



Vieillesse, fragilité et dépendance : interrelation(s) avec les infections.

Marc PACCALIN
Pôle de Gériatrie



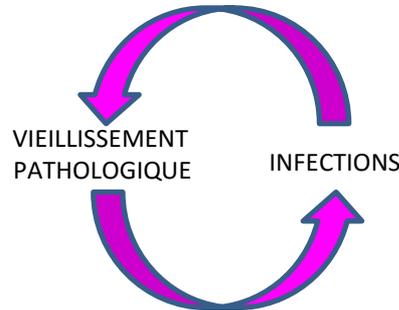


Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique
Sanofi Pasteur MSD / MSD OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
Sanofi Pasteur MSD OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Au programme !

- Données épidémiologiques
 - démographie
 - définition du vieillissement pathologique
 - constat
- Interrelations
 - « connues »
 - « à ne pas méconnaître »
 - « méconnues »
- Un dénominateur commun modifiable ?
- Recette(s) ?



EPIDEMIOLOGIE

- Démographie

– Janvier 2016, France métropole+DOM : 66M627

Age	Millions	% population	% femmes
90+	0,75	1,1	73,7
[75-89]	5,33	8	60,1

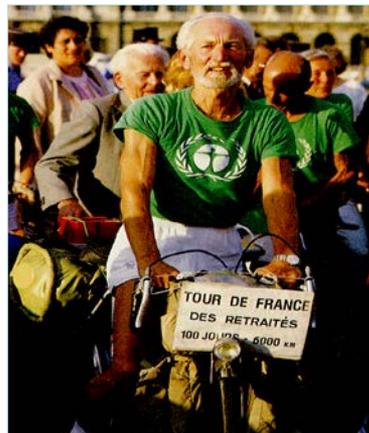
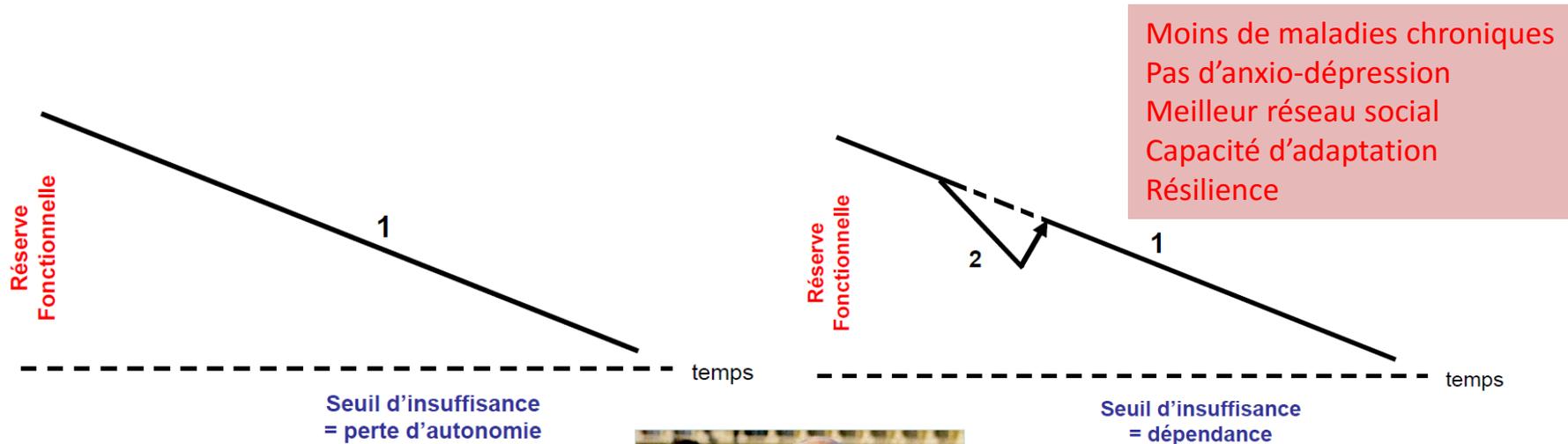
- Espérance de vie

– Données INSEE (*prévisionnel 2015*)

	À la naissance		À 60 ans		À 75 ans	
	Homme	Femme	Homme	Femme	Homme	Femme
	79	85,1	22,9	27,3	11,7	14,5

Vieillesse réussie

« *sujet âgé robuste* »



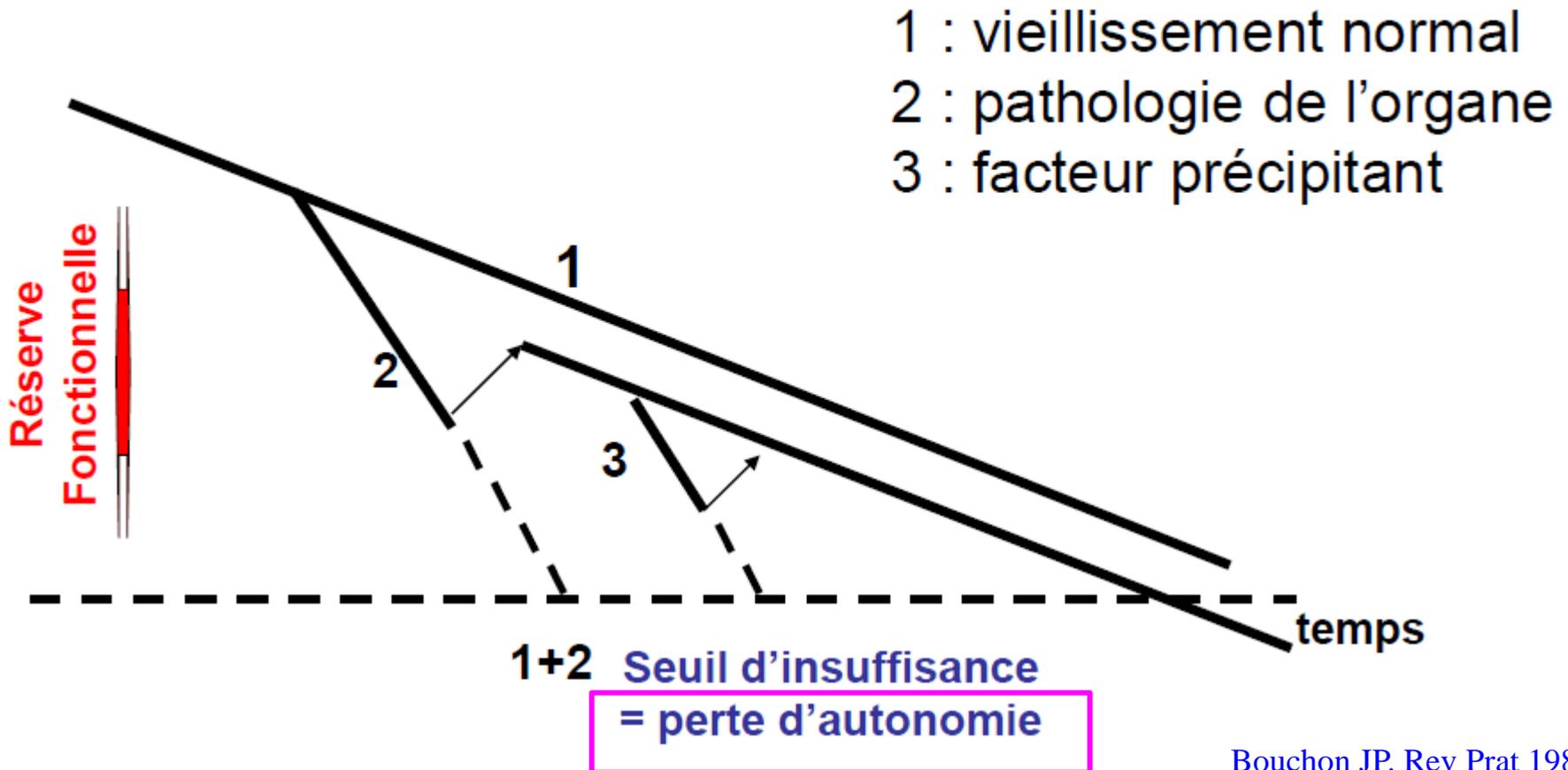
Vieillesse... à risque...

« *la fragilité* »

- Perte de poids involontaire de plus de 5 kg/année
- Démarche lente
- Epuisement physique rapide
- Diminution de l'activité physique

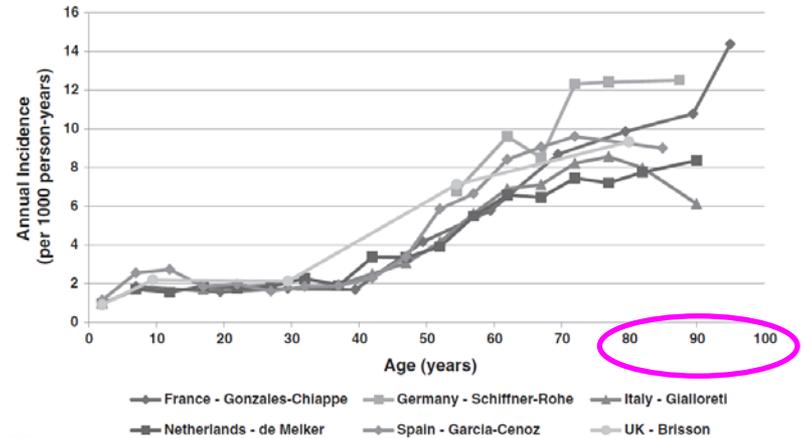
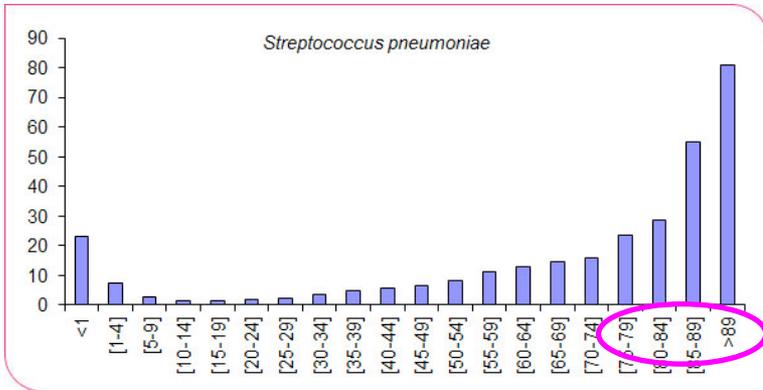
Vieillesse pathologique

«population gériatrique»

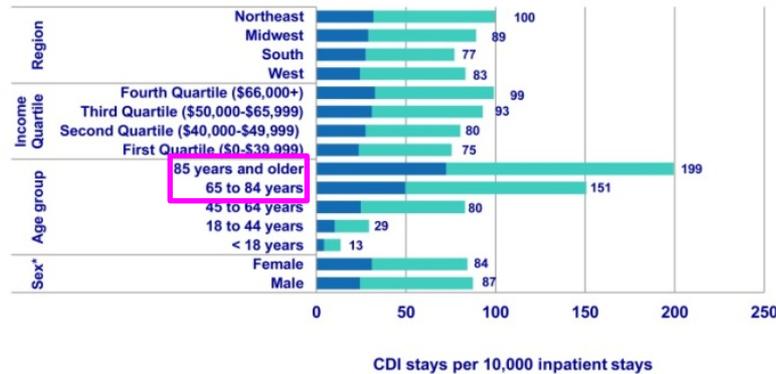


Constat

« infections plus fréquentes »



■ Principal diagnosis ■ Secondary diagnosis

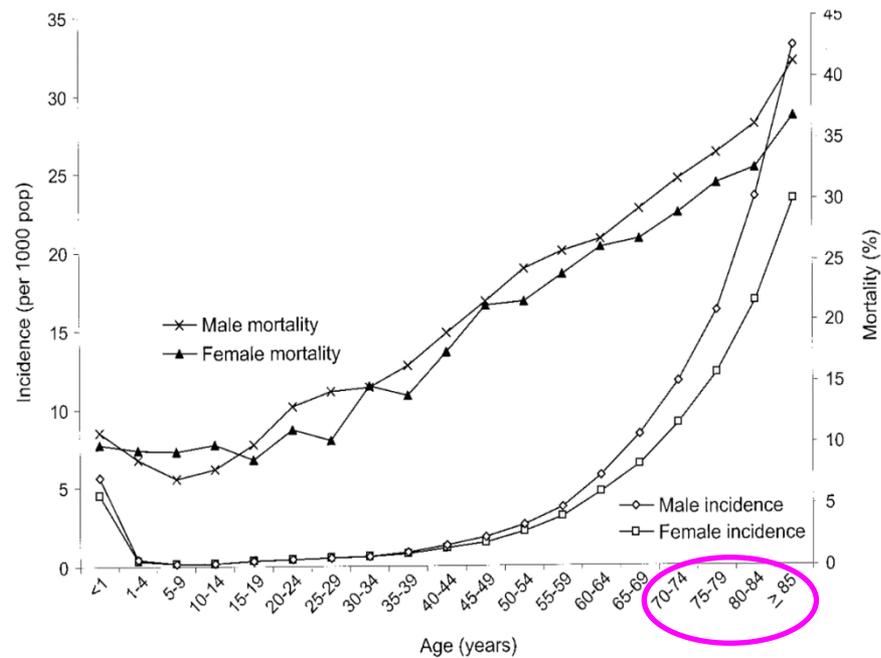


Site INVS réseau Epibac 2013
Pinchinat S. BMC Infect Dis 2013

Lucado J, et al. <http://www.hcup.us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb124.pdf>

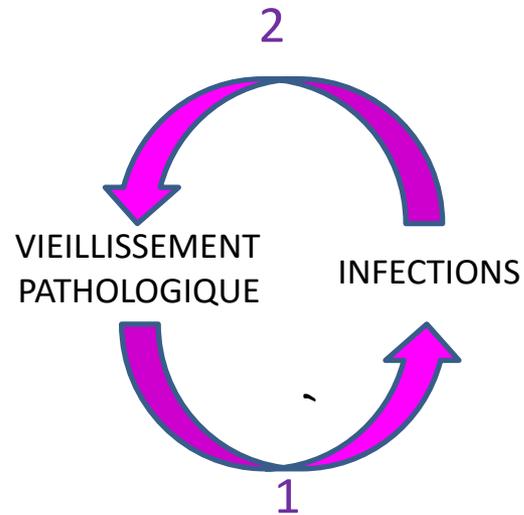
Constat

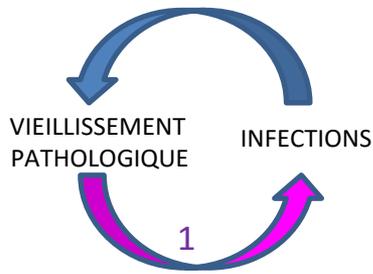
« infections plus sévères »



Angus DC, et al. Crit Care Med 2001

QUELLES INTERRELATIONS ?





Interrelations

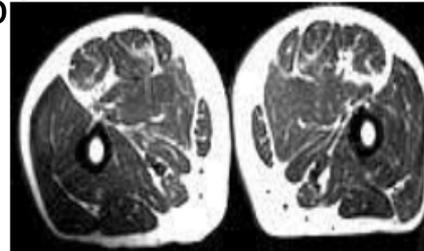
« connues »

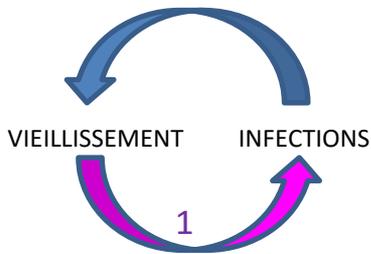
- Facteurs locaux

- matériels prothétiques
- état bucco-dentaire
- élasticité bronchiolaire
- efficacité muco-ciliaire
- vieillissement digestif
 - modification du microbiote (*Bacteroidetes*)
 - diverticules, moindre vascularisation

- Facteurs généraux

- dénutrition  sarcopénie
 - troubles déglutition
 - moindre réflexe toux





Interrelations

« connues »

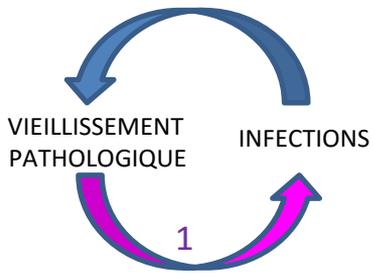
- Baisse de l'immunité innée
 - neutrophiles moins « recrutés »
 - phagocytose altérée
- Baisse de la réponse adaptative
 - cellulaire : diminution fonction cytotoxique
 - humorale
 - altération de la fonctionnalité des macrophages
 - moindre stimulation des LTauxilliaires pour la différenciation LB
 - » Ac de moindre affinité
 - muqueuses
 - IgA monomériques moins fonctionnelles

Shaw AC, et al. Nat Rev Immunol 2013

Fullop T, et al. Drugs Aging 2005

Shin JH, et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2016

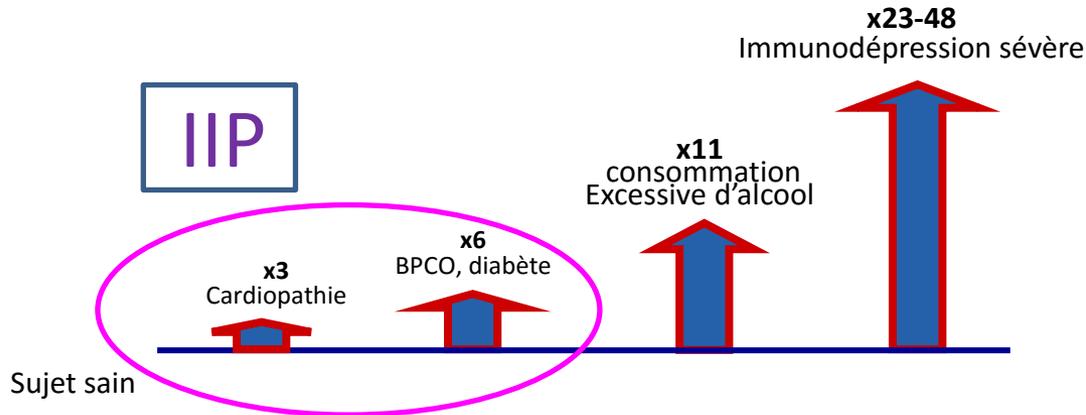
Penn ND, et al. Age Ageing 1991

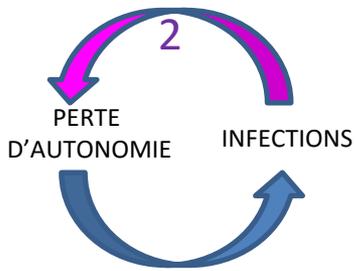


Interrelation à ne pas méconnaître

« poids des co-morbidités »

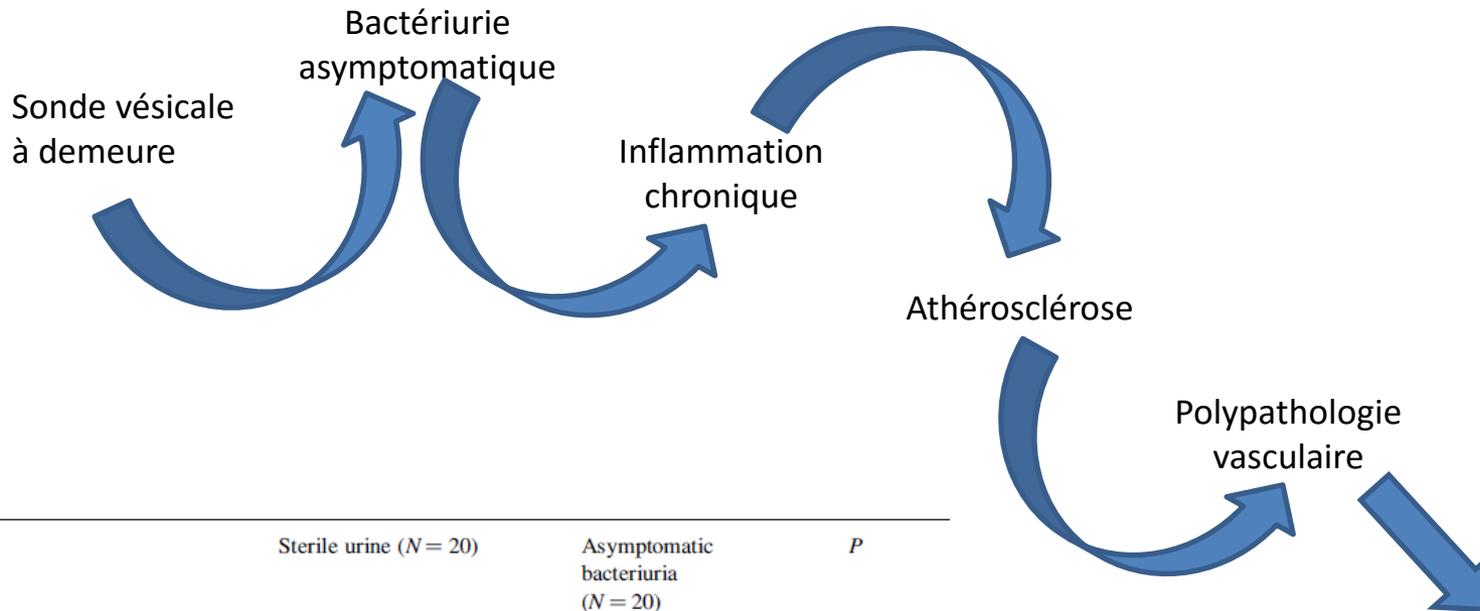
- après 65 ans : 50% \geq 2 comorbidités



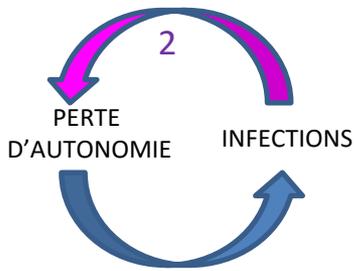


Interrelation méconnue

« l'état inflammatoire chronique »



	Sterile urine (N = 20)	Asymptomatic bacteriuria (N = 20)	P
TNF- α (pg/ml)	2.9 (1.8–4.2)	3.3 (2.6–5.7)	0.4
IL-6 (pg/ml)	5.3 (2.0–14.0)	5.6 (3.9–11.2)	0.4
CRP (ng/ml)	2.61 (0.88–5.47)	5.26 (0.64–11.09)	0.4
STNFR-I (ng/ml)	1.14 (0.88–1.56)	1.51 (1.28–2.31)	0.03
IL-1ra (pg/ml)	260 (154–362)	239 (192–517)	0.2
Leukocytes (10^6 cells/ml)	6.6 (5.2–8.9)	8.2 (6.2–10.4)	0.03
Neutrophils (10^6 cells/ml)	4.3 (3.1–5.6)	5.6 (4.3–6.6)	0.03
Lymphocytes (10^6 cells/ml)	1.3 (1.1–2.0)	1.9 (1.2–2.4)	0.14
Monocytes (10^6 cells/ml)	0.56 (0.43–0.78)	0.65 (0.55–0.85)	0.18



Interrelation à ne pas méconnaître

« loss » pitalisation

- 1,5 kg de masse maigre

- 30% de synthèse protéique

Table. Effects of 10 Days of Bed Rest in Older Adults

	No. of Participants (N = 12)*	Mean (95% Confidence Interval)		Change	P Value
		Before	After		
Muscle fractional synthetic rate, % per h†	10	0.077 (0.059 to 0.095)	0.051 (0.035 to 0.057)	-0.027 (-0.007 to -0.047)	.02
% Change				-30.0 (-7.0 to -54.0)	
DEXA lean mass, kg‡	10				
Whole body		48.05 (40.61 to 55.49)	46.51 (39.57 to 53.46)	-1.50 (-0.62 to -2.48)	.004
% Change				-3.2 (-1.4 to -5.0)	
Lower Extremity		15.01 (12.41 to 17.61)	14.06 (11.85 to 16.27)	-0.95 (-0.42 to -1.48)	.003
% Change				-6.3 (-3.1 to -9.5)	
Isokinetic muscle strength, Nm per s§	11	120 (96 to 145)	101 (81 to 121)	-19 (-11 to -30)	.001
% Change				-15.6 (-8.0 to -23.1)	

Abbreviation: DEXA, dual-energy x-ray absorptiometry; Nm, Newton meter.
 *One participant was excluded from all analyses because of insufficient protein intake.
 †Because of a technical error, the muscle fractional synthesis rate measurement was excluded for 1 participant.
 ‡One participant was excluded from the DEXA analysis because the scan before bed rest was not administered.
 §Isokinetic knee extension at 60° per second.

- 1 kg de masse maigre
au mb inférieurs

- 15% de force musculaire

Kortebein P, et al. JAMA 2007

Hospital-associated deconditioning and dysfunction

Hoening HM, et al. J Am Geriatr Soc 1991

Interrelation méconnue : vitamine D ?

« déficit de règle »

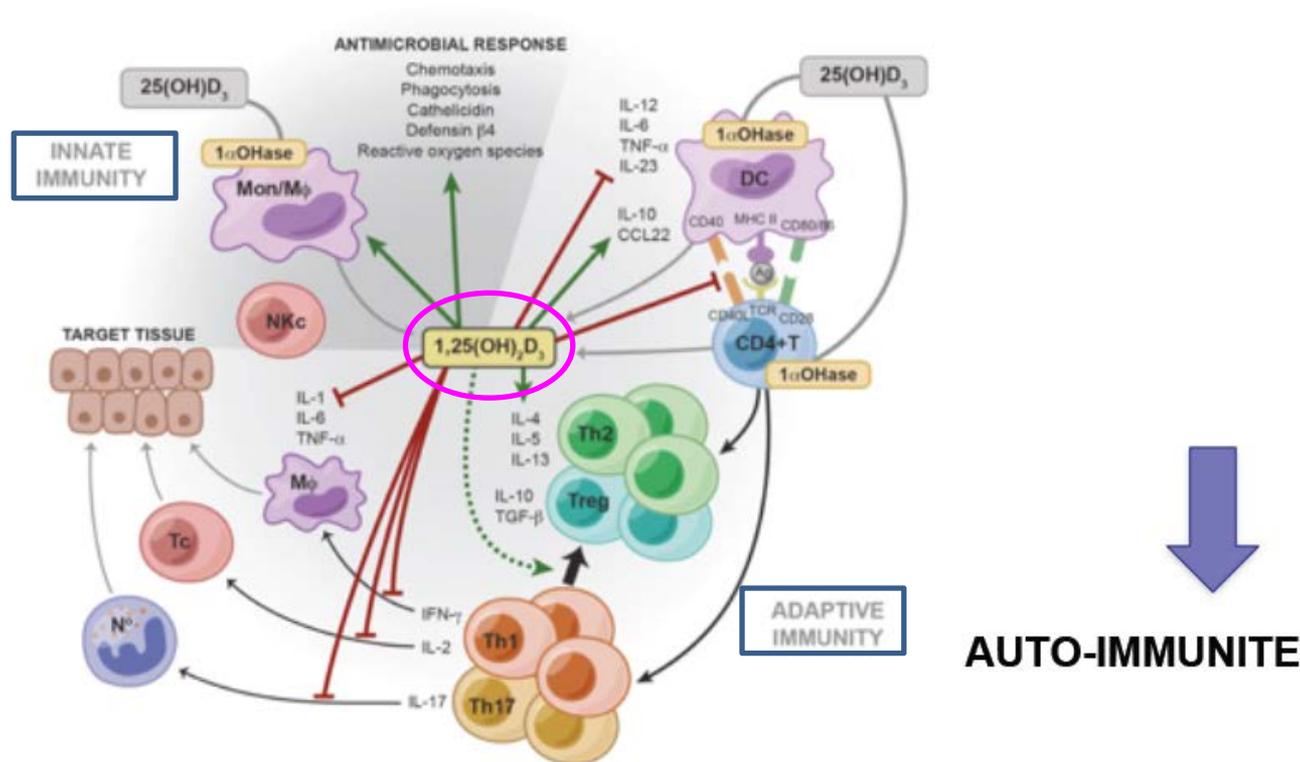
Tableau 1. Prévalence de l'insuffisance en vitamine D chez la personne âgée (25OHD < 30 ng/mL) dans des études françaises.
Table 1. Prevalence of vitamin D insufficiency (25OHD < 30 ng/mL) in elderly subjects from french studies.

Référence	Population	Lieu	Prévalence de l'insuffisance en vitamine D
Étude DHEAge [11]	280 sujets en bonne santé 50 % de femmes 60-79 ans	Paris	88 %
Bruyère <i>et al.</i> [19]	8 532 européennes ménopausées 100 % de femmes Age moyen 74,2 ans	Europe France toutes régions	79,6 % 90,4 %
Etude EPIDOS [20]	752 sujets en bonne santé 100 % de femmes Age moyen 80,2 ans	Amiens, Lyon, Montpellier, Paris, Toulouse	90,2 %
Barreto <i>et al.</i> [21]	140 insuffisants rénaux chroniques 39,3 % de femmes Age moyen 67 ans	Amiens	76 %
Fardellone <i>et al.</i> [17]	126 patients institutionnalisés 78,6 % de femmes Age moyen 84 ans	Picardie, Paris, Montpellier	100 %
Annweiler <i>et al.</i> [18]	399 patients hospitalisés en court séjour gériatrique 69,2 % de femmes Age moyen 84,5 ans	Angers	92,5 %
Schmidlin <i>et al.</i> [22]	165 patients hospitalisés en gériatrie 64,9 % de femmes Age moyen 86 ans	Grenoble	98,2 %
Crétel <i>et al.</i> [23]	51 patients hospitalisés en court séjour gériatrique 68,6 % de femmes Age moyen 84,4 ans	Marseille	94 %

Interrelations

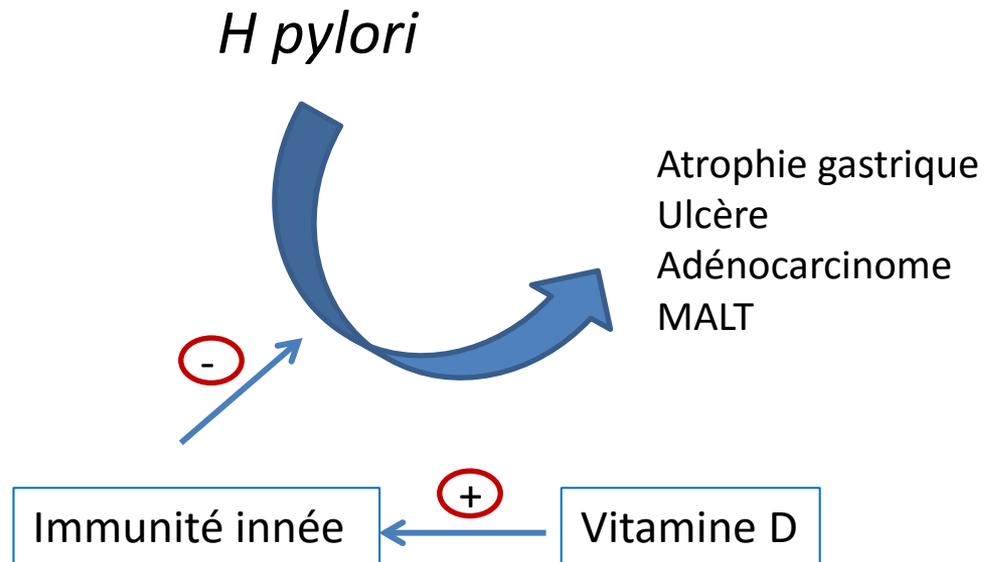
carence vit D \longrightarrow dysimmunité

■ Arguments expérimentaux : rôle sur l'immunité



Interrelations

carence vitamine D \longrightarrow pathogénie



Interrelations

fragilité → infections

Pre-hospital Vitamin D Concentration, Mortality, and Bloodstream Infection in a Hospitalized Patient Population

Nancy Lange, MD, MPH,^a Augusto A. Litonjua, MD, MPH,^b Fiona K. Gibbons, MD,^c Edward Giovannucci, MD, ScD,^d Kenneth B. Christopher, MD^e

ABSTRACT

pre-hospital serum 25(OH)D ≤ 15 ng/mL was associated with increased odds of community-acquired bloodstream infection (adjusted OR, 1.29; 95% CI, 1.06-1.57; $P = .01$) relative to patients with 25(OH)D ≥ 30 ng/mL.

Am J Med 2013

Associations Between Vitamin D Level and Hospitalizations With and Without an Infection in a National Cohort of Medicare Beneficiaries

Jordan A. Kempker*, Matthew J. Magee, J. Peter Cegielski, and Greg S. Martin

serum 25(OH)D level of < 15 ng/mL was associated with a higher risk of hospitalization with an infection (risk ratio = 2.8, 95% confidence interval: 1.3, 5.9, $P < 0.01$)

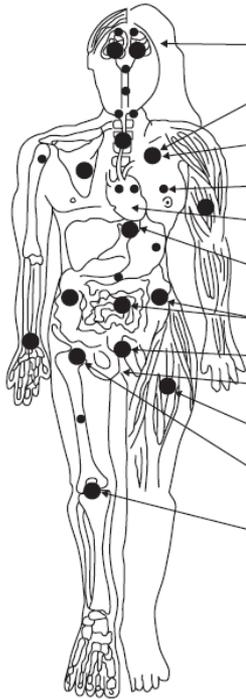
Am J Epidemiol 2016

Vitamine D

biomarqueur du vieillissement pathologique

DISTRIBUTION DES VDR (•)

Peau
Cerveau
Moelle épinière
Hypophyse
Rétine
Glandes salivaires
Muqueuse oro-nasale
Dents
Parathyroïdes
Thyroïde
Thymus
Lymphocytes
Poumons
Cœur
Média vasculaire
Rate
Pancréas
Surrénales
Reins
Œsophage
Estomac
Pylore
Intestin grêle
Côlon
Seins
Utérus
Placenta
Testicules
Epididyme
Canal déférent
Prostate
Muscles squelettiques
Squelette osseux
Cartilage
Autres...

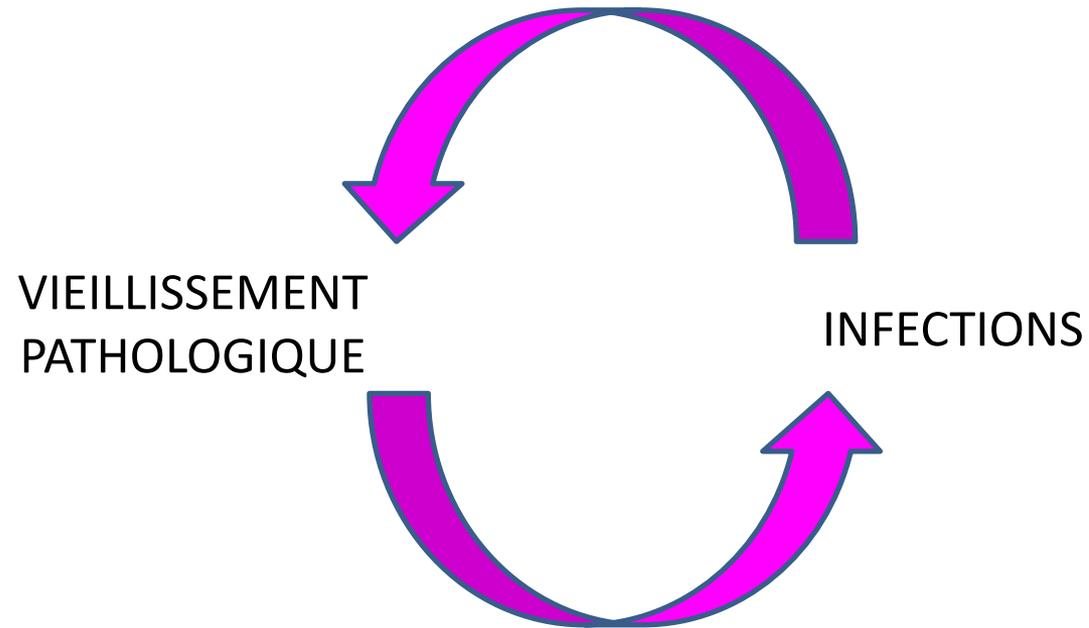


MANIFESTATIONS CLINIQUES LIEES A L'HYPOVITAMINOSE D

Démence
Dépression
Sclérose en plaques
Tuberculose
↓VEMS
Bronchite chronique
Asthme
Cancer du sein
Maladie coronarienne
Hypertension artérielle
Diabète sucré
Syndrome métabolique
Cancer colique
Maladie de Crohn
Cancer de prostate
Infection urinaire
Myopathie
Faiblesse musculaire
Rachitisme
Ostéomalacie
Ostéoporose
Arthrite

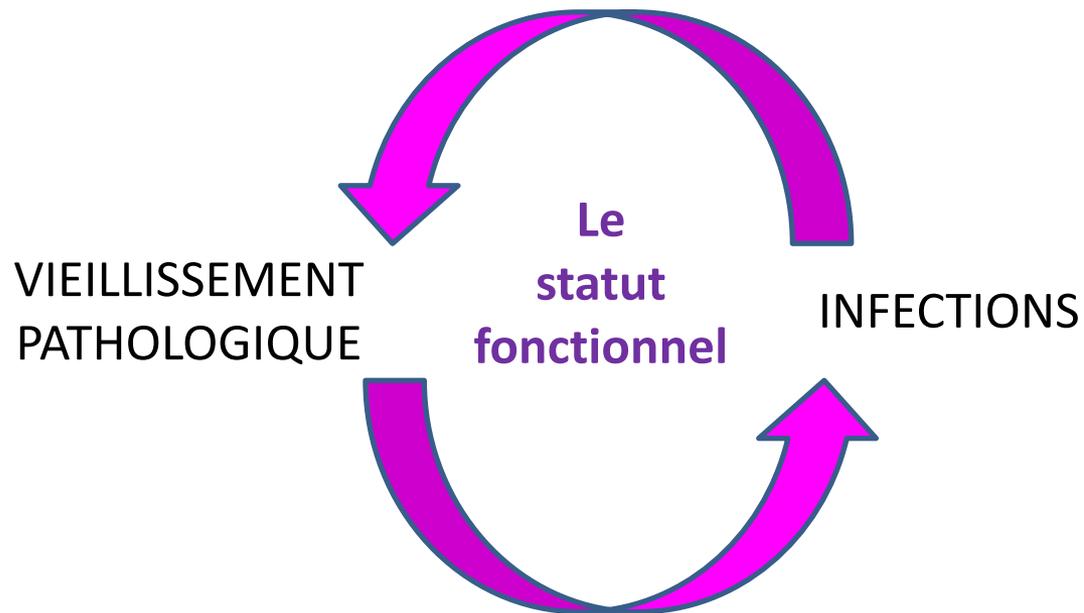
Vitamine D et...	Référence
Métabolisme de la vitamine D	Holick MF. Vitamin D deficiency. <i>N Engl J Med</i> 2007 ; 357 : 266-81.
Concentration sérique optimale	Souberbielle JC, Prie D, Courbebaisse M, <i>et al.</i> [Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status]. <i>Annales d'endocrinologie</i> 2008 ; 69 : 501-10.
Prévalence de l'hypovitaminose D	Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. <i>Arch Intern Med</i> 2009 ; 169 : 626-32.
Ostéoporose et fractures	Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, <i>et al.</i> Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency : a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Arch Intern Med</i> 2009 ; 169 : 551-61.
Sarcopénie	Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. <i>Mol Aspects Med</i> 2008 ; 29 : 407-14.
Performance physique	Annweiler C, Schott AM, Berrut G, <i>et al.</i> Vitamin D-related changes in physical performance : a systematic review. <i>J Nutr Health Aging</i> 2009 ; 13 : 893-8.
Chutes	Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, <i>et al.</i> Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D : a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMJ</i> 2009 ; 339 : b3692.
Cancer	Grant WB. A critical review of vitamin D and cancer : a report of the IARC Working Group. <i>Dermatoendocrinol</i> 2009 ; 1 : 25-33.
Maladies cardiovasculaires	Reddy Vanga S, Good M, Howard PA, Vacek JL. Role of vitamin D in cardiovascular health. <i>Am J Cardiol</i> 2010 ; 106 : 798-805.
Diabète	Pittas AG, Lau J, Hu FB, <i>et al.</i> The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2007 ; 92 : 2017-29.
Infections	Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, <i>et al.</i> Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases : a systematic review of randomized controlled trials. <i>Endocr Pract</i> 2009 ; 15 : 438-49.
Sclérose en plaques	Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis ? <i>Brain</i> 2010 ; 133 : 1869-88.
Maladies psychiatriques	Annweiler C, Schott AM, Berrut G, <i>et al.</i> Vitamin D and ageing : neurological issues. <i>Neuropsychobiology</i> 2010 ; 62 : 139-50.
Atteinte cognitive	Annweiler C, Allali G, Allain P, <i>et al.</i> Vitamin D and cognitive performance in adults : a systematic review. <i>Eur J Neurol</i> 2009 ; 16 : 1083-9.
Syndrome de fragilité	Miller RR, Kritchevsky S, Andersen D, <i>et al.</i> Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. <i>J Gerontol A Biol Sci Med Sci</i> 2009 ; 64 : 69-75.
Mortalité	Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality : a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Arch Intern Med</i> 2007 ; 167 : 1730-7.
Supplémentation	Bischoff-Ferrari H. Vitamin D : what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary ? <i>Best Pract Res Clin Rheumatol</i> 2009 ; 23 : 789-95.
Toxicité	Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. <i>Am J Clin Nutr</i> 2007 ; 85 : 6-18.

Un dénominateur commun



Un dénominateur commun

« *la clé ?* »

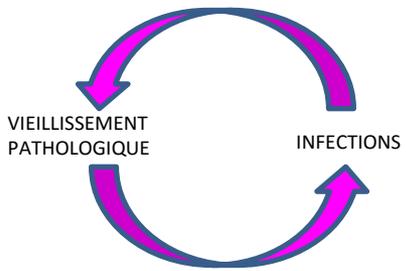


Hygiène corporelle, Habillage, aller aux WC,
Locomotion, Continence, Alimentation

[Katz S, et al. Gerontologist 1970](#)

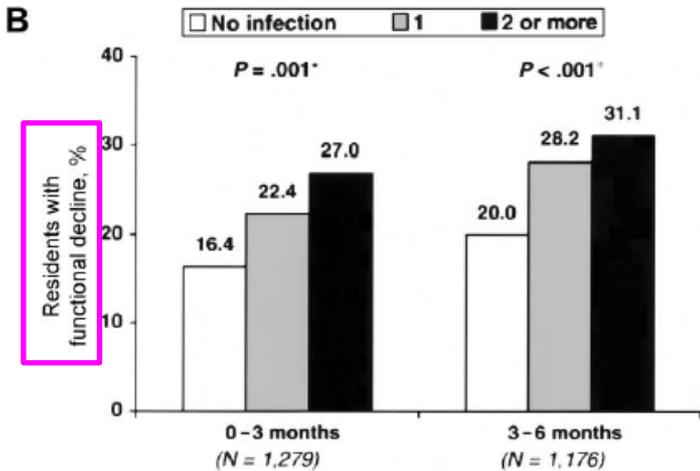
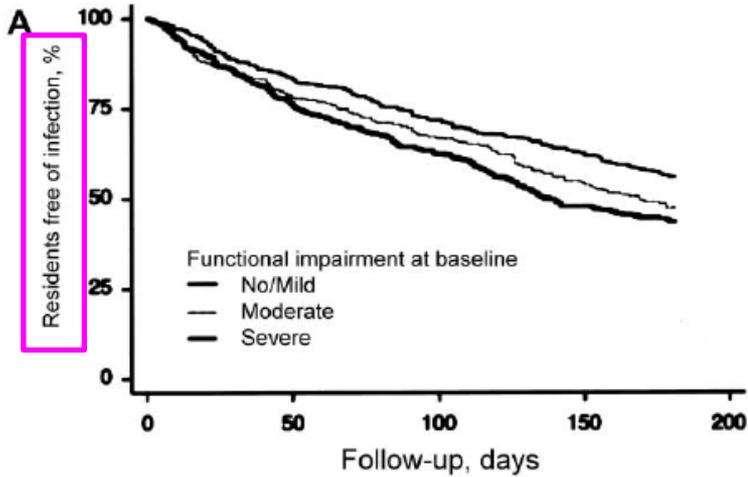
Faire les courses, la cuisine, le ménage, le linge,
Téléphone, transport, médicaments, budget

[Lawton MP, et al. Gerontologist 1969](#)



Statut fonctionnel

« ...cause et conséquence »

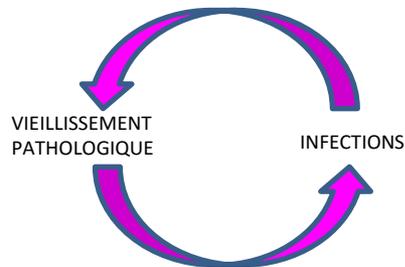


*Mantel-Haenszel test for trend

Variable	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P-Value
Age	1.07 (1.01–1.13)	.03
ADL class		
Some assistance ^a	4.54 (0.56–37.07)	.16
Full assistance ^b	8.10 (1.24–52.95)	.03
Proton pump inhibitor use	3.10 (0.86–11.18)	.08
Prior CDI	1.98 (0.43–9.13)	.38
Weighted Charlson-Deyo score	1.26 (0.98–1.62)	.07
Congestive heart failure	0.26 (0.06–1.13)	.07
Diabetes mellitus	0.22 (0.06–0.75)	.01
Depression	5.03 (1.27–19.96)	.02
Immunosuppression	0.72 (0.24–2.18)	.56

Rao K, et al. J Am Geriatr Soc 2013

High KP, et al. Clin Infect Dis 2005

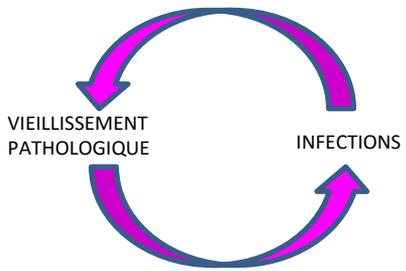


Statut fonctionnel

« ...un facteur de risque ! »

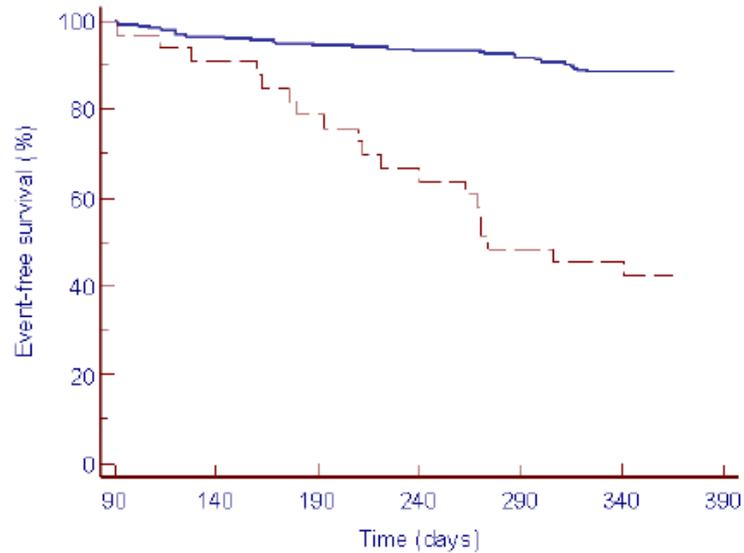
Poor Functional Status Is an Independent Predictor of Surgical Site Infections Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Older Adults

Predictor	Multivariate Odds Ratio (95% Confidence Interval) P-Value	
	No Infection	Methicillin-Susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>
Charlson score		
0 (reference)	1.0	1.0
1 or 2	3.93 (1.48–10.43) .006	3.93 (1.35–11.49) .01
≥3	5.72 (1.94–16.86) .002	5.75 (1.86–17.78) .002
Needed assistance with ≥3 activities of daily living at admission	2.73 (1.16–6.46) .02	3.78 (1.43–9.98) .007
Wound class > 1	9.12 (1.86–44.67) .006	3.85 (1.28–11.54) .02
Surgical time >75th percentile of Centers for Disease Control and Prevention cut point	Not included in model	3.45 (1.53–7.80) .003
History of myocardial infarction	0.35 (0.17–0.75) .006	Not included in model

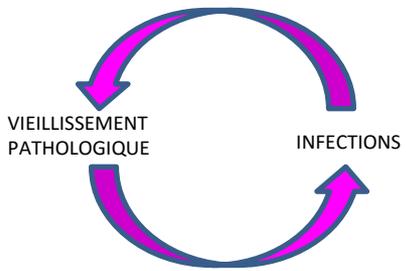


Statut fonctionnel

« ...un facteur pronostique ! »

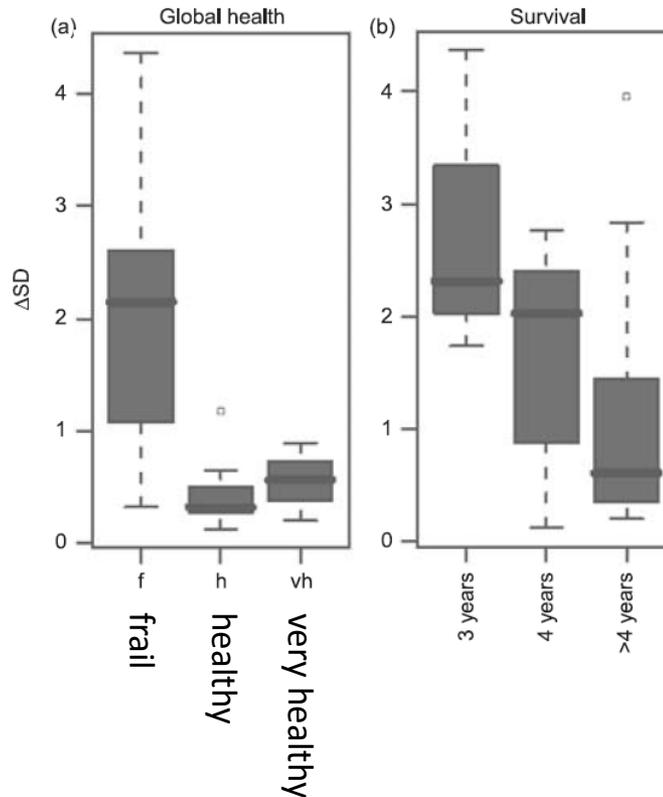


Kaplan-Meier plot of one year hospital readmission or death by functional decline at day 90 post hospital discharge from CAP. Persistent functional decline at day 90 (broken line) versus recovery of functional status by day 90 (continuous line) (logrank test $p < 0.001$).



Statut fonctionnel et immunosénescence

- Répertoire LB (spectrométrie)



Gibson KL, et al. Aging cell 2009

Des recettes ?

Bon sens

Vigilance

Comment procéder ?

- **Sujet fragile ?** → **Oui** (*hospitalisation(s) antérieure(s) ?*)

↳ Appréciation de l'autonomie
↳ **réautonomisation rapide = au fauteuil !**

MPK, ergo

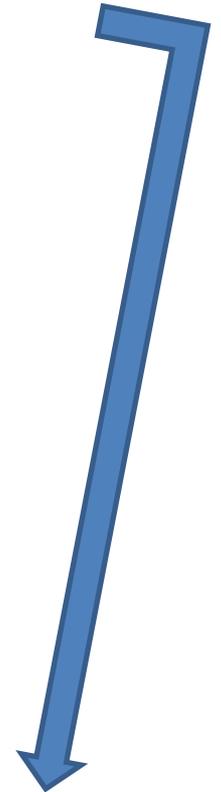
↳ **Complication(s) au cours du séjour ?**
malnutrition, confusion, trouble cognitif

↳ **A-t-il retrouvé son autonomie antérieure ?**

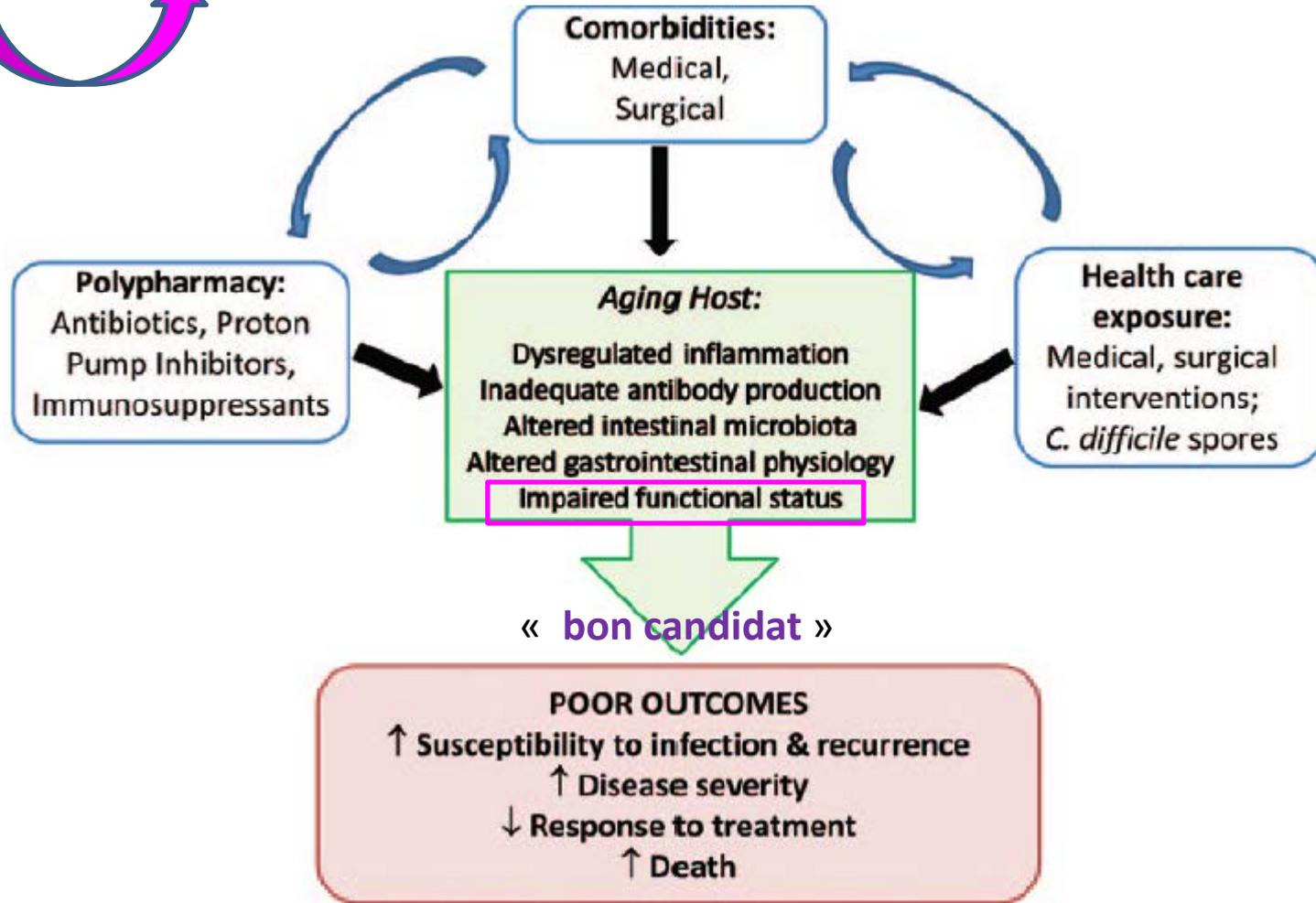
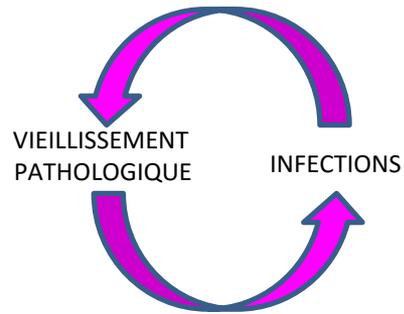
*retour au domicile possible ?
alternative à l'hospitalisation ?
supplémentation vitamine D*

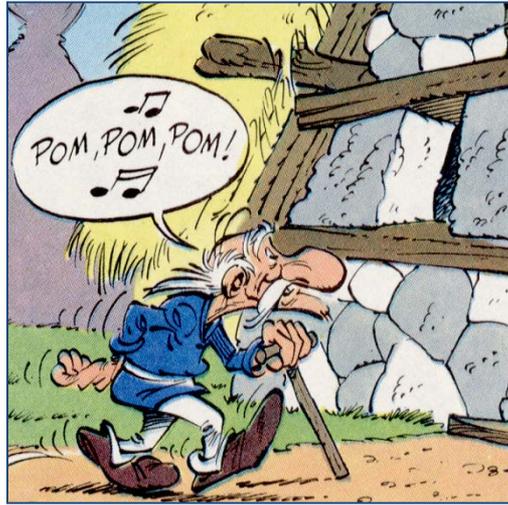
EVALUATION GERIATRIQUE

Réflexion
Ethique



THM





•CL di



Société
Française de
Gériatrie et
Gérologie

m.paccalin@chu-poitiers.fr