



Approche épidémiologique de la fragilité

Maturin Tabue Teguo

► To cite this version:

Maturin Tabue Teguo. Approche épidémiologique de la fragilité. Santé publique et épidémiologie. Université de Bordeaux, 2016. Français. NNT : 2016BORD0430 . tel-01592477

HAL Id: tel-01592477

<https://theses.hal.science/tel-01592477>

Submitted on 25 Sep 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE BORDEAUX

Année 2016

Thèse n°

THESE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BORDEAUX

Mention : Société, politique, santé publique

Spécialité : Santé Publique

Option : Epidémiologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 Décembre 2016

Par Maturin Tabue-Téguo

Titre :

APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA FRAGILITE

DIRECTEUR : Pr Jean-François DARTIGUES

Membres du jury :

Muriel Rainfray, PUPH, CHU Bordeaux

Président

Nathalie Salles, PUPH, CHU Bordeaux

Examineur

Fati Nourhashemi, PUPH, CHU Toulouse

Rapporteur

Gaetan Gavazzi, PUPH, CHU Grenoble

Rapporteur

Matteo Cesari, PUPH, CHU Toulouse

Examineur

Jean-François Dartigues, PUPH, CHU Bordeaux

Directeur de thèse

RESUME: En raison du vieillissement de la population, les syndromes gériatriques sont devenus un enjeu majeur de santé publique, et le syndrome de fragilité une priorité notamment en France avec le programme PAERPA. La fragilité permet d'identifier des personnes âgées présentant des capacités de résistance diminuées face aux agents agresseurs. Elle a pour conséquence d'accroître chez l'individu le risque de survenu d'évènements de santé défavorables (de dépendance, de chutes, d'hospitalisations, d'entrée en institution et de mortalité). Plusieurs outils de mesure sont développés mais aucune mesure de référence ne fait consensus actuellement même si des progrès considérables ont été réalisés dans ce domaine depuis une dizaine d'années. Les données épidémiologiques sur la prévalence, l'incidence et les conséquences de la fragilité ont été abondamment publiées mais se caractérisent par une grande variabilité. Ces indicateurs sont variables en fonction de l'outil de mesure utilisé, de la population étudiée, de l'examineur et également de l'évènement de santé que l'on veut prédire. De nombreux facteurs de risque de fragilité ont été également mis en évidence et certains ouvrent des voies crédibles de recherche aidant à la prévention. Une meilleure connaissance de l'épidémiologie du syndrome de fragilité est donc une nécessité incontournable pour apprécier l'importance du phénomène et mettre en place les moyens de le contrôler. Afin de mieux définir la fragilité sur le plan épidémiologique, il est indispensable de bien comprendre la notion d'études pronostiques en épidémiologie et les principaux domaines qui la constituent c'est-à-dire : décrire la population, prédire des évènements de santé, comprendre les liens de causalité et proposer des actions. Il est donc indispensable dans les études épidémiologiques, de définir et d'utiliser avec précision les principaux domaines des études pronostiques décrit ci-dessus. Le risque ici est un passage sans précaution de la prédiction à la compréhension du concept de fragilité qui sont deux domaines différents bien que complémentaires. La définition la plus utilisée de la fragilité reste encore celle proposée par Fried et collaborateurs. Elle est basée sur la prise en compte d'éléments essentiellement physiques. Cette définition a de nombreuses limites lorsque la population cible vit en EHPAD par exemple. D'autres composantes non physiques parmi lesquelles la cognition, les vulnérabilités sociales, les comorbidités sont actuellement débattue pour mieux définir le concept de fragilité et identifier ses biomarqueurs. Cette thèse aborde d'un point de vue épidémiologique la définition du syndrome de fragilité grâce aux données des cohortes PAQUID et 3C (deux études Françaises en population) et la cohorte INCUR (une étude Française en EHPAD). Les résultats présentés dans cette thèse nous permettent d'affirmer que la relation entre la fragilité et la prédiction d'évènements défavorables de santé prend en compte la population cible, l'outil de mesure de la fragilité et l'examineur. Ce résultats ouvrent donc des perspectives intéressantes pour la recherche sur le syndrome fragilité quelques soit les caractéristiques des populations étudiées.

Mots clés : Fragilité ; Epidémiologie ; Etude de cohorte

ABSTRACT: Now-a-days, geriatric syndromes have become a major public health problem owing to the population aging. In this context, frailty syndrome represents particularly a public health priority in France through PAERPA program. Frailty is defined as an extreme vulnerability of the organism to endogenous and exogenous stressors. This syndrome exposes the individual at higher risk of negative health-related outcomes as well as a transition phase between successful aging and disability. The theoretical concept of frailty is largely agreed, its practical translation still presents some limitations due to the existence of multiple tools and operational definitions. The definition most widely used is the one proposed by Fried and collaborators which essentially includes physical elements. Nonetheless, the inclusion of other non-physical components, in particular cognitive function, social vulnerability state, morbidities is currently debated. Considerable progress has been made in this field over the past ten years. The prevalence and incidence of frailty are reported in several epidemiological studies and are well known, but are quite variable. Many risk factors of frailty have been highlighted, leaving a door open towards prevention. A better knowledge of frailty epidemiology is therefore essential if we are to assess its extent and the means of controlling it. To better define frailty from an epidemiological point of view, it is essential to describe and better understand the different components of epidemiological prognostic studies: describing, prediction of health events, explaining the causal relation and proposing the action. The aim of this thesis was to study, from an epidemiological point of view, the definition of frailty using the data of three French cohorts: PAQUID, 3C and INCUR. The results are consistent with an association between frailty and negative health-related outcomes. This association depends on the target sample, tools used and investigators

Keywords: Frailty; Epidemiology; Cohort study

Ce travail de thèse a donné lieu aux publications suivantes :

- 1) **Tabue-Teguo M**, Le Goff M, Avila-Funes A, Frison E, Helmer C, Féart C, Amiéva H, Dartigues JF. Walking and psychomotor speed in the elderly: concordance, correlates and prediction of death. *J Nutr Health Aging*. 2015; 19(4):468-473.
- 2) **Tabue Teguo M**, Kelaiditi E, Demougeot, Dartigues J-F, Vellas B, Cesari M. Frailty index and mortality in nursing home residents in France: Results from the INCUR study. *J Am Med Dir Assoc*. 2015; 16(7):603-607.
- 3) **Tabue Teguo M**, Kuate Tegueu Callixte, Dartigues JF, Cesari M. Frailty in Sub-Saharan-African. *The Lancet*. 2015; 385 (9983):p2151
- 4) **Tabue Teguo Maturin**, Simo-Tabue Nadine, Stoykova Ralitsa, Meillon Céline, Cogne Mélanie, Amieva Hélène, Dartigues Jean-François. Feelings of loneliness and living alone as predictors of death in the elderly: The PAQUID study. *Psychosom Med*. 2016 **In press**.

Articles soumis:

- 5) **Tabue-Teguo M**, Dartigues JF, N. Simo, C. Kuate-Tegueu, Vellas B, Cesari M. Physical Status and Frailty Index in Nursing Home Residents: Results From the INCUR Study. **(Under review Sep 2016)**
- 6) **Tabue-Teguo M**, Gonzalez-Colaço Harmand M, Cesari M, Avila-Funes JA^{1,2,5}, Féart C^{1,2}, Amieva H^{1,2}, Dartigues. Fragilité de la personne âgée : mise au point. **(Under review NPG Avril 2016).**

Articles en cours:

- 7) Kuate-Tegueu C, Amiéva H, Le Goff M, Avila-Funes JA, Dartigues JF and **Tabue-Teguo M**. Relation between gait speed, processing speed, and dementia according to the etiology. **In progress**

Autres publications:

- 1) Kuate-Tegheu C, Tchaleu C, Doumbe J, Yepnjio F, Dartigues JF and **Tabue-Teguo M**. The pattern of neurological diseases in elderly people in outpatient's consultations in Sub-Saharan- Africa. BMC Research Notes 2015; 8:159.
- 2) Frison E, Boirie Y, Peuchant E, **Tabue-Teguo M**, Barberger-Gateau P, Féart C. Plasma fatty acid biomarkers are associated with gait speed in community-dwelling older adults: The Three-City-Bordeaux study. Clinical Nutrition (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.12.008>
- 3) Berna RAHI, Soufiane AJANA, **Maturin Tabue-Teguo**, Jean-François DARTIGUES, Karine PERES, Pascale BARBERGER-GATEAU, Catherine FEART. Higher adherence to a Mediterranean diet and lower risk of frailty among French elderly community-dwellers: results from the Three-City-Bordeaux study. In progress.
- 4) Kuate-Tegheu Callixte, Ngankou-Tchankeu Stève, Doumbe Jacques, MaigaYoussofou, Kengne Andre Pascal, Dartigues Jean-François and **Tabue-Teguo Maturin**. Determinants of diabetic polyneuropathy of the elderly in Sub-Saharan Africa. In progress.

Ce travail de thèse a donné lieu aux communications suivantes :

Communications orales :

- 1) **Tabue-Teguo M***, Kélaiditi E, Demogeot L, Vellas B, Cesari M. Relation entre Index de fragilité et mortalité chez les personnes âgées en EHPAD: Resultats de la Cohorte INCUR. 3^e Congrès francophone Fragilité et personne âgée, 12 et 13 mars 2015 à Paris.
- 2) **Tabue-Teguo M***, Cesari M. Index de fragilité et performance physique chez les personnes âgées vivant en EHPAD : résultats de la cohorte INCUR. 4^e Congrès francophone Fragilité et personne âgée, 17 et 18 mars 2016 à Toulouse.
- 3) **Tabue-Teguo M***, Simo N, Le Goff M, Amiéva H, Dartigues JF. Relation entre vitesse de marche, temps au TMTA et démence incidente chez la personne âgée. Analyse de la cohorte 3C.35^e journée annuelle de la Société Française de Gériatrie et de Gérontologie. Paris, Octobre 2015.

4) **Tabue Teguom***, Kelaiditi E, Demogeot L, Vellas B, Cesari M. Relation entre Index de Fragilité (IF) et mortalité chez les personnes âgées en EHPAD: Résultats de la Cohorte INCUR. 35^e journée annuelle de la Société Française de Gériatrie et de Gériatologie. Paris, Octobre 2015.

5) **Tabué Téguom***, Simo-Tabue N, Helmer C, Fearnt C, Le Goff M, Frison E, Avila-Funes A, Amieva H, Dartigues JF. TrailMaking Test A (TMT-A) : un outil alternatif de mesure du critère lenteur dans le phénotype de fragilité: résultats de la cohorte 3C. 4^e Congrès francophone Fragilité et personne âgée, 17 et 18 mars 2016 à Toulouse.

Communications affichées :

6) **Tabue-Teguom M***, Helmer C, Le Goff M, Avila-Funes J, Amiéva H, Dartigues JF. Relation entre vitesse de marche, psychomotrice et prédiction de la mortalité chez la personne âgée. Analyse de la cohorte 3C. 35^e journée annuelle de la Société Française de Gériatrie et de Gériatologie. Paris, Octobre 2015.

7) **Tabue-Teguom M***, Helmer C, Le Goff M, Avila-Funes J, Amiéva H, Dartigues JF. Relation entre vitesse de marche et psychomotrice chez la personne âgée. Analyse de la cohorte 3C. 34^e journée annuelle de la Société Française de Gériatrie et de Gériatologie. Paris, Octobre 2014

8) **Tabue-Teguom M***, Kuate-Tegueu C, Simo N, Meillon C, Dartigues JF. Sentiment de solitude et isolement social : facteurs de risques prédictifs de mortalité chez la personne âgée. 34^e journée annuelle de la Société Française de Gériatrie et de Gériatologie. Paris, Octobre 2014.

REMERCIEMENTS

Madame le Professeur Muriel Rainfray,

Chère Muriel, vous m'avez toujours soutenu dans le choix de mon parcours professionnel. Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Pour votre rigueur, votre gentillesse, vos conseils, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Matteo Cesari,

Cher ami, tu me fais l'honneur de participer au jury de cette thèse. J'ai pu compter sur toi tout au fil de ces années. Tu as beaucoup œuvré pour faciliter au mieux ma mobilité universitaire. Reçois ici toute mon amitié et à bientôt.

Monsieur le Professeur Jean-François Dartigues,

Cher Jean-François, vous m'avez ouvert les portes de votre équipe et de votre maison. Vous avez, en plus de me donner l'opportunité de travailler dans la meilleure équipe, accepté de diriger ce travail. Merci de m'avoir initié à la recherche en épidémiologie, de m'avoir accordé votre temps sans compter, de m'avoir soutenue tout au long de la réalisation de ce travail et d'avoir guidé ma réflexion par vos conseils judicieux. Je n'aurais pu rêver de meilleur « directeur ». Vous êtes un grand Monsieur et je vous dis « **MERCI** » pour tout.

Madame le Professeur Fati Nourhashémi,

Vous avez accepté d'être rapporteur de ma thèse. Vos travaux, très proches de mon domaine de compétence, ont toujours suscité mon plus vif intérêt. Vous ne me connaissiez pas mais vous m'avez manifesté immédiatement votre grand intérêt pour mon projet professionnel futur. Que cette thèse soit pour vous l'expression de ma plus vive reconnaissance.

Madame le Professeur Nathalie Salles,

Chère Nathalie, tu me fais l'honneur de juger cette thèse. Tu m'as accordé ta confiance et m'as accueilli avec la plus grande bienveillance. Tu m'as guidé, conseillé, redonné confiance. Trouvez en ce travail toute l'expression de mes plus vifs remerciements.

Monsieur le Professeur Gaetan Gavazzi,

Vous avez accepté de juger de cette thèse. Veuillez trouver en ce travail l'expression de ma profonde gratitude.

Madame le Professeur Hélène Amiéva,

Chère Hélène, tu m'as soutenu tout au long de ces travaux. Ta bienveillance constante est pour moi un bien sans mesure. Que ta confiance en moi trouve en ce travail l'expression de ma plus profonde gratitude.

A toute les équipes de l'ISPED, de l'IMNc et du Pôle de gériatrie du PSV (Mélanie, Clément, Annick, Annie, Ralitsa, Alberto, Magali, Nadine, Laetitia, Céline, Isabelle, François, Mam, Yvan, Daouia..... ce travail n'aurait pu se faire sans votre contribution, soyez assurés de ma reconnaissance.

A mon épouse, la belle, douce et tendre Nadine,

Que dire chérie...., tu es la « poto mitan » de notre famille. Sans toi, ce travail n'aurai jamais vue le jour. Je ne te dirai jamais assez à quel point je t'aime. Reçois ici un énorme "MERCI" pour tout ce que tu me donnes et à notre famille au quotidien.

A mes enfants Youri, Allan, Nathanaël, Yanis et Corentin, votre présence me procure que du bonheur. Elle me permet au quotidien de surmonter les difficultés de la vie. Je serai toujours là pour vous.

A mon frère monsieur le Professeur Pierre Waffo-Teguo, tu as tracé mon chemin, tu m'as toujours soutenu dans mon parcours et mes choix. Merci pour tout.

A ma famille Pierre, Hortense, Callixte, Hermine, Pryelle, Jade, Coltrane, Louna, Ingrid, Jules, **papa Joubert et papa Ambroise, maman Philomène et maman Florence** ...qui m'a toujours soutenue et encouragée. Merci d'être là.

L'éternel Dieu « Seigneur tu es mon refuge assuré, ma forteresse et avec toi je ne manquerai de rien ». Psaume 34,2-4.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION GENERALE.....	10
2. ETATS DES CONNAISSANCES :.....	10
2.1. Introduction	11
2.2. Fragilité : une histoire de définitions.	13
2.3. Fragilité : un concept, plusieurs approches.....	14
2.4. Prévalence de la fragilité	17
2.5. Déterminants de la fragilité	18
2.5.1. BIOLOGIQUE:	19
2.5.2. Performance PHYSIQUE:.....	20
2.5.3. Facteurs psycho-sociaux et environnementaux :	21
2.5.4. Déterminants COGNITIFS:	22
2.6. Traitement de la fragilité	23
2.7. Fragilité : perspectives.....	24
2.8. Intérêt d'une approche épidémiologique de la fragilité	24
3. METHODES	25
3.1. Etude des trois cités (3C).....	25
3.2. Etude PAQUID.....	26
3.3. Etude INCUR	28
4. Articles présentés	29
4.1. Fragilité de la personne âgée : mise au point. Under review NPG. (Introduction générale).....	29
4.2. Walking and psychomotor speed in the elderly: concordance, correlates and prediction of death.....	30
4.3. Feelings of loneliness and living alone as predictors of death in the elderly: The PAQUID study.....	38
4.4. Frailty index and mortality in nursing home residents in France: Results from the INCUR study	46
4.5. Physical Status and Frailty Index in Nursing Home Residents: Results From the INCUR Study.....	52
4.6. Frailty in Sub-Saharan-African. The Lancet. 2015; 385 (9983):p2151	71
5. Discussion générale.....	72
6. Liste des références.....	79

1. INTRODUCTION GENERALE

La fragilité est un syndrome gériatrique permettant d'identifier des personnes âgées présentant des capacités de résistance diminuées face aux agents agresseurs. Il a pour conséquence d'accroître chez l'individu le risque de survenu d'évènements de santé défavorables (dépendance, de chutes, d'hospitalisations, d'entrée en institution et de mortalité). Plusieurs outils de mesure sont développés mais aucune mesure de référence ne fait consensus actuellement. Les données épidémiologiques sur la prévalence et les conséquences de la fragilité sont variables en fonction de l'outil de mesure utilisé, de la population étudiée, de l'examineur et également de l'évènement de santé que l'on veut prédire. Afin de mieux définir la fragilité sur le plan épidémiologie, il est indispensable de bien comprendre la notion d'études pronostiques en épidémiologie et les principaux domaines qui la constituent : décrire, prédire, comprendre et agir. Dans la majorité des travaux réalisés sur la fragilité, les auteurs sont souvent dans la prédiction c'est-à-dire qu'ils cherchent à identifier les facteurs associés à un sur risque d'évènements de santé défavorables. Cette approche n'a pas pour objectif principal d'expliquer ou de comprendre (autres domaines de l'épidémiologie) les relations causales entre le facteur et la survenue l'évènement de santé chez la personne. Le risque ici, correspondant à ce qui est régulièrement observé dans les études « épidémiologiques » est de passer sans précaution de la prédiction à la compréhension du concept de fragilité qui sont deux domaines différents bien que complémentaires. Etudier la fragilité est un peu une gageure pour l'épidémiologiste, mais cet effort est souhaitable pour tenter de mettre un peu d'ordre dans le flou de l'entité.

2. ETATS DES CONNAISSANCES :

[Tabue-Teguo Maturin, Gonzalez-ColaçoHarmand Magali, Cesari Matteo, Avila-Funes José-Alberto, FéartCathérine, Amieva Hélène, Dartigues Jean-François. Fragilité de la personne âgée : mise au point. en révision NPG].

Résumé : L'identification du syndrome de fragilité chez la personne âgée est un enjeu majeur de santé publique. Ce syndrome est prédicteur d'évènements défavorables de santé (dépendance, entrée en institution, hospitalisations et décès). Le syndrome de fragilité a été largement étudié au cours des dernières années et il représente actuellement une entité utile pour le développement de stratégie de prévention de la dépendance fonctionnelle. Devant

l'absence d'un véritable consensus pour la définition de la fragilité, plusieurs outils ont été développés pour repérer les sujets âgés dits fragiles. L'ensemble de ces outils ont en commun la prédiction d'évènements de santé défavorable. Pour ces raisons, nous proposons dans le cadre de ce travail, de faire une mise au point du concept de fragilité chez la personne âgée.

Abstract: *The identification of frail older persons is a public health priority. Frailty is defined as an extreme vulnerability of the organism to endogenous and exogenous stressors, a syndrome that exposes the individual at higher risk of negative health-related outcomes as well as a transition phase between successful aging and disability. The theoretical concept of frailty is largely agreed, its practical translation still presents some limitations due to the existence of multiple tools and operational definition. In this brief review, we would like to clarify the frailty concept regarding scientific literature.*

Mots clés : Fragilité; Personnes âgées; Santé publique /Frailty ; Elderly ; Public Health.

2.1. INTRODUCTION

Le vieillissement est un ensemble de processus physiologiques, psychologiques et sociaux qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr. Il résulte des interactions entre des facteurs génétiques (vieillissement intrinsèque) et/ou environnementaux (auquel l'organisme est soumis au cours de sa vie) qui sont intriqués dans le processus. Une des difficultés rencontrées lorsque l'on s'intéresse au vieillissement est de le définir précisément. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) retient généralement comme critère de vieillissement un âge supérieur ou égal à 65 ans.

C'est un phénomène universel, continue, hétérogène, délétère et probablement irréversible, contrastant avec le désir de recherche de l'immortalité qui anime de tout temps les hommes. La définition du vieillissement avec le scénario le plus optimiste est celle proposée par Ladislav Robert dans son ouvrage (Le vieillissement, faits et théories) : « le vieillissement est l'incapacité progressive d'adaptation de l'organisme aux changements d'environnement liés au temps qui passe ». Cette définition implique que le défaut pourrait être corrigé et suppose l'existence du vieillissement : 1) réussi ou en santé avec peu d'altération des réserves fonctionnelles, 2) usuel ou normal et 3) pathologique c'est-à-dire accompagné de maladies.

Par ailleurs, le processus de vieillissement va conduire à une augmentation de l'incidence des maladies liées à l'âge et de leur conséquence majeure (comme la dépendance) sur l'équilibre des systèmes de santé. Selon l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), en 2035, les personnes âgées de 75 ans et plus représenteront environ 13.6 % de la population française contre 8.5 % en 2007. Suivant les données prospectives 2005/2050 sur la pyramide des âges en France, il apparaît que le vieillissement de la population est une réalité et un véritable problème de santé publique en raison de l'augmentation prévisible de la dépendance des sujets âgés¹. Cet état de dépendance (difficilement réversible chez la personne âgée) représente environ 10 % des sujets âgés de 65 ans et plus en ambulatoire, mais concerne la grande majorité des malades habituellement hospitalisés dans les services de médecine gériatrique. L'impact socio-économique du vieillissement de la population dépendra en grande partie de l'état de santé des personnes âgées. Selon l'Assemblée des départements de France en mai 2011, le coût de la dépendance en France est estimé à 25 milliards d'Euros alors que la prévention pourrait permettre d'économiser près de 10 milliards. L'augmentation de l'espérance de vie n'étant pas synonyme d'amélioration de la qualité de vie et l'état de santé des populations, l'une des missions de la gériatrie est l'allongement de l'espérance de vie sans incapacité. Des études récentes montrent que la prévention globale (amélioration du niveau d'éducation de la population, action de prévention des facteurs de risque cardiovasculaire et des actions sur l'alimentation) dans le vieillissement semble fonctionner. On l'observe sur la baisse de la dépendance, des accidents cardio et cérébro-vasculaires et les démences^{2,3} à âge égal. Par contre nous ne savons pas aujourd'hui si une prévention ciblée des patients à haut risque d'évènements défavorables de santé est efficace. Pour répondre à cette question, il est indispensable de développer des outils pour identifier des sujets cibles d'action de prévention contre la dépendance. L'une des cibles favorites aujourd'hui est le sujet âgé dit FRAGILE. C'est-à-dire à risques plus d'évènements de santé négative ou défavorable. C'est possiblement à ce stade que des programmes d'interventions ciblées dont le but est de rejoindre la trajectoire du vieillissement réussi semblent efficaces⁴⁻⁸. Sirven et al. estiment les dépenses annuelles de la prise en charge des personnes âgées à partir des données de l'Enquête sur la santé et la protection sociale (ESPS) de 4200 à 4600 Euros pour les sujets âgés fragiles (Étude du coût médical de la fragilité en France, tiré dans « Approche économique de la fragilité, Livre Blanc de la fragilité »), 3500 Euros pour les pré-fragiles et 2600 Euros pour les non-fragiles. De même les auteurs montrent que l'impact des actions de préventions chez les personnes non-fragiles est modeste (varient entre 1500 et 2000 Euros par personne) alors que les actions sur les sujets fragiles seraient financièrement avantageuses⁹.

2.2. FRAGILITÉ : UNE HISTOIRE DE DÉFINITIONS.

Le concept de fragilité était utilisé il y a trente années environ pour désigner des sujets âgés de 65 ans et plus qui nécessitaient l'aide d'une tierce personne pour réaliser les actes de la vie quotidienne¹⁰⁻¹². C'est donc au stade de dépendance que le sujet était considéré fragile. Il suscite depuis bientôt deux décennies l'intérêt de nombreuses équipes de recherche plus précocement dans l'histoire naturelle du vieillissement, avant le stade de dépendance. Le but des chercheurs est de proposer une définition standardisée, de préciser la nature du syndrome, définir les caractéristiques, les domaines et les échelles utilisés pour chaque domaine et d'identifier les facteurs associés. Pour mieux comprendre l'intérêt suscité par ce concept pour la communauté scientifique, nous avons réalisé une recherche documentaire pour identifier les articles en anglais, ou français et publiés entre 1987 et 2014 dans l'unique base de données Pub Med. Nous avons utilisé les mots clés « frailty AND elderly ». Cette recherche documentaire a permis d'identifier plus 2700 articles et une augmentation exponentielle du nombre de publications au fil des années notamment depuis l'an 2000. Ceci confirme l'abondance en quantité de la littérature pour cette thématique.

Selon le Larousse, un objet est considéré comme fragile « s'il se brise facilement, est peu résistant, peu solide et peu s'endommager facilement ». Un sujet fragile est un sujet qui est de faible constitution, qui a peu de résistance physique et psychologique. Selon cette définition, on pourra imaginer qu'il faut peu « de chose » pour endommager un objet fragile et/ou peu de « chose » pour éviter ou compenser la survenue du dommage. La fragilité est considérée comme un état traduisant un épuisement des réserves physiologiques, une incapacité du sujet âgé à répondre de manière adaptée à des situations de stress¹³. Schématiquement, le syndrome de fragilité est le continuum entre l'état de robustesse et de dépendance lié à l'âge avancé (car son apparition n'est cependant pas systématique au cours du vieillissement). La notion de « risque de dommage » est également le substrat de cette définition.

Bien que le concept théorique de la fragilité soit largement accepté par les scientifiques et les praticiens (gériatres essentiellement), sa traduction pratique présente encore des limitations en raison de l'absence d'une définition opérationnelle standardisée^{14,15}. Au fil des années, un large éventail de définitions et de modèles de la fragilité a été proposé. Elle a été considérée entre autre comme un synonyme de dépendance, de comorbidités, d'avancée en âge¹⁶⁻²².

Certains auteurs favorisent la détection du syndrome, même chez les patients ayant un handicap sévère en communauté et/ou en institution²³⁻²⁶. Un des points communs de l'ensemble des modèles est la prédiction des événements de santé défavorables.

2.3. FRAGILITÉ : UN CONCEPT, PLUSIEURS APPROCHES

Au début des années 2000, deux approches principales de la fragilité sont largement utilisées dans la littérature. Elles ont comme caractéristique commune la capacité à identifier des personnes âgées vulnérables à risque d'évènements de santé défavorables, délétères et importants (dépendance incidente, hospitalisation non programmée, institutionnalisation et décès^{7,27-31}).

1) Le modèle opérationnel « phénotype de fragilité » proposée par Linda Fried et coll aux États-Unis au début des années 2000 est probablement celui qui est le plus souvent cité et majoritairement utilisé dans le cadre de la recherche²⁰. D'après cette équipe des Johns Hopkins Medical Institution, un individu sera considéré comme étant fragile s'il a au moins trois des cinq critères suivants : perte de poids involontaire d'au moins 10 livres (environ 5 Kg) au cours de la dernière année, sensation d'épuisement, faible endurance, réduction des activités physiques et ralentissement de la vitesse de marche. C'est un modèle conceptuel (cycle de fragilité) qui va lier entre-deux les cinq critères ou dimension, puis positionner la fragilité par rapport à la maladie, aux déficits fonctionnels et aux autres influences environnementales. Cependant, lorsque l'on s'intéresse aux principales études qui utilisent ce modèle, on n'observe que la définition opérationnelle de fragilité proposée par Fried et coll. est rarement appliquée telle que définie dans l'article princeps. Autrement dit, le modèle est utilisé, mais en réalité les auteurs adaptent souvent le phénotype fragilité aux informations dont ils disposent³². Ceci a pour conséquences une variation des données de prévalences chaque fois que l'on crée un nouveau proxy pour définir les critères de fragilité.

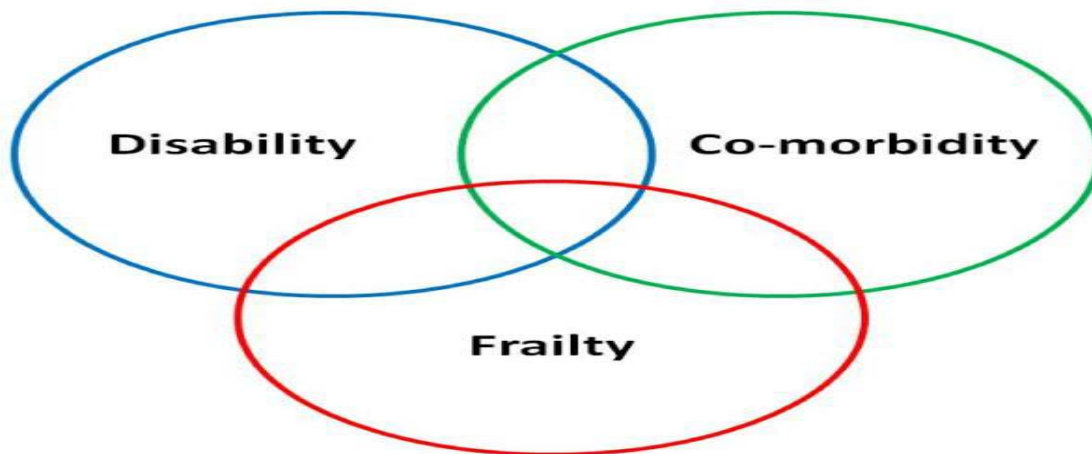


Figure 1) Diagramme de Venn montrant les chevauchements et les relations entre l'incapacité, les comorbidités et la fragilité²⁰.

Le phénotype de fragilité décrit un syndrome clinique différent de l'incapacité et la comorbidité mais on observe un chevauchement entre-deux. La prévention de la dépendance est une traduction clinique de la fragilité. Lorsque l'on s'intéresse à cette dimension, c'est-à-dire la prévention des dépendances, il est nécessaire d'exclure les sujets dépendants dans la population cible. Ce modèle exclut certaines pathologies spécifiques qui par elles même pourraient altérer les critères de fragilité (maladie de Parkinson pour la vitesse de marche, cancer évolutif pour l'amaigrissement, mélancolie ou trouble bipolaire pour la fatigue et le repli sur soi, et.). Ceci pourrait faire penser que le modèle exclut de fait toutes les pathologies interférant aux critères de Fried et coll.

L'ambiguïté n'est pas totalement levée. Ce qui complique beaucoup la tâche de l'épidémiologiste si on lui demande de définir une prévalence ou une incidence. Que doit-on mettre au numérateur et au dénominateur ? On est au nœud du problème. Le clinicien définit une entité utile pour lui et il a raison car il est dans la prédiction qui s'applique à l'échantillon sur lequel il travaille. Transposer le concept à la population générale est beaucoup plus difficile car le contexte est différent. Nous avons les mêmes problèmes avec la plupart des syndromes gériatriques. C'est le cadre d'application de la définition de fragilité et l'approche méthodologique qui permettent d'exclure de fait certaines pathologies pouvant interférer aux critères Fried et collègues.

La validité prédictive initiale du phénotype de fragilité proposée par Fried et coll. est issue des données de la *Cardiovascular Heath Study* (CHS). Au total, 5,317 sujets âgés de 65 ans et plus étaient inclus dans l'échantillon. Les sujets avaient tous reçu une évaluation initiale puis annuelle. Les cinq critères ci-dessus étaient liés au risque d'hospitalisations, de chutes, à

l'apparition d'une perte d'autonomie et à la mortalité. Le phénotype de Fried et collaborateurs s'est révélé avoir une bonne validité externe et, plusieurs études par la suite, ont permis d'établir sa validité prédictive dans la survenue d'événements délétères pour la santé²⁰. Les résultats ont été répliqués dans des populations aux caractéristiques différentes de ceux observées dans la CHS^{23,33-39}. Cependant, si bien la validité prédictive du phénotype de la fragilité a été démontrée, cette approche a la caractéristique d'être basée sur l'analyse des performances physiques, ce qui constitue la principale critique du modèle.

2) La deuxième approche de fragilité la plus utilisée est celle proposée par Rockwood et coll. Les auteurs proposent le terme d'« indice de fragilité (IF) » qui est un ratio, plutôt qu'une échelle numérique. Selon ces auteurs Canadiens, c'est la proportion des déficits présents chez un individu sur le nombre total de variables liées à l'âge santé considérés (la maladie, les symptômes, signes, et des incapacités...). C'est une approche multi-domaine et cumulative des pathologies, signes, symptômes et des dépendances qui définit l'IF⁴⁰. L'IF est sensible au changement d'état et il varie avec le temps. Dans cette approche, la fragilité est mesurée comme une variable continue permettant de quantifier le degré et/ou la sévérité de la même. La mesure de la fragilité ici est réalisée après une évaluation gériatrique standardisée et pourrait se réaliser dans toute la population gériatrique ambulatoire ou en institution^{24,41}.

D'autres chercheurs⁴²⁻⁴⁵ proposent des définitions alternatives qui prennent en compte plusieurs domaines de santé. Elles intègrent d'autres composantes parmi lesquelles les performances cognitives, les déterminants sociaux et / ou psychologiques, le domaine thymique, nutritionnel et autres facteurs identifiés comme déterminants de la diminution des réserves physiologiques chez la personne âgée. Ce sont également des approches multidimensionnelles adaptées au contexte clinique auquel elles se rapportent mais, à la différence du modèle de Rockwood et coll., ce sont généralement des outils de repérage qui ne considèrent que quelques informations cliniques sur les personnes. Ils procèdent à la catégorisation des individus (fragile ou non-fragile) dans l'idée d'une implémentation clinique. Ces approches, bien que souvent inspirées du phénotype de Fried, sont conceptuellement différentes. Par opposition au modèle de Fried, elle ne se limite pas uniquement à une évaluation du domaine «dit physiologique » du sujet âgé.

Chacune des approches présente à la fois des avantages et des inconvénients dans la prédiction d'événements défavorables de santé. L'hétérogénéité des approches et de l'implémentation en pratique clinique pourrait en partie confirmer l'intérêt vaste et croissant autour de ce syndrome, allant même au-delà de la communauté gériatrique.

Le modèle de fragilité par accumulation des déficits est réalisé après une évaluation gériatrique. Il pourra être complémentaire du modèle de Fried et coll. (basé sur les performances physiques) et dont l'objectif principal est de définir une population cible à risque de perte d'autonomie. Compte-tenu de ces éléments, les concepts de fragilité sont difficilement comparables dans la prédiction d'évènements de santé défavorables.

2.4. PRÉVALENCE DE LA FRAGILITÉ

Estimer la prévalence de la fragilité est une information utile pour la planification des programmes de soins de santé chez les personnes âgées. Comme nous venons de le voir, plusieurs approches conceptuelles sont utilisées dans les études pour mesurer la fragilité. L'estimation de la prévalence du syndrome de fragilité est complexe, intégrant le domaine étudié, l'hétérogénéité des outils de mesure, la population cible et les compétences et les qualifications de l'examineur. On observe beaucoup de chiffres différents de prévalence dans la littérature. Ceci illustre bien la difficulté de l'estimation et il faut rester prudent dans l'interprétation de ces chiffres. Des adaptations de la définition du phénotype de fragilité sont souvent utilisées dans l'estimation de la prévalence. Dans une récente revue de la littérature incluant un total de 61500 personnes âgées vivant en communauté et issu des données de 21 études de cohorte, la prévalence de la fragilité est estimée de 5 à 59%. Cette variation était fonction de la définition opérationnelle et de l'échantillon d'étude^{46,47}. En se limitant aux études utilisant le phénotype de Fried et coll. la prévalence va de 9.9% à 20.1 % [9.6–10.2). Dans la cohorte Européenne SHARE (*Survey on Health, Ageing and Retirement in Europe*) qui est une base de données longitudinale et internationale concernant plus de 60.000 Européens âgés de 50 ans et plus dans près de 20 pays européens et qui s'articule autour de 3 grands thèmes donc l'économie (revenus, consommation, dépenses de santé, assurance santé, logement, épargne, actifs, pensions), social/familial (démographie du ménage, éducation, relations intergénérationnelles, relations sociales, transferts, participation associative) et la santé³⁹ (santé physique, santé mentale, comportements à risque, pathologies, soins, activités physiques...) Les auteurs ont réalisé une analyse transversale incluant plus de 27227 sujets, vivant dans 10 pays, montrent que la prévalence de la fragilité varie en fonction de l'outil de mesure (adaptation du modèle de Fried), de l'âge et du sexe. Elle est d'environ 12 %. Lorsque les données sont stratifiées par l'âge, elle est de 4.1 % pour les fragiles entre 50 et 64 ans et de 17.0 % pour les fragiles âgées de 65 ans et plus. Les auteurs mettent également en

évidence une variation de la prévalence en fonction des pays avec également un gradient Sud/Nord.

Si l'on s'intéresse aux autres continents, on observe la même variabilité de la prévalence en fonction des pays. En Amérique latine, elle varie de 8.7 % au Brésil à 27.8 % au Pérou. En Asie, de 4.9 % à Taiwan à 13.2 % en Corée. Bien que le vieillissement soit planétaire, il existe encore plusieurs territoires où l'estimation de la population âgée fragile n'a pas encore été réalisée. C'est le cas notamment de l'Afrique sub-sahélienne⁴⁸ donc la prospective démographique est d'environ 67 millions de personnes âgées de 60 ans et plus en 2030, les territoires français d'outre-mer donc les caractéristiques de la population sont différentes à plusieurs égards (origine, climat, situation géographique...) de la France métropolitaine et en prospective une augmentation du nombre de personnes âgées de 75 ans et plus.

Toutes ces variations énormes n'ont malheureusement pas beaucoup de sens. La raison principale est qu'on est passé d'un concept de prédiction dans un contexte bien défini à la description et à la compréhension souvent dans des contextes différents. Si on souhaite vraiment avoir des données épidémiologiques comparables, on ne fera pas l'économie d'une définition consensuelle du type de celle du DSM pour la démence. La comparaison des indicateurs de fragilité n'a elle-même pas beaucoup de sens car là encore les contextes dans lesquels ces indicateurs ont été développés sont différents.

2.5. DÉTERMINANTS DE LA FRAGILITÉ

Comme la prévalence, les déterminants (en dehors de l'âge) sont différents en fonction des définitions, des outils de mesure et des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la fragilité. On ne peut donc parler de déterminant de la fragilité que si on se fixe une définition préalablement. Nous nous limiterons ici au concept de Fried. Sur le plan épidémiologique, le risque de circularité du raisonnement est important car certains déterminants ne sont en fait que le reflet des critères de fragilité : malnutrition et perte de poids involontaire, faible activité physique et sédentarité, dépression et fatigue etc. C'est une grande difficulté pour l'épidémiologiste.

2.5.1. BIOLOGIQUE:

La fragilité est un état évolutif, certaines de ses composantes pouvant être réversibles, d'où l'intérêt de l'étudier. Plusieurs marqueurs biologiques susceptibles de dépister la fragilité ont été développés sans succès. Ils tenaient compte essentiellement des principaux mécanismes sous-tendant l'état de fragilité entre autres les altérations métaboliques (somatopause), immunitaires (immunosénescence), l'athérosclérose, le déclin cognitif et les vulnérabilités sociales dont l'interaction pourrait favoriser l'expression de la fragilité⁴⁹⁻⁵¹. Un des enjeux actuel de la recherche est la découverte de bio-marqueurs spécifiques et sensibles de la fragilité. Ils permettraient alors de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques mais aussi de dépister précocement la fragilité⁵². Le projet FRAILOMIC est une initiative Européenne qui vise à prédire grâce à des biomarqueurs-omiques, le risque de fragilité. L'objectif principal de l'étude est de développer des instruments cliniques qui peuvent prédire le risque de fragilité, améliorer la précision du diagnostic dans la pratique quotidienne et évaluer le pronostic en termes d'événements de santé défavorables (en particulier l'hospitalisation et la perte d'autonomie). Huit cohortes de sujets âgés déjà constituées (N=75000), parmi lesquelles les cohortes 3-Cités⁵³ et Agrica, MSA et IFR99 (AMI)⁵⁴ (France), InChianti (Italie), et *Toledo Study of Healthy Aging* (Espagne), vont permettre de mutualiser les données cliniques de fragilité aux données biologiques (biomarqueurs - omiques) qui seront spécifiquement analysées pour ce projet⁵⁵.

Exemple de la Sarcopénie :

Ce terme utilisé pour la première fois dans la littérature scientifique en 1993 et officiellement défini en 1997 par Rosenberg⁵⁶ comme la perte de masse et de force musculaire avec l'avancée en âge⁵⁷. Le pic de masse musculaire squelettique se situe entre 20 et 30 ans. Puis entre l'âge de 40 et 70 ans, la perte de la masse musculaire est estimée à 25%. Elle s'accroît encore après 70 ans avec une réduction de 8 à 15% par décennie. Lors du vieillissement, la perte de masse musculaire est liée à de multiples facteurs dont les habitudes de vie (sédentarité accrue), des facteurs intrinsèques (inflammation chronique, dérégulations hormonales), des perturbations locales (dysfonctions vasculaires et nerveuses) et des processus intramusculaires spécifiques. Cette diminution des réserves est liée à des facteurs individuels (génétique, vieillissement...), mais aussi à de multiples autres facteurs interagissant entre eux: sédentarité, sous-nutrition protéino-énergétique, carence en vitamine D, dérégulations hormonales (particulièrement élévation du cortisol, diminution de l'IGF1 et

des hormones sexuelles : œstrogène et testostérone), inflammation chronique (élévation sérique de l'interleukine 6 - IL6-, du TNF alpha et de la CRP).

On distingue la sarcopénie dite :

- primaire : c'est-à-dire liée au vieillissement et sans autre cause identifiable.
- secondaire, qui pourrait avoir plusieurs origines : état de dénutrition, sédentarité, l'alitement, maladies inflammatoires chroniques, insuffisances d'organe et la pathologie cancéreuse (et leurs traitements). Une récente étude qui a inclue 1445 personnes âgées de 45 ans et plus, en bonne santé, basée sur l'évaluation de la masse et la force musculaire a établi la prévalence de la sarcopénie. Elle varie de 13 à 24 % chez les personnes âgées de moins de 70 ans et peu atteindre 50 % chez les sujets âgés de 80 ans et plus. Elle varie également en fonction du sexe (plus fréquent chez les femmes)⁵⁸⁻⁶⁰. Il a été récemment publié 2 articles consensus sur la définition de la sarcopénie : celui du groupe européen qui considère la sarcopénie comme un « syndrome caractérisé par une perte progressive et généralisée de la masse, la force et la fonction musculaires squelettiques augmentant les risques de dépendance physique, d'altération de la qualité de vie et de mort ». Cette définition prend en compte la masse, la force et la fonction musculaire⁶¹. Un article consensus international qui définit la sarcopénie comme « une diminution de la masse musculaire associée à des troubles de la mobilité ». Une des particularités de cette définition est qu'elle ne prend pas en compte la force musculaire⁶². Sur le plan clinique, la sarcopénie se traduit comme la réduction à la fois de la masse, de la force et de la fonction musculaire. Cette définition clinique est au cœur du concept de « phénotype de fragilité » selon Fried. Il existe une interaction entre sarcopénie, fragilité, comorbidités, statut fonctionnel. Le phénotype de fragilité physique recoupe en grande partie celui de la sarcopénie. Cette approche est celle qui sous-tend le projet européen SPRINT-T (*Sarcopenia and Physical fRailty IN older people : multi-component Treatment strategies*). Il propose une prise en charge de la fragilité physique en reconnaissant la sarcopénie comme son substrat biologique^{63,64}.

2.5.2. PERFORMANCE PHYSIQUE:

La vitesse de marche est un outil d'évaluation des performances physiques. Plusieurs études épidémiologiques ont montré l'existence d'une association entre la vitesse de marche et les événements de santé négatifs⁶⁵ (dépendance, entrée en institution, démence et décès). La mesure des performances physiques a évolué au cours des années : initialement était pratiqué

principalement le « *get up and go test* » qui consiste à demander à un sujet de se lever d'une chaise, de parcourir en aller-retour une distance de 3 m puis de s'asseoir sur la chaise. Le temps de réalisation de l'épreuve permet de classer les sujets en fonction du risque de chute. La vitesse de marche sur une distance de 10 mètres, puis 6 mètres et aujourd'hui de 4 mètres linéaires ont été successivement utilisées et validées pour la prédiction d'évènements négatifs de santé. D'autres outils plus complexes ont été développés pour une évaluation multidimensionnelle des performances physiques. C'est le cas du SPPB (*Short Physical Performance Battery*) qui comporte 3 sous-tests : la vitesse de marche, le test du lever-assis d'une chaise et le tandem⁶⁶. Lorsque la mesure des performances physiques ne peut être réalisée en raison de la présence d'un handicap aux membres inférieurs, il a été proposé d'évaluer la vitesse des mouvements des membres supérieurs, comme proxy. Ainsi la vitesse des mouvements de la main mesurée par le temps de réalisation d'un test d'écriture (i.e. le Trail Making Test-A) serait un prédicteur indépendant de décès chez la personne âgée⁶⁷.

2.5.3. FACTEURS PSYCHO-SOCIAUX ET ENVIRONNEMENTAUX :

Avec l'avancé en âge, les déterminants environnementaux vont jouer un rôle important dans le maintien des liens sociaux et l'adaptation aux situations de stress en évitant par exemple de provoquer des situations de crise³¹. Les facteurs sociaux pourraient donc favoriser l'émergence du syndrome de fragilité ou représenter des déterminants de fragilité sociale conduisant à des actions de prévention secondaire. Parmi les facteurs environnementaux, on pourrait citer l'isolement social, le sentiment de solitude, la précarité et autres facteurs de vulnérabilités sociales.

En France, la population des personnes âgées de 75 ans et plus en situation d'isolement social est estimée à 1,2 millions¹. Devant l'importance du phénomène, les pouvoirs publics ont lancé en Novembre 2013 un plan de mobilisation nationale contre l'isolement des personnes âgées (MONALISA). Dans une récente méta-analyse de 148 études longitudinales prenant en compte les deux aspects (structural et fonctionnel) dans la relation sociale. Holt-Lunstad et al. étudient l'effet des relations sociales sur le risque de mortalité chez la personne âgée⁶⁸. Le statut marital, le réseau et l'intégration sociale, le fait de vivre seul ou être isolé constituent selon les auteurs l'aspect structural de la relation sociale alors que l'aspect fonctionnel est défini par le nombre d'interactions sociales, la perception du soutien social et le sentiment de solitude. Les auteurs montrent un su risque de mortalité de 50 % chez les sujets à faibles

niveau de relations sociales OR 1.50 [1.42 – 1.59]. Plusieurs auteurs ont étudié de manière isolée les différents aspects des relations sociales et la prédiction d'évènement de santé négatifs. Ils trouvent de manière récurrente une association entre l'altération sociale et la prédiction de la dépendance incidente, l'entrée en Etablissement d'Hébergement de Personnes Agées Dépendantes, les hospitalisations non programmées et le décès. Compte-tenu de l'absence de définition consensuelle pour la mesure de la vulnérabilité sociale chez la personne âgée, Andrew MK et al.^{69,70} ont opérationnalisé la vulnérabilité sociale selon une approche d'accumulation des déficits afin de créer un Index de Vulnérabilité Sociale (IVS) (table1). Les auteurs canadiens de cette étude montrent que l'accumulation des déficits sociaux est prédictive de dépendance incidente et de mortalité chez la personne âgée. D'autres études ont montré que l'altération des conditions psycho-socio-économiques (précarité) est associée au risque de mortalité chez la personne âgée. Par ailleurs, la présence d'un réseau ou d'une structure sociale organisée pourraient contribuer objectivement à l'amélioration de l'état de santé et une attitude de santé positive. De même les auteurs montrent qu'une diminution de l'isolement social et de la solitude améliore la qualité de vie et le bien-être chez la personne âgée^{68,71}. Certes la littérature sur les déterminants psycho-sociaux de la fragilité est très importante, à notre connaissance, aucune étude d'intervention sur cette composante de la fragilité n'a été menée à ce jour.

2.5.4. DÉTERMINANTS COGNITIFS:

Plusieurs auteurs ont montré une association entre fragilité et déclin des performances cognitives. Samper-Ternent et al⁷² dans la cohorte H-EPESE, comprenant 1370 participants âgés de 65 ans et plus un sur risque de démence chez les sujets âgés fragile versus les non-fragiles après un suivi de 10 ans. Aron Buchman et al. ont un suivi pendant 3 ans 823 sujets âgés de 65 ans et plus. Durant les 3 ans de suivi, 89 sujets ont développé une maladie d'Alzheimer. Les auteurs⁷³ mettent alors en évidence un changement du score de la fragilité et des performances cognitives avec augmentation de l'incidence de la maladie d'Alzheimer HR 2.44 (1.49 – 3.37) chez les personnes âgées fragiles. Par contre, dans la cohorte des 3 cités, Avila-Funes et al montrent que la fragilité en soi n'est pas prédicteur de la survenue de démence, mais c'est la cooccurrence fréquente de la fragilité et d'un déficit cognitif qui contribue à augmenter le risque futur de démence chez les sujets fragiles. Les auteurs concluent que le syndrome de fragilité, à lui seul, ne serait pas suffisant pour conditionner le

développement d'une démence. Bien que la fragilité ne constitue pas un risque en soi de démence tous types confondus, les auteurs ont montré que le syndrome de fragilité était associé avec la démence de type vasculaire après 7 ans de suivi. Les auteurs concluent en formulant l'hypothèse selon laquelle la fragilité pourrait être un état prodromique de la démence vasculaire⁷⁴. Dans une étude issue des données de la même cohorte, Avila-Funes et al. montrent une association entre les changements de structure de la carotide et la fragilité avec la présence des lésions vasculaires chez les adultes âgés fragiles⁷⁵.

2.6. TRAITEMENT DE LA FRAGILITÉ

Plusieurs études se sont intéressées à la relation des programmes d'exercice physique⁷⁶ nutritionnelle⁷⁷ et la combinaison des interventions⁷⁸ et l'amélioration de la fonction chez la personne âgée fragile. Il est actuellement bien démontré que les programmes d'interventions (nutrition, activités physiques, collaboration entre gériatres et médecins traitants, évaluation gérontologique standardisée) ont des effets positifs sur la prise en charge des personnes âgées fragiles. Individuellement, les programmes vont permettre une diminution des hospitalisations non programmées, des entrées en EHPAD, des chutes.

Dans une analyse post-hoc des données de l'essai « Lifestyle Interventions and Independence for Elders (LIFE) Study » LIFE, Cesari et al. observent un effet positif d'un programme d'activités physiques chez les personnes âgées fragiles⁵. Ces résultats, à interpréter avec prudence confirment la réversibilité d'un critère de fragilité (baisse d'activité). Les auteurs ouvrant ainsi la voie à une nouvelle approche thérapeutique (multidomaine par exemple) dans la prise en soins des sujets âgés fragiles. Dans le cadre de la prévention de la dépendance de la personne âgée, c'est au stade de fragilité que des programmes d'interventions dont le but est de rejoindre la trajectoire du vieillissement réussi semblent efficaces⁴. Dans un essai randomisé (*Singapore Frailty Intervention Trial*) portant sur 246 personnes âgées pré-fragile ou fragile et âgées de 65 ans et plus, les auteurs montrent une association de l'intervention multidomaine (activité physique, OR :4.05), (nutritionnelle avec une supplémentation en vitamine B6, B12 et D, OR :2.98), (exercice de stimulation cognitive, OR :2.98) ou combinée, OR :5.00) et la diminution du score et du statut de la fragilité après 1 an de suivi⁷⁹.

2.7. FRAGILITÉ : PERSPECTIVES

Tous les outils de fragilité décrits dans la littérature prédisent un risque d'évènements de santé négatif et pourtant chaque outil identifie en termes de chiffre un risque différent. Les outils utilisés sont souvent des adaptations des items originaux, en fonction des données disponibles par les auteurs de la définition du « phénotype de fragilité » proposé par Fried et collègues. La fragilité est reconnue aujourd'hui comme une priorité de santé par les institutionnels (Haute Autorité de Santé, Commission européenne avec le financement de grands projets scientifiques (IMI : *Innovative Medicine Initiative*) et l'organisation mondiale de santé OMS). Il semble indispensable d'œuvrer vers un consensus dans la définition pour la pratique clinique, pour le développement des actions de préventions par les acteurs de santé et les pouvoirs publics ceci d'autant plus que se pose actuellement la problématique de la fragmentation de la fragilité en définissant une fragilité cognitive⁸⁰, physique, nutritionnelle, psychosociale.

2.8. INTÉRÊT D'UNE APPROCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA FRAGILITÉ

Une approche épidémiologique pourra permettre de mieux définir la fragilité, prenant en compte toutes les dimensions (physiques, psycho-sociales, cognitives...) de ce syndrome. Pour cette thèse, nous avons pour cela choisi dans un premier temps d'identifier un outil simple de repérage de la fragilité psycho-sociale, utilisable à la fois par les médecins, personnels soignants et également par toutes les personnes intervenant au près de la personne âgée. Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à identifier un outil alternatif de mesure du critère lenteur (vitesse de marche) dans le phénotype de fragilité lorsque la vitesse de marche est difficile à recueillir. Dans un troisième temps, nous nous sommes intéressés à la pertinence du repérage de la fragilité physique en EHPAD. Cette question est importante car cette population est hétérogène et souvent à différents stades de dépendances. Savoir identifier les personnes cibles d'action de prévention nécessite la validation des outils appropriés. Cette approche de la fragilité pourra permettre une meilleure compréhension de ce syndrome sur le plan clinique en facilitant l'identification des populations cibles de futurs programmes de prévention. Toutefois, lorsque l'on s'intéresse à l'étude de prédiction des évènements de santé défavorables chez la personne âgée comme le décès, on se rend compte que les outils de repérage sont multiples et appropriés en fonction de la population cible et de

la personne recueillant l'information. Par conséquent, la question d'un outil standardisé et utilisable quel que soit le contexte reste entière.

3. METHODES

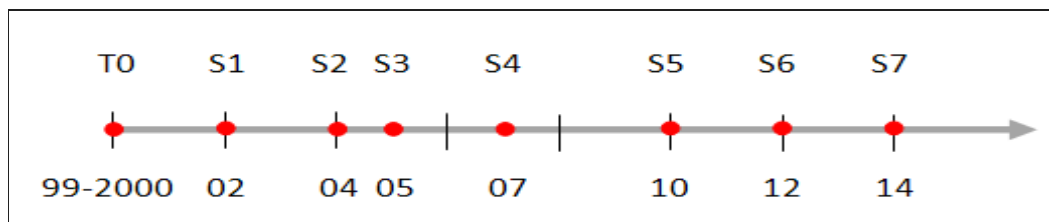
3.1. ETUDE DES TROIS CITÉS (3C)

Une partie des résultats présentés dans ce travail est issue de l'étude de cohorte des Trois Cités (3C). C'est une étude multicentrique donc l'objectif principal était d'estimer le risque de démence attribuable à des facteurs de risque vasculaires, ainsi que d'estimer la prévalence et l'incidence des accidents vasculaires cérébraux⁵³. Les sujets ont été recrutés (environ 10000), à partir des listes électorales. Ils devaient être âgés de 65 ans et plus, vivant à domicile dans l'une des 3 villes françaises que sont : Bordeaux, Dijon et Montpellier. La phase initiale de l'étude a eu lieu début 1999 et le suivi à quinze ans vient de se terminer. L'évaluation à l'entrée dans l'étude comporte une interview en face-à-face au domicile des participants et l'administration d'un questionnaire standardisé recueillant les caractéristiques sociodémographiques et les revenus. Le questionnaire recueillait également les antécédents de pathologie et/ou facteurs de risque vasculaires (par exemple, accident vasculaire cérébral, infarctus, hypertension, hypercholestérolémie, diabète), les consommations de médicaments, de tabac, d'alcool, l'activité physique ainsi que des mesures anthropométriques. Les symptômes dépressifs et anxieux étaient également évalués ainsi que les capacités fonctionnelles pour la mobilité, les activités instrumentales de la vie quotidienne et les activités de base de la vie quotidienne. Le syndrome de fragilité a été validé par des proxys à la baseline et la mesure des cinq critères du phénotype de fragilité selon les données de la Cardiovascular Health Study (CHS) a été réalisée au suivi à 10 ans. De même l'évaluation des performances cognitives a été effectuée par des psychologues spécialement formées. Cette évaluation incluait : le MMSE, l'*Isaacs' Set Test* et une série d'autres tests permettant d'évaluer l'attention, les capacités visuo-spaciales, le langage et la mémoire [*Benton Visual Retention Test*, *Trail Making Test* (part A et B), *Test de Mémoire verbale épisodique* (Test des 5 mots ou test de Grober & Buschke selon les suivis) et le *Digit Span Test*]. Tous les sujets identifiés comme suspects de démence par les neuropsychologues ont été examinés par un

neurologue ou un gériatre à l'aide d'un examen clinique standardisé pour assurer la comparabilité des diagnostics, puis l'ensemble des dossiers a été ensuite revu par un comité d'experts indépendant pour établir le diagnostic final et classer la démence.

Le recueil comprenait également une prise de sang pour effectuer divers examens de routine (par exemple, un bilan lipidique complet, glycémie, etc.) ainsi que pour la constitution d'une banque d'ADN. Le génotypage de l'apolipoprotéine E a été fait pour l'ensemble de la cohorte. Toutes les phases du recueil des données ont été soumises à un contrôle de la qualité de l'information (par exemple : contrôle de cohérence, données manquantes, variation entre examinateurs, etc.). Le protocole de l'étude des 3C a été approuvé par le Comité d'Ethique de l'hôpital Kremlin-Bicêtre. Tous les sujets ont signé un consentement de participation.

Schéma des suivis dans la cohorte des 3C



3.2. ETUDE PAQUID

Paquid est une cohorte épidémiologique de recherche toujours en cours, menée en population générale et initiée en 1988⁸¹. Les principaux objectifs portent sur la description et l'analyse du vieillissement cérébral normal et pathologique et de l'état fonctionnel après 65 ans. L'étude du vieillissement cérébral et fonctionnel est menée en parallèle de l'évolution des fonctions cognitives et de la symptomatologie dépressive chez le sujet âgé quant à la prévalence et l'incidence, de tendances séculaires, d'histoire naturelle, de déterminants et de prise en charge thérapeutique. L'estimation de la prévalence des altérations légères et des démences (vasculaires, de type Alzheimer) ainsi qu'une recherche sur les facteurs de risques de détérioration du fonctionnement intellectuel comptent également parmi les objectifs de l'étude. Enfin, la description de l'état fonctionnel s'est déclinée pour les déficiences (visuelles, auditives, dentaires), mais également les limitations d'activités dans la vie quotidienne, le confinement et la santé subjective.

La population cible concernait la population âgée de 65 ans et plus et vivant à domicile en Dordogne (38 communes) et en Gironde (37 communes). Les sujets ont été tirés au sort sur

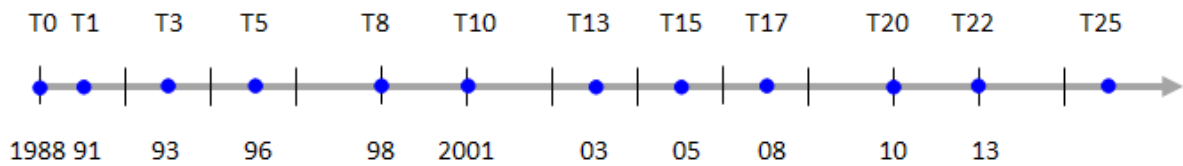
les listes électorales, puis contactés par lettre et par téléphone ou directement au domicile. Pour les personnes acceptant de participer à l'étude, une entrevue à domicile était convenue. Lors de cette première visite, une enquêtrice neuropsychologue, spécialement formée aux entrevues à domicile, à la passation de tests psychométriques et au diagnostic clinique de démence administrait un questionnaire standardisé, ainsi que des tests psychométriques. Lorsque les participants étaient dans l'incapacité de mener seul l'entrevue (troubles du langage, démence sévère), un proche était sollicité. A chaque temps de suivi, une batterie de tests neuropsychologiques était réalisée par des neuropsychologues formés. En cas de suspicion de démence par la neuropsychologue, un neurologue ou un gériatre était envoyé au domicile du participant pour confirmer ou infirmer le diagnostic et préciser l'étiologie. Comme de la cohorte 3C, l'ensemble des dossiers a été ensuite revu par un comité d'experts indépendant pour établir le diagnostic final et classer la démence. Sur les 5 554 sujets contactés, 3 777 ont finalement été inclus dans l'étude Paquid soit un taux d'acceptation de 68%. Tous les participants à l'étude ont donné leur consentement éclairé.

Tous les participants (des 2 cohortes ci-dessus) sont suivis tous les 2 à 3 ans dans les mêmes conditions qu'à l'inclusion. Des suivis postaux intermédiaires par auto-questionnaires ont été réalisés à 2 et 4 ans. Afin de limiter les problèmes d'attrition inhérent à toute étude de cohorte, une recherche des perdus de vue est régulièrement réalisée selon une procédure standardisée auprès de la personne dite « ressource » (proches). De plus, une mise à jour systématique du statut vital (décès) et autres événements défavorables de santé (entrée en EHPAD notamment) est réalisée, l'information étant collectée auprès des communes de résidence pour obtenir la date de décès et auprès du médecin traitant du participant pour recueillir les causes de décès.

Ainsi, les données de mortalité sont donc disponibles pour l'ensemble des participants des cohortes (3C et PAQUID).

Tous les participants ayant exprimé le refus de poursuivre l'étude à un moment ou à un autre du suivi sont recontactés par téléphone au suivi suivant. Il leur est proposé de reprendre le suivi et des renseignements sont collectés sur leur état de santé ou d'éventuels événements (déménagement, institutionnalisation, etc.).

Schéma des suivis dans la cohorte PAQUID



3.3. ETUDE INCUR

Etude observationnelle longitudinale de 800 personnes âgées résidant dans 13 EHPAD des régions Midi-Pyrénées et Languedoc-Roussillon, observées durant 1 an et donc l'objectif principal était de déterminer l'incidence et les effets économiques de la pneumonie chez les personnes âgées vivant dans des établissements pour personnes âgées dépendantes⁸². L'enquête a collecté des informations simples sur l'état de santé général des patients dans les EHPAD durant la période de l'étude. Les participants étaient âgés de 60 ans et plus et caractérisés par un groupe iso-ressources (GIR)⁸³ compris entre 2 et 5. L'évaluation à l'entrée dans l'étude comporte une interview en face-à-face en EHPAD des participants et l'administration d'un questionnaire standardisé recueillant les caractéristiques sociodémographiques. Le questionnaire recueillait également les antécédents (par exemple, accident vasculaire cérébral, infarctus, hypertension, hypercholestérolémie, diabète, cancer, démence...), les consommations de médicaments, de tabac, d'alcool, l'activité physique, les mesures anthropométriques, le dépistage de la dénutrition ainsi que le dépistage des fragilités physiques par le Short Physical Performance Battery (SPPB)⁸⁴ et le phénotype de Fried. Les symptômes dépressifs et anxieux étaient également évalués ainsi que les capacités fonctionnelles pour la mobilité, les activités instrumentales de la vie quotidienne et les activités de base de la vie quotidienne. Une mise à jour systématique du statut vital (décès) et de pneumopathie incidente est réalisée durant le suivi.

4. ARTICLES PRÉSENTÉS

4.1. FRAGILITÉ DE LA PERSONNE ÂGÉE : MISE AU POINT. UNDER REVIEW NPG. (INTRODUCTION GÉNÉRALE)

Tabue-Teguo Maturin, Gonzalez-Colaço Harmand Magali, Cesari Matteo, Avila-Funes José-Alberto, Féart Cathérine, Amieva Hélène, Dartigues Jean-François

Résumé :

L'identification du syndrome de fragilité chez la personne âgée est un enjeu de santé publique. Ce syndrome est prédicteur d'évènements défavorables de santé (dépendance, entrée en institution, hospitalisations et décès). Il a été largement étudié au cours des dernières années et il représente actuellement une entité utile pour le développement de stratégie de prévention de la dépendance fonctionnelle. Devant l'absence d'un véritable consensus pour la définition de la fragilité, plusieurs outils ont été développés pour repérer les sujets âgés dits « fragiles ». L'ensemble de ces outils ont en commun la prédiction d'évènements de santé défavorable. Pour ces raisons, nous proposons dans le cadre de ce travail, de faire une mise au point du concept de fragilité chez la personne âgée.

Dans la première partie nous sommes intéressés à la genèse du concept de la fragilité et son évolution au fil du temps. Plusieurs termes sont utilisés dans la littérature pour définir la fragilité chez la personne âgée. L'ensemble des définitions avaient et ont comme point commun la prédiction d'évènements de santé défavorable chez la personne âgée. L'absence de définition « standardisée » a depuis plus de deux décennies suscité l'intérêt de plusieurs équipes de recherche. Force est de constater qu'aujourd'hui encore, la recherche d'une définition (associant les multiples dimensions de la santé des personnes âgées) et également le développement des actions de prévention et/ou de soins chez la personne âgée identifiée comme fragile sont toujours d'actualité. La communauté gériatrique française par le biais de la SFGG (Société Française de Gériatrie et Gériatrie) définit la fragilité comme « un syndrome clinique traduisant une réduction multi-systémique des capacités physiologiques limitant l'adaptation au stress ». Dans la seconde partie de cette mise au point, nous sommes intéressés aux deux grandes approches caractérisant les personnes âgées dites « fragiles » : ce sont le phénotype de Fried et les différents adaptations à ce modèle et le modèle d'accumulation des déficits proposés par Rockwood et al. L'hétérogénéité des approches et de l'implémentation en pratique clinique pourrait en partie confirmer l'intérêt vaste et croissant autour de ce syndrome, allant même au-delà de la communauté gériatrique. La dernière partie

de ce travail est consacré à un recueil des études publiées ou en cours sur les diagnostics biologiques de la fragilité, les traitements de la fragilité et également les perspectives.

4.2. WALKING AND PSYCHOMOTOR SPEED IN THE ELDERLY: CONCORDANCE, CORRELATES AND PREDICTION OF DEATH

Tabue-Teguo M, Le Goff M, Avila-Funes A, Frison E, Helmer C, Feart C, Amiéva H, Dartigues JF. Walking and psychomotor speed in the elderly: concordance, correlates and prediction of death. *J Nutr Health Aging*. 2015; 19(4):468-473.

Résumé:

La vitesse de marche est un critère du phénotype de fragilité proposé par L. Fried. Elle correspond en fait au temps de réalisation d'une tâche par le membre inférieur (parcourir la distance de 6 mètres). Son altération est prédictive d'événements de santé négative chez la personne âgée. A notre connaissance, aucune mesure de substitution n'est actuellement proposée en cas d'impossibilité ou de difficultés pratiques du recueil de la vitesse de marche. La vitesse psychomotrice mesurée par le temps au TMT-A peut également être considérée comme le temps de réalisation de tâche par le membre supérieur. Cette variable est habituellement recueillie par les neuropsychologues lors de l'évaluation des fonctions cognitives chez la personne âgée. L'objectif de ce travail est :1) Déterminer si la vitesse psychomotrice pourra être utilisée comme un outil alternatif de mesure de la vitesse de marche dans les critères de fragilité.2) Étudier la relation entre la vitesse de marche et le temps au TMTA mesurée à l'inclusion et le risque de décès chez le sujet âgé non institutionnalisé. Les données sont issues de la cohorte des trois cités 3C (centre de Bordeaux), qui est une cohorte en population générale des sujets âgés de 65 ans et plus et donc l'objectif principal était d'étudier la relation entre la pathologie vasculaire et la démence. Au total, 1365 sujets âgés de 65 ans et plus ont été inclus. Le suivi moyen était de 7 années. La mesure de la vitesse de marche a été effectuée à l'inclusion à l'allure maximale possible sur six mètres. La mesure du temps au TMTA était réalisée à l'inclusion et à chaque suivi par les neuropsychologues. Les tests de corrélation de Pearson et de concordance ont été réalisés pour examiner l'association entre la vitesse de marche et le temps au TMT-A. Le modèle de Cox a été utilisé pour étudier le risque de décès au cours du suivi. Les résultats mettent en évidence une corrélation positive mais très faible entre les deux variables ($r = 0.17$, $p < .001$) et une absence de concordance (Coefficient Kappa 0.05). Pour comprendre cette absence de concordance et donc l'impossibilité que les deux mesures puissent être substituées

l'une pour l'autre, nous avons par un modèle d'analyses multivariées déterminé les déterminants des deux variables. La vitesse de marche a des déterminants plus physiques que cognitifs (ADL, BMI, Chutes, MMSE...) alors que les déterminants du temps au TMT-A sont exclusivement cognitifs (MMSE, IST, IADL). Nous par la suite testé la capacité prédictives d'évènement de santé défavorable comme la mort par le temps au TMT-A. Au cours du suivi, 198 (14.5%) décès sont observés. Après ajustement sur les facteurs de confusions, les sujets avec une faible vitesse de marche et un allongement du temps de réalisation du TMTA avaient un risque de décès plus élevé, (HR=1,08 ; IC 95 % : 1,02–1,14 $p < 0,01$ et HR = 1,01 ; IC 95% : 1,002 – 1,009 $p < 0,001$) respectivement. Les HRs restent inchangés lorsque les deux variables sont inclus dans le même modèle (HR=1,07 ; IC 95 % : 1,01–1,14 $p < 0,03$ et HR = 1,01 ; IC 95% : 1,002 – 1,009 $p < 0,001$) respectivement. Cette étude nous a permis de montrer que la vitesse de marche et le temps au TMT-A ne peuvent se substituer dans le phénotype de fragilité. Cependant, les sujets âgés marchant le plus lentement et ayant un allongement du temps au TMTA ont un risque accru de décès dans les sept ans. Les mesures de vitesse de marche et du temps au TMTA peuvent faire partie de l'évaluation pronostique chez la personne âgée.

WALKING AND PSYCHOMOTOR SPEED IN THE ELDERLY: CONCORDANCE, CORRELATES AND PREDICTION OF DEATH

M. TABUE-TEGUO¹, M. LE GOFF¹, J.A. AVILA-FUNES^{1,2}, E. FRISON¹, C. HELMER¹, C. FÉART¹,
H. AMIEVA¹, J.F. DARTIGUES¹

I. Centre de recherche Inserm, U897, Bordeaux, F-33076 France; Univ Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, F-33076 France; 2. Department of Geriatrics, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico. Corresponding author: Maturin Tabue-Teguo, MD, Centre de Recherche INSERM, U897, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France. E-mail: maturin.tabue-teguo@isped.u-bordeaux2.fr; Alternate Corresponding Author: Jean-François Dartigues, MD, PhD, Centre de Recherche INSERM, U897, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France. E-mail: jean-francois.dartigues@isped.u-bordeaux2.fr

Abstract: *Objectives:* To investigate the concordance between walking (WS) and psychomotor speed (PS), correlates of both tasks, and their capacity to predict mortality in the elderly. *Design, setting and participants:* Seven-year cohort study of 1,365 community-dwelling subjects aged 65-95 years, participating in the Bordeaux sample of the Three City Study, a French prospective cohort designed to evaluate the risk of cognitive decline attributable to vascular risk factors. *Measurements:* Participants completed a battery of cognitive assessments including time to complete Trail Making Test A used as a PS measure, and a measure of WS. Socio-demographic determinants, co-morbidities, functional and cognitive evaluation, and incident mortality were taken into account. *Results:* Mean age was 75.7 (SD $\pm$ 5.4) years. WS and TMT-A speed have very low concordance (kappa coefficient=.05). The correlates of each measure were different: mostly clinical co-morbidities for WS, and mostly cognition and function for TMT-A speed. However, TMT-A speed and WS are both independent predictors of death after seven years of follow-up. *Conclusion:* WS and TMT-A speed could be considered as two different dimensions of age-related slowness, but both performances were associated with higher risk of mortality.

Key words: Walking speed, psychomotor speed, frailty, epidemiology, cohort study.

Introduction

Slowness is one of the hallmarks of aging reflected both in motor and cognitive tasks (1, 2). Slowness is also considered as a critical component of frailty. Even though a huge variety of motor and psychomotor tasks involve speed, the task systematically used to document slowness in frail older adults is walking speed (WS) measuring the time spent by an individual to walk a certain distance (3-6).

Psychomotor tasks involving both cognitive and motor speed, such as figure copy tasks or the part A of the Trail Making Test (consisting in connecting the numbers without high attentional or executive demands contrarily to Trail Making test part B) have never been proposed to assess slowness criterion in frailty in phenotype (7-11). Yet, the relationship between WS and cognitive function has been previously reported in several studies (3-5, 12-13). Most of these researches showed a significant and positive correlation between WS and cognitive parameters (12-17).

The study by Soumaré et al. (15) conducted in a large sample of elderly adults showed that the time to complete the Trail Making Test A (TMT-A) was associated with WS. Such association persisted even after adjustment on the performances on other psychometric tests. This may suggest that a common underlying mechanism explain the concomitant impairment in both tasks. Even though WS and psychomotor speed seem to be associated, the concordance between these two measures is yet to be described. To determine the robustness of such association is important since if such association exists, the

TMT-A could be an alternative tool to measure the slowness criterion in the phenotype of frailty, and could be therefore preferentially used in the situations where WS is difficult or impossible to measure.

The aim of the present study is to determine whether WS is affected in the same population and in the magnitude as psychomotor speed measured on the TMT-A, as well as to determine whether both speed measures are associated with a higher risk of mortality. If these hypotheses are verified, we could postulate that both speed measures are alternative indicators of a homogeneous aging process.

Methods

Study population

The present study is an ancillary study of the Three-City Study (3C), a French prospective cohort study aiming to evaluate the risk of dementia and cognitive impairment attributable to vascular risk factors. A detailed description of the methodology used for the 3C study was already published (18). Briefly, 9,294 men and women aged 65 and older, initially non-institutionalized, were recruited in three French cities: Bordeaux, Dijon, and Montpellier between 1999 and 2000. At baseline, trained nurses and psychologists collected information including socio-demographic and lifestyle characteristics, educational level, self-reported chronic diseases, depressive symptoms, and functional status during face-to-face interviews. In addition, participants underwent a comprehensive cognitive evaluation. The Ethical Committee of the University Hospital

WALKING AND PSYCHOMOTOR SPEED IN THE ELDERLY.

of Kremlin-Bicêtre approved the 3C study, and all participants signed an informed consent. In the present study, only Bordeaux data were analyzed because WS was not assessed in Montpellier and it was measured differently in Dijon center (15).

Walking speed assessment

After the baseline home interview, participants aged ≤ 85 were invited to perform the walking speed test. WS was assessed via a six-meter walk as recommended (19-21). Baseline WS was assessed during the face-to-face interviews. Subjects were asked to perform a three-meter walk and back to the start line at their usual speed, then as fast and safely as possible without running. Use of their usual mobility aid was allowed for safety reasons. The interviewer measured the time needed to cover the six-meter walk, and WS was operationalized as the ratio between distance and time, and expressed in meters by seconds (m/s). WS was categorized as a dichotomous variable defining low WS as that below the lowest quartile. Those subjects unable to perform the six-meter walk test or unable to walk independently were excluded from the analysis. Patients who walked with assistance were also excluded from analysis.

Psychomotor speed assessment

Psychomotor speed was measured by the time needed to complete the TMT-A. TMT-A was administered according to current guidelines (22). Participants were instructed to connect as quickly and accurately as possible 25 circles containing numbers in sequential order distributed over a sheet of paper. The time for the subjects to complete the test was registered (23-25). Subjects with at least one error in the TMT-A were excluded from the analysis.

Correlates

Socio-demographic information included age, sex, marital status, and living alone. Educational level was defined as a four-level variable: primary without diploma, primary with diploma, secondary, and baccalaureate degree. Participants were asked whether they were diagnosed with hypertension, osteoporosis, falls, peripheral artery disease, depressive symptoms, diabetes, and dyspnoea. Self-reported dyspnoea was defined according to the criteria of NYHA classification. Disability for the basic (ADL) and instrumental (IADL) activities of the daily living was assessed based on the Katz index (26) and Lawton & Brody scale (27), respectively. The Katz index is designed to assess the subject's capacity to perform ADL such as taking a bath, getting dressed, using the

Table 1
Characteristics and Health Status of Participants at Baseline (3C Bordeaux Study)

Characteristics	Studied sample N=1,365	Excluded participants N=739	p-value
Male gender, n(%)	555 (26.4)	261 (12.4)	.016
Age, mean (SD)	75.7 (5.4)	74.1 (4.8)	<.001
Educational level, n(%)			.03
Primary without diploma	150 (7.2)	112 (5.3)	
Primary with diploma	326 (15.5)	176 (8.4)	
Secondary	384 (18.3)	172 (8.2)	
Baccalaureate degree	279 (13.3)	153 (7.3)	
Postgraduate degree	225 (10.7)	122 (5.8)	
Marital status, n(%)			.001
Married	813 (38.6)	384 (52.0)	
Divorced	112 (8.2)	51 (6.9)	
Widowed	360 (26.4)	243 (32.9)	
Other	80 (5.8)	61 (8.2)	
Disability in > 1 IADL task, n (%)	140 (10.3)	206 (28.0)	<.001
BMI (kg/m ²)	26.4 (4.6)	26.3 (4.0)	.41
Hypertension, n(%)	1060 (77.7)	601 (81.7)	.03
Arteritis, n(%)	45 (3.4)	30 (4.2)	.36
Dyspnea, n (%)			.001
Never	656 (48.5)	339 (46.8)	
Important effort	538 (39.8)	253 (34.9)	
Minor effort	130 (9.6)	93 (12.9)	
Activities of daily living	29 (2.0)	39 (5.4)	
Depressive symptoms, n(%)	90 (6.6)	70 (9.8)	.01
Fracture during the 2 preceding years, n (%)	80 (5.9)	35 (4.8)	.28
Osteoporosis, n (%)	209 (16.5)	147 (22.0)	.003
Fall, n (%)	221 (16.2)	186 (25.3)	<.001
MMSE score, mean (SD)	26.7 (3.0)	27.4 (2.0)	<.001
Isaac set test score at 15 second	29.6 (6.3)	28.1 (6.9)	<.001

BMI, Body Mass Index; IADL, Instrumental Activities of Daily Living; MMSE, Mini-Mental State Examination;

toilet, among others. On the other hand, the Lawton & Brody scale evaluates the subject's ability to perform IADL such as using the telephone, managing money, using transportation, shopping, among others. Additionally, standardized measures of weight and size were recorded and used to calculate body mass index (BMI).

In addition to the TMT, other cognitive tests were administered: the Mini-Mental State Examination (MMSE) (28), and the Isaacs set test (IST) (29) measuring verbal fluency. Depressive symptoms were assessed using the Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D).

Outcome

Participants of the 3C study are followed-up every two years after the baseline assessment. For the present analysis, we only considered deaths occurring between baseline and the seven-year follow-up evaluation.

Statistical analysis

Characteristics of participants were described using arithmetic means and standard deviations (SD) or frequencies and proportions where appropriate. Pearson's correlation coefficients were used to examine the associations between WS and TMT-A speed. The concordance between both quantitative measures was calculated by the R-square (R^2). Moreover, Kappa coefficient was used to examine the concordance after classification of the scores of both measures by quartiles. Multivariate linear regression models including numerous potential correlates were computed in order to evaluate the independent determinants of WS and TMT-A speed. Cox proportional hazards regression models with delayed entry were performed to estimate the cumulative risk of death for TMT-A speed and WS. P-values < 0.05 were considered statistically significant and 95% confidence intervals (CI) were given. Analyses were performed using SAS, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

Results

Among 2,104 participants from the Bordeaux 3C center, 739 were not eligible (Figure 1). The final sample included 1,365 subjects. Table 1 shows the socio-demographic characteristics and health status at baseline. Mean age was 75.7(SD $\pm$ 5.4 years) and 73.6 % were female. Thirty-eight percent were married or lived as couple. Hypertension was the most frequent chronic disease (77.7 %). At baseline, 10.3 % had disability for IADL. In comparison with subjects excluded from the sample, the analyzed subjects were aged ($P=.02$), were less often married ($P<.001$), had lower disability for IADL ($P<.001$), had lower frequency of falls ($P<.001$) as well as osteoporosis ($P<.003$).

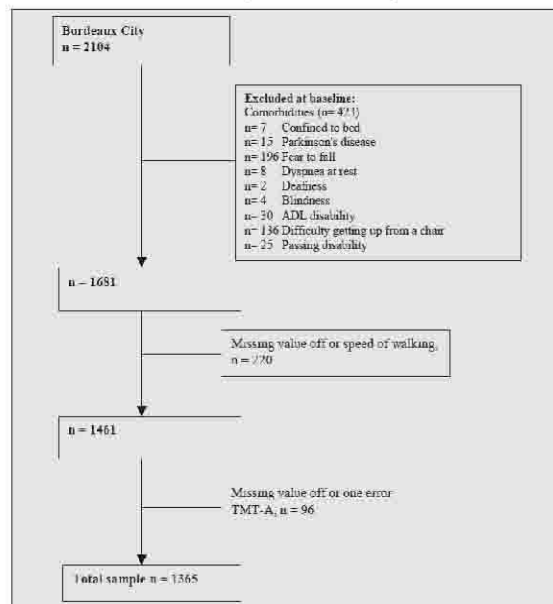
Concordance between WS and TMT-A speed

WS and TMT-A speed were significantly correlated ($P<.001$) although the association is quite weak ($r = 0.17$) and

the quantitative concordance measured by R^2 was very low ($R^2=0.03$). Table 2 presents the concordance between WS and PS at the baseline. When we analyzed the concordance of these two variables according to the distribution by quartiles, only 397 subjects (29.1 %) were classified in the same quartiles. This result was obtained by adding the median variables divided by the number of analyzed subjects ($123+74+87+113=397/1365=29.1\%$). The concordance measured by the Kappa coefficient was very low at 0.05.

Figure 1

Flow-chart of the participant selection for the analysis (the Three-City Bordeaux Study)



Correlates of WS and TMT-A speed

The independent correlates of WS and TMT-A are described in Table 3. The multivariate cross-sectional analysis showed that WS was slower in women, in older participants, in those presenting dyspnea during the activities of daily living, in those with higher BMI ($P<.001$), in those with depressive symptoms, previous falls, and arteritis. WS was conversely higher in subjects with a better score at IST but not at the MMSE. TMT-A speed was significantly slower in women, in older persons, in subjects with disability for IADL and in participants with lower MMSE and IST scores. Age, sex, and IST score were the only common correlates of both measures.

Prediction of death by WS and TMT-A speed

Table 4 shows the prediction of death by WS and TMT-A speed. During the seven-year of follow-up, 198(14.5%) subjects died. After adjustment for age, sex, and education, a

WALKING AND PSYCHOMOTOR SPEED IN THE ELDERLY.

Table 2

Concordance between WS and PS by quartiles of distributions. (3C Bordeaux Study)

WS PS, n (%)	3-7.5 s	7.5-8.1 s	8.1-9.6 s	9.6-25.5 s	Total
22-44 s, n(%)	123 (33.8 %)	92 (25.3 %)	84 (23.1 %)	65 (17.9 %)	364 (100%)
44-55 s, n(%)	84 (25.8 %)	74 (22.7%)	90 (27.6%)	78 (24.9%)	326 (100%)
55-72 s, n(%)	83 (24.1%)	93 (26.9%)	87 (25.2%)	82 (23.8%)	345 (100%)
72-442 s, n (%)	62 (18.8%)	84 (25.4%)	71 (21.5%)	113 (34.2%)	330(100%)
Total	352	343	332	338	1365

WS, Walking Speed ; PS, Psychomotor Speed

Table 3

C. Significance correlates of WS and PS: multivariate analysis, 3C Bordeaux study.

Variable	WS β	95% IC	P-value	PS β	95% IC	P-value
Femalevs Male	0.40	(0.17 ; 0.64)	.001	4.77	(2.14 ; 7.40)	<.001
Age (years)	0.06	(0.04 ; 0.08)	<.001	0.49	(0.22 ; 0.77)	<.001
Marital status			.007			
Married	Ref					
Divorced	0.27	(-0.66 ; 0.12)				
Widowed	0.09	(-0.18 ; 0.35)				
Other	0.71	(0.24 ; 1.17)				
BMI (kg/m ²)	0.06	(0.03 ; 0.09)	<.001			
Arteritis of lower limbs	0.85	(0.27 ; 1.43)	.004			
Dyspnea			.01			
Never	Ref					
Important effort	-0.06	(-0.29 ; 0.17)				
Minor effort	0.20	(-0.19 ; 0.59)				
Activities of daily living	1.29	(0.47 ; 2.12)				
Depressivesymptoms	0.60	(0.13 ; 1.01)	.01			
Fall	0.52	(0.23 ; 0.81)	<.001			
Isaac set test score	-0.03	(-0.05 ; -0.01)	<.001	-1.25	(-1.48 ; -1.02)	<.001
Disability in > 1 IADL				8.50	(4.00 ; 12.98)	<.001
MMSE score				-3.60	(-4.28 ; -2.87)	<.001

BMI , Body Mass Index; IADL, Instrumental Activities of Daily Living; MMSE, Mini-Mental State Examination

slower WS (Model 1) and slower TMT-A speed (Model 2), considered separately in distinct multivariate models, were both associated with increased risk of death. When WS and TMT-A speed were considered in the same model (Model 3), both were independent predictors of death, and the hazard ratios remained almost unchanged (Table 4).

Regarding the variables of interest for the present study, significant differences between participants who died versus survivors were reported for both the WS and TMT-A speed categories.

Discussion

On the basis of a large population-based sample of elderly community dwellers, we have shown that measures of WS

and measures of PS are not concordant within the same subjects, with a R2 for quantitative measures and a Cohen's Kappa for qualitative measures lower or equal to 0.05. These results confirmed a significant relationship between these two tasks involving speed but the measures were concordant in the minority of participants. Amongst those with the best performance in WS, only 38.8% were classified in the category of the best performance to PS (Table 2). Moreover, among those with the lowest performances in WS, 17.9% were classified in the category of best performers in the TMT-A and conversely among those with the lowest performances in the TMT-A, 18.8% were classified in the category of best performers in the WS task. This discordance could be explained by the fact that the two speed measures have different correlates. WS was predominantly related to co-morbidities

Table 4
Cox Model of the Risk of Death at 7-year of Follow-Up According to WS and PS

	HR	Model 1 95% CI	P	HR	Model 2 95% CI	P	HR	Model 3 95% CI	P
WS	1.08	1.02-1.14	.01	—	—	—	1.07	1.008-1.132	.03
PS	—	—	—	1.006	1.002-1.009	<.001	1.005	1.002-1.009	<.001

(falls, etc.) and physical measures (BMI) while TMT-A speed was predominantly related to disability for IADL and low MMSE score. Therefore, WS is mainly related to determinants interfering with physical health while TMT-A speed is mostly related to cognitive determinants. These results are plausible since WS is essentially an automatic task with a major motor component while TMT-A although involving low executive demands requires minimal selective attention abilities and therefore cannot be considered as a fully automatic task.^{30,31}

Interestingly, when both measures were considered in the same statistical model as possible predictors of death, both were found to be independently related to long-term survival. Moreover, when we considered both measures as covariates in the same model, the hazard ratios related to each measure did not change. This result suggests that the predictive value of each measure for the risk of death is completely independent from the other. Taken together, these results support the idea that WS and TMT-A speed represent two different dimensions of age-related slowness, that both contribute to define subjects with increased risk of dying.

In a previous analysis conducted within the 3C study, we showed that taking into account cognitive performances could contribute to improve the definition of frail subjects for the short-term prediction of death and disability.³² Moreover, other recent works propose to include cognition in the definition of frailty.³³⁻³⁵ The present results also support the interest to consider cognitive measures as an additional component in the definition of frailty. An International consensus group (International Academy on Nutrition and aging – IANA and the International Association of Gerontology and Geriatrics – IAGG) has recently proposed to define cognitive frailty as an “heterogeneous clinical manifestation characterized by the simultaneous presence of both physical frailty and cognitive impairment after exclusion of concurrent Alzheimer disease dementia or other dementias” (36).

The strengths of the present study are the large number of participants selected in the community and the quality of the follow-up of the cohort. The major limitation is that subjects were only considered in our study after the age of 65. Subjects with lower WS and TMT-A speed could have died before the age of 65.

A selection bias could overestimated the discordance between both measures, particularly by this exclusion of subjects with low WS and PS (subject with dementia, stroke, metabolic disease.....). The number of missing values for WS was high, representing more than 10% of the sample and

illustrating the technical difficulties to obtain this measure. Subjects with at least one error in the TMT-A were also excluded from the analysis (25), but the number of missing values for WS and the number of exclusions for TMT-A was less frequent (less than 5%). These missing values could reinforce the selection of the sample. The exclusion of subjects with data and/or lost to follow-up may have influenced our results, resulting in underestimating the predictive value of WS and TMT-A-speed for mortality. Another limitation of our study is that we have not analyzed all the possible determinants of the two measures particularly coronary and renal disease, muscle weakness, previous stroke, metabolic disease, and osteoarthritis. In fact, as classically observed in epidemiologic studies, excluded participants had more co-morbidities and greater disability.

From a practical point of view, TMT-A speed cannot be considered as a proxy of WS in the definition of frailty since both measures were not concordant. Rather it may be an indicator of another dimension of aging: age-related decline in processing speed. Therefore the TMT-A could be seen as an additional tool, easy-to-administer including by general practitioners or nurses, in the screening of frail older adults, which would improve the prediction of adverse outcomes such as mortality. Furthermore, the test is well accepted by the patients since they generally complete the task accurately.

In conclusion, our study shows that in selected sample, WS and psychomotor speed were not concordant and are two significant and independent predictors of mortality in French community-dwelling elderly. Subjects with slowed psychomotor speed and slowed WS present increased risk of dying compared to those with only one or none of these conditions. To better understand the relationship between psychomotor speed and frailty, longitudinal studies investigating the evolution of prefrail persons should explore the role of potential interactions between each frailty criterion and psychomotor speed.

Acknowledgments: The 3C is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Institut de Santé Publique et Développement of the Victor Segalen-Bordeaux 2 University, and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The 3C is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, Institut de la Longévité, Regional Councils of Aquitaine and Bourgogne, Fondation de France, and Ministry of Research-INSERM Programme Cohortes et collections de données biologiques.

Financial Disclosure: none

WALKING AND PSYCHOMOTOR SPEED IN THE ELDERLY.

Conflict of Interest: Maturin Tabue-Teguo, Mélanie Le Goff, José Alberto Avila-Funes, Eric Frison, Catherine Helmer, Catherine Féat, Hélène Amieva, and Jean François Dartigues, all state no financial interest, stock, or derived direct financial benefit.

Author Contributions: Maturin Tabue-Teguo: Conceptualization and design, interpretation of data. He wrote the manuscript, had full access to all of the data in the study, and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Mélanie Le Goff: Conceptualization and design; statistical analyses, interpretation of data, drafting the manuscript. Catherine Helmer, Catherine Féat, José-Alberto Avila-Funes, and Eric Frison: Interpretation of data, revision of the article. Hélène Amieva: Conception, design, and interpretation of data, drafting the manuscript. Jean-François Dartigues: Conceptualization and design, interpretation of data, drafting the manuscript. He had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Sponsor's Role: none

Ethical standards: The Ethical Committee of the University Hospital of Kremlin-Bicêtre approved the 3C study, and all participants signed an informed consent.

References

1. Ammweiler C, Beauchet O, Bartha R, et al. Motor cortex and gait in mild cognitive impairment: a magnetic resonance spectroscopy and volumetric imaging study. *Brain J Neurol*. 2013; 136:859-871.
2. Montero-Odasso M, Verghese J, Beauchet O, Hausdorff JM. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(11):2127-2136.
3. Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA J Am Med Assoc*. 2011;305(1):50-58.
4. Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BWJH, et al. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people—results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(10):1675-1680.
5. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people: an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(10):881-889.
6. 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(3):M146-156.
7. Amieva H, Lafont S, Auriacombe S, et al. Analysis of error types in the trail making test evidences an inhibitory deficit in dementia of the Alzheimer type. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998;20(2):280-285.
8. Vazzana R, Bandinelli S, Lauretani F, et al. Trail Making Test predicts physical impairment and mortality in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):719-723.
9. Ashendorf L, Jefferson AL, O'Connor MK, Chaisson C, Green RC, Stern RA. Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol*. 2008;23(2):129-137.
10. Verlinden VJA, van der Grest JN, Hofman A, Ikram MA. Cognition and gait show a distinct pattern of association in the general population. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2013.
11. Clouston SAP, Brewster P, Kuh D, et al. The Dynamic Relationship Between Physical Function and Cognition in Longitudinal Aging Cohorts. *Epidemiol Rev*. 2013. doi:10.1093/epirev/mxs004.
12. Peel NM, Kuys SS, Klein K. Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(1):39-46.
13. Martin KL, Blizzard L, Wood AG, et al. Cognitive function, gait, and gait variability in older people: a population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(6):726-732.
14. Ble A, Volpato S, Zuliani G, et al. Executive function correlates with walking speed in older persons: the InCHIANTI study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(3):410-415.
15. Soumaré A, Tavemier B, Alperovitch A, Tzourio C, Elbaz A. A cross-sectional and longitudinal study of the relationship between walking speed and cognitive function in community-dwelling elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(10):1058-1065.
16. Bohannon RW. Grip strength and gait speed of older women receiving physical therapy in a home-care setting. *J Frailty Aging*. 2014;3(1):15-17.
17. Auyeung TW, Lee JSW, Leung J, Kwok T, Woo J. The selection of a screening test for frailty identification in community-dwelling older adults. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(2):199-203.
18. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003;22(6):316-325.
19. Hardy SE, Perera S, Roumani YF, Chandler JM, Studenski SA. Improvement in usual gait speed predicts better survival in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(11):1727-1734.
20. Viccaro LJ, Perera S, Studenski SA. Is timed up and go better than gait speed in predicting health, function, and falls in older adults? *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(5):887-892.
21. Muñoz-Mendoza CL, Cabañero-Martínez MJ, Millán-Calenti JC, Cabrero-García J, López-Sánchez R, Maseda-Rodríguez A. Reliability of 4-m and 6-m walking speed tests in elderly people with cognitive impairment. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;52(2):67-70.
22. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8(3):271-276.
23. Amieva H, Le Goff M, Stoykova R, et al. Trail Making Test A et B (version sans correction des erreurs): normes en population chez des sujets âgés, issues de l'étude des trois Cités. *Rev Neuropsychol*. 2009; 1(3):210-220.
24. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol*. 2004;19(2):203-214.
25. Armitage SG. An analysis of certain psychological tests used for the evaluation of brain injury. *Psychol Monogr*. 1946;60(1):1-48.
26. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of adl: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA J Am Med Assoc*. 1963;185:914-919.
27. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*. 1969;9(3):179-186.
28. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198.
29. Isaacs B, Kenne AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1973;123(575):467-470.
30. Schneider W, Shiffrin RM. Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychol Rev*. 1977;84(1):1-66.
31. Shiffrin RM, Schneider W. Automatic and controlled processing revisited. *Psychol Rev*. 1984;91(2):269-276.
32. Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(3):453-461.
33. Rockwood K. Frailty and its definition: a worthy challenge. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(6):1069-1070.
34. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9858):752-762.
35. 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(7):731-737.
36. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, et al. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(9):726-734.

4.3. FEELINGS OF LONELINESS AND LIVING ALONE AS PREDICTORS OF DEATH IN THE ELDERLY: THE PAQUID STUDY

Tabue Tegu Maturin, Simo-Tabue Nadine, Stoykova Ralitsa, Meillon Céline, Cogne Mélanie, Amieva Hélène, Dartigues Jean-François. Feelings of loneliness and living alone as predictors of death in the elderly: The PAQUID study. Psychosom Med. In press

Résumé:

Les vulnérabilités sociales (isolement social et sentiment de solitude) sont des caractéristiques des individus très corrélées mais différentes. Ce sont également des caractéristiques très liées à la culture et aux conditions socio-démographiques. Elles sont liées toutes les deux à un risque d'événements défavorables au cours du vieillissement. Elles pourraient donc constituer des indicateurs simples de fragilité sociale et permettre de définir des sujets à risque, cible d'action de prévention en soins primaires ou pour les organismes d'action sanitaire et sociale. Nous constatons que très peu d'études ont été réalisées en France en considérant les deux indicateurs (isolement social et sentiment de solitude) chez la même personne. L'objectif principal de notre étude était de déterminer l'association entre le fait de vivre seul (considéré comme proxy de l'isolement social), le sentiment de solitude et la prédiction de mortalité au sein d'un échantillon de la population française constitué de sujets âgés de 65 ans et plus participant à l'étude PAQUID. Le sentiment de solitude était évalué par l'item 14 du CES-D : <<durant la semaine écoulée, je me suis senti seul>> Les sujets sont considérés comme exprimant un sentiment de solitude s'ils répondent « Assez souvent (trois à quatre jours) » ou « Fréquemment, tout le temps (cinq à sept jours) » à cette question. L'isolement social était défini par le fait de vivre seul. Afin de pouvoir utiliser dans nos analyses ces définitions, nous avons dans un premier réalisé une étude clinique de validation de l'item-14 comme proxy du sentiment de solitude en comparant à l'outil de référence (les 3-items de la UCLA loneliness scale) sur 50 malades suivis en hospitalisation de jour de centre mémoire recherche et ressource (CMRR) du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux. Les résultats de ce travail préliminaire montre une corrélation (Spearman test $r = 0.696$, $p < .001$) et une concordance (Kappa coefficient = 0.88) *SIGNIFICATIVE* entre les deux mesures. Ces résultats supposent que les deux mesures sont substituables entre-elles. Parmi les 3620 incluent dans ce travail, 3082 soit 85.1 % étaient décédés au suivi à 22 ans. Parmi les personnes vivant seul, 24.9 % se sentait seule versus 5.6 % chez les autres. Les sujets exprimant un sentiment de solitude étaient significativement plus âgés, de sexe féminin (82.7 % versus 53.8 %) et de faible niveau d'étude. Les sujets ayant un sentiment de solitude étaient

beaucoup plus nombreux parmi les sujets isolés (382/1 535 soit 24,9 %) que parmi les sujets non isolés (116/2 085 soit 5,6 %). Par la suite des analyses de par le modèle Cox à entrée retardées ont été réalisées en uni- et multi-variés. Les résultats mettent en évidence une association positive entre le sentiment de solitude, vivre seul et l'incidence de la mort après 22 ans de suivi. (HR 1.14, 95%CI 1.05-1.23; $p=.002$ et HR 1.20, 95% CI 1.08 - 1.33; $p=.001$ respectivement). Nous avons par la suite inclus les deux variables dans le même modèle. Les HRs restent inchangés, ceci signifie que les deux variables sont prédictrices indépendantes de mortalité. Nous avons également testé l'interaction entre les variables et elle est non significative ($\beta = 0.08$, RR= (0.85; 1.40), $p= .48$). Compte-tenu de la durée du suivi et de potentiel changement d'état des personnes au cours du suivi, nous avons utilisé un modèle statistique dit « variable dépendant du temps » pour mieux évaluer la prédiction de la mort (en prenant en compte les différentes variations d'état). Les résultats obtenus confirment la valeur prédictive des deux variables sur la mortalité (HR 1.14, 95%CI 1.05-1.25; $p=.002$ et HR 1.23, 95% CI 1.11 - 1.37; $p=.001$ respectivement). Lorsque nous procédons à un ajustement aux comorbidités (angor, conséquences AVC, diabète, problèmes respiratoire) sans les symptômes dépressifs, la capacité prédictive des variables se maintient (HR 1.11, 95% CI 1.00 –1.23; $p = .05$, and HR 1.09, 95% CI 1.00 –1.18; $p=.05$ respectivement). Cependant seule la capacité prédictive de l'isolement social persiste lorsque l'ajustement prend en compte la symptomatologie dépressive mesurée par la CES-D (HR 1.13, 95% CI 1.04–1.23; $p = .004$). Cette étude de prédiction nous a permis de montrer la capacité prédictive de deux variables (vivre seul et sentiment de solitude) relativement simple d'utilisation par toutes les personnes pouvant intervenir au près de la population des personnes âgées. L'isolement social et le sentiment de solitude peuvent donc être considérés comme des indicateurs simples de fragilité ou de vulnérabilité sociale.

ORIGINAL ARTICLE

Feelings of Loneliness and Living Alone as Predictors of Mortality in the Elderly: The PAQUID Study

Maturin Tabue Teguo, MD, Nadine Simo-Tabue, MD, Ralitsa Stoykova, MSc, Céline Meillon, MSc, Mélanie Cogne, MD, Hélène Amiéva, PhD, and Jean-François Dartigues, MD, PhD

ABSTRACT

Objective: The aim of this work was to determine the predictive value of 2 indicators of psychosocial isolation (living alone and feelings of loneliness) in elderly people.

Methods: Twenty-two-year follow-up cohort study of 3,620 community-dwelling elderly people enrolled in the PAQUID study, a French prospective population-based study. Participants completed a battery of tests including the Centre for Epidemiological Studies Depression scale and a question regarding living conditions (living alone or living with another person). Feelings of loneliness were measured using the Item 14 ("I felt lonely") of the French version of the Centre for Epidemiological Studies Depression scale. Mortality rate was measured over a 22-year follow-up period after the baseline assessment visit. The risk of death was estimated using Cox proportional hazards models, adjusted for age, sex, and educational level.

Results: At baseline, 1,535 participants (42.4 %) were living alone, and a total of 498 persons (13.8 %) reported frequent feelings of loneliness (FoL). The participants reporting FoL were more frequently women (82.7%), and the mean (SD) age was 76.5 (7.1) years. At the end of the follow-up, 3,116 deaths (86.6%) occurred. Living alone and FoL were both independent predictors of death after 22 years of follow-up (hazard ratio, 1.14; 95% confidence of interval, 1.05–1.23; $p = .001$) and (hazard ratio, 1.20; 95% confidence of interval, 1.08–1.33; $p = .001$), respectively. No significant interaction was found between feelings of loneliness and living alone, suggesting that a joint exposure has only an additive effect ($\beta = 0.08$; relative risk = (0.85; 1.40); $p = .48$). The associations of both measures persisted after adjusting for health status. Adjusting for depression attenuated the predictive value of FoL.

Conclusions: Living alone and FoL were independently associated with higher risk of mortality. These factors may be useful as readily available psychosocial measures to identify vulnerability in community-dwelling older adults.

Key words: living alone, feelings of loneliness, frailty, epidemiology, cohort study.

INTRODUCTION

The number of clinical conditions and need for social support increases with age. It is well established that age-related conditions and, in particular, psychosocial vulnerability are particularly a burden for older persons and also for the public health system (1,2). Psychosocial vulnerability is associated with a high risk of mortality (3–8). It is related to multiple factors, including living alone (LaL) and feelings of loneliness (FoL), objective and subjective indicators of isolation, respectively (9,10). A meta-analysis of

148 longitudinal studies reported a 50% reduction of mortality for individuals with strong social support (11) and several epidemiological studies reported that LaL and FoL were significant risk factors of mortality (9,12–15). Only two investigated the association of FoL and LaL within the same study. In the Amsterdam Study

CES-D = Centre for Epidemiological Studies Depression, **CI** = confidence interval, **FoL** = feelings of loneliness, **HR** = hazard ratio, **LaL** = living alone, **PAQUID** = *Personnes Agées Quid*, **UCLA** = University of California at Los Angeles

SDC Supplemental Content

From the INSERM U 897 (Tabue Teguo, Stoykova, Meillon, Amiéva, Dartigues), Université de Bordeaux, Bordeaux, France; Institut des Maladies Neurodégénératives Clinique (Tabue Teguo, Stoykova, Cogne, Amiéva, Dartigues), Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux (Tabue Teguo, Simo-Tabue), Bordeaux, France; and Centre Hospitalier Villeneuve-sur-Lot, Villeneuve-sur-Lot, France.

Address correspondence and reprint requests to Maturin Tabue-Teguo, MD, Centre de Recherche INSERM, U1219, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France. E-mail: maturin.tabue-teguo@isped.u-bordeaux2.fr; alternate corresponding author: Jean-François Dartigues, MD, PhD, Centre de Recherche INSERM, U1219, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France. E-mail: jean-francois.dartigues@isped.u-bordeaux2.fr

Received for publication August 10, 2015; revision received June 3, 2016.

DOI: 10.1097/PSY.0000000000000386

Copyright © 2016 by the American Psychosomatic Society

ORIGINAL ARTICLE

of the Elderly, Holwerda et al (16) showed that FoL was associated with an increased risk of mortality, but this risk was not increased in socially isolated older adults. Conversely, in the English Longitudinal Study of Ageing, Steptoe et al (17) showed that only social isolation was associated with increased all-cause mortality even after taking into account several potential confounders. The results of these 2 studies are somewhat contradictory and confusing, and no study has specifically explored the interaction between the measures. Our hypothesis is that the combined exposure of these factors could increase the risk of dying, far more than the simple addition of the individual effect of each component of isolation. Such a question is important to address in the general population to build relevant preventive interventions targeting social conditions in elders.

In this perspective, it is necessary to identify simple tools that can be used to detect elders with psychosocial vulnerability contributing to increased risk of developing negative health outcomes. We took advantage of the "Personnes Agées Quid" (PAQUID) cohort study, a French longitudinal population-based cohort specifically designed to study brain aging, to address the issue of the relationship between LaL and FoL and mortality. Using self-reported measures of FoL and LaL, the association between LaL and FoL and mortality over 22 years was investigated in this community-based cohort of older adults.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

The data used in this study are part of the PAQUID study, a French epidemiological prospective cohort study. The PAQUID study was designed to investigate the risk factors for dementia and incapacity. A detailed description of the PAQUID methodology and study design has been previously described (18). Briefly, the baseline sample included 3,777 community dwellers, aged 65 or more, randomly selected from the electoral rolls in 75 different sites of 2 French administrative districts (Departments of Gironde and Dordogne). The sample was representative of elderly adults living in southwestern France. Since the baseline visit in 1989, the participants have been revisited at home by a trained psychologist up to 9 times over the entire follow-up. The psychologist collected information including sociodemographic lifestyle characteristics, chronic diseases, functional status, and social condition. Feelings of loneliness and social condition were collected by standardized questionnaires. The ethical committee of the Bordeaux University Hospital approved the research according to the principles embodied in the declaration of Helsinki, and all participants signed an informed consent.

Variables of Interest

Living Alone

The living alone (LaL) status of participants was assessed by a specific question in the standardized interview at baseline. The LaL status was used as a proxy of social isolation. It was dichotomized into 2 categories, living alone or living with other people, that is, with spouse, with spouse and children, with family, or with other people.

Feelings of Loneliness

Feelings of loneliness (FoL) is an important indicator of well-being among elderly people (9). It is a complex concept that involves psychological as well as social aspects (19). In our study, FoL was measured using Item 14 (I felt lonely) of the French version of the Centre for Epidemiological Studies Depression Scale (20). Response options range from 0 to 3 for each item (0 = rarely or none of the time [<1 day]; 1 = sometimes [1–2 days]; 2 = moderately or often [3–4 days]; 3 = most of the time or almost all the time [5–7 days]). The FoL was dichotomized into 2 categories (0 [not lonely] = those who reported feeling lonely seldom or never, and 1 [lonely] = those who felt lonely sometimes, often, or always).

In an ancillary study, we tested the validity of Item 14 of Centre for Epidemiological Studies Depression as a proxy of loneliness. Validation was performed in 50 outpatients recruited in the Memory clinic of Bordeaux University Hospital. FoL was assessed using the short form of the revised University of California at Los Angeles (UCLA) loneliness scale (3-item scale ranging from 3 to 9 points, with scores of 6 or fewer indicative of loneliness) (21). Indeed, a significant correlation (Spearman test $r = 0.696$; $p < .001$) and concordance (Kappa coefficient = 0.88) were found between item 14 of the CESD scale and the components of the UCLA loneliness scale (Supplementary Table S1, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/PSYMED/A321>).

Mortality

Vital status of all participants was ascertained from the family, the general practitioners, or the native City council until 22 years after the baseline visit. The follow-up time considered for the present analyses was calculated as the time from the date of the baseline visit to the date of death (for participants who died during the follow-up), and censored to 22 years for participants who did not die during the study follow-up.

Statistical Analyses

Sample characteristics are presented with mean and standard deviation (SD) values for continuous variables and frequencies and percentages for categorical variables. χ^2 tests or Student t tests were used according to the variables. Mortality was considered as the dependent variable. Cox proportional hazards models with delayed entry were used to study the relationship between FoL and LaL and the risk of mortality over the 22-year follow-up. Such models were also used with LaL and FoL as time-dependent variables. Results are presented as hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CIs). The time variable (age) for the participants who died was censored at the date of death. For the participants remaining alive, the time variable was censored at the date of last visit. The interaction between FoL and LaL was assessed and added to the model.

In addition to unadjusted analyses, relationships were evaluated in models adjusted for age, sex, and educational level. $p < .05$ was considered statistically significant, and 95% CIs were given. Analyses were conducted using SAS version 9.2 (SAS Institute, Inc, Cary, NC).

RESULTS

Characteristics of the Study Population at Baseline According to the Indicators of Isolation

The current analyses were conducted in 3,620 participants (95.8%), after exclusion of 157 individuals (4.2%) with missing data for the main variables of interest. Not all elderly people who lived alone felt lonely and vice versa. Among those who lived alone, 24.9% reported feeling lonely versus 5.6% for participants living with others.

Table 1 shows that compared to participants living with other people at baseline, those who lived alone were older,

TABLE 1. Comparative Description of Sociodemographic Characteristics of Participants at Baseline ($n = 3620$) According to Living Alone Status and Feelings of Loneliness

Variables	Living Alone			Feelings of Loneliness		
	Yes, $n = 1,535$	No, $n = 2,085$	p	Yes, $n = 498$	No, $n = 3,122$	p
Age, mean (SD) Group, n (%)	77.8 (7.2)	73.4 (5.8)	<.001	76.5 (7.1)	75.0 (6.7)	<.001
<70	296 (19.2)	785 (37.6)	<.001	118 (23.7)	955 (22.7)	<.001
70–74	269 (17.5)	532 (25.5)		90 (18.1)	707 (22.7)	
75–79	408 (26.6)	490 (23.5)		136 (27.3)	749 (24.0)	
>80	596 (38.8)	299 (14.3)		154 (30.9)	711 (22.8)	
Female sex, n (%)	1286 (82.0)	847 (40.2)	<.001	412 (82.7)	1684 (53.9)	<.001
Educational level n (%)			<.001			<.001
Primary without diploma	629 (41.0)	650 (31.2)		211 (42.4)	1029 (33.0)	
Primary with diploma	645 (42.0)	961 (47.2)		217 (43.6)	1378 (44.1)	
Secondary	295 (19.2)	495 (24.3)		70 (14.1)	715 (22.9)	

*Results are presented as mean (SD) or n (%).

more frequently women, and had a lower educational level. Similarly, Table 1 shows that compared to participants who did not report FoL, the participants reporting FoL were older, more frequently women (82.7% vs 53.9 %), and had a lower educational level. Regarding the variables of interest for the present study, the results show significant differences between participants who died and survivors for both LaL and FoL groups.

FoL, LaL, and Mortality

During the 22 years of follow-up, 3,082 of 3,620 participants (85.1%) died. Table 2 shows the prediction of death by LaL and FoL. After adjustment for age, sex, and education, LaL (model 1) and FoL (model 2), considered separately in distinct multivariate models, were both associated with increased risk of death (HR, 1.14; 95% CI, 1.05–1.23; $p = .002$ and HR, 1.20; 95% CI, 1.08–1.33; $p = .001$, respectively). When LaL and FoL were included in the same model

(model 3), both were independent predictors of death, and the HRs remained almost unchanged.

Considering LaL and FoL in the model as time-dependent variables, similar results were obtained: the 2 variables were associated with increased risk of death (HR, 1.14; 95% CI, 1.05–1.25; $p = .002$ and HR, 1.23; 95% CI, 1.11–1.37; $p = .001$, respectively). When LaL and FoL were included in the same model, both were independent predictors of death, and the HRs remained almost unchanged (Table 3).

When additional potential confounders (i.e., angina pectoris, consequences of previous cerebrovascular accidents, diabetes, and respiratory problems) were included, both FoL and LaL remained significantly associated with mortality (HR, 1.11, 95% CI, 1.00–1.23; $p = .05$; and HR, 1.09; 95% CI, 1.00–1.18; $p = .05$, respectively). (See supplemental analyses, Table S2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/PSYMED/A321>.) However, when depression was included as a covariable in the model (CES-D score

TABLE 2. Cox Proportional Hazards Model of the Risk of Death at 22-Year Follow-Up According to LaL and FoL, Adjusted for Age, Sex, and Educational Level

Variables		Model 1			Model 2			Model 3		
		HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
FoL	No	1			—	—	—	1		
	Yes	1.20	1.08–1.33	.001	—	—	—	1.16	1.04–1.29	.006
LaL	No	—	—	—	1			1		
	Yes	—	—	—	1.14	1.05–1.23	.002	1.11	1.02–1.21	.014

Model 1: adjusted for age, sex, and educational level.

Model 2: adjusted for age, sex, and educational level.

Model 3: FoL and LaL were considered in the same model, adjusted for age, sex, and educational level.

HR = hazard ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

ORIGINAL ARTICLE

TABLE 3. Cox Proportional Hazards Model of the Risk of Death at 22-Year Follow-Up According to LaL and FoL as Time-Dependent Variables

Variables		Model 1			Model 2			Model 3		
		HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>
FoL	No	1			—	—	—	1		
	Yes	1.23	1.11–1.37	.001	—	—	—	1.19	1.07–1.33	.001
LaL	No	—	—	—	1			1		
	Yes	—	—	—	1.14	1.05–1.25	.002	1.11	1.01–1.22	.032

Model 1: adjusted for age, sex, and educational level.

Model 2: adjusted for age, sex, and educational level.

Model 3: FoL and LaL were considered in the same model, adjusted for age, sex, and educational level.

HR = hazard ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

excluding FoL item), only the association between mortality and LaL remained significant (HR, 1.13; 95% CI, 1.04–1.23; *p* = .004; Table 4).

Interaction Between FoL and LaL

No significant interaction was found between FoL and LaL ($\beta = 0.08$; relative risk = (0.85; 1.40); *p* = .48). The interaction between sex and FoL was not significantly associated with mortality (*p* = .50); likewise, the interaction between sex and LaL (*p* = .92). In addition, the mortality rate of each of the 4 groups of participants was 88.0% versus 84.7% and 88.9% versus 82.4% for those reporting FoL and not reporting FoL, and those reporting LaL and not reporting LaL, respectively.

DISCUSSION

On the basis of a large population-based sample of elderly community dwellers, we found that both LaL and FoL were independent predictors of mortality over 22 years of follow-up. These associations were independent of age, educational level, and sex. The results from partially adjusted

(sex, age, and educational level) analyses showed that both FoL and LaL predicted mortality. Taking into account the data from the Cox model, the effect size of LaL was equivalent to the effect size of low education versus medium education, whereas the effect size of FoL was equivalent to the effect size of low education versus high education. However, when additionally adjusted for depression, only LaL was a predictor of mortality. These results confirm that depression is an independent predictor of mortality in older adults (22–25). The absence of a relationship between FoL and mortality even after adjusting for depression suggests that FoL is an indicator of depression. Therefore, this indicator could be considered a potential candidate for screening depression in elderly adults. Such finding suggests that FoL is not the only mechanism explaining the association between LaL and mortality and vice versa. Most studies that investigated the effects of FoL and LaL on health and mortality risk report different results from those in the present study (6,11,13). In an epidemiological study involving 5,269 elderly participants, Steptoe et al investigated the association of FoL measured with the UCLA scale, social

TABLE 4. Cox Proportional Hazards Model of the Risk of Death at 22-Year Follow-Up According to LaL and FoL Adjusted for Age, Sex, Educational Level, and Depression

Variables		Model 1			Model 2			Model 3		
		HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>
Feelings of loneliness	No	1			—	—	—	1		
	Yes	0.97	0.87–1.09	.642	—	—	—	0.94	0.83–1.06	.284
Living alone	No	—	—	—	1			1		
	Yes	—	—	—	1.12	1.03–1.21	.006	1.13	1.04–1.23	.004

Model 1: adjusted for age, sex, educational level, and depression (CESD score without FoL item).

Model 2: Adjusted for age, sex, educational level, and depression (CESD score without FoL item).

Model 3: FoL and LaL were considered in the same model, adjusted for age, sex, educational level, and depression (CESD score without FoL item).

HR = hazard ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

isolation measured after generating a social isolation index including living alone with mortality, and tested whether loneliness was at least partly responsible for the association between social isolation and mortality. They showed that only social isolation predicted mortality over a 7-year follow-up period, and that the association with FoL was no longer significant when demographic factors were taken into account, suggesting that FoL and LaL were not independent predictors of mortality (17). Similarly, Holt-Lunstad et al showed that general community samples with strong social relationships were likely to remain alive longer than similar individuals with poorer social support. Holwerda et al in the Amsterdam Elderly Study of 4,004 residents showed that FoL rather than social isolation was a major risk factor for mortality in older men (26). The authors found an association between FoL and LaL in bivariate analysis, but after adjustment for potential confounders, no increased risk of mortality was found in socially isolated persons.

Nonetheless, it is important to emphasize that evaluation of social environment is a complex issue. For example, an older person who lives alone may do so because he is robust and independent, and may compensate in other ways (e.g., rich social network, engaging him/herself in the community). Some elders may be incorrectly considered as having higher risk of negative outcomes when using single measures of social isolation. With the objective of better capturing the complexity of social isolation, Andrew et al have generated a social vulnerability index, which included FoL, LaL, and other markers of social isolation. This study showed that the social vulnerability index predicted an increased risk of mortality in older people. Therefore, a holistic view of social isolation is probably more relevant than a single-dimension approach (7). In our analyses, the association between FoL and LaL predicted mortality after 22 years of follow-up. When both measures were considered in the same statistical model as possible predictors of death, both were found to be independently related to long-term survival. Moreover, when we considered both measures as covariates in the same model, the hazard ratios related to each measure did not change. In addition, no interaction was found between FoL and LaL. Therefore, by showing that the predictive value of each measure is independent, our results are in accordance with the view that social isolation could not be explained by a single-factor approach. The synergic effect of LaL and FoL is a finding not previously reported. To explain such a result, one could hypothesize that the combination of FoL and LaL is a marker of emotional distress. Some people live alone but do not feel lonely because they may have chosen, at least partially, this living condition. Therefore, although they may experience negative effects of living alone owing to poor everyday social relationships, for instance, they do not experience emotional disturbance because they

chose this situation rather than endure it. On the other hand, people who are living alone and who feel lonely are probably those who did not choose this living condition (e.g., people isolated from far-away family, separated spouses, single persons who did not find a companion). In that case, the combination of FoL and LaL may reflect a situation of emotional distress.

Our second aim was to assess easy tools for home health caregivers and primary care practitioners in the screening of elders for increased risk of negative outcomes like mortality. It is noteworthy that both instruments are quick and inexpensive measures that can be easily implemented in clinical settings. Our findings support the use of LaL and FoL as reliable screening tools for older persons independent of their health status. The predictive value for mortality of FoL and LaL is well demonstrated in literature. Several explanations for this relationship have been provided (11). One can hypothesize that LaL and FoL capture the burden of diseases and symptoms. Another explanation might be related to the wider spectrum of information including psychological and emotional experiences that a person can describe when self-reporting his/her own health status, and which may hardly be captured by external evaluations (27). Psychosocial stressors, including LaL and FoL, have been shown to exacerbate disease-related morbidity and mortality (28).

This study has several strengths including a large number of participants and a particularly long follow-up period. Less than 5% of participants had missing data. The overall proportion of people lost to follow-up in our cohort is very low 13 (0.36 %) compared to that reported in many other studies. These missing values and those lost to follow-up could contribute to the selection of the sample. Although this rate is very low, we cannot exclude that such bias selection has influenced the results.

Nonetheless, our results should be interpreted with caution. Our sample consisted of community-dwelling older adults. Our results may not be generalizable to elderly people living in nursing homes because these persons do not live alone although they may feel lonely. Another limitation of the study consists in the use of a single item to assess FoL.

Our findings support a positive association between FoL, LaL, and mortality. FoL and LaL may be considered as simple tools to identify psychosocial vulnerability in community-dwelling older adults.

Source of Funding and Conflicts of Interest: The authors report no conflicts of interest and no source of funding.

REFERENCES

1. Yang Z, Norton EC, Stearns SC. Longevity and health care expenditures: the real reasons older people spend more. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003;58:S2-10.

ORIGINAL ARTICLE

2. Gerst-Emerson K, Jayawardhana J. Loneliness as a public health issue: the impact of loneliness on health care utilization among older adults. *Am J Public Health* 2015;105:1013–9.
3. Woo J, Goggins W, Sham A, Ho SC. Social determinants of frailty. *Gerontology* 2005;51:402–8.
4. Shankar A, Hamer M, McMunn A, Steptoe A. Social isolation and loneliness: relationships with cognitive function during 4 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychosom Med* 2013;75:161–70.
5. Armstrong JJ, Andrew MK, Mitnitski A, Launer LJ, White LR, Rockwood K. Social vulnerability and survival across levels of frailty in the Honolulu-Asia Aging Study. *Age Ageing* 2015;44:709–12.
6. Wallace LM, Theou O, Pena F, Rockwood K, Andrew MK. Social vulnerability as a predictor of mortality and disability: cross-country differences in the survey of health, aging, and retirement in Europe (SHARE). *Aging Clin Exp Res* 2015; 27:365–72.
7. Andrew MK, Mitnitski AB, Rockwood K. Social vulnerability, frailty and mortality in elderly people. *PLoS One* 2008;3:e2232.
8. Kuiper JS, Zuidersma M, Voshaar RC, Zuidema SU, Heuvel ER, Stolk RP, Smidt N. Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev* 2015;22:39–57.
9. Perissinotto C, Covinsky KE. Health status in elderly persons living alone—reply. *JAMA Intern Med* 2013;173:323–4.
10. Andrew MK, Rockwood K. Social vulnerability predicts cognitive decline in a prospective cohort of older Canadians. *Alzheimers Dement* 2010;6:319–25 e1.
11. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med* 2010; 7:e1000316.
12. Saito T, Kai I, Takizawa A. Effects of a program to prevent social isolation on loneliness, depression, and subjective well-being of older adults: a randomized trial among older migrants in Japan. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;55:539–47.
13. Dickens AP, Richards SH, Greaves CJ, Campbell JL. Interventions targeting social isolation in older people: a systematic review. *BMC Public Health* 2011;11:647.
14. House JS, Landis KR, Umberson D. Social relationships and health. *Science* 1988;241:540–5.
15. Stringhini S, Berkman L, Dugravot A, Ferrie JE, Marmot M, Kivimäki M, Singh-Manoux A. Socioeconomic status, structural and functional measures of social support, and mortality: The British Whitehall II Cohort Study, 1985–2009. *Am J Epidemiol* 2012;175:1275–83.
16. Holwerda TJ, Deeg DJ, Beekman AT, van Tilburg TG, Stek ML, Jonker C, Schoevers RA. Feelings of loneliness, but not social isolation, predict dementia onset: results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:135–42.
17. Steptoe A, Shankar A, Demakakos P, Wardle J. Social isolation, loneliness, and all-cause mortality in older men and women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:5797–801.
18. Dartigues JF, Gagnon M, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Commenges D, Sauvel C, Michel P, Salamon R. The Paquid epidemiological program on brain ageing. *Neuroepidemiology* 1992;11(suppl 1):14–8.
19. Dury R. Social isolation and loneliness in the elderly: an exploration of some of the issues. *Br J Community Nurs* 2014;19:125–8.
20. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977;1:385–401.
21. Hughes ME, Waite LJ, Hawkey LC, Cacioppo JT. A short scale for measuring loneliness in large surveys: results from two population-based studies. *Res Aging* 2004;26:655–72.
22. Wewalka M, Warszawska J, Strunz V, Kitzberger R, Holzinger U, Fuhrmann V, Zauner C, Miehsler W, Moser G. Depression as an independent risk factor for mortality in critically ill patients. *Psychosom Med* 2015;77:106–13.
23. Costa PT, Weiss A, Duberstein PR, Friedman B, Siegler IC. Personality facets and all-cause mortality among Medicare patients aged 66 to 102 years: a follow-on study of Weiss and Costa (2005). *Psychosom Med* 2014;76:370–8.
24. Cohen R, Bavishi C, Rozanski A. Purpose in life and its relationship to all-cause mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2016;78:122–33.
25. Grippo AJ, Ihm E, Wardwell J, McNeal N, Scotti MAL, Moenk DA, Chandler DL, LaRocca MA, Preihs K. The effects of environmental enrichment on depressive and anxiety-relevant behaviors in socially isolated prairie voles. *Psychosom Med* 2014;76:277–84.
26. Holwerda TJ, Beekman AT, Deeg DJ, Stek ML, Tilburg TG, Visser PJ, Schmand B, Jonker C, Schoevers RA. Increased risk of mortality associated with social isolation in older men: only when feeling lonely? Results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). *Psychol Med* 2012;42:843–53.
27. Cesari M, Onder G, Zamboni V, Manini T, Shorr RI, Russo A, Bernabei R, Pahor M, Landi F. Physical function and self-rated health status as predictors of mortality: results from longitudinal analysis in the iSIRENTE study. *BMC Geriatr* 2008;8:34.
28. Friedler B, Crapser J, McCullough L. One is the deadliest number: the detrimental effects of social isolation on cerebrovascular diseases and cognition. *Acta Neuropathol* 2015;129: 493–509.

4.4. FRAILITY INDEX AND MORTALITY IN NURSING HOME RESIDENTS IN FRANCE: RESULTS FROM THE INCUR STUDY

TabueTeguo M, Kelaiditi E, Demougeot, Dartigues J-F, Vellas B, Cesari M. Frailty index and mortality in nursing home residents in France: Results from the INCUR study. J Am Med Dir Assoc. 2015; 16(7):603-607.

Résumé:

En France, plus de 600 000 personnes âgées vivent actuellement en maison de retraite (ou Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes, EHPAD). Cette population absorbe une grande partie des ressources économiques du système de santé et les trajectoires du vieillissement du pays indiquent que ces chiffres sont en constante augmentation. Le défi à relever sera particulièrement la mise en place des stratégies de prévention destinées à cette population. Parmi les conséquences pathologiques du vieillissement, le syndrome de fragilité a été largement étudié au cours des dernières années. Elle correspond à une perte de réserve physiologique de plusieurs organes, induisant une plus grande vulnérabilité face au stress. Deux approches ont été largement utilisées au cours des 2 dernières décennies : le phénotype de fragilité de Fried et coll. et l'accumulation des déficits de Rockwood. Dans la population institutionnalisée, le phénotype de fragilité est souvent utilisé au regard de la littérature comme l'outil de repérage de la fragilité. Cette approche semble réductrice et pourrait avoir comme limites les caractéristiques intrinsèques et la typologie des résidents en EHPAD (déclins physiques, comorbidités multiples....). Notre hypothèse est que le modèle d'accumulations des déficits semble plus indiqué pour mieux capturer les personnes à risques d'évènements de santé négative. L'objectif de notre étude était d'évaluer la relation entre l'Index de fragilité (IF) et la prédiction de mortalité dans une population de sujets âgés vivant en EHPAD. Les données issues de la cohorte INCUR. Etude observationnelle longitudinale de 800 personnes âgées résidant dans 13 EHPAD des régions Midi-Pyrénées et Languedoc-Roussillon, observées durant 1 an donc l'objectif était de déterminer l'incidence et les effets économiques de la pneumonie chez les personnes âgées vivant dans des établissements pour personnes âgées dépendantes. L'enquête a collecté des informations simples sur l'état de santé général des patients dans les EHPAD durant la période de l'étude. Les participants étaient âgés de 60 ans et plus et caractérisés par un groupe iso-ressources (GIR) compris entre 2 et 5. L'IF était mesuré selon le modèle d'accumulation de déficits proposé par Rockwood. Il repose sur l'idée que la fragilité se mesure par le nombre de problèmes de santé liés à l'âge, indépendamment de leur nature et de leur gravité. C'est le

rapport des déficits de santé identifié chez un individu dans un ensemble de variables de santé (n=30). Le modèle de Cox à risques proportionnels a été réalisé pour étudier la relation entre le IF et le risque de mortalité au cours du suivi. De même, nous avons essayé d'identifier le meilleur cut-off de prédiction en EHPAD en comparaison aux scores obtenus en population générale. Les analyses ont été réalisées chez 773 résidents après exclusions de 27 sujets qui avaient des données manquantes à la variable d'intérêt. Notre échantillon est composé majoritairement des femmes (63.7 %) avec un âge moyen de 86.2 (+/- 7.5 ans), un score moyen de l'IF à 0.35 (SD 0.11). 135 (17.4 %) sujets étaient décédés à la fin du suivi.

Nous avons mis en évidence une relation entre IF (en variable continue) et l'incidence de la mortalité (HR: 1.020, IC 95% 1.004-1.036, p=0.03). Nous avons également montré que le score traditionnel de détection de la fragilité proposé par Rockwood (0.25) n'est pas approprié à cette population. Cette étude, qui à notre connaissance est réalisée pour la première fois, montre que l'IF est associé à la mortalité dans une population de personnes très âgées vivant en EHPAD. Il semble adapté dans cette population.



JAMDA

journal homepage: www.jamda.com



Original Study

Frailty Index and Mortality in Nursing Home Residents in France: Results From the INCUR Study



Maturin Tabue-Teguo MD^{a,b,*}, Eirini Kelaiditi PhD^c, Laurent Demougeot PhD^c, Jean-François Dartigues MD, PhD^a, Bruno Vellas MD, PhD^{c,d}, Matteo Cesari MD, PhD^{c,d}

^aINSERM U 897, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

^bCentre Hospitalier Villeneuve-sur-Lot, Villeneuve-sur-Lot, France

^cInstitut du Vieillessement, Gériatopôle, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

^dINSERM UMR1027, Université de Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France

ABSTRACT

Keywords:
Frailty Index
nursing home
epidemiology
cohort study

Objective: The objective of this study was to examine whether the capacity of an age-related deficit accumulation index (the so-called Frailty Index [FI] proposed by Rockwood) to predict mortality in a nursing home population.

Design, Setting, and Participants: Data are from a longitudinal cohort study (ie, the Incidence of pNeumonia and related Consequences in nursing home Residents [INCUR]) of 773 older persons (74.4% women) living in 13 French nursing homes.

Measurements: The FI was computed as the ratio between actual and 30 potential deficits the participant might have presented at the baseline visit (range between 0 [no deficit] and 1 [30 deficits]). Death events were monitored and detected over a 12-month follow-up. The risk of death was estimated using Cox proportional hazards models.

Results: Mean age of participants was 86.2 (SD 7.5) years, with a mean FI of 0.35 (SD 0.11). At the end of the follow-up, 135 (17.4%) death events were recorded. A positive association between the FI and mortality (per 0.01 FI increment: age- and gender-adjusted hazard ratio 1.018, 95% confidence interval 1.002–1.035, $P = .03$) was reported. The use of the traditional 0.25 cut-point for detecting the frailty status is inadequate in this population.

Conclusion: The FI is able to predict mortality even in very old and complex elders, such as nursing home residents.

© 2015 AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine.

Frailty has been shown to significantly predict negative outcome (including disability and mortality). The prevalence of frailty is highly variable across populations^{1–3} and clinical settings.^{4,5} Among the institutionalized elderly population, such prevalence has obviously been reported as higher than what occurs in community-dwelling elders.^{6–8} Among the most commonly used operational definitions of frailty, the model proposed by Rockwood^{5,9} (the Frailty Index [FI]) is one of the most promising. The FI is based on the theoretical concept that the frailty condition derives from the age-related accumulation of deficits. Its arithmetical operationalization takes into account clinical signs, symptoms, diseases, disabilities, psychosocial risk factors, and geriatric syndromes, resulting in a score that has

shown to be strongly associated with negative health-related outcomes (including hospitalizations, institutionalization, and mortality) in community-dwelling older persons.^{1,10–14}

The FI provides the opportunity to objectively apply the concept of frailty independently of the clinical setting and the population characteristics. This implies that it may indeed well serve to discriminate across different statuses of robustness, even among very complex and frail individuals. In other words, it might provide a unique opportunity to distinguish between “chronologically” versus “biologically” old individuals beyond nosological entities.^{15,16}

In the present article, it is hypothesized that the FI may have an important role at discriminating the most vulnerable persons to negative outcomes (ie, mortality) even among very complex (and often disabled) elders as those residing in nursing homes. To explore such hypothesis, our study took advantage of the “Incidence of pNeumonia and related Consequences in nursing home Residents” (INCUR) study database, a longitudinal cohort study conducted in multiple French nursing homes.

The authors declare no conflicts of interest.

* Address correspondence to Maturin Tabue-Teguo, MD, Centre de Recherche INSERM, U897, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.

E-mail address: maturin.tabue-teguo@isped.u-bordeaux2.fr (M. Tabue-Teguo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2015.02.002>

1525-8610/© 2015 AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine.

Methods

Study Sample

The data used in this study were collected as part of the INCUR study, a French multicenter observational cohort study. The INCUR study was primarily aimed at estimating the incidence of pneumonia events in older persons living in nursing homes in France over a period of 12 months. A detailed description of the INCUR methodology and study design was previously described.¹⁷ Briefly, a total of 800 nursing home residents aged 60 and older were recruited in 13 nursing homes randomly selected in the Midi-Pyrénées region of France between 2012 and 2013. The participants were characterized by presenting a score ranging between 2 and 5 (both included) at the Groupes Iso-Ressources (GIR) scale.¹⁷ This is the French administrative tool used to rate the ability of the person to be independent in his or her daily life. It scores from 6 (fully independent) to 1 (fully dependent, bedridden). Each eligible participant was followed for 12 months with a total of 3 clinical assessments (baseline, 6-month, and 12-month visits). The INCUR visits were conducted by research staff specifically trained at the Gérontopôle of the Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse (Toulouse, France). The study personnel collected information from the nursing home medical charts. Collected data included sociodemographic and lifestyle characteristics, chronic diseases, and functional status. If data were missing, the personnel were authorized to use additional medical sources (eg, discharge letters from hospitalizations) and/or obtain them by administering specific tests.

The Ethical Committee of the Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse approved the entire study protocol. Because the study was conducted as part of standard care activities, no formal written informed consent was administered (as per the Ethical Committee's exemption). However, all participants and their proxies were informed by the study investigators about the ongoing research activity and left free to accept or refuse their participation.

The current analyses were performed in 773 participants, after exclusion of 27 individuals with missing data for the main variables of interest.

Independent Variable of Interest

The FI¹⁸ was generated from the baseline assessment data. Each deficit included in the FI (Table 1) was coded so that values of 0 and 1 indicated its absence or presence, respectively. Overall, 30 variables were included in the computation of the FI, providing our model a sufficient amount of robustness.^{19,20} Each participant's FI score was calculated as the ratio between the presented and evaluated deficits. In other words, a person presenting "x" number of deficits had an FI resulting from the division $x/30$. Thus, the FI ranged between 0 (no deficit is present) and 1 (all the deficits are present), with an increment of 0.033 points corresponding to the presence of each additional deficit.

Outcome

Participants of the INCUR study were followed for 1 year, with 2 follow-up visits (at 6 and 12 months after the baseline assessment). Mortality was ascertained from medical charts, and confirmed by the administrative documentation of the nursing home.

Other Variables

Sociodemographic characteristics included age, gender, and education. The body mass index (BMI) was defined as weight (in kilograms) divided by squared height (in meters). All the clinical data

Table 1
List of Variables Used to Construct the 30-Item INCUR FI

1	Hypertension
2	Atrial fibrillation
3	Coronary heart disease
4	Congestive heart failure
5	Diabetes
6	Depression
7	Osteoarthritis
8	Osteoporosis
9	Respiratory disease
10	Lung problems
11	Kidney disease
12	Liver disease
13	Thyroid disease
14	Pain
15	Hearing loss
16	Decreased visual acuity
17	Dementia
18	Parkinson disease
19	Stroke
20	Cancer
21	Disability in bathing
22	Disability in dressing
23	Disability in toileting
24	Disability in transferring
25	Urinary incontinence
26	Disability in self-feeding
27	Disability in using the telephone
28	Disability in managing money
29	Involuntary weight loss
30	Neuropsychological problems

were retrieved from the participants' medical charts and health care documentation.

Statistical Analysis

Chi-square tests and *t* tests were used to describe the categorical and continuous characteristics of the study sample, respectively. Mortality was considered as the dependent variable. Cox proportional hazard models were performed to study the relationship between the FI and the risk of mortality over the follow-up. Results are presented as hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CIs). The time variable for the individuals who died was censored at the date of death. For the individuals who did not experience the studied outcome, the time variable was censored at the last contact date. In addition to unadjusted analyses, relationships were evaluated in models adjusted for age and gender. Exploratory analyses also were conducted to report the predictive value of different FI cut-points for mortality in terms of sensitivity, specificity, Youden index, likelihood ratios, and areas under the curve (AUCs) of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Statistical significance was set at a *P* less than .05. All statistical analyses were performed using SPSS statistical software version 18.0.0 (IBM Corporation, New York, NY).

Results

Descriptive characteristics of the sample (*n* = 773) according to the study outcome are presented in Table 2. A total of 135 participants (17.4%) died during the follow-up. Residents who died were older (88.5 years, SD 6.9) compared with the survivors (85.7 years, SD 6.9; *P* < .001). Women represented 76.7% of survivors versus 63.1% of those who died (*P* = .001).

Compared with participants alive at the end of the follow-up, those who died had lower BMI (*P* = .04) and lower nutritional score (*P* = .02).

Table 3 shows the relationship of FI and 1-year mortality. FI (continuous variable) was significantly associated with increased risk of mortality at Cox proportional hazard models, even after

Table 2
Baseline Characteristics of Nursing Home Residents According to Death Events (n = 773)

Variable at Baseline, Mean ± SD	Death Event		P
	No (n = 638)	Yes (n = 135)	
Age, y	85.7 ± 7.5	88.5 ± 6.9	<.001
Gender, women	76.7	63.1	.001
Height, cm	159.2 ± 8.6	159.1 ± 7.9	.886
Weight, kg	64.4 ± 14.6	61.3 ± 13.4	.026
Body mass index, kg/m ²	25.4 ± 5.3	24.2 ± 4.3	.037
Current smoking	2.5	3.1	.655
Education, y	8.5 ± 3.3	8.1 ± 3.1	.279
Atrial fibrillation	12.3	17.0	.248
Heart failure	26.9	33.3	.261
Coronary heart disease	5.4	8.2	.340
Respiratory disease	9.6	14.2	.112
Stroke	7.7	11.9	.375
Cancer	12.6	9.0	.130
Diabetes	15.0	14.0	.792
Parkinson disease	5.9	5.9	.978
Dementia	35.3	33.3	.318
Flu vaccination	74.1	73.5	.749
Pneumococcal vaccination	9.9	12.6	.381
O ₂ therapy	1.8	2.2	.699
Abbreviated Mental Test score (/10)	5.7 ± 3.6	5.0 ± 3.4	.057
10-item Geriatric Depression Scale	2.9 ± 2.4	2.9 ± 2.5	.839
Mini Nutritional Assessment score (/14)	9.9 ± 2.4	9.3 ± 2.4	.017

Results are presented as means ± SDs, or percentages.

adjustments for age and gender (HR 1.018, 95% CI 1.002–1.035; $P = .03$). The risk of death was higher in participants scoring within the highest tertile of the FI (age- and gender-adjusted HR 1.70, 95% CI 1.13–2.55; $P = .01$). No significant interaction of age and/or gender was reported in the studied relationship between FI and mortality (P values of the interaction terms $> .20$).

The optimal cutoff points for FI for identifying mortality were also investigated by means of AUC, sensitivity, specificity, Youden index, and likelihood ratios (data available on request). Overall, the predictive capacity of the FI in our population was quite limited, with all AUCs below 0.58. The best cut-point for identifying individuals at risk of mortality could be probably set between 0.35 and 0.50, where sensitivity and specificity tended to be relatively higher (20.59–31.58 and 86.03–82.74, respectively).

Discussion

In this article, we have shown that FI represents a significant predictor of death in nursing home residents. These results are

Table 3
Relationship of FI and Mortality Over 1 Year of Follow-up

	Unadjusted HR (95% CI)	P	Adjusted* HR (95% CI)	P
FI (continuous variable), n/N = 135/773	1.020 (1.004–1.036)	.017	1.018 (1.002–1.035)	.030
FI (tertiles)				
Tertile 1 (FI range: 0–0.30) n/N = 40/272	1		1	
Tertile 2 (FI range: 0.31–0.40) n/N = 35/258	0.953 (0.605–1.500)	.835	1.007 (0.637–1.592)	.727
Tertile 3 (FI range: 0.41–1) n/N = 60/243	1.782 (1.194–2.659)	.005	1.695 (1.128–2.548)	.011

n/N, number of frail persons per sample.

*Adjusted for age and gender.

consistent with previous studies of the relationship between FI and mortality. These associations were independent of age and gender but their magnitude is lower than what was expected. Probably this association is weak because the nursing home population has a lot of deficits and closer to the outcome (mortality) than a community-dwelling population. This means that there is a ceiling effect, and the predictive capacity of the index might decrease for persons with many deficits. To our knowledge, a single study using the FI in the nursing home has so far reported similar results. Among 728 older individuals involved in the Canadian Study of Health and Aging (CSHA-2),²¹ frailty measured with the CHS (cardiovascular health study), the CSHA clinical frailty scale, and the FI were significantly associated with mortality, disability, and cognitive decline. Therefore, our results were partly consistent with those reported in the CSHA-2 study due to some differences: the characteristics of eligible patients in CSHA-2 study, and FI was not performed using the same variables.

The predictive value of FI for mortality in nursing homes is quite modest. This is probably explained by the higher impairment of this population compared with community-dwelling individuals. Therefore, starting from a higher FI, patients in the nursing home have less to lose compared with healthier individuals. This means that the possible range of the FI is narrow, limiting its prediction of events. It is a sort of ceiling effect. Nevertheless, the FI was demonstrated to be feasible and confirms its capacity to predict survival in every context and independently of confounders. Although frailty in the CSHA-2 study was graded by the FI, no cutoff point allowed defining a person as being frail or otherwise.²¹

Our study findings go beyond a mere methodological extension of the FI utility from community to long-term care. In fact, they show the relevance of the FI when used as a continuous variable. This is particularly evident in complex and multimorbid populations (as the one of nursing home residents), in which the condition of frailty (as a risk condition) is highly prevalent. A dichotomous variable might easily fail in this context to discriminate individuals at risk. Differently, the FI, as a continuous variable mirroring a gradient risk condition, finds its clinical and research importance. Consequently, the exercise of identifying and/or setting new thresholds of risk for the FI is surely important from a clinical viewpoint, but potentially irrelevant from a methodological perspective. In fact, our secondary analyses indicate that the traditional cut-point of 0.25 (defined in community-dwelling elders) may not be the optimal one in the nursing home setting (too many residents are defined as at risk for this criterion) and should be raised. It might then be speculated whether one higher cut-point is better than another, but such dissertation should not underestimate that the FI still remains a continuous variable, apparently associated with negative outcomes in a linear fashion. Therefore, the choice of different cut-points always should be considered as an arbitrary decision taken for promoting the clinical implementation of a continuous biomarker (as is the FI).

Indeed, in our cohort of nursing home residents, there was a theoretical prevalence of frailty of 64.8%. Therefore, identification of frail older individuals living in nursing homes could be useful for the development of targeted preventive interventions.²²

The high number of older persons living in nursing homes is one of the reasons to conduct studies on this population. Nursing homes are important clinical settings for the measurement and management of frailty. Most nursing home residents can be expected to be frail, so the question of how to best operationalize frailty is likely to be bound up with the question of the best assessment tool for frailty. However, other than being confirmatory of previous findings, our study adds some novel contributions to the topic. Regarding frailty syndrome, the current study supports evidence from previous studies in several ways.^{6,11,23–25} The FI was found to be independently related to long-term survival after adjustment for age and gender. Taken together,

these results support the idea that the FI in nursing homes contributes to defining subjects with increased risk of dying independently of age and gender. Previous studies have already explored the relationship between frailty and mortality in nursing home residents.²¹

The strengths of the present study are the large number of participants selected from multiple nursing home residents, the quality of follow-up of the cohort, and the very low percentage (3.4%) of missing data. Our data are collected as part of standard care, thus highly mirroring the current clinical practice.

Our study has several limitations that could have influenced the results: (1) it cannot establish causal relationship (limitation of observational studies); (2) the exclusion of subjects (GIR 1 and 6) within the sample may have influenced our results, by underestimating the predictive value of the FI for mortality; (3) the sample population was mainly women and was limited to nursing home residents, so the findings may not be generalizable to men and community-dwelling individuals. No hypotheses have been developed to explain the mortality gap between men and women associated with the FI in nursing homes. However, several studies have shown fundamental biological differences between the genders. The sample population was mainly women and was limited to nursing home residents, so the findings may not be generalizable to men and community-dwelling individuals.

In conclusion, our findings support a positive association between the FI and mortality in nursing home residents. Nevertheless, the FI seems to have a lower capacity of predicting events in this very complex population compared with what is shown in community-dwelling elders. For this reason, the score of 0.25 usually proposed to differentiate frail from nonfrail individuals may be inadequate in the nursing home setting and may require adaptation (increase). For better understanding, this association should be investigated in more detail in future studies.

References

- Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: The three-city study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:1089–1096.
- 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;64:675–681.
- Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: A systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1487–1492.
- Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, et al. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging* 2008;12:29–37.
- Rockwood K. Frailty and its definition: A worthy challenge. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1069–1070.
- De la Rica-Escuin M, González-Vaca J, Varela-Pérez R, et al. Frailty and mortality or incident disability in institutionalized older adults: The FINAL study. *Maturitas* 2014;78:329–334.
- Garrido M, Serrano MD, Bartolomé R, Martínez-Vizcaino V. Differences in the expression of the frailty syndrome in institutionalized elderly men and women with no severe cognitive decline. *Rev Esp Geriatria Gerontol* 2012;47:247–253. Spanish.
- Freiheit EA, Hogan DB, Strain LA, et al. Operationalizing frailty among older residents of assisted living facilities. *BMC Geriatr* 2011;11:23.
- Rockwood K. What would make a definition of frailty successful? *Age Ageing* 2005;34:432–434.
- Sternberg SA, Wershof Schwartz A, Karunanathan S, et al. The identification of frailty: A systematic literature review. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2129–2138.
- Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752–762.
- Kulmala J, Nykänen I, Hartikainen S. Frailty as a predictor of all-cause mortality in older men and women. *Geriatr Gerontol Int* 2014;14:899–905.
- Gale CR, Cooper C, Aihie Sayer A. Prevalence of frailty and disability: Findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing* 2015;44:162–165.
- García-González JJ, García-Peña C, Franco-Marina F, Gutiérrez-Robledo LM. A frailty index to predict the mortality risk in a population of senior Mexican adults. *BMC Geriatr* 2009;9:47.
- Cesari M, Gambassi G, van Kan GA, Vellas B. The frailty phenotype and the frailty index: Different instruments for different purposes. *Age Ageing* 2014;43:10–12.
- Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, et al. Frailty consensus: A call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:392–397.
- Vetel J. AGGIR: Guide pratique pour la codification des variables. Principaux Profils Groupes Iso-Ressour Rev Gériatrie 1994;19:249–259.
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489–495.
- Mitnitski A, Song X, Skoog I, et al. Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:2184–2189.
- Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, et al. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr* 2008;8:24.
- Rockwood K, Abeysundera MJ, Mitnitski A. How should we grade frailty in nursing home patients? *J Am Med Dir Assoc* 2007;8:595–603.
- Kelaiditi E, Demougeot L, Lillamand M, et al. Nutritional status and the incidence of pneumonia in nursing home residents: Results from the INCUR Study. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:588–592.
- Tolson D, Rolland Y, Katz PR, et al. An international survey of nursing homes. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:459–462.
- Rolland Y, Tolson D, Morley JE, Vellas B. The International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Nursing Home Initiative. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:307–308.
- Drubbel I, de Wit NJ, Bleijenberg N, et al. Prediction of adverse health outcomes in older people using a frailty index based on routine primary care data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68:301–308.

4.5. PHYSICAL STATUS AND FRAILTY INDEX IN NURSING HOME RESIDENTS: RESULTS FROM THE INCUR STUDY.

Tabue-Teguo Maturin, Dartigues Jean-François, Simo Nadine, Kuate-Tegueu Callixte, Vellas Bruno, Cesari Matteo.

Relation entre performance physique et index de fragilité en EHPAD

Résumé :

Le concept de fragilité est actuellement l'un des plus débattus dans le domaine de la gériatrie car, si on perçoit aisément son utilité d'un point de vue clinique, comme tout phénomène multifactoriel, il demeure très difficile à définir d'un point de vue conceptuel. La Short Physical Performance Battery (SPPB) est un outil d'évaluation multidimensionnelle des performances physiques. Il est constitué de trois sous-tests (vitesse de marche, lever de chaise, équilibre). Son altération est prédicteur d'évènements de santé négatifs. A notre connaissance aucune étude n'a comparé le poids des composantes de la SPPB à l'index de fragilité.

L'objectif de cette analyse est de déterminer la relation entre l'index de fragilité et la SPPB, puis d'identifier parmi les trois composantes de la SPPB celle qui est la mieux associée à l'IF. Les données issues de la cohorte INCUR. Etude observationnelle longitudinale de 800 personnes âgées résidant dans 13 EHPAD des régions Midi-Pyrénées et Languedoc-Roussillon, observées durant 1 an donc l'objectif était de déterminer l'incidence et les effets économiques de la pneumonie chez les personnes âgées vivant dans des établissements pour personnes âgées dépendantes. L'enquête a collecté des informations simples sur l'état de santé général des patients dans les EHPAD durant la période de l'étude. Les participants étaient âgés de 60 ans et plus et caractérisés par un groupe iso-ressources (GIR) compris entre 2 et 5. L'IF était mesuré selon le modèle d'accumulation de déficits proposé par Rockwood. Il repose sur l'idée que la fragilité se mesure par le nombre de problèmes de santé liés à l'âge, indépendamment de leur nature et de leur gravité. C'est le rapport des déficits de santé identifié chez un individu dans un ensemble de variables de santé (n=30). Nous avons analysé la relation entre l'index de fragilité (IF) et le score total de la SPPB, ainsi que les sous-tests de la SPPB. Nous avons, ensuite, à partir d'une analyse en composante principale (ACP) identifié l'importance de la contribution de chacune des trois sous-tests de la SPPB dans la construction du score synthèse (SPPB). Enfin l'étude de la corrélation des sous-tests de la SPPB avec l'index de fragilité nous a permis d'identifier la composante de la SPPB qui prédirait individuellement le mieux les évènements de santé négatif. Parmi les 800 individus inclus, il y a 593 (74.59%) femmes, avec une moyenne d'âge de 86.5ans (écart type = 7.5

ans. Le score moyen de la SPPB est de 2.5 (écart type = 2.7) et seulement 40 (5%) des individus ont un SPPB $\geq$ 9 (sujet robuste). L'index de fragilité moyen est de 0.37 (écart type = 0.11). Le score SPPB explique significativement l'index de fragilité ($B = -0,015$, $sd = 0,002$, $p \text{ value} < ,0001$). Il existe une relation décroissante entre la SPPB et l'index de fragilité. Les trois scores n'ont pas le même poids dans la construction d'un score synthèse. Le sous-test équilibre de la SPPB est le mieux corrélé à l'index de fragilité ($r=0.83$, $p<.001$). Cette étude montre que l'IF et la SPPB sont associés à la mortalité dans une population de personnes très âgées vivant en EHPAD. Les 3 sous-tests de la SPPB n'ont pas le même poids et le test de l'équilibre semble le plus corrélé à l'index de fragilité.

Mots Clés: Index de Fragilité, SPPB, EHPAD.

Article soumis : Physical Status and Frailty Index in Nursing Home Residents: Results From the INCUR Study.

Tabue-Teguo Maturin^{1,2,3}, Dartigues Jean-François^{2,3}, Simo Nadine¹, Kuate-Tegueu Callixte⁴, Vellas Bruno^{5,6}, Cesari Matteo^{5,6}.

1. Centre Hospitalier de Villeneuve-sur-Lot
2. Centre INSERM U 1219,
3. ISPED, Université de Bordeaux
4. Université de Yaoundé
5. Gériatopôle CHU de Toulouse
6. UMR 1027 INSERM, Université Toulouse 3

Corresponding Author: Maturin Tabue-Teguo, MD.

Centre de Recherche INSERM, U1219, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.

E-mail: maturin.tabue-teguo@isped.u-bordeaux2.fr.

Alternate Corresponding Author: Cesari Matteo, MD PhD

Institut du Vieillissement, Gériatopôle, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse.

INSERM UMR1027, Université de Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France.

E-mail: macesari@gmail.com

Running headline: Physical status and frailty index in Nursing Home

ABSTRACT.

Objectives: The Short Physical Performance Battery (SPPB) is a widely used instrument for measuring physical performance, consisting of 3 sub-tests: a hierarchical test of balance, a gait speed test, and a chair stand test. Although equally considered in the computation of the SPPB score, each of the components may present a specific and different weight in clinical practice. The objective of this study was to estimate the relationship between SPPB and its component of an age-related deficit accumulation index (the so-called Frailty Index [FI] proposed by Rockwood)

Design, Setting, and Participants: Data are from a longitudinal cohort study (ie, the Incidence of pneumonia and related Consequences in nursing home Residents [INCUR]) of 730 older persons (74.29 % women) living in 13 French nursing homes.

Measurements: The FI was computed as the ratio between 30 actual and potential deficits the participant might have presented at the baseline visit (range between 0 [no deficit] and 1 [30 deficits]). Descriptive statistics and linear regression analyses were used to determine the relationship between the SPPB and FI and estimate which components of the SPPB were most strongly associated with the FI. **Results:** Mean age of participants was 86.5 (SD 7.5) years, with a mean FI of 0.37 (SD 0.11) and SPPB of 2.5 (range between 0 and 12). The SPPB and its components were all significantly associated with the FI, but the magnitude of the associations varied. Linear regression analyses adjusted for age, sex, showed that the balance test [$\beta = -0.045$ (95%CI -0.042; -0.028), $p < .0001$] was more strongly associated with the FI than the chair stand test [$\beta = -0.040$ (95%CI -0.054; -0.027), $p < .0001$] and gait speed [$\beta = -0.015$ (95%CI -0.021; -0.008), $p < .0001$]. **Conclusion:** Of the 3 components of the SPPB, slow balance test seems a particularly relevant indicator of frailty among very old and complex elders living in nursing homes.

Keywords: Frailty Index, SPPB, Physical status, Nursing home, Epidemiology, Cohort study.

Introduction

Aging has been clearly associated with physical performance and muscle strength decline. Loss of physical function represents a major public health issue, especially considering the growing number of older persons in Western countries¹. The Short Physical Performance Battery (SPPB) is one of the most commonly used instruments for measuring physical performance in population studies of aging². It has been validated in the general population aged 65 years and older as a strong predictor of adverse outcomes such as disability in Activities of Daily Living (ADLs), loss of mobility, hospitalization, duration of stay in the hospital, admission to nursing facilities and mortality. It consists of three sub-tests: a hierarchical test of balance, a gait speed test, and a chair stand test. The SPPB can be safely used to assess functional capacity in outpatient and clinical settings and it is easy to administer in community-dwelling^{3,4}. However, this tool has rarely been explored in nursing home (NH) residents^{5,6}. This population represents a highly vulnerable part of the heterogeneous geriatric patients, characterized by a high prevalence of chronic diseases, impaired physical functions and limitations of activities of daily living⁷. Many risk factors may also increase the risk for (worsening) disability in these subjects, such as polypharmacy and multiple comorbidities⁷. Yet multidomains interventions have an impact on physical performance in community-dwelling^{8,9} and Nursing home residents¹⁰.

Conversely, frailty has shown to significantly predict negative outcome (including disability and mortality). The frailty index (FI) is a widely used instrument based on the arithmetical computation of deficits occurring with aging (taking into account clinical signs, symptoms, diseases, disabilities, psychosocial risk factors, and geriatric syndromes). The index is strongly associated with negative health-related outcomes (including hospitalizations, institutionalization, and mortality) in community-dwelling older person^{11,12} as well as in very

old and complex elders, such as nursing home residents¹³. Because of its continuous nature, the FI is considered a more sensitive measure of the individual's vulnerability to stressors¹⁴.

To date, components of the SPPB have not yet been evaluated in comparison with the FI. It is important to determine the relationship between the FI and the SPPB and which components of the SPPB are most informative to establish frailty in clinical practice in nursing home residents. Although components of the SPPB are considered equal in the computation of the SPPB score, each of them may present a specific and different weight in clinical practice. Determining these weights may help at prioritize interventions¹⁵ according to the specific results of the subtests.

The objective of this study was to determine the relationship between SPPB and FI and to estimate the weight of each SPPB component in terms of age-related deficit accumulation (defined according to the FI proposed by Rockwood and colleagues) in a sample of Nursing Home residents. To explore such hypothesis, our study took advantage of the “Incidence of pNeumonia and related ConseqUences in nursing home Residents” (INCUR) study database, a longitudinal cohort study conducted in multiple French nursing homes.

Methods

The data used in this study were collected as part of the INCUR study, a French multicenter observational cohort study. The INCUR study was primarily aimed at estimating the incidence of pneumonia events in older persons living in nursing homes in France over a period of 12 months. A detailed description of the INCUR methodology and study design was previously described¹⁶. Briefly, a total of 800 nursing home residents aged 60 and older were recruited in 13 nursing homes randomly selected in the Midi-Pyrénées region of France between 2012 and 2013. The participants were characterized by presenting a score ranging between 2 and 5 (both included) at the Groupes Iso-Ressources (GIR) scale¹⁷. This is the French administrative tool used to rate the ability of the person to be independent in his or her daily life. It scores from 6 (fully independent) to 1 (fully dependent, bedridden). Each eligible participant was followed for 12 months with a total of 3 clinical assessments (baseline, 6-month, and 12-month visits). The INCUR visits were conducted by research staff specifically trained at the G rontop le of the Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse (Toulouse, France). The study personnel collected information from the nursing home medical charts. Collected data included sociodemographic and lifestyle characteristics, chronic diseases, and functional status including the SPPB. If data were missing, the personnel were authorized to use additional medical sources (eg, discharge letters from hospitalizations) and/or obtain them by administering specific tests.

The Ethical Committee of the Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse approved the entire study protocol. Because the study was conducted as part of standard care activities, no formal written informed consent was administered (as per the Ethical Committee's exemption). However, all participants and their proxies were informed by the study investigators about the ongoing research activity and left free to accept or refuse their

participation. The current analyses were performed in 730 participants after exclusion of 70 individuals with missing data for the main variables of interest.

Frailty index

In the present analyses, the FI was generated from the data collected at the baseline assessment. Each deficit included in the FI (Table 1) was coded as 0 or 1 accordingly with the absence or presence of the condition, respectively. Overall, 30 variables were considered for the computation of the FI, providing our model a sufficient amount of robustness¹⁸. Items included the presence and/or severity of current diseases, ability in activities of daily living, and physical signs from the clinical and neurological examinations. Each participant's FI score was calculated as the ratio between the presented and evaluated deficits. In other words, a person presenting "x" number of deficits had an FI resulting from the division $x/30$. Thus, the FI ranged between 0 (no deficit is present) and 1 (all the deficits are present), with an increment of 0.033 (i.e., $1/30$) points corresponding to the presence of each additional deficit (i.e. a person with three deficits would have an index score of $3/30 = 0.10$).

The Short Physical Performance Battery (SPPB)

Physical performance was assessed using the Short Physical Performance Battery. This measure is composed of three subtests: balance, 4-meter walking speed and chair stand tests².

In short, participants were first asked to stand with their feet in side-by-side, semi tandem, and tandem balance positions for 10 seconds each. Participants were then asked to walk a distance of 4 m at their usual pace. The time needed to cover the four-meter walk, and gait speed was operationalized as the ratio between distance and time, and expressed in meters by seconds (m/s). Finally, participants were asked to rise from a chair and return to the seated position five times as quickly as possible while keeping their arms folded across their chest. Each component was scored as 0–4 points based on predetermined cut-offs to generate a total score

from 0–12; higher scores correspond to better physical performance¹⁸. A summary score was created by adding each performance score.

Other variables

Socio-demographic information included age and sex. Disability for the basic (ADL) and instrumental (IADL) activities of the daily living was assessed using the Katz index¹⁹ and Lawton & Brody scale²⁰, respectively. Cognitive status was measured by the Abbreviated Mental Test²¹.

Statistical Analysis

Chi-squared tests and t-tests were used to describe the categorical and continuous characteristics of the study sample, respectively. Linear regression analyses adjusted for age and gender were performed to study associations between components of the SPPB and FI scores. Exploratory analyses also were conducted to report the weight of each SPPB component according to the frailty index (FI) and finally, we studied which components of the SPPB were most strongly associated with the FI. P-values <0.05 were considered statistically significant and 95% confidence intervals (CI) were given. Analyses were performed using SAS, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

Results

Table 2 shows the characteristics of the study population. The mean age of the 730 included patients was 86.5 (standard deviation, SD 7.5), 74.6 % were women and the mean of Abbreviated Mental Test score was 5.4 (SD 3.6). The mean SPPB score was 2.5, with range from 0 to 12. Regarding SPPB, valid data for each component (gait speed, chair stand test and test of balance) were recorded in 730 participants. The mean FI score was 0.37 (SD 0.11).

The relationship between the SPPB score and its components and the frailty index score in linear regression analyses are presented in table 3. The unadjusted results (model 1) showed that the SPPB score and its components were inversely associated with the FI score [SPPB: beta -0.015 (95%CI -0.018; -0.009), $p < .0001$; gait speed: beta -0.015 (95%CI -0.021; -0.008), $p < .0001$; chair stand test: beta -0.040 (95%CI -0.054; -0.027), $p < .0001$; balance test: beta -0.045 (95%CI -0.042; -0.028), $p < .0001$]. After adjustment for age and gender (model 2), the associations were largely confirmed. We also determined the contributions of components of SPPB to the construction of the SPPB score (table 4). All the components of the SPPB significantly contributed to the construction of the SPPB score but the magnitude of their contribution was slightly different (gait speed: 0.554; chair stand test: 0.572; balance test: 0.605).

No significant interaction was found between SPPB and gender [$\beta = 0.006$, 95%CI (-0.003; 0.015), $p = .17$].

Discussion

To our knowledge, this is the first reported cross-sectional study to investigate the association between components of the SPPB and the FI in nursing home residents. Our results from a large sample of French nursing home residents show that SPPB and its components are significantly associated with the FI. Moreover, the balance test seems particularly suitable for capturing the health profile in such complex and very frail population.

Frailty is particularly prevalent among institutionalized older populations⁶ with a number of profound implications such as increased risk of mortality. Therefore, identifying a frail older population living in nursing homes could be useful for the development of preventive interventions^{13,22}. The high number of older persons living in nursing homes is one of the reasons to conduct studies for this population.

Verghese et al²² have shown a better correlation for gait speed tests and worse for chair stand test (Kim et al). Saionara et al²³ found that the chair stand is the strongest predictor of health-related adverse events compared with the other SPPB components. The results of these two studies are somewhat contradictory and confusing. This result could be explained by the fact that the sample and the tool used to measure frailty (i.e. adaptations of frailty phenotype) are different.

The majority of the studies evaluate the relationship between the SPPB and frailty report different results from those evidenced in the present study. Probably this association is different because the nursing home population has a lot of deficits and is closer to the outcome (mortality) than a community-dwelling population and we used the frailty index. This association between the SPPB and frailty index in nursing home residents indicates that

physical performance is a strong and reliable biomarker of health in older people including those living in nursing homes^{23,24}.

Most previous studies chose a phenotype of frailty and a clinical outcome, mostly mortality, in different ways²². In the current study, we also estimate the weight of each SPPB component according to the frailty index (FI). We found an association between all the components of SPPB and frailty index. The magnitude of this association varied and our analyses of the three subtests composing the SPPB demonstrated that the balance test was more strongly associated with the FI than the chair stand test and gait speed. This result suggests that the balance sub-test of SPPB can be considered as easy task to identify multidomain vulnerability in nursing home residents.

From a practical point of view, an appropriate indicator (the sub-test of balance) can be considered as the sub-test of SPPB better able to discriminate physical performance in nursing homes residents. Therefore, the sub-test of balance could be seen as an easy-to-administer test for a quick screening of frailty in nursing home residents.

In community dwelling individuals, the balance test is less sensitive as the vast majority of elders is able to successfully accomplish it. In the community, the gait speed and the chair stand tests are able to better discriminate the risk. In other words, the balance test is affected by a ceiling effect. In our study in nursing home, it happens the opposite (the balance test is more associated with the FI compared to the other two subtests). It is possible that while the chair stand test and the gait speed are suffering of a floor effect (the person has declined and cannot decline further), the balance test is presenting a better distribution (ie, it is more sensible to changes). It is like the three subcomponents of the SPPB might be affected by aging at different times (with the balance test being the last to be touched). This can be said

because the FI is a time-related gradient of deficit accumulation and considered as a marker of biological aging.

The FI is a marker of aging and a biological time variable. If the association between gait speed/chair stand test with FI tends to be weak, it means that such parameters may not be sufficiently representative of the health status of nursing home residents, or, at least, to a lower extent compared to what reported in the community.

The strengths of the present study are the large number of participants selected from multiple diverse nursing home residents, the quality of the follow-up of the cohort and the very low percentage (3.4 %) of missing data. The advantage of the Frailty Index is that it does not require the same variables, nor even the same number of items, to estimate the proportions that represent the index values²⁴. Moreover, clinical operationalization of Frailty index has been proposed²⁵.

Our study has several limitations, which could have influenced the results: (1) the limited sample size. However, the risk of false negative results may be limited due to the overall consistency of our findings (even with previous reports); (2) Our sample population was composed by older persons living in nursing home. Further studies confirming our findings, and extending them to different age groups, settings and populations are needed; (3) it cannot establish causal relationship (limitation of observational studies); (4) The exclusion of subjects (GIR 1 and 6) with sample may have influenced our result, by underestimating the weight of certain components.

In conclusion, our study aimed to estimate the weight of each SPPB component in terms of age-related deficit accumulation, defined according to the frailty index. Our findings support an association between components of SPPB and frailty index. The balance sub-test of SPPB

may be considered as simple task to identify multidomain vulnerability in nursing home residents.

ACKNOWLEDGMENTS

The INCUR project is supported by Pfizer. We thank Dr. Luca Mollo and Dr. Sedipeh Attal at Pfizer for their help and assistance. We also thank all the people who is making the INCUR project possible, in particular the clinical and administrative personnel of the participating nursing homes: Centre Hospitalier de Castelnaudary, De Vinci, Faux-Bourg Saint Adrien, Jean Loubès, Le Pastel, Domaine de Lasplanes, La Triade, Le Castelou, Le Garnagues, Maréchal Leclerc, Montréal, Saint Jacques, Saint Joseph

Financial Disclosure: none

Conflict of Interest: TabueTeguo Maturin, Dartigues Jean-François, Kuate-Tegueu Callixte, Simo Nadine, Vellas Bruno, Cesari Matteo, all state no financial interest, stock, or derived direct financial benefit.

References

1. Guralnik JM, Fried LP, Salive ME. Disability as a public health outcome in the aging population. *Annu Rev Public Health*. 1996;17:25-46.
2. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med*. 1995;332(9):556-561.

3. Ostir GV, Markides KS, Black SA, Goodwin JS. Lower body functioning as a predictor of subsequent disability among older Mexican Americans. *J Gerontol A BiolSci Med Sci*. 1998;53(6):M491-495.
4. Volpato S, Cavalieri M, Guerra G, et al. Performance-based functional assessment in older hospitalized patients: feasibility and clinical correlates. *J Gerontol A BiolSci Med Sci*. 2008;63(12):1393-1398.
5. Sievänen H, Karinkanta S, Moisio-Vilenius P, Ripsaluoma J. Feasibility of whole-body vibration training in nursing home residents with low physical function: a pilot study. *Aging Clin ExpRes*. 2014;26(5):511-517.
6. González-Vaca J, de la Rica-Escuín M, Silva-Iglesias M, et al. Frailty in Institutionalized older adults from ALbacete. The FINAL Study: rationale, design, methodology, prevalence and attributes. *Maturitas*. 2014;77(1):78-84.
7. Luo H, Lum TYS, Wong GHY, Kwan JSK, Tang JYM, Chi I. Predicting Adverse Health Outcomes in Nursing Homes: A 9-Year Longitudinal Study and Development of the FRAIL-Minimum Data Set (MDS) Quick Screening Tool. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(12):1042-1047.
8. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(23):2387-2396.
9. Ng TP, Feng L, Nyunt MSZ, et al. Nutritional, Physical, Cognitive, and Combination Interventions and Frailty Reversal Among Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Am J Med*. 2015;128(11):1225-1236.e1.

10. Abizanda P, Sinclair A, Barcons N, Lizán L, Rodríguez-Mañas L. Costs of Malnutrition in Institutionalized and Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(1):17-23.
11. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Médicale Can*. 2005;173(5):489-495.
12. Drubbel I, de Wit NJ, Bleijenberg N, Eijkemans RJC, Schuurmans MJ, Numans ME. Prediction of adverse health outcomes in older people using a frailty index based on routine primary care data. *J Gerontol A BiolSci Med Sci*. 2013;68(3):301-308.
13. Tabue-Teguo M, Kelaiditi E, Demougeot L, Dartigues J-F, Vellas B, Cesari M. Frailty Index and Mortality in Nursing Home Residents in France: Results From the INCUR Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(7):603-606.
14. Rockwood K, Mitnitski A. How Might Deficit Accumulation Give Rise to Frailty? *J Frailty Aging*. 2012;1(1):8-12.
15. Baert V, Gorus E, Calleeuw K, De Backer W, Bautmans I. An Administrator's Perspective on the Organization of Physical Activity for Older Adults in Long-Term Care Facilities. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(1):75-84.
16. Demougeot L, Rolland Y, Gérard S, et al. Incidence and economical effects of pneumonia in the older population living in French nursing homes: design and methods of the INCUR study. *BMC Public Health*. 2013;13:861.
17. Vetel J. AGGIR: guide pratique pour la codification des variables. *Principaux Profils Groupes Iso-Ressour Rev Gériatrie*. 1994;19:249–59.

18. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr*. 2008;8:24.
19. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*. 1963;185:914-919.
20. Lawton MP. Supportive services in the context of the housing environment. *The Gerontologist*. 1969;9(1):15-19.
21. Abellan Van Kan G, Sinclair A, Andrieu S, et al. The Geriatric Minimum Data Set for clinical trials (GMDS). *J NutrHealthAging*. 2008;12(3):197-200.
22. de la Rica-Escuín M, González-Vaca J, Varela-Pérez R, et al. Frailty and mortality or incident disability in institutionalized older adults: the FINAL study. *Maturitas*. 2014;78(4):329-334.
23. da Câmara SMA, Alvarado BE, Guralnik JM, Guerra RO, Maciel ACC. Using the Short Physical Performance Battery to screen for frailty in young-old adults with distinct socioeconomic conditions. *GeriatrGerontol Int*. 2013;13(2):421-428.
24. Mitnitski A, Song X, Skoog I, et al. Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(12):2184-2189.
25. Jones D, Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Evaluation of a frailty index based on a comprehensive geriatric assessment in a population based study of elderly Canadians. *Aging ClinExp Res*. 2005;17(6):465-471.

Table 1 : List of variables used to construct the 30-items INCUR Frailty Index

1	Hypertension
2	Atrial fibrillation
3	Coronary heart disease
4	Congestive heart failure
5	Diabetes
6	Depression
7	Osteoarthritis
8	Osteoporosis
9	Respiratory disease
10	Lung problems
11	Kidney disease
12	Liver disease
13	Thyroid disease
14	Pain
15	Hearing Loss
16	Decreased Visual Acuity
17	Dementia
18	Parkinson's disease
19	Stroke
20	Cancer
21	Disability in bathing
22	Disability in dressing
23	Disability in toileting
24	Disability in transferring
25	Urinary incontinence
26	Disability in self-feeding
27	Disability in using the telephone
28	Disability in managing money
29	Involuntary weight loss
30	Neuropsychological problems

Table 2. Baseline characteristics of (*n* =730) nursing home residents.

Characteristic	Mean $\pm$ SD or n (%)
Age	86.5 $\pm$ 7.5
Sex (women)	545 (74.6)
Abbreviated Mental Test score (/10)	5.4 $\pm$ 3.6
ADL limitations, 0 – 6	2.4 $\pm$ 1.8
IADL limitation, 0 – 3	0.6 $\pm$ 0.7
SPPB, 0 – 12	2.5 $\pm$ 2.7
Gait speed (m/s), 0-4	1.18 $\pm$ 1.36
Chair stand test (s), 0-4	0.15 $\pm$ 0.56
Balance test (s), 0-4	1.06 $\pm$ 1.31
FI, 0 – 1	0.37 $\pm$ 0.11

m: meter; s: second; SD: standard deviation; ADL: Activities of Daily Living; IADL: Instrumental ADL; SPPB: Short Physical Performance Battery; FI: Frailty Index

Table 3: Results of individual linear regression models exploring the relationships of the Frailty Index with the Short Physical Performance Battery and its subtests

SPPB: Short Physical Performance Battery.

Model 1: Unadjusted linear regression analyses; Model 2: linear regression analyses adjusted

	Model 1			Model 2		
	β	95 % CI	P	β	95 % CI	p
SPPB score	-0.014	-0.017 -0.009	<.0001	-0.013	-0.017 -0.009	<.0001
Gait speed	-0.015	-0.021 -0.008	<.0001	-0.013	-0.019 -0.006	<.0001
Chair stand test	-0.040	-0.054 -0.027	<.0001	-0.038	-0.051 -0.024	<.0001
Balance test	-0.045	-0.042 -0.028	<.0001	-0.040	-0.041 -0.027	<.0001

for age and gender

Table 4 : Contributions of components of SPPB to construction of the SPPB score

	Contribution	Quality of representation
Gait speed	0.554	0.58
Chair stand test	0.572	0.62
Balance test	0.605	0.70

SPPB: Short Physical Performance Battery

4.6. FRAILITY IN SUB-SAHARAN-AFRICAN. THE LANCET. 2015; 385 (9983):P2151

TabueTeguo M, Kuate Tegueu Callixte, Dartigues JF, Cesari M.

Résumé : C'est une correspondance sur l'état de lieu de fragilité en Afrique subsaharienne. Dans la littérature scientifique, cette thématique n'est pas du tout traitée dans cette partie du continent. Bien que cette population soit encore relativement « jeune » aujourd'hui, les trajectoires du vieillissement montrent dans les années à venir une forte augmentation de la population des personnes âgées de 60 ans et plus. Pour mieux anticiper les événements de santé liés à l'avancée en âge dans ce continent, des actions de santé publique doivent être déployées avec par exemple le développement ou la validation des outils de repérage des personnes à risques d'événements de santé défavorable cible d'action de prévention.

Correspondence

- 1 Horton R. Offline: Breaking the silence in nephrology. *Lancet* 2015; 385: 1058.
- 2 Davids MR, Marais N, Jacobs JC. South African Renal Registry annual report 2012. Durban: South African Renal Society, 2014.

Frailty in sub-Saharan Africa

Most high-income countries are called to urgently adapt their health-care systems to meet the new challenges arising from their ageing populations. Models of health-care services aimed at preventing age-related disabling disorders (including the design of screening and assessment instruments) are largely from high-income countries. Little consideration has been given to ageing and its resulting effects in low-income and middle-income regions. This absence of interest for the effects of ageing in low-income regions is worrying because these areas are not only highly populated (especially in absolute numbers), but also have the same demographic trends that characterise high-income countries.

Although sub-Saharan Africa is the world's poorest and youngest region,¹ the ageing of its population is starting to represent a real issue for public health. Sub-Saharan Africa is a vast region with a population of 1.1 billion people. Its population of older people (aged ≥60 years) has steadily increased during the past decades and is projected to reach more than 67 million people by 2030.² Moreover, life expectancy at age 60 years in sub-Saharan Africa is 16 years for women and 14 years for men, suggesting that a long old age is already a reality in this region.^{1,2} In this context, we find it frustrating that, to our knowledge, no study has reported the prevalence of frailty in sub-Saharan Africa. In parallel, this region is burdened by the high prevalence of communicable diseases (eg, HIV-AIDS), a high mortality rate in childhood, increasing prevalence of cardiovascular risk factors, and

low literacy levels.^{3,5} All these factors represent different (and probably more immediate) priorities in public health agendas. However, the targeting of these disorders does not preclude a careful assessment of age-related disorders, especially because taking action at a young age might improve the health status of the future generations of elderly people.

The ageing of the world's population suggests that changes to existing models of health care are needed to counteract the destabilising effects of age-related disorders on health-care systems.⁶ At the same time, interventions should be developed against frailty and the resulting effects of ageing, especially in view of their feasibility and applicability of these in both high-income and low-income regions. The extension of preventive strategies to low-income and middle-income countries should be considered, at least for ethical reasons. However, too complicated, very population-specific, and expensive approaches could restrict the diffusion of prevention against age-related disorders in low-resource settings. For this reason the standardisation of screening, assessments, and intervention procedures should be reduced to simple and easily reproducible models, probably targeting the core of the ageing process (eg, the age-related loss of function).

J-FD reports grants and personal fees from Novartis and IPSEN. MC reports grants from Pfizer, Sanofi, Servier, GlaxoSmithKline, Novartis, and Eli Lilly; and personal fees from Pfizer and Nestlé. MTT and CK-T declare no competing interests.

***Maturin Tabue Teguo, Callixte Kuate-Tegueu, Jean-François Dartigues, Matteo Cesari** maturin.tabue-teguo@isped.u-bordeaux2.fr

Université de Bordeaux, Bordeaux, 33076, France (MTT, J-FD); Centre Hospitalier Villeneuve-sur-Lot, Villeneuve-sur-Lot, France (MTT); Université de Yaoundé I, Yaoundé, Cameroun (CK-T); Université de Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France (MC); and Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France (MC)

- 1 Aboderin IA, Beard JR. Older people's health in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2015; 385: e9–e11.

- 2 WHO. Good health adds life to years: global brief for World Health Day 2012. Geneva: World Health Organization, 2012.
- 3 Institute for Health Metrics and Evaluation. Global health data exchange: global burden of disease 2010 study data. <http://ghdx.healthdata.org/> (accessed April 10, 2015).
- 4 Lowsky DJ, Olshansky SJ, Bhattacharya J, Goldman DP. Heterogeneity in healthy aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 640–49.
- 5 Gureje O, Olatunji BD, Abiona T, Chatterjee S. Profile and determinants of successful aging in the Ibadan Study of Ageing. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 836–42.
- 6 British Geriatrics Society. Fit for frailty: consensus best practice guidance for the care of older people living with frailty in community and outpatient settings. London: British Geriatrics Society, 2014.



Onchocerciasis and lymphatic filariasis elimination in Africa: it's about time

About 164 million Africans are at risk of onchocerciasis, and for more than two decades, mass drug administration with ivermectin has been the primary drug to control it.¹ In 2010, WHO and the World Bank African Programme for Onchocerciasis Control (APOC) announced a strategic transition from onchocerciasis morbidity control to *Onchocerca volvulus* transmission elimination and set an elimination goal of 2025 for most of Africa.¹

Roughly 400 million Africans are at risk of lymphatic filariasis.¹ The WHO Global Program to Eliminate Lymphatic Filariasis (GPELF) aims to eliminate lymphatic filariasis by 2020 and relies on at least 6 years of annual mass drug administration of a combination of ivermectin and albendazole to reach its goal and eliminate this public health problem. Unlike the onchocerciasis programme, which has maintained about 70% coverage of the people who need it, treatment coverage of lymphatic filariasis in Africa was only 32% in 2013.¹ A massive scale-up is needed to achieve the 2020 target.

One way to rapidly expand treatments of lymphatic filariasis is to

For the WHO Global Program to Eliminate Lymphatic Filariasis see http://www.who.int/lymphatic_filariasis/disease/en/

5. DISCUSSION GÉNÉRALE

Nous avons tout au long de ce manuscrit rappelé que la fragilité était un état de vulnérabilité qui doit prendre en compte plusieurs dimensions (physique, psychosocial, cognitive...) de la santé des personnes âgées. Plusieurs approches ont été identifiées à ce concept au fil des années : il s'agit essentiellement du phénotype de fragilité²⁰ et l'approche d'accumulation des déficits de Rockwood⁴⁰. Le point commun des différentes approches est la prédiction des événements de santé défavorables chez la personne âgée. Cette population est assez hétérogène et il semble peu crédible de définir de manière universelle une population cible d'action de prévention. Ceci explique probablement en partie la multiplication des outils de repérage et des interventions par les cliniciens. Cette démarche sous-tend l'idée selon laquelle un outil n'aura de sens qu'en fonction de la population cible, de l'examineur. Pour être efficace dans le repérage en communauté, il faut pouvoir proposer des outils facilement utilisables par les intervenants au domicile des personnes qu'elles soient ou non des professionnels de la santé. L'approche épidémiologique nous permet d'apporter un certain nombre d'éléments de réponses que nous avons développé dans les paragraphes ci-dessous. Le premier article de cette thèse est une revue de la littérature donc le but principal était de faire une brève mise au point du concept de la fragilité. Cette étude nous a permis d'observer l'intérêt croissant des équipes de recherche à développer des outils standardiser pour le repérage des personnes âgées fragiles. La recherche des mécanismes physiopathologiques et du substrat biologique de la fragilité font l'objet de plusieurs programmes de recherche financés par les fonds privés et publique⁵⁵. Cette démarche, très clinique, n'aura de sens que pour le modèle de fragilité physique (et/ou sarcopénie) proposé par Fried et al. Nous comprenons aisément que la recherche d'une physiopathologie de la fragilité par le modèle d'accumulation des déficits n'a pas d'intérêt ni sur le plan clinique, ni scientifique. Ce travail nous permis également de noter que la prévalence de fragilité (souvent mesurée par le modèle de Fried) en communauté varie en fonction des pays et des continents. Lorsque la population mondiale est divisée en fonction de son niveau de revenu (pays au haut, moyen ou bas niveau de revenus), on observe également une variation de la prévalence de ce syndrome et qui ne suit pas forcément les niveaux de revenus des individus. Cette variation de la prévalence doit s'interpréter en tenant compte à la fois de l'outil de mesure et de la qualification des enquêteurs. Nous observons également qu'ils existent des populations à caractéristiques différentes (les DOM-TOM et l'Afrique sub-saharienne par exemple) où aucune étude de prévalence de la fragilité n'a été menée⁴⁸. Ce travail de revue de la littérature souligne

l'importance de la méthodologie utilisée pour étudier le concept de fragilité. Les résultats épidémiologiques de la prévalence de la fragilité très différents en partie par la vision non consensuelle de la problématique. L'utilisation d'un phénotype commun et standardisé permettra une meilleure comparaison entre les populations à travers le monde. Cette démarche est très importante car elle ouvre la possibilité d'identifier les déterminants de la fragilité⁸⁵. Avila-funes et al. ont montré une bonne reproductibilité de la définition de fragilité (phénotype de Fried) dans les analyses des données de la cohorte Française des 3C: les sujets classés fragiles étaient plus âgés, majoritairement des femmes, moins scolarisés par rapport aux participants classés non fragiles. La validité de critère a été également démontrée dans la mesure où le phénotype de fragilité était un prédicteur d'évènement de santé défavorable⁴⁷.

Le second article de cette thèse a eu pour objectif de déterminer la relation entre la vitesse de marche, la vitesse psychomotrice et la prédiction du décès au cours du suivi à 7 ans de la cohorte (3C). Dans cette étude, nous avons la vitesse de marche (critère de fragilité) est le temps pour réaliser une tâche. Cette dernière étant une distance de six mètres. Nous savons également qu'un ralentissement de la vitesse de marche même isolé est prédictif de mortalité chez la personne âgée^{65,86}. Il existe plusieurs situations qui peuvent être liées à l'individu (handicap moteur ou autre des membres inférieurs anciens...) ou à l'environnement (espace d'examen insuffisant...) où l'on est parfois dans l'impossibilité de réaliser cette tâche. Dans ces situations, nous avons recherché une mesure de substitution de temps de réalisation de tâche, facile à recueillir. Nous avons identifié la vitesse psychomotrice mesurée par le temps de réalisation du Trail Making Test A^{87,88}. Nous avons mis en évidence pour la première fois à notre connaissance, une corrélation limitée mais statistiquement significative entre le temps au TMTA et la vitesse de marche chez des sujets âgés de 65 ans et plus. Par contre, nous avons une absence de concordance entre les deux mesures. La corrélation et la concordance sont deux indicateurs de la validité externe d'une mesure. La corrélation montre seulement que deux mesures sont associées significativement, c'est-à-dire qu'en moyenne, quand une augmente, l'autre augmente. La concordance traduit le fait que les deux mesures représentent la même grandeur, le même phénomène et qu'elles peuvent être substituées l'une à l'autre. Pour notre objectif, c'est donc la concordance qui est importante. Elle peut être mesurée par le R^2 si on considère la variable quantitative ou le kappa si on la considère qualitative ou ordinale. Dans les deux cas nous avons montré que la concordance était très faible. Nous avons même noté que parmi les 352 sujets les plus rapides à la marche, classés dans le dernier quartile de la distribution, 62 (17,6 %) sont classés parmi les plus lents au TMTA. Les

discordances entre ces deux évaluations de la vitesse sont expliquées en partie par des déterminants différents des deux mesures.

- déterminants surtout cognitifs pour le temps au TMTA (IADL, MMSE, Isaac set test à 15 secondes)
- déterminants surtout physiques et caractéristiques de pathologies périphériques pour la vitesse de marche (Dyspnée, Chute, Artérite des membres inférieurs, insuffisance cardiaque, Obésité).

L'âge et le sexe (les hommes sont plus rapides) sont des déterminants communs aux deux mesures, mais leur impact est plus marqué sur le TMTA que sur la marche. Dans la littérature nous n'avons pas retrouvé d'études comparables. Les déterminants différents des deux mesures peuvent s'expliquer par le caractère plus ou moins automatique et plus ou moins contrôlé des deux tâches. Selon Shiffrin et collègues⁸⁹ tout processus aboutissant à un comportement moteur nécessite plus ou moins l'intervention de structures cérébrales de contrôle surtout frontales. Les tâches sont ainsi dites plus ou moins « effortfull » c'est-à-dire requérant le contrôle. Un processus est dit automatique s'il présente les caractéristiques suivantes : temps d'exécution rapide, non intentionnel, ne nécessite pas une intervention de la conscience, incontrôlable en cours d'exécution, consommant peu de ressource cognitive ou la nécessité d'un faible effort cognitif. La tâche sous-jacente au TMTA implique de bien savoir compter de un à vingt et cinq et de bien explorer l'espace de la feuille de papier où sont notés les chiffres. La tâche de marche semble plus automatique, et nécessite seulement de bien maîtriser l'espace de marche. Les déterminants spécifiques du TMTA interfèrent surtout avec les processus contrôlés, alors que les déterminants spécifiques de la vitesse de marche interfèrent surtout avec les processus automatiques. Tout ceci peut expliquer les discordances entre les deux mesures. Nous savons également que la pratique d'une activité, l'apprentissage améliore les performances d'un individu en diminuant la demande attentionnelle. Elles vont favoriser le développement de processus dit automatique. Toutefois dans l'étude du suivi de la cohorte nous nous sommes posés la question de savoir si le temps au TMTA n'est pas un indicateur pronostique utile pour les personnes âgées. Pour répondre à cette question, le modèle de Cox pas à pas a été utilisé pour étudier le risque de décès au cours du suivi. Les résultats des analyses après ajustement sur les facteurs de confusion, montrent que les sujets avec une faible vitesse de marche et un allongement du temps de réalisation du TMTA avaient un risque de décès plus élevé. Ce résultat montre également que le temps au TMT-A et la vitesse de marche sont des variables qui prédisent indépendamment la mortalité au cours du suivi chez la personne âgée. La vitesse psychomotrice peut alors être considérée comme une

variable pronostique chez la personne âgée. Ce travail nous permet d'affirmer que le ralentissement est une caractéristique de la personne avec l'avancée en âge, mais est également facteur de risque d'évènements de santé défavorable. Ce travail a quelques limites :

1) La mesure des performances motrices dans notre travail utilisait la mesure de la vitesse de marche sur une distance de 6 mètres en statique (sur un aller/retour de 3 mètres) et ne correspond pas exactement aux protocoles utilisés par Fried et al dans la Cardiovascular Heath Study²⁰. 2) le nombre important de variables manquantes. Ces résultats renforcent l'idée qu'une mesure de fragilité qui considère des éléments cognitifs (vitesse psychomotrice par exemple) est aussi pertinente et robuste pour identifier les sujets âgés à risque d'évènements délétères pour la santé comme la mort. La notion de multidimensionalité dans la définition du concept de fragile à dès lors toute sa place.

Le troisième article de ce travail, s'intéresse à la dimension psycho-sociale de la fragilité. Nous avons réalisé une étude de prédiction principalement puis de compréhension par la suite et donc l'objectif principal était de déterminer un outil simple, destiné à tous les professionnels intervenant autour la personne âgée à son domicile, pouvant identifier les vulnérabilités sociale. Le premier résultat intéressant de ce travail a été de montrer que l'outil d'évaluation de la solitude (3-items de l'UCLA loneliness scale) pouvait être substitué par l'item-14 de la CES-D dans la mesure du sentiment de solitude. Le deuxième résultat est de constater que vivre seul et le sentiment de solitude [mesuré par l'item-14 de la CES-D⁹⁰ étaient de prédicteur indépendant de mortalité après 22 ans de suivi. Steptoe et al⁹¹. étudient l'association entre l'isolement social et le sentiment de solitude dans une cohorte de 5,269 personnes âgées de 65 ans et plus suivi pendant 7 ans. Ils montrent après ajustement que seul l'isolement social est associé à un sur-risque de mortalité. Holwerda⁹² et al. montrent dans cohorte de 4,004 personnes (Amsterdam Elderly Study) que le sentiment de solitude, plus que l'isolement social est un facteur de risque majeur de décès chez l'homme âgée. Les résultats de ces deux études qui ont étudié l'effet de l'association de l'isolement social et le sentiment de solitude chez la personne âgée sont contradictoires entre-elle et partiellement différent de ce que nous observons dans notre travail. Pour comparer ces résultats avec le notre, il est indispensable de bien comprendre la notion d'études pronostiques en épidémiologie. Elles regroupent en quatre entités et permettent donc de :

1) Décrire ; 2) Prédire ; 3) Comprendre ; 4) Agir.

Notre travail est différent des deux autres travaux cités ci-dessus car les auteurs ne cherchaient à prédire mais plutôt à expliquer la relation entre isolement et mortalité. Ce ne sont pas des études de prédiction. L'objectif de notre travail n'était pas de comprendre les

mécanismes expliquant l'effet des vulnérabilités sociales sur la mort, mais seulement d'identifier des variables de prédiction de cet événement. Pour cela nous avons défini une cible au préalable : toutes les personnes au contact des personnes âgées. Les seuls facteurs d'ajustement à prendre en compte sont essentiellement des facteurs qui peuvent être recueillis par les personnes cibles c'est-à-dire l'âge, le sexe et le niveau d'étude. Nos résultats montrent que « vivre seul » et « se sentir isolé (recueilli par une seule question) » prédisent indépendamment la mortalité et sont des marqueurs pronostic chez la personne âgée.

Dans la deuxième partie de notre travail, nous avons réalisé une étude de compréhension du phénomène en procédant à un ajustement aux comorbidités et aux symptômes dépressifs. Ils montrent que seul « vivre seul » est associé à un sur-risque de décès au cours du suivi. L'absence d'association du « sentiment de solitude » et de la mortalité après ajustement aux symptômes dépressifs suggère que le sentiment de solitude (mesuré par item-14 de la CES-D) est un indicateur de dépression et « cet item-14 de la CES-D » pourra également s'utiliser comme un outil simple de repérage de la dépression chez la personne âgée.

Les facteurs environnementaux chez la personne âgée jouent un rôle dans le maintien des liens sociaux et l'adaptation aux situations de stress en évitant par exemple de provoquer des situations de crise. Dans le contexte du vieillissement, l'altération de certains facteurs sociaux pourraient favoriser l'émergence de la fragilité et dans ces cas représenter des indicateurs de fragilité sociale conduisant à des actions de prévention secondaire. Ces résultats obtenus sont très intéressants. Pour pouvoir repérer les personnes à risques d'événement de santé défavorable, il faut pouvoir s'appuyer sur les personnes qui interviennent à leur domicile et les marqueurs de vulnérabilités sociales que nous avons mis en évidence sont faciles à recueillir.

La question du repérage de la fragilité dans le parcours de soins de la personne âgée est très importante. Plusieurs auteurs ont travaillé sur cette problématique en population générale, mais la littérature reste modeste en institution. Cette question a motivé la dernière étude de cette thèse donc l'objectif principal était d'étudier l'association entre l'index de fragilité (IF) et l'incidence de la mortalité en EHPAD.

Le premier résultat de ce papier est très intéressant car il montre qu'il y a une association en variable continue entre IF et la mortalité dans cette population de résidents en EHPAD.

Lorsqu'on procède à une analyse par tertile, seul le groupe de personne appartenant au 3^e tertile c'est-à-dire avec un $IF > 0.4$ ont un sur-risque de mortalité. Ce résultat nous apporte plusieurs informations :

- 1) L'IF est applicable en EHPAD pour déterminer les sujets fragiles

- 2) le cut-off traditionnel de l'IF à 0.25 en communauté n'est pas applicable dans cette population
- 3) Des actions de préventions doivent être entreprises dans les EHPAD avec pour cibles les groupes de sujets identifiés comme fragile (c'est-à-dire avec des accumulations des déficits).

Le 4^e article de cette thèse avait pour objectif d'évaluer la relation entre les performances physiques mesurées par le Short Physical Performance Battery (SPPB), comportant trois sous-tests (vitesse de marche, test du lever de la chaise et test de la balance) et l'index de fragilité en EHPAD. Le premier résultat important montre une association inverse entre les performances physiques et l'IF qui est défini par une accumulation de déficits. Les personnes ayant une accumulation des déficits caractérisée par une augmentation du score de l'IF ont également une altération de leurs performances physiques. Le SPPB, développé en communauté pour repérer la fragilité physique peut également s'utiliser dans une population aussi complexe et hétérogène que celle vivant en EHPAD et évolue dans le même sens dans les deux populations lorsque l'on s'intéresse à l'accumulation des déficits de santé des individus. Un des messages forts de ce travail est que des actions de prévention de la dépendance peuvent être envisagées en place en EHPAD. Pour cela les sujets cible de ces actions doivent être identifiés par des outils développés en communauté mais adapté à cette population.

Tout au long de cette thèse, nous avons montré que les outils de repérage de la fragilité sont multiples et ont surtout en commun la prédiction d'évènements de santé défavorable chez la personne âgée. Pour être appliqué, les outils doivent prendre en compte : la population cible, les personnes qui vont faire passer les tests et l'évènement que l'on souhaite prédire. Ceci suppose que les normes ne peuvent être figées. L'approche épidémiologie nous permet l'applicabilité des outils dans différentes population en gardant ses propriétés métrologiques. Il n'est pas toujours nécessaire de vouloir développer de nouveaux outils, mais l'adaptation aux besoins de l'utilisateur peut suffire à répondre aux questions qu'ils se posent.

La prévalence de la fragilité n'est pas connu à ce jour en Afrique sub-saharienne et aux Antilles françaises et pourtant les prospectives du vieillissement montrent une augmentation importante de la population des personnes âgées de ans et plus dans les deux territoires. Doit-on extrapoler en l'état dans ces régions des outils de repérage de la fragilité développé dans d'autres populations ? Nous pensons qu'un outil n'aura de sens que s'il permette de répondre de façon efficiente à une problématique de santé publique.

Perspectives

Nous avons abordé tout au long de ce travail la fragilité sur le point de vue épidémiologique. L'évaluation de la fragilité dans cette approche n'est donc pertinente qu'avec un outil multidimensionnel de la fragilité (événements à prédire, qualité et compétence de l'évaluateur,...). Ce travail ouvre donc des perspectives intéressantes pour la recherche sur le syndrome fragilité quelques soit les caractéristiques des populations étudiées.

6. LISTE DES RÉFÉRENCES

1. INSEE. La population âgée, les migrations et les familles. 2005:117 pages.
2. Grasset L, Brayne C, Joly P, et al. Trends in dementia incidence: Evolution over a 10-year period in France. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2016;12(3):272-280.
3. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 2016;374(6):523-532.
4. Sink KM, Espeland MA, Castro CM, et al. Effect of a 24-Month Physical Activity Intervention vs Health Education on Cognitive Outcomes in Sedentary Older Adults: The LIFE Randomized Trial. *JAMA.* 2015;314(8):781-790.
5. Cesari M, Vellas B, Hsu F-C, et al. A physical activity intervention to treat the frailty syndrome in older persons-results from the LIFE-P study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(2):216-222.
6. Beswick AD, Rees K, Dieppe P, et al. Complex interventions to improve physical function and maintain independent living in elderly people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2008;371(9614):725-735.
7. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381(9868):752-762.
8. Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;343:d6553.
9. Sirven N, Rapp T. The cost of frailty in France. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care.* February 2016.
10. Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: an emerging geriatric syndrome. *Am J Med.* 2007;120(9):748-753.
11. Woodhouse KW, Wynne H, Baillie S, James OF, Rawlins MD. Who are the frail elderly? *Q J Med.* 1988;68(255):505-506.

12. Woodhouse KW, O'Mahony MS. Frailty and ageing. *Age Ageing*. 1997;26(4):245-246.
13. Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. *Clin Geriatr Med*. 1992;8(1):1-17.
14. 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(6):991-1001.
15. García-García FJ, Carcaillon L, Fernandez-Tresguerres J, et al. A new operational definition of frailty: the Frailty Trait Scale. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(5):371.e7-371.e13.
16. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hébert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet Lond Engl*. 1999;353(9148):205-206.
17. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Sorkin JD. Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. *JAMA*. 1994;272(13):1036-1042.
18. Klein BEK, Klein R, Knudtson MD, Lee KE. Frailty, morbidity and survival. *Arch Gerontol Geriatr*. 2005;41(2):141-149.
19. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med*. 2008;168(4):382-389.
20. 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(3):M146-156.
21. Winograd CH, Gerety MB, Chung M, Goldstein MK, Dominguez F, Vallone R. Screening for frailty: criteria and predictors of outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(8):778-784.
22. 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.

23. Rockwood K, Abeysondera MJ, Mitnitski A. How should we grade frailty in nursing home patients? *J Am Med Dir Assoc.* 2007;8(9):595-603.
24. Tabue-Teguo M, Kelaiditi E, Demougeot L, Dartigues J-F, Vellas B, Cesari M. Frailty Index and Mortality in Nursing Home Residents in France: Results From the INCUR Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(7):603-606.
25. González-Vaca J, de la Rica-Escuín M, Silva-Iglesias M, et al. Frailty in INstitutionalized older adults from ALbacete. The FINAL Study: rationale, design, methodology, prevalence and attributes. *Maturitas.* 2014;77(1):78-84.
26. de la Rica-Escuín M, González-Vaca J, Varela-Pérez R, et al. Frailty and mortality or incident disability in institutionalized older adults: the FINAL study. *Maturitas.* 2014;78(4):329-334..
27. Cesari M, Gambassi G, van Kan GA, Vellas B. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. *Age Ageing.* 2014;43(1):10-12.
28. Karunananthan S, Wolfson C, Bergman H, Béland F, Hogan DB. A multidisciplinary systematic literature review on frailty: overview of the methodology used by the Canadian Initiative on Frailty and Aging. *BMC Med Res Methodol.* 2009;9:68.
29. Karunananthan S, Bergman H, Vedel I, Retornaz F. [Frailty: Searching for a relevant clinical and research paradigm]. *Rev Med Interne.* 2009;30(2):105-109.
30. Rockwood K. Frailty and its definition: a worthy challenge. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(6):1069-1070.
31. 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(7):731-737.
32. Theou O, Cann L, Blodgett J, Wallace LMK, Brothers TD, Rockwood K. Modifications to the frailty phenotype criteria: Systematic review of the current literature and investigation of 262 frailty phenotypes in the Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe. *Ageing Res Rev.* 2015;21:78-94.
33. Aguilar-Navarro S, Navarrete-Reyes AP, Grados-Chavarría BH, García-Lara JMA, Amieva H, Avila-Funes JA. The severity of urinary incontinence decreases health-

- related quality of life among community-dwelling elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(11):1266-1271.
34. Alvarado BE, Zunzunegui M-V, Béland F, Bamvita J-M. Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(12):1399-1406.
 35. Bandeen-Roche K, Xue Q-L, Ferrucci L, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(3):262-266.
 36. Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(5):1142-1148.
 37. Ottenbacher KJ, Graham JE, Al Snih S, et al. Mexican Americans and frailty: findings from the Hispanic established populations epidemiologic studies of the elderly. *Am J Public Health*. 2009;99(4):673-679.
 38. Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK, Snih SA, Raji MA, Markides KS. Frailty in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(9):1524-1531.
 39. 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(6):675-681.
 40. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2005;173(5):489-495.
 41. García-González JJ, García-Peña C, Franco-Marina F, Gutiérrez-Robledo LM. A frailty index to predict the mortality risk in a population of senior Mexican adults. *BMC Geriatr*. 2009;9:47.
 42. Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(8):1216-1223.
 43. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(7):601-608.

44. Oubaya N, Mahmoudi R, Jolly D, et al. Screening for frailty in elderly subjects living at home: validation of the Modified Short Emergency Geriatric Assessment (SEGAm) instrument. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(8):757-764.
45. Gobbens RJJ, van Assen MALM, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JMGA. The Tilburg Frailty Indicator: psychometric properties. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(5):344-355.
46. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487-1492.
47. Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(10):1089-1096.
48. Teguo MT, Kuate-Tegueu C, Dartigues J-F, Cesari M. Frailty in sub-Saharan Africa. *Lancet Lond Engl*. 2015;385(9983):2151.
49. Cappola AR, O'Meara ES, Guo W, Bartz TM, Fried LP, Newman AB. Trajectories of dehydroepiandrosterone sulfate predict mortality in older adults: the cardiovascular health study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(12):1268-1274.
50. Ble A, Cherubini A, Volpato S, et al. Lower plasma vitamin E levels are associated with the frailty syndrome: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(3):278-283.
51. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol*. 2006;80(3):219-227.
52. Ferrucci L, Cavazzini C, Corsi A, et al. Biomarkers of frailty in older persons. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(10 Suppl):10-15.
53. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003;22(6):316-325.

54. Pérès K, Matharan F, Allard M, et al. Health and aging in elderly farmers: the AMI cohort. *BMC Public Health*. 2012;12:558.
55. Lippi G, Jansen-Duerr P, Viña J, et al. Laboratory biomarkers and frailty: presentation of the FRAILOMIC initiative. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(10):e253-255.
56. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997;127(5 Suppl):990S-991S.
57. Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(3):324-333.
58. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel J-P. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):1-7.
59. Morley JE. Sarcopenia in the elderly. *Fam Pract*. 2012;29 Suppl 1:i44-i48.
60. Masanes F, Culla A, Navarro-Gonzalez M, et al. Prevalence of sarcopenia in healthy community-dwelling elderly in an urban area of Barcelona (Spain). *J Nutr Health Aging*. 2012;16(2):184-187.
61. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423.
62. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(6):403-409.
63. Cesari M, Vellas B. Sarcopenia: a novel clinical condition or still a matter for research? *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(9):766-767.
64. Cesari M, Landi F, Vellas B, Bernabei R, Marzetti E. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:192.
65. Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011;305(1):50-58.

66. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med*. 1995;332(9):556-561.
67. Tabue-Teguo M, Le Goff M, Avila-Funes JA, et al. Walking and psychomotor speed in the elderly: concordance, correlates and prediction of death. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(4):468-473.
68. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med*. 2010;7(7):e1000316.
69. Andrew MK, Mitnitski AB, Rockwood K. Social vulnerability, frailty and mortality in elderly people. *PloS One*. 2008;3(5):e2232.
70. Wallace LMK, Theou O, Pena F, Rockwood K, Andrew MK. Social vulnerability as a predictor of mortality and disability: cross-country differences in the survey of health, aging, and retirement in Europe (SHARE). *Aging Clin Exp Res*. 2015;27(3):365-372.
71. Pimouguet C, Rizzuto D, Fastbom J, Lagergren M, Fratiglioni L, Xu W. Influence of Incipient Dementia on Hospitalization for Primary Care Sensitive Conditions: A Population-Based Cohort Study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016;52(1):213-222.
72. Samper-Ternent R, Al Snih S, Raji MA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Relationship between frailty and cognitive decline in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1845-1852.
73. Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Tang Y, Bennett DA. Frailty is associated with incident Alzheimer's disease and cognitive decline in the elderly. *Psychosom Med*. 2007;69(5):483-489.
74. Avila-Funes JA, Carcaillon L, Helmer C, et al. Is frailty a prodromal stage of vascular dementia? Results from the Three-City Study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(9):1708-1712.
75. Avila-Funes JA, Meillon C, González-Colaço Harmand M, Tzourio C, Dartigues J-F, Amieva H. Association between frailty and carotid central structure changes: the Three-City Study. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(10):1906-1911.

76. Theou O, Stathokostas L, Roland KP, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *J Aging Res.* 2011;2011:569194.
77. Payette H, Boutier V, Coulombe C, Gray-Donald K. Benefits of nutritional supplementation in free-living, frail, undernourished elderly people: a prospective randomized community trial. *J Am Diet Assoc.* 2002;102(8):1088-1095.
78. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med.* 1994;330(25):1769-1775.
79. Ng TP, Feng L, Nyunt MSZ, et al. Nutritional, Physical, Cognitive, and Combination Interventions and Frailty Reversal Among Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Am J Med.* 2015;128(11):1225-1236.e1.
80. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, et al. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(9):726-734.
81. Dartigues JF, Gagnon M, Barberger-Gateau P, et al. The Paquid epidemiological program on brain ageing. *Neuroepidemiology.* 1992;11 Suppl 1:14-18.
82. Demougeot L, Rolland Y, Gérard S, et al. Incidence and economical effects of pneumonia in the older population living in French nursing homes: design and methods of the INCUR study. *BMC Public Health.* 2013;13:861.
83. Vetel J. AGGIR: guide pratique pour la codification des variables. *Principaux Profils Groupes Iso-Ressour Rev Gériatrie.* 1994;19:249–59.
84. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2):M85-94.
85. Coelho T, Paúl C, Gobbens RJJ, Fernandes L. Determinants of frailty: the added value of assessing medication. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:56.

86. Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(1):29-37.
87. Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol*. 1955;19(5):393-394.
88. Amieva H, Lafont S, Auriacombe S, et al. Analysis of error types in the trail making test evidences an inhibitory deficit in dementia of the Alzheimer type. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998;20(2):280-285.
89. Shiffrin RM, Schneider W. Automatic and controlled processing revisited. *Psychol Rev*. 1984;91(2):269-276.
90. Radloff LS. The CES-D Scale A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1(3):385-401.
91. Steptoe A, Shankar A, Demakakos P, Wardle J. Social isolation, loneliness, and all-cause mortality in older men and women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(15):5797-5801.
92. Holwerda TJ, Beekman ATF, Deeg DJH, et al. Increased risk of mortality associated with social isolation in older men: only when feeling lonely? Results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). *Psychol Med*. 2012;42(4):843-853.

