



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Réversibilité de la (pré)fragilité : revue de littérature des actions
hors nomenclatures de l'Assurance Maladie**

Présentée et soutenue publiquement le 22 mai 2024 à 16 heures
Au Pôle Formation
Par Steeven WISNIEWSKI

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Frédéric DAUSSIN

Monsieur le Docteur Matthieu CALAFIORE

Madame le Docteur Nathalie DHALENNE

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Éric BOULANGER

PAGE LIBRE POUR ANNOTATIONS DU JURY

GLOSSAIRE

ADL : Activities of Daily Living

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

Agirc-Arrco : Association Générale des Institutions de Retraite des Cadres -

Association pour le Régime de Retraite Complémentaire des salariés

APA : Activité Physique Adaptée

bFRail : Biological Frailty

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CDR : Clinical Dementia Rating

CFS : Clinical Frailty Scale

EB : Éric Boulanger

FSQ : Functional Status Questionnaire

GDS : Geriatric Depression Scale

GHQ : General Health Questionnaire

HN : Hors Nomenclatures

HR : Hazard Ratio

ICOPE : Integrated Care for Older People

JAMDA : Journal of the American Medical Directors Association

MAPT : Multidomain Alzheimer Preventive Trial

MNA : Mini Nutritional Assessment

NGAP : Nomenclature Générale des Actes Professionnels

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PPT : Physical Performance Test

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis

SPPB : Short Physical Performance Battery

SW : Steeven Wisniewski

1. INTRODUCTION

Afin de faire face au problème majeur du vieillissement de la population et son impact dans tous les aspects de la société à l'échelle du globe, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) œuvre pour que la décennie 2021-2030 soit celle d'une action mondiale concertée sur le vieillissement en bonne santé (1).

L'OMS définit le vieillissement, d'un point de vue biologique, comme « le produit de l'accumulation d'un vaste éventail de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps ». Celle-ci « entraîne une dégradation progressive des capacités physiques et mentales, une majoration du risque de maladie et, enfin, le décès ».

Ce processus de vieillissement n'est pas linéaire et identique pour chaque individu. Il va être modulé par une multitude de facteurs issus à la fois de l'hérédité et du mode de vie (ex : maladies chroniques, exposition aux toxiques, état psychologique, facteurs socio-économiques). Si bien que trois profils peuvent être dégagés au cours du vieillissement : la personne robuste qui demeure autonome et sans pathologie chronique ; la personne fragile avec présence potentiellement réversible de déficience de certaines capacités fonctionnelles ; et la personne dépendante, état irréversible qui nécessite une prise en soin adaptée parfois lourde et complexe.

La fragilité est un stade fonctionnel du vieillissement et une notion en mouvement depuis son apparition en Amérique du Nord dans les années 1980. Elle sous-tend un état de vulnérabilité accrue et reste encore aujourd'hui en quête d'une définition consensuelle.

Deux approches dominant en matière de définition de la fragilité :

Les travaux de Linda Fried envisagent dès 2001 la fragilité selon une approche dite phénotypique avec cinq critères exclusivement physiques (2) : perte de poids involontaire, auto-évaluation de l'asthénie, diminution de la vitesse de marche, diminution de la force physique et diminution des dépenses énergétiques. Un point est attribué à chaque item, un score de zéro classe en non fragile tandis qu'un score de un ou deux classe en préfragile et qu'un score de trois ou plus classe en fragile. Les critères de Fried sont disponibles en annexe 1.

En parallèle, Kenneth Rockwood propose dès 2004 une approche dite cumulative de la fragilité. Un index de fragilité selon Rockwood est d'abord proposé en accumulant les déficiences et comorbidités identifiées lors de l'évaluation gériatrique du patient afin de stratifier le risque de mortalité et d'institutionnalisation (3). Par la suite a été développée l'échelle de fragilité selon Rockwood, plus connue sous sa dénomination internationale de *Clinical Frailty Scale* (CFS) (4). Cette dernière a d'abord été pensée comme un moyen efficient de synthétiser l'état de fragilité d'une personne démente après évaluation gériatrique. Elle s'est finalement imposée, après plusieurs révisions dont la dernière en 2020, comme un outil de repérage de la fragilité en pratique clinique. La CFS est jointe en annexe 2.

La société Française de gériatrie et de gérontologie a proposé en 2011 de définir la fragilité comme « une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress », dont « l'expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux », qui constitue « un marqueur de risque de mortalité et d'événements péjoratifs, notamment d'incapacités, de chutes, d'hospitalisation et d'entrée en institution » et avec « l'âge considéré comme un déterminant de fragilité mais qui n'explique pas à lui seul ce syndrome ».

D'un point de vue épidémiologique, la fragilité a une prévalence indéniablement croissante qui demeure difficile à estimer de façon précise. La méta-analyse la plus récente sur le sujet a été publiée en 2020 et synthétise les données récoltées à partir de 240 études, menées dans 62 pays et représentant plus de 1.700.000 participants (5). Elle fait état, chez les plus de 50 ans « vivant dans la communauté » (non hospitalisés et non institutionnalisés) d'une prévalence estimée de la fragilité de 12% en approche phénotypique et de 24% en approche cumulative. La prévalence estimée de la préfragilité, chez les plus de 50 ans, est quant à elle de 46% en approche phénotypique et de 49% en approche cumulative. Cette méta-analyse souligne également une plus forte prévalence de la (pré)fragilité chez les femmes, possiblement en lien avec une espérance de vie plus longue. Enfin, elle confirme que, comme attendu, la prévalence de la (pré)fragilité augmente avec l'âge.

Le repérage de la (pré)fragilité dans la population avançant en âge émerge alors comme un enjeu décisif en pratique clinique (6). Son repérage et sa prise en soin ont ainsi fait l'objet de programmes d'envergure spécialement dédiés.

Le programme ICOPE (*Integrated Care for Older People*) instauré par l'OMS en 2019 édicte un ensemble de recommandations relatives aux soins pour les personnes âgées auprès des professionnels de santé (7). En France, l'accompagnement des personnes âgées est actuellement au cœur du projet de loi « bien vieillir » et la fédération hospitalière de France a récemment souligné les avancées réalisées en matière de prévention et de repérage de la fragilité via le déploiement du programme ICOPE (8). L'application en France de ce dernier est particulièrement mise en lumière par les travaux du professeur Bruno Vellas et le site pilote du Gérontopôle de Toulouse.

Autre exemple, le programme tempoforme® développé au centre hospitalier et universitaire de Lille, qui constitue un parcours de prévention santé qui vise à repérer, évaluer et accompagner la (pré)fragilité chez les personnes avançant en âge dans la région des Hauts-de-France.

On peut également citer le parcours personnalisé de prévention organisé par l'organisme de retraite complémentaire Agirc-Arrco.

Si elle apparaît indéniablement comme une situation à risque d'évolution vers la dépendance et la survenue d'évènements de santé péjoratifs, la (pré)fragilité intègre pourtant dans sa définition la notion de réversibilité potentielle.

Cette réversibilité n'est pas spontanée et nécessite la mise en place d'interventions ou actions dédiées au sein ou à l'issue de ces programmes ciblant la (pré)fragilité (9).

En effet, une méta-analyse publiée en 2019 estime à seulement un quart la proportion de sujets préfragiles pouvant revenir de manière spontanée au stade robuste. Pire, uniquement 3% des sujets fragiles retrouvent le stade robuste de façon spontanée (10).

Les six capacités intrinsèques associées à la démarche ICOPE et considérées essentielles pour prévenir la perte d'autonomie sont : la mobilité, la mémoire, la nutrition, l'état psychologique et l'état neurosensoriel, incluant la vue et l'audition. Certaines actions menées pour atteindre la réversibilité de la (pré)fragilité s'inscrivent dans un parcours de soins bien établi et représenté par :

- Des actes médicaux ou paramédicaux codifiés, qui sont regroupés en trois nomenclatures par l'Assurance Maladie et sont remboursés par cette dernière : Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP), la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

(NABM). Par exemple, la détection d'une baisse d'acuité visuelle conduit à orienter le patient vers une consultation avec un médecin ophtalmologiste qui diagnostique une cataracte et propose une prise en charge chirurgicale de celle-ci. Autre exemple, la mise en évidence d'une douleur de hanche avec difficulté locomotrice amène à réaliser une imagerie qui décèle une coxarthrose pour laquelle un orthopédiste peut proposer une prise en soin chirurgicale.

- Des actions qui ne s'inscrivent pas dans une telle codification et demeurent « hors nomenclatures ». Elles font cependant pleinement partie du champ d'actions possibles en matière de réversibilité de la (pré)fragilité. Elles seront dénommées dans ce travail de thèse, actions « hors nomenclatures » (HN). Concrètement, l'activité physique, la stimulation cognitive, la diététique ou le champ psychosocial sont les domaines d'actions HN les plus fréquemment mis en avant en pratique clinique et dont le questionnement de l'efficacité demeure.

L'objectif de ce travail est d'identifier, via une revue de la littérature, les actions hors nomenclatures qui ont fait leur preuve scientifique d'efficacité en matière de réversibilité de la (pré)fragilité.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1. Matériel

2.1.1. Introduction

Pour répondre à l'objectif fixé, l'échelle PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis*) a été utilisée pour satisfaire aux critères de qualité méthodologique et de rédaction de cette revue de littérature (11). L'échelle PRISMA 2020 est à retrouver en annexe 3.

Le travail de recherche bibliographique et de sélection des articles a été réalisé entre octobre et décembre 2023 par deux relecteurs indépendants (EB, SW) tout au long du processus.

2.1.2. Mots-clefs et moteurs de recherche

La partie initiale a consisté à identifier tous les articles abordant la réversibilité de la (pré)fragilité.

Dans cette thèse, en matière de terminologie, le terme (pré)fragilité fera référence à la fois à la fragilité et à la préfragilité ; la préfragilité correspondant à un stade du vieillissement encore plus facilement réversible que la fragilité elle-même.

Les deux sources d'information utilisées ont été les bases bibliographiques PubMed® et Web Of Science™. L'accès aux articles a parfois été conditionné à une identification institutionnelle via l'Université de Lille.

L'équation de recherche retenue pour l'outil PubMed® était : frail* AND revers*.

L'utilisation de la troncature a servi à inclure le plus de variantes possible d'un même terme dans une seule formule (ex pour frail* : frail, pre-frail, frailty ; ex pour revers* :

reverse, reversed, reversing, reversible, reversal, reversibility). L'utilisation de l'opérateur Booleen « and » a été utilisé pour restreindre la recherche aux articles contenant ces deux mots. Sur PubMed®, il a été possible de directement filtrer la recherche par le type d'article souhaité, ici un essai clinique.

L'équation de recherche pour l'outil Web Of science™ était : frail* AND revers* AND clinical trial. Le terme *clinical trial* a été ajouté dans l'équation de recherche car il n'a pas été possible de filtrer la recherche directement selon le type d'article.

Aucun filtre sur la temporalité de publication des articles n'a été utilisé.

Il n'y a pas eu de limitation dans la langue des articles recherchés.

2.1.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

2.1.3.1. Critères d'inclusion

La population étudiée dans chaque article devait être (pré)fragile, avec une définition explicite et objective de la fragilité.

Dans un but de médecine basée sur des preuves et afin de pouvoir extrapoler au maximum les résultats des articles retenus, le type d'étude ciblé s'est exclusivement porté sur les essais cliniques contrôlés randomisés.

Le type d'intervention abordé dans chaque article devait porter sur une action HN. Par exemple et de façon non exhaustive : l'activité physique, la diététique, le travail cognitif ou le domaine psychosocial.

Le critère de jugement principal de l'étude devait être la réversibilité de la (pré)fragilité telle que décrite dans l'article, ou d'une capacité fonctionnelle, ou d'une sous-composante en lien avec la (pré)fragilité (ex : force de préhension, vitesse de marche, lever de chaise, asthénie).

2.1.3.2. Critères d'exclusion

Les articles qui ne respectaient pas clairement la définition retenue pour identifier la (pré)fragilité ont été exclus.

Les articles qui ont recruté des sujets dépendants, très altérés au plan général, grabataires ou avec une démence avancée ont été exclus. Les articles qui ont recruté des sujets institutionnalisés ou hospitalisés ont été exclus. La population (pré)fragile recrutée devait ainsi « vivre dans la communauté », pour faire écho à l'expression anglo-saxonne « *community dwellers* » très employée dans la littérature.

Les types d'étude autres que les essais cliniques contrôlés randomisés ont été exclus (ex : revue de littérature, méta-analyse, étude épidémiologique, étude descriptive, étude de faisabilité ou étude qui décrivait un protocole).

Les articles qui abordaient la (pré)fragilité associée à une pathologie préexistante ont été exclus (ex : insuffisance rénale, cirrhose, syndrome coronarien aigu).

Les articles non accessibles via les deux bases bibliographiques ont fait l'objet d'une requête par email auprès de leur premier auteur. En l'absence de réponse après 15 jours, une relance était effectuée. Si l'article n'était toujours pas rendu disponible malgré cette demande, il était alors exclu.

2.1.4. Sélection puis relecture si discordance

A l'aide des titres, des résumés et de certaines sous-parties des articles si nécessaire, une analyse des résultats bibliographiques a été déployée afin de sélectionner les articles qui satisfaisaient les critères d'inclusion et d'exclusion afin d'être inclus dans ce travail de thèse. Chaque article a été étudié un à un et sans aucun outil d'aide informatisé.

Chacun des deux relecteurs a notifié, de façon indépendante, chaque article comme « à inclure », « à ne pas inclure » ou « incertain ». Les discordances de sélection entre les deux relecteurs ont fait l'objet d'une relecture et d'une discussion commune afin de statuer sur leur inclusion ou non.

La recherche bibliographique a recensé 79 résultats sur PubMed® et 82 sur Web Of Science™, dont 29 doublons, soit au total 132 articles. Après application des critères d'inclusion et d'exclusion, 22 articles ont finalement été inclus dans ce travail de thèse.

2.2. Méthode

2.2.1. Classification des actions HN de réversibilité

La réversibilité a été identifiée séparément selon qu'elle concernait une action menée dans le domaine physique, le domaine cognitif, le domaine diététique ou un autre domaine.

2.2.2. Présentation des données obtenues

Les données issues de ces articles ont fait l'objet d'une analyse à la fois descriptive et narrative. Les résultats ont été classés dans le tableau 1 de présentation descriptive par le domaine d'action HN utilisé (activité physique, cognitif, diététique ou autre) ainsi que par le nombre d'interventions réalisé dans l'article.

De façon arbitraire, les articles ont été classés par ordre alphabétique du premier auteur. Le tableau mentionne le nom du premier auteur, le nom de la revue qui a publié l'article, le pays, l'année de publication, les caractéristiques de la population étudiée, les critères de définition de la (pré)fragilité, un résumé de l'intervention réalisée, une synthèse des principaux résultats et la mise en évidence ou non de la réversibilité.

3. RESULTATS

3.1. Diagramme de flux du processus bibliographique

La figure 1 présente l'ensemble du processus bibliographique sous la forme d'un diagramme de flux :

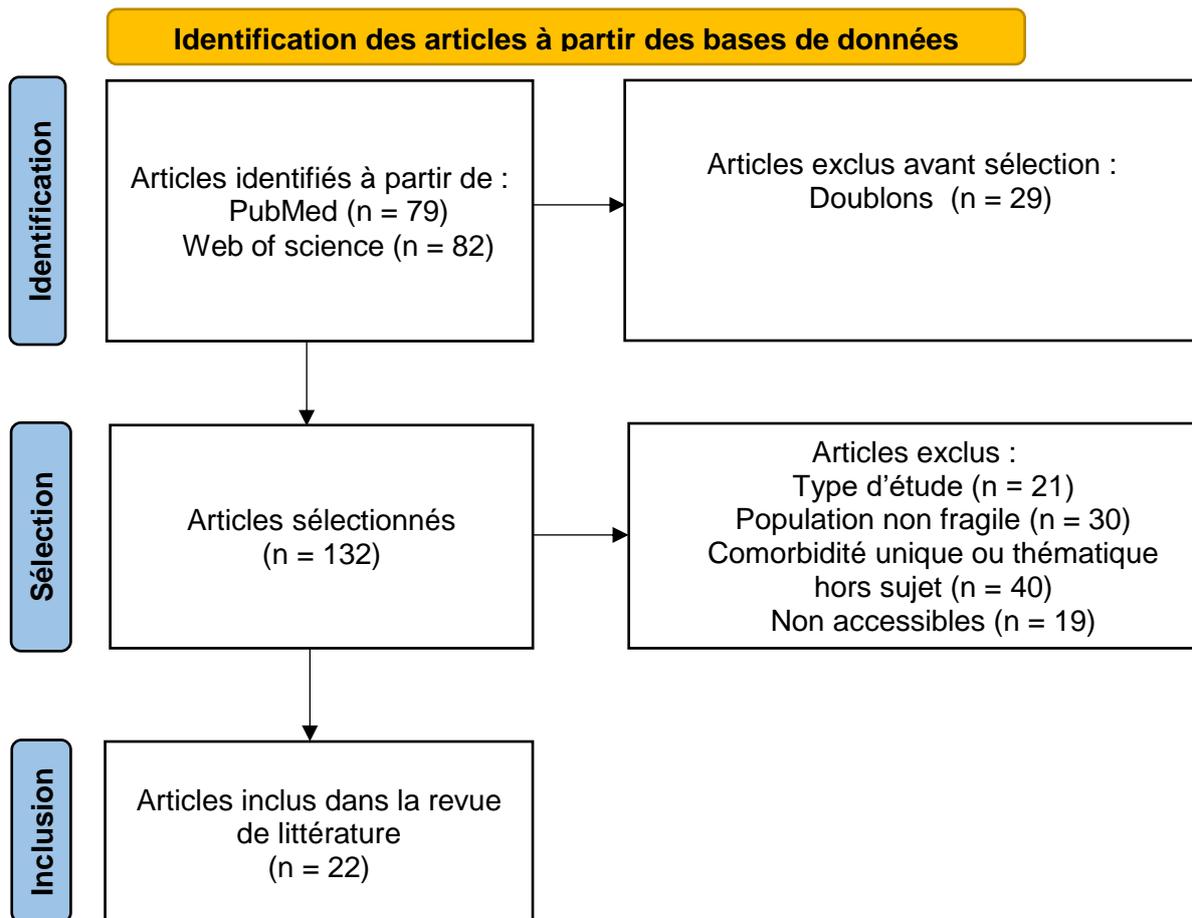


Fig. 1 Diagramme de flux du processus bibliographique, adapté de Page MJ et al. via le protocole PRISMA 2020 (11)

3.2. Tableau de présentation générale des résultats

Comme décrit précédemment dans la partie méthode, la présentation d'ensemble des articles inclus ainsi que leurs principales caractéristiques sont regroupées dans le tableau 1 :

N°	Auteur	Année et participants	Pays	(Pré)fragilité	Revue	Domaine	Intervention	Principaux résultats	Réversibilité
UN DOMAINE D'INTERVENTION									
1	Binder <i>et al.</i>	- 2002 - 115 participants	Etats-Unis	2 des 3 critères : - > 78 ans - PPT 18-32 - VO2 peak 10-18 mL/kg/min - difficulté ADL	Journal of the American geriatrics society	Physique	Programme d'exercice physique multimodal (flexibilité, résistance, équilibre, endurance) versus contrôle (au domicile, faible intensité, flexibilité)	Meilleure amélioration dans le groupe intervention pour score PPT, VO2 peak et score FSQ	NON
2	Brown <i>et al.</i>	- 2000 - 84 participants	Etats-Unis	> 78 ans, vivre autonome et PPT 18-32	Archives of physical medicine and rehabilitation	Physique	Exercice physique supervisé de faible intensité versus activités de flexibilité au domicile	Dans le groupe intervention, amélioration de la force, de l'équilibre et de la flexibilité avec amélioration de la capacité fonctionnelle évaluée par le score PPT	NON
3	Costa <i>et al.</i>	- 2017 - 25 participants	Brésil	Fried	Journal of aging and physical activity	Physique	Programme d'exercice physique multimodal (force des membres inférieurs et équilibre) en centre versus à domicile	Réversibilité de la pré-fragilité pour la plupart des participants, indépendamment du mode de réalisation	OUI
4	Dun <i>et al.</i>	- 2020 - 43 participants	Chine	Fried	Age and ageing	Physique	Programme d'exercice physique multimodal (échauffement, aérobic, acupuncture, contre résistance, flexibilité)	Proportion de pré-fragilité moindre dans le groupe intervention versus contrôle (une séance unique de conseil)	OUI
5	Murabayashi <i>et al.</i>	- 2019 - 115 participants	Japon	Kihon checklist	Dementia and geriatric cognitive disorders	Autre	Thérapie musicale encadrée par un professionnel	Amélioration significative dans le timed-up and go test, l'échelle GDS-15 et le score GHQ-12	NON
6	Sadjapong <i>et al.</i>	- 2020 - 64 participants	Thaïlande	Fried	International journal of environmental research and public health	Physique	Programme d'exercice physique multimodal : aérobic, résistance, équilibre, en centre puis au domicile	Dans le groupe intervention : diminution du score de fragilité, amélioration équilibre et force	OUI
7	Tarazona-Santabalbina <i>et al.</i>	- 2016 - 100 participants	Espagne	Fried	JAMDA	Physique	Programme d'exercice physique multimodal : proprioception, aérobic, force, étirement	31% de réversibilité de la fragilité dans le groupe intervention (versus aucune dans le groupe contrôle)	OUI
8	Wu <i>et al.</i>	- 2018 - 36 participants	Taiwan	Fried	Asia Pacific journal of clinical nutrition	Diététique	Comparer les effets séparés et associés d'une supplémentation en micronutriments, protéique et d'une éducation nutritionnelle personnalisée	Seul le groupe associant éducation nutritionnelle, vaisselle adaptée et supplémentation a réduit le score de fragilité	OUI

9	Ying-Yi <i>et al.</i>	- 2019 - Taïwan	Taïwan	Fried	Scientific reports (Nature)	Physique	- « Exergaming » (jeu vidéo avec activité physique) : résistance, aérobie, tai-chi, équilibre - Versus programme d'exercice physique multimodal	- Taux de réversibilité de la fragilité à 43% dans groupe exergaming, versus 37% dans groupe exercice physique - Effets de l'exergaming au moins aussi bénéfiques	OUI
10	Yoon <i>et al.</i>	- 2018 - 65 participants	Corée du Sud	Fried	The journal of nutrition, health and aging	Physique	Exercice physique : contre résistance à haute intensité	Pas de changement dans le score de fragilité dans les groupes intervention et contrôle	NON
DEUX DOMAINES D'INTERVENTION									
11	Bernabei <i>et al.</i>	- 2022 - 1519 participants	Italie	- > 70 ans - SPPB 3-9 - Pouvoir marcher seul > 400 m	British medical journal	Physique et diététique	Combinaison d'un exercice physique (aérobie, force, flexibilité et équilibre) et d'une supplémentation protéino-énergétique	Réduction du risque de développer une déficience de mobilité (marcher seul 400 m en moins de 15 min) (HR 0,78)	NON
12	Biesek <i>et al.</i>	- 2021 - 90 participants	Brésil	Fried	International journal of environmental research and public health	Physique et diététique	Exergaming seul versus associé à une supplémentation protéique ou isoénergétique	Réversibilité de la pré-fragilité sans différence entre les groupes	OUI
13	Fairhall <i>et al.</i>	- 2013 - 216 participants	Australie	Fried	BMC medicine	Physique et diététique	Intervention multifactorielle personnalisée basée sur les critères de Fried présentés	Plus faible prévalence de fragilité dans le groupe intervention à la fin de l'étude	OUI
14	Kang <i>et al.</i>	- 2017 - 115 participants	Chine	Fried	Archives of gerontology and geriatrics	Physique et diététique	Supplémentation en protéine whey (lactosérum) dans le groupe intervention et exercice physique (contre résistance) dans les groupes intervention et contrôle	Amélioration de paramètres de la fonction musculaire dans le groupe intervention mais pas de différence pour SPPB	NON
15	Kim <i>et al.</i>	- 2015 - 131 participants	Japon	Fried	PloS One	Physique et diététique	Comparer les effets cumulés et séparés d'une supplémentation en membrane des globules gras du lait et d'un programme d'exercice physique multimodal	Meilleur taux de réversibilité de la fragilité dans le groupe combiné (57,6%) que dans le groupe diététique seul (28,1%) et placebo (30%)	OUI
16	Travers <i>et al.</i>	- 2023 - 156 participants	Irlande	Clinical frailty scale	Age and ageing	Physique et diététique	Exercice physique (force, à domicile) et supplémentation protéique	Diminution de la fragilité chez 2/3 des participants et OR 0,23 dans le groupe intervention	OUI

TROIS DOMAINES D'INTERVENTION

17	De Souto Barreto <i>et al.</i>	- 2018 - 1637 participants	France	Index composé de 32 items basés sur des déficiences	The American journal of medicine	Physique, cognitif et diététique	Intervention multifactorielle avec conseil sur l'activité physique, conseil en diététique et entraînement cognitif	L'intervention ne modifie pas la sévérité de la fragilité mais diminue le risque de développer la fragilité (HR 0,72)	OUI
18	Gené Huguet <i>et al.</i>	- 2018 - 173 participants	Espagne	Fried	The journal of nutrition, health and aging	Physique, diététique et autre	Intervention multifactorielle avec exercice physique, conseil diététique (régime Méditerranéen), réévaluation médicamenteuse et évaluation sociale	Meilleure réversibilité de la fragilité dans le groupe intervention (14%) versus contrôle (1%)	OUI
19	Ng <i>et al.</i>	- 2015 - 246 participants	Singapour	Fried	American journal of medicine	Physique, cognitif et diététique	Exercice physique (force et équilibre), supplémentation nutritionnelle, entraînement cognitif ou association des 3	Diminution du score et amélioration du statut de fragilité dans les 4 groupes (y compris contrôle) mais plus fortement dans groupe diététique (OR 2,98), cognitif (OR 2,89), physique (OR 4,05) et combinaison (OR 5,0)	OUI
20	Ng <i>et al.</i>	- 2016 - 65 participants	Singapour	Fried	The journal of nutrition, health and aging	Physique, cognitif et diététique	Intervention multifactorielle avec exercice physique, supplémentation nutritionnelle, entraînement cognitif ; séparément et en combinaison	Une intervention multifactorielle, ayant fait la preuve de la réversibilité sur la fragilité, peut aussi réduire une symptomatologie dépressive	OUI
21	Romera-Liebiana <i>et al.</i>	- 2018 - 347 participants	Espagne	Fried	Journals of gerontology : medical sciences	Physique, cognitif et diététique	Intervention multifactorielle : exercice physique aérobie, supplémentation protéique, stimulation mémoire	Amélioration SPPB, force physique (préhension grip test), démarche, appui unipodal.	OUI
22	Yu <i>et al.</i>	- 2019 - 127 participants	Chine	FRAIL questionnaire	JAMDA	Physique, cognitif et autre	Intervention multifactorielle avec exercice physique (aérobie, résistance) et stimulation cognitive (mémoire, visuo-spatial, jeux société)	83% des participants du groupe intervention sont passés du phénotype pré-fragile à robuste (versus 1% dans groupe contrôle)	OUI

Tableau 1 Présentation descriptive des résultats

3.3. Caractéristiques des études

Tous les articles inclus sont basés sur des essais cliniques contrôlés randomisés.

La taille des populations étudiées allait de 25 à 5050 participants en fonction des articles. La population étudiée n'était ni hospitalisée, ni institutionnalisée.

Ces études se sont déroulées dans 13 pays différents à travers le monde. Les dates de publication s'étendaient de 2000 à 2023, dont la plupart après 2015.

3.4. Outils utilisés pour évaluer la (pré)fragilité

Pour rappel, une définition précise et objective de la (pré)fragilité faisait partie des critères d'inclusion nécessaires pour qu'un article puisse être retenu dans cette revue de littérature.

Les critères de Fried représentaient la méthode la plus utilisée (n = 15) pour définir la fragilité des participants. Un article utilisait la CFS. Les six articles restant définissaient la fragilité selon des critères variables mais bien définis (ex : Kihon checklist).

3.5. Domaines d'actions HN retrouvés

Dans cette revue de littérature, le choix a été fait de classer les actions HN évaluées en quatre domaines différents : le domaine physique, le domaine cognitif, le domaine diététique et le domaine « autre ».

Sur 22 articles, 10 portaient uniquement sur un seul domaine, dont huit sur le domaine physique (soit environ un tiers du total des articles étudiés), un sur le domaine diététique et un sur le domaine « autre » (thérapie musicale et champ psychosocial).

Six articles ont abordé deux domaines : pour chacun des six, il s'agissait d'une intervention qui ciblait le domaine physique et le domaine diététique.

Enfin, six articles ont étudiés conjointement trois domaines : physique, cognitif et diététique (n = quatre) ; physique, cognitif et « autre » (n = un) ; et physique, diététique et « autre » (n = un).

La figure 2 synthétise le nombre d'articles inclus en fonction du domaine évalué et de la réversibilité.

3.6. Etudes qui concluent à la réversibilité de la (pré)fragilité

Parmi les 22 articles analysés, 16 (73%) font état d'une réversibilité significative de la (pré)fragilité telle qu'étudiée.

La réversibilité était le plus souvent clairement explicitée par l'amélioration d'un statut, notamment via l'approche phénotypique de Fried, ou consistait néanmoins en une progression significative en comparaison à des paramètres objectivement définis.

Parmi ces 16 articles, cinq concernaient le domaine physique seul ; quatre les domaines physique et diététique ; quatre les domaines physique, cognitif et diététique ; un le domaine diététique seul ; un les domaines physique, cognitif et « autre » ; et un les domaines physique, diététique et « autre ».

3.7. Etudes qui ne concluent pas à la réversibilité de la (pré)fragilité

Six (27%) articles sur les 22 inclus n'ont pas conclu à une réversibilité de la (pré)fragilité étudiée.

Trois abordaient le domaine physique isolément ; deux le domaine physique et diététique ; et un le domaine « autre » isolément.

Dans le domaine physique, on retrouvait notamment deux études qui intégraient uniquement une activité physique de type résistance à haute intensité et une étude dont le programme était constitué de travail à faible intensité pendant trois mois.

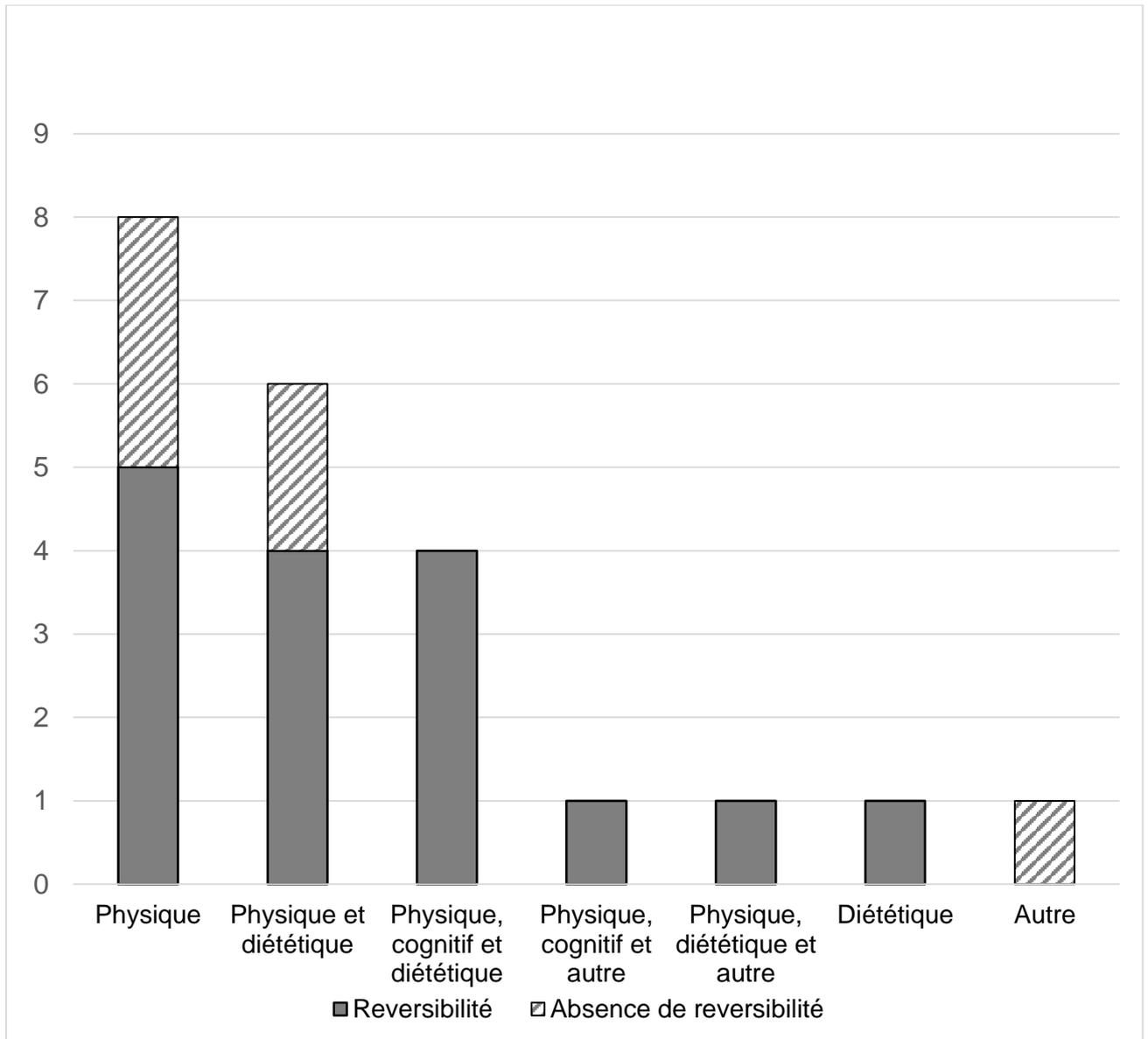


Figure 1 Nombre d'articles inclus en fonction du domaine évalué et de la réversibilité

4. DISCUSSION

4.1. Rappel des principaux résultats

Cette revue de littérature visait à identifier les études ayant évalué les actions HN sur la réversibilité de la (pré)fragilité.

Les actions HN qui ont démontré une efficacité significative dans la réversibilité de la (pré)fragilité peuvent être classées en trois domaines principaux : l'activité physique, la diététique et la stimulation cognitive.

Une étude a également mis en avant l'insertion et le lien social.

Seize (73%) articles sur les 22 inclus font état d'une réversibilité de la (pré)fragilité, tous domaines d'actions HN confondus.

4.2. Constat d'une littérature peu dense sur le sujet

Force est de constater, au travers de cette de revue de littérature, que la bibliographie des actions HN dans la (pré)fragilité est pour l'heure étonnamment rare. Celle-ci mériterait fortement d'être encouragée, étant donné l'enjeu crucial du repérage et de la prise en soin de la (pré)fragilité dans un contexte de vieillissement croissant de la population.

Les actions HN ciblées dans les essais cliniques sont assez similaires et portent principalement sur trois domaines : physique, cognitif et diététique.

Au cours du processus bibliographique de sélection, de nombreux articles identifiés par les deux équations de recherche ont finalement été éliminés car la (pré)fragilité était absente ou non consensuelle.

Par ailleurs, d'autres articles ont également été éliminés car la réversibilité de la (pré)fragilité formulée dans le titre ou l'abstract n'était finalement pas obtenue.

4.3. Géographie bibliographique

Il est intéressant de mentionner que douze (55%) articles sur 22 proviennent d'Asie-Océanie. Six (27%) sont d'origine européenne. Les quatre (18%) restants sont associés au continent américain, dont deux pour les Etats-Unis.

Ceci est pourtant à mettre en perspective avec la régionalisation épidémiologique retranscrite dans la méta-analyse de 2020 précédemment citée (5). En approche phénotype, la prévalence estimée de la fragilité chez les plus de 50 ans est la plus élevée en Afrique (22%) et la moins élevée en Europe (8%). En approche cumulative, la prévalence estimée de la fragilité chez les plus de 50 ans est la plus élevée en Océanie (31%), suivie de l'Asie (25%), l'Amérique (23%) et l'Europe (21%).

4.4. Le domaine physique

L'activité physique est de loin le domaine d'action HN le plus fréquemment rencontré dans cette revue de littérature. Il représente à lui seul huit des 22 articles (36%). Mieux, seule ou associée à un autre domaine d'action HN, l'activité physique figure dans 20 des 22 articles inclus (90%). En matière de réversibilité de la (pré)fragilité, l'activité physique seule est efficace dans cinq des huit articles où elle est évaluée seule (62%). L'association de l'activité physique au domaine diététique est efficace dans quatre articles sur six. Enfin, dans les six articles où l'activité physique a été associée à deux autres domaines, l'efficacité a été significative à chaque fois : quatre fois sur quatre pour l'association de l'activité physique au domaine diététique et au domaine cognitif ; une fois sur une pour l'association de l'activité physique au domaine cognitif et au

domaine autre ; et une fois sur une pour l'association de l'activité physique au domaine diététique et au domaine autre.

Depuis son émergence dans les années 1980 et sa formidable mise en exergue par les travaux de Linda Fried en 2001, la (pré)fragilité a toujours véhiculé au premier plan une notion de déficience physique (2, 12). Elle est aussi fréquemment associée à la notion de sarcopénie, définie comme la perte progressive et élevée de la masse, de la force et de la fonction musculaire au cours du vieillissement (12). Cela pourrait expliquer la très nette prédominance du domaine physique dans les pistes de réflexion autour de sa réversibilité. Qu'elle soit expérimentée seule ou au sein d'une intervention multifactorielle, l'activité physique est l'action HN qui a la littérature la plus dense et semble être la plus solide pour prendre en charge la fragilité (14, 15, 16).

Il est difficile voire impossible dans cette revue de littérature de dégager un programme d'exercice physique type. En effet, les critères d'inclusion des participants, les sous-types d'activité physique réalisés, leur durée, leur enchaînement entre eux, leur fréquence et leur éventuelle supervision ou non sont autant de paramètres variés qui empêchent toute extraction fiable. Toutefois, il semble qu'un exercice physique multimodal qui associe un échauffement, un travail aérobic, un travail contre résistance, un travail de l'équilibre, un travail de la flexibilité, un travail de renforcement musculaire des membres inférieurs, un travail d'endurance, réalisé de façon pluri-hebdomadaire et réalisé sous la supervision d'un professionnel adapté soit une ébauche de celui qui pourrait combiner tous les axes d'activité physique qui ont fait preuve d'une réversibilité de la (pré)fragilité (13).

En France, la déficience physique demeure la principale porte d'entrée vers la dépendance et la première cause d'institutionnalisation. Depuis 2016 et la mise en avant du dispositif « sport sur ordonnance », le médecin a la possibilité, en plus de la

conseiller, de prescrire une activité physique à un patient atteint d'une maladie chronique ou en perte d'autonomie, auprès d'un professionnel formé à cet effet. Cependant, cette prescription médicale d'une activité physique ne fait toujours pas l'objet d'un remboursement par l'Assurance Maladie. Une prise en charge partielle peut être sollicitée auprès d'une collectivité territoriale ou d'une complémentaire santé. Fort de la preuve apportée de son efficacité et de son rôle central dans la réversibilité de la (pré)fragilité, la question du remboursement par l'Assurance Maladie du « sport sur ordonnance » mériterait d'être de nouveau abordée, au minimum dans la thématique de la (pré)fragilité.

Afin d'agir au mieux dans ce domaine physique, la meilleure solution semble aujourd'hui être l'Activité Physique Adaptée (APA). Son intervenant référent est l'enseignant en APA, qui a pour mission d'intervenir sur prescription médicale à des fins de réadaptation, d'éducation, de prévention, de promotion de la santé et d'autonomie. Cependant, la prescription de l'APA demeure très nettement insuffisante à l'heure actuelle. Le manque de connaissance, le manque de temps et le non-remboursement par l'Assurance Maladie sont les principaux freins relevés à son développement en France (14).

4.5. Le domaine diététique

Dans cette revue de littérature, le domaine diététique figure en deuxième position des actions HN en termes de fréquence. Il est présent, seul ou en combinaison, dans 12 des 22 articles étudiés (54%). En matière de réversibilité de la (pré)fragilité, le domaine diététique seul est efficace dans l'unique article où il est évalué seul.

L'association du domaine diététique à l'activité physique est efficace dans quatre articles sur six. Dans les cinq articles où l'activité physique a été associée à deux

autres domaines, l'efficacité a été significative à chaque fois : quatre fois sur quatre pour l'association de du domaine diététique à l'activité physique et au domaine cognitif ; une fois sur une pour l'association du domaine diététique à l'activité physique et au domaine autre.

Le statut nutritionnel est déterminant dans le processus de vieillissement (15). Il est clairement établi que la malnutrition, tout comme la dénutrition, sont des situations à risque de survenue de la (pré)fragilité. Ainsi, le domaine diététique et la nutrition de manière générale sont fréquemment cités comme des pistes prioritaires de prise en soin de la (pré)fragilité (19, 20, 21).

La diététique désigne l'ensemble des règles à suivre pour une alimentation équilibrée. Elle n'inclut pas seulement l'alimentation et tient compte de l'hygiène de vie générale du patient, y compris l'activité physique. La nutrition renvoie quant à elle à l'ensemble des processus d'assimilation et de dégradation des aliments dans l'organisme afin d'assurer ses fonctions essentielles. Il convient en nutrition de distinguer les macronutriments (glucides, lipides et protides) qui ne sont pas utilisables directement et doivent être transformés par des enzymes en micronutriments afin d'être assimilés (ex : protéines en acides aminés, lipides en acides gras, glucides en fructose ou saccharose). Vitamines, fibres et oligo-éléments sont d'autres exemples de micronutriments. L'apport énergétique recommandé pour une personne fragile a été évalué entre 30 et 40 kcal/kg/jour par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) en 2009. Il est à moduler en fonction du statut nutritionnel, de la corpulence et du niveau d'activité physique. Le besoin protéique est lui fixé à 1 à 1,6 g/kg/jour. Le processus de vieillissement s'accompagne fréquemment d'une perte de masse musculaire, faisant le lit de la sarcopénie, et d'une augmentation de masse adipeuse.

La revue de littérature de Lorenzo-Lopez *et al.* en 2017 avance qu'une alimentation respectant les recommandations en apport énergétique et protéique ainsi que riche en antioxydants est importante pour prévenir et corriger la fragilité (16).

La revue de littérature de Khor *et al.* publiée en 2022 souligne que la supplémentation protéo-énergétique n'est effective qu'en cas de dénutrition avérée et que l'utilisation de micronutriments était trop insuffisante dans la pratique pour être évaluée (17).

La supplémentation d'une carence en 25-OH vitamine D est indispensable pour prévenir le développement de l'ostéoporose et diminuer le risque de survenue d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur en cas de chute (18).

Le régime Méditerranéen est souvent cité comme significativement efficace en matière de prévention globale et représente un bon exemple de bonne habitude alimentaire (18, 21). Un article de la revue de littérature de ce travail de thèse a mis en avant l'utilisation d'une vaisselle adaptée afin de mieux répartir les quantités et les classes d'aliments.

De nouveau, dans cette revue de littérature, les interventions expérimentées dans le domaine nutritionnel sont trop différentes pour en tirer une conclusion et les hiérarchiser. La littérature semble également s'accorder autour du fait qu'une intervention nutritionnelle seule est moins efficace qu'une intervention multidomaine (18, 23). Dans tous les cas, repérer la dénutrition et traiter les carences vitaminiques semble essentiel. Le *Mini Nutritional Assessment* (MNA) est un outil simple à utiliser en pratique clinique pour le repérage de la dénutrition.

4.6. Le domaine cognitif

La stimulation cognitive réalisée seule n'a pas été retrouvée dans cette revue de littérature et son efficacité dans la réversibilité de la (pré)fragilité a toujours été

associée à la présence conjointe d'une autre intervention, notamment physique ou diététique.

De par sa faible présence dans la littérature et le manque de détails dans les articles, il est difficile ici de préciser les modalités d'un atelier de stimulation type pour la réversibilité de la (pré)fragilité. Toutefois, ceci pourrait évoluer car il semblerait que l'approche cognitive soit amenée à prendre de l'ampleur dans la question même de la (pré)fragilité. En effet, en 2013, un consensus international a fait émerger le concept de *cognitive frailty* (21). Celle-ci est définie par la présence simultanée d'une fragilité basée sur les critères de Fried avec une altération cognitive légère (*Clinical Dementia Rating scale* = 0,5 soit *mild dementia*) et l'absence de démence, type Alzheimer ou autre, associée. Cette *cognitive frailty* pourrait représenter un état précurseur du processus neurodégénératif (22).

En 2017, l'essai clinique MAPT (*Multidomain Alzheimer Preventive Trial*) porté par le gérontopôle du CHU de Toulouse (19) a, durant trois ans, cherché à évaluer l'impact d'une supplémentation en acides gras oméga 3 polyinsaturés, seule ou associée à un programme d'entraînement multidomaine, sur le déclin cognitif. Il n'y a pas eu de mise en évidence d'une réduction significative du déclin cognitif contre placebo. Plus tard, en 2020, une analyse secondaire de l'essai clinique MAPT a été réalisée suite à la mise en lumière par l'OMS des six capacités intrinsèques (20), déjà abordées dans l'introduction. Cependant, il n'y a de nouveau pas eu de mise en évidence d'un effet significatif de prévention du déclin des capacités intrinsèques contre placebo.

Ces deux articles n'ont pas été identifiés via cette revue de littérature car n'étant pas ciblés sur la (pré)fragilité.

4.7. Autres domaines

Il est criant de voir à quel point, dans cette revue de littérature, les domaines précédemment cités monopolisent la bibliographie sur le sujet.

Il est possible que l'équation de recherche et les bases de données utilisées aient pu induire un biais de sélection dans le repérage de certaines actions HN.

Ainsi, le domaine social est ici quasi inexistant. Sur ce point, le domaine des sciences humaines et sociales étant davantage une littérature d'ouvrages que d'articles, il est possible que le choix d'utilisation des moteurs de recherche fait dans cette revue de littérature ait pu induire un biais de repérage.

Un seul article a pu mettre en avant le lien social et la pratique d'un jeu de société comme facteurs susceptibles d'améliorer la (pré)fragilité. Ils étaient cependant intégrés à une intervention multifactorielle. De même, le domaine psychologique ou du « bien-être » est absent. Un essai de thérapie musicale n'a pas ici fait la preuve de son efficacité. De façon surprenante, dans cette revue de littérature, aucun article n'aborde, à titre d'exemple, la thématique du sommeil. A l'heure où la méditation de pleine conscience ou encore la sophrologie semblent prendre une place grandissante dans la pratique clinique, cette revue de littérature ne permet pas de statuer sur la place à accorder à ces thérapies alternatives douces dans la prise en soin de la (pré)fragilité. Il serait cependant intéressant d'encourager leur évaluation dans la (pré)fragilité par des essais cliniques randomisés contrôlés.

4.8. Action HN unique ou multidomaine ?

Dans 10 articles sur 12 (83%), une action HN multidomaine a permis d'améliorer significativement la (pré)fragilité. Alors qu'une action HN unique n'a été efficace que dans six articles sur 10. Devant le faible nombre d'articles inclus dans cette revue de

littérature, il est ici difficile de conclure mais il semble se dessiner qu'une approche multidomaine soit plus efficiente qu'une approche spécifique par domaine (9, 27). Ceci semble en corrélation avec le fait que la fragilité soit multifactorielle. Une approche globale de tous ses facteurs favorisants paraît plus adéquate.

4.9. Ouverture sur le domaine neurosensoriel

A côté des actions HN qui représentent le cœur de ce travail de thèse, il semble important de signaler la place grandissante de la question du dépistage et de la prise en soin des troubles visuels et auditifs. Il est ici essentiellement question de la prise en soin de la cataracte et de l'hypoacousie, qui contribuent de façon significative à l'aggravation du vieillissement, tant sur un plan cognitif que physique. Ces pathologies ont par ailleurs l'avantage d'une mise en œuvre rapide, consensuelle et acceptable en matière thérapeutique et de coût.

4.10. La (pré)fragilité, un état du vieillissement en mouvement et en quête d'une nouvelle approche

Avec les années, il se dessine un passage d'une vision purement physique à une approche plus transversale. La (pré)fragilité est ainsi devenue bio-psycho-sociale (23). Il n'existe pas à l'heure actuelle de *gold standard* pour le dépistage et l'évaluation de la (pré)fragilité.

Malgré ses limites d'approche phénotypique uniquement physique et de difficulté d'évaluation de la diminution des dépenses énergétiques, la définition de la fragilité selon Fried reste une référence.

Il est mis en évidence la place grandissante en pratique clinique de la CFS selon Rockwood. Sa simplicité de lecture et sa rapidité d'identification du degré de fragilité

sont louées par les cliniciens. En revanche, celle-ci a été élaborée sur la base de la perte d'autonomie en lien avec la démence. Les stades décrits dans cette échelle vont de l'état d'autonomie totale à l'état grabataire. La (pré)fragilité est décrite entre ces deux stades en omettant d'afficher une notion de réversibilité.

La question peut se poser quant à la nécessité d'obtenir de la communauté scientifique un consensus sur la mise à jour de la définition de la (pré)fragilité. De même, il est possible de questionner l'intérêt de la mise au point de nouveaux critères universels pour repérer la (pré)fragilité et ainsi permettre une harmonisation de la recherche scientifique à partir d'une vision commune et dans une même direction. A titre d'exemple, il convient de s'interroger sur l'apport paraclinique éventuel de la biologie ou de l'imagerie dans une nouvelle approche.

Suite à l'identification de biomarqueurs de routine pouvant servir au repérage de la fragilité (CRP, hémoglobine, albumine, 25-OH vitamine D et testostérone libre chez l'homme) un outil biologique fait actuellement l'objet de travaux scientifiques menés à Lille (24) : le « *bFRAil score* » (biological frailty).

4.11. La prévention primaire

La question du dépistage et de la réversibilité de la (pré)fragilité représente un travail de prévention secondaire. L'objectif de la prévention secondaire est de repérer et traiter de façon précoce une affection afin d'en éviter les complications.

Plus en amont et beaucoup plus efficace la prévention primaire vise quant à elle d'éviter la survenue de l'affection. Sans surprise, un mode de vie sain dans sa globalité représente la meilleure prévention primaire possible de la (pré)fragilité ; le « *care* » plutôt que le « *cure* ».

5. CONCLUSION

Il existe un consensus sur le fait que la (pré)fragilité soit un stade intermédiaire du processus du vieillissement sur lequel il convient de concentrer les efforts car il a l'avantage d'être réversible. A l'heure actuelle, le dépistage et la prise en soin de la (pré)fragilité demeurent insuffisants dans la pratique clinique en soins primaires.

Au-delà de la question d'une éventuelle nécessité de révision de sa définition pour intégrer une dimension bio-psycho-sociale, l'important semble aujourd'hui être au repérage et à la quête de réversibilité de la (pré)fragilité. Une approche holistique de la personne, c'est-à-dire qui consiste à l'analyser dans sa globalité plutôt que de manière compartimentée, avec toutes ses vulnérabilités, semble être la plus prometteuse.

La littérature à propos des actions HN dans la (pré)fragilité demeure insuffisante à ce jour. Ainsi, en l'état actuel, le questionnement autour de l'entrée en vigueur de leur remboursement persiste. Mais certaines actions HN semblent clairement faire partie de cette prise en soin et il conviendrait de les mettre en avant aussi bien sur le plan thérapeutique que sur le plan de la recherche scientifique.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Rudnicka E, Napierała P, Podfigurna A, Męczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*. sept 2020;139:6-11.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. mars 2001;56(3):M146-156.
3. Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc*. nov 2004;52(11):1929-33.
4. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ Can Med Assoc J*. 30 août 2005;173(5):489-95.
5. O’Caoimh R, Sezgin D, O’Donovan MR, Molloy DW, Clegg A, Rockwood K, et al. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies. *Age Ageing*. 8 janv 2021;50(1):96-104.
6. Rolland Y, Benetos A, Gentric A, Ankri J, Blanchard F, Bonnefoy M, et al. La fragilité de la personne âgée : un consensus bref de la Société française de gériatrie et gérontologie. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 1 déc 2011;9(4):387-90.
7. Manuel ICOPE, disponible à l'adresse :
<https://www.afro.who.int/fr/publications/manuel-conseils-sur-levaluation-et-les-filieres-axe-es-sur-la-personne-dans-les-soins>
8. Proposition de loi Bien vieillir : des avancées à souligner mais des attentes qui restent fortes sur une loi Grand âge plus indispensable que jamais | Fédération Hospitalière de France [Internet]. [cité 25 mars 2024]. Disponible sur:
<https://www.fhf.fr/actualites/communiqués-de-presse/proposition-de-loi-bien-vieillir-des-avancees-souligner-mais-des-attentes-qui-restent-fortes-sur-une>
9. Ng TP, Feng L, Nyunt MSZ, Feng L, Niti M, Tan BY, et al. Nutritional, Physical, Cognitive, and Combination Interventions and Frailty Reversal Among Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Am J Med*. nov 2015;128(11):1225-1236.e1.
10. Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. Transitions between frailty states among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 1 mars 2019;50:81-8.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 mars 2021;372:n71.

12. Nascimento CM, Ingles M, Salvador-Pascual A, Cominetti MR, Gomez-Cabrera MC, Viña J. Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise. *Free Radic Biol Med.* 20 févr 2019;132:42-9.
13. Angulo J, El Assar M, Álvarez-Bustos A, Rodríguez-Mañas L. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox Biol.* 1 août 2020;35:101513.
14. Croquin M, Galudec PM, Magot L, Cugerone A. La prescription d'activité physique adaptée chez les adultes atteints de pathologies chroniques par les médecins généralistes, en France et à l'étranger : étude des freins et leviers. Une revue systématique de la littérature. *Sci Sports.* 1 juin 2023;38(4):337-54.
15. Gabrovec B, Veninšek G, Samaniego LL, Carriazo AM, Antoniadou E, Jelenc M. The role of nutrition in ageing: A narrative review from the perspective of the European joint action on frailty – ADVANTAGE JA. *Eur J Intern Med.* 1 oct 2018;56:26-32.
16. Lorenzo-López L, Maseda A, de Labra C, Regueiro-Folgueira L, Rodríguez-Villamil JL, Millán-Calenti JC. Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatr.* 15 mai 2017;17(1):108.
17. Khor PY, Vearing RM, Charlton KE. The effectiveness of nutrition interventions in improving frailty and its associated constructs related to malnutrition and functional decline among community-dwelling older adults: A systematic review. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* juin 2022;35(3):566-82.
18. Rolf K, Santoro A, Martucci M, Pietruszka B. The Association of Nutrition Quality with Frailty Syndrome among the Elderly. *Int J Environ Res Public Health.* janv 2022;19(6):3379.
19. Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, Cantet C, Bonnefoy M, Bordes S, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 1 mai 2017;16(5):377-89.
20. Giudici KV, de Souto Barreto P, Beard J, Cantet C, Araujo de Carvalho I, Rolland Y, et al. Effect of long-term omega-3 supplementation and a lifestyle multidomain intervention on intrinsic capacity among community-dwelling older adults: Secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial (MAPT study). *Maturitas.* 1 nov 2020;141:39-45.
21. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, Abellan van Kan G, Ousset PJ, Gillette-Guyonnet S, et al. Cognitive frailty: Rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) International Consensus Group. *J Nutr Health Aging.* 1 nov 2013;17(9):726-34.
22. Sugimoto T, Arai H, Sakurai T. An update on cognitive frailty: Its definition, impact, associated factors and underlying mechanisms, and interventions. *Geriatr Gerontol Int.* févr 2022;22(2):99-109.

23. Cohen CI, Benyaminov R, Rahman M, Ngu D, Reinhardt M. Frailty: A Multidimensional Biopsychosocial Syndrome. *Med Clin North Am.* 1 janv 2023;107(1):183-97.
24. Mailliez A, Guilbaud A, Puisieux F, Dauchet L, Boulanger É. Circulating biomarkers characterizing physical frailty: CRP, hemoglobin, albumin, 25OHD and free testosterone as best biomarkers. Results of a meta-analysis. *Exp Gerontol.* 1 oct 2020;139:111014.

7. ANNEXES

7.1. Annexe 1 : critères de Fried

A. Characteristics of Frailty

Shrinking: Weight loss (unintentional)
Sarcopenia (loss of muscle mass)

Weakness

Poor endurance; Exhaustion
Slowness

Low activity

B. Cardiovascular Health Study Measure*

Baseline: >10 lbs lost unintentionally in prior year

Grip strength: lowest 20% (by gender, body mass index)

“Exhaustion” (self-report)

Walking time/15 feet: slowest 20% (by gender, height)

Kcals/week: lowest 20%

males: <383 Kcals/week

females: <270 Kcals/week

C. Presence of Frailty

Positive for frailty phenotype: ≥ 3 criteria present

Intermediate or prefrail: 1 or 2 criteria present

*See Appendix.

Appendix

Criteria Used to Define Frailty

- **Weight loss:** “In the last year, have you lost more than 10 pounds unintentionally (i.e., not due to dieting or exercise)?” If yes, then frail for weight loss criterion. At follow-up, weight loss was calculated as: $(\text{Weight in previous year} - \text{current measured weight}) / (\text{weight in previous year}) = K$. If $K \geq 0.05$ and the subject does not report that he/she was trying to lose weight (i.e., unintentional weight loss of at least 5% of previous year’s body weight), then frail for weight loss = Yes.
- **Exhaustion:** Using the CES–D Depression Scale, the following two statements are read. (a) I felt that everything I did was an effort; (b) I could not get going. The question is asked “How often in the last week did you feel this way?” 0 = rarely or none of the time (<1 day), 1 = some or a little of the time (1–2 days), 2 = a moderate amount of the time (3–4 days), or 3 = most of the time. Subjects answering “2” or “3” to either of these questions are categorized as frail by the exhaustion criterion.
- **Physical Activity:** Based on the short version of the Minnesota Leisure Time Activity questionnaire, asking about walking, chores (moderately strenuous), mowing the lawn, raking, gardening, hiking, jogging, biking, exercise cycling, dancing, aerobics, bowling, golf, singles tennis, doubles tennis, racquetball, calisthenics, swimming. Kcals per week expended are calculated using standardized algorithm. This variable is stratified by gender.
Men: Those with Kcals of physical activity per week <383 are frail.
Women: Those with Kcals per week <270 are frail.
- **Walk Time**, stratified by gender and height (gender-specific cutoff a medium height).
Men
Height ≤ 173 cm ≥ 7 seconds
Height > 173 cm ≥ 6 seconds
Women
Height ≤ 159 cm ≥ 7 seconds
Height > 159 cm ≥ 6 seconds
- **Grip Strength**, stratified by gender and body mass index (BMI) quartiles:
Men
BMI ≤ 24 ≤ 29
BMI 24.1–26 ≤ 30
BMI 26.1–28 ≤ 30
BMI > 28 ≤ 32
Women
BMI ≤ 23 ≤ 17
BMI 23.1–26 ≤ 17.3
BMI 26.1–29 ≤ 18
BMI > 29 ≤ 21

Annexe 1 D’après Fried et al. (2)

7.2. Annexe 2 : Clinical Frailty Scale

CLINICAL FRAILTY SCALE		
	1	VERY FIT People who are robust, active, energetic and motivated. They tend to exercise regularly and are among the fittest for their age.
	2	FIT People who have no active disease symptoms but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active occasionally , e.g., seasonally.
	3	MANAGING WELL People whose medical problems are well controlled , even if occasionally symptomatic, but often are not regularly active beyond routine walking.
	4	LIVING WITH VERY MILD FRAILITY Previously "vulnerable," this category marks early transition from complete independence. While not dependent on others for daily help, often symptoms limit activities . A common complaint is being "slowed up" and/or being tired during the day.
	5	LIVING WITH MILD FRAILITY People who often have more evident slowing , and need help with high order instrumental activities of daily living (finances, transportation, heavy housework). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation, medications and begins to restrict light housework.

	6	LIVING WITH MODERATE FRAILITY People who need help with all outside activities and with keeping house . Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.
	7	LIVING WITH SEVERE FRAILITY Completely dependent for personal care , from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~6 months).
	8	LIVING WITH VERY SEVERE FRAILITY Completely dependent for personal care and approaching end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.
	9	TERMINALLY ILL Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy <6 months , who are not otherwise living with severe frailty . (Many terminally ill people can still exercise until very close to death.)

SCORING FRAILITY IN PEOPLE WITH DEMENTIA

The degree of frailty generally corresponds to the degree of dementia. Common **symptoms in mild dementia** include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.

In **moderate dementia**, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting. In **severe dementia**, they cannot do personal care without help. In **very severe dementia** they are often bedfast. Many are virtually mute.



Clinical Frailty Scale ©2005–2020 Rockwood, Version 2.0 (EN). All rights reserved. For permission: www.geriatricmedicineresearch.ca
Rockwood K et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489–495.

7.3. Annexe 3 : échelle PRISMA



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

AUTEUR : Nom : WISNIEWSKI

Prénom : Steeven

Date de soutenance : 22 mai 2024

Titre de la thèse : Réversibilité de la (pré)fragilité : revue de littérature des actions hors nomenclatures de l'Assurance Maladie

Thèse - Médecine - Lille « 2024 »

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Médecine générale

Mots-clés : fragilité ; gériatrie ; revue de littérature

Résumé :

Contexte : Si elle apparaît indéniablement comme une situation à risque d'évolution vers la dépendance et la survenue d'événements de santé péjoratifs, la (pré)fragilité intègre pourtant dans sa définition la notion de réversibilité potentielle. L'objectif est d'identifier, via une revue de la littérature, les actions hors nomenclatures (HN) de l'Assurance Maladie qui ont démontré une efficacité significative en matière de réversibilité de la (pré)fragilité.

Méthode : L'échelle PRISMA 2020 a été utilisée pour satisfaire aux critères de qualité méthodologique. Les deux sources d'information utilisées ont été les bases bibliographiques PubMed® et Web Of Science™. La sélection des articles à inclure a été réalisée par deux relecteurs indépendants entre octobre et décembre 2023.

Résultats : La recherche bibliographique a recensé 132 articles. Après application des critères d'inclusion et d'exclusion, 22 articles ont finalement été inclus. Tous étaient basés sur des essais cliniques contrôlés randomisés et publiés entre 2000 à 2023. 16 (73%) ont fait état d'une réversibilité significative de la (pré)fragilité telle qu'étudiée. Cinq concernaient le domaine physique seul ; quatre les domaines physique et diététique ; quatre les domaines physique, cognitif et diététique ; un le domaine diététique seul ; un les domaines physique, cognitif et « autre » ; et un les domaines physique, diététique et « autre ». Les critères de Fried représentaient la méthode la plus utilisée (n = 15) pour définir la fragilité des participants.

Conclusion : Les actions HN qui ont démontré une efficacité significative dans la réversibilité de la (pré)fragilité peuvent être classées en trois domaines principaux : l'activité physique, la diététique et la stimulation cognitive. Une étude a mis en avant l'insertion et le lien social.

Composition du Jury :

Président : Pr François PUISIEUX

Assesseurs : Pr Frédéric DAUSSIN – Dr Matthieu CALAFIORE – Dr Nathalie DHALENNE

Directeur de thèse : Pr Éric BOULANGER