



HAL
open science

Epidémiologie de la fragilité entre 45 et 75 ans : prévalence et facteurs associés dans deux cohortes françaises

Benjamin Landré

► **To cite this version:**

Benjamin Landré. Epidémiologie de la fragilité entre 45 et 75 ans : prévalence et facteurs associés dans deux cohortes françaises. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Saclay, 2020. Français. NNT : 2020UPASR001 . tel-03039213

HAL Id: tel-03039213

<https://theses.hal.science/tel-03039213>

Submitted on 3 Dec 2020

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.

Epidémiologie de la fragilité entre 45 et 75 ans : prévalence et facteurs associés dans deux cohortes françaises

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 : Santé Publique (EDSP)

Spécialité de doctorat: Santé publique - épidémiologie

Unité de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP, 94807, Villejuif, France.

Référent : Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 14/09/2020, par

Benjamin LANDRÉ

Composition du Jury

Florence CANOUI-POITRINE

PU-PH, Université Paris-Est Créteil

Présidente

Jean-Luc NOVELLA

PU-PH, Université de Reims-Champagne-Ardenne

Rapporteur & Examineur

Brigitte SANTOS-EGGIMANN

Professeure associée, Université de Lausanne, Suisse

Rapporteur & Examinatrice

Alexis ELBAZ

Directeur de Recherche INSERM, Université Paris-Saclay

Examineur

Olivier GUÉRIN

PU-PH, Université de Nice-Sophia-Antipolis

Examineur

Lies LAHOUSSE

PU, Université de Gant, Belgique

Examinatrice

Joël ANKRI

PU-PH émérite, Université Versailles Saint Quentin Paris-Saclay

Directeur de thèse

Marie HERR

MCU-PH (HDR), Université Versailles Saint Quentin Paris-Saclay

Co-directrice de thèse

Remerciements

Je tiens à remercier en premier lieu le Dr Marie Herr et le Pr Joël Ankri, mes directeurs de thèses, de m'avoir accordé leur confiance depuis le stage de master jusqu'à la fin de cette thèse. Je les remercie pour leur encadrement et leurs conseils tout au long de ces quatre années de recherche. De par leurs qualités pédagogiques, scientifiques et humaines, j'ai beaucoup appris à leurs côtés et je leur en suis très reconnaissant.

Je remercie le Pr Florence Canoui-Poitaine d'avoir accepté de présider ce jury de thèse, les Pr. Brigitte Santos-Eggimann et Jean-Luc Novella d'avoir accepté de participer au jury de thèse en qualité de rapporteurs et de prendre du temps pour évaluer ce travail. Je remercie le Dr Lies Lahousse, les Pr Olivier Guérin et Alexis Elbaz d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse en qualité d'examineurs.

Je tiens également à remercier Madame Rachel Nadif et le Pr Sébastien Czernichow de m'avoir encadré, de m'avoir apporté leur expertise concernant l'asthme et l'obésité pour les travaux réalisés dans la cohorte GAZEL ainsi que pour leur dynamisme dans la réalisation de ce projet.

Ce travail a été réalisé en utilisant les données issues des cohortes GAZEL et CONSTANCES. Je souhaite donc remercier tous les participants des cohortes ainsi que toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de celles-ci, en particulier les Pr Marie Zins et Marcel Goldberg, Madame Julie Gourmelen et le Dr Anna Ozguler.

Je remercie également Monsieur Mohammed Sedki pour son aide providentielle concernant les aspects méthodologiques et techniques mais également pour ses qualités pédagogiques et humaines.

Je tiens à remercier également tous les membres de l'équipe vieillissement et maladies chroniques au sein de laquelle j'ai réalisé cette thèse, en particulier, Bénédicte, Diane, Guillaume, Laure, Laurent, Marine, Miora, Nicole, Oriane, Philippe, Pierre, Raphaëlle, Tajidine et Wassila. Je les remercie de leur accueil chaleureux et leur gentillesse mais également pour tous leurs conseils scientifiques qui m'ont aidé à améliorer tous les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse. Aussi, je remercie Ghislaine et Béatrice de leur gentillesse et de m'avoir apporté leur aide dans la gestion de tous les aspects administratifs relatifs à cette thèse. Je remercie également les anciens membres de l'unité avec qui j'ai partagé d'agréables moments, en particulier, Aasma, Anaïs, Catherine, Émilie, Faïsa, Léa, Marion, Mélanie, Mickael, Sabrina, Samira, Sofia, Stéphanie, Vanessa, Yecodji et Zhen.

Enfin je remercie du fond du cœur mes proches, ma famille et mes amis pour leur aide, leur soutien et leur encouragement constant tout au long de ces années, et en particulier Estelle, sans qui je n'aurais pas osé me lancer dans un tel projet.

Publications et communications issues des travaux de la thèse

Articles publiés

Benjamin Landré, Sébastien Czernichow, Marcel Goldberg, Marie Zins, Joël Ankri, Marie Herr. Association Between Life-Course Obesity and Frailty in Older Adults: Findings in the GAZEL Cohort. Obesity (Silver Spring). 2020 Feb;28(2):388-396. doi: 10.1002/oby.22682.

Benjamin Landré, Rachel Nadif, Marcel Goldberg, Julie Gourmelen, Marie Zins, Joël Ankri, Marie Herr. Asthma is associated with frailty among community-dwelling adults: The GAZEL cohort. BMJ Open Respir Res. 2020 Feb;7(1):e000526. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000526.

Article en cours

Benjamin Landré, Marcel Goldberg, Anna Ozguler, Marie Zins, Joël Ankri, Marie Herr. Prevalence of frailty and associated factors among middle-aged and older participants of the CONSTANCES cohort.

Communications orales

Benjamin Landré, Sébastien Czernichow, Marcel Goldberg, Marie Zins, Joël Ankri, Marie Herr. Association entre l'obésité au cours de la vie et le phénotype fragile chez les personnes âgées : résultats de la cohorte GAZEL.

36ème journées de l'Association Française d'Etude et de Recherche sur l'Obésité. Paris, 2020.

Prix de communication orale du congrès

Benjamin Landré, Sébastien Czernichow, Marcel Goldberg, Marie Zins, Joël Ankri, Marie Herr. Associations entre fragilité et obésité au cours de la vie : résultats de la cohorte GAZEL.

38ème journées annuelles de la Société Française de Gériatrie Gérontologie. Paris, 2018.

Benjamin Landré, Sébastien Czernichow, Marcel Goldberg, Marie Zins, Joël Ankri, Marie Herr. Life-course obesity and frailty in elderly : the GAZEL cohort.

15ème journées de l'European Geriatric Medicine Society. Berlin, 2018

Communications par affiche

Benjamin Landré, Rachel Nadif, Marcel Goldberg, Julie Gourmelen, Marie Zins, Joël Ankri, Marie Herr. L'asthme est associé à la fragilité : résultats de la cohorte GAZEL.

39ème journées annuelles de la Société Française de Gériatrie Gérontologie. Paris, 2019.

Benjamin Landré, Rachel Nadif, Marcel Goldberg, Julie Gourmelen, Marie Zins, Joël Ankri, Marie Herr. Asthma is associated with frailty among community-dwelling adults – the GAZEL cohort.

29ème journées de l'European Respiratory Society. Madrid, 2019.

Benjamin Landré, Sébastien Czernichow, Marcel Goldberg, Marie Zins, Joël Ankri, Marie Herr.

Adulthood body mass index and risk of frailty in late life : results of a 26-year follow-up in the GAZEL cohort. 26ème journées de l'European Congress on Obesity. Glasgow, 2019.

Travaux réalisés en parallèle de la thèse

Articles publiés

Pauline Martinot, Benjamin Landré, Marie Zins, Marcel Goldberg, Joël Ankri, Marie Herr.
Association Between Potentially Inappropriate Medications and Frailty in the Early Old Age: A Longitudinal Study in the GAZEL Cohort.
J Am Med Dir Assoc. 2018 Nov;19(11):967-973.e3. doi: 10.1016/j.jamda.2018.07.008.

Marie Herr, Matteo Cesari, Benjamin Landré, Joël Ankri, Bruno Vellas, Sandrine Andrieu; MAPT/DSA Study Group.
Factors associated with changes of the frailty status after age 70: Findings in the MAPT study.
Ann Epidemiol. 2019 Jun;34:65-70.e1. doi: 10.1016/j.annepidem.2019.03.008.

Benjamin Landré, Philippe Aegerter, Marie Zins, Marcel Goldberg, Joël Ankri, Marie Herr.
Association between Hospitalization and Change of Frailty Status in the GAZEL Cohort.
J Nutr Health Aging. 2019;23(5):466-473. doi: 10.1007/s12603-019-1186-x.

Communication orale

Benjamin Landré, Philippe Aegerter, Marie Zins, Marcel Goldberg, Joël Ankri, Marie Herr.
Facteurs de risque de fragilité après 58 ans : étude du rôle des hospitalisations à partir des données de la cohorte GAZEL et du PMSI.
37ème journées annuelles de la Société Française de Gériatrie Gérontologie. Paris, 2017.

Mission doctorale

Travaux pratiques – Module données quantitatives : initiation au logiciel R - Master 2 Méthodologie des Interventions en Santé Publique. Université Versailles Saint-Quentin.

Travaux pratiques – Analyse de données : mise en pratique dans le logiciel R – DUT Statistiques et Informatique Décisionnelle. Université Paris Descartes.

Table des matières

Table des matières.....	5
Liste des abréviations.....	7
Liste des figures et tableaux.....	8
1) Introduction.....	9
2) La fragilité.....	11
2.1) Concept et définitions.....	11
Le phénotype de fragilité.....	11
Indice de fragilité.....	15
Autres approches.....	15
2.2) Epidémiologie de la fragilité.....	16
Prévalence du phénotype fragile.....	16
Conséquences de la fragilité.....	17
Déterminants de la fragilité.....	17
Interventions.....	18
3) Problématique de la thèse.....	20
4) Partie 1 : Maladies chroniques au cours de la vie et fragilité.....	21
4.1) Introduction générale.....	21
Les maladies chroniques.....	21
Maladies chroniques et fragilité.....	22
4.2) Méthodes.....	23
La cohorte GAZEL.....	23
Définition du phénotype de fragilité dans la cohorte.....	24
Autres variables.....	25
Données et éthique.....	25
4.3) Association entre asthme et fragilité.....	26
Introduction.....	26
Méthodes.....	27
Résultats.....	30
Discussion.....	35
4.4) Association entre obésité et fragilité.....	37
Introduction.....	37
Méthodes.....	42
Résultats.....	45
Discussion.....	56
5) Partie II : étude du phénotype de fragilité dès 45 ans.....	59
Introduction.....	59
Méthodes.....	60
Résultats.....	63

Discussion.....	72
6) Conclusion générale.....	76
Bibliographie	78
Annexes	96

Liste des abréviations

BIC : Bayesian Information Criterion

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CCNESVS: Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie de la Santé

CES-D : Center for Epidemiologic Studies - Depression

CHS : Cardiovascular Health Study

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNAV : Caisse Nationale d'Assurance Vieillesse

CNIL : Commission Nationale Information et Libertés

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

CONSTANCES : Consultants des Centres d'Examens de Santé

DREES : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques

EDF-GDF : Électricité De France – Gaz De France

EGS : Évaluation Gériatrique Standardisée

ESPS : Enquête Santé Protection Sociale

EU-SILC : European Union – Statistics on Income and Living Conditions

GAZEL : GAZ et Électricité de France

HAS : Haute Autorité de Santé

HBS : Helsinki Businessmen Study

HSM : Handicap Santé Ménage

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

ObÉpi : Obésité Épidémiologie

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PRESAGE : PREparing Successful AGEing

SHARE : Survey on Health, Ageing And Retirement in Europe

SNIR-AM : Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Espérance de vie à 65 ans dans différents états de santé en France en 2015 (traduction de (5))	9
Figure 2 : Schéma conceptuel du phénotype de fragilité selon Fried et al. (Traduction de (27)).....	13
Figure 3 : Prévalence du phénotype fragile (en %), en fonction des groupes d'âge, dans l'échantillon français de l'étude SHARE, en 2011 (vague 4). (Données issues de (37))	16
Figure 4 : Facteurs potentiels d'apparition ou de progression de la fragilité (traduction de (57)).....	18
Figure 5 : Prévalence de la fragilité et pré-fragilité en fonction du statut asthmatique selon la définition d'asthme considérée dans la cohorte GAZEL.....	32
Figure 6 : Trajectoires d'IMC en fonction de l'âge chez les hommes	50
Figure 7 : Trajectoires d'IMC en fonction de l'âge chez les femmes.....	50
Figure 8 : Prévalence des critères de fragilité en fonction de l'âge des participants de la cohorte CONSTANCES (n = 49 824)	68
Figure 9 : Associations entre statut de fragilité et maladies chroniques dans la cohorte CONSTANCES (n = 49 824)	71
Tableau 1 : Définition des critères de fragilité selon Fried et al. (Traduction de (28))	14
Tableau 2 : Synthèse des critères des définitions d'asthme actuel utilisées dans la cohorte GAZEL.....	29
Tableau 3 : Caractéristiques en 2015 des participants de GAZEL inclus dans l'analyse (n = 12 345), en fonction de leur statut asthmatique en 2015.....	33
Tableau 4 : Association entre asthme et fragilité selon la définition de l'asthme retenue	34
Tableau 5 : Synthèse des études évaluant le lien entre évolution de l'IMC au cours de la vie et la fragilité chez le sujet âgé.....	40
Tableau 6 : Caractéristiques en 2015 des participants de GAZEL inclus dans l'analyse (n = 11 784) en fonction de leur sexe.....	46
Tableau 7 : Critères de sélection des modèles à classes latentes chez les hommes (partie A) et chez les femmes (partie B)	49
Tableau 8 : Caractéristiques en 2015 des participants de GAZEL inclus dans l'analyse (n = 11 784) en fonction de leur sexe et de leur trajectoire d'IMC.....	51
Tableau 9 : Associations entre catégories d'IMC en 2015, durée et antécédents d'obésité, trajectoire d'IMC et fragilité.....	54
Tableau 10 : Caractéristiques des participants à la cohorte CONSTANCES inclus dans l'analyse (n = 49 824) en fonction de leur statut de fragilité.....	65
Tableau 11 : Prévalence de la fragilité, de la pré-fragilité et des différents critères en fonction de l'âge des participants et des modalités d'évaluation (n = 49 824)	67
Tableau 12 : Associations entre caractéristiques sociodémographiques, du mode de vie et de santé, avec le statut de fragilité des participants de la cohorte CONSTANCES (n = 49 824).....	70

1) Introduction

Les personnes âgées représentent une part importante de la population dans les sociétés occidentales (les personnes de 60 ans et plus représentent près de 24% de la population européenne)¹. Actuellement en France, les données de l'Institut National des Statistiques et des Etudes Economiques (INSEE) indiquent que 20,5 % de la population a plus de 65 ans². Cette part de la population va continuer d'augmenter : l'INSEE estimait en 2013 que 31,1 % de la population française aura plus de 60 ans à l'horizon 2035³.

Si l'espérance de vie à 65 ans continue de progresser dans la population française (+1,5 an chez les femmes et +2,7 ans chez les hommes en France entre 2005 et 2018)⁴, celle en bonne santé connaît une progression bien moindre, voire recule (-0,1 an pour les femmes et +1,1 an pour les hommes en France sur la même période)⁴. En France, on estime qu'à 65 ans, les femmes vivront en moyenne encore 23,5 ans, dont 8,9 ans seulement avec une bonne santé perçue (19,4 ans, dont 8,6 en bonne santé pour les hommes)⁵. A 65 ans, l'espérance de vie avec des maladies chroniques dépasse largement l'espérance de vie sans maladie chronique (voir figure 1).

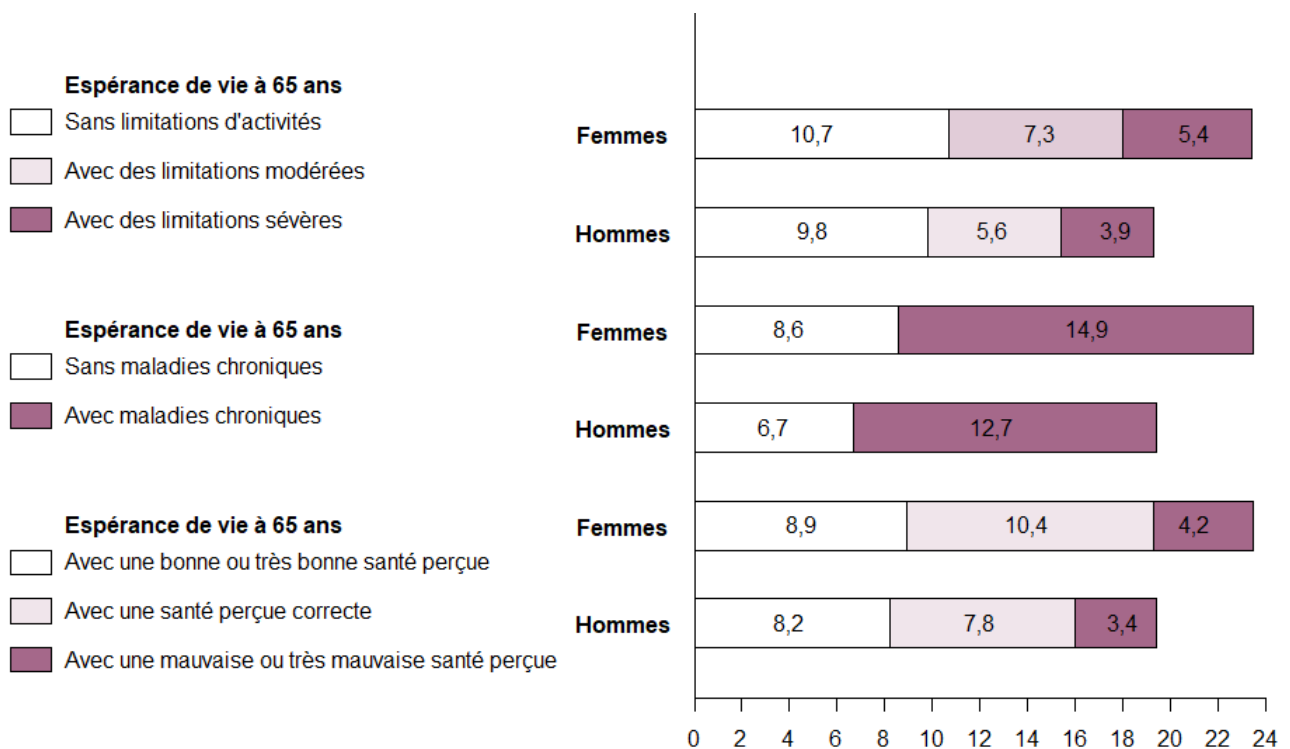


Figure 1 : Espérance de vie à 65 ans dans différents états de santé en France en 2015 (traduction de (5))

La prévalence des maladies chroniques croît avec l'âge. En 2014, les statistiques de l'Union Européenne sur le revenu et les conditions de vie (EU-SILC, *European Union – Statistics on Income and Living Conditions*), indiquent⁶ que plus de 55% des personnes âgées de 65 ans et plus en France déclarent au moins une maladie chronique, et que cette proportion atteint 70% chez les plus de 85 ans. Les maladies chroniques les plus couramment déclarées sont les maladies ostéo-articulaires (arthrose et lombalgies/dorsalgies chroniques), suivies des maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle). La présence simultanée de plusieurs maladies chroniques, dénommée multimorbidité, augmente également avec l'âge⁷ (10% des 30-34 ans, 30% des 50-54 ans et environ 60% des 65-69 ans d'après les données de soins du *UK National Health Service*).

Les maladies chroniques contribuent à la survenue du déclin fonctionnel⁸. On constate que le recours à une assistance pour les activités de la vie quotidienne augmente drastiquement avec l'âge (de 8% chez les français de 60-64 ans à 80% chez ceux de 90 ans et plus selon la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques – DRESS⁹), tout comme la nécessité pour un certain nombre de changer de lieu de vie pour un lieu adapté et/ou médicalisé (728 000 places d'hébergement dans des établissements pour personnes âgées dépendantes en France, en 2015¹⁰).

Cependant, derrière ces statistiques sur la morbidité et les limitations fonctionnelles se cache une réalité plus complexe avec une forte disparité des états de santé lors du vieillissement¹¹.

Pour mieux comprendre l'hétérogénéité des états de santé chez les sujets âgés, différentes approches du vieillissement peuvent être envisagées¹². La première est une approche centrée sur l'état fonctionnel et la participation sociale des personnes ayant un état clinique stabilisé. Cette approche suit le développement des notions et indicateurs d'incapacité, de déficience et de handicap. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2001, dans la Classification Internationale de la Fonction, du Handicap et de la Santé¹³ définit le handicap comme une situation complexe qui résulte de l'interaction entre les caractéristiques d'un individu et de son environnement et/ou contexte de vie. La seconde approche s'inscrit dans le développement de la médecine gériatrique^{14,15}. Elle suit une logique biomédicale et cherche à appréhender l'hétérogénéité des états de santé chez les personnes âgées au travers des maladies et de leurs mécanismes biologiques. La santé s'apprécie alors au travers de l'indicateur de multimorbidité. La multimorbidité est définie comme la présence simultanée de deux maladies chroniques ou plus^{16,17}. Les notions de handicap et de multimorbidité sont relativement récentes dans l'histoire de la médecine et de la santé et il n'existe pas de consensus sur leurs définitions et modalités d'évaluation. Elles ne sont pas spécifiques aux personnes âgées bien qu'on les observe plus fréquemment dans cette population. Cependant, ces indicateurs sont peu adaptés pour repérer les problèmes de santé de façon précoce^{18,19}, et font face à une limite majeure : le handicap et la multimorbidité, une fois présents chez une personnes âgée, sont des éléments difficilement modifiables.

Plus récemment, l'approche gérontologique²⁰ propose une autre grille de lecture de l'hétérogénéité des états de santé chez les personnes âgées. Cette approche systémique centre sa réflexion sur la

compréhension du processus de vieillissement²¹. Un des principaux concepts dérivé de cette approche est celui de la fragilité. Elle représente la capacité de l'organisme et de l'individu à faire face aux différentes sources d'instabilités, et constitue un enjeu majeur de prévention de la dépendance en population âgée. Elle permet une caractérisation plus fine des états de santé, de repérer des personnes ayant des risques accrus de dégradation de leur santé et notamment parmi des personnes non identifiées par les indicateurs de multimorbidité ou de handicap.

2) La fragilité

Le concept de fragilité peut être défini selon différentes approches complémentaires, dont les principales sont présentées ci-après. Parmi celles-ci, nous détaillerons plus avant l'approche dite du phénotype de fragilité, sur laquelle s'appuient nos travaux.

2.1) Concept et définitions

Le concept de fragilité est défini comme « un état clinique caractérisé par une diminution des réserves homéostatiques conduisant à une vulnérabilité accrue à la survenue de problèmes de santé parmi lesquels les chutes, la survenue d'un syndrome confusionnel, et le handicap ». ^{22,23}

Il existe de nombreux outils et cadres conceptuels d'évaluation de la fragilité. L'approche de Fried et al. est la plus fréquemment utilisée dans la littérature scientifique²⁴.

Le phénotype de fragilité

Le phénotype de fragilité semble lié à l'évolution et la transposition dans le domaine de la gériatrie d'un autre concept, '*failure to thrive*' (retard de croissance). Ce dernier correspond à une croissance inférieure aux normes ou à une diminution des capacités à maintenir un fonctionnement normal (définition du Medical Subject Headings [C23.888.338], version du 24/06/2011).

Le concept de '*failure to thrive*' a initialement été développé dans le champ de la pédiatrie²⁵ mais on le retrouve employé pour des patients relevant de la gériatrie au début des années 70. L'utilisation de ce terme coïncide avec le développement de la médecine gériatrique dans les pays occidentaux et l'évolution des problèmes qu'elle se propose d'étudier. Chez l'individu âgé, '*failure to thrive*' décrit une dégradation brutale et systémique de l'état de santé, conduisant le plus souvent au décès. C'est un état inexplicé et hétérogène. En 1989, Berkman et al., dans un article intitulé '*Failure to thrive : Paradigm for the frail elder*'²⁶, fait une analyse rétrospective des données des patients inclus en service de gériatrie sous le diagnostic de '*failure to thrive*' et introduit le terme de fragilité qui est supposé être un état intermédiaire entre le vieillissement normal et cet état critique précédant le décès. On retrouve également cette cooccurrence des

deux termes dans un article de Fried et Walston, publié en 1998, '*Frailty and failure to thrive*'²⁷. Cet article introduit notamment le modèle conceptuel du phénotype de fragilité basé sur l'hypothèse d'un cercle vicieux de dérégulation énergétique (*'Energy dysregulation'*) qui donne une place centrale à la sarcopénie et à la dénutrition (figure 2)²⁸.

Les bases du phénotype de fragilité ont été définies par Fried et al. en 2001 à partir des données de la cohorte *Cardiovascular Health Study* (CHS)²⁹. Cette cohorte en population générale a été constituée en 1989 sous la direction de Phyllis Sholinsky et s'intéresse aux déterminants des maladies cardiovasculaires chez plus de 5 314 américains de 65 ans et plus suivis annuellement. En 1992, la cohorte initiale a été complétée par l'inclusion d'hommes et femmes noirs américains, dans les mêmes catégories d'âge, et suivis selon les mêmes modalités. En 2001, année où Fried et al. définissent²⁸ le phénotype de fragilité dans la cohorte, la population d'étude était composée de 5 317 individus âgés (4 735 de la cohorte initiale et 582 de la cohorte complémentaire), entre 65 et 101 ans (âge moyen 72,7 ans).

Un état fragile est ainsi défini sur la base de cinq critères : la faiblesse musculaire évaluée par une mesure de la force de préhension, la lenteur de marche par la mesure de la vitesse de marche, l'amaigrissement par la perte de poids involontaire au cours des 12 derniers mois, la fatigue à partir des réponses à deux questions de l'échelle *Center for Epidemiologic Studies - Depression* (CES-D) et un niveau d'activité physique bas selon le questionnaire *Minnesota Leisure Physical Activity*.

Chaque critère est évalué de manière dichotomique (absent/présent). Le nombre de critères, compris entre zéro (aucun déficit) et cinq (tous les critères déficitaires), permet de déterminer le statut fragile (trois critères ou plus), pré-fragile (un à deux critères) ou robuste (aucun critère).

Les seuils pour définir des mesures cliniques basses (force de préhension, vitesse de marche et activité physique) ont été établis empiriquement à partir des distributions de la population d'étude. Fried et al. considèrent comme basses les mesures dont les valeurs sont inférieures au 20^{ème} percentile. Ces percentiles sont définis dans des strates prenant en compte le sexe et l'Indice de Masse Corporelle (IMC) pour la force de préhension, et le sexe et la taille pour la vitesse de marche. Une synthèse de la mesure des critères du phénotype de fragilité est disponible dans le tableau 1.

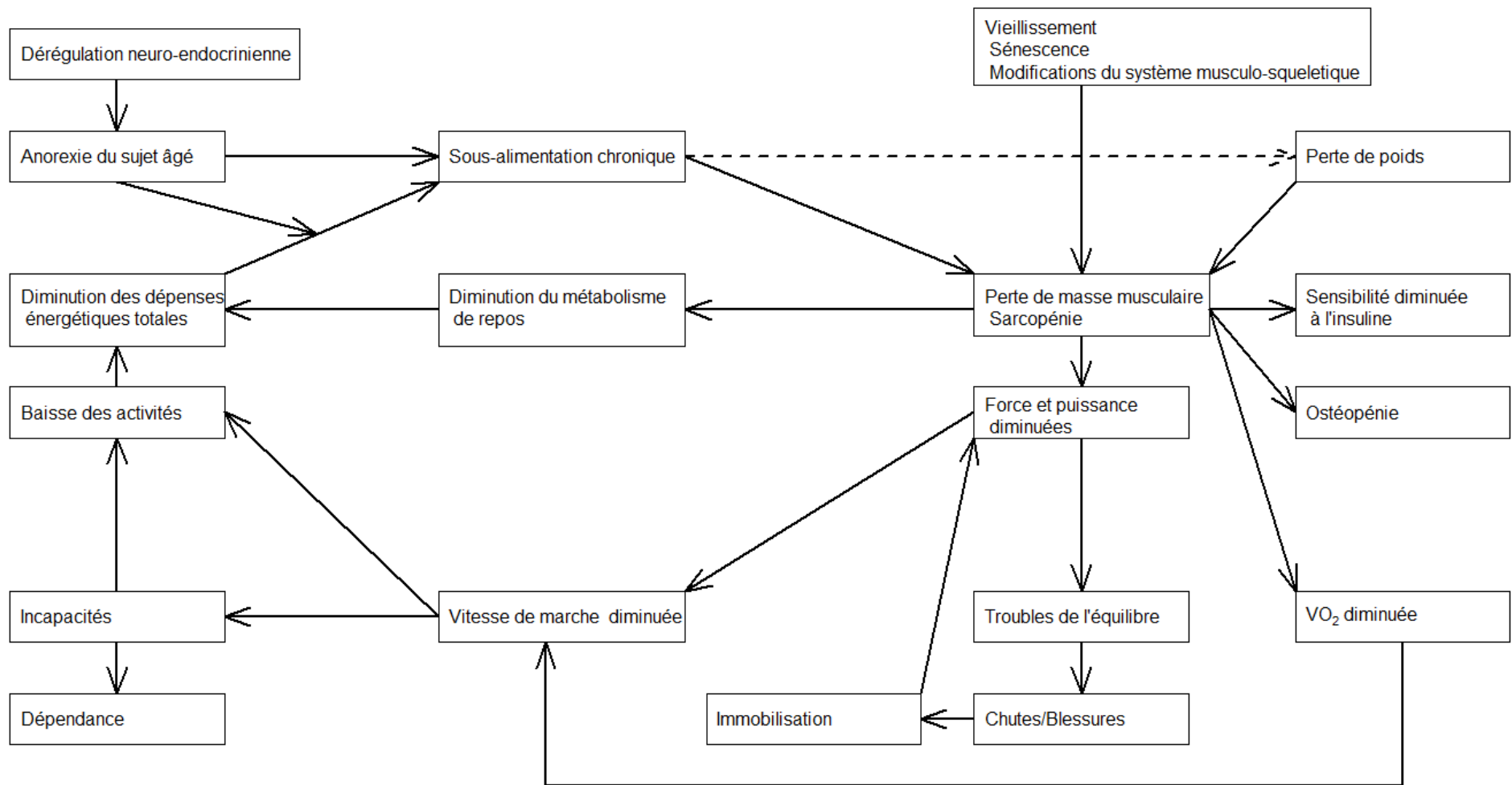


Figure 2 : Schéma conceptuel du phénotype de fragilité selon Fried et al. (Traduction de (27))

Tableau 1 : Définition des critères de fragilité selon Fried et al. (Traduction de (28))

Amaigrissement

« Au cours de l'année, avez-vous perdu plus de 10 pounds [4,5 kilogrammes] de manière involontaire (en dehors de programmes d'exercices ou nutritionnels) ? »

Si oui, fragile pour le critère d'amaigrissement.

La perte de poids est calculée de la façon suivante :

$(\text{Poids l'année précédente} - \text{Poids actuel}) / (\text{Poids à l'année précédente}) = K.$

Si $K \geq 0,05$ et que le participant déclare ne pas avoir cherché à perdre du poids, alors fragile pour le critère d'amaigrissement.

Fatigue

Les deux items suivants de l'échelle de dépression CES-D ont été utilisés :

(a) J'ai eu la sensation que toute action me demandait un effort

(b) J'ai manqué d'entrain

La question est posée de la manière suivante : « Combien de fois au cours de la semaine dernière avez-vous ressenti ces émotions ? » 0 = rarement ou jamais (moins de un jour) ; 1 = parfois (de un à deux jours) ; 2 = souvent (trois à quatre jours) ; 3 = la plupart du temps. Les participants répondants « 2 » ou « 3 » sont considérés fragiles pour ce critère.

Activité physique

La dépense énergétique hebdomadaire (exprimée en Kcals) est estimée à partir des activités rapportées parmi les activités du questionnaire *Minnesota Leisure Time Activity*.

Les hommes ayant une dépense énergétique inférieure à 383 Kcal/semaine et les femmes ayant une dépense énergétique inférieure à 270 Kcal/semaine sont considérés fragiles pour ce critère.

Lenteur de marche

Ce critère est estimé à partir de la vitesse de marche sur 15 pieds [4,572 mètres] stratifiée sur le sexe et la taille (taille moyenne par sexe).

Faiblesse musculaire

Ce critère est estimé à partir de la force de préhension, mesuré avec un dynamomètre JAMAR, stratifiée sur le sexe et l'IMC (quartiles).

Indice de fragilité

L'indice de fragilité de Rockwood et al.³⁰ est la seconde définition la plus reprise dans les études sur le vieillissement²⁴. Cette approche évalue la fragilité à partir du nombre de déficits cumulés par une personne parmi une liste de difficultés fonctionnelles et de maladies, comprenant généralement plus de 30 items. Le niveau individuel de fragilité est exprimé par un score compris entre 0 et 1, calculé en rapportant le nombre de déficits présents au nombre de déficits évalués. Les scores les plus élevés correspondent à des états de moins bonne santé. Les individus présentant les scores les plus haut voient leurs capacités à faire face à de nouveaux changements d'état de santé diminuer et sont considérés fragiles au-delà d'un score de 0,2³¹. Cette approche permet une évaluation globale des problèmes de santé d'un individu et est relativement facile à mettre en œuvre à partir des informations recueillies dans le cadre d'une évaluation gériatrique standardisée (EGS). Cependant, ce score basé sur l'accumulation de déficits dans de multiples domaines, ne permet pas une approche spécifique de la fragilité. En effet, deux personnes ayant un même score peuvent présenter des difficultés fonctionnelles et des maladies très différentes.

Autres approches

D'autres approches de la fragilité existent à mi-chemin entre ces deux grands modèles. D'un côté, on retrouve souvent des critères du phénotype de fragilité dans ces autres approches, et de l'autre on retrouve la plupart du temps l'approche multi-domaines propre au modèle d'accumulation de déficits. Ainsi, les dimensions cognitives, sensorielles et sociales peuvent aussi participer à la définition de la fragilité dans des outils tels que le questionnaire de Strawbridge³², l'indicateur de Tilburg³³, ou la grille SEGA³⁴. Parmi ces outils on retrouve également ceux développés dans un contexte particulier notamment concernant l'onco-gériatrie (G8³⁵). Enfin, on pourra citer, à l'inverse, des évaluations de la fragilité basées sur un indicateur unique, le plus souvent physique (vitesse de marche, force de préhension²⁴).

2.2) Epidémiologie de la fragilité

De nombreuses études épidémiologiques ont permis de décrire la prévalence du phénotype de fragilité, d'en préciser les conséquences et d'identifier certains de ses déterminants. Elles concourent à orienter les interventions en populations âgées et en particulier la prévention de la dépendance.

Prévalence du phénotype fragile

La prévalence de la fragilité a largement été étudiée parmi les 65 ans et plus. Concernant les personnes âgées à domicile, une méta-analyse de Collard et al ³⁶ estimait en 2012 que 5,2% des hommes et 9,6% des femmes de 65 ans ou plus étaient fragiles (respectivement 37% et 39% pour la pré-fragilité). La prévalence de la fragilité augmente avec l'âge : les données françaises de l'étude *Survey on Health, Ageing And Retirement in Europe (SHARE)*³⁷ montrent que la proportion de fragiles passe de 5,1 % dans la tranche d'âge 65-69 ans à 37,3 % chez les personnes de 80 ans et plus (voir figure 3)³⁸.

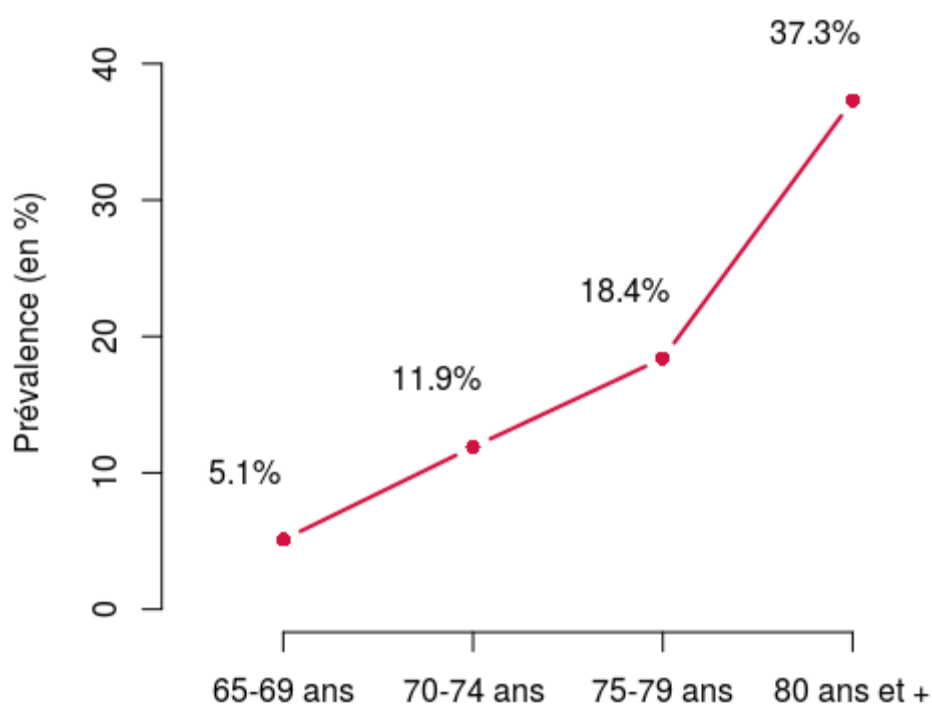


Figure 3 : Prévalence du phénotype fragile (en %), en fonction des groupes d'âge, dans l'échantillon français de l'étude SHARE, en 2011 (vague 4). (Données issues de (37))

Les études en milieu hospitalier rapportent des prévalences comprises entre 18,6% et 67,6% (pré-fragilité de 7% à 58,5%)³⁹, avec une forte variabilité selon le type de service. On remarque que la majorité (83%) des études de prévalence en milieu hospitalier ne porte pas sur des services de gériatrie mais sur d'autres services, faisant de la fragilité une problématique transversale dans la prise en charge des personnes

âgées à l'hôpital. Dans une méta-analyse de 2015, Kojima rapporte ⁴⁰ une prévalence du phénotype fragile de l'ordre de 47% (27,7 %-66,6 %, n = 914) en « nursing home » ou maison de retraite.

Conséquences de la fragilité

Par définition^{22,23}, la fragilité est associée à la survenue de problèmes de santé. Les événements les plus décrits sont la mort, le déclin fonctionnel, l'entrée en institution, l'hospitalisation et les chutes⁴¹. Plusieurs revues de littérature et méta-analyses mettent en évidence des risques accrus chez les personnes fragiles, comparées aux personnes robustes, de chutes⁴²(OR 1,84 [1,43 – 2,38]), de fractures⁴³(OR 1,70 [1,34 – 2,15]), de complications chirurgicales⁴⁴(OR 2,54 [1,12 – 5,77]). Des durées d'hospitalisation plus longues⁴⁵(OR 1,69 [1,28 – 2,23]), le recours à des soins de suite⁴⁵(OR 20,48 [5,54 – 75,68]), la polymédication⁴⁶, les hospitalisations⁴⁷(OR 1,90 [1,74 – 2,07]) ou l'institutionnalisation⁴⁸(OR 5,58 [2,94 – 10,60]) sont plus fréquents chez les personnes fragiles. La fragilité est également associée à un risque plus important de décéder⁴⁹ (HR 2,34 [1,77 – 3,09]). On constate cependant que les valeurs prédictives positives de la fragilité sont faibles et les valeurs prédictives négatives sont modérées pour plusieurs de ces événements de santé⁵⁰⁻⁵⁴.

Le statut fragile présente également une forte relation avec des indicateurs de mauvaise santé tels que la multimorbidité⁵⁵ et le handicap^{56,57}, bien que le sens de cette relation soit encore mal appréhendé. Les maladies sont suspectées de participer à la survenue du phénotype fragile, tandis que la fragilité est considérée comme un facteur de risque de limitations fonctionnelles incidentes ou d'une dégradation des activités de la vie quotidienne.

Déterminants de la fragilité

Des facteurs sociodémographiques, cliniques, liés au mode de vie ainsi que des paramètres biologiques, sont associés à la fragilité (voir figure 4)⁵⁸. Certains sont peuvent être considérés comme des facteurs de risque au vu de la concordance des résultats d'études longitudinales, parmi eux, l'avancée en âge, le fait d'être une femme⁵⁹, d'être issu d'une minorité ethnique⁶⁰, d'avoir un niveau d'éducation et de revenus bas⁶⁰, d'avoir une catégorie socio-professionnelle basse⁶⁰, de vivre dans une zone défavorisée socio-économiquement⁶⁰, de consommer de l'alcool⁶¹ ou du tabac⁶², d'avoir une mauvaise nutrition⁶³⁻⁶⁵ ou d'être obèse⁶⁶. Pour d'autres facteurs associés à la fragilité, la causalité n'est pas établie : il s'agit des maladies chroniques (cardiovasculaires⁶⁷⁻⁶⁹, neuro-dégénératives⁷⁰⁻⁷², respiratoires chroniques⁷³), de la multimorbidité⁵⁵, de la polymédication⁴⁶ et de certains marqueurs biologiques⁷⁴.

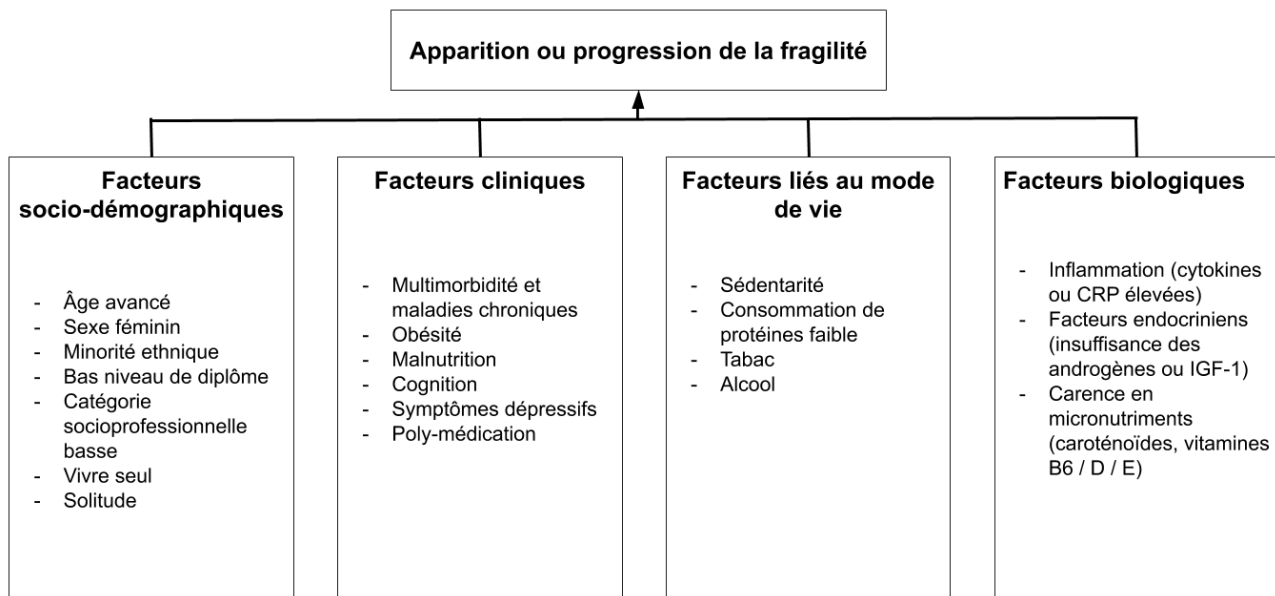


Figure 4 : Facteurs potentiels d'apparition ou de progression de la fragilité (traduction de (57))

La fragilité est un état évolutif et réversible. Plusieurs méta-analyses récentes montrent que la transition d'un état fragile vers un état de pré-fragilité ou de robustesse est possible^{75,76}. Sur des périodes d'observations de 3,9 ans en moyenne (1 à 10 ans) dans 16 études, les sujets fragiles retournent vers un état de pré-fragilité dans 40% des cas, la récupération d'un état robuste étant plus rare (dans 3% des cas)⁷⁵. Si la récupération d'un meilleur état de santé est possible, la persistance de l'état de fragilité est cependant la principale évolution observée dans les études (54,5 % [47,6-61,3]). Des résultats similaires ont été observés chez 842 participants de l'étude française *Multidomain Alzheimer Preventive Trial*⁷⁷, pour qui, sur des intervalles de 6 à 12 mois, le retour vers un état pré-fragile semble la transition la plus fréquente des personnes fragiles (57,8 %). Plusieurs facteurs limitant la récupération d'un état fragile vers pré-fragile ont été identifiés^{77,78}, tels que l'augmentation de l'âge, le fait d'être une femme, un IMC élevé, la consommation d'alcool, le nombre de maladies chroniques.

Interventions

Afin de retarder au maximum les événements associés à la fragilité (hospitalisations, dépendance, etc.), voire de favoriser la récupération d'un état de santé pré-fragile ou robuste, les recommandations⁷⁹ issues de *l'International Conference of Frailty and Sarcopenia Research* préconisent de repérer la fragilité dès 65 ans. La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande⁸⁰ le repérage de la fragilité chez les personnes de plus de 70 ans, indemnes de maladies graves, sans dépendance avérée, et à l'initiative d'un soignant soupçonnant une fragilité. Chez les personnes fragiles, une EGS peut ensuite aider à identifier les interventions nécessaires.

Les interventions possibles sont diverses et dépendent de l'offre de soin et des ressources disponibles localement. En France, on retrouve parmi elles la conciliation médicamenteuse, l'orientation vers des spécialistes, l'aménagement du domicile ou encore la mise en place de programmes de rééducation et d'activité physique. Ces interventions semblent efficaces pour diminuer le statut de fragilité (RR = 0,77 [0,64 – 0,93], I²=0%)⁸¹. Cependant ces études sont peu nombreuses et ne permettent pas forcément de conclure à l'efficacité de la démarche. Il est nécessaire que leurs résultats soient répliqués et étendus.

Parmi les interventions proposées suite à l'EGS, les plus citées dans la littérature internationale visent l'activité physique et la nutrition. L'activité physique seule (RR = 0,63 [0,47 – 0,84], I² = 0%) ou en combinaison avec une supplémentation nutritionnelle (RR = 0,62 % [0,48 – 0,79], I² = 0%) ou avec des mesures d'éducation thérapeutique concernant la nutrition (RR = 0,69 [0,58 – 0,82], I² = 0%), semble efficace pour diminuer le niveau de fragilité⁸¹. Cependant, les effets restent modérés chez les personnes ayant des capacités physiques trop diminuées, probablement parce qu'il leur est plus difficile de suivre les programmes préconisés mais peut-être aussi en raison d'une moindre capacité d'adaptation physiologique⁸².

Des approches de prévention primaire et de promotion de la santé sont également proposées⁸³, ciblant des facteurs de risque communs à la fragilité, à la morbidité et à la dépendance. Le plan national « Bien Vieillir » 2007-2009⁸⁴ préconisait la promotion de la pratique d'activités physiques et sportives ainsi que la mise en place d'une alimentation équilibrée dès 55 ans. Le Plan National Nutrition Santé^{85,86} actualise les recommandations concernant ces interventions et décline leurs conditions selon les groupes d'âges.

Enfin, des interventions ciblant la fragilité sont également envisagées en amont des interventions chirurgicales dans la mesure où elle constitue un facteur prédictif de complications et de mortalité post-chirurgicales pour de nombreuses interventions. Cependant, à notre connaissance, peu d'études⁸⁷⁻⁹¹ ont évalué l'efficacité de ces interventions de prévention tertiaire.

3) Problématique de la thèse

Cette thèse s'intéresse à l'épidémiologie du phénotype de fragilité dans des populations d'âge compris entre 45 et 75 ans. Les travaux présentés s'articulent selon deux axes de recherche : la contribution des maladies chroniques au cours de la vie à la survenue de la fragilité après 60 ans, et l'étude des premières manifestations de la fragilité, à partir de 45 ans.

Les modèles de fragilité proposés dans les années 2000 ont permis une meilleure compréhension de l'hétérogénéité des états de santé chez les personnes âgées. Les études épidémiologiques sur la fragilité ont d'abord permis de décrire les populations fragiles en termes de fréquence et de facteurs associés. Grâce à des études longitudinales de plus en plus nombreuses, la recherche progresse sur la compréhension des déterminants de la fragilité au cours de la vie. Dans ce contexte, la première partie de cette thèse participe à mieux comprendre dans quelle mesure les maladies chroniques au cours de la vie contribuent à façonner la santé des personnes âgées. Deux maladies chroniques ont été considérées dans ce travail, l'asthme et l'obésité, au regard notamment de leur fréquence relativement importante en population générale.

Développé pour mieux identifier les populations prioritaires pour des actions de prévention au cours du vieillissement, le phénotype de fragilité reste peu décrit en dehors des populations âgées. Il y a pourtant peu de raisons de penser que l'âge des 65 ans constitue une frontière avant laquelle la fragilité n'existe pas. Dans ce contexte, cette thèse s'intéresse à l'épidémiologie du phénotype de fragilité à partir de 45 ans. L'identification de la fragilité - et de la pré-fragilité - à ces âges ouvre des perspectives en matière de prévention du vieillissement en mauvaise santé. C'est en effet un âge cible pour les politiques visant à favoriser le « bien vieillir »⁸⁴.

4) Partie 1 : Maladies chroniques au cours de la vie et fragilité

4.1) Introduction générale

Les maladies chroniques

Les maladies chroniques sont un ensemble de maladies hétérogènes qui ont en commun de s'inscrire dans la durée. Parmi les différentes définitions possibles du terme, nous avons retenu celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : « maladie non transmissible, de longue durée et avec généralement une progression lente »^{16,17}.

Ce sont des maladies relativement fréquentes en population générale, bien que leur prévalence varie en fonction des modalités d'évaluation (maladie auto-rapportée, rapportée par un médecin ou tracée dans les bases de données médico-administratives). Selon le *Global Burden of Disease*⁹² publié par le Lancet en 2017, les cancers (1 004 millions), les maladies cardiovasculaires (485 millions) et les maladies respiratoires (544 millions) font parties des maladies non transmissibles les plus fréquentes et représentent à elles seules 16% des maladies non transmissibles. En France, en 2014, environ 20 % des 25-34 ans déclarent au moins une maladie chronique⁶. Cette prévalence augmente fortement avec l'âge pour atteindre plus de 55 % chez les 65-74 ans et jusqu'à plus de 70 % chez les 85 ans et plus. Les maladies ostéo-articulaires (arthrose et lombalgies/dorsalgies chroniques) suivies des maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle) sont les maladies chroniques les plus fréquemment déclarées. Elles diffèrent de celles identifiées à partir des données administratives⁹³. Sur la base des droits aux Affections de Longues Durées, les maladies neuro-vasculaires (32%), le diabète (25%), les tumeurs malignes (20 %) et les maladies psychiatriques de longues durées (14%) sont les maladies chroniques les plus fréquemment observées. Ces maladies sont responsables d'une part importante de la mortalité en France. Parmi les 567 678 décès enregistrés en 2013, le CépiDC estime⁶ que 57,9 % sont attribuables à quatre grandes catégories de maladies chroniques : les tumeurs (28,8 %), les maladies circulatoires (25,1 %), les maladies respiratoires chroniques (2,0 %) et le diabète (2,1 %).

Maladies chroniques et fragilité

L'association entre maladies chroniques et fragilité a été décrite dès la mise en évidence du phénotype de fragilité. Parmi les 368 participants fragiles de la cohorte princeps CHS, la majorité (67,6%) souffrait en effet de multimorbidité. Ce résultat a été confirmé dans de multiples études en population âgée, y compris en France⁹⁴. Une étude de 2016, sur la base de deux grandes enquêtes nationales (Handicap Santé Ménages (HSM) 2008 et l'Enquête Santé Protection Sociale 2012 (ESPS)), estimait que 36,8 % des fragiles étaient multimorbides parmi les personnes de plus de 55 ans exemptes de difficultés dans les activités de la vie quotidienne.

Une meilleure compréhension des relations entre maladies chroniques et fragilité pourrait permettre d'orienter les actions de prévention vers des déterminants ciblés et/ou des populations à risque. L'association de la fragilité avec certaines pathologies a également été montrée en particulier concernant les maladies cardiaques^{67,68}, les cancers⁹⁵⁻⁹⁷, les maladies respiratoires chroniques^{73,98-100}, le diabète^{101,102} ainsi que certaines maladies chroniques neurodégénératives^{71,72,103}, les maladies rénales chroniques^{104,105}, l'anémie¹⁰⁶ ou encore l'arthrose¹⁰⁷. Ces études mettent en évidence de manière générale une prévalence de fragilité plus élevée chez les personnes souffrant de ces maladies et suggèrent des risques accrus d'événements de santé graves (hospitalisations¹⁰⁸, complications post-chirurgicales^{96,97}, mortalité pathologie-spécifique¹⁰⁹, mortalité toute cause^{95,108,110}) chez les malades fragiles par rapport aux malades non-fragiles.

Les liens entre maladies chroniques et fragilité sont complexes et impliquent probablement des phénomènes inflammatoires et oxydatifs chroniques¹¹¹⁻¹¹⁷, les répercussions fonctionnelles des maladies et les possibles effets iatrogènes de leur traitements⁴⁶. Si les choses sont souvent considérées de manière concomitante, i.e. on documente la présence de la maladie en même temps que la présence de la fragilité, il est probable que l'association entre maladie chronique et fragilité soit modifiée par la prise en compte de l'histoire des maladies chroniques au cours de la vie¹¹⁸.

Dans le 1^{er} axe de ce travail de thèse nous avons donc cherché à évaluer l'influence des maladies chroniques au cours de la vie sur la survenue de la fragilité entre 60 et 75 ans. Parmi les différentes maladies chroniques candidates pour cette analyse, nous avons retenu l'asthme et l'obésité. Ce sont des maladies fréquentes en population générale et dont les répercussions en matière d'autonomie ou de mortalité peuvent être importantes. Elles font de plus l'objet d'axes de recherche dans le cadre de l'Unité Mixte de Recherche 1168 « Vieillesse et maladies chroniques » dans lequel ce travail de thèse a été réalisé.

Concernant l'asthme, il n'existe pas, à notre connaissance, d'études décrivant un lien avec la fragilité chez les plus de 65 ans. Le premier objectif a été d'établir l'existence de cette association, en prenant en compte la complexité de la définition de l'asthme. Cet objectif est le préalable nécessaire à des analyses plus complexes qui prennent en compte l'exposition à long terme des participants. L'association entre obésité et

fragilité est quant à elle mieux connue. Cependant, peu d'études ont pu prendre en compte l'histoire de la maladie au cours de la vie et analyser son impact sur le risque de fragilité.

4.2) Méthodes

Les maladies chroniques surviennent généralement en milieu de vie. L'évaluation de leurs répercussions sur la santé des seniors nécessite de pouvoir prendre en compte l'histoire de la maladie au cours de la vie, en termes d'ancienneté, de sévérité, de prise en charge, voire de résolution. Grâce à un suivi continu depuis plus de 26 ans, les données de la cohorte GAZEL (GAZ et Électricité de France) nous ont permis d'intégrer certaines de ces informations dans l'analyse des relations entre maladies chroniques et fragilité. Le protocole et les éléments de méthodologie communs aux analyses sur l'asthme et l'obésité sont présentés ci-après. Les spécificités méthodologiques, résultats et discussions propres aux travaux sur l'asthme et l'obésité, font suite.

La cohorte GAZEL

La cohorte GAZEL a été mise en place en 1989, sous la responsabilité du professeur Marcel Goldberg, dans le cadre d'un partenariat entre l'Inserm (Institut National des Statistiques et de la Recherche Médicale) et Electricité de France & Gaz de France (EDF-GDF), soutenu à partir de 1992 par la Caisse Centrale d'Activités Sociales du personnel des industries électrique et gazière et les Caisses Mutuelles Complémentaires et d'Action Sociale.

Au total, 20 625 participants, soit 44,2% des employés d'EDF-GDF, ont accepté de participer et de répondre à des évaluations annuelles par auto-questionnaire¹¹⁹. Les informations recueillies par questionnaires ont été complétées d'informations recueillies auprès de la médecine du travail de l'entreprise et des bases de données médico-administratives (CépiCD / Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (SNIIR-AM)). Des registres des cas de cancers et des cas de maladies cardio-vasculaires, validés par un comité d'experts^{120,121}, ont été constitués. Des mesures biologiques issues de prélèvements sanguins sont également disponibles pour un sous-groupe de la cohorte. Ce travail de thèse utilise les questionnaires de 1989 à 2015 ainsi que les données des registres des cancers et maladies cardio-vasculaires.

En 2015, 18 413 (89%) participants étaient encore vivants et 13 203 (72%) ont retourné un questionnaire. En comparant les réponses au questionnaire de 1990 (1^{ère} évaluation possible de l'asthme et de l'IMC) participants selon qu'ils sont répondants en 2015, non-répondants ou décédés, on n'observe pas de différence significative des proportions d'asthmatiques ($p = 0,21$). On constate par contre que la proportion de personnes obèses est significativement plus basse dans le groupe des répondants ($p < 0,001$) par rapport

aux autres groupes de personnes.

Définition du phénotype de fragilité dans la cohorte

Les cinq critères du phénotype de fragilité (faiblesse musculaire, lenteur de la marche, bas niveau d'activité physique, fatigue et amaigrissement involontaire) ont été évalués en 2015 à partir des réponses aux auto-questionnaires. L'amaigrissement involontaire et la fatigue ont été évalués conformément à la définition originale de Fried et al. En revanche, les trois autres critères ont été adaptés aux données disponibles dans la cohorte GAZEL.

- L'amaigrissement involontaire a été défini comme une perte de poids rapportée supérieure ou égale à 4,5 kg ou supérieure ou égale à 5% du poids total (*"Avez-vous involontairement perdu du poids durant les 12 derniers mois, en dehors d'un régime alimentaire ?"* et *"Si oui, combien de kilos avez-vous perdu ?"*).
- La fatigue a été évaluée à partir des réponses à l'échelle CES-D¹²². Les participants qui répondaient *"assez souvent"* ou *"fréquemment, tout le temps"* aux propositions *"j'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort"* ou *"j'ai manqué d'entrain"* validaient le critère de fatigue.
- La faiblesse musculaire et la lenteur de la marche ont été évaluées à partir de quatre questions issues du questionnaire Handicap - Incapacité - Dépendance de la DREES. La faiblesse musculaire est définie par une difficulté rapportée dans au moins une des activités suivantes : *"porter un sac de 5 kg, comme un gros sac de provisions, sans aide"* et *"vous baisser, vous agenouiller sans aide"*. La lenteur de la marche est définie par une difficulté rapportée à *"marcher 500 m sans aide"* et/ou à *"monter ou descendre une douzaine de marches, sans aide"*.
- Le niveau d'activité physique a été évalué à partir des questions suivantes : *"Au cours d'une semaine habituelle, combien y a-t-il de jours où vous effectuez un trajet d'au moins 10 min à pied ?"*, *"Au cours d'une semaine habituelle, combien y a-t-il de jours où vous effectuez un trajet d'au moins 10 min à vélo ?"* et *"Au cours d'une semaine habituelle, combien de jours faites-vous du sport (jogging, fitness, natation, VTT, etc.) pendant au moins 10 min de façon continue ?"*. Nous avons considéré que les participants qui ne pratiquaient ni vélo ni autre sport et qui rapportaient moins de cinq jours de marche par semaine avaient un bas niveau d'activité physique.

Le statut de fragilité était fonction du nombre de critères de fragilité. Les participants fragiles avaient trois critères ou plus, les pré-fragiles un ou deux et les robustes aucun. En cas de données manquantes sur un ou plus des cinq critères, les participants étaient inclus dans l'analyse si les données disponibles permettaient d'établir le statut fragile ou pré-fragile (pré-fragile si un critère déficitaire et un critère manquant, fragile si trois critères déficitaires). Les sujets pour lesquels le statut demeurait incertain au regard

des données disponibles ont été exclus.

Autres variables

Les analyses ont pris en compte les caractéristiques sociodémographiques et de santé des participants :

- Le niveau d'étude, évalué à l'inclusion dans la cohorte et actualisé au cours du suivi. Il a été catégorisé en "inférieur au baccalauréat", "baccalauréat" (référence) et "université et plus", en retenant la plus haute formation déclarée.
- Le statut marital, évalué tous les ans. Il a été catégorisé en "marié / pacsé" (référence) ou non suivant la déclaration en 2015.
- Le statut tabagique en 2015, catégorisé en "non-fumeur" (référence), "fumeur" et "ancien fumeur". Il a été déterminé à partir des déclarations annuelles de consommation depuis 1989.
- La présence d'un diabète, de douleurs ostéo-articulaires ou de problèmes psychologiques de type déprime, stress ou anxiété a été évaluée à partir des déclarations annuelles. On considère la pathologie présente si le participant l'a rapportée au moins une fois au cours des trois années 2013, 2014 et 2015. La présence d'un cancer ou d'une maladie cardio-vasculaire a été évaluée à partir des registres idoines^{120,121}.
- La consommation d'alcool a été évaluée à l'inclusion, puis tous les ans à partir de 1992. À partir de la fréquence hebdomadaire de consommation d'alcool, quatre catégories de consommation ont été définies chaque année, sur la base des seuils définis par l'OMS¹²³ : abstinent, consommation légère, moyenne ou forte. La consommation d'alcool en 2015 et les données annuelles de consommation ont été intégrées dans une variable à trois catégories : abstinent ou petit consommateur, moyen ou gros consommateur en 2015, ancien moyen ou gros consommateur.

Données et éthique

L'ensemble des analyses ont été réalisées sur le logiciel R, et après obtention des avis réglementaires et éthiques requis (Comité National Information et Libertés [CNIL], Conseil National de l'Ordre des Médecins [CNOM], Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé [CCNESVS], comité scientifique de GAZEL). Un communiqué d'information sur la fragilité à destination des participants a été diffusé à deux reprises dans le journal de la cohorte.

4.3) Association entre asthme et fragilité

Introduction

Les maladies chroniques respiratoires ont été décrites comme des maladies pertinentes, de par leur forte prévalence en population générale, leurs répercussions en terme de santé et leurs co-occurrence avec d'autres maladies chroniques, pour mieux comprendre l'efficacité des politiques de préventions et de prise en charge précoces des maladies chroniques sur le vieillissement en bonne santé des populations¹²⁴. Cependant, le lien entre maladies chroniques respiratoires et fragilité reste pour le moment peu étudié. Les études disponibles^{73,99,110,125} évaluent le plus souvent les maladies respiratoires dans leur ensemble, sans distinction entre les différentes maladies respiratoires, à l'exception de quelques études portant, le plus souvent, spécifiquement sur la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

La BPCO est une des deux maladies chroniques respiratoires les plus fréquentes en population générale avec l'asthme. La BPCO se caractérise par une obstruction progressive des bronches peu réversible et responsable d'une gêne respiratoire¹²⁶. L'asthme est une maladie inflammatoire des bronches et se caractérise par une hyperréactivité, associée à des symptômes de sifflements, d'essoufflements, d'oppression thoracique et de toux¹²⁷. D'après les données du *Global Burden of Disease*, toutes deux affectaient près de 572 millions de personnes dans le monde en 2017⁹².

Dans une méta-analyse de 2018, Marengoni et al.⁷³ mettaient en évidence que les personnes BPCO avaient un risque doublé d'être fragiles par rapport aux personnes non BPCO (OR groupé = 1,97 [1,53 – 2,53], I² = 0%). Les personnes fragiles avec BPCO ont également des risques plus élevés de décéder que les personnes non fragiles atteintes de BPCO (respectivement aHR 2,7 [1,07 – 6,94] contre 1,2 [0,69 – 2,21])¹¹⁰. A notre connaissance, seule une étude¹²⁸ a estimé l'association entre fragilité et asthme (aOR 2,04 [2,0 – 2,1]), parmi d'autres pathologies chroniques déclarées, dans une population relativement jeune (81 % de moins de 65 ans). Cette association reste à confirmer en population âgée.

L'évaluation de l'asthme dans les études épidémiologiques est une problématique complexe¹²⁹. Son diagnostic se base sur l'évaluation de symptômes cliniques qui sont considérés comme le meilleur indicateur d'un asthme. Des questionnaires standardisés ont été développés pour permettre leur évaluation à grande échelle. En leur absence, l'évaluation de l'asthme de façon déclarative est soumise à de nombreuses incertitudes.

Nous avons fait l'hypothèse que les asthmatiques pourraient être plus à risque de devenir fragile au cours du vieillissement que les non-asthmatiques. Les données de suivi des 12 345 participants de la cohorte

GAZEL nous ont permis de tester cette hypothèse et de tester la robustesse de l'association à partir de différences définitions de l'asthme.

Méthodes

Population d'étude

L'analyse a porté sur 13 203 (74%) répondants en 2015 de la cohorte GAZEL, ceux ayant un statut de fragilité manquant (n = 858, 6,5%) ont été exclus. Les personnes exclues étaient plus âgées, plus souvent des femmes, vivaient seules, avaient un niveau d'étude plus bas, des consommations d'alcool et de tabac différentes et moins souvent de cancer (voir détails en annexe 1).

Définitions de l'asthme

Plusieurs définitions de l'asthme ont été utilisées pour tester la robustesse des résultats en l'absence de questionnaire d'évaluation de l'asthme validé dans la cohorte GAZEL. Ces définitions sont basées sur l'identification d'un asthme actuel, c'est à dire d'un asthme symptomatique et/ou nécessitant une prise de médicament dans l'année. Elles utilisent d'une part la déclaration de la présence d'un asthme ou de sa médication par les participants, d'autre part des déclarations de symptômes respiratoires. Ces définitions sont complétées par des définitions tirant parti du suivi longitudinal des participants, et par des analyses de sensibilité utilisant notamment les données de remboursement de médicaments par l'Assurance Maladie. La construction de ces définitions et les données sur lesquelles elles reposent sont présentées ci-après et dans le tableau 2.

Chaque année depuis 1989, une liste de maladies est proposée et trois questions permettent aux participants de déclarer la présence d'une de ces maladies (*"Voici une liste de problèmes de santé. Indiquez ceux dont vous souffrez ou avez souffert au cours des 12 derniers mois (qu'il y ait eu ou non un arrêt de travail, qu'il y ait ou non un traitement)"*), de savoir si celles-ci sont nouvelles (*"Parmi les problèmes de santé que vous avez indiqués ci-contre, quels sont les problèmes 'nouveaux' ?"*) et de savoir si un traitement est pris (*"Quels sont les problèmes de santé, nouveaux ou non, pour lesquels vous suivez en ce moment un traitement ?"*). L'asthme figure dans la liste des pathologies proposées depuis 1990. Nous avons utilisé ces informations pour évaluer la présence d'un *asthme actuel en 2015* et la présence d'*au moins une déclaration d'asthme actuel entre 1990 et 2015*.

Nous avons de plus utilisé un ensemble de questions spécifiques des symptômes respiratoires dans

le questionnaire de suivi de l'année 2002. Ce module reprend des items du questionnaire validé de la cohorte Étude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme¹³⁰, en particulier : **32-** "Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois?", **33-** "Vous êtes-vous réveillé(e) avec une sensation de gêne respiratoire, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois?", **34-** "Avez-vous été réveillé(e) par une crise d'essoufflement à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois?", **36-** "Avez-vous eu une crise d'asthme dans les 12 derniers mois?", et **37-** "Prenez-vous actuellement des médicaments pour l'asthme? (y compris produits inhalés, aérosols, comprimés...)". A partir de ces informations concernant les symptômes et la médication, nous avons défini la présence d'un *asthme actuel en 2002*. Les participants ayant répondu oui à au moins une des questions ont été considérés asthmatiques, ceux ayant répondu non à toutes ces questions étaient non asthmatiques.

Nous avons également pris en compte la régularité des déclarations d'asthme actuel à partir de la première déclaration et défini comme *asthme actuel constant* le fait de déclarer un asthme de façon constante au cours du suivi après la première déclaration. Les sujets n'ayant jamais rapporté d'asthme et n'ayant pas déclaré de symptômes d'asthme ni de médication spécifique dans le module de 2002 étaient considérés comme non asthmatiques. Ceux présentant une déclaration inconstante étaient exclus de cette définition pour éviter une erreur de classement.

Ces quatre définitions de l'asthme actuel constituent le cœur de l'analyse. Deux analyses de sensibilité ont été conduites en complément. La première s'intéresse à l'impact du choix précédemment fait d'exclure les participants ayant des déclarations d'asthme inconstantes de la définition de l'asthme actuel constant. Pour tester l'influence de ce choix sur les conclusions, nous avons conduit une analyse de sensibilité en intégrant ces participants au sein du groupe des non asthmatiques. Les participants déclarant un asthme uniquement en 2015 ont quant à eux été intégrés au groupe des asthmatiques. Cette définition est dénommée *définition sensibilité* dans la suite du document.

La seconde analyse de sensibilité vise à exclure les possibles BPCO de la définition de l'asthme actuel en recourant aux données de remboursement de médicaments par l'Assurance Maladie. La BPCO est une maladie respiratoire chronique relativement fréquente en population générale. Certains de ses symptômes peuvent faire penser à la présence d'un asthme et induire un mauvais classement des participants. Pour minimiser cette éventualité nous avons conduit l'analyse de sensibilité suivante. Chez les participants déclarant un asthme actuel en 2015, nous avons recherché la consommation de médicaments employés dans les maladies bronchiques (code R03 de la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique) dans les bases de données administratives de remboursement de médicaments du SNIIR-AM. Les participants n'apparaissant pas dans la base (n = 83) et ceux prenant un traitement évoquant une BPCO (n = 8) ont été exclus. Cette définition est désignée *asthme actuel confirmé par les bases médicaments* dans la suite du document.

Tableau 2 : Synthèse des critères des définitions d'asthme actuel utilisées dans la cohorte GAZEL.

Définition	Données	Asthmatiques	Non Asthmatiques	Participants exclus
Asthme actuel en 2015	Déclaratif année 2015	Rapporte un asthme	Ne rapporte pas asthme	-
Asthme actuel en 2002	Symptômes respiratoires et médication année 2002	Rapporte un symptôme et/ou un traitement	Non à toutes les questions	-
Asthme actuel constant	Déclaratif années 90-2015 + Symptômes respiratoire et médication année 2002	Déclare plusieurs fois un asthme sans interruption	N'a jamais rapporté un asthme et ne rapporte ni symptômes ni médication en 2002	Déclarations inconstantes ou uniquement en 2015
Au moins une déclaration d'asthme actuel entre 1990 et 2015	Déclaratif années 90-2015	Rapporte un asthme à un moment du suivi	Ne rapport jamais d'asthme	-
Analyse de sensibilité chez les participants ayant des déclarations constantes	Déclaratif années 90-2015 + Symptômes respiratoire et médication année 2002	Déclare un asthme sans interruption	N'a jamais rapporté un asthme et ne rapporte ni symptômes ni médication en 2002 + déclaration inconstante d'un asthme.	-
Analyse de sensibilité à partir des bases de données	Déclaratif année 2015 + Base de données médicaments SNIIRAM	Rapporte un asthme + médication R03 concernant un asthme	Ne rapporte pas un asthme	Asthme déclaré en 2015 mais n'apparaît pas dans la base du SNIIRAM ou prend une médication propre à la BPCO

Analyses

Nous avons utilisé des régressions multinomiales multivariées pour évaluer l'association entre le statut fragile en 2015 et l'asthme selon ces différentes définitions.

Comme l'IMC pouvait modifier l'association entre ces deux variables¹³¹, nous avons tout d'abord testé l'interaction entre catégories d'IMC (normal : 18,5 jusqu'à moins de 25 kg/m², surpoids : 25 kg/m² jusqu'à moins de 30 kg/m² et obèse à partir de 30 kg/m²) et asthme dans la fragilité. Les 128 (1,0%) participants ayant un IMC inférieur à 18,5 kg/m² ont été exclus de cette analyse préalable, leur effectif ne permettant pas de garantir une puissance convenable pour cette catégorie. L'interaction de l'IMC sur l'association entre asthme et statut de fragilité était non significative pour toutes les définitions de l'asthme retenues (p-values > 0,10) (la prévalence de fragilité selon le statut asthmatique et la catégorie d'IMC est présentée dans l'annexe 2). Nous avons par conséquent inclus l'IMC dans la liste des variables d'ajustement.

Les modèles étaient dans un premier temps ajustés sur l'âge, le sexe, l'IMC, le niveau de diplôme, le statut marital et le statut tabagique. Ils ont par la suite été également ajustés sur la présence de comorbidités (diabète, douleurs articulaires, cancer, maladies cardiovasculaires et difficultés psychologiques).

Résultats

Population

Parmi les 12 345 participants inclus, le suivi est en moyenne de $24 \pm 4,1$ ans. Les caractéristiques des participants sont résumées dans le tableau 3. La population d'étude est principalement masculine (74%) et composée de personnes vivant en couple (82%). L'âge moyen est de $69,8 \pm 3,5$ ans et l'IMC moyen de $26,1 \pm 3,9$ kg/m², 49% d'entre eux sont d'anciens fumeurs. Les plaintes les plus fréquemment rapportées sont les douleurs articulaires (43%). Selon les critères de Fried et al., 706 (6%) peuvent être considérés comme fragiles, 4 258 (34%) pré-fragiles et 7 381 (60%) robustes.

Prévalence de l'asthme et associations avec la fragilité

La prévalence de l'asthme dans la population d'étude est rapportée dans le tableau 3. En 2015, 3% (372) des participants déclarent un asthme tandis que 9% (1 165) l'ont rapporté au moins une fois au cours du suivi. On constate que 1,6% (103) le font de manière constante et que 18% (1 456) des participants déclarent des symptômes ou un traitement pour l'asthme en 2002 (voir détail des symptômes en annexe 3).

Quelle que soit la définition de l'asthme retenue, on observe systématiquement une plus grande proportion de fragiles chez les participants asthmatiques comparée aux participants non-asthmatiques (voir figure 5). Les caractéristiques des participants en fonction de leur statut de fragilité et de déclaration d'un

asthme actuel en 2015 sont présentées en annexe 4.

Ces résultats ont été confirmés à l'aide de modèles multivariés (voir tableau 4). On observe des associations positives et significatives entre la présence d'un asthme actuel et le statut fragile. Cette association est plus forte lorsque l'on retient la définition la plus restrictive de l'asthme actuel (aOR 3,67 [1,70 – 7,93] en cas de déclarations constantes). Inversement, l'association la plus faible est retrouvée avec la définition la plus large de l'asthme actuel (aOR 1,50 [1,15 – 1,98], au moins une déclaration au cours du suivi). L'asthme actuel déclaré en 2015 présente une association similaire à l'asthme actuel sur la base de symptômes ou d'une médication évaluée en 2002 (respectivement aOR 2,19 [1,44 – 3,34] et 2,24 [1,73 – 2,90]). Les définitions utilisées en analyse de sensibilité ne modifient pas les conclusions.

On observe également des associations positives entre asthme actuel et pré-fragilité. Elles sont du même ordre de grandeur entre les différentes définitions, cependant seule la définition de l'asthme actuel basée sur les symptômes/médication se révèle significative (aOR 1,46 [1,26 – 1,68]).

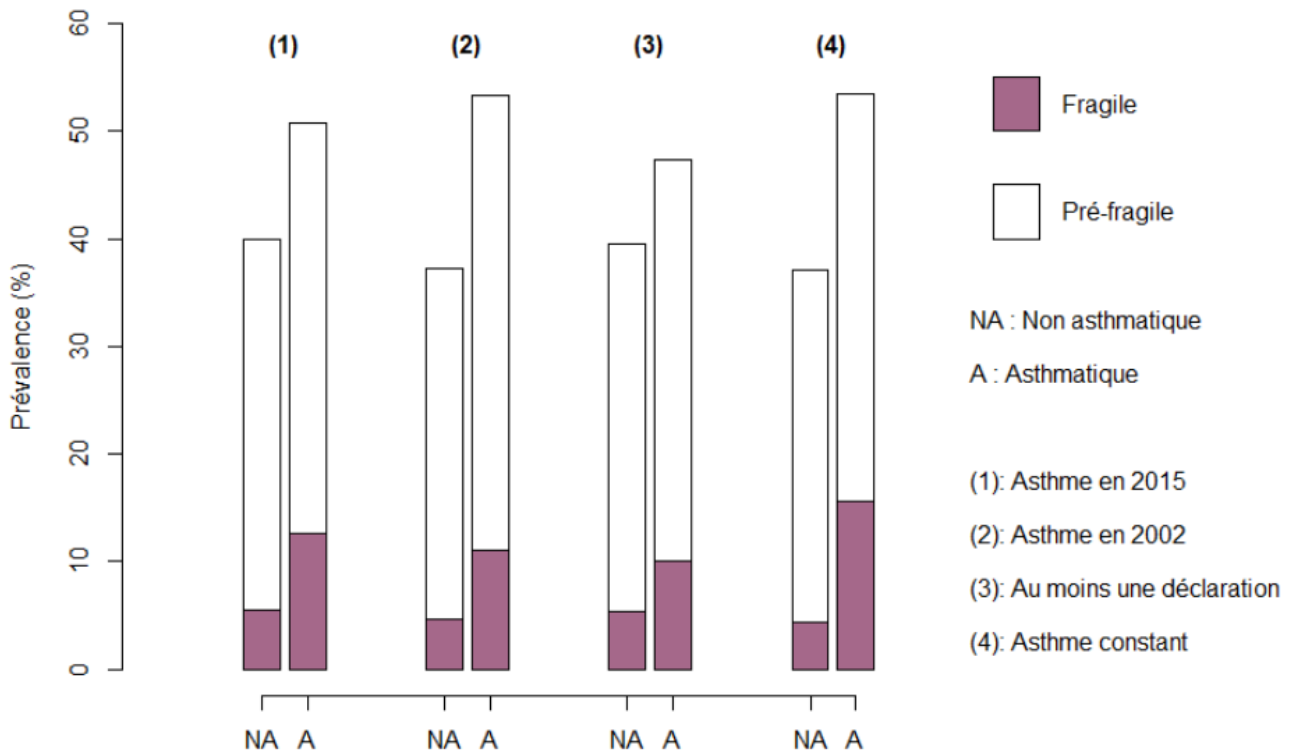


Figure 5 : Prévalence de la fragilité et pré-fragilité en fonction du statut asthmatique selon la définition d'asthme considérée dans la cohorte GAZEL.

Tableau 3 : Caractéristiques en 2015 des participants de GAZEL inclus dans l'analyse (n = 12 345), en fonction de leur statut asthmatique en 2015

	Tous les participants (n= 12 345)	Participants sans asthme actuel en 2015 (n= 11 973)	Participants ayant un asthme actuel en 2015 (n= 372)
Age, en années, moyenne ± écart-type	69,8 (± 3,5)	69,8 (± 3,5)	69,8 (± 3,5)
Sexe, n (%)			
Femme	3 238 (26)	3 116 (26)	122 (33)
Statut marital, n (%)			
Non marié / pacsé	2 186 (18)	2 114 (18)	72 (20)
Niveau de diplôme, n (%)			
< Baccalauréat	2 412 (20)	2 344 (20)	68 (19)
Baccalauréat	7 156 (59)	6 940 (59)	216 (60)
Université et autre	2 564 (21)	2 485 (21)	79 (22)
Indice de Masse Corporelle, kg/m ² ,moyenne ± écart-type	26,1 ± 3,9	26,1 ± 3,8	26,9 ± 4,9
Obèse (IMC ≥ 30kg/m ²), n (%)	1 702 (14)	1 616 (14)	86 (23)
Consommation de tabac, n (%)			
Non-fumeur	4 617 (44)	4 475 (44)	142 (46)
Fumeur	778 (7)	755 (7)	23 (7)
Ancien fumeur	5 113 (49)	4 966 (49)	147 (47)
Fragilité, n (%)			
Robuste	7 381 (60)	7 198 (60)	183 (49)
Pré-fragile	4 258 (34)	4 116 (34)	142 (38)
Fragile	706 (6)	659 (6)	47 (13)
Asthme actuel, n (%)			
En 2015	372 (3)	-	-
En 2002	1 456 (18)	1 241	215
Constant	103 (1.6)	0	103
Au moins une déclaration entre 1990 et 2015	1 165 (9)	793	372

Définition de sensibilité à partir des bases de données médicament	281 (2,3)	0	281
Définition de sensibilité chez les participants ayant des déclarations constantes	154 (1,3)	0	154
Santé mentale, n (%)			
Déprimé, stressé, anxieux	2 400 (19)	2 293 (19)	107 (29)
Maladies chroniques, n (%)			
Maladies cardiovasculaires	853 (7)	832 (7)	21 (6)
Diabètes	1 385 (11)	1 329 (11)	56 (15)
Douleurs articulaires	5 305 (43)	5 113 (43)	192 (52)
Cancer	1 530 (13)	1 477 (13)	53 (15)

Tableau 4 : Association entre asthme et fragilité selon la définition de l'asthme retenue

Définition de l'asthme	N	OR pré-fragilité [95%CI]	n	OR fragilité [95%CI]
Asthme actuel en 2015	M1 11 639	1,36 [1,09-1,70]	8 087	2,81 [2,02-3,90]
	M2 9 406	1,33 [1,03-1,72]	6 561	2,47 [1,66-3,68]
	M3 9 303	1,26 [0,97-1,64]	6 493	2,19 [1,44-3,34]
Asthme actuel en 2002	M1 7 552	1,74 [1,54-1,96]	5 262	3,21 [2,61-3,95]
	M2 6 204	1,62 [1,41-1,86]	4 335	2,81 [2,20-3,59]
	M3 6 139	1,46 [1,26-1,68]	4 293	2,24 [1,73-2,90]
Asthme constant	M1 6 018	1,56 [1,02-2,39]	4 239	4,73 [2,65-8,43]
	M2 4 971	1,55 [0,94-2,55]	3 511	3,98 [1,92-8,25]
	M3 4 924	1,47 [0,89-2,44]	3 481	3,67 [1,70-7,93]
Au moins une déclaration d'asthme	M1 11 639	1,26 [1,10 – 1,43]	8 087	2,19 [1,77 – 2,72]
	M2 9 406	1,17 [1,01 – 1,36]	6 561	1,78 [1,37 – 2,31]
	M3 9 303	1,09 [0,93 – 1,27]	6 493	1,50 [1,15 – 1,98]
Asthme confirmé par les bases médicaments	M1 11 558	1,32 [1,02 – 1,71]	8 033	2,91 [2,01 – 4,22]

	M2	9 343	1,26 [0,94 – 1,70]	6 520	2,45 [1,56 – 3,85]
	M3	9 240	1,15 [0,85 – 1,55]	6 452	2,00 [1,24 – 3,22]
Analyse de sensibilité	M1	11 639	1,30 [0,92-1,84]	8 087	2,95 [1,81-4,81]
	M2	9 406	1,37 [0,92-2,04]	6 561	2,54 [1,38-4,67]
	M3	9 303	1,31 [0,87-1,97]	6 493	2,37 [1,24-4,51]

Résultats exprimés en rapport de cotes (OR) et intervalle de confiance à 95 % (95%CI) avec pour l'état robuste comme référence.

Modèle 1 (M1) : non ajusté

Modèle 2 (M2) : ajusté sur le sexe, l'âge (continu), l'IMC (continu), le niveau de diplôme, le statut marital, la consommation de tabac ;

Modèle 3 (M3): ajusté également sur le diabète, les douleurs articulaires, le cancer, les maladies cardiaques et la santé mentale.

Discussion

Dans cette étude, nous avons évalué l'association entre l'asthme et la fragilité en utilisant quatre définitions de l'asthme chez 12 345 adultes de la cohorte GAZEL vivant à domicile. Les participants souffrant d'asthme actuel présentaient un risque accru de fragilité par rapport à ceux indemnes d'asthme, quelle que soit la définition de l'asthme retenue. La pré-fragilité était également plus fréquente chez les participants souffrant d'asthme actuel.

Le suivi des participants sur 26 ans a permis de retracer les déclarations d'asthme de nombreux participants pendant une grande partie de leur vie adulte, bien que nous ne disposions pas d'informations sur l'asthme dans l'enfance. La prévalence de l'asthme actuel rapportée dans notre étude est proche de celles décrites dans une revue de Sears et al.¹²⁹, de l'ordre de 2 à 4 %, elle est cependant plus faible que celle de 6 % rapportée récemment en France en 2018¹³².

Cependant la définition de l'asthme actuel n'était pas basée sur un ensemble de questions validées, ce qui a probablement favorisé la survenue de biais de classement des participants¹³³ et conduit à une sous-évaluation¹³⁴ de la prévalence réelle de l'asthme actuel. Mais il est intéressant de noter que 98% des participants qui ont déclaré avoir de l'asthme en 2002 ont également déclaré avoir eu des symptômes d'asthme ou avoir pris des médicaments la même année, ce qui suggère une certaine fiabilité des déclarations annuelles d'asthme. L'utilisation de définitions différentes, conduisant à des analyses effectuées sur des échantillons de taille différente, soulève la question du biais de sélection. Les associations que nous avons trouvées étaient proches de celles de la seule autre étude qui, à notre connaissance, a évalué cette association dans une population plus jeune¹²⁸. Les associations sont également de même ordre que celles précédemment observées dans les associations entre BPCO et fragilité⁷³.

L'association la plus importante est observée pour la définition '*asthme actuel constant*', qui est une définition restrictive, et qui propose des groupes probablement fortement contrastés car les personnes considérées asthmatiques souffrent probablement de formes plus sévères d'asthme. De plus, cette définition exclut les participants pour lesquels l'asthme courant constant ne peut être confirmé sans aucun doute. C'est ce qui a conduit à proposer une analyse de sensibilité qui inclut les participants présentant une incertitude en tant que 'non-asthmatique' (bien qu'ils puissent être asthmatiques¹³³). On notera que, bien que l'association soit plus faible dans ce cas, elle reste significative. L'association la plus faible a été trouvée avec la définition la plus simple ("au moins une déclaration"). Celle-ci considère les participants comme asthmatiques s'ils ont déclaré un asthme actuel au moins une fois à n'importe quel moment du suivi. En dehors d'éventuelles erreurs de classement entre asthmatiques et non-asthmatiques, cette large définition réunissait probablement des participants présentant des caractéristiques, cliniques ou physiologiques, d'asthme hétérogènes.

Plusieurs marqueurs inflammatoires ont été identifiés chez les personnes fragiles¹³⁵, dont beaucoup peuvent également être trouvés chez les personnes souffrant d'asthme ou de BPCO¹³⁶. L'asthme peut également interagir avec d'autres maladies chroniques également associées à la fragilité. La plus fréquente dans la population générale est l'obésité¹³¹, bien que les mécanismes exacts les reliant restent incertains¹³⁷. Pour s'assurer que l'association entre fragilité et asthme n'était pas modifiée par le statut d'obésité, l'effet potentiel de l'IMC sur l'association entre asthme et fragilité a été étudié en amont. Aucune interaction significative n'a été observée ce qui peut être lié aux faibles effectifs par catégories et à la faible puissance du test. Des analyses stratifiées demeurent une piste de réflexion future.

Si un lien semble exister entre asthme et fragilité, il aurait été intéressant de pouvoir évaluer la temporalité de celui-ci. Compte tenu de l'existence dans la cohorte GAZEL d'une seule évaluation de la fragilité en 2015, cette temporalité n'a pas pu être appréhendée. De manière générale, il reste pour le moment difficile de pouvoir bénéficier d'un recul de données important sur le statut fragilité, d'une part car le concept et sa mesure sont relativement récents et d'autre part car, étant issu de la gériatrie, il n'est pas mesuré dans des populations plus jeunes.

Comparées aux personnes asthmatiques robustes, on s'attend à ce que les personnes asthmatiques fragiles présentent des risques accrus de décès ou de dégradation de leur santé du fait de leur statut de fragilité. Il serait intéressant de savoir si les personnes asthmatiques fragiles présentent par ailleurs un moins bon contrôle de l'asthme et globalement une moins bonne qualité de vie. Des éléments de réponse pourraient être apportés dans le cadre du suivi longitudinal de la cohorte GAZEL. À terme, des études cliniques seraient nécessaires pour pouvoir évaluer la place du repérage de la fragilité dans la prise en charge des patients asthmatiques.

4.4) Association entre obésité et fragilité

Introduction

La perte de poids fait partie de plusieurs définitions de la fragilité²⁴, ce qui pourrait laisser penser que la fragilité ne concerne pas les personnes en surpoids. La surcharge pondérale est parfois même considérée comme une forme de réserve physiologique supplémentaire chez le sujet âgé. Pourtant, il a été montré que le surpoids et l'obésité étaient associés à la fragilité¹³⁸⁻¹⁴⁵, et que l'obésité pouvait constituer un facteur de risque de fragilité incidente chez les personnes âgées¹⁴⁶⁻¹⁴⁹.

Ce lien entre fragilité et obésité constitue un enjeu majeur car l'obésité atteint des proportions épidémiques dans les pays industrialisés. En France métropolitaine, elle concernait plus de 15 % des 30-69 ans en 2013¹⁵⁰. Elle est un facteur de risque de nombreuses maladies chroniques telles que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires¹⁵¹, l'arthrose¹⁵² ainsi que plusieurs types de cancer¹⁵³. L'obésité contribue également à instaurer une inflammation chronique¹⁵⁴ ainsi que des modifications durables des tissus cardiaques, musculaires et articulaires¹⁵⁵. La forte augmentation de la prévalence de l'obésité en France (+76 % entre 1997 et 2012 selon l'enquête Obésité Épidémiologie (ObÉpi)¹⁵⁶), pourrait conduire à une augmentation des besoins médicaux des personnes âgées dans un futur proche.

L'obésité est une maladie chronique dont les effets à long terme sur l'organisme pourraient dépendre de la période de début et/ou de la durée d'exposition. Les approches en vie entière permettent une meilleure description et compréhension de ces expositions. Ces approches, initialement développées en sociologie au début des années 60¹⁵⁷, permettent d'évaluer les effets à long terme, sur la santé ou le risque de maladies, des expositions physiques ou sociales pendant la gestation, l'enfance, l'adolescence, la vie adulte et les âges plus avancés¹⁵⁸. Elles ont également été utilisées pour étudier le rôle de certains déterminants dans l'enfance sur la survenue de cancer à l'âge adulte¹⁵⁹ ou sur la survenue de maladies cardiovasculaires¹⁶⁰. Plusieurs études ont utilisé ce type d'approches pour évaluer le lien entre l'IMC à différents moments de la vie et la fragilité aux âges plus avancés¹⁶¹⁻¹⁶⁴ (tableau 5).

Strandberg et al., dans une publication de 2012¹⁶³, utilisent les données de suivi de 1125 hommes de catégories socio-professionnelles élevées inclus dans la cohorte *Helsinki Businessmen Study* (HBS)¹⁶⁵. L'IMC a été évalué à trois moments de la vie. En 1974, l'IMC est mesuré alors que les participants ont en moyenne 47 ans et il est également demandé aux participants de se remémorer leur poids à 25 ans. En 2000 (âge moyen 74 ans), un questionnaire documente de façon déclarative l'IMC et la fragilité sur la base du phénotype de fragilité de Fried et al.. L'évaluation du phénotype de fragilité comporte des adaptations par rapport à la définition originale, notamment parce que seuls 4 des 5 critères de fragilité sont évalués (la vitesse de marche n'est pas évaluée). Le critère "amaigrissement" est évalué par deux items : avoir un IMC inférieur à 21

kg/m² en 2000 ou avoir une variation de poids supérieure ou égale à 5% entre 1974 et 2000. Les résultats de cette étude montrent un risque accru de fragilité chez les personnes ayant pris du poids entre leurs 25 ans et le milieu de la vie.

Stenholm et al.¹⁶², en 2014, évaluent le lien entre IMC au milieu de la vie et fragilité aux âges plus avancés. Ils utilisent les données du *Mini-Finland Health Examination Survey*, qui leur permet d'avoir le statut pondéral ainsi que le statut de fragilité chez 1 122 participants alors âgés de 30 à 75 ans en 1978. En 2000, ces participants répondent de nouveau à un questionnaire, ce qui permet de mettre à jour leur statut de fragilité. Stenholm et al. constatent que les personnes obèses à l'inclusion ont un risque plus élevé d'être fragile en 2000 par rapport aux personnes d'IMC normaux (OR ~5).

Mezuk et al.¹⁶¹, en 2015, utilisent les données de la *Health and Retirement Study*. De 2004 à 2012, 10 827 participants d'âge moyen 65 ans à l'inclusion sont suivis par questionnaire. L'IMC est défini tous les deux ans, ce qui leur a permis de modéliser les trajectoires pondérales à partir de ces cinq évaluations. Ils identifient quatre trajectoires ("gain de poids", "perte de poids", "surpoids constant", "obésité constante" représentant respectivement 1,4%, 1,7%, 90,1% et 6,8% des trajectoires) à partir d'un modèle mixte de croissance ("*Growth mixture modeling*"). La fragilité est définie selon l'indice de fragilité de Rockwood au dernier point de suivi en 2012, à partir de 30 variables. Ils mettent en évidence que ces trajectoires d'évolutions du poids chez les personnes de 65 ans et plus sont associées avec la fragilité. Cette association est plus forte pour la trajectoire de "gain de poids" (OR 3,61 [2,39 – 5,46], trajectoire de référence "surpoids constant").

Haapanen et al.¹⁶⁴, en 2019, analysent chez 475 hommes et 603 femmes âgés (âge moyen 71 ans) de la *Helsinki Birth Cohort Study* le lien entre l'évolution du poids de la naissance jusqu'à 12 ans et le phénotype de fragilité. S'ils n'observent pas d'associations significatives avec l'IMC à chacun de ces âges, ils constatent que les hommes dont l'IMC augmente le plus fortement entre 2 et 11 ans ont des risques accrus d'être fragile une fois plus âgés (RR 2,36 [1,21 – 4,63]), même lorsque l'IMC aux âges avancés est pris en compte par le modèle. Cette observation n'est pas faite chez les femmes. Cette étude est la première qui met en évidence l'influence des trajectoires de poids depuis l'enfance sur le risque de fragilité aux âges plus avancés mais également l'existence de différences hommes/femmes dans cette association.

Globalement, les résultats de ces études laissent entrevoir les effets à long terme de l'obésité et suggèrent des différences selon la trajectoire de poids au cours de notre vie. Cependant, des zones d'ombres subsistent dans notre compréhension de l'association entre la fragilité aux âges avancés et l'évolution du poids au cours de la vie. D'une part parce que la description des processus à long terme nécessite des mesures répétées sur des décennies, rarement disponibles dans les études épidémiologiques, d'autre part parce que les différences entre hommes et femmes restent peu explorées. Pourtant, hommes et femmes

présentent des différences en matière d'obésité, en partie attribuées à l'influence des hormones sexuelles sur le métabolisme des lipides et la répartition des graisses¹⁶⁶. Ces différences d'expositions pourraient conduire à des associations liées au genre et nécessiter des analyses effectuées séparément chez les hommes et les femmes.

Pour répondre à ces questions, nous avons utilisé les données de suivi de plus de 11 000 participants suivis annuellement pendant plus de 25 ans. Nous avons évalué, chez les hommes et chez les femmes, la relation entre l'histoire pondérale à l'âge adulte et la fragilité aux âges plus avancés. Trois approches différentes ont été utilisées. La première évalue l'effet de la durée d'exposition à une surcharge pondérale à partir de la durée d'obésité. La seconde, recherche un effet rémanent de l'obésité chez les personnes anciennement obèses. Enfin, la troisième approche s'appuie sur des trajectoires d'IMC au cours de la vie adulte.

Tableau 5 : Synthèse des études évaluant le lien entre évolution de l'IMC au cours de la vie et la fragilité chez le sujet âgé

Article	Population	Mesure de la fragilité	Mesure de l'IMC	Analyse principale	Résultats
Strandberg et al., 2012	1 125 hommes, catégorie socio-professionnelle +, <i>Helsinki Businessmen Study</i> , suivi en 1974 et 2000, âge moyen 74 ans en 2000.	Phénotype de fragilité, évaluation par questionnaire en 2000, sur 4 critères (pas de critère lenteur). Le critère « perte de poids » est évalué par : IMC en 2000 inférieur à 21kg/m ² et/ou une diminution de 5% ou + des IMC entre 1974 et 2000.	Trois points de mesures: (1) En 1974 : mesure du poids et de la taille. (2) En 1974 : rappel du poids à 25 ans. (3) En 2000 poids rapporté par questionnaire.	(1) Association entre fragilité et chacun des points de mesure d'IMC. (2) Association entre fragilité et variation d'IMC entre les différents points	Les hommes en surpoids (2,06 [1,21 – 3,52]) ou obèses (5,41 [1,94 – 15,1]) en 1974 ont des risques majorés d'être fragile en 2000. Les IMC à 25 ans sont similaires chez les personnes robustes, pré-fragiles et fragiles en 2000. Ceux ayant pris du poids entre leurs 25 ans et le questionnaire de 1974, ont des risques majorés d'être fragile en 2000.
Stenholm et al., 2014	1 122 Finlandais, <i>Mini-Finland Health Examination Survey</i> , suivi en 1978 et 2000, âgés de 30 à 75 ans en 1978.	Phénotype de fragilité, évaluation par mesures cliniques en 2000.	Poids et tailles mesurés en 1978 et 2000.	Association entre IMC en 1978 et fragilité en 2000	Les personnes en surpoids (2,49 [1,22 – 5,06]) ou obèses (5,02 [1,89 – 13,33]) en 1978 ont des risques majorés d'être fragiles en 2000.
Mezuk et al., 2015	10 827 Américains de la <i>Health and Retirement Study</i> , suivis tous les deux ans de 2004 à 2012, âge moyen de 65 ans en 2004.	Indice de fragilité de Rockwood par questionnaire, évalué en 2012, fragiles définis par un seuil > 0,25.	IMC rapporté bisannuel entre 2004 et 2012.	Définition de trajectoires d'IMC et de leur association avec l'état fragile.	Quatre trajectoires d'IMC sont identifiées. Les trajectoires « gain de poids » (3,61 [2,39 – 5,46]), « perte de poids » (2,81 [1,84 – 4,30]), et « obésité constante » (2,72 [2,06 – 3,58]) sont associés à l'état fragile par rapport à la trajectoire « surpoids constant ».
Haapanen et al, 2019	475 hommes et 603 femmes de la <i>Helsinki Birth Cohort</i>	Phénotype de fragilité, évaluation par mesures	Les mesures à 1, 2, 7 et 11 ans sont	(1) Associations entre IMC aux âges pédiatriques	Pas d'associations significatives.

<p><i>study</i>, nés entre 1934 et 1944 et suivis régulièrement jusqu'à leurs 12 ans puis entre 2001 et 2004 et entre 2011 et 2013.</p>	<p>cliniques en 2011-2013.</p>	<p>utilisées pour caractériser l'IMC durant l'enfance.</p> <p>Mesure du poids en 2011-2013.</p>	<p>et fragilité aux âges plus avancés</p> <p>(2) Association entre évolution de l'IMC aux âges pédiatriques et fragilité aux âges plus avancés</p>	<p>Les hommes ayant connu la plus grande variation d'IMC durant leur enfance ont des risques majorés d'être fragiles une fois plus âgés (2,36 [1,21 – 4,63]) par rapport à ceux ayant un IMC stable.</p>
---	--------------------------------	---	--	--

Méthodes

Population d'étude

Parmi les 13 203 (74%) répondants en 2015, ceux ayant un statut de fragilité manquant ($n = 858$, 6,5%) ou leur IMC manquant ($n = 496$, 3,8%) ont été exclus des analyses. De plus, les participants en sous-poids en 2015 ($n = 125$) ont été exclus des analyses car trop peu nombreux pour être analysés indépendamment et a priori trop différents des personnes de poids normal pour être incluses dans ce groupe¹³⁹. Les participants exclus des analyses étaient plus souvent des femmes, vivaient seuls, avaient un plus bas niveau d'études, des consommations de tabac plus élevées et étaient plus souvent abstinents ou faibles consommateurs d'alcool (voir annexe 5).

Définition du surpoids et de l'obésité

Le poids et la taille sont déclarés par les participants tous les ans depuis 1990. L'IMC est calculé en divisant le poids (en kilogrammes) par la taille (en mètre) au carré. La taille médiane a été utilisée pour minimiser les conséquences des erreurs de déclarations ponctuelles. Les catégories d'IMC sont celles retenues par l'OMS (sous-poids: $< 18,5 \text{ kg/m}^2$; normal: de $18,5 \text{ kg/m}^2$ à moins de 25 kg/m^2 ; surpoids: de 25 kg/m^2 jusqu'à moins de 30 kg/m^2 et obésité à partir de 30 kg/m^2).

Durée d'obésité

La durée d'obésité est exprimée en années, elle correspond au nombre d'années où les informations du questionnaire ont permis de classer un sujet comme obèse. Sur les 26 questionnaires de suivi où le poids était demandé, 6 524 (55%) participants ont au moins une donnée manquante à un de ces questionnaires. La majorité d'entre eux (42%) ne présente qu'une seule donnée manquante sur l'ensemble du suivi.

Nous avons donc imputé les valeurs manquantes pour minimiser les risques liés à la perte de puissance et au possible biais de sélection. Deux méthodes spécifiquement conçues pour l'imputation de valeurs continues dans le cas de séries longitudinales ont été utilisées : une première pour les données manquantes intermittentes, encadrées par des valeurs connues, et une seconde pour les données manquantes monotones qui se situent en début ou fin de suivi. Dans le cas des données manquantes intermittentes, nous avons utilisé la méthode *CopyMean*¹⁶⁷, dans la limite de sept données manquantes intermittentes (93 % des données manquantes intermittentes). Dans le cas des données manquantes monotones et si celles-ci étaient manquantes en début de suivi, nous les avons imputées en utilisant la méthode *Global Slope*¹⁶⁸, dans la limite d'une donnée manquante monotone (61 % des données manquantes monotones). Les données manquantes en 2015 n'ont pas été imputées. Le détail des imputations est décrit dans l'annexe 6.

Trajectoires d'évolution pondérale

Nous avons synthétisé les trajectoires individuelles d'évolution de l'IMC en classant les individus dans un nombre restreint de trajectoires. Pour cela nous avons utilisé des modèles mixtes à classes latentes. Ils permettent d'évaluer et regrouper les participants ayant des trajectoires similaires. Ils prennent en compte les durées de suivi qui peuvent varier selon les individus ainsi que la dépendance des observations liée au caractère longitudinal des données. Chaque modèle évalue un nombre de trajectoires défini par l'utilisateur. On peut ensuite comparer les résultats de ces modèles et retenir les trajectoires décrivant les données. Nous avons évalué des modèles identifiant de une à cinq trajectoires, séparément chez les hommes et chez les femmes.

Pour utiliser ces modèles, il est nécessaire de définir plusieurs paramètres. Ils concernent : le choix de la structure du modèle (effets fixes, effets aléatoires, effets mixtes liés aux classes latentes), l'identification de la convergence vers le maximum de vraisemblance et le choix des indicateurs pour comparer les modèles. Nos choix se sont appuyés sur des recommandations d'experts spécifiques à ces méthodes¹⁶⁹.

Concernant la structure du modèle, nous avons utilisé un modèle faisant intervenir un faible nombre de variables explicatives car nous ne cherchions pas à comprendre les déterminants des trajectoires mais juste à les décrire. Nous avons retenu un modèle qui évalue l'IMC en fonction d'une évolution linéaire de l'âge et d'un effet cohorte lié à la période de naissance des participants (naissance durant la seconde guerre mondiale oui/non). Le choix de ce dernier paramètre se base sur une étude, réalisée en 2010 dans la cohorte GAZEL, mettant en évidence un effet cohorte sur les évolutions d'IMC¹⁷⁰. Le choix d'une relation linéaire est commun avec les autres études mobilisées^{161,171} et permet également de diminuer la durée requise pour les calculs.

Concernant l'identification du maximum de vraisemblance, une procédure faisant varier les valeurs initiales des modèles a été utilisée. Elle diminue le risque de convergence vers un maximum local et une solution erronée et partielle. Le détail de cette procédure est disponible en annexe 7.

Concernant la sélection du modèle final, en l'absence d'indicateurs ayant démontré sa supériorité, nous avons utilisé plusieurs indicateurs, le Bayesian Information Criterion (BIC) et les critères d'interprétabilité de Najin et al.¹⁷² comme recommandé par les avis d'experts¹⁶⁹. Nous avons retenu pour analyse les trajectoires du modèle présentant le BIC le plus élevé et satisfaisant les critères de Najin et al.

Statistiques

Nous avons évalué quatre aspects de la relation entre le statut de fragilité et l'IMC. Tout d'abord, nous avons évalué leur association de façon transversale. Compte tenu des résultats de la littérature¹³⁸⁻¹⁴⁵ notre hypothèse était que les personnes en surpoids et les personnes obèses auraient un risque plus important d'être fragiles par rapport aux personnes ayant un IMC dans les valeurs normales.

Nous avons ensuite recherché à mettre en évidence un effet de la durée d'obésité. Nous avons pour cela évalué, chez les personnes obèses en 2015, l'association entre la durée d'obésité et la fragilité. Notre hypothèse était que le risque de fragilité augmenterait avec la durée d'obésité.

Puis, nous avons recherché l'existence d'un effet rémanent de l'obésité sur le risque de fragilité. Nous avons évalué, chez les personnes non obèses en 2015, l'association entre un antécédent d'obésité et le risque de fragilité. Notre hypothèse était que le risque d'être fragile serait plus élevé chez ceux qui ont été obèses par rapport à ceux qui ne l'ont jamais été. Cependant, du fait du faible nombre de participants présentant un antécédent d'obésité parmi ceux ayant un IMC normal en 2015, cette analyse a été restreinte aux personnes en surpoids en 2015.

Enfin, nous avons cherché à identifier des trajectoires d'IMC au cours de la vie et leur association avec le risque de fragilité une fois âgé. Nous sommes partis du principe que plusieurs trajectoires d'IMC peuvent être distinguées en population générale et que certaines d'entre elles sont associées à un risque majoré d'être fragile. Pour prendre en compte l'effet possible de certaines maladies sur les trajectoires de poids des individus, nous avons effectué une analyse de sensibilité en excluant les participants apparaissant dans les registres des cancers et des maladies cardiaques.

Pour évaluer le lien entre ces différents paramètres et le statut de fragilité nous avons utilisé des modèles multinomiaux multivariés. L'ensemble des analyses a été conduit séparément chez les hommes et les femmes pour prendre en compte les possibles spécificités liées au genre. Les modèles ont été ajustés sur l'âge, le niveau de diplôme, le statut marital, le statut tabagique, la consommation d'alcool, la présence de pathologies (diabète, douleurs articulaires, cancer, maladies cardiovasculaires, troubles psychologiques). Chez les femmes, nous n'avons pas ajusté sur les maladies cardiovasculaires à cause du trop faible nombre d'événements (n = 27).

Le package "*longitudinalData*" (version 2.4.1) a été utilisé pour réaliser les imputations, le package "*LCMM*" (version 1.7.9) pour les modèles mixtes à classes latentes et le package "*VGAM*" (version 1.0-5) pour les modèles multinomiaux.

Résultats

Population

La population d'étude se compose de 11 784 participants parmi lesquels 8 751 (74%) hommes et 3 033 (26%) femmes. Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 6. L'âge moyen est de 70,5 ans ($\pm 2,9$) pour les hommes et 67,8 ans ($\pm 4,2$) pour les femmes. Les hommes ont en moyenne un IMC plus élevé que les femmes: 26,2 kg/m² ($\pm 3,5$) contre 25,4 kg/m² ($\pm 4,3$). On dénombre respectivement 50% et 32% d'individus en surpoids tandis que 15% et 14% sont en obèses. Les femmes sont plus fréquemment fragiles (10%) ou pré-fragiles (38%) que les hommes (respectivement 4% et 33%).

Tableau 6 : Caractéristiques en 2015 des participants de GAZEL inclus dans l'analyse (n = 11 784) en fonction de leur sexe

	Hommes (n = 8 751)	Femmes (n = 3 033)
Age (années), moyenne ± écart-type	70,5 ± 2,9	67,8 ± 4,2
[60-65[0 (0)	801 (26)
[65-75[7 668 (88)	1 997 (66)
[75-85[1 083 (12)	235 (8)
Statut marital		
Non marié / pacsé	1 050 (12)	1 017 (34)
Niveau de diplôme		
< Lycée	1 530 (18)	761 (26)
Baccalauréat	5 058 (59)	1 790 (60)
Université	2 027 (24)	414 (14)
Consommation d'alcool		
Jamais plus que petit buveur	2 395 (27)	1 158 (39)
Moyen ou gros buveur	2 886 (33)	746 (25)
Ancien moyen ou gros buveur	3 430 (39)	1 095 (37)
Consommation de tabac		
Non-fumeur	2 753 (36)	1 654 (67)
Fumeur	537 (7)	186 (7)
Ancien fumeur	4 267 (56)	642 (26)
Difficultés psychologiques		
Déprimé, anxieux ou stressé	1 290 (15)	985 (32)
Maladies chroniques		
Cardiovasculaires	826 (9)	27 (1)
Diabètes	1 113 (13)	209 (7)
Douleurs articulaires	3 400 (39)	1 671 (55)
Cancer	1 165 (13)	365 (12)
Statut de fragilité		
Robuste	5 448 (62)	1 602 (53)

Pré-fragile	2 924 (33)	1 139 (38)
Fragile	379 (4)	292 (10)
Indice de masse corporelle (kg/m ²), moyenne ± écart-type	26,5 ± 3,5	25,4 ± 4,3
Normal	3 106 (35)	1 630 (54)
Surpoids	4 371 (50)	975 (32)
Obésité	1 274 (15)	428 (14)
Durée d'obésité (années), moyenne ± écart-type	2,8 ± 6,4	2,4 ± 6,0
Médiane (1 ^{er} quartile, 3 ^{ème} quartile)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
10 ans ou plus	1 071 (12)	323 (11)
Trajectoires d'IMC		
IMC normal/surpoids constant	8 278 (95)	2 736 (90)
IMC croissant	342 (4)	143 (5)
IMC élevé constant	131 (1)	154 (5)

Les résultats sont exprimés en effectifs et pourcentages sauf mention particulière.

Durée d'obésité

La durée d'obésité a été déterminée chez 11 117 participants (94%). Les personnes exclues de cette analyse étaient plus jeunes, vivaient plus souvent seules, avaient des consommations de tabac plus élevées, moins fréquemment des antécédents de moyenne ou forte consommations d'alcool, et étaient plus fréquemment obèses (voir annexe 8). Chez les personnes obèses incluses, la durée d'obésité est en moyenne de 15,6 ± 7,3 ans pour les hommes et 14,8 ± 7,3 chez les femmes. On observe une durée d'obésité de 10 ans ou plus pour respectivement 76 et 73% d'entre eux.

La majorité des personnes ayant des antécédents d'obésité (96%) est en surpoids en 2015. Elles représentent 11% des hommes et 7% des femmes. Leurs durées moyennes d'obésité est respectivement de 6,6 ± 5,8 et 5,6 ± 5,4 ans.

Trajectoires d'évolution pondérale

Les trajectoires ont été définies pour l'ensemble de la population d'étude (n = 11 784). Parmi les différents modèles évalués, ceux identifiant trois trajectoires ont été retenus aussi bien chez les hommes que chez les femmes (voir tableau 7).

Les figures 6 et 7 représentent respectivement les trajectoires chez les hommes et chez les femmes. La trajectoire la plus fréquente (bleue) est suivie par 95% des hommes et 90% des femmes. Ce groupe se

caractérise par un surpoids relativement constant pour les hommes et un IMC normal également constant pour les femmes. L'IMC moyen à 45 ans est de 25 kg/m² pour les hommes et 23 kg/m² pour les femmes, de 26 kg/m² et 25 kg/m² à 70 ans. Cette trajectoire est considérée comme la catégorie de référence et est désignée ainsi par la suite. Une seconde trajectoire (rouge) est suivie par 3.9% des hommes et 4.7% des femmes. Elle se caractérise dans les deux cas par une évolution du surpoids (IMC moyen à 45 ans de 29 kg/m² et 27 kg/m²) vers l'obésité (IMC moyen à 70 ans de 35 kg/m²). Cette trajectoire est désignée en tant que "trajectoire croissante" par la suite. La dernière trajectoire (verte) est suivie par 1,5% des hommes et 5,1% des femmes. Elle se caractérise par une obésité constante au cours du vieillissement (IMC moyen à 45 et 70 ans de 34 et 31 kg/m² chez les hommes et 35 et 31 kg/m² chez les femmes). Cette trajectoire est désignée en tant que "obésité constante" par la suite.

On observe une répartition différente des déterminants de santé chez les participants suivant des trajectoires différentes (voir tableau 8). Les personnes ayant une trajectoire d'IMC croissante ou élevée sont plus fréquemment des anciens fumeurs, déclarent plus souvent des douleurs articulaires et un diabète et apparaissent plus fréquemment dans le registre des maladies cardiovasculaires (hommes seulement). On observe également des consommations d'alcool plus basses chez ceux suivant une trajectoire d'IMC élevée.

Les prévalences de fragilité et pré-fragilité sont plus élevées dans les trajectoires croissantes et dans celles d'obésité constantes que dans la trajectoire de référence. Les caractéristiques sociodémographiques semblent également différentes. On observe plus fréquemment des personnes ayant des niveaux de diplômes bas (chez les hommes). On observe également plus fréquemment d'anciens fumeurs. Les mêmes résultats sont identifiés si on évalue les trajectoires après avoir exclu les participants apparaissant dans les registres de cancer et de maladies cardiovasculaires.

Tableau 7 : Critères de sélection des modèles à classes latentes chez les hommes (partie A) et chez les femmes (partie B)

Nombre de classes latentes	Log vraisemblance	BIC	%class1	%class2	%class3	%class4	%class5
Partie A: Sélection des modèles chez les hommes							
1	-406 168,4	812 403,7	100				
2	-323 234,4	646 560,7	96	4.4			
3	-322 936,8	645 992,9	95	3.9	1.5		
4*°	/	/	/	/	/	/	/
5*^	/	/	/	/	/	/	/
Partie B: Sélection des modèles chez les femmes							
1	-168 835,1	337 730,2	100				
2	-134 891,2	268 864,1	94	5.6			
3	-134 773,9	269 653,9	90	4.7	5.1		
4	-134 674,6	269 479,7	0.5	87	7.9	4.2	
5*+	/	/	/	/	/	/	/

BIC: Critère d'Information Bayesian

%class: prévalence des classes de 1 à 5 (%)

*: pas de convergence avec les paramètres initiaux

°: convergence vers une solution locale (solution à 2 classes)

^: pas de convergence après doublement des paramètres

+: convergence vers une solution locale (solution à 3 classes)

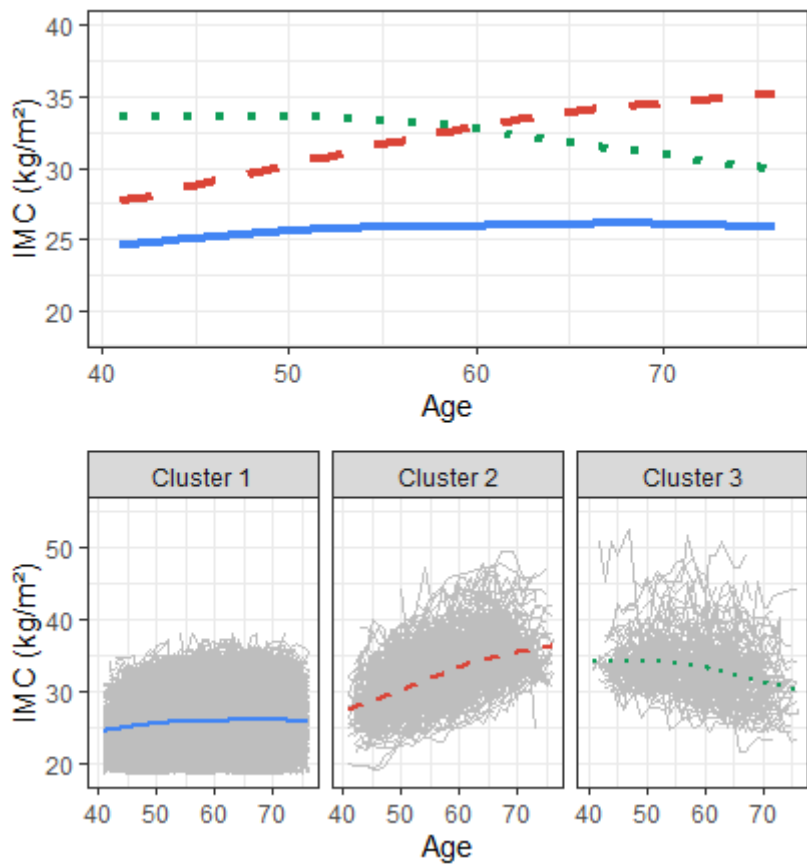


Figure 6 : Trajectoires d'IMC en fonction de l'âge chez les hommes

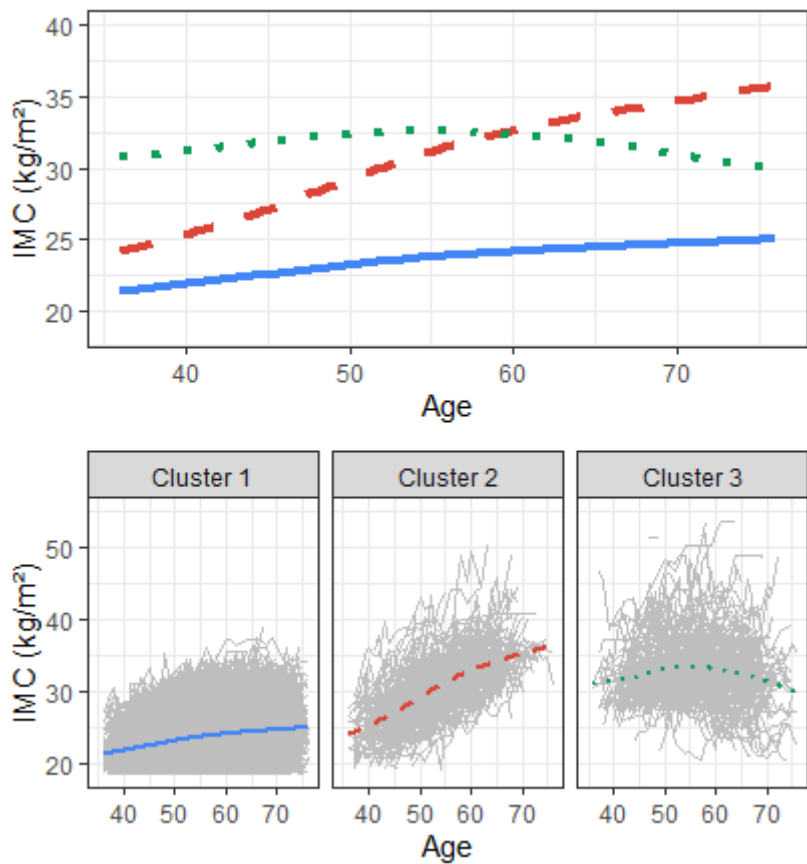


Figure 7 : Trajectoires d'IMC en fonction de l'âge chez les femmes

Tableau 8 : Caractéristiques en 2015 des participants de GAZEL inclus dans l'analyse (n = 11 784) en fonction de leur sexe et de leur trajectoire d'IMC

	Hommes			Femmes		
	Référence	Trajectoire croissante	Obésité constante	Référence	Trajectoire croissante	Obésité constante
	8 278 (95%)	342 (3,9%)	131 (1,5%)	2 736 (90%)	143 (4,7%)	154 (5,1%)
Age (années), moyenne ± écart-type	70,6 ± 2,9	69,8 ± 2,7	71,1 ± 2,8	67,8 ± 4,2	66,2 ± 3,6	68,4 ± 3,9
[60-65[0	0	0	725 (26)	50 (35)	26 (17)
[65-75[7 243 (87)	314 (92)	111 (85)	1 797 (66)	88 (62)	112 (73)
[75-85[1 035 (13)	28 (8)	20 (15)	214 (8)	5 (3)	16 (10)
Statut marital						
Non marié / pacsé	969 (12)	61 (18)	20 (16)	900 (33)	55 (38)	62 (41)
Niveau de diplôme						
< Lycée	1 436 (18)	69 (20)	25 (19)	675 (25)	41 (29)	45 (31)
Baccalauréat	4 755 (58)	217 (64)	86 (66)	1 623 (61)	81 (58)	86 (59)
Université	1 956 (24)	51 (15)	20 (15)	381 (14)	18 (13)	15 (10)
Indice de masse corporelle (kg/m ²), moyenne ± écart-type	26,1 ± 3,0	35,3 ± 3,4	31,4 ± 4,1	24,5 ± 3,3	34,3 ± 4,0	32,4 ± 5,2
Normal	3 101 (37)	1 (0)	4 (3)	1621 (59)	0	9 (6)
Surpoids	4 324 (52)	5 (1)	4 (32)	930 (34)	14 (10)	31 (20)
Obésité	853 (10)	336 (98)	115 (65)	185 (7)	129 (91)	114 (74)
Consommation d'alcool						
Jamais plus que petit buveur	2 260 (27)	84 (25)	51 (39)	1 017 (38)	62 (44)	79 (52)
Moyen ou gros buveur	2 753 (33)	107 (31)	26 (20)	691 (26)	29 (20)	26 (17)
Ancien moyen ou gros buveur	3 227 (39)	150 (44)	53 (41)	996 (37)	51 (36)	48 (31)
Consommation de tabac						
Non-fumeur	2 673 (37)	56 (19)	24 (21)	1500 (67)	70 (61)	84 (67)
Fumeur	503 (7)	26 (9)	8 (7)	173 (8)	7 (6)	6 (5)

Ancien fumeur	3 975 (56)	211 (72)	81 (72)	569 (25)	37 (32)	36 (29)
Statut de fragilité						
Robuste	5 298 (64)	102 (30)	48 (37)	1521 (56)	41 (29)	40 (26)
Pré-fragile	2669 (32)	188 (55)	67 (51)	1006 (37)	61 (43)	72 (47)
Fragile	311 (4)	52 (15)	16 (12)	209 (8)	41 (29)	42 (27)
Santé mentale						
Déprimé, anxieux ou stressé	1 217 (15)	53 (15)	20 (15)	871 (32)	55 (38)	59 (38)
Maladies chroniques						
Cardiovasculaires	752 (9)	47 (14)	27 (21)	22 (1)	1 (1)	4 (3)
Diabètes	918 (11)	125 (37)	70 (53)	134 (5)	26 (18)	49 (32)
Douleurs articulaires	3 179 (38)	164 (48)	57 (44)	1473 (54)	99 (69)	99 (64)
Cancer	1107 (13)	41 (12)	17 (13)	332 (12)	18 (13)	15 (10)

Association entre surpoids, obésité et fragilité

Les résultats des différents modèles sont consignés dans le tableau 9. Le modèle 1 évalue l'association transversale entre catégories d'IMC et statut de fragilité. Chez les hommes et les femmes, on constate que les participants obèses ont des risques plus élevés d'être fragiles ou pré-fragiles que les personnes de catégorie normale (respectivement 4,29 [3,07-6,01] et 8,18 [5,36 – 12,5]). Les femmes en surpoids présentent également des risques plus élevés d'être fragiles (1,79 [1,23-2,60]), on ne fait pas cette observation chez les hommes.

Le modèle 2 évalue, chez les personnes obèses en 2015, l'association entre durée d'obésité et statut de fragilité. Chez les hommes et les femmes obèses, on constate que la durée d'obésité augmente le risque d'être fragile (OR respectivement 1,04 [1,00 – 1,08] et 1,07 [1,02 – 1,13] pour chaque année d'obésité supplémentaire). Le risque de pré-fragilité augmente également avec la durée d'obésité de manière significative chez les hommes. L'estimation est identique chez les femmes mais les résultats sont non significatifs.

Le modèle 3 évalue, chez les personnes en surpoids en 2015, l'association entre antécédents d'obésité et statut de fragilité. Les hommes en surpoids présentant des antécédents d'obésité ont un risque majoré d'être fragile (3,00 [1,98 – 4,55]) ou pré-fragiles (1,52 [1,25 – 1,85]) par rapport aux hommes en surpoids sans antécédents. Chez les femmes, on observe des associations positives mais non significatives (respectivement 2,05 [0,98 – 4,28] et 1,20 [0,76 – 1,91]).

Enfin, le modèle 4, évalue l'association entre les trajectoires d'évolution de l'IMC lors du vieillissement et le statut de fragilité. On observe que les personnes suivant les trajectoires "croissante" et "obésité constante" ont des risques majorés d'être fragiles par rapport à la trajectoire de référence (respectivement 8,78 [5,73 – 13,5] et 3,84 [1,93 – 7,64] chez les hommes et 8,36 [4,62 – 15,1] et 7,97 [4,39 – 14,5] chez les femmes). Chez les hommes on observe également une différence significative de risque de fragilité entre les participants des trajectoires "croissante" et "obésité constante". Chez les femmes, les estimations sont élevées et similaires pour ces deux trajectoires d'IMC.

Tableau 9 : Associations entre catégories d'IMC en 2015, durée et antécédents d'obésité, trajectoire d'IMC et fragilité

		Hommes		Femmes	
		Pré-fragilité	Fragilité	Pré-fragilité	Fragilité
Modèle 1: ^A Parmi tous les participants (Réf. = catégorie d'IMC normale)					
Surpoids	Non ajusté	1,41 [1,28 – 1,57]	1,18 [0,92 – 1,52]	1,54 [1,30 – 1,82]	2,20 [1,61 – 2,99]
	Ajusté*	1,38 [1,23 – 1,55]	1,11 [0,83 – 1,48]	1,55 [1,27 – 1,89]	1,79 [1,23 – 2,60]
Obésité	Non ajusté	3,41 [2,96 – 3,93]	4,65 [3,51 – 6,16]	2,84 [2,22 – 3,64]	9,41 [6,72 – 13,2]
	Ajusté*	3,20 [2,72 – 3,77]	4,29 [3,07 – 6,01]	3,10 [2,32 – 4,16]	8,18 [5,36 – 12,5]
Modèle 2: ^B Parmi les participants obèses					
Durée d'obésité (+ 1 an)	Non ajusté	1,03 [1,01 – 1,04]	1,04 [1,01 – 1,07]	1,03 [1,00 – 1,06]	1,06 [1,02 – 1,10]
	Ajusté*	1,03 [1,01 – 1,05]	1,04 [1,00 – 1,08]	1,03 [0,99 – 1,08]	1,07 [1,02 – 1,13]
Modèle 3: ^C Parmi les participants en surpoids (Réf. = pas d'antécédents)					
Antécédents d'obésité : Oui vs Non	Non ajusté	1,58 [1,34 – 1,87]	3,08 [2,16 – 4,39]	1,34 [0,92 – 1,97]	2,98 [1,76 – 5,03]
	Ajusté*	1,52 [1,25 – 1,85]	3,00 [1,98 – 4,55]	1,20 [0,76 – 1,91]	2,05 [0,98 – 4,28]

Modèle 4:^D Parmi tous les participants

(Réf. = trajectoire de référence)

Classe 2: trajectoire croissante	Non ajusté	3,66 [2,86 – 4,68]	8,69 [6,10 – 12,4]	2,25 [1,50 – 3,37]	7,28 [4,61 – 11,5]
	Ajusté*	3,72 [2,81 – 4,93]	8,78 [5,73 – 13,5]	2,41 [1,50 – 3,87]	8,36 [4,62 – 15,1]
Classe 3: obésité constante	Non ajusté	2,77 [1,91 – 4,03]	5,68 [3,19 – 10,11]	2,72 [1,83 – 4,04]	7,64 [4,84 – 12,1]
	Ajusté*	2,30 [1,51 – 3,49]	3,84 [1,93 – 7,64]	3,06 [1,89 – 4,94]	7,97 [4,39 – 14,5]

Résultats exprimés en rapport de cote non ajusté (ligne du haut) et ajusté (ligne du bas).

A: analyses conduites chez 8 751/7 392 hommes et 3 033/2 411 femmes dans les analyses non ajustées/ajustées respectivement; B: analyses conduites chez 1 174/960 hommes et 397/317 femmes dans les analyses non ajustées/ajustées respectivement; C: analyses conduites chez 4 145/3 513 hommes et 905/710 femmes dans les analyses non ajustées/ajustées respectivement; D: analyses conduites chez 8 751/7 392 hommes et 3 033/2 411 femmes dans les analyses non ajustées/ajustées respectivement.

*Modèles ajustés sur : l'âge, le niveau de diplôme, le statut marital, la consommation de tabac et d'alcool, la présence de diabète, douleurs articulaires, difficultés psychologiques, cancer et maladies cardiaques (seulement chez les hommes). Les modèles pour les femmes n'ont pas été ajustés pour les maladies cardiovasculaires à cause du trop faible nombre d'événements. IMC : Indice de Masse Corporelle.

Discussion

Dans une cohorte de 11 784 participants suivis annuellement depuis 26 ans, nous avons évalué la relation entre l'histoire pondérale durant la vie adulte et la fragilité après 60 ans. Nos résultats montrent que chez les personnes obèses, la durée passée dans l'état d'obésité augmente le risque d'être fragile. Ils montrent également qu'avoir un antécédent d'obésité expose à un sur-risque de fragilité chez les personnes en surpoids. Enfin, l'approche par trajectoires d'IMC fait ressortir trois profils d'évolution de l'IMC au cours de la vie, avec une augmentation du risque de fragilité dans les deux trajectoires comportant une phase d'obésité.

Dans cette étude, et comme dans de nombreuses études épidémiologiques¹⁷³, l'évaluation des critères de Fried repose sur une adaptation, notamment pour les critères de force musculaire et de lenteur de marche qui ont été évalués par questionnaires au lieu de mesures physiques. Plusieurs études suggèrent que cette méthodologie permet de construire des définitions opérationnelles présentant des performances similaires à celles basées sur des mesures cliniques^{174,175}. Les prévalences de fragilité et de pré-fragilité obtenues sont cohérentes avec les estimations rapportées par Collard et al.³⁶ dans une revue systématique de la littérature de 2012 (respectivement 5,2% et 9,6% de fragiles et 37% et 39% de pré-fragiles chez les hommes et les femmes de plus de 65 ans).

La prévalence du surpoids dans notre étude était de 50% chez les hommes et 32% chez les femmes, celle de l'obésité de 15% chez les hommes et 14% chez les femmes, ce qui est cohérent avec de précédentes études réalisées en France⁶. Cependant, comme nos données de poids et de taille sont déclaratives, il est à craindre que les IMC soient sous-évaluées. Niedhammer et al.¹⁷⁶ ont mis en évidence que les participants de la cohorte GAZEL avaient tendance à surestimer leur taille et à sous-estimer leur poids, en particulier en cas de surpoids. Cette erreur de déclaration augmente avec l'âge, ce qui pourrait avoir tendance à lisser les trajectoires. Bien que cela ajoute une source d'incertitude, déterminer les catégories d'IMC à partir de déclarations plutôt que de mesures conserve une spécificité élevée : peu d'individus rapportent une catégorie d'IMC supérieure à celle à laquelle ils appartiennent réellement, ce qui pourrait participer à réduire l'effet de ces erreurs. L'IMC est par ailleurs une mesure grossière de la distribution de la masse grasse. En effet, cet indicateur ne prend pas en compte l'évolution physiologique de la composition corporelle avec l'âge et la baisse de la masse maigre¹⁷⁷. Par conséquent, on peut craindre d'avoir considéré de la même façon des individus présentant des IMC similaires mais qui en réalité ont des compositions corporelles différentes.

Les associations entre obésité et fragilité estimées dans cette études sont fortes (OR > 5), elles sont du même ordre que celles retrouvées dans la littérature¹⁷⁸, et placent l'obésité comme un facteur non négligeable de fragilité.

L'utilisation d'approches en vie entière a par ailleurs permis d'analyser plus finement la relation entre IMC et fragilité. L'analyse utilisant la durée d'obésité visait à tester un possible effet cumulatif de l'exposition à un excès d'adiposité¹⁷⁹. Ce résultat renforce la littérature existante qui associe cette exposition à la

survenue de handicap¹⁸⁰, au déclin de la vitesse de marche¹⁸¹ ou de la force de préhension¹⁸². Celui-ci pourrait être la conséquence du remodelage tissulaire causé par l'obésité, affectant notamment le tissu cardiaque ou les compartiments articulaires^{151,152,155}, et des modifications métaboliques qui l'accompagnent¹⁸³. Ces observations renforcent les craintes déjà présentes vis à vis de l'épidémie d'obésité¹⁸⁴, qui touche en particulier les populations jeunes. Celles-ci auront des durées d'obésité particulièrement longues et il est à craindre que cela impacte leur santé et la qualité de leur vieillissement.

Les analyses évaluant les antécédents d'obésité informent sur le potentiel effet persistant d'une surcharge pondérale. Les hommes en surpoids présentant un antécédent d'obésité ont des risques accrus d'être pré-fragiles ou fragiles comparés aux hommes en surpoids exempts d'obésité. Des estimations proches sont observées chez les femmes bien que l'effet ne soit pas significatif. Ceci est probablement lié aux effectifs plus restreints de ce sous-groupe. Faute d'effectifs suffisants nous n'avons également pas pu évaluer le cas des personnes d'IMC normaux ayant des antécédents d'obésité.

Cependant, ces deux approches présentent des limites : elles évaluent l'exposition sans prendre en compte sa dynamique globale d'évolution. Nous avons cherché à prendre en compte cette dynamique en tirant parti des estimations annuelles de l'IMC, étalées sur 26 ans, et des effectifs relativement importants de la cohorte qui permettent de conduire des analyses séparées entre hommes et femmes. Trois types de trajectoires ont été identifiés, avec des similarités notables entre hommes et femmes. Des trajectoires semblables ont déjà été identifiées dans de précédentes études. A partir du suivi sur 10 ans de 10 872 personnes âgées (âge initial moyen de 65 ans), Mezuk et al.¹⁶¹ ont identifié trois trajectoires de poids comparables à celles trouvées dans le présent article, ainsi qu'une trajectoire supplémentaire caractérisant une perte de poids. Zajacova et al.¹⁷¹ ont également décrit trois trajectoires similaires d'IMC, chez des adultes âgés de 51 à 61 ans à l'inclusion et suivis pendant 16 ans. Nous avons observé que les trajectoires définissant une obésité constante ou les trajectoires croissantes étaient associées à des risques accrus de fragilité chez les hommes et les femmes. Chez les hommes, la trajectoire de prise de poids présente un risque particulièrement élevé, ce qui a également été souligné dans de précédentes études^{161,164}. Un biais de survie pourrait participer à expliquer cette différence observée entre trajectoires de prise de poids et d'obésité persistante. Cependant, quand les trajectoires sont définies en utilisant l'ensemble des participants de la cohorte, on n'observe pas de différence significative en termes de survie (26% vs. 30%, $P = 0,43$) ou de non-réponse (37% vs. 30%, $P = 0,09$) entre les hommes identifiés dans le groupe de prise de poids et celui d'obésité persistante. Les mécanismes impliqués dans la prise de poids demeurent incertains. Les résultats de l'étude suggèrent des différences de déterminants de santé et de mode de vie entre les participants des différents groupes. Ces résultats pourraient participer à expliquer ces observations. Cependant, ces associations demeurent après un ajustement sur les comorbidités et les consommations de tabac et d'alcool. Les résultats et conclusions demeurent également inchangés en restreignant les analyses aux cas complets pour le statut de fragilité.

La principale force de cette étude est l'évaluation annuelle de l'IMC sur 26 ans, et chez plus de 11 000

hommes et femmes, bien qu'elle repose sur des déclarations de poids et taille. Malgré un suivi long, l'attrition et les données manquantes sont limitées ; les participants répondent en moyenne à 22 ± 4 questionnaires sur 26. Les analyses exploratoires chez les cas complets suggèrent que l'imputation des données manquantes d'IMC au cours du suivi n'a pas introduit de différences majeures. Plusieurs approches en vie entière ont été utilisées et apportent des informations complémentaires qui aident à mieux comprendre les effets complexes du surpoids et de l'obésité sur la fragilité. Le suivi de la cohorte GAZEL a permis d'étudier leurs effets transversaux, cumulatifs et persistants. Cependant, l'absence de données durant l'enfance n'a pas permis d'évaluer ces associations au regard des modèles de périodes critiques¹⁸⁵. Cependant, l'IMC n'est qu'une mesure imparfaite de la composition corporelle. Celle-ci change au cours du temps et on constate en particulier que la masse grasse diminue avec l'âge. Par conséquent, des personnes ont pu être regroupées dans des groupes d'IMC proches alors que leurs compositions corporelles pourraient être très différentes. Enfin, les modèles utilisés n'ont pas permis d'évaluer des variations de poids sur de petits intervalles.

Nos résultats suggèrent que l'obésité, actuelle ou passée, ainsi que son ancienneté, sont des déterminants majeurs de la fragilité chez les personnes âgées. Ces résultats devraient inciter au repérage de la fragilité chez les sujets âgés obèses et ouvrent sur des perspectives de prévention de la fragilité par un meilleur contrôle du poids au cours de la vie.

5) Partie II : étude du phénotype de fragilité dès 45 ans

Introduction

Peu de données sont disponibles concernant le phénotype de fragilité avant l'âge de 65 ans, il y a pourtant peu de raison pour que cet âge constitue une véritable frontière. La fragilité a déjà été mise en évidence dans des populations de moins de 65 ans à partir d'autres outils d'évaluation de la fragilité¹⁸⁶ que le phénotype de fragilité. Une meilleure compréhension des premières manifestations de la fragilité et de leurs déterminants pourrait permettre la mise en place d'interventions précoces, en amont de complications de l'état de santé, de la multi-morbidité et du handicap. Cependant, concernant le phénotype fragile, peu d'informations sont disponibles.

A notre connaissance, seules trois études épidémiologiques de grande taille ont évalué le phénotype de fragilité dans des populations de moins de 65 ans. Santos-Eggimann et al.¹⁸⁷, en 2009, ont décrit en premier la prévalence du phénotype fragile parmi les participants de l'étude *SHARE*. La première vague de l'étude *SHARE* a inclus 18 227 participants de 50 ans et plus, dans 10 pays européens (Allemagne, Autriche, Danemark, Espagne, France, Grèce, Italie, Pays-Bas, Suède, Suisse). Des interviews en face à face ont été réalisées, des mesures de la force de préhension sont également disponibles. La vitesse de marche a été évaluée chez les personnes de 75 ans et plus. Parmi les 9 074 participants âgés de 50 à 64 ans, 4,1% [3,4 – 4,7] étaient fragiles. Cette proportion varie entre pays, de 1,3% [0,3 – 2,2] pour la Suisse jusqu'à 7,5% [5,5 – 9,5] pour l'Espagne. Elle est de 3,2% [1,9 – 4,5] chez les 803 français inclus.

Kehler et al.¹⁸⁸, en 2017, ont étendu ces analyses à d'autres catégories d'âges, dès 18 ans. Le phénotype de fragilité a été évalué chez 7 353 participants des deux premières vagues de la *Canadian Health measures Study*. Cette évaluation comprenait un entretien ainsi qu'une mesure de la force de préhension. La vitesse de marche a été remplacée par une évaluation des difficultés fonctionnelles à la marche. La prévalence du phénotype fragile a été estimée à 5,3% chez les 18-34 ans, 5,7% chez les 35-49 ans et 6,9% chez les 50-64 ans. Cette étude, comme celle dans *SHARE*, sont essentiellement descriptives ; les déterminants de la fragilité avant 65 ans n'ont pas été évalués.

En 2018, Hanlon et al.¹²⁸ observent une mortalité et une morbidité plus importantes des personnes fragiles par rapport aux personnes robustes, quels que soient leurs catégories d'âges ou leurs sexes, à partir de données chez 497 737 participants âgés de 37 à 73 inclus dans la *UK Biobank*. La fragilité y est évaluée à partir du phénotype de fragilité dont les critères sont rapportés par questionnaire et d'une mesure de la force de préhension. La prévalence de fragilité a été calculée séparément chez les hommes et les femmes, elle était respectivement de 2% et 3% de 37 à 45 ans, de 3% et 4% de 45 à 65 ans.

Contrairement à ce qui pouvait être initialement supposé concernant un indicateur gériatrique, ces études mettent en évidence que la fragilité concerne aussi les personnes jeunes et est associé à des risques

accrus de morbi-mortalité. La prévalence de fragilité, bien que relativement basse par rapport aux études en population âgée, n'en demeure pas moins non négligeable et des travaux sont nécessaires pour mieux comprendre les caractéristiques des sujets fragiles jeunes et identifier les leviers de prévention.

En effet, peu de choses sont connues à l'heure actuelle sur ces personnes jeunes et fragiles et il n'est pas acquis que les déterminants de la fragilité chez les sujets jeunes soient superposables aux déterminants décrits en population âgée. Une meilleure compréhension des déterminants de la fragilité chez ces personnes jeunes pourrait participer au développement de prises en charge adaptées en amont des situations plus complexes rencontrées chez les personnes âgées.

Dans cette seconde partie de thèse, nous nous sommes donc intéressés à la prévalence et aux facteurs associés au phénotype fragile dans un échantillon de la population générale française de 45 à 73 ans.

Méthodes

La cohorte CONSTANCES

La cohorte des CONSULTANTS des Centres d'Examens de Santé (CONSTANCES) est une cohorte généraliste en population française. Elle voit le jour dès 2009, sous la responsabilité des Pr Marie Zins, Marcel Goldberg et Lisa Berkman, grâce à un partenariat entre l'INSERM, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), la Caisse Nationale d'Assurance Vieillesse (CNAV), le Ministère en charge de la Santé, l'Université Versailles Saint-Quentin et Santé Publique France.

Cette cohorte a pour objectif de suivre plus de 200 000 participants tirés au sort dans les fichiers de la CNAV. Les inclusions ont eu lieu entre 2011 et 2015. Les participants, âgés de 18 à 73 ans, bénéficient à l'inclusion d'un examen de santé dans un des centres d'examen de santé de la CNAM dans un des 19 départements métropolitains couverts par le réseau. Cet examen de santé est reproposé tous les quatre ans. Pour les participants de 45 ans et plus, une évaluation supplémentaire ciblant les performances physiques et neurocognitives est proposée dans le cadre du module "vieillissement et maladies neurodégénératives".

En plus de ces évaluations cliniques, un auto-questionnaire est envoyé chaque année aux participants. La cohorte est également appariée avec plusieurs bases de données nationales renseignant les remboursements de frais médicaux (SNIIR-AM), le Système National de Gestion des Carrières (SNGC) et les causes de décès (CépiDc). Enfin une banque de données biologiques (sang, urine) est en cours de construction. Dans le cadre de cette thèse les données utilisées sont les données d'inclusion des participants âgés de 45 ans et plus. Elles comprennent les réponses à l'auto-questionnaire, les réponses de l'entretien médical ainsi que les évaluations cliniques du module "vieillissement et maladies neurodégénératives" qui sont collectées lors de la visite des participants au centre d'évaluation.

Population d'étude

Les participants inclus sont ceux pour lesquels on dispose de mesures de performances physiques valides (n = 56 408, 57%) et pour qui il était possible de déterminer le statut de fragilité (n = 49 824, 88%). La comparaison des caractéristiques des sujets inclus par rapport aux exclus selon leur source d'exclusion est disponible en annexe 9. Brièvement, les participants inclus ont des caractéristiques proches de celles des participants sans mesures cliniques, sauf concernant le statut marital (plus souvent seuls), les consommations de tabac et d'alcool (plus élevées). Les personnes disposant de mesures cliniques mais pour qui la définition de la fragilité n'était pas disponible étaient plus âgées, plus souvent des hommes, vivaient seul, avaient des niveaux de diplômes plus bas, étaient plus souvent obèses, et avaient des consommations d'alcool et de tabac plus basses.

Définition de la fragilité

Les cinq critères du phénotype de fragilité ont été évalués de la façon suivante. A noter que la faiblesse musculaire et la lenteur de la marche ont été évaluées à l'aide de mesures cliniques d'une part et d'informations déclaratives d'autre part. La collecte de ces données a été effectuée dans le cadre de la visite d'inclusion des participants au centre d'évaluation.

- La fatigue a été évaluée selon le même protocole que Fried et al., à partir de deux propositions présentes dans le CES-D: "*J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort*" et "*J'ai manqué d'entrain*". Les personnes répondant "*Assez souvent (trois à quatre jours)*" ou "*Fréquemment, tout le temps (cinq à sept jours)*" à la consigne "*Au cours de la semaine dernière, indiquez la fréquence avec laquelle vous avez éprouvé les sentiments ou eu les comportements décrits avec cette liste*", sont considérées fatiguées.
- Faute de question sur la perte de poids involontaire dans les données d'inclusion, le critère nutritionnel du phénotype de fragilité a été approché par la maigreur, définie comme un IMC inférieur à 18,5 kg/m² en accord avec les seuils de l'OMS et/ou par les réponses « beaucoup trop maigre » ou « trop maigre » à la proposition « Actuellement considérez-vous que vous êtes ... : ».
- L'activité physique a été évaluée à partir de l'activité hebdomadaire déclarée. Les participants qui ne déclaraient pas de transport actif (marche ou vélo) sur au moins cinq jours de la semaine et qui ne pratiquaient pas de sport étaient considérés comme ayant un faible niveau d'activité physique.
- L'évaluation clinique de la faiblesse a été réalisée à partir des mesures de force de préhension. Celles-ci ont été réalisées à l'aide d'un "JAMAR ® PLUS + Hand Dynamometer", en position debout, bras le long du corps, coude à 90°, avant-bras en position neutre, poignet entre 0 et 30° d'extension, le levier ajusté sur la seconde phalange de la main dominante. Le protocole prévoyait trois mesures séparées d'une minute de repos. La moyenne des trois mesures était retenue¹⁸⁹ et exprimée en

kilogramme force. Les participants avec une force de préhension inférieure au seuil défini par Fried et al. étaient considérés faibles. L'évaluation déclarative de la faiblesse a été réalisée à partir des réponses aux questions "*Pouvez-vous porter seul(e) un objet de 5 kg sur une distance de 10 mètres (par exemple un filet de provisions, un cartable) ?*". Les participants déclarant des difficultés ou l'incapacité de réaliser cette tâche étaient considérés faibles.

- L'évaluation clinique de la lenteur de marche a été réalisée à partir de la mesure de la vitesse de marche. Cette mesure était réalisée sur une distance de 3 mètres, avec une phase d'accélération et de ralentissement de 1 mètre chacune. Des cellules photovoltaïques connectées à un chronomètre permettaient la mesure exacte du temps de marche sur 3 mètres. Il était demandé aux participants de marcher à leur vitesse habituelle. La vitesse de marche a été calculée en divisant le nombre de mètres parcourus par la durée du parcours en secondes. Les participants avec une vitesse de marche inférieure au seuil défini par Fried et al. étaient considérés lents. L'évaluation déclarative de la lenteur a été réalisée à partir des réponses aux questions "*Pouvez-vous monter ou descendre seul(e) un étage d'escalier ?*" et "*Pouvez-vous marcher un kilomètre seul(e) sans vous arrêter (en marchant avec ou sans cannes, béquilles...)?*". Les participants déclarant des difficultés ou l'incapacité à réaliser au moins une de ces tâches étaient considérés lents.

Deux définitions de la fragilité ont été construites à partir de ces cinq critères. La *définition mesurée* utilise les mesures cliniques de force et de vitesse de marche et la *définition déclarée* utilise les réponses au questionnaire pour ces deux critères. Dans les deux cas, le statut de fragilité était fonction du nombre de critères. Les participants fragiles avaient trois critères ou plus, les pré-fragiles un ou deux et les robustes aucun. En cas de données manquantes sur un ou plus des cinq critères, les participants étaient inclus dans l'analyse si les données disponibles permettent d'établir le statut fragile ou pré-fragile (pré-fragile si un critère déficitaire et un critère manquant, fragile si trois critères déficitaires). Les sujets pour lesquels le statut demeurait incertain au regard des données disponibles ont été exclus.

Autres variables

Les analyses ont pris en compte les caractéristiques sociodémographiques et de santé des participants, évaluées à l'inclusion des participants :

- Le niveau d'étude : "moins que le baccalauréat" (référence), "baccalauréat et licence", "master et plus".
- Le statut marital : "marié / pacsé" (référence) ou non.
- Le statut tabagique : "non-fumeur" (référence), "fumeur" et "ancien fumeur".
- La multimorbidité a été évaluée à partir du nombre de maladies diagnostiquées par un médecin lors de la visite en centre de santé. Les participants étaient considérés multimorbides s'ils présentaient

deux maladies chroniques ou plus parmi la liste de 22 pathologies chroniques examinées (voir annexe 10).

- La consommation d'alcool a été classée partir de la fréquence hebdomadaire de consommation, cinq catégories de consommations ont été définies à partir de la classification Audit¹⁹⁰ : "abstinent", "consommation abusive", "dépendance", "ni abus ni dépendance" et "score manquant".
- L'IMC est défini à partir de la taille et du poids mesurés lors de la visite clinique. Les participants présentant un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² sont considérés obèses.

Analyses

La prévalence de la fragilité et pré-fragilité, ainsi que la prévalence des différents critères de fragilité, ont été décrites en fonction des catégories d'âges des participants (de 45 à moins de 55 ans, de 55 à moins de 65 ans et de 65 ans à 75 ans).

L'association entre la fragilité et plusieurs facteurs connus de fragilité en population âgée, sociodémographiques (sexe, âge, niveau de diplôme), liés au mode de vie (consommations de tabac et d'alcool) et de santé (obésité, multimorbidité) a été analysée à partir de modèles multinomiaux multivariés. Les associations brutes sont rapportées dans le premier modèle (M1), les associations multivariées dans le second (M2). Les associations multivariées ont également été stratifiées sur la catégorie d'âge pour évaluer séparément les facteurs chez les plus jeunes et les plus âgés. Nous avons pris le seuil usuel de 65 ans (M3 et M4). L'association entre la fragilité et les maladies chroniques prises indépendamment du score de comorbidité, a été évaluée dans un dernier modèle multivarié (M5). Les associations sont exprimées à partir d'OR et accompagnées d'IC à 95 %.

Données & éthique

Les analyses ont été effectuées sur le logiciel R, après obtention des accords réglementaires et éthiques requis (CNIL, CNOM, CCNESVS, comité scientifique de CONSTANCES).

Résultats

Population

Parmi les 49 824 participants inclus dans l'étude (voir tableau 10), 52 % était des femmes, 38% (18 759) avaient moins de 55 ans, 42% (20 830) entre 55 et 64 ans et 21% (10 235) 65 ans et plus. Respectivement 13 % et 16 % étaient fumeurs et avaient une consommation d'alcool non recommandée. Ils étaient multimorbides pour 27 % d'entre eux. Les pathologies les plus fréquentes étaient la dépression (18,2 %), l'hypertension artérielle (18,2) et l'hypercholestérolémie (13,4 %). A partir de la définition de fragilité mesurée, 1,2% des personnes étaient fragiles et 40.8% pré-fragiles contre respectivement 4,4% et 38,4% à

partir de la définition déclarée. Chez les personnes fragiles 50,3% était multimorbides contre 29,7% chez les pré-fragiles et 21,1% chez les robustes (respectivement 50,4%, 28,7%, 20,6% à partir de l'évaluation déclarative de la fragilité). Les caractéristiques des participants selon leur statut de fragilité à partir de la définition déclarée sont disponibles en annexe 11.

Prévalence de la fragilité et de ses critères selon l'âge

La prévalence de la fragilité et pré-fragilité augmente très faiblement de 45 à 73 ans, quelles que soient les modalités d'évaluation (tableau 11). Les critères de fragilité les plus fréquents sont l'activité physique faible, la fatigue et la faiblesse musculaire tandis que la maigreur et la lenteur de marche mesurée sont les moins fréquents. Les critères évoluent dans des sens différents selon les catégories d'âges (figure 8) : l'activité physique faible, la maigreur et la fatigue diminuent avec l'âge contrairement aux autres critères dont la prévalence augmente.

Tableau 10 : Caractéristiques des participants à la cohorte CONSTANCES inclus dans l'analyse (n = 49 824) en fonction de leur statut de fragilité.

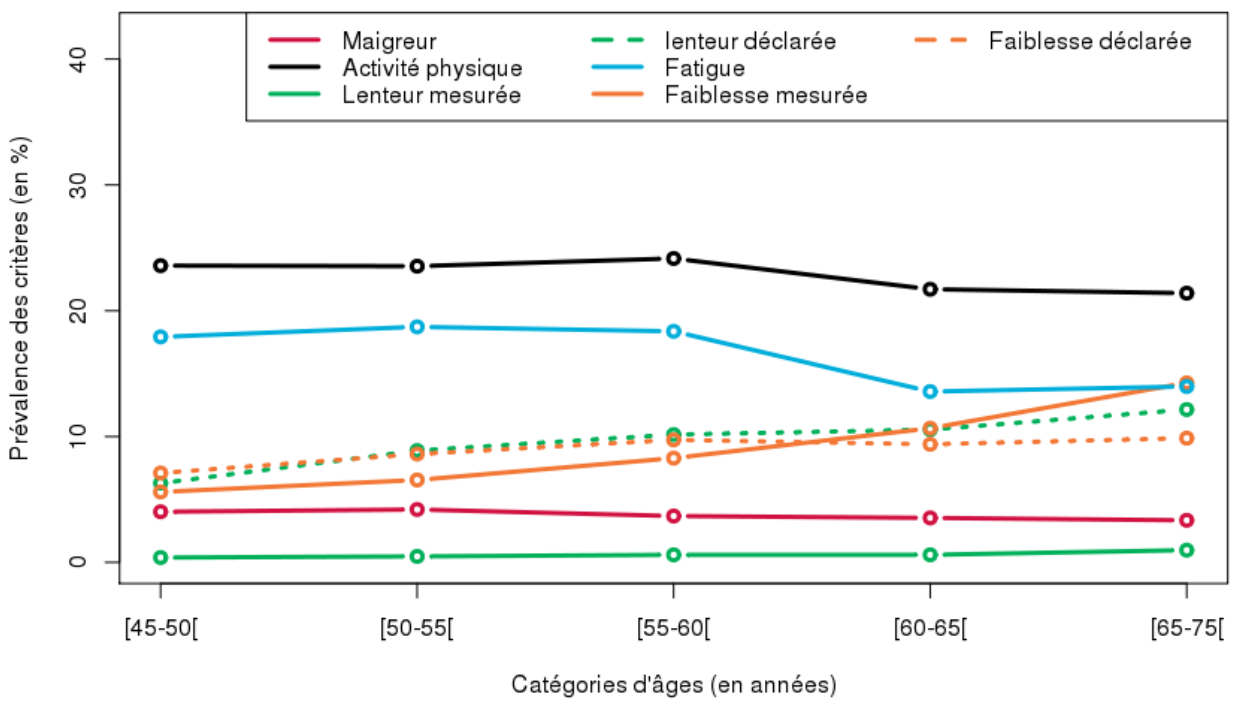
	Total	Fragiles	Pré-fragiles	Robustes
	(n = 49 824)	(n = 608)	(n = 20 303)	(n = 28 913)
Age, en années , moyenne ± écart-type	57,6 (7,2)	58,2 (7,0)	57,6 (7,2)	57,8 (7,2)
Sexe , n (%)	25 931 (52,0)	394 (64,8)	10 900 (53,7)	14 637 (50,6)
Femme				
Statut marital , n (%)	4 226 (8,6)	63 (10,5)	1 807 (9,0)	2 356 (8,2)
Non marié/pacsé				
Niveau de diplôme , n (%)				
< Baccalauréat	16 721 (33,9)	297 (49,8)	7 852 (39,1)	8 572 (30,0)
Baccalauréat jusqu'à licence	19 470 (40,0)	195 (32,7)	7 559 (37,7)	11 716 (41,0)
Master et plus, et autre	13 089 (26,5)	105 (17,6)	4 658 (23,2)	8 326 (29,1)
Indice de Masse Corporelle , kg/m ² , moyenne ± écart-type	25,7 (4,4)	27,1 (6,7)	26,2 (5,0)	25,2 (3,8)
Obèse (IMC ≥ 30kg/m ²), n (%)	7 242 (14,5)	219 (36,0)	4 028 (19,8)	2 995 (10,4)
Consommation de tabac , n (%)				
Non-fumeur	21 383 (44,6)	249 (43,1)	8 362 (43,0)	12 772 (45,8)
Fumeur	6 355 (13,3)	137 (23,7)	3 166 (16,3)	3 052 (10,9)
Ancien fumeur	20 195 (42,1)	192 (33,2)	7 919 (40,7)	12 084 (43,3)
Consommation d'alcool , n (%)				
Abstinent	1 549 (3,1)	44 (7,2)	793 (3,9)	712 (2,5)
Abusive	6 269 (12,6)	70 (11,5)	2 544 (12,5)	3 655 (12,6)
Dépendance	1 660 (3,3)	51 (8,4)	868 (4,3)	741 (2,6)
Ni abus ni dépendance	37 463 (75,2)	361 (59,4)	14 746 (72,6)	22 356 (77,3)
Non réponse au questionnaire	2 883 (5,8)	82 (13,5)	1 352 (6,7)	1 449 (5,0)
Critères de fragilité				
Force de préhension faible, n (%)	4 572 (9,2)	478 (78,6)	4 094 (20,2)	-
Faiblesse déclarée, n (%)	4 473 (9,0)	264 (43,7)	2 728 (13,5)	1 481 (5,1)
Lenteur de marche mesurée, n (%)	303 (0,6)	100 (16,4)	203 (1,0)	-
Lenteur déclarée, n (%)	4 812 (9,7)	283 (46,8)	3 076 (15,2)	1 453 (5,0)
Activité physique faible, n (%)	11 284 (22,9)	565 (93,7)	10 719 (54,0)	-

Maigreur, n (%)	1 864 (3,7)	170 (28,0)	1 694 (8,3)	-
Fatigue, n (%)	8 097 (16,5)	555 (92,2)	7 542 (38,3)	-
Multimorbidité, n (%)	12 447 (25,0)	306 (50,3)	6 034 (29,7)	6 107 (21,1)
Maladies chroniques				
Angine de poitrine, n (%)	527 (1,1)	14 (2,3)	243 (1,2)	270 (0,9)
Accident vasculaire cérébrale, n (%)	584 (1,2)	10 (1,6)	274 (1,3)	300 (1,0)
Artérite des membres inférieurs, n (%)	180 (0,4)	7 (1,2)	86 (0,4)	87 (0,3)
Hypertension, n (%)	9 092 (18,2)	167 (27,5)	4 179 (20,6)	4 746 (16,4)
Infarctus du myocarde, n (%)	626 (1,3)	13 (2,1)	292 (1,4)	321 (1,1)
Asthme, n (%)	3 878 (7,8)	65 (10,7)	1 735 (8,5)	2 078 (7,2)
Bronchite chronique, n (%)	524 (1,1)	27 (4,4)	314 (1,5)	183 (0,6)
Emphysème, n (%)	162 (0,3)	6 (1,0)	96 (0,5)	60 (0,2)
Maladies rénales chroniques, n (%)	239 (0,5)	7 (1,2)	119 (0,6)	113 (0,4)
Dépression traitée, n (%)	9 083 (18,2)	275 (45,2)	4 886 (24,1)	3 922 (13,6)
Maladie de Parkinson, n (%)	73 (0,1)	7 (1,2)	40 (0,2)	26 (0,1)
Arthrite inflammatoire, n (%)	782 (1,6)	26 (4,3)	389 (1,9)	367 (1,3)
Maladie thyroïdienne, n (%)	5 754 (11,5)	109 (17,9)	2 509 (12,4)	3 136 (10,8)
Hépatite B, n (%)	610 (1,2)	10 (1,6)	267 (1,3)	333 (1,2)
Hépatite C, n (%)	322 (0,6)	8 (1,3)	169 (0,8)	145 (0,5)
Hépatites (autres), n (%)	2 183 (4,4)	29 (4,8)	872 (4,3)	1 282 (4,4)
Diabète de type 1, n (%)	103 (0,2)	2 (0,3)	58 (0,3)	43 (0,1)
Diabète de type 2, n (%)	1 565 (3,1)	48 (7,9)	848 (4,2)	669 (2,3)
Hypercholestérolémie (traitée), n (%)	6 686 (13,4)	118 (19,4)	2 997 (14,8)	3 571 (12,4)
Hypertriglycéridémie (traitée), n (%)	1 077 (2,2)	24 (3,9)	536 (2,6)	517 (1,8)
Cancer, n (%)	3 918 (7,9)	74 (12,2)	1 594 (7,9)	2 250 (7,8)

Tableau 11 : Prévalence de la fragilité, de la pré-fragilité et des différents critères en fonction de l'âge des participants et des modalités d'évaluation (n = 49 824)

Catégories d'âges (en années)	[45-55[[55-65[[65-75[Tous
Définition mesurée				
Fragile	1,1 (213)	1,3 (261)	1,3 (134)	1,2 (608)
Pré-fragile	40,6 (7620)	40,5 (8430)	41,6 (4253)	40,8 (20 303)
Définition déclarée				
Fragile	4,2 (788)	4,6 (950)	4,5 (461)	4,4 (2 199)
Pré-fragile	38,8 (7276)	38,3 (7983)	37,7 (3855)	38,4 (19 114)
Critères de fragilité				
Maigreur	4,1 (711)	3,6 (751)	3,3 (342)	3,7 (1 864)
Activité physique faible	23,6 (4378)	22,9 (4733)	21,4 (2173)	22,9 (11 284)
Fatigue	18,3 (3401)	16,2 (3289)	14,0 (1407)	16,5 (8 097)
Faiblesse mesurée	6,1 (1 140)	16,0 (1972)	14,0 (1460)	9,2 (4 572)
Faiblesse déclarée	7,9 (1 474)	9,6 (1990)	9,9 (1009)	9,0 (4 473)
Lenteur de marche mesurée	0,4 (80)	0,6 (124)	1,0 (99)	0,6 (303)
Lenteur de marche déclarée	7,6 (1423)	10,4 (2150)	12,1 (1239)	9,7 (4 812)

Figure 8 : Prévalence des critères de fragilité en fonction de l'âge des participants de la cohorte CONSTANCES (n = 49 824)



Facteurs associés à la fragilité

Dans le modèle ajusté (M2), la majorité des facteurs sont associés à la fragilité ou pré-fragilité (tableau 12), mis à part l'âge, le fait de vivre seul, être un ancien fumeur ou avoir une consommation abusive d'alcool (fragilité seulement). Les associations avec la fragilité sont les plus fortes pour l'obésité, l'alcool (dépendance et non réponse), la multimorbidité et le sexe féminin. La force des associations entre la fragilité et le niveau de diplôme, l'obésité, la consommation de tabac et la multimorbidité tend à être plus faible parmi les participants les plus âgés (M4) par rapport aux plus jeunes (M3). L'opposé est observé pour le genre, l'âge, le fait de vivre seul et les consommations d'alcool.

Les maladies chroniques présentant les plus fortes associations avec la fragilité sont la dépression (3,99 [3,36 – 4,77]), la bronchite chronique (3,25 [2,05 – 5,13]) et les arthrites inflammatoires (2,83 [1,84 – 4,35]) (figure 9). Ce sont également ces pathologies qui présentent les plus fortes associations significatives avec la pré-fragilité (respectivement 1,87 [1,78 – 1,97], 1,78 [1,46 – 2,16] et 1,37 [1,18 – 1,60]).

Les résultats sont similaires lorsque l'on se base sur la définition déclarative de la fragilité (annexe 12 & 13). Enfin, l'analyse des critères de fragilité pris indépendamment montre, de manière générale, des associations de même sens pour chacun des critères (voir annexe 14).

Tableau 12 : Associations entre caractéristiques sociodémographiques, du mode de vie et de santé, avec le statut de fragilité des participants de la cohorte CONSTANCES (n = 49 824)

Variable	Modalité		M1	M2	M3	M4
			OR IC	OR IC	OR IC	OR IC
Sexe	Femme	PF	1,19 [1,14 – 1,23]	1,23 [1,18 – 1,28]	1,26 [1,21 – 1,32]	1,13 [1,03-1,23]
		FR	2,37 [1,20 – 2,87]	2,58 [2,09 – 3,18]	2,60 [2,04 – 3,31]	2,70 [1,77 – 4,11]
Diplôme	Bac/licence	PF	0,70 [0,67-0,73]	0,73 [0,70 – 0,76]	0,70 [0,67-0,74]	0,83 [0,75 – 0,91]
		FR	0,51 [0,42-0,62]	0,60 [0,49 – 0,74]	0,57 [0,45 – 0,72]	0,68 [0,44- 1,05]
	Master ou+	PF	0,60 [0,57-0,63]	0,68 [0,65 – 0,72]	0,65 [0,62 – 0,69]	0,76 [0,68 – 0,85]
		FR	0,35 [0,27-0,45]	0,54 [0,42 – 0,70]	0,48 [0,35 – 0,65]	0,69 [0,42 – 1,13]
Age	+1	PF	1,00 [1,00 – 1,00]	1,00 [0,99 – 1,00]	0,99 [0,99 – 0,99]	1,04 [1,01 – 1,07]
		FR	1,02 [1,01 – 1,03]	1,01 [0,99 – 1,00]	1,00 [0,98 – 1,02]	1,17 [1,05 – 1,31]
Non marié / pacsé	Oui	PF	1,10 [1,03 – 1,17]	1,04 [0,97 – 1,12]	1,04 [0,96 – 1,12]	1,06 [0,92 – 1,23]
		FR	1,37 [1,03 – 1,81]	1,20 [0,89 – 1,62]	1,06 [0,73 – 1,53]	1,62 [0,96 – 2,74]
Obésité	Oui	PF	2,25 [2,14 – 2,37]	2,04 [1,94 – 2,16]	2,08 [1,96 – 2,21]	1,94 [1,73 – 2,18]
		FR	6,36 [5,32 – 7,60]	5,05 [4,16 – 6,12]	5,50 [4,41 – 6,87]	3,79 [2,56 – 5,60]
Tabac	Fumeur	PF	1,59 [1,51 – 1,69]	1,55 [1,46 – 1,64]	1,56 [1,46 – 1,96]	1,34 [1,14 – 1,59]
		FR	1,93 [1,52 – 2,44]	2,12 [1,64 – 2,74]	2,14 [1,62 – 2,83]	1,57 [0,79 – 3,12]
	Ancien fumeur	PF	1,02 [0,98 – 1,06]	1,00 [0,96 – 1,05]	0,98 [0,94-1,03]	1,05 [0,96 – 1,16]
		FR	0,80 [0,66 – 0,98]	0,86 [0,70 – 1,07]	0,76 [0,59-0,98]	1,18 [0,78 – 1,79]
Multimorbidité	Oui	PF	1,63 [1,57 – 1,70]	1,46 [1,40 – 1,53]	1,51 [1,44-1,59]	1,32 [1,21 – 1,44]
		FR	4,29 [3,59 – 5,11]	2,95 [2,43 – 3,57]	3,19 [2,56-3,97]	2,35 [1,62 – 3,46]
Alcool	Non conso.	PF	1,72 [1,55-1,90]	1,50 [1,34 [1,68]	1,53 [1,35-1,73]	1,36 [1,06 – 1,75]
		FR	3,73 [2,63 – 5,29]	2,45 [1,67 – 3,61]	2,51 [1,63-3,87]	2,03 [0,85 – 4,85]
	Abusif	PF	1,07 [1,01 – 1,13]	1,06 [1,00 – 1,13]	1,07 [1,00-1,14]	1,06 [0,92 – 1,21]
		FR	1,15 [0,86 – 1,52]	1,24 [0,92 – 1,68]	1,02 [0,71-1,47]	2,16 [1,25 – 3,71]
	Dépendant	PF	1,79 [1,62 – 1,98]	1,61 [1,45 – 1,79]	1,68 [1,49-1,88]	1,30 [0,99 – 1,73]
		FR	3,76 [2,67 – 5,29]	3,18 [2,17 – 4,68]	2,89 [1,86-4,50]	4,44 [2,02 – 9,76]
	Non répondant	PF	1,45 [1,34 – 1,56]	1,26 [1,16 – 1,37]	1,23 [1,12-1,35]	1,38 [1,16 – 1,65]
		FR	3,65 [2,81 – 4,73]	2,76 [2,10 – 3,63]	2,63 [1,92-3,61]	2,99 [1,70 – 5,25]

M1 : résultats des modèles bruts

M2 : résultats du modèle ajusté

M3 : résultats du modèle ajusté, chez les personnes de moins de 65 ans

M4 : résultats du modèle ajusté, chez les personnes de plus de 65 ans

Les cellules colorées indiquent les associations significatives au seuil 5% ;

L'intensité des couleurs varie en fonction de la force de l'association en utilisant trois seuils pour les associations positives (1/1.5/2.5) et trois pour les associations négatives (1/0.65/0.4).

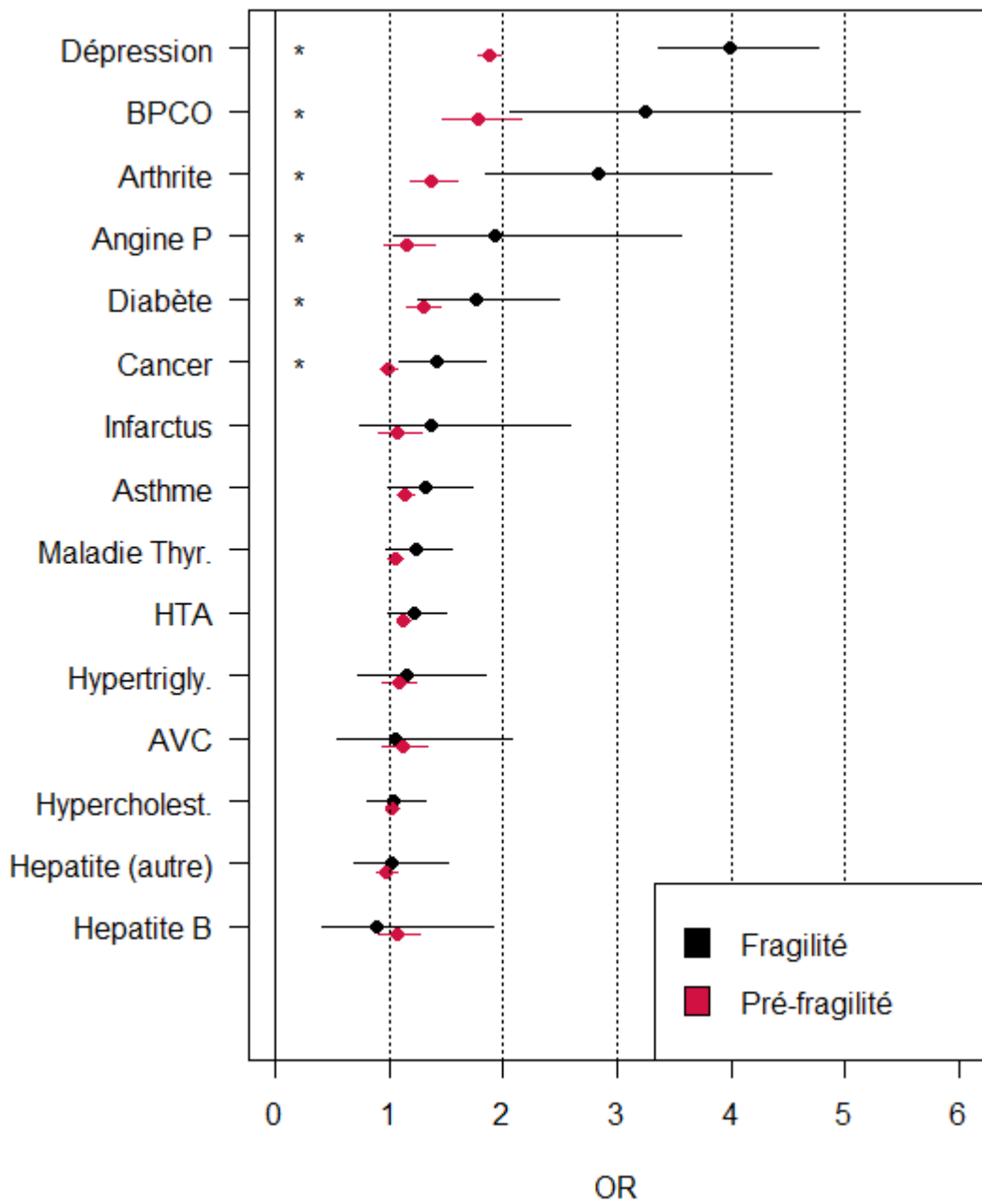


Figure 9 : Associations entre statut de fragilité et maladies chroniques dans la cohorte CONSTANCES (n = 49 824)

Discussion

Dans un échantillon de plus de 49 000 participants de plus de 45 ans, nous avons évalué la prévalence du phénotype fragile et de ses critères en fonction des catégories d'âges des participants ainsi que les facteurs associés à ces états. La prévalence de la fragilité et pré-fragilité était de 1,2% et 40,8% (respectivement 4,4% et 38,4% en remplaçant les mesures de performances physiques par des réponses aux questionnaires). Les critères de fragilité les plus fréquents étaient l'activité physique faible et la fatigue. Bien que la prévalence de fragilité n'augmentait pas significativement avec l'âge ; nous avons observé une tendance à de plus fortes associations avec le niveau de diplôme, l'obésité, la consommation de tabac et la multimorbidité parmi les participants de moins de 65 ans comparés aux plus âgés.

Comme attendu, la prévalence de la fragilité et pré-fragilité observée dans cette étude est plus faible que celle observée chez les personnes plus âgées (9.9% d'après une revue systématique de Collard et al.³⁶). Elle est en revanche proche de celle observée dans des populations d'âges similaires (variant de 3 % à 6,9% dans les groupes d'âges proches de 50-64 ans^{128,187,188}), bien que relativement inférieure. Outre les variations des caractéristiques des populations, la moindre prévalence de fragilité retrouvée dans notre étude pourrait être liée à la faible prévalence de la lenteur de marche mesurée. En effet, celle-ci est de l'ordre de 1% alors que les résultats de la littérature font état de prévalences comprises entre 6,7% et 9,3% pour ce critère^{187,188}. Cependant, aucune de ces études ne mettait en œuvre de mesure de la vitesse de marche lors de l'entretien. Au lieu de cela, des critères déclaratifs étaient utilisés. Nous avons d'ailleurs retrouvé une prévalence de l'ordre de 9%, cohérente avec les données de la littérature, dès lors que nous avons approché la vitesse de marche à l'aide d'informations déclaratives. Un tel écart de prévalence selon que le critère est mesuré ou déclaratif n'a en revanche pas été observé pour le critère de faiblesse musculaire, pour lequel nos données sont en accord avec celles des précédentes études qui mettent également en œuvre des tests de performance physique pour ce critère. La concordance imparfaite entre la vitesse de marche et le niveau de difficultés fonctionnelles rapportées a été mise en évidence dans la cohorte CONSTANCES¹⁹¹. Deux raisons sont avancées : les différences dans les distances de marche impliquées (3 m pour la mesure, 1 km pour le déclaratif) et le grand nombre de paramètres impliqués dans la marche sur de plus grandes distances (endurance, équilibre, douleurs). Plusieurs méta-analyses décrivent l'évolution de la force de préhension¹⁹² et de la vitesse de marche¹⁹³ en fonction des catégories d'âges. Elles mettent en évidence que la force de préhension moyenne décroît progressivement dès 30 ans tandis que la vitesse de marche moyenne est relativement stable de 20 à 70 ans mais diminue plus fortement ensuite. Cela pourrait participer à expliquer pourquoi la prévalence de lenteur de marche mesurée demeure faible dans une population de 45 à 73 ans évaluée selon des seuils établis dans une population allant de 65 à 101 ans. Il est possible que des seuils définis en population âgée conduisent à une définition trop conservatrice de la fragilité chez des personnes jeunes. Cette définition pourrait sous-évaluer la proportion de personnes en situation de fragilité comme le suggère la prévalence plus élevée de personnes fragiles sur la base de l'évaluation de difficultés rapportées.

Les précédentes études disponibles dans la littérature rapportent une prévalence de fragilité et pré-fragilité qui se rapproche de celle basée sur la définition par questionnaire utilisée dans la cohorte CONSTANCES. Mais les variations de prévalence de la fragilité observées entre les différentes études pourraient également être liées aux adaptations de la mesure des autres critères (maigreur et activité physique) qui, si elles sont fréquentes dans les enquêtes épidémiologiques¹⁷³, limitent les possibilités de comparaisons. L'évaluation du critère nutritionnel sur la base de l'IMC et d'une maigreur déclarée est proche de celle retrouvée dans plusieurs cohortes^{138,140}, elle s'éloigne néanmoins du critère de perte de poids involontaire définie par Fried et al.. Il en est de même pour l'évaluation de l'activité physique qui ne repose pas sur un questionnaire détaillé sur la pratique d'activités physiques de différentes intensités, mais sur des questions plus générales disponibles à la fois dans GAZEL et CONSTANCES.

Alors que la prévalence de la fragilité augmente fortement avec l'âge en population âgée^{36,194,195}, nous n'avons pas observé d'augmentation notable de la prévalence de fragilité avec l'âge dans cette étude, en accord avec les observations disponibles dans les populations plus jeunes. Dans les modèles multivariés, l'âge n'apparaissait pas comme un facteur associé à la fragilité avant 65 ans. Si la prévalence globale de la fragilité ne varie pas significativement avec l'âge, on ne peut exclure un effet de l'âge. En effet, cette étude montre un recul de la prévalence du critère fatigue après 65 ans, et au contraire une augmentation de la prévalence du critère de faiblesse musculaire quelle que soit sa modalité de mesure. Ce changement des problématiques concernant l'énergie vers celles plus fonctionnelles pourrait être lié au vieillissement mais également aux modifications des rôles sociaux avec l'âge¹⁹⁶.

On observe que les facteurs associés à la fragilité ou à la pré-fragilité sont similaires avant et après 65 ans, bien que la force des associations soit plus faible dans la catégorie d'âge la plus élevée. Chez les personnes de 65 ans et plus, on retrouve un certain nombre d'associations connues avec les facteurs sociodémographiques (sexe féminin⁵⁹, niveau de diplôme bas⁶⁰), liés au mode de vie (consommations de tabac⁶² et d'alcool⁶¹) et à la santé (obésité⁶⁶ et multimorbidité⁵⁵). Chez les moins de 65 ans, l'association significative entre fragilité ou pré-fragilité et multimorbidité confirme les résultats de l'étude de Hanlon et al.¹²⁸ Parmi les maladies fortement reliées à la fragilité chez les plus jeunes, on retrouve la bronchite chronique (3,25 [2,05 – 5,13]) et la dépression (3,99 [3,36 – 4,77]) comme l'étude de Hanlon et al.. Les associations retrouvées sont cependant plus basses notamment concernant le diabète (1,76 [1,25 – 2,48]). Ceci pourrait être lié à des différences méthodologiques entre études, que ce soit pour l'évaluation de la fragilité ou l'identification des maladies chroniques. On ne peut par ailleurs exclure que cette différence soit liée à une prévalence relativement basse de certaines maladies chroniques dont le diabète et la bronchite chronique dans CONSTANCES^{6,197}. Ceci suggère soit une relativement bonne santé des participants à CONSTANCES, soit une sous-déclaration des problèmes de santé, qui pourrait éventuellement être corrigée en ayant recours aux bases de données médico-administratives. On observe une association entre diagnostic d'un asthme au cours de la vie et fragilité déclarée (1,43 [1,22 – 1,66]). Cette association était proche de celle observée dans l'étude menée dans GAZEL, chez les personnes ayant déclaré au moins une fois un asthme

durant le suivi (1,50 [1,15 – 1,98]). On observe en revanche une association proche mais non significative avec la fragilité mesurée (1,31 [0,99 – 1,72]).

On observe des associations plus fortes chez les moins de 65 ans concernant les facteurs sociodémographiques, liés au mode de vie et à la santé, ce qui pourrait refléter un phénomène de survie des personnes les moins exposées aux facteurs de risque pour la santé. Cette tendance n'est toutefois pas observée concernant l'alcool, les consommations abusives n'étant associées à la fragilité que chez les personnes de 65 ans et plus (2,16 [1,25–3,71]) (versus 1,02 [0,71–1,47] chez les plus jeunes). Si la consommation d'alcool n'est pas associée à la fragilité avant 65 ans, on ne peut exclure des effets à plus long terme. Cependant des approches en vie entière seraient nécessaires pour le montrer. Les antécédents de tabagisme apparaissent comme un facteur protecteur (0,76 [0,59–0,98]) chez les moins de 65 ans ; ce n'est pas le cas chez les personnes plus âgées (1,18 [0,78–1,79]) en accord avec la littérature spécifique à cette population⁶². Il semble plausible que des facteurs de confusion non pris en compte dans les analyses puissent expliquer cette association assez inattendue.

Des études longitudinales sont nécessaires pour mieux comprendre l'évolution du phénotype fragile et de ses critères avec l'âge. L'étude actuelle repose sur des données transversales chez des personnes de groupes d'âges différents. Elle permet une première description des caractéristiques de la fragilité en fonction de l'âge mais ne permet pas de savoir si ces différences sont les conséquences de différences réelles dans les associations ou des différences de réponses à l'évaluation (notamment concernant les seuils d'évaluation des critères). Les données de suivi des participants et la survenue d'événements graves de santé spécifiques à ces tranches d'âges, telles que les hospitalisations non programmées, pourraient permettre de questionner la validité de la définition de la fragilité et des seuils utilisés chez les plus jeunes. Les seuils de Fried et al. restent, en attendant, une base commune et largement diffusée permettant la comparaison des différentes études et populations.

Ces résultats montrent également que si la prévalence de fragilité est faible, celle de pré-fragilité est relativement élevée (40,8%). Les facteurs associés à cet état semblent similaires à ceux fragilité. Ces résultats incitent à penser une prévention de la fragilité chez les sujets jeunes. Parmi les facteurs modifiables identifiés dans cette étude, on peut citer l'obésité (2,04 [1,94–2,16]). Des interventions de maîtrise du poids et de limitation de la sédentarité semblent efficaces¹⁹⁸ pour limiter la survenue des maladies chroniques. Au vu des précédents travaux la diminution des périodes d'exposition aux maladies chroniques telles que l'obésité semble également une piste intéressante à étudier. Ce travail dans la cohorte CONSTANCES indique également que le repérage de la fragilité chez les personnes qui combinent déjà plusieurs facteurs de risques pourrait débuter dès 45 ans. Si des bilans de santé individuels comme pratiqués dans le cadre des plateformes de fragilité semblent inappropriés chez les pré-fragiles compte tenu de leur nombre, l'opportunité de campagnes de prévention grand public pour toucher cette population et la sensibilisation aux critères de fragilité et à ses facteurs de risques pourraient être envisagées.

Les résultats de cette étude présentent des limites. Seule une partie de la population de CONSTANCES dispose d'une mesure clinique valide de la force de préhension et de la vitesse de marche (57 %), principalement à cause de l'indisponibilité d'un évaluateur pour la mesure (absent ou occupé avec un autre volontaire) et dans une moindre mesure des problèmes d'équipements (calibration, maintenance, etc). Pour d'autres raisons, certains participants échappent également à l'évaluation de la fragilité et on peut craindre que ceux-ci fassent partie des plus fragiles. L'utilisation de définitions déclaratives de la fragilité, du fait de leur plus grande facilité de mise en œuvre, pourrait être pertinente pour limiter cette sélection. Les facteurs associés à la fragilité déclarée ou mesurée étaient similaires dans cette étude. Des études sont nécessaires pour évaluer la validité des indicateurs de fragilité chez les sujets jeunes. Les résultats de cette étude ont besoin d'être confirmés et étendus à des populations plus jeunes. Les spécificités liées au genre et la prise en compte de facteurs non disponibles dans ces analyses, tels que les facteurs professionnels, restent également à explorer.

Cette étude montre qu'entre 1 et 4 % des sujets sont fragiles entre 45 et 73 ans. Si on extrapole à la population française à partir des données de recensement de l'INSEE¹⁹⁹, cela représenterait plus de 235 000 à 942 000 personnes de moins de 73 ans qui pourraient être fragiles. Cette étude met également en évidence plusieurs facteurs associés à la fragilité, dont certains sont liés à des comportements modifiables et éligibles à la prévention. Des études sont nécessaires pour comprendre dans quelle mesure concevoir et prendre en charge la fragilité en vie entière pourrait permettre de contribuer à un vieillissement en bonne santé.

6) Conclusion générale

Cette thèse s'appuie sur les données de deux grandes cohortes françaises, GAZEL et CONSTANCES, pour étudier l'épidémiologie de la fragilité entre 45 et 73 ans. Les premiers travaux de thèse tirent parti du suivi de plus de 25 ans de la cohorte GAZEL pour préciser dans quelle mesure les maladies chroniques au cours de la vie adulte sont liées à la survenue de la fragilité à un âge plus avancé. Si l'association entre multimorbidité et fragilité est bien connue, les approches par pathologie sont moins fréquentes et nous avons cherché à apporter des éléments nouveaux sur la contribution de l'asthme et de l'obésité à la fragilité. .

La première étude est, à notre connaissance, la première évaluation de l'association entre asthme et fragilité chez les personnes âgées. Elle constitue une étape préalable à de futures recherches sur les relations entre asthme et fragilité. Premièrement, il serait intéressant de voir si nos résultats, basés sur des données déclaratives pour l'asthme et la fragilité, peuvent être confirmés par des mesures acquises lors d'un bilan clinico-biologique. Par la suite, c'est l'intérêt du repérage de la fragilité chez les sujets asthmatiques qu'il faudrait évaluer pour savoir si, comme dans le cas d'autres actions portant sur la nutrition²⁰⁰, la prévention de la fragilité peut participer à un meilleur contrôle de l'asthme.

La seconde étude éclaire, quant à elle, les relations entre obésité au cours de la vie et fragilité une fois âgé. Les 26 ans de suivi de la cohorte GAZEL ont permis de modéliser l'obésité au cours de la vie selon différentes approches et de préciser le risque de fragilité associé à une obésité présente de longue date ou plus récente, voire à une histoire passée d'obésité. Cependant, l'absence de données biologiques n'a pas permis d'explorer plus avant les mécanismes de cette association, et notamment le rôle des processus inflammatoires. Ce travail suggère néanmoins qu'un meilleur contrôle pondéral au cours de la vie pourrait avoir un des bénéfices à long terme et favoriser un vieillissement en bonne santé. Par ailleurs, il montre que les sujets âgés obèses ne sont pas à l'abri de la fragilité.

Le repérage de la fragilité est déjà préconisé chez les personnes âgées, dès 70 ans si elles sont indemnes de maladies graves, sans dépendance avérée, et à l'initiative d'un soignant selon les recommandations HAS de juin 2013⁸⁰ et dès 65 ans chez les personnes multi-morbides selon les recommandations du *National Institute for Health and Care Excellence* de 2017²⁰¹. Cependant, au vu de ces résultats et de la taille des associations, on peut se demander s'il ne serait pas pertinent de repérer la fragilité plus précocement chez les personnes souffrant de maladies chroniques. La question de la fragilité avant l'âge classique pour parler de fragilité, i.e. 65-70 ans, a été explorée dans le troisième et dernier volet de la thèse.

Les analyses réalisées à partir de la cohorte CONSTANCES évaluent les premiers signes et facteurs associés à la fragilité chez les moins de 65 ans, pour qui peu de données sont disponibles dans la littérature. Les données du bilan clinique à l'inclusion dans la cohorte CONSTANCES nous ont permis d'évaluer finement le phénotype de fragilité dans un large échantillon de plus de 49 000 participants âgés de 45 ans et plus. Ils mettent en évidence que 1 à 4% des moins de 65 ans peuvent être considérés fragiles et identifient plusieurs

facteurs associés, dont certains éligibles à la prévention.

Dans leur ensemble, ces travaux suggèrent que la fragilité n'est pas une problématique réservée aux populations âgées, mais qu'elle peut être mise en évidence dès 45 ans, âge auquel sa prévention pourrait débiter par une meilleure prévention des maladies chroniques.

Nos travaux s'inscrivent dans la continuité des travaux ayant utilisé le phénotype de fragilité de Fried et al. L'adaptation du modèle aux données des deux cohortes GAZEL et CONSTANCES a représenté une part importante du travail de thèse. En effet, notre évaluation de la fragilité cherche à être la plus fidèle possible au modèle original mais elle reste dépendante des données disponibles dans les bases. Plusieurs de ces critères (fatigue, activité physique faible et difficultés à la marche déclarées) sont mesurés de façon similaires dans GAZEL et CONSTANCES et permettent d'accroître la cohérence et la comparabilité entre les différents travaux de thèse. Ainsi, on constate, à âge comparable, que les prévalences de ces critères sont similaires entre les deux cohortes malgré des différences structurelles notables, avec une cohorte ancienne en milieu professionnel et une cohorte plus récente en population générale. L'utilisation des mesures de force de préhension et de vitesse de marche disponibles dans la cohorte CONSTANCES a soulevé de nombreuses questions, notamment sur les seuils permettant de distinguer une performance correcte d'une performance basse. A ce stade, nous avons utilisé les seuils du modèle original de Fried, tout en étant conscients du fait qu'ils ont été définis pour catégoriser les performances physiques de sujets âgés de 65 ans et plus alors que notre population d'étude était majoritairement plus jeune. La définition de seuils adaptés aux moins de 65 ans dépasse le cadre de ce travail et constitue une question de recherche pour de futures études longitudinales sur la fragilité des 45-65 ans.

Ce projet s'intègre dans le consortium PRESAGE (*PREparing Successful AGEing*), un consortium qui regroupe des chercheurs travaillant sur les problématiques du vieillissement et des maladies neurodégénératives à partir des données de la cohorte CONSTANCES. Un des objectifs de ce consortium est de permettre une certaine homogénéité dans le traitement des variables relatives au vieillissement, dont la fragilité. A notre connaissance, la définition du phénotype de fragilité sera utilisée dans un projet concernant les personnes vieillissant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine. Enrichir les connaissances en appliquant de nouvelles approches et en croisant les expertises participe à une recherche scientifique active et dynamique.

Bibliographie

1. Department of Economic and Social Affairs. *World Population Ageing 2015*. New-York; 2015.
https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf.
2. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Population par sexe et groupe d'âges.
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>. Published 2020.
3. Blanpain N, Buisson G. Projections de population à l'horizon 2070, Deux fois plus de personne de 75 ans ou plus qu'en 2013. *Insee Première*. 2016;(1619):4. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2496228>.
4. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Espérance de vie en bonne santé.
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/3281641>. Published 2019.
5. EHLEIS. *Health Expectancy in France How Is the Effect of Longer Life;* 2015.
6. Fourcade N, von Lennep F, Grémi I, Bourdillon F. *L'état de Santé de La Population En France;* 2017.
<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf>.
7. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43. doi:10.1016/S0140-6736(12)60240-2
8. Bauer UE, Briss PA, Goodman RA, Bowman BA. Prevention of chronic disease in the 21st century: Elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet*. 2014;384(9937):45-52. doi:10.1016/S0140-6736(14)60648-6
9. Brunel M, Latourelle J, Zakri M. *Un Senior à Domicile Sur Cinq Aidé Régulièrement Pour Les Tâches Du Quotidien;* 2018.
10. Muller M. *728 000 Résidents En Établissements D'Hébergement Pour Personnes Âgées En 2015*. Vol 1015.; 2017.
11. Lowsky DJ, Olshansky SJ, Bhattacharya J, Goldman DP. Heterogeneity in healthy aging. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(6):640-649. doi:10.1093/gerona/glt162
12. Rowe J, Kahn R. Human aging: usual and successful. *Science (80-)*. 1987;237(4811):143-149.
doi:10.1126/science.3299702
13. Organisation mondiale de la Santé. *Classification Internationale Du Fonctionnement, Du Handicap et de La Santé;* 2001.

14. Tinetti ME, Fried T. The end of the disease era. *Am J Med.* 2004;116(3):179-185.
doi:10.1016/j.amjmed.2003.09.031
15. Cesari M, Marzetti E, Thiem U, et al. The geriatric management of frailty as paradigm of "The end of the disease era." *Eur J Intern Med.* 2016;31:11-14. doi:10.1016/j.ejim.2016.03.005
16. OMS. Noncommunicable diseases. https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab_1.
17. Bernell S, Howard SW. Use Your Words Carefully: What Is a Chronic Disease? *Front Public Heal.* 2016;4(August):2-4. doi:10.3389/fpubh.2016.00159
18. Hogan DB, Ebly EM, Fung TS. Disease, Disability, and Age in Cognitively Intact Seniors: Results From the Canadian Study of Health and Aging. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 1999;54(2):M77-M82. doi:10.1093/gerona/54.2.M77
19. Ford JC, Ford JA. Multimorbidity: will it stand the test of time? *Age Ageing.* 2018;47(1):6-8.
doi:10.1093/ageing/afx159
20. Sierra F, Kohanski R. Geroscience and the trans-NIH Geroscience Interest Group, GSIG. *GeroScience.* 2017;39(1):1-5. doi:10.1007/s11357-016-9954-6
21. Beard J, Officer A, Cassels A, Bustreo F, Worning AM, Asamoah-Baah A. *Rapport Mondial Sur Le Vieillissement et La Santé.*
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206556/1/9789240694842_fre.pdf?ua=1.
22. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381(9868):752-762. doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9
23. Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in Older Persons. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(3):293-303.
doi:10.1016/j.cger.2017.02.002
24. Buta BJ, Walston JD, Godino JG, et al. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev.* 2016;26:53-61.
doi:10.1016/j.arr.2015.12.003
25. Hughes I. Confusing terminology attempts to define the undefinable. *Arch Dis Child.* 2007;92(2):97-98.
doi:10.1136/adc.2006.108423
26. Berkman B, Foster LWS, Champion E. Failure to Thrive: Paradigm for the Frail Elder. *Gerontologist.* 1989;29(5):654-659. doi:10.1093/geront/29.5.654

27. Fried LP, Walston J. Frailty and Failure to Thrive. In: *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 5th ed. New-York; 2003:1487-1502.
28. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-M157. doi:10.1093/gerona/56.3.M146
29. Fried LP, Borhani NO, Enright P, et al. The cardiovascular health study: Design and rationale. *Ann Epidemiol*. 1991;1(3):263-276. doi:10.1016/1047-2797(91)90005-W
30. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of Deficits as a Proxy Measure of Aging. *Sci World J*. 2001;1:323-336. doi:10.1100/tsw.2001.58
31. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr*. 2008;8:1-10. doi:10.1186/1471-2318-8-24
32. Matthews M, Lucas A, Boland R, et al. Use of a questionnaire to screen for frailty in the elderly: An exploratory study. *Aging Clin Exp Res*. 2004;16(1):34-40. doi:10.1007/BF03324529
33. Gobbens RJJ, Boersma P, Uchmanowicz I, Santiago LM. The Tilburg Frailty Indicator (TFI): New Evidence for Its Validity. *Clin Interv Aging*. 2020;Volume 15:265-274. doi:10.2147/CIA.S243233
34. Zulfiqar A-A. Identification of frailty by the use of the SEGAm scale (part A) in geriatric consultation. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr du Vieillessement*. 2018;16(3):269-277. doi:10.1684/pnv.2018.0740
35. van Walree IC, Scheepers E, van Huis-Tanja L, et al. A systematic review on the association of the G8 with geriatric assessment, prognosis and course of treatment in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(6):847-858. doi:10.1016/j.jgo.2019.04.016
36. 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. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x
37. Börsch-Supan A, Brandt M, Hunkler C, et al. Data resource profile: The survey of health, ageing and retirement in europe (share). *Int J Epidemiol*. 2013;42(4):992-1001. doi:10.1093/ije/dyt088
38. Sirven N. Frailty and Preventing the Loss of Autonomy A Health Economics Approach. *IRDES - Quest d'économie Sante*. 2013;(184).
<http://www.irdes.fr/EspaceAnglais/Publications/IrdesPublications/QES184.pdf>.
39. Theou O, Squires E, Mallery K, et al. What do we know about frailty in the acute care setting? A scoping review. *BMC Geriatr*. 2018;18(1). doi:10.1186/s12877-018-0823-2

40. Kojima G. Prevalence of Frailty in Nursing Homes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(11):940-945. doi:10.1016/j.jamda.2015.06.025
41. Sternberg SA, Schwartz AW, Karunanathan S, Bergman H, Mark Clarfield A. The Identification of Frailty: A Systematic Literature Review. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(11):2129-2138. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03597.x
42. Kojima G. Frailty as a Predictor of Future Falls Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(12):1027-1033. doi:10.1016/j.jamda.2015.06.018
43. Kojima G. Frailty as a predictor of fractures among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2016;90:116-122. doi:10.1016/j.bone.2016.06.009
44. Hewitt J, Long S, Carter B, Bach S, McCarthy K, Clegg A. The prevalence of frailty and its association with clinical outcomes in general surgery: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2018;47(6):793-800. doi:10.1093/ageing/afy110
45. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, et al. Frailty as a Predictor of Surgical Outcomes in Older Patients. *J Am Coll Surg.* 2010;210(6):901-908. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.028
46. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero, Inzitari M, Martínez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(7):1432-1444. doi:10.1111/bcp.13590
47. Kojima G. Frailty as a predictor of hospitalisation among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2016;70(7):722-729. doi:10.1136/jech-2015-206978
48. Kojima G. Frailty as a Predictor of Nursing Home Placement Among Community-Dwelling Older Adults. *J Geriatr Phys Ther.* 2018;41(1):42-48. doi:10.1519/JPT.000000000000097
49. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, et al. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(12):1163.e1-1163.e17. doi:10.1016/j.jamda.2016.09.010
50. Li Z, Ding X. The incremental predictive value of frailty measures in elderly patients undergoing cardiac surgery: A systematic review. *Clin Cardiol.* 2018;41(8):1103-1110. doi:10.1002/clc.23021
51. Widagdo IS, Pratt N, Russell M, Roughead EE. Predictive performance of four frailty measures in an older Australian population. *Age Ageing.* 2015;44(6):967-972. doi:10.1093/ageing/afv144

52. van Loon IN, Goto NA, Boereboom FTJ, Bots ML, Verhaar MC, Hamaker ME. Frailty Screening Tools for Elderly Patients Incident to Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(9):1480-1488. doi:10.2215/CJN.11801116
53. Pijpers E, Ferreira I, Stehouwer CDAA, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. The frailty dilemma. Review of the predictive accuracy of major frailty scores. *Eur J Intern Med*. 2012;23(2):118-123. doi:10.1016/j.ejim.2011.09.003
54. Xue Q-L, Tian J, Fried LP, et al. Physical Frailty Assessment in Older Women: Can Simplification Be Achieved Without Loss of Syndrome Measurement Validity? *Am J Epidemiol*. 2016;183(11):1037-1044. doi:10.1093/aje/kwv272
55. Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, et al. Frailty and multimorbidity: A systematic review and meta-analysis. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(5):659-666. doi:10.1093/gerona/gly110
56. Kojima G. Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2017;39(19):1897-1908. doi:10.1080/09638288.2016.1212282
57. Liu HX, Ding G, Yu WJ, et al. Association between frailty and incident risk of disability in community-dwelling elder people: evidence from a meta-analysis. *Public Health*. 2019;175(619):90-100. doi:10.1016/j.puhe.2019.06.010
58. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Series Frailty 1 Frailty : implications for clinical practice and public health. *Lancet*. 2019;394(10206):1365-1375. doi:10.1016/S0140-6736(19)31786-6
59. Ahrenfeldt LJ, Möller S, Thinggaard M, Christensen K, Lindahl-Jacobsen R. Sex Differences in Comorbidity and Frailty in Europe. *Int J Public Health*. 2019;64(7):1025-1036. doi:10.1007/s00038-019-01270-9
60. Hale M, Shah S, Clegg A. Frailty, inequality and resilience. *Clin Med (Northfield Il)*. 2019;19(3):219-223. doi:10.7861/clinmedicine.19-3-219
61. Kojima G, Liljas A, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. A systematic review and meta-analysis of prospective associations between alcohol consumption and incident frailty. *Age Ageing*. 2017:1-9. doi:10.1093/ageing/afx086
62. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Smoking as a predictor of frailty: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015;15(1):131. doi:10.1186/s12877-015-0134-9

63. Balboa-Castillo T, Struijk EA, Lopez-Garcia E, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P. Low vitamin intake is associated with risk of frailty in older adults. *Age Ageing*. 2018;47(6):872-879. doi:10.1093/ageing/afy105
64. Kojima G, Avgerinou C, Iliffe S, Walters K. Adherence to Mediterranean Diet Reduces Incident Frailty Risk: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(4):783-788. doi:10.1111/jgs.15251
65. Lorenzo-López L, Maseda A, de Labra C, Regueiro-Folgueira L, Rodríguez-Villamil JL, Millán-Calenti JC. Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):108. doi:10.1186/s12877-017-0496-2
66. Feng Z, Lugtenberg M, Franse C, et al. Risk factors and protective factors associated with incident or increase of frailty among community-dwelling older adults: A systematic review of longitudinal studies. Ginsberg SD, ed. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178383. doi:10.1371/journal.pone.0178383
67. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;236(11 0):283-289. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.153
68. Palmer K, Vetrano DL, Padua L, et al. Frailty Syndromes in Persons With Cerebrovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2019;10(November). doi:10.3389/fneur.2019.01255
69. Vetrano DL, Palmer KM, Galluzzo L, et al. Hypertension and frailty: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(12):1-8. doi:10.1136/bmjopen-2018-024406
70. 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. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04142.x
71. Kojima G, Liljas A, Iliffe S, Walters K. Prevalence of Frailty in Mild to Moderate Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(12):1256-1263. doi:10.2174/1567205014666170417104236
72. Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, Walters K. Frailty as a Predictor of Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and All Dementia Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(10):881-888. doi:10.1016/j.jamda.2016.05.013
73. Marengoni A, Vetrano DL, Manes-Gravina E, Bernabei R, Onder G, Palmer K. The Relationship Between

- COPD and Frailty. *Chest*. 2018;154(1):21-40. doi:10.1016/j.chest.2018.02.014
74. Vatic M, von Haehling S, Ebner N. Inflammatory biomarkers of frailty. *Exp Gerontol*. 2020;133(January):110858. doi:10.1016/j.exger.2020.110858
 75. Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. Transitions between frailty states among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2019;50(January):81-88. doi:10.1016/j.arr.2019.01.010
 76. Ofori-Asenso R, Lee Chin K, Mazidi M, et al. Natural Regression of Frailty Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontologist*. 2019;XX(Xx):1-13. doi:10.1093/geront/gnz064
 77. Herr M, Cesari M, Landre B, Ankri J, Vellas B, Andrieu S. Factors associated with changes of the frailty status after age 70: Findings in the MAPT study. *Ann Epidemiol*. 2019;34:65-70.e1. doi:10.1016/j.annepidem.2019.03.008
 78. Trevisan C, Veronese N, Maggi S, et al. Factors Influencing Transitions Between Frailty States in Elderly Adults: The Progetto Veneto Anziani Longitudinal Study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(1):179-184. doi:10.1111/jgs.14515
 79. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Heal Aging*. 2019;23(9):771-787. doi:10.1007/s12603-019-1273-z
 80. HAS. *Comment Repérer La Fragilité En Soins Ambulatoires ?*, 2013. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche_parours_fragilite_vf.pdf http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche_parours_fragilite_vf.pdf.
 81. Macdonald SH-F, Travers J, Shé ÉN, et al. Primary care interventions to address physical frailty among community-dwelling adults aged 60 years or older: A meta-analysis. Vina J, ed. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228821. doi:10.1371/journal.pone.0228821
 82. Booth FW, Roberts CK, Thyfault JP, Ruegsegger GN, Toedebusch RG. Role of Inactivity in Chronic Diseases: Evolutionary Insight and Pathophysiological Mechanisms. *Physiol Rev*. 2017;97(4):1351-1402. doi:10.1152/physrev.00019.2016
 83. OMS. OMS | Prévention des maladies chroniques: un investissement vital. *Who*. 2015.
 84. Ministère français de la santé des solidarités. *Plan National "Bien Vieillir" 2007 - 2009*; 2009.

http://travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/presentation_plan-3.pdf.

85. Ministère français de la santé des solidarités. *Programme National Nutrition Santé*; 2019.
86. Anses. *Actualisation Des Repères Du PNNS - Révisions Des Repères Relatifs à l'activité Physique et à La Sédentarité*; 2016. doi:10.1227/01.NEU.0000220058.17532.B5
87. Milder DA, Pillinger NL, Kam PCA. The role of prehabilitation in frail surgical patients: A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018;62(10):1356-1366. doi:10.1111/aas.13239
88. Kim DH, Kim CA, Placide S, Lipsitz LA, Marcantonio ER. Preoperative Frailty Assessment and Outcomes at 6 Months or Later in Older Adults Undergoing Cardiac Surgical Procedures. *Ann Intern Med*. 2016;165(9):650. doi:10.7326/M16-0652
89. Bagnall NM, Faiz O, Darzi A, Athanasiou T. What is the utility of preoperative frailty assessment for risk stratification in cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(2):398-402. doi:10.1093/icvts/ivt197
90. Ko FC. Preoperative Frailty Evaluation: A Promising Risk-stratification Tool in Older Adults Undergoing General Surgery. *Clin Ther*. 2019;41(3):387-399. doi:10.1016/j.clinthera.2019.01.014
91. Amrock LG, Deiner S. The implication of frailty on preoperative risk assessment. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27(3):330-335. doi:10.1097/ACO.0000000000000065
92. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
93. Sécurité Sociale. *Programme de Qualité et d'efficience "Maladie"*; 2019. https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/PLFSS/2019/ANNEXE_1/PLFSS-2019-ANNEXE_1-PQE-MALADIE.pdf.
94. Le Cossec C, Perrine AL, Beltzer N, Fuhrman C, Carcaillon-Bentata L. Pre-frailty, frailty, and multimorbidity: Prevalences and associated characteristics from two French national surveys. *J Nutr Heal Aging*. 2016;20(8):860-869. doi:10.1007/s12603-016-0802-2
95. Kristjansson SR, Rønning B, Hurria A, et al. A comparison of two pre-operative frailty measures in older surgical cancer patients. *J Geriatr Oncol*. 2012;3(1):1-7. doi:10.1016/j.jgo.2011.09.002
96. Tan KY, Kawamura YJ, Tokomitsu A, Tang T. Assessment for frailty is useful for predicting morbidity in

elderly patients undergoing colorectal cancer resection whose comorbidities are already optimized. *Am J Surg*. 2012;204(2):139-143. doi:10.1016/j.amjsurg.2011.08.012

97. Courtney-Brooks M, Tellawi AR, Scalici J, et al. Frailty: An outcome predictor for elderly gynecologic oncology patients. *Gynecol Oncol*. 2012;126(1):20-24. doi:10.1016/j.ygyno.2012.04.019
98. Montgomery E, MacDonald PS, Newton PJ, et al. Frailty as a predictor of mortality in patients with interstitial lung disease referred for lung transplantation. *Transplantation*. 2020;104(4):864-872. doi:10.1097/TP.0000000000002901
99. Mittal N, Raj R, Islam EA, Nugent K. The Frequency of Frailty in Ambulatory Patients With Chronic Lung Diseases. *J Prim Care Community Health*. 2016;7(1):10-15. doi:10.1177/2150131915603202
100. Singer JP, Diamond JM, Gries CJ, et al. Frailty phenotypes, disability, and outcomes in adult candidates for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(11):1325-1334. doi:10.1164/rccm.201506-1150OC
101. Ricci NA, Pessoa GS, Ferriolli E, Dias RC, Perracini MR. Frailty and cardiovascular risk in community-dwelling elderly: A population-based study. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1677-1685. doi:10.2147/CIA.S68642
102. Thein FS, Li Y, Nyunt MSZ, Gao Q, Wee SL, Ng TP. Physical frailty and cognitive impairment is associated with diabetes and adversely impact functional status and mortality. *Postgrad Med*. 2018;130(6):561-567. doi:10.1080/00325481.2018.1491779
103. Smith N, Brennan L, Gaunt DM, Ben-Shlomo Y, Henderson E. Frailty in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J Parkinsons Dis*. 2019;9(3):517-524. doi:10.3233/JPD-191604
104. Kojima G. Prevalence of frailty in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(11):1989-1997. doi:10.1007/s11255-017-1547-5
105. Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;68:135-142. doi:10.1016/j.archger.2016.10.007
106. Palmer K, Vetrano DL, Marengoni A, et al. The Relationship Between Anaemia and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(8):965-974. doi:10.1007/s12603-018-1049-x
107. Castell MV, Van Der Pas S, Otero A, et al. Osteoarthritis and frailty in elderly individuals across six European countries: Results from the European Project on OsteoArthritis (EPOSA). *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16(1):1-8. doi:10.1186/s12891-015-0807-8

108. Kennedy CC, Novotny PJ, LeBrasseur NK, et al. Frailty and clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(2):217-224. doi:10.1513/AnnalsATS.201803-175OC
109. Veronese N, Cereda E, Stubbs B, et al. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: Results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis. *Ageing Res Rev*. 2017;35:63-73. doi:10.1016/j.arr.2017.01.003
110. Lahousse L, Ziere G, Verlinden VJA, et al. Risk of Frailty in Elderly With COPD: A Population-Based Study. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(5):689-695. doi:10.1093/gerona/glv154
111. van der Vliet A, Janssen-Heininger YMW, Anathy V. Oxidative stress in chronic lung disease: From mitochondrial dysfunction to dysregulated redox signaling. *Mol Aspects Med*. 2018;63(3):59-69. doi:10.1016/j.mam.2018.08.001
112. Londhe P, Guttridge DC. Inflammation induced loss of skeletal muscle. *Bone*. 2015;80(3):131-142. doi:10.1016/j.bone.2015.03.015
113. Sosa V, Moliné T, Somoza R, Paciucci R, Kondoh H, LLeonart ME. Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing Res Rev*. 2013;12(1):376-390. doi:10.1016/j.arr.2012.10.004
114. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-444. doi:10.1038/nature07205
115. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell*. 2010;140(6):918-934. doi:10.1016/j.cell.2010.02.016
116. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and the degenerative diseases of aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1035:104-116. doi:10.1196/annals.1332.007
117. Adams B, Nunes JM, Page MJ, et al. Parkinson's disease: A systemic inflammatory disease accompanied by bacterial inflammagens. *Front Aging Neurosci*. 2019;10(JUL):1-17. doi:10.3389/fnagi.2019.00210
118. Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, et al. Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology*. 2010;11(5):547-563. doi:10.1007/s10522-010-9287-2
119. Goldberg M, Leclerc A, Bonenfant S, et al. Cohort profile: the GAZEL Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2007;36(1):32-39. doi:10.1093/ije/dyl247
120. Chevalier A, Zins M, Godard C, et al. [A registry of ischaemic cardiopathies among active workers at Electricité de France-Gaz de France. Program development and first results]. *Rev Epidemiol Sante*

- Publique*. 2001;49(1):51-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11226919>.
121. Chevalier A, Goldberg M, Godard C, et al. [Cancer incidence among active male workers at Electricite de France-Gaz de France]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1996;44(1):25-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8851940>.
 122. Morin AJS, Moullec G, Maïano C, Layet L, Just J-L, Ninot G. Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in French clinical and nonclinical adults. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2011;59(5):327-340. doi:10.1016/j.respe.2011.03.061
 123. World health organization. *International Guide for Monitoring Alcohol Consumption*; 2000. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66529/WHO_MSD_MSB_00.4.pdf;jsessionid=02056BA463E378651DFE3ACE52BD389B?sequence=1.
 124. Bousquet J, Farrell J, Crooks G, et al. Scaling up strategies of the chronic respiratory disease programme of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (Action Plan B3: Area 5). *Clin Transl Allergy*. 2016;6(1):29. doi:10.1186/s13601-016-0116-9
 125. Mittal N. Pulmonary rehabilitation improves frailty and gait speed in some ambulatory patients with chronic lung diseases. *Southwest Respir Crit Care Chronicles*. 2015;3(12):2-10. doi:10.12746/swrccc2015.0312.151
 126. World Health Organization (WHO). COPD: Definition.
 127. World Health Organization (WHO). Asthma: Definition. <https://www.who.int/respiratory/asthma/definition/en/>.
 128. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, Lee D, McQueenie R, Mair FS. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *Lancet Public Heal*. 2018;3(7):e323-e332. doi:10.1016/S2468-2667(18)30091-4
 129. Sears MR. Trends in the Prevalence of Asthma. *Chest*. 2014;145(2):219-225. doi:10.1378/chest.13-2059
 130. Kauffmann F, Dizier MH, Annesi-Maesano I, et al. EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy)-- descriptive characteristics. *Clin Exp Allergy*. 1999;29 Suppl 4:17-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10641560>.
 131. Mohanan S, Tapp H, McWilliams A, Dulin M. Obesity and asthma: Pathophysiology and implications for diagnosis and management in primary care. *Exp Biol Med*. 2014;239(11):1531-1540. doi:10.1177/1535370214525302

132. Chantal Raheison-Semjen, Armine Izadifar, Maud Russier, Christine Rolland, Jean-Pierre Aubert, Rahma Sellami, Delphine Leynaud, Caroline Fabry-Vendrand AD. Late Breaking Abstract - Asthma prevalence and management in adults in France in 2018: ASTHMAPOP survey. *European Respiratory Journal*. https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/OA292. Published 2018.
133. Sanchez M, Bousquet J, Le Moual N, et al. Temporal Asthma Patterns Using Repeated Questionnaires over 13 Years in a Large French Cohort of Women. da Silva Nunes M, ed. *PLoS One*. 2013;8(5):e65090. doi:10.1371/journal.pone.0065090
134. Pattaro C, Locatelli F, Sunyer J, de Marco R. Using the age at onset may increase the reliability of longitudinal asthma assessment. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(7):704-711.e1. doi:10.1016/j.jclinepi.2006.10.010
135. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2016;31:1-8. doi:10.1016/j.arr.2016.08.006
136. Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:S28-S38. doi:10.1164/rccm.2106061
137. Farah CS, Salome CM. Asthma and obesity: A known association but unknown mechanism. *Respirology*. 2012;17(3):412-421. doi:10.1111/j.1440-1843.2011.02080.x
138. Blaum CS, Xue QL, Michelon E, Semba RD, Fried LP. The Association Between Obesity and the Frailty Syndrome in Older Women: The Women's Health and Aging Studies. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(6):927-934. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53300.x
139. Hubbard RE, Lang IA, Llewellyn DJ, Rockwood K. Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2010;65 A(4):377-381. doi:10.1093/gerona/glp186
140. Crow RS, Lohman MC, Titus AJ, et al. Association of Obesity and Frailty in Older Adults: NHANES 1999–2004. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(2):138-144. doi:10.1007/s12603-018-1138-x
141. Lohman MC, Resciniti N V., Wirth MD, Shivappa N, Hébert JR. Obesity, Dietary inflammation, and Frailty among Older Adults: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2019;38(1):18-32. doi:10.1080/21551197.2018.1552226
142. Sheehan KJ, O'Connell MDL, Cunningham C, Crosby L, Kenny RA. The relationship between increased body mass index and frailty on falls in community dwelling older adults. *BMC Geriatr*. 2013;13(1). doi:10.1186/1471-2318-13-132

143. Boutin E, Natella P-AA, Schott A-MM, et al. Interrelations between body mass index, frailty, and clinical adverse events in older community-dwelling women: The EPIDOS cohort study. *Clin Nutr*. 2018;37(5):1638-1644. doi:10.1016/j.clnu.2017.07.023
144. Bowen ME. The relationship between body weight, frailty, and the disablement process. *Journals Gerontol - Ser B Psychol Sci Soc Sci*. 2012;67 B(5):618-626. doi:10.1093/geronb/gbs067
145. Lee Y, Kim J, Han ES, Ryu M, Cho Y, Chae S. Frailty and body mass index as predictors of 3-year mortality in older adults living in the community. *Gerontology*. 2014;60(6):475-482. doi:10.1159/000362330
146. García-Esquinas E, José García-García F, León-Muñoz LM, et al. Obesity, fat distribution, and risk of frailty in two population-based cohorts of older adults in Spain. *Obesity*. 2015;23(4):847-855. doi:10.1002/oby.21013
147. Fugate Woods N, LaCroix AZ, Gray SL, et al. Frailty: Emergence and Consequences in Women Aged 65 and Older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(8):1321-1330. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53405.x
148. 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. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01259.x
149. Falsarella GR, Gasparotto LPR, Barcelos CC, et al. Body composition as a frailty marker for the elderly community. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1661-1667. doi:10.2147/CIA.S84632
150. Matta J, Zins M, Feral-Pierssens AL, et al. Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances. *Bull Epidémiol Hebd*. 2016;(35-36):640-646.
151. Mahajan R, Lau DH, Sanders P. Impact of obesity on cardiac metabolism, fibrosis, and function. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(2):119-126. doi:10.1016/j.tcm.2014.09.005
152. Thijssen E, van Caam A, van der Kraan PM. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatology*. 2015;54(4):588-600. doi:10.1093/rheumatology/keu464
153. Juo Y-Y, Gibbons MAM, Dutson E, et al. Obesity Is Associated with Early Onset of Gastrointestinal Cancers in California. *J Obes*. 2018;2018:1-6. doi:10.1155/2018/7014073
154. Ellulu MS, Patimah I, Khaza H, Rahmat A, Abed Y, Sci AM. Obesity and Inflammation : The Linking Mechanism and the Complications. *Arch Med Sci*. 2016:851-863.

155. Reis JP, Allen N, Gibbs BB, et al. Association of the degree of adiposity and duration of obesity with measures of cardiac structure and function: The CARDIA study. *Obesity*. 2014;22(11):2434-2440. doi:10.1002/oby.20865
156. Matta J, Carette C, Rives Lange C, Czernichow S. French and worldwide epidemiology of obesity. *Press Medicale*. 2018;47(5):434-438. doi:10.1016/j.lpm.2018.03.023
157. Cain L. Life course and social structure. In: *Handbook of Modern Sociology*. Chicago; 1964.
158. Mishra GD, Kuh D, Ben-Shlomo Y. Life Course Epidemiology. In: *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*. Elsevier; 2015:67-75. doi:10.1016/B978-0-08-097086-8.14085-1
159. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):e457-e471. doi:10.1016/S1470-2045(17)30411-4
160. Pollitt RA, Rose KM, Kaufman JS. Evaluating the evidence for models of life course socioeconomic factors and cardiovascular outcomes: A systematic review. *BMC Public Health*. 2005;5:1-13. doi:10.1186/1471-2458-5-7
161. Mezuk B, Lohman MC, Rock AK, Payne ME. Trajectories of body mass indices and development of frailty: Evidence from the health and retirement study. *Obesity*. 2016;24(8):1643-1647. doi:10.1002/oby.21572
162. Stenholm S, Strandberg TE, Pitkala K, Sainio P, Heliovaara M, Koskinen S. Midlife Obesity and Risk of Frailty in Old Age During a 22-Year Follow-up in Men and Women: The Mini-Finland Follow-up Survey. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(1):73-78. doi:10.1093/gerona/glt052
163. Strandberg TE, Sirola J, Pitkälä KH, Tilvis RS, Strandberg AY, Stenholm S. Association of midlife obesity and cardiovascular risk with old age frailty: a 26-year follow-up of initially healthy men. *Int J Obes*. 2012;36(9):1153-1157. doi:10.1038/ijo.2012.83
164. Haapanen MJ, Perälä MM, Osmond C, et al. Infant and childhood growth and frailty in old age: the Helsinki Birth Cohort Study. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(5):717-721. doi:10.1007/s40520-018-1011-0
165. Strandberg TE, Salomaa V, Strandberg AY, et al. Cohort profile: The Helsinki businessmen study (HBS). *Int J Epidemiol*. 2016;45(4):1074-1074H. doi:10.1093/ije/dyv310
166. Link JC, Reue K. Genetic Basis for Sex Differences in Obesity and Lipid Metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2017;37(1):225-245. doi:10.1146/annurev-nutr-071816-064827

167. Genolini C, Écochard R, Jacqmin-Gadda H. Copy Mean: A New Method to Impute Intermittent Missing Values in Longitudinal Studies. *Open J Stat.* 2013;03(04):26-40. doi:10.4236/ojs.2013.34A004
168. Genolini C. longitudinalData: Longitudinal data, R package version 2.4.1. 2016. <https://cran.r-project.org/package=longitudinalData>.
169. van de Schoot R, Sijbrandij M, Winter SD, Depaoli S, Vermunt JK. The GRoLTS-Checklist: Guidelines for Reporting on Latent Trajectory Studies. *Struct Equ Model.* 2017;24(3):451-467. doi:10.1080/10705511.2016.1247646
170. Dugravot A, Sabia S, Stringhini S, et al. Do socioeconomic factors shape weight and obesity trajectories over the transition from midlife to old age? Results from the French GAZEL cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(1):16-23. doi:10.3945/ajcn.2010.29223
171. Zajacova A, Ailshire J. Body Mass Trajectories and Mortality Among Older Adults: A Joint Growth Mixture–Discrete-Time Survival Analysis. *Gerontologist.* 2014;54(2):221-231. doi:10.1093/geront/gns164
172. Nagin DS, Odgers CL. Group-Based Trajectory Modeling in Clinical Research. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6(1):109-138. doi:10.1146/annurev.clinpsy.121208.131413
173. 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. doi:10.1016/j.arr.2015.04.001
174. Papachristou E, Wannamethee SG, Lennon LT, et al. Ability of Self-Reported Frailty Components to Predict Incident Disability, Falls, and All-Cause Mortality: Results From a Population-Based Study of Older British Men. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(2):152-157. doi:10.1016/j.jamda.2016.08.020
175. Op het Veld LPM, de Vet HCW, van Rossum E, Kempen GJM, van Kuijk SMJ, Beurskens AJHM. Substitution of Fried's performance-based physical frailty criteria with self-report questions. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018;75(May 2017):91-95. doi:10.1016/j.archger.2017.11.009
176. Niedhammer I, Bugel I, Bonenfant S, Goldberg M, Leclerc A. Validity of self-reported weight and height in the French GAZEL cohort. *Int J Obes.* 2000;24(9):1111-1118. doi:10.1038/sj.ijo.0801375
177. Stout MB, Justice JN, Nicklas BJ, Kirkland JL. Physiological Aging: Links Among Adipose Tissue Dysfunction, Diabetes, and Frailty. *Physiology.* 2017;32(1):9-19. doi:10.1152/physiol.00012.2016
178. Reinders I, Visser M, Schaap L. Body weight and body composition in old age and their relationship

- with frailty. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(1):11-15. doi:10.1097/MCO.0000000000000332
179. de Koning L, Hu FB. Commentary: Obesity-years--a new metric to measure health effects of obesity. *Int J Epidemiol*. 2011;40(4):996-997. doi:10.1093/ije/dyr053
 180. Wong E, Tanamas SK, Wolfe R, et al. The role of obesity duration on the association between obesity and risk of physical disability. *Obesity*. 2015;23(2):443-447. doi:10.1002/oby.20936
 181. Stenholm S, Rantanen T, Alanen E, Reunanen A, Sainio P, Koskinen S. Obesity History as a Predictor of Walking Limitation at Old Age. *Obesity*. 2007;15(4):929-938. doi:10.1038/oby.2007.583
 182. Stenholm S, Sallinen J, Koster A, et al. Association between Obesity History and Hand Grip Strength in Older Adults--Exploring the Roles of Inflammation and Insulin Resistance as Mediating Factors. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2011;66A(3):341-348. doi:10.1093/gerona/glq226
 183. Vergnaud A-C, Bertrais S, Oppert J-M, et al. Weight fluctuations and risk for metabolic syndrome in an adult cohort. *Int J Obes*. 2008;32(2):315-321. doi:10.1038/sj.ijo.0803739
 184. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):251-265. doi:10.1016/j.mayocp.2016.09.017
 185. Ben-Shlomo Y, Cooper R, Kuh D. The last two decades of life course epidemiology, and its relevance for research on ageing. *Int J Epidemiol*. 2016;45(4):973-988. doi:10.1093/ije/dyw096
 186. Blodgett J, Theou O, Kirkland S, Andreou P, Rockwood K. Frailty in NHANES: Comparing the frailty index and phenotype. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60(3):464-470. doi:10.1016/j.archger.2015.01.016
 187. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(6):675-681. doi:10.1093/gerona/glp012
 188. Kehler DS, Ferguson T, Stammers AN, et al. Prevalence of frailty in Canadians 18-79 years old in the Canadian Health Measures Survey. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):1-8. doi:10.1186/s12877-017-0423-6
 189. HAIDAR SG, KUMAR D, BASSI RS, DESHMUKH SC. Average versus Maximum Grip Strength: Which is more Consistent? *J Hand Surg Am*. 2004;29(1):82-84. doi:10.1016/j.jhsb.2003.09.012
 190. Babor T, Higgins-Biddle J, Saunders J, Monteiro M. *The Alcohol Use Disorders Identification Test - Guidelines for Use in Primary Care*; 2001. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67205/WHO_MSD_MSB_01.6a-

eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

191. Amiard V, Libert JP, Descatha A. Is there an accurate relationship between simple self-reported functional limitations and the assessment of physical capacity in early old age? *PLoS One*. 2019;14(3):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0211853
192. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Kuh D, Cooper C, Avon Aihie Sayer. Global variation in grip strength: A systematic review and meta-analysis of normative data. *Age Ageing*. 2016;45(2):209-216. doi:10.1093/ageing/afv192
193. Bohannon RW, Williams Andrews A. Normal walking speed: A descriptive meta-analysis. *Physiotherapy*. 2011;97(3):182-189. doi:10.1016/j.physio.2010.12.004
194. Herr M, Jeune B, Fors S, et al. Frailty and Associated Factors among Centenarians in the 5-COOP Countries. *Gerontology*. 2018;64(6):521-531. doi:10.1159/000489955
195. Herr M, Arvieu JJ, Robine JM, Ankri J. Health, Frailty and disability after ninety: Results of an observational study in France. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;66:166-175. doi:10.1016/j.archger.2016.06.002
196. Westerlund H, Kivimäki M, Singh-Manoux A, et al. Self-rated health before and after retirement in France (GAZEL): a cohort study. *Lancet*. 2009;374(9705):1889-1896. doi:10.1016/S0140-6736(09)61570-1
197. Roche N, Dalmay F, Perez T, et al. Impact of chronic airflow obstruction in a working population. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1227-1233. doi:10.1183/09031936.00089607
198. Valencia WM, Stoutenberg M, Florez H. Weight Loss and Physical Activity for Disease Prevention in Obese Older Adults: an Important Role for Lifestyle Management. *Curr Diab Rep*. 2014;14(10). doi:10.1007/s11892-014-0539-4
199. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Pyramide des âges - Bilan démographique 2019. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1913143?sommaire=1912926>. Published 2020.
200. Varraso R. Nutrition and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(3):201-210. doi:10.1007/s11882-012-0253-8
201. Kernick D, Chew-Graham CA, O'Flynn N. Clinical assessment and management of multimorbidity: Nice guideline. *Br J Gen Pract*. 2017;67(658):235-236. doi:10.3399/bjgp17X690857

Annexes

Annexe 1

Comparaison des participants inclus et non inclus dans l'échantillon d'étude de la cohorte GAZEL pour l'étude de l'association entre asthme et fragilité (n = 12 345).

	Exclus (n = 858)	Inclus (n = 12 345)	P-value
Age (années), moyenne ± écart-type	70,2 ± 3,6	69,8 ± 3,5	0,009
[60-65[56 (6,5)	864 (7,0)	0,007
[65-75[675 (78,7)	10 090 (81,7)	
[75-85[127 (14,8)	1 391 (11,3)	
Sexe , femme	271 (31,6)	3 238 (26,2)	< 0,001
Statut marital			
Non marié / pacsé	172 (20,9)	2 186 (17,8)	0,022
Niveau de diplôme			
< Lycée	224 (26,7)	2 412 (19,9)	< 0,001
Baccalauréat	486 (58,0)	7 156 (59,0)	
Université	128 (15,3)	2 564 (21,1)	
Consommation de tabac			
Non-fumeur	279 (45,4)	4 617 (43,9)	0,206
Fumeur	281 (45,7)	5 113 (48,7)	
Ancien fumeur	55 (8,9)	778 (7,4)	
Difficultés psychologiques			
Déprimé, anxieux ou stressé	159 (18,5)	2 400 (19,4)	0,515
Asthme			
Asthme actuel en 2015	18 (2,1)	373 (3,0)	0,126
Au moins une déclaration d'asthme actuel	69 (8,0)	1 165 (9,4)	0,175
Maladies chroniques			
Cardiovasculaires	45 (5,7)	853 (7,2)	0,105
Diabètes	93 (10,8)	1 385 (11,2)	0,733
Douleurs articulaires	388 (45,2)	5 305 (43,0)	0,198
Cancer	79 (10,0)	1 530 (13,0)	0,016

Indice de masse corporelle (kg/m ²), moyenne ± écart-type	26,0 ± 4,0	26,1 ± 3,9	0,348
Normal	343 (43,5)	4 736 (40,2)	0,188
Surpoids	340 (43,1)	5 346 (45,4)	
Obésité	106 (13,4)	1 702 (14,4)	

Les résultats sont exprimés en effectifs et pourcentages sauf mention particulière.

Annexe 2

Prévalence du statut de fragilité en fonction des définitions d'asthme et des catégories d'indice de masses corporelle chez les participants de la cohorte GAZEL, pour l'étude de l'association entre asthme et fragilité (n = 12 345).

	Définition d'asthme	IMC normal				Surpoids				Obésité			
		Tous	R	P-F	F	Tous	R	P-F	F	Tous	R	P-F	F
Asthme actuel en 2015	AA	131	72 (55,0%)	44 (33,6%)	15 (11,5%)	143	72 (50,4%)	60 (42,0%)	11 (7,7%)	86	31 (36,1%)	36 (41,9%)	19 (22,1%)
	NA	4605	3 108 (67,5%)	1 316 (28,6%)	181 (3,9%)	5203	3163 (60,8%)	1798 (34,6%)	242 (4,7%)	1616	604 (37,4%)	809 (50,1%)	203 (12,6%)
Asthme actuel en 2002	AA	458	260 (56,8%)	163 (36,6%)	35 (7,6%)	621	298 (48,0%)	269 (43,3%)	54 (8,7%)	304	83 (27,3%)	154 (50,7%)	67 (22,0%)
	NA	2632	1 832 (69,6%)	701 (26,6%)	99 (3,8%)	2844	1788 (62,9%)	951 (33,4%)	105 (3,7%)	807	329 (40,8%)	395 (49,0%)	83 (10,3%)
Déclarations constantes de 1990 à 2015	AA	33	14 (42,4%)	14 (42,4%)	5 (15,15%)	41	24 (58,5%)	12 (29,3%)	5 (12,2%)	25	7 (28%)	13 (52%)	5 (20%)
	NA	2500	1 739 (69,6%)	671 (26,8%)	90 (3,6%)	2712	1704 (62,8%)	912 (33,6%)	96 (3,5%)	736	300 (40,8%)	362 (49,2%)	74 (10,1%)
Au moins une déclaration d'asthme de 1990 à 2015	AA	410	253 (61,7%)	129 (34,5%)	28 (6,8%)	446	240 (53,8%)	170 (38,1%)	36 (8,1%)	245	83 (33,9%)	115 (46,9%)	47 (19,2%)
	NA	4326	2 927 (67,7%)	1 231 (28,5%)	168 (3,9%)	4900	2995 (61,1%)	1668 (34,5%)	217 (4,43%)	1457	552 (38,9%)	730 (50,1%)	175 (12,0%)
Analyse de sensibilité	AA	51	26 (51,0%)	19 (37,3%)	6 (11,8%)	63	36 (57,1%)	22 (34,9%)	5 (7,9%)	34	11 (32,4%)	15 (44,1%)	8 (23,5%)
	NA	4685	3 154 (67,3%)	1 341 (28,6%)	190 (4,1%)	5283	3199 (60,6%)	1836 (34,8%)	248 (4,7%)	1668	624 (37,4%)	830 (49,8%)	214 (12,8%)

IMC: Indice de masse corporelle; AA: asthme actuel; NA: non asthmatique; R: robuste ; P-F: pré-fragile; F: fragile

Annexe 3

Caractéristiques des participants en 2015 et symptômes déclarés en 2002 en fonction de leur statut d'asthme, chez les participants de la cohorte GAZEL (n = 8 016).

Caractéristiques des participants en 2015	Participants sans asthme actuel en 2002 (n= 6 560)	Participants avec un asthme actuel en 2002 (n= 1 456)
Âge, années , moyenne ± écart-type	69,9 (± 3,4)	70,0 (± 3,5)
Femme , n (%)	1 583 (24)	398 (27)
Statut marital , N (%)		
Non marié / pacsé	1 082 (17)	304 (21)
Niveau de diplôme , n (%)		
< baccalauréat	1 256 (19)	274 (19)
baccalauréat	3 691 (57)	861 (60)
Université ou autre	1 520 (24)	295 (21)
IMC , kg/m ² , moyenne ± écart-type	25,9 ± 3,8	27,0 ± 4,4
Obèse, N (%)	807 (12)	304 (21)
Consommation tabagique , n (%)		
Non-fumeur	2 515 (44)	476 (38)
Fumeur	360 (6)	142 (11)
Ancien fumeur	2 784 (49)	627 (50)
Fragilité , n (%)		
Robuste	4 117 (63)	681 (47)
Pré-fragilité	2 140 (33)	614 (42)
Fragilité	303 (5)	161 (11)
Symptômes déclarés en 2002		
Crise d'asthme dans les 12 derniers mois ?	0	242 (17)
Respiration sifflante, à n'importe quel moment de la journée, dans les 12 derniers mois ?	0	868 (60)
Réveil avec des difficultés à respirer dans les 12 derniers mois ?	0	808 (57)
Réveil avec un essoufflement au cours des 12 derniers mois ?	0	176 (13)
Prise de médicaments pour l'asthme	0	300 (21)

Annexe 4

Caractéristiques des participants en 2015 en fonction de leur statut de fragilité et de la déclaration d'un asthme actuel en 2015, dans la cohorte GAZEL (n = 12 345).

	Robuste			Pré-fragile			Fragile		
	NA (N = 7 198)	AA (N = 183)	P-value	NA (N = 4 116)	AA (N = 142)	P-value	NA (N = 659)	AA (N = 47)	P-value
Âge , année, moyenne ± écart-type	69,7 +/- 3,4	69,9 +/- 3,5	0,49	70,0 +/- 3,5	69,5 +/- 3,6	0,15	70,4 +/- 3,6	70,7 +/- 3,3	0,57
Sexe , n (%)	1 673 (23)	47 (26)	0,50	1 155 (28)	53 (37)	0,02	288 (44)	22 (47)	0,79
Femme									
Statut marital , n (%)	1 140 (16)	24 (13)	0,38	801 (20)	35 (25)	0,15	173 (27)	13 (28)	0,93
Non marié / pacsé									
Niveau de diplôme , n (%)	1 351 (19)	28 (16)	0,99	822 (20)	29 (21)	0,99	171 (26)	11 (25)	
< baccalauréat									
baccalauréat	4 096 (58)	105 (58)		2466(61)	85 (61)		378 (58)	26 (59)	
Universitaire ou autre	1 643 (23)	47 (26)		744 (18)	25 (18)		98 (18)	7 (16)	
Indice de Masse corporelle , kg/m ² , moyenne ± écart-type	25,5 +/- 3,3	26,0 +/- 3,7	0,10	26,8 +/- 4,2	27,4 +/- 4,5	0,12	28,0 +/- 5,1	29,1 +/- 8,0	0,98
Obèse (IMC ≥ 30kg/m ²), N (%)	604 (9)	31 (18)	< 0,001	809 (21)	36 (25)	0,15	203 (32)	19 (42)	0,35
Consommation de tabac , n (%)	2 798 (45)	74 (49)	0,55	1 467 (42)	48 (40)	0,88	2210 (39)	20 (50)	0,28
Non-fumeur									
Fumeur	393 (6)	7 (5)		305 (9)	11 (9)		57 (11)	5 (15)	
Ancien fumeur	3 003 (48)	71 (47)		1 693 (49)	61 (51)		270 (50)	15 (38)	
Santé mentale , n (%)	868 (12)	29 (16)	0,15	1104 (27)	51 (36)	0,02	321 (49)	27 (58)	0,31
Déprimé, stressé, anxieux									
Maladies chroniques , N (%)									
Cardiopathies	469 (7)	12 (7)	1	311 (8)	6 (4)	0,16	52 (8)	3 (7)	1
Diabète	618 (9)	21 (12)	0,22	577 (14)	26 (18)	0,19	134 (20)	9 (19)	0,99
Douleurs articulaires	2606 (36)	75 (41)	0,21	2037 (50)	83 (59)	0,04	470 (71)	34 (72)	1
Cancer	859 (12)	28 (16)	0,21	518 (13)	17 (12)	0,81	100 (16)	8 (18)	0,91

AA : asthme actuel ; NA : non asthmatique ; IMC : Indice de Masse Corporelle

Annexe 5

Comparaison des inclus et non inclus dans l'échantillon d'étude pour l'analyse de l'association entre obésité et fragilité dans la cohorte GAZEL (n = 13 203).

	Exclus (n = 1 419)	Inclus (n = 11 784)	P-value
Age (années), moyenne ± écart-type	69,9 ± 3,7	69,8 ± 3,5	0,49
[60-65[119 (84)	801 (6,8)	< 0,001
[65-75[1 100 (77,5)	9 665 (82,0)	
[75-85[200 (14,1)	1 318 (11,2)	
Sexe , femme	476 (33,5)	3 033 (25,7)	< 0,001
Statut marital			0,001
Non marié / pacsé	294 (21,2)	2 067 (17,6)	
Niveau de diplôme			
< Lycée	345 (24,8)	2 291 (19,8)	< 0,001
Baccalauréat	794 (57,1)	6 848 (59,1)	
Université	251 (18,1)	2 441 (21,1)	
Consommation d'alcool			
Jamais plus que petit buveur	469 (34,1)	3 553 (30,3)	0,002
Moyen ou gros buveur	369 (26,9)	3 632 (31,0)	
Ancien moyen ou gros buveur	536 (39,0)	4 525 (38,6)	
Consommation de tabac			
Non-fumeur	489 (45,1)	4 407 (43,9)	<0,001
Fumeur	110 (10,1)	732 (7,2)	
Ancien fumeur	485 (44,7)	4 909 (48,9)	
Santé mentale			
Déprimé, anxieux ou stressé	284 (20,0)	2 275 (19,3)	0,52
Maladies chroniques			
Cardiovasculaires	45 (5,7)	853 (7,2)	0,11
Diabète	156 (11,0)	1 322 (11,2)	0,80

Douleurs articulaires	622 (43,8)	5 071 (43,0)	0,57
Cancer	79 (10,0)	1 530 (13,0)	0,02
Indice de masse corporelle (kg/m ²), moyenne ± écart-type	24,9 ± 4,7	26,2 ± 3,8	< 0,001
Normal	343 (43,5)	4736 (40,2)	0,19
Surpoids	340 (43,1)	5 346 (45,4)	
Obésité	106 (13,4)	1 702 (14,4)	

Les résultats sont exprimés en effectifs et pourcentages sauf mention particulière.

Annexe 6

Gestion des données manquantes pour le calcul de la durée d'obésité

Les distributions des données manquantes intermittentes (comprises entre deux valeurs connues) et monotones (au début de la série) des indices de masse corporelles sont présentées, chez les hommes et les femmes, dans le tableau suivant.

Une analyse exploratoire a été conduite chez les personnes ne présentant pas de données manquantes. Nous avons généré des données manquantes que nous avons ensuite imputé à partir de la méthode *CopyMean* (données intermittentes) ou *Global Slope* (données monotones).

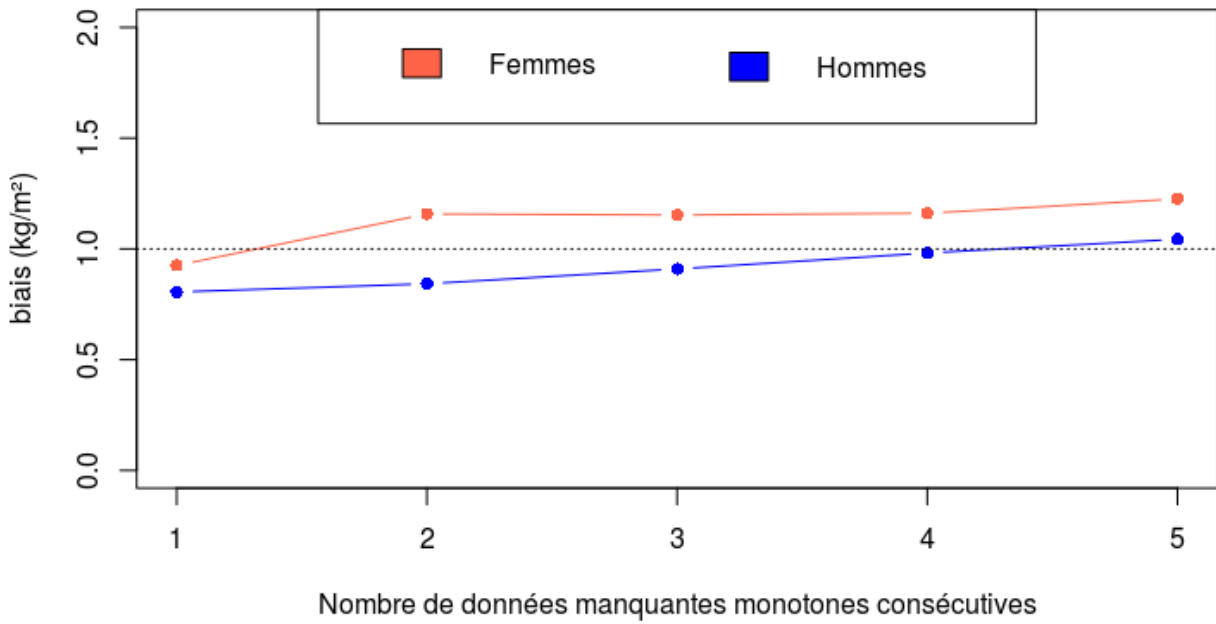
Nous avons évalué le biais (racine de l'erreur quadratique moyenne) des valeurs imputés par rapport à celles initialement déclarées en fonction du nombre de données imputées consécutivement (voir illustrations 1 et 2).

Dans l'échantillon d'analyse, nous avons choisi d'effectuer l'imputation de données manquantes intermittentes jusqu'à 7 données manquantes consécutives (moins de 1/3 du suivi) et l'imputation de données manquantes monotone pour 1 données manquants (biais inférieur à 1kg/m²).

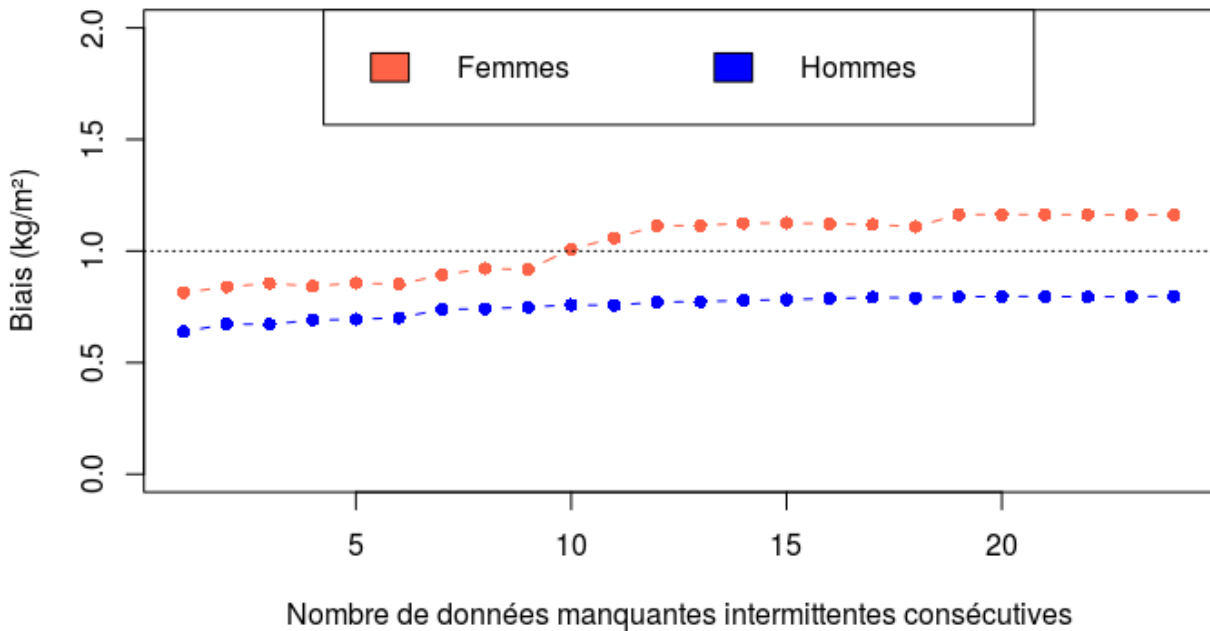
Distributions des données manquantes intermittentes et monotones d'indice de masse corporelle des participants de la cohorte GAZEL (n = 12 573).

		Hommes (n = 9289)	Femmes (n = 3284)
Participants sans IMC manquants		4148 (44.7%)	1204 (36.7%)
Plus grand écart entre données connues	Moyenne (écart-type)	1.4 (2.6) ^A 2.6 (3.1) ^B	1.7 (2.8) ^A 2.8 (3.2) ^B
	0	4326 (46.6%) ^A (-) ^B	1298 (39.6%) ^A (-) ^B
	1	2835 (30.5%) ^A (57.2%) ^B	1066 (32.5%) (53.8%) ^B
	2	805 (8.7%) ^A (16.2%) ^B	309 (9.4%) (15.6%) ^B
	3	360 (3.9%) ^A (7.3%) ^B	174 (5.3%) (8.8%) ^B
	4	248 (2.7%) ^A (5.0%) ^B	100 (3.1%) (5.0%) ^B
	5	154 (1.7%) ^A (3.1%) ^B	91 (2.8%) (4.6%) ^B
	6	118 (1.3%) ^A (2.4%) ^B	45 (1.4%) (2.3%) ^B
	7	91 (1.0%) ^A (1.8%) ^B	34 (1.0%) (1.7%) ^B
	8	63 (0.7%) ^A (1.3%) ^B	36 (1.1%) (1.8%) ^B
	9	50 (0.5%) ^A (1.0%) ^B	28 (0.9%) (1.4%) ^B
	10 et plus	232 (2.5%) ^A (4.7%) ^B	100 (3.1%) (5.0%) ^B
Nombre de données manquantes avant la 1ère valeur connue	Moyenne (écart-type)	0.26 (1.5) ^A 3.1 (4.4) ^C	0.27 (1.5) ^A 2.6 (3.9) ^C
	0	8521(92%) ^A (-) ^C	2932 (89%) ^A (-) ^C
	1	453 (4.9%) ^A (59.0%) ^C	225 (6.9%) ^A (63.9%) ^C
	2	102 (1.1%) ^A (13.3%) ^C	56 (1.7%) ^A (15.9%) ^C
	3	47 (0.5%) ^A (6.1%) ^C	18 (0.6%) ^A (5.1%) ^C
	4	29 (0.3%) ^A (3.8%) ^C	13 (0.4%) ^A (6.7%) ^C
	5	24 (0.3%) ^A (3.1%) ^C	10 (0.3%) ^A (2.8%) ^C
	Plus de 5	113 (1.2%) ^A (14.7%) ^C	30 (0.9%) ^A (8.5%) ^C

^A: parmi tous les participants ; ^B: parmi les participants ayant des données manquantes intermittentes ; ^C: parmi les participants ayant des données manquantes monotones



Biais observé en fonction du nombre de données manquantes monotones consécutives imputées chez les participants de la cohorte GAZEL inclus dans l'analyse (n = 6 049).



Biais observé en fonction du nombre de données manquantes intermittentes consécutives imputées chez les participants de la cohorte GAZEL inclus dans l'analyse (n = 6 049).

Annexe 7

Gestion des maximums locaux et de la convergence dans les modèles mixtes à classes latentes

L'utilisation de plusieurs valeurs initiales permet de maximiser les chances de converger vers le maximum de vraisemblance. Une approche en deux étapes a été utilisée pour optimiser ce processus et sélectionner plus facilement le modèle final.

1) Nous avons évalué un grand nombre (300) de modèles avec un faible nombre d'itérations (50). Ces modèles utilisaient des valeurs initiales tirées au sort à partir d'un modèle mixte à une seule classe. Parmi les modèles évalués, les (25) présentant la plus grande log vraisemblance sont sélectionnés, sans tenir compte des critères de convergence.

2) Nous avons évalué un petit nombre de modèles (25) avec un grand nombre d'itérations (400). Les valeurs initiales utilisées pour ces modèles sont tirés au sort à partir des distributions des modèles retenus dans la première étape. Dans ces modèles nous vérifions les critères de convergences et retenons pour modèle final celui qui présente la plus grande valeur de log vraisemblance.

Si la convergence n'est pas atteinte à la fin des itérations, ou si le modèle converge vers un maximum local (un nombre de classe inférieure à celui attendu), la méthodologie a été réévaluée en doublant les valeurs de nombre de modèles et d'itérations estimés à chaque étape (valeurs spécifiées entre parenthèses). Si une erreur de convergence est de nouveau observée, aucun résultat n'est retenu.

Sélection des modèles

Des modèles de 1 à 5 classes latentes ont été définis. La sélection du nombre de classe approprié a été guidée par les indicateurs de performance statistique et par l'interprétabilité à partir du critère d'information bayésien (BIC) et des critères de Nagin 5. Le modèle retenu à la valeur du BIC la plus basse et des prévalences ($1\% \leq$) et des probabilités postérieures moyennes ($80\% \leq$) suffisantes.

Pour les hommes et les femmes, un modèle à 3 classes a été retenus (voir tableau).

		Hommes			Femmes		
		Class 1	Class 2	Class 3	Class 1	Class 2	Class 3
		8 278 (95%)	342 (3,9%)	131 (1,5%)	2 736 (90%)	143 (4,7%)	154 (5,1%)
Probabilité postérieure	Moyenne (écart-type)	98 (6,8)	84 (16)	85 (16)	97 (8.2)	80 (17)	88 (16)
	>0,7 : % (N)	98 (8 106)	74 (254)	79 (103)	97 (2 656)	71 (101)	84 (129)
	>0,8 : % (N)	97 (7 991)	64 (218)	68 (89)	94 (2 584)	57 (82)	76 (117)
	>0,9 : % (N)	94 (7 752)	49 (169)	48 (63)	91 (2 479)	41 (58)	65 (100)

Annexe 8

Comparaison des participants inclus et non inclus dans l'échantillon pour l'analyse des durées d'obésité, parmi les participants de la cohorte GAZEL (n = 11 784).

	Exclus (n = 667)	Inclus (n = 11 117)	P-value
Age (années), moyenne ± écart-type	69,3 ± 3,5	69,9 ± 3,5	< 0,001
[60-65[62 (9,3)	739 (6,6)	< 0,001
[65-75[555 (83,2)	9 110 (81,9)	
[75-85[50 (7,5)	1 268 (11,4)	
Sexe , femme	192 (28,8)	2 841 (25,6)	0,064
Statut marital			< 0,001
Non marié / pacsé	162 (24,4)	1 905 (17,2)	
Niveau de diplôme			
< Lycée	136 (21,0)	2 155 (19,7)	0,053
Baccalauréat	399 (61,7)	6 449 (59,0)	
Université	112 (17,3)	2 329 (21,3)	
Consommation d'alcool			
Jamais plus que petit buveur	245 (37,8)	3 308 (29,9)	< 0,001
Moyen ou gros buveur	210 (32,4)	3 422 (30,9)	
Ancien moyen ou gros buveur	194 (29,9)	4 331 (39,2)	
Consommation de tabac			
Non-fumeur	204 (38,8)	4 203 (44,2)	0,012
Fumeur	51 (9,7)	672 (7,1)	
Ancien fumeur	271 (51,5)	4 638 (48,8)	
Difficultés psychologiques			
Déprimé, anxieux ou stressé	144 (21,6)	2 131 (19,2)	0,124
Maladies chroniques			
Cardiovasculaires	36 (5,4)	817 (7,3)	0,059
Diabètes	89 (13,3)	1 233 (11,1)	0,073
Douleurs articulaires	277 (41,5)	4 794 (43,1)	0,419

Cancer	63 (9,4)	1467 (13,2)	0,005
Statut de fragilité			
Robuste	377 (56,5)	6 673 (60,0)	0,189
Pré-fragile	247 (37,0)	3 816 (34,3)	
Fragile	43 (6,4)	628 (5,6)	
Indice de masse corporelle (kg/m ²), moyenne ± écart-type	26,8 ± 4,1	26,2 ± 3,8	< 0,001
Normal	240 (36,0)	4 496 (40,4)	< 0,001
Surpoids	296 (44,4)	5 050 (45,4)	
Obésité	131 (19,6)	1 571 (14,1)	

Les résultats sont exprimés en effectifs et pourcentages sauf mention particulière.

Annexe 9

Comparaison des participants inclus et non inclus dans l'échantillon d'étude de la cohorte CONSTANCES (n = 49 824).

	Inclus (n = 49 824)	Pas de définition de fragilité disponible (n = 6 584)	Pas de mesure clinique valide (n = 43 162)	Total (n = 99 570)
Age, années , moyenne ± écart-type	57,6 (7,2)	58,9 (7,2)	57,5 (7,4)	57,6 (7,3)
Sexe , n (%)	25 931 (52,0)	3 364 (51,1)	22 849 (52,9)	52 144 (52,4)
Femme				
Statut marital , n (%)	4 226 (8,6)	811 (14,5)	4 140 (10,0)	9 177 (9,5)
Non marié / pacsé				
Niveau de diplôme , n (%)	16 721 (33,9)	2 519 (45,4)	15 772 (38,1)	35 012 (36,4)
< Baccalauréat				
Baccalauréat jusqu'à licence	19 470 (40,0)	1 866 (33,6)	15 342 (37,1)	36 678 (38,1)
Master et plus, et autre	13 089 (26,5)	1 163 (21,0)	10 230 (24,7)	24 482 (25,5)
Indice de Masse Corporelle , kg/m ² , moyenne ± écart-type	25,7 (4,4)	26,4 (4,6)	25,9 (4,6)	25,8 (13,6)
Obèse (IMC ≥ 30kg/m ²), n (%)	7 242 (14,5)	1 202 (18,3)	6 160 (16,3)	14 604 (15,5)
Consommation de tabac , n (%)	21 383 (44,6)	2 522 (46,7)	17 914 (44,8)	41 819 (44,8)
Non-fumeur				
Fumeur	6 355 (13,3)	745 (13,8)	5 971 (14,9)	13 071 (14,0)
Ancien fumeur	20 195 (42,1)	2 128 (39,4)	16 089 (40,2)	38 412 (41,2)
Consommation d'alcool , n (%)				
Abstinent	1 549 (3,1)	604 (10,1)	2 163 (5,1)	4 316 (4,4)
Abusive	6 269 (12,6)	685 (11,4)	5 371 (12,7)	12 325 (12,6)
Dépendance	1 660 (3,3)	218 (3,6)	1 580 (3,7)	3 458 (3,5)

Ni abus ni dépendance	37 463 (75,2)	3 858 (64,3)	30048 (71,2)	71 369 (72,8)
Non réponse au questionnaire	2 883 (5,8)	631 (10,5)	3 024 (7,2)	6 538 (6,7)
Multimorbidité, n (%)	12 447 (25,0)	1 847 (28,1)	11 281 (26,3)	25 575 (25,8)
Maladies chroniques				
Angine de poitrine, n (%)	527 (1,1)	77 (1,2)	509 (1,2)	1 113 (1,1)
Accident vasculaire cérébrale, n (%)	584 (1,2)	106 (1,6)	611 (1,4)	1 301 (1,3)
Artérite des membres inférieurs, n (%)	180 (0,4)	38 (0,6)	219 (0,5)	437 (0,4)
Hypertension, n (%)	9 092 (18,2)	1 425 (21,6)	8 144 (18,9)	18 661 (18,7)
Infarctus du myocarde, n (%)	626 (1,3)	116 (1,8)	593 (1,4)	1 335 (1,3)
Asthme, n (%)	3 878 (7,8)	517 (7,9)	3 445 (8,0)	7 840 (7,9)
Bronchite chronique, n (%)	524 (1,1)	85 (1,3)	597 (1,4)	1 206 (1,2)
Emphysème, n (%)	162 (0,3)	27 (0,4)	158 (0,4)	347 (0,3)
Maladies rénales chroniques, n (%)	239 (0,5)	30 (0,5)	198 (0,5)	467 (0,5)
Dépression traitée, n (%)	9 083 (18,2)	1 161 (17,6)	7 929 (18,4)	18 173 (18,3)
Maladie de Parkinson, n (%)	73 (0,1)	10 (0,2)	75 (0,2)	158 (0,2)
Arthrite inflammatoire, n (%)	782 (1,6)	99 (1,5)	794 (1,8)	1 675 (1,7)
Maladie thyroïdienne, n (%)	5 754 (11,5)	733 (11,1)	4 842 (11,2)	11 329 (11,4)
Hépatite B, n (%)	610 (1,2)	84 (1,3)	532 (1,2)	1 226 (1,2)
Hépatite C, n (%)	322 (0,6)	62 (0,9)	301 (0,7)	685 (0,7)
Hépatites (autres), n (%)	2 183 (4,4)	284 (4,3)	1932 (4,5)	4 399 (4,4)
Diabète de type 1, n (%)	103 (0,2)	19 (0,3)	119 (0,3)	241 (0,2)

Diabète de type 2, n (%)	1 565 (3,1)	285 (4,3)	1 526 (3,5)	3 376 (3,4)
Hypercholestérolémie (traitée), n (%)	6 686 (13,4)	1 062 (16,1)	5 955 (13,8)	13 703 (13,8)
Hypertriglycéridémie (traitée), n (%)	1 077 (2,2)	169 (2,6)	1 032 (2,4)	2 278 (2,3)
Cancer, n (%)	3 918 (7,9)	520 (7,9)	3 290 (7,6)	7 728 (7,8)

Annexe 10

Liste des pathologies incluses dans le score de multimorbidité réalisé dans la cohorte *CONSTANCES*.

Groupe	Maladie
Maladies cardiovasculaires	Hypertension artérielle Angine de poitrine Infarctus du myocarde Accident vasculaire cérébral Maladie des artères périphériques
Maladies respiratoires	Bronchite chronique Emphysème Asthme
Maladies digestives	Hépatite B Hépatite C Autre hépatite
Maladies rénales	Insuffisance rénale chronique
Maladies neurologiques	Dépression (traitée) Maladie de Parkinson
Maladies rhumatologiques	Arthrite inflammatoire
Maladies endocrinologiques	Pathologies de la thyroïde Diabète de type 1 Diabète de type 2 Hypercholestérolémie (traitée) Hypertriglycémie (traitée)
Cancer	Cancer

Annexe 11

Caractéristiques des participants en fonction de leur statut de fragilité déclarée, parmi les participants de la cohorte CONSTANCES (n = 49 824).

	Fragiles	Pré-fragiles	Robustes	Total
	(n = 2 199)	(n = 19 114)	(n = 28 511)	(n = 49 824)
Age, années , moyenne ± écart-type	57,9 (7,0)	57,5 (7,1)	57,6 (7,2)	57,6 (7,2)
Sexe , n (%)	1 579 (71,8)	10 548 (55,2)	13 804 (48,4)	25 931 (52,0)
Femme				
Statut marital , n (%)	204 (9,4)	1 718 (9,1)	2 304 (8,2)	4 226 (8,6)
Non marié / pacsé				
Niveau de diplôme , n (%)	1 197 (54,1)	7 169 (38,0)	8 355 (29,6)	16 721 (33,9)
< Baccalauréat				
Baccalauréat jusqu'à licence	747 (33,8)	7 318 (38,7)	11 465 (40,6)	19 470 (40,0)
Master et plus, et autre	268 (12,1)	4 408 (23,3)	8 413 (29,8)	13 089 (26,5)
Indice de Masse Corporelle , kg/m ² , moyenne ± écart-type	28,2 (6,4)	26,0 (4,8)	25,3 (3,7)	25,7 (4,4)
Obèse (IMC ≥ 30kg/m ²), n (%)	766 (34,8)	3 526 (18,4)	2 950 (10,3)	7 242 (14,5)
Consommation de tabac , n (%)	863 (41,4)	7 954 (43,4)	12 566 (45,6)	21 383 (44,6)
Non-fumeur				
Fumeur	445 (21,4)	2 922 (16,0)	2 988 (10,9)	6 355 (13,3)
Ancien fumeur	775 (37,2)	7 436 (40,6)	11 984 (43,5)	20 195 (42,1)
Consommation d'alcool , n (%)				
Abstinent	159 (7,2)	711 (3,7)	679 (2,4)	1 549 (3,1)
Abusive	232 (10,6)	2 405 (12,6)	3 632 (12,7)	6 269 (12,6)
Dépendance	144 (6,5)	792 (4,1)	724 (2,5)	1 660 (3,3)
Ni abus ni dépendance	1 409 (64,1)	13 945 (73,0)	22 109 (77,5)	37 463 (75,2)
Non réponse au questionnaire	255 (11,6)	1 261 (6,6)	1 367 (4,8)	2 883 (5,8)
Critères de fragilité				
Fatigue, n (%)	1 733 (80,9)	6 364 (34,3)	-	8 097 (16,5)
Maigreur, n (%)	243 (11,1)	1 621 (8,5)	-	1 864 (3,7)
Activité physique basse, n (%)	1 490 (70,3)	9 794 (52,2)	-	11 284 (22,9)
Lenteur de marche mesurée, n (%)	105 (4,8)	118 (0,6)	80 (0,3)	303 (0,6)
Lenteur de marche déclarée, n (%)	1 865 (85,2)	2 947 (15,5)	-	4 812 (9,7)

Faiblesse mesurée, n (%)	522 (23,7)	2 019 (10,6)	2 031 (7,1)	4 572 (9,2)
Faiblesse déclarée, n (%)	1 786 (81,4)	2 687 (14,1)	-	4 473 (9,0)
Statut fragilité mesurée,				
Robuste	0	2 503 (13,1)	26 410 (92,6)	28 913 (58,0)
Pré-fragile	1785 (81,2)	16 417 (85,9)	2 101 (7,4)	20 303 (40,8)
Fragile	414 (18,8)	194 (1,0)	0	608 (1,2)
Multimorbidité, n (%)	1 108 (50,4)	5 478 (28,7)	5 861 (20,6)	12 447 (25,0)
Maladies chroniques				
Angine de poitrine, n (%)	49 (2,2)	222 (1,2)	256 (0,9)	527 (1,1)
Accident vasculaire cérébrale, n (%)	58 (2,6)	244 (1,3)	282 (1,0)	584 (1,2)
Artérite des membres inférieurs, n (%)	34 (1,5)	75 (0,4)	71 (0,2)	180 (0,4)
Hypertension, n (%)	641 (29,1)	3 814 (20,0)	4 637 (16,3)	9 092 (18,2)
Infarctus du myocarde, n (%)	62 (2,8)	243 (1,3)	321 (1,1)	626 (1,3)
Asthme, n (%)	251 (11,4)	1 600 (8,4)	2 027 (7,1)	3 878 (7,8)
Bronchite chronique, n (%)	97 (4,4)	260 (1,4)	167 (0,6)	524 (1,1)
Emphysème, n (%)	32 (1,5)	73 (0,4)	57 (0,2)	162 (0,3)
Maladies rénales chroniques, n (%)	27 (1,2)	100 (0,5)	112 (0,4)	239 (0,5)
Dépression traitée, n (%)	950 (43,2)	4 455 (23,3)	3 678 (12,9)	9 083 (18,2)
Maladie de Parkinson, n (%)	16 (0,7)	33 (0,2)	24 (0,1)	73 (0,1)
Arthrite inflammatoire, n (%)	94 (4,4)	340 (1,8)	346 (1,2)	782 (1,6)
Maladie thyroïdienne, n (%)	418 (19,0)	2 350 (12,3)	2 986 (10,5)	5 754 (11,5)
Hépatite B, n (%)	41 (1,9)	236 (1,2)	333 (1,2)	610 (1,2)
Hépatite C, n (%)	40 (1,8)	144 (0,8)	138 (0,5)	322 (0,6)
Hépatites (autres), n (%)	101 (4,6)	809 (4,2)	1 273 (4,5)	2 183 (4,4)
Diabète de type 1, n (%)	10 (0,5)	53 (0,3)	40 (0,1)	103 (0,2)
Diabète de type 2, n (%)	169 (7,7)	738 (3,9)	658 (2,3)	1 565 (3,1)
Hypercholestérolémie (traitée), n (%)	433 (19,7)	2 699 (14,1)	3 554 (12,5)	6 686 (13,4)
Hypertriglycéridémie (traitée), n (%)	94 (4,3)	461 (2,4)	522 (1,8)	1 077 (2,2)
Cancer, n (%)	251 (11,4)	1 540 (8,1)	2 127 (7,5)	3 918 (7,9)

Annexe 12

Résultats des régressions multinomiales utilisant la définition de fragilité déclarée, parmi les participants de la cohorte CONSTANCES (n = 49 824).

Variable	Modalité	M1	M2	M3	M4
		OR IC	OR IC	OR IC	OR IC
Sexe	Femme	PF 1,31 (1,27 – 1,36)	1,38 (1,32-1,43)	1,39 (1,33-1,45)	1,35 (1,24 – 1,48)
		FR 2,71 (2,47 -2,99)	3,20 (2,88-3,56)	3,20 (2,83-3,60)	3,53 (2,78-4,48)
Diplôme	Bac/Licence	PF 0,74 (0,71 – 1,78)	0,75 (0,71-0,78)	0,71 (0,68-0,75)	0,89 (0,81 – 0,98)
		FR 0,42 (0,39 – 0,47)	0,43 (0,38-0,48)	0,39 (0,34-0,44)	0,61 (0,49-0,78)
	Master ou+	PF 0,61 (0,58 – 0,64)	0,66 (0,63-0,69)	0,63 (0,60-0,67)	0,76 (0,68 – 0,84)
		FR 0,22 (0,19 – 0,26)	0,29(0,25-0,33)	0,25 (0,21 – 0,29)	0,43 (0,32-0,58)
Age	+1	PF 1,00 (0,99-1,00)	0,99 (0,99- 0,99)	0,99 (0,98-0,99)	1,02 (0,81 – 0,98)
		FR 1,01 (1,00-1,01)	0,99(0,98-0,99)	0,98 (0,98 – 0,99)	1,07 (1,01-1,14)
Non marié / pacsé	Oui	PF 1,13 (1,05-1,20)	1,07 (1,00-1,15)	1,08 (1,00-1,17)	1,06 (0,68 – 1,23)
		FR 1,17 (1,01 – 1,36)	0,97(0,83-1,15)	0,91 (0,75 – 1,11)	1,21 (0,88-1,67)
Obésité	Oui	PF 1,96 (1,86 – 2,07)	1,81 (1,71 – 1,92)	1,82 (1,71-1,94)	1,79 (1,00 – 1,05)
		FR 4,63 (4,21 – 5,10)	3,62 (3,26-4,03)	3,59 (3,18-4,04)	3,75 (3,00-4,68)
Tabac	Fumeur	PF 1,55 (1,46-1,64)	1,51 (1,42 – 1,60)	1,53 (1,43-1,63)	1,28 (1,08 – 1,52)
		FR 2,17 (1,92-2,45)	2,34 (2,05-2,68)	2,29 (1,98 – 2,65)	2,04 (1,40-2,97)
	Ancien fumeur	PF 0,98 (0,94 – 1,02)	0,99 (0,94 – 1,03)	0,98 (0,93-1,03)	0,99 (0,91– 1,09)
		FR 0,94 (0,85 – 1,04)	1,07 (0,96-1,19)	0,99 (0,87 – 1,11)	1,33 (1,06-1,67)
Multimorbide	Oui	PF 1,55 (1,49 – 1,62)	1,46 (1,39 – 1,53)	1,52 (1,44-1,61)	1,31 (1,08 – 1,52)
		FR 3,93 (3,59 – 4,29)	3,09 (2,80-3,41)	3,36 (3,00 – 3,76)	2,36 (1,91-2,91)
Alcool	Non conso.	PF 1,66 (1,49 – 1,85)	1,41 (1,25 – 1,58)	1,47 (1,29-1,67)	1,19 (0,91 - 1,54)
		FR 3,67 (3,07 – 4,40)	2,36 (1,91-2,91)	2,37 (1,88 – 3,00)	2,35 (1,42-3,52)
	Abusif	PF 1,05 (0,99 – 1,11)	1,06 (1,00 – 1,13)	1,07 (1,00-1,14)	1,05 (0,92 – 1,21)
		FR 1,00 (0,87 – 1,16)	1,14 (0,98 – 1,33)	1,08 (0,91 – 1,29)	1,46 (1,05-2,04)
	Dépendant	PF 1,73 (1,57 – 1,92)	1,63 (1,46 – 1,82)	1,67 (1,48-1,88)	1,45 (1,09 – 1,94)
		FR 3,12 (2,59 – 3,76)	3,07 (2,49 – 3,79)	3,05 (2,43 – 3,84)	3,13 (1,85-5,29)
	Non répondant	PF 1,46 (1,35 – 1,58)	1,30 (1,20 – 1,42)	1,28 (1,17-1,41)	1,35 (1,12-1,62)
		FR 2,93 (2,53 – 3,38)	2,12 (1,81 – 2,48)	2,23 (1,87 - 2,65)	1,65 (1,13-2,40)

M1 : résultats des modèles bruts

M2 : résultats du modèle ajusté

M3 : résultats du modèle ajusté, chez les personnes de moins de 65 ans

M4 : résultats du modèle ajusté, chez les personnes de plus de 65 ans

Annexe 13

Résultats des régressions multinomiales entre fragilité (mesurée ou déclarée) et les pathologies prises indépendamment (pour les pathologies dont la prévalence dépasse 1%), parmi les participants de la cohorte CONSTANCES (n = 49 824).

		Fragilité mesurée		Fragilité déclarée	
		Brut	Ajusté	Brut	Ajusté
HTA	PF	1,32 (1,26-1,38)	1,12 (1,07-1,19)	1,28 (1,22 – 1,35)	1,15 (1,09-1,22)
	FR	1,93 (1,61 – 2,31)	1,21 (0,98-1,49)	2,12 (1,92 – 2,34)	1,45 (1,29-1,63)
Angine de poitrine	PF	1,29 (1,08 – 1,53)	1,15 (0,95-1,39)	1,30 (1,08 – 1,55)	1,29 (1,06-1,56)
	FR	2,50 (1,45 – 4,31)	1,92 (1,04-3,56)	2,52 (1,85 – 3,43)	1,89 (1,30-2,74)
Infarctus du myocarde	PF	1,30 (1,11 – 1,53)	1,07 (0,90-1,28)	1,13 (0,96 – 1,34)	1,00 (0,84-1,21)
	FR	1,95 (1,11 – 3,41)	1,37 (0,73-2,58)	2,55 (1,94 – 3,36)	2,07 (1,48-2,90)
AVC	PF	1,31 (1,11 – 1,54)	1,12 (0,94-1,33)	1,29 (1,09 – 1,54)	1,20 (1,00 – 1,44)
	FR	1,60 (0,85 – 3,01)	1,05 (0,53-2,08)	2,71 (2,04 3,61)	1,85 (1,33-2,58)
Bronchite chronique	PF	2,47 (2,05 – 2,96)	1,78 (1,46-2,16)	2,34 (1,93 – 2,85)	1,87 (1,52-2,30)
	FR	7,30 (4,83 – 11,02)	3,25 (2,05-5,13)	7,83 (6,07 – 10,10)	4,39 (3,27-5,90)
Asthme	PF	1,21 (1,13 – 1,29)	1,14 (1,06- 1,22)	1,19 (1,12 – 1,28)	1,14 (1,06-1,23)
	FR	1,55 (1,19 – 2,01)	1,31 (0,99-1,72)	1,68 (1,47 – 1,94)	1,43 (1,22-1,66)
Hépatite autre	PF	0,97 (0,74 – 1,57)	0,97 (0,88-1,07)	0,95 (0,86 – 1,04)	0,94 (0,86-1,04)
	FR	1,08 (0,89 – 1,06)	1,02 (0,69-1,51)	1,03 (0,84 – 1,27)	0,98 (0,78-1,23)
Hépatite B	PF	1,14 (0,97 – 1,35)	1,07 (0,90-1,27)	1,06 (0,89 – 1,25)	1,02 (0,85-1,22)
	FR	1,44 (0,76 – 2,71)	0,88 (0,41-1,91)	1,61 (1,16 – 2,23)	1,44 (0,99-2,09)
Dépression traitée	PF	2,02 (1,93 – 2,12)	1,87 (1,78-1,97)	2,05 (1,96 – 2,15)	1,86 (1,77-1,96)
	FR	5,26 (4,47 – 6,20)	3,99 (3,36-4,77)	5,14 (4,69 – 5,63)	3,78 (3,42-4,18)
Diabète T2	PF	1,84 (1,66 – 2,04)	1,29 (1,15-1,44)	1,70 (1,53 – 1,89)	1,32 (1,17-1,48)
	FR	3,62 (2,67 – 4,91)	1,76 (1,25-2,48)	3,52 (2,96 – 4,20)	1,68 (1,36-2,08)
Hypertriglycéridémie	PF	1,49 (1,32 – 1,68)	1,08 (0,94-1,24)	1,33 (1,17 – 1,50)	1,04 (0,90-1,20)
	FR	2,26 (1,49 – 3,43)	1,15 (0,72-1,85)	2,39 (1,91 – 3,00)	1,22 (0,93-1,61)
Hypercholestérolémie	PF	1,29 (1,17 – 1,30)	1,02 (0,96-1,09)	1,16 (1,09 – 1,22)	1,02 (0,96-1,09)
	FR	1,71 (1,39 – 2,10)	1,03 (0,80-1,32)	1,72 (1,54 – 1,92)	1,07 (0,92-1,23)
Cancer	PF	1,01 (0,94 – 1,08)	0,99 (0,92-1,06)	1,09 (1,02 – 1,16)	1,08 (1,01-1,16)
	FR	1,64 (1,28 – 2,10)	1,41 (1,08-1,84)	1,60 (1,39 – 1,84)	1,42 (1,22-1,66)
Arthrite	PF	1,52 (1,32 – 1,75)	1,37 (1,18-1,60)	1,47 (1,27 – 1,71)	1,37 (1,17-1,61)
	FR	3,48 (2,32 – 5,22)	2,83 (1,84-4,35)	3,72 (2,95 – 4,68)	3,05 (2,35-3,96)
Thyroïde	PF	1,16 (1,10 – 1,23)	1,05 (0,99-1,12)	1,20 (1,13 – 1,27)	1,05 (0,99-1,12)
	FR	1,80 (1,46 – 2,22)	1,23 (0,97-1,55)	2,01 (1,79 – 2,25)	1,27 (1,12-1,44)

Annexe 14

Facteurs associés avec les critères de fragilité pris indépendamment (pour les critères dont la prévalence dépasse 5%), parmi les participants de la cohorte CONSTANCES (n = 49 824).

Variable	Modalité	Activité Physique faible	Fatigue	Force	Faiblesse	Marche déclarée
		OR IC	OR IC	OR IC	OR IC	OR IC
Sexe	Femme	0,86 [0,82 – 0,90]	1,93 [1,83 – 2,03]	1,11 [1,04 – 1,19]	5,16 [4,74 – 5,62]	1,78 [1,66 – 1,91]
Diplôme	Bac/licence	0,70 [0,66 – 0,73]	0,89 [0,84 – 0,95]	0,74 [0,69 – 0,80]	0,58 [0,54 – 0,62]	0,57 [0,53 – 0,62]
	Master ou+	0,55 [0,52 – 0,59]	0,90 [0,85 – 0,97]	0,77 [0,71 – 0,84]	0,40 [0,36 – 0,44]	0,40 [0,36 – 0,44]
Age	+1	0,99 [0,98 – 0,99]	0,97 [0,97 – 0,98]	1,05 [1,05 – 1,06]	1,00 [1,00 – 1,01]	1,02 [1,01 – 1,02]
Non marié / pacsé	Oui	1,04 [0,96 – 1,13]	1,00 [0,91 – 1,10]	1,09 [0,98 – 1,21]	1,03 [0,92 – 1,16]	1,07 [0,96 – 1,20]
Obésité	Oui	2,03 [1,92 – 2,15]	1,52 [1,42 – 1,63]	2,51 [2,33 – 2,71]	1,65 [1,52 – 1,79]	3,28 [3,05 – 3,52]
Tabac	Fumeur	1,56 [1,46 – 1,67]	1,49 [1,38 – 1,61]	1,01 [0,91 – 1,12]	1,28 [1,15 – 1,41]	1,52 [1,38 – 1,67]
	Ancien fumeur	0,99 [0,96 – 1,04]	1,09 [1,03 – 1,16]	0,85 [0,79 – 0,91]	1,02 [0,94 – 1,09]	1,05 [0,98 – 1,13]
Multimorbidité	Oui	1,25 [1,18 – 1,31]	1,90 [1,79 – 2,01]	1,33 [1,24 – 1,43]	2,01 [1,87 – 2,16]	1,98 [1,85 – 2,11]
Alcool	Non conso.	1,22 [1,07 – 1,38]	1,42 [1,24 – 1,62]	1,60 [1,37 – 1,87]	1,68 [1,44 – 1,95]	1,74 [1,49 – 2,03]
	Abusif	0,99 [0,93 – 1,06]	1,23 [1,14 – 1,33]	0,97 [0,88 – 1,08]	0,97 [0,87 – 1,09]	1,09 [0,98 – 1,20]
	Dépendant	1,23 [1,09 – 1,38]	2,47 [2,19 – 2,78]	1,14 [0,95 – 1,36]	1,43 [1,18 – 1,72]	1,81 [1,55 – 2,11]
	Non répondant	1,13 [1,03 – 1,24]	1,51 [1,37 – 1,67]	1,24 [1,09 – 1,40]	1,47 [1,30 – 1,66]	1,62 [1,44 – 1,82]

Titre : Epidémiologie de la fragilité entre 45 et 75 ans : prévalence et facteurs associés dans deux cohortes françaises

Mots clés : fragilité, vieillissement, cohorte, maladies chroniques

Résumé : Le phénotype de fragilité est un indicateur développé pour repérer des sujets à risque d'hospitalisation, déclin fonctionnel ou décès à court ou moyen terme. Les maladies chroniques sont associées à la fragilité chez les personnes âgées mais l'on sait peu de choses sur l'impact des maladies chroniques au cours de la vie sur le risque de survenue de la fragilité. Par ailleurs, les données sur la fragilité avant 65 ans demeurent rares et insuffisantes pour en comprendre les premières manifestations et mettre en place une prévention précoce.

L'objectif de cette étude était double. Premièrement, il s'agissait d'étudier les associations entre deux maladies chroniques relativement fréquentes en population générale, l'asthme et l'obésité, et la fragilité après 60 ans, à partir des données de suivi pendant 26 ans de plus de 11 000 participants inclus dans la cohorte GAZEL. Le deuxième objectif était de décrire les premiers signes de fragilité et leurs facteurs associés, parmi plus de 49 000 participants âgés de 45 à 73 ans inclus dans la cohorte CONSTANCES.

Les analyses réalisées à partir des données de GAZEL suggèrent que la fragilité est associée à l'asthme et que cette association se vérifie avec différentes définitions de l'asthme, basées sur un diagnostic rapporté, des symptômes évocateurs ou des consommations de médicaments.

Ces données ont également permis d'explorer l'association entre obésité et fragilité et de montrer qu'au delà de l'obésité présente, la durée d'obésité, les antécédants d'obésité et la trajectoire pondérale au cours de la vie adulte influencent le risque de fragilité après 60 ans.

Les analyses réalisées à partir des données de la cohorte CONSTANCES ont permis de montrer que la fragilité concerne au moins 1,2% des sujets avant 65 ans, soit potentiellement 235 000 personnes en France. Nous avons mis en évidence des facteurs associés à la fragilité et à la pré-fragilité parmi les caractéristiques sociodémographiques, du mode de vie ou de la santé des participants, dont certaines éligibles à la prévention (tabac et alcool).

En conclusion, cette thèse suggère que la fragilité n'est pas une problématique réservée au grand âge, mais qu'elle peut se manifester dès 45 ans. Sa prévention pourrait commencer dès le milieu de la vie, en ciblant les comportements de santé et les maladies chroniques comme le suggère ce travail.

Title : Epidemiology of frailty between 45 and 75 years old : prevalence and associated factors in two French cohorts

Keywords : frailty, ageing, cohort, chronic diseases

Summary: The frailty phenotype is an indicator developed to identify subjects at risk of hospitalization, functional decline or death. Chronic diseases are associated with frailty in the elderly, but little is known about the impact of chronic diseases over the life course on the risk of frailty. Moreover, data on frailty before the age of 65 remain scarce and insufficient to understand the early manifestations of frailty and to implement early prevention.

The objective of this study was twofold. Firstly, to study the associations between two chronic diseases that are relatively frequent in the general population, asthma and obesity, and frailty after the age of 60, based on 26 years of follow-up data from more than 11,000 participants included in the GAZEL cohort. The second objective was to describe the early signs of frailty and its associated factors among more than 49,000 participants aged 45 to 73 years included in the CONSTANCES cohort.

Analyses conducted with GAZEL data suggest that frailty was associated with asthma, and confirmed with different definitions of asthma, based on reported diagnosis, evocative symptoms or drug consumption. These data also made it possible to explore the association between obesity and frailty and to show that beyond current obesity, its duration, history of obesity and weight trajectory during adult life influenced the risk of frailty after the age of 60.

Analyses conducted with the CONSTANCES cohort showed that frailty affected 1.2% of subjects before the age of 65, i.e. potentially 235,000 people in France. We have highlighted factors associated with frailty and pre-frailty among the sociodemographic, lifestyle or health characteristics of the participants, some of which are eligible for prevention (tobacco and alcohol).

This thesis suggests that frailty is not a problem reserved for old age, it is present as early as age 45. Its prevention could begin as early as mid-life, targeting health behaviors and chronic diseases, as this work suggests.