

SYNDROME DE FRAGILITÉ :

CONCEPT MAJEUR DANS LA PRÉVENTION DES SYNDROMES GÉRIATRIQUES

ZULFIQAR AA (1)

RÉSUMÉ : La fragilité de la personne âgée est un concept gériatrique dynamique et évolutif, impliquant de nombreuses dimensions de la vie courante et entraînant un risque de développer une perte d'autonomie. Bien qu'il n'y ait pas de définition consensuelle, les conséquences restent majeures : risque de décompensation fonctionnelle, multiplication des hospitalisations, dépendance dans les actes de la vie quotidienne, institutionnalisation et hausse de la mortalité.

MOTS-CLÉS : *Syndrome de fragilité - Perte d'autonomie - Dépistage*

**FRAILTY SYNDROME : A MAJOR CONCEPT IN THE
PREVENTION OF GERIATRIC SYNDROMES**

SUMMARY : The frailty syndrome is a dynamic and evolving geriatric concept, involving many dimensions of everyday life and leading to a risk of developing a loss of daily life and autonomy. Although there is no consensual definition, the consequences remain major : risk of functional decompensation, multiplication of hospitalizations, dependence in the activities of the daily life, institutionalization and increase of the mortality.

KEYWORDS : *Frailty syndrome - Loss of autonomy - Screening*

LE CONCEPT DE FRAGILITÉ

La fragilité gériatrique est une notion biomédicale qui est apparue aux États-Unis à la fin des années 1970, devant le constat d'un vieillissement inhomogène des personnes, avec accroissement du nombre de personnes âgées en situation de dépendance (1). En l'absence de critères validés, le terme de fragilité traduisait aussi, de façon récurrente, l'impression clinique presque intuitive des soignants, de vulnérabilité d'une personne âgée en situation de stress aigu (2).

A partir des années 1990, les travaux de recherche et les publications en gériatrie se multiplient de façon exponentielle, notamment afin d'améliorer les connaissances des mécanismes conduisant à la dépendance. On accorde alors à la fragilité un sens nouveau, celui de stade clinique précédant la perte d'autonomie. Elle est différenciée de l'incapacité et des comorbidités, bien qu'un chevauchement de ces trois entités reste possible (3). L'état de fragilité précédant la dépendance serait caractérisé par des limitations fonctionnelles, non ressenties et asymptomatiques, qui n'entravent pas l'autonomie du patient dans les activités basiques de la vie quotidienne. L'intérêt de la fragilité réside dans son potentiel de réversibilité en cas d'intervention préventive ou thérapeutique sur les paramètres déficitaires. Il serait alors possible de favoriser la robustesse d'une personne ou le retour à un vieillissement dit «réussi».

Dès lors, un clivage se profile entre les personnes âgées en bonne santé ou «robustes», qui présentent éventuellement des pathologies équilibrées mais qui sont indemnes d'incapacités fonctionnelles, et les personnes âgées dépendantes. Entre ces deux catégories se trouve un troisième sous-ensemble de personnes dites «fragiles». Il se compose de personnes en état d'équilibre instable entre la robustesse et la perte de fonctionnalité. A ce stade et en l'absence d'intervention, des événements défavorables peuvent survenir au cours d'un stress aigu de nature diverse (physique, psychologique, social ou environnemental) : chutes, perte d'autonomie, hospitalisations ou augmentation du nombre de transfert dans un service des Urgences, décompensation de pathologies connues ou non, augmentation de la morbi-mortalité.

Plusieurs modèles physiologiques ont été mis au point pour tenter d'appréhender le syndrome de fragilité : biologique, fonctionnel, physiologique ou dynamique. Parmi eux, deux modèles ont particulièrement fait évoluer la recherche sur ce concept (4, 5).

A) MODÈLE PHÉNOTYPIQUE DE LA FRAGILITÉ

Le premier est le modèle phénotypique de la fragilité, élaboré aux États-Unis en 2001 par Fried et son équipe (6, 7). L'hypothèse de départ est que celle-ci résulte d'un cycle biologique avec évolution défavorable du métabolisme énergétique. La sarcopénie en serait le point de départ, en association au dérèglement neuroendocrinien et aux dysfonctions immunitaires et nutritionnelles. Le modèle de Fried aborde la fragilité dans une perspective exclu-

(1) Département de Médecine interne, Hôpital Civil, CHRU Strasbourg, France.

sivement physique, où l'ensemble des modifications physiologiques et métaboliques entraînent une perte progressive des réserves physiques de la personne âgée.

Ce modèle prend en compte cinq paramètres physiques, qui peuvent être altérés dans le syndrome de fragilité :

- force musculaire,
- vitesse de marche,
- sensation de fatigue,
- poids,
- niveau d'activité physique.

Cette approche a été validée avec les données de la Cardiovascular Health Study, étude de cohorte américaine ayant inclus 5.317 patients âgés de 65 ans et plus (6). L'échelle de Fried en est issue et catégorise les patients en trois niveaux selon le nombre de critères altérés : robuste (aucun critère), pré-fragile (un ou deux critères), fragile (trois critères ou plus).

Fried et coll. ont démontré la validité prédictive du phénotype de fragilité pour la survenue d'événements de santé péjoratifs, indépendamment des comorbidités, de l'hygiène de vie et des caractéristiques psychosociales (3, 6). A trois ans, par rapport aux personnes âgées robustes, les personnes âgées fragiles ont un risque de chute ou d'hospitalisation deux fois plus important. Le risque d'entrée dans la dépendance est cinq fois plus élevé et le risque de décès est six fois plus élevé. Le statut «pré-fragile» expose aux mêmes risques d'incidents de santé précités. Le fait d'être «pré-fragile» prédispose au risque de devenir fragile après 3 à 4 ans d'évolution sans intervention (6, 8). De multiples études prospectives ont conforté ces faits par la suite (8). Aujourd'hui, le modèle phénotypique de Fried est largement utilisé dans la recherche sur la fragilité gériatrique.

B) SYNDROME CLINIQUE DE FRAGILITÉ

Le second concept est celui élaboré au Canada en 2005 par Kenneth Rockwood, qui identifie la fragilité comme un syndrome clinique (9). Ce syndrome se fonde sur la notion d'accumulation de déficits et de problèmes de santé, indépendamment de leur nature ou de leur degré de gravité (10). Contrairement au phénotype de Fried, ce modèle se veut multidimensionnel et assimile des facteurs plus généraux : incapacités, pathologies chroniques, déficits physiques et cognitifs, facteurs de risque psychosociaux, syndromes gériatriques (chutes à répétition, incontinence urinaire, etc.). L'index de fragilité est développé à partir de ces travaux et des données de la Canadian Study of

Health and Aging (11, 12). Il se calcule à partir de la somme de comorbidités identifiées chez une personne, rapportée aux 70 comorbidités prises en compte. Il s'exprime par un score de 0 (patient en bonne santé) à 1,0 (patient très fragile).

Cet indice est aussi prédictif de mortalité, d'entrée en dépendance et d'institutionnalisation (13-15). Le calcul de l'index de fragilité peut être allégé, en prenant en compte 30 critères sur les 70 de base. Cette version courte permet de simplifier l'utilisation de l'index et apporte une valeur prédictive comparable (11). Une étude canadienne de 2013 a proposé une stratification de l'index de fragilité, à la façon de l'échelle de Fried, en se basant sur les résultats des personnes incluses dans l'Enquête sur la Santé dans les Collectivités Canadiennes (16):

- non fragile de 0,0 à 0,10;
- pré-fragile de 0,10 à 0,21;
- fragile de 0,21 à 0,45;
- très fragile au-delà de 0,45.

C) DÉFINITION OPÉRATIONNELLE MULTIDIMENSIONNELLE

Aujourd'hui, la définition du syndrome de fragilité s'étend aux domaines cognitifs, neurosensoriels, aux troubles de l'humeur et à l'isolement social (17). On considère qu'elle est modulée par des facteurs environnementaux, psychosociaux et économiques.

Si sa définition opérationnelle reste controversée, la fragilité est désormais acceptée comme un facteur de risque de chutes (18), de déclin fonctionnel, d'entrée en dépendance, d'institutionnalisation et de décès (19).

Il en résulte deux enjeux : établir un modèle de dépistage fiable et reproductible et dépister la fragilité pour intervenir précocement sur les paramètres en défaut, avant l'entrée dans la dépendance. Néanmoins, son appréhension et sa prise en charge sont rendus complexes par l'absence de critères diagnostiques univoques.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Connaître la prévalence de la fragilité est utile pour adapter les programmes de soins à destination des personnes âgées concernées. En revanche, la mesure de la prévalence de la fragilité gériatrique est complexe, du fait de l'absence de critères diagnostiques univoques et de l'existence d'une multitude d'outils de dépistage. De plus, elle nécessite la prise en compte de

Étude	Nombre de patients	Population étudiée	Prévalence
Cardiovascular Health Study (6)	5.317	Patients âgés de > 65 ans vivant à domicile	6,9 %
		Patients > 80 ans	30 %
Women's Health and Aging Study I et II (21)	1.438	Femmes américaines > 65 ans vivant à domicile	7 %
Three-City-Study (22)	6.078	Patients français > 65 ans vivant à domicile	7 %
SHARE (23)	27.227	Patients européens > 65 ans vivant à domicile	17 % en Europe, 15 % en France
ESPS (24)	4.236	Patients français > 55 ans vivant à domicile	11,1 %

Tableau I. Prévalences estimées dans différentes études de la fragilité

multiples variables pour représenter au mieux le caractère multidimensionnel de ce concept.

On trouve dans la littérature des chiffres très variables. Une revue de la littérature de 2012, incluant 61.500 patients et 21 études de cohorte, retrouve une prévalence de l'ordre de 4 à 59,1 % (20). Ces variations s'expliquent par les différences entre les populations étudiées et par le mode d'évaluation des critères de fragilité. Elles sont observées à travers tous les continents. Parmi les patients de la Cardiovascular Health Study, étude ayant permis la validation du modèle phénotypique de Fried, la prévalence de la fragilité est de 6,9 % et celle de la pré-fragilité atteint les 46,6 % (6). Ces résultats sont comparables à d'autres études qui ont mesuré la prévalence de la fragilité à l'aide du score de Fried : 7 % de fragilité, d'après le score de Fried, dans la Women's Health and Aging Study I et II (21) et dans la Three-City-Study (22). Les prévalences de la fragilité rapportées dans quelques études sont reprises dans le **Tableau I** (6, 21-24).

On observe les mêmes disparités avec d'autres instruments de dépistage. Une analyse secondaire des données de l'enquête SHARE, avec huit outils différents, retrouve une prévalence de la fragilité entre 6 et 44 % selon les outils utilisés (25).

PHYSIOPATHOLOGIE ET DÉTERMINANTS DU SYNDROME DE FRAGILITÉ

Dans les travaux de Fried, les enquêtes SHARE et ESPS, la prévalence de la fragilité augmente avec l'âge (30 % de patients fragiles dans le sous-groupe de patients âgés de plus de 80 ans), bien que l'âge ne soit pas un critère suffisant à lui seul pour expliquer la fragilité. Elle

est aussi plus élevée chez la femme (6, 20, 23, 24).

La fragilité est corrélée à certaines pathologies (cardiovasculaires et respiratoires, diabète), ce qui suggère l'implication de comorbidités dans son développement. Dans l'étude de 2001 de Fried et dans l'enquête SHARE, elle est également associée aux faibles niveaux d'éducation, de revenus et de santé ainsi qu'à l'incapacité (6, 22, 26). La vulnérabilité sociale semble également en cause (27).

Les enquêtes SHARE et ESPS suggèrent que le tabagisme et la consommation d'alcool sont des facteurs de risque supplémentaires de fragilité (24, 28). Toutefois, il est possible qu'une notion seuil intervienne. En effet, Stuck et coll. ont identifié, dans une méta-analyse, une dizaine de facteurs de risque d'incapacité et de handicap chez les sujets âgés vivant dans la communauté (29). La non-consommation d'alcool, *versus* la consommation modérée, a été retenue comme facteur de risque de fragilité.

La frontière entre vieillissement et fragilité est mince, mais leur physiopathologie présente des similitudes (30). Le syndrome de fragilité représenterait une transition dans le processus dynamique du vieillissement, où le patient oscille entre robustesse et déclin fonctionnel (31, 32). Au contraire du vieillissement, la fragilité serait réversible. Trois stades la composent :

- stade de pré-fragilité : cliniquement silencieux, il correspond au stade où les réserves physiologiques sont encore suffisantes pour permettre à l'organisme de répondre à un stress, avec la possibilité d'une récupération totale;
- stade de fragilité : cliniquement caractérisé par une récupération lente et incomplète après la survenue d'un épisode aigu, il est le témoin d'une insuffisance des réserves physiologiques;

- stade des complications de la fragilité : une fois les réserves homéostasiques altérées, l'organisme n'est plus en mesure de réagir de façon adaptée à un stress. Surviennent alors les complications telles que les chutes, le déclin fonctionnel conduisant à une ou des incapacités dans les actes de la vie quotidienne, les décompensations aiguës d'organe, les hospitalisations à répétition, l'institutionnalisation et le risque de décès prématuré. Ces symptômes sont des conséquences plutôt que des causes de la fragilité (30).

Bien que le syndrome de fragilité soit caractérisé par des paramètres cliniques, ce sont des mécanismes biologiques qui permettent d'expliquer son développement (30).

A) RÔLE DE LA SARCOPÉNIE

La sarcopénie constitue la pierre angulaire de la fragilité dans le modèle de Fried et coll. (6). La sarcopénie résulte de la perte des cellules musculaires (myocytes), de la diminution des protéines myofibrillaires et de leur synthèse. Elle peut être liée au vieillissement (primaire), mais peut aussi être secondaire à d'autres facteurs (dénutrition, sédentarité, alitement prolongé, maladies inflammatoires chroniques, insuffisance d'organe, cancers et leurs traitements). La sarcopénie est responsable d'une réduction des réserves fonctionnelles, ayant un impact à la fois sur la force musculaire et sur les réserves énergétiques sous forme de glycogène. Pour un même effort et en comparaison à un sujet jeune, le patient présentant une sarcopénie peut avoir une sensation de fatigue augmentée. Cette pathologie est souvent identifiée comme un facteur favorisant l'éviction de l'activité physique. D'autres changements liés à l'âge altèrent la perception de l'effort et entraînent aussi une limitation volontaire de l'activité physique chez certaines personnes âgées. C'est le cas de la diminution du seuil de production d'acide lactique liée à l'effort musculaire et des modifications des appareils cardiovasculaire et respiratoire. A cela s'ajoute fréquemment une inadéquation des apports nutritionnels. Tous ces éléments agissent en cascade et entretiennent le phénomène de sarcopénie. Plusieurs travaux ont montré l'association entre sarcopénie et accroissement du risque de chute, d'incapacité dans les gestes du quotidien, de perte d'autonomie et de morbi-mortalité.

B) RÔLE DE L'INFLAMMATION DE BAS GRADE CHRONIQUE

L'état inflammatoire chronique, aussi appelé «inflammaging» (30), est un facteur largement

décrit dans les études sur la fragilité. Il correspond à l'augmentation des taux sériques de protéines pro-inflammatoires telles que les interleukines (IL) -6, -1 β , -18, -8, -12, la CRP et le tumor necrosis factor (TNF) α . L'inflammaging serait secondaire au passage d'une réponse cytokine médiée par les lymphocytes CD4+ de type Th1 (IL-2 et TNF γ) à une réponse Th2 (IL-4, 6 et 10) pro-inflammatoire. On retrouve aussi une accumulation de cellules T mémoires CD8+CD28-CD57- dites sénescences, qui sont spécifiques du cytomégalovirus et qui sécrètent elles-mêmes des cytokines pro-inflammatoires. Ces cellules T ne peuvent plus interagir avec les lymphocytes B et sont devenues résistantes à l'apoptose. On appelle ces phénomènes immunitaires l'immunosénescence.

L'inflammaging touche le métabolisme musculaire et osseux et est corrélé à la sarcopénie et à l'ostéoporose. Il est associé à de nombreuses pathologies : maladie d'Alzheimer, athérosclérose, cardiopathies, diabète de type II et cancers (32). Une corrélation a aussi été mise en évidence entre inflammaging et les marqueurs de la fragilité du phénotype de Fried (33, 34).

Bien que la littérature fasse état d'une corrélation entre fragilité et inflammaging (35), les connaissances actuelles ne permettent pas de conclure sur son rôle d'initiation ou d'amplification du processus de fragilité.

C) AUTRES MÉCANISMES

D'autres mécanismes sont incriminés :

- L'altération des mécanismes de régulation endocriniens qui sont aussi impliqués dans le métabolisme musculaire : déhydroépiandrostérone (DHEA), insulino-like growth factor-1 (IGF-1), hormone de croissance (GH) et vitamine D;
- L'insulino-résistance, la diminution du cholestérol total et du HDL-cholestérol. Ce dernier est connu pour son effet anti-inflammatoire et pour son rôle dans la stabilisation des membranes cellulaires. Sa diminution pourrait contribuer à l'état inflammatoire chronique et à l'altération des fonctions physiologiques;
- L'augmentation de l'activité procoagulante : augmentation des taux de fibrinogène, de facteur VII et des D-dimères;
- L'anémie;
- Le raccourcissement des télomères;
- Chez l'homme, la baisse des taux plasmatiques de testostérone, ou andropause, est associée à une diminution de la longévité ainsi qu'à la fragilité. Chez la femme, c'est essentiellement la ménopause qui serait en cause dans la fragilité, la réduction des taux d'œstrogènes

entraînant une perte de densité osseuse et de force musculaire. Les interactions entre ménopause et fragilité sont encore à l'étude à ce jour.

Le processus de fragilité décrit alors une véritable cascade, où chaque déterminant aura une influence sur les autres. Il agirait comme un accélérateur du vieillissement.

Toutefois, si le vieillissement prédispose à la fragilité, toutes les personnes âgées ne sont pas nécessairement fragiles et toutes les personnes âgées fragiles ne développent pas les mêmes symptômes ou complications.

EVOLUTION ET RÉVERSIBILITÉ POTENTIELLE DU SYNDROME DE FRAGILITÉ

Le syndrome de fragilité n'est pas un processus spontanément résolutif. En 2009, un essai clinique randomisé a comparé les effets d'une intervention après réalisation d'une évaluation gériatrique standardisée en soins primaires (36). Les patients non fragiles du groupe d'intervention ont suivi des séances collectives d'information sur les mesures hygiéno-diététiques favorisant un état de bonne santé. Les patients fragiles du groupe d'intervention ont bénéficié d'une prise en charge ciblée par un gériatre (rééducation motrice et/ou de l'équilibre, adaptation de l'environnement, inclusion dans des programmes d'exercice physique, support nutritionnel, ajustement du traitement médicamenteux, etc.). Les patients du groupe contrôle n'ont pas eu de suivi gériatrique en plus du suivi classique par le médecin traitant. L'étude a mis en évidence une diminution de la morbi-mortalité chez le groupe de patients qui a bénéficié d'une intervention gériatrique ainsi qu'une réversibilité du statut fragile.

BIBLIOGRAPHIE

- Berrut G. Fragilité de la personne âgée : une nouvelle étape de la gériatrie. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011;**9**:385-6.
- Santos-Eggimann B, David S. Evaluer la fragilité en pratique clinique : est-ce recommandable ? *Forum Med Suisse* 2013;**13**:248-52.
- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity : implications for improved targeting and care. *J Gerontol* 2004;**59**:255-63.
- Cesari M, Gambassi G, Abellan Van Kan G, Vellas B. The frailty phenotype and the frailty index : different instruments for different purposes. *Age Ageing* 2014;**43**:10-2.
- 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.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults : evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;**56**:M146-56.
- Fried LP, Herdman SJ, Kuhn KR, et al. Preclinical disability : hypotheses about the bottom of the iceberg. *J Aging Health* 1991;**3**:285-300.
- Xue QL. The frailty syndrome : definition and natural history. *Clin Geriatr Med* 2011;**27**:1-15.
- Rockwood K, Fox RA, Stolee P, et al. Frailty in elderly people : An evolving concept. *Can Med Assoc J* 1994;**150**:489-95.
- Mitnitski A, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *Sci World J* 2001;**8**:323-36.
- Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med* 2011;**27**:17-26.
- Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to an accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;**62**:722-7.
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;**173**:489-95.
- Mitnitski A, Song X, Skoog I, et al. Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc* 2005;**53**:2184-9.
- Woo J, Goggins W, Sham A, Ho SC. Public health significance of the frailty index. *Disabil Rehabil* 2006;**28**:515-21.
- Hoover M, Rotermann M, Sanmartin C, Bernier J. Validation d'un indice pour estimer la prévalence de la fragilité chez les personnes âgées vivant dans la collectivité. *Rapports sur la santé* 2013;**24**:12-21.
- Rolland Y, Benetos A, Gentric A, et al. La fragilité de la personne âgée : un consensus bref de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011;**9**:387-90.
- 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**:1027-33.
- Graham JE, Snih SA, Berges IM, et al. Frailty and 10-year mortality in community living Mexican American older adults. *Gerontology* 2009;**55**:644-51.
- Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community dwelling older persons : a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012;**60**:1487-92.
- Bandein-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, et al. Phenotype of frailty : characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;**61**:262-6.
- Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France : the three-city study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;**63**:1089-96.
- Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Sagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;**64**:675-81.
- Perrine AL, Le Cossec C, Fuhrman C, et al. Fragilité et multimorbidité : peut-on utiliser les grandes enquêtes françaises en population pour la production de ces indicateurs ? analyse des données d'ESPS 2012 et HSM 2008, Vieillesse et fragilité : approche de santé publique. *BEH* 2017:301-10.
- Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc* 2013;**61**:1537-51.
- Syddall H, Roberts HC, Evandrou M, et al. Prevalence and correlates of frailty among community-dwelling older men and women : findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Age Ageing* 2010;**39**:197-203.
- Bongue B, Colvez A, Dupré C, et al. Prévalence et facteurs associés à la fragilité chez les personnes âgées autonomes vivant à domicile. *Neurol Psych Ger* 2011;**17**:279-84.

28. Santos-Eggimann B. La fragilité des personnes âgées : définitions, controverses et perspectives d'action. Presses de l'EHESP 2013. «Chapitre 9 : la fragilité en Europe : résultats de l'enquête SHARE».
29. Stuck AE, Walthert JM, Nikolaus T, et al. Risks factors for functional status decline in community-dwelling elderly people : a systematic literature review. *Soc Sci Med* 1999;**48**:445-69.
30. Lang PO. Le processus de fragilité : que comprendre de la physiopathologie ? *NPG* 2013;**13**:28-34.
31. Lang PO, Michel JP, Zekry D. Frailty syndrome : a transitional state in a dynamic process. *Gerontology* 2009;**55**:539-49.
32. Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, et al. Aging, frailty and age related diseases. *Biogerontology* 2010;**11**:547-63.
33. Xia S, Zhang X, Zheng S, et al. An update on inflammaging: mechanisms, prevention and treatment. *J Immunol Res* 2016;**2016**:8426874.
34. Lang PO, Mitchell WA, Lapenna A, et al. Immunological pathogenesis of main-age-related diseases and frailty : role of immunosenescence. *Eur Geriatr Med* 2010;**1**:112-21.
35. Hubbard RE, O'Mahony MS, Savva GM, et al. Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med* 2009;**13**:3103-9.
36. Monteserin R, Brotans C, Moral I, et al. Effectiveness of a geriatric intervention in primary care : a randomized clinical trial. *Fam Pract* 2010;**27**:239-45.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr A.A. Zulficar, Département de Médecine interne, Hôpital Civil, CHRU Strasbourg, France.
Email : abzulficar@gmail.com