs, de jours de soins infirmiers à domicile et de réadmissions à l'hôpital. Les patients de l'unité gériatrique étaient significativement plus susceptibles d'avoir une amélioration de l'état fonctionnel et du moral que les témoins ( $p < 0,05$ ).

Rubenstein et al. ont défini l'EGS comme « une approche diagnostique multidisciplinaire permettant de déterminer les capacités fonctionnelles et psychosociales tout en tenant compte des pathologies associées, permettant ainsi d'identifier les besoins spécifiques des plus fragiles et de proposer un plan de soins et de suivi adapté »<sup>[3]</sup>.

De nombreux travaux ont montré que l'EGS est efficace et permet de reconnaître l'hétérogénéité des personnes âgées, indépendamment de l'âge chronologique. Elle distingue le sujet « robuste » de 80-85 ans, qui pourra bénéficier de la même prise en charge thérapeutique qu'un quinquagénaire, de la personne âgée fragile non identifiable *de visu* qui, en situation de stress, pourra décompenser et glisser vers la dépendance. Cette personne fragile est la cible d'intérêt du gériatre parce que la fragilité est une phase dynamique qui peut aboutir à la dépendance, mais qui est également réversible si elle est repérée et prise en charge<sup>[4]</sup>.

## DÉFINITIONS THÉORIQUE ET OPÉRATIONNELLE DE LA FRAGILITÉ

La détection de la fragilité est un des défis majeurs de nos sociétés vieillissantes. Elle correspond à un état de réduction des réserves physiologiques et des capacités de réponse aux stress intrinsèques ou extrinsèques<sup>[5-8]</sup>. L'adaptation des sujets aux différents événements stressants de la vie étant plus difficile, ils sont plus à risque d'événements péjoratifs : décès, ré-hospitalisation, chute, perte d'autonomie et entrée en institution.

Il n'y a pas de consensus sur les critères opérationnels qui nous permettraient de reconnaître la fragilité. En 2001 toutefois, Linda Fried, a proposé 5 critères définissant la fragilité : une perte de poids supérieure ou égale à 5 % par an, une fatigue subjective, une absence d'activité physique (aucune activité physique ou moins de 1 à 2 marches par semaine), une vitesse de marche diminuée (difficulté à marcher 100 mètres), et la force du poignet, ou grip strength, diminuée<sup>[9]</sup>. La présence de trois de ces critères définit la fragilité, et la présence de deux d'entre eux un état pré-fragile.

Une étude faisant appel à ces critères, publiée en 2009, a montré qu'en Europe, la population âgée fragile représente 15 à 20% des plus de 65 ans et que 35 à 40% peuvent être considérés comme pré-fragiles<sup>[10]</sup>.

## FRAGILITÉ : UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE

La fragilité est, certes, un état instable, mais il s'agit surtout d'un état réversible, ce qui ouvre la voie à des stratégies préventives. Une revue de la littérature parue dans le Lancet en 2013 énonce qu'il importe que nous réfléchissions à notre organisation de soins qui reste essentiellement fondée sur la notion de pathologie alors que la fragilité n'est pas une pathologie mais un état clinique<sup>[11]</sup>.

### Fragilité et mortalité

L'impact de la fragilité sur la mortalité est largement documenté. Ainsi, la Canadian Study of Health and Aging, a évalué le risque de décès à 5 ans chez 2 305 sujets âgés diabétiques de plus de 70 ans<sup>[12]</sup>. Le propos de ce travail était de mesurer l'impact de pathologies chroniques, en particulier du diabète, sur la mortalité. En réalité, les investigateurs ont eu la surprise de mettre en évidence le fait que la fragilité exerce un impact beaucoup plus important que le diabète sur la mortalité à 5 ans (hazard ratio (HR) : 2,72 vs 1,42 respectivement).

Une méta-analyse récente a confirmé le lien entre la fragilité et la mortalité<sup>[13]</sup>. Toutes les études analysées suggéraient qu'un index de fragilité (IF) plus élevé était significativement associé à un risque de mortalité augmenté (HR poolé par augmentation de l'IF de 0,01 = 1,039, IC 95% = 1,033-1,044, P <0,001 ; HR poolé par augmentation de l'IF de 0,1 = 1,282, IC 95% = 1,258-1,307, P <0,001 ; Odds ratio (OR) poolé par augmentation de l'IF de 0,01 = 1,054, IC 95% = 1,040-1,068, P <0,001 ; OR poolé par augmentation de l'IF de 0,1 = 1,706, IC 95% = 1,547-1,881, P <0,001).

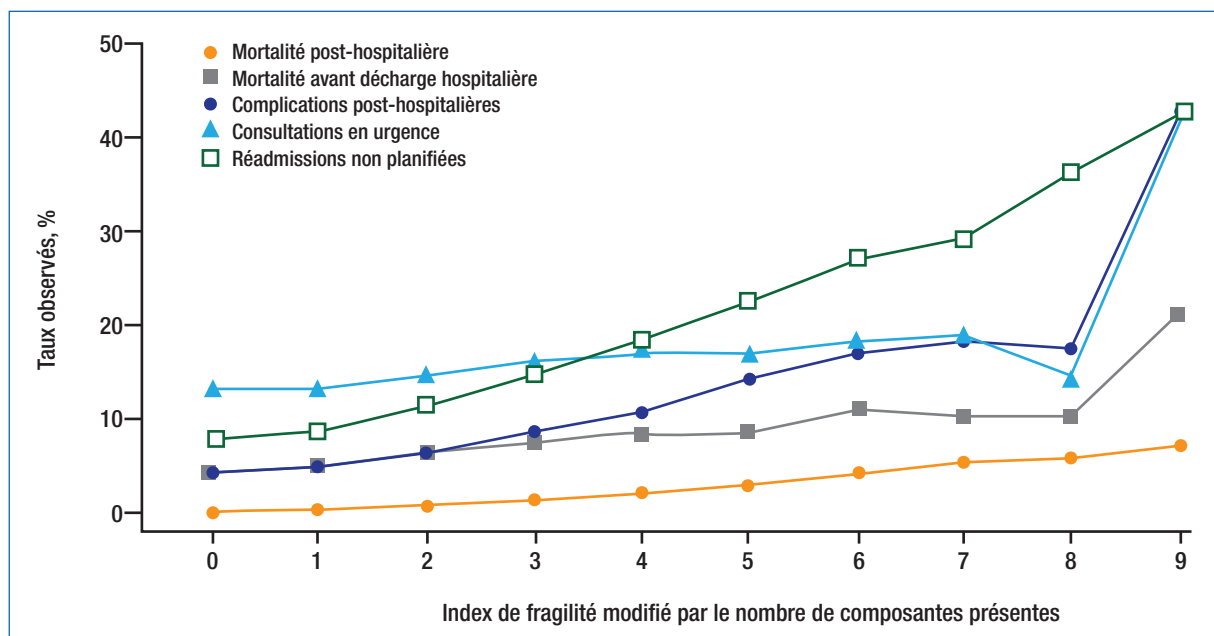
### Fragilité et intervention chirurgicale

Une revue de la littérature publiée en 2016 a compilé 23 études portant sur la fragilité et la mortalité après chirurgie chez des sujets de plus de 75 ans<sup>[14]</sup>. Les résultats montrent qu'indépendamment des méthodes de mesure de la fragilité, les preuves les plus solides en termes de nombre d'études, de cohérence des résultats et de qualité des études sont en faveur d'une association entre fragilité et mortalité accrue à 30 jours, 90 jours et un an, complications postopératoires et durée du séjour hospitalier. Un petit nombre d'études rapportaient une association significative de la fragilité avec l'institutionnalisation, le déclin fonctionnel et la diminution de la qualité de vie après chirurgie.

Ce constat est également vrai en chirurgie ambulatoire et avec des chirurgies réputées mieux tolérées comme l'implantation transcathéter de valvule aortique (ITVA). Dans une étude publiée en 2017, les personnes fragiles qui subissaient une ITVA avaient un taux de mortalité de 34 décès pour 100 années-patients contre 19 décès pour 100 années-patients chez les patients non fragiles<sup>[15]</sup>.

Une équipe canadienne a mené une étude de cohorte rétrospective chez des patients adultes ayant subi une chirurgie entre 2007 et 2015 pour des affections orthopédiques, générales et vasculaires avec une durée de séjour postopératoire de 2 à 30 jours<sup>[17]</sup>. L'échantillon de l'étude comprenait 236 957 interventions chirurgicales. L'index de fragilité était associé à la réadmission (OR : 1,11, IC 95% = 1,10-1,12). Les taux non ajustés de réadmissions à 30 jours (11,1 %), de visites d'urgence post-hospitalisation (14,4 %), de complications à l'hôpital (5,9 %) ou en post-hospitalisation (6,3 %) et de mortalité post-hospitalisation (0,8 %) variaient selon la fragilité de façon dose-dépendante en fonction du nombre d'items de fragilité (cf. Fig. 2).

Figure 2. Evolution postopératoire observée à 30 jours selon le poids des composantes de fragilité<sup>[17]</sup>



Des stratégies préventives sont toutefois possibles. Ainsi, la même équipe canadienne a récemment publié dans le JAMA un travail mené en vue d'étudier l'impact de l'initiative de dépistage de la fragilité (ISF, pour Frailty Screening Initiative) sur la mortalité et les complications par comparaison des résultats chirurgicaux dans une cohorte de 9 153 patients traités avant et après la mise en œuvre de l'ISF<sup>[16]</sup>. Celle-ci prévoit depuis 2011 que toute personne devant subir un acte chirurgical doit préalablement bénéficier d'un dépistage de la fragilité. La mortalité globale à 30 jours est passée de 1,6 % à 0,7 % ( $p < 0,001$ ) après la mise en œuvre de l'ISF. L'amélioration la plus marquée était chez les patients fragiles (mortalité réduite de 12,2 % à 3,8 % ( $P < 0,001$ ), bien que les taux de mortalité aient également diminué chez les patients robustes (mortalité réduite de 1,2 % à 0,3 % ( $p < 0,001$ )).

### Fragilité et cancers

Pour ce qui concerne la cancérologie, les résultats des études évaluant l'impact de la fragilité sur l'évolution des patients sont également concordants. Que l'on parle de tumeurs solides ou hématologiques, la fragilité constitue un facteur péjoratif indépendant majeur, parfois plus important que la pathologie elle-même<sup>[18]</sup>.

## ÉVALUATION GÉRIATRIQUE STANDARDISÉE

### Dépister pour proposer des prises en charge en soins spécifiques

De nombreuses études récentes provenant de différents horizons comme la cardiologie, la pneumologie, l'endocrinologie, la rhumatologie, la chirurgie et les soins intensifs soulignent que l'EGS, avec la détection de la fragilité, est une étape importante pour stratifier les risques de façon individuelle et évaluer le pronostic dans les situations précises.

## Les outils de repérage de la fragilité

Nous avons besoin d'outils de dépistage simples et rapides qui permettent de repérer avec une bonne précision les personnes qui peuvent tirer le plus de bénéfice de l'EGS. Par exemple, les oncologues utilisent un outil comportant 7 questions, le G7, et adressent le patient au gériatre lorsque le test est positif.

Dans un premier temps, le repérage pourrait être l'affaire du médecin généraliste, mais également des infirmières. Depuis plusieurs années, nous développons au CHU de Toulouse un protocole de coopération pour l'évaluation gériatrique effectué par les infirmières. Dans un deuxième temps, l'aide d'un gériatre et d'une équipe multi-professionnelle peut être proposée pour une évaluation globale.

## La vitesse de marche

Le test de vitesse de marche est effectué sur 4 mètres. Un temps de marche supérieur à 5 secondes (vitesse de marche < 0,8 m/s) est associé à un risque accru sur 2 à 7 ans de perte d'autonomie / dépendance (x4), de déclin cognitif et de maladie d'Alzheimer (x3), de mortalité (x2), d'institutionnalisation (x2) et d'hospitalisations (x1,5).

Ce test peut donc permettre de détecter rapidement les personnes pouvant bénéficier d'une EGS pour repérer la fragilité<sup>[19]</sup>.

## Questionnaire de Toulouse

L'outil de repérage de la fragilité du Gérontopôle (GFST) a été spécifiquement conçu pour être utilisé par les MG, mais il peut également l'être par des paramédicaux, pharmaciens, etc. Avec 6 questions, il permet le repérage simple et rapide des principaux critères de fragilité (cf. Fig. 3). Quand un ou plusieurs signes de fragilité sont présents, le MG est ensuite invité à exprimer son jugement clinique sur la fragilité du sujet. C'est alors uniquement dans le cas où le MG juge le patient fragile qu'il l'adressera à une clinique de fragilité.

Figure 3. Outil de repérage de la fragilité du Gérontopôle de Toulouse

	OUI	NON	NE SAIT PAS
<b>Votre patient vit-il seul ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Votre patient a-t-il perdu du poids au cours des 3 derniers mois ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Votre patient se sent-il plus fatigué depuis ces 3 derniers mois ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Votre patient a-t-il plus de difficultés pour se déplacer depuis ces 3 derniers mois ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Votre patient se plaint-il de la mémoire ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Votre patient a-t-il une vitesse de marche ralentie (plus de 4 secondes pour parcourir 4 mètres) ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⇒ <u>Si vous avez répondu OUI</u> à une de ces questions :			
Votre patient vous paraît-il fragile:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
<u>Si OUI</u> , votre patient accepte-t-il la proposition d'une évaluation de la fragilité en hospitalisation de jour :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
Dépistage réalisé le : _____			
Rendez-vous programmé le : _____			
Médecin traitant informé <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON			
Pour la prise de rendez-vous : Contacter le 05.61.77.66.29			

Le GFST a été récemment approuvé par la Haute Autorité de Santé comme l'outil national pour le repérage de la fragilité chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Un outil d'auto-évaluation pour repérer les personnes âgées fragiles vivant à domicile (l'auto-questionnaire FiND) a également été récemment validé.

## **PRISE EN COMPTE DE LA FRAGILITÉ DANS L'ESTIMATION DU BÉNÉFICE ATTENDU D'UN TRAITEMENT**

L'EGS permet d'identifier les besoins spécifiques des sujets les plus fragiles et de leur proposer des plans de soins et de suivi adaptés.

Nous prendrons l'exemple d'un nouveau traitement du cancer. Chez une personne adulte robuste âgée, le traitement habituel permet de gagner 160 jours de survie au prix de 20 jours d'alitement et de 30 jours avec limitations. Le patient gagne donc 110 jours d'indépendance. Le nouveau traitement va lui faire gagner 200 jours de survie dont 40 jours d'alitement et 30 jours de limitations, soit 130 jours d'indépendance, et donc 20 jours de plus que le traitement habituel. Le nouveau traitement peut ainsi être considéré comme bénéfique pour le patient âgé robuste.

Chez la personne fragile comme chez la personne robuste, le traitement de référence fait gagner 160 jours de survie avec 20 jours d'alitement. Cependant, elle reste fatiguée pendant plus longtemps et elle va subir 60 jours avec limitations. Le traitement de référence lui fait donc gagner 80 jours d'indépendance. Avec le nouveau traitement, elle gagnera, comme la personne robuste, 200 jours de survie au prix de 40 jours de traitement, mais elle aura 120 jours avec limitations. Au total, le nouveau traitement va lui faire perdre 40 jours d'indépendance par rapport au traitement de référence. Le nouveau traitement ne paraît donc pas recommandé chez le sujet âgé fragile.

Qu'en sera-t-il d'un nouveau traitement aussi efficace, mais mieux toléré que le traitement de référence ? L'adulte robuste va gagner 200 jours de survie au prix de 20 jours d'alitement et 30 jours avec limitations avec le traitement de référence et de 10 jours d'alitement et de 15 jours avec limitations avec le nouveau traitement. Au total, l'adulte robuste va gagner 25 jours d'indépendance. Le sujet fragile va également gagner 200 jours de survie au prix de 20 jours d'alitement et de 60 jours avec limitations avec le traitement de référence, et de 10 jours d'alitement et de 40 jours avec limitations avec le nouveau traitement. Le gain d'indépendance est donc de 30 jours avec le nouveau traitement, soit plus que chez le sujet robuste.

## **CONCLUSION**

La personnalisation de la prise en charge thérapeutique des patients fragiles est d'autant plus nécessaire que nous assistons au vieillissement accéléré de la population et que nous voyons arriver chaque année 21 000 nouveaux centenaires. Or, nous savons que l'état fonctionnel a un impact d'autant plus important que l'âge des personnes est avancé.

Optimiser les soins proposés aux patients âgés ne peut être envisagé que si la décision est mûrie de façon multidisciplinaire et basée sur une EGS. Même s'il n'y a pas encore de consensus sur les outils et les seuils de mesure selon les pathologies, les sociétés savantes nationales et internationales recommandent une EGS avant toute proposition de plan de soins pour permettre un maintien ou une amélioration des fonctions et une meilleure qualité de vie. Le National Health Service de Grande Bretagne a fait un pas important dans cette direction en imposant aux médecins généralistes de détecter les plus fragiles dans leur patientèle de plus de 75 ans.

Pour terminer, je citerai cette citation d'Hippocrate qui paraît bien convenir à la médecine clinique que nous proposons en gériatrie : « *Il est beaucoup plus important de savoir quelle personne a la maladie plutôt que de savoir quelle maladie a la personne.* »

**BIBLIOGRAPHIE** (les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

1. Robine JM, Cambois E. Estimation de l'espérance de vie sans incapacité en France en 2015 et évolution depuis 2004 : impact de la diminution de l'espérance de vie en 2015. *Bull Epidémiol Hebd* 2017;(16-17):294-300.
2. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of disability in the last year of life. *N Engl J Med* 2010;362:1173-80.
3. Rubenstein LZ, Josephson KR, Wieland GD, English PA, Sayre JA, Kane RL. Effectiveness of a geriatric evaluation unit. *A randomized clinical trial*. *N Engl J Med* 1984;311:1664-70.
4. Buchner DM, Larson EB, Wagner EH, Koepsell TD, de Lateur BJ. Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. *Age Ageing* 1996;25:386-91.
5. Hogan DB, MacKnight C, Bergman H; Steering Committee, Canadian Initiative on Frailty and Aging. Models, definitions, and criteria of frailty. *Aging Clin Exp Res* 2003;15(3 Suppl):1-29.
6. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB Jr, Walston JD; Interventions on Frailty Working Group. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:625-34.
7. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:991-1001.
8. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm--issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:731-7.
9. 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:M146-56.
10. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:675-81.
11. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752-62.
12. Hubbard RE, Andrew MK, Fallah N, Rockwood K. Comparison of the prognostic importance of diagnosed diabetes, co-morbidity and frailty in older people. *Diabet Med* 2010;27:603-6.
13. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2018 Mar 1;47(2):193-200.
14. Lin HS, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC Geriatr* 2016;16:157.
15. Anand A, Harley C, Visvanathan A, et al. The relationship between pre-operative frailty and outcomes following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2017;3:123-132.
16. Hall DE, Arya S, Schmid KK, et al. Association of a Frailty Screening Initiative with post-operative survival at 30, 180, and 365 days. *JAMA Surg* 2017;152:233-240.
17. Wahl TS, Graham LA, Hawn MT, et al. Association of the Modified Frailty Index with 30-day surgical readmission. *JAMA Surg* 2017;152:749-757.
18. Abel GA, Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies. *Blood* 2018 Feb 1;131(5):515-524.
19. Stanaway FF, Gnjidic D, Blyth FM, et al. How fast does the Grim Reaper walk? Receiver operating characteristics curve analysis in healthy men aged 70 and over. *BMJ* 2011;343:d7679.