

Partenariat européen d'innovation pour un vieillissement actif et en bonne santé

European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (EIP AHA)

Projet SUNFRAIL

WP.4.1.2

SYNTHESE DE LA REVUE DE LITTERATURE

CARSAT LR/ CHU Montpellier. Mars 2016



Co-funded by
the Health Programme
of the European Union

Cette publication fait partie du projet SUNFRAIL, cofinancé par le Programme de Santé Européen (2014-2020).

Le contenu de cette publication représente les vues des auteurs et cette responsabilité leur revient ; il ne peut être considéré comme reflétant la position de la Communauté Européenne et / ou de l'Agence exécutive pour les consommateurs, la santé, l'agriculture et l'alimentation ou tout autre organisme de l'Union. La Commission européenne et l'Agence déclinent toute responsabilité pour l'usage qui pourrait être fait des informations qu'elle contient.

Table des matières

Liste des abréviations	ii
Liste des tableaux	ii
Contexte	1
Cadre méthodologique.....	2
Questions de recherche	2
Etudes pertinentes	2
- Phase 1: première sélection d'articles.	3
Extraction des données	3
- Phase 2: Seconde sélection d'articles.	4
- Phase 3: Troisième sélection d'articles.	4
Domaines de fragilité	7
Fragilité biophysique	7
Fragilité psychologique et cognitive.....	9
Fragilité sociale.....	10
Fragilité environnementale	11
Répercussions néfastes de la fragilité	12
Outils d'identification	13
Outils inspirés des critères de Fried (phénotype)	13
Outils multidimensionnels.....	14
Questionnaires auto-administrés.....	15
Autres outils et manières innovantes de détection	16
Prévention	17
Nutrition	17
Activité physique	17
Gestion	18
Interventions physiques et nutritionnelles	18
Considérations psychosociales.....	18
Optimisation des services de santé.....	19
Polymédication.....	19
Discussion	20
Références.....	22

Liste des abréviations

ADL	<i>Activities of daily living</i> (Activités de la vie quotidienne)
FI	<i>Frailty index</i> (Index de fragilité)
GFI	<i>Groningen Frailty Indicator</i> (Indicateur de fragilité de Groningen)
IADL	<i>Instrumental Activities of Daily Living</i> (Activités instrumentales de la vie quotidienne)
IMC	Indice de masse corporelle
MCV	Maladies cardio-vasculaires
MNA	<i>Mini Nutritional Assessment</i>
SEGA	<i>Short Emergency Geriatric Assessment</i> (Grille d'évaluation gériatrique)
TFI	<i>Tilburg Frailty Indicator</i> (Indicateur de fragilité de Tilburg)

Liste des tableaux

Tableau 1. Processus de sélection des articles: phase 1 & 2.....	4
Tableau 2. Processus de sélection des articles: phase 3.	5
Tableau 3. Critères finaux d'inclusion et d'exclusion	5

Contexte

L'objectif général du projet SUNFRAIL est d'améliorer le repérage, la prévention, la prise en charge de la fragilité ainsi que la gestion de la multimorbidité de la population de 65 ans et plus, dans le cadre décisionnel et institutionnel local et régional des pays membres de l'UE.

Le concept de fragilité renvoie à une vulnérabilité accrue aux facteurs de stress liés au vieillissement. Il peut être réversible grâce à des interventions actives, afin d'éviter son évolution dans le temps vers le handicap et la dépendance. Bien que ce soit un concept gériatrique relativement récent, plusieurs définitions sont proposées.

Le modèle phénotypique considère la fragilité comme une condition physique exclusive. Ce syndrome de fragilité représente la baisse des réserves et des fonctions physiologiques et un affaiblissement de la résistance aux facteurs de stress, induisant vulnérabilité et répercussions néfastes sur la santé. Une personne est considérée fragile si 3 ou plus des critères suivants sont présents: perte de poids involontaire, épuisement ressenti, baisse de la force musculaire (perte de préhension), vitesse de marche ralentie et sédentarité. Une personne présentant 1 ou 2 critères est dite pré-fragile, celle sans critère est considérée robuste (Fried LP, 2001).

Le second modèle de la fragilité inclut les facteurs psychologiques et sociaux, passant d'une vision phénotypique à celle d'une accumulation de déficits multi-domaine. Ce dernier intègre cognition, motivation, humeur, équilibre, motricité, nutrition, capacités pour les activités de la vie quotidienne (ADL), condition sociale et comorbidités (Rockwood K, 2005).

Une approche plus récente propose un modèle conceptuel intégral de la fragilité, définie comme un état d'évolution de l'état de pré-handicap (précédant l'invalidité), affectant les personnes au travers de pertes dans un domaine fonctionnel (physique, psychologique, social), augmentant ainsi le risque de répercussions indésirables sur la santé.

D'après ce modèle, les caractéristiques des parcours de vie et les facteurs environnementaux peuvent influencer la fragilité et les maladies menant à la fragilité (Gobbens RJ, 2010).

Selon ces différentes définitions, il est possible de classer et diviser le concept de fragilité en plusieurs domaines (Gobbens RJ, 2010; Rockwood, 2005) pour aider à la conceptualisation d'interventions appropriées. L'amélioration de la qualité de vie et l'optimisation des dépenses de santé constituent les principaux enjeux.

Bien que la fragilité semble être un concept gériatrique distinct, il entretient des liens étroits avec d'autres (Wong CH, 201), telle la multimorbidité ou la sarcopénie. Il serait utile de connaître leurs déterminants communs et de rendre possible leur co-détection et cogestion.

La présente revue de littérature internationale (WP 4.1.2) constitue l'étape préliminaire à la conception d'un modèle innovant pour l'identification, la prévention, la prise en charge et la gestion de la multimorbidité. L'objectif est d'évaluer les expériences pertinentes pour l'identification des dimensions de la fragilité et de fournir le matériel à la discussion durant l'atelier transnational du projet SUNFRAIL (22-23 Mars 2016), afin d'obtenir une définition commune et opérationnelle de la fragilité.

Cadre méthodologique

Comme proposé initialement par Jean Bousquet (CHU) et Michel Noguès (Carsat-LR), la méthode de sélection utilisée est l'étude exploratoire.

D'après le cadre méthodologique proposé par Bousquet et Noguès, les 6 étapes de cette étude ont été menées, à savoir : identification des questions de recherche ; identification des études pertinentes ; sélection des articles ; extraction des données ; comparaison, résumé et résultats ; consultation des partenaires.

Questions de recherche

- Comment répondre aux objectifs de prévention, détection et gestion de la fragilité et de la multimorbidité ?
- Quels sont les éléments propres à chaque dimension de la fragilité/multimorbidité ?
- Comment identifier/évaluer la fragilité/multimorbidité ?
- Quels sont les outils pour évaluer la fragilité/multimorbidité ?
- Quels sont les services/pratiques utilisé(e)s pour évaluer la prise en charge de la fragilité/multimorbidité dans la communauté ?
- Comment prévenir, détecter et gérer la fragilité/multimorbidité ?

Etudes pertinentes

La recherche porte sur les 2 conditions principales ciblées par SUNFRAIL : la fragilité et la multimorbidité.

L'équipe de recherche, composée d'un chef de projet (gérontologue) et de deux assistantes de recherche ont mené une recherche en profondeur telle que présentée ci-après :

La revue de littérature est menée à partir de la banque de données PubMed de Juillet à Octobre 2015. Une recherche manuelle additionnelle est effectuée à partir des bibliographies de publications majeures. Les articles fournis par les collaborateurs de SUNFRAIL sont également étudiés.

Fragilité et multimorbidité sont évaluées avec les mots clés suivants :

Frailty [AND] Comorbidity; Frailty [AND] multimorbidity [NOT] Frailty
Frailty [AND] multimorbidity [NOT] Comorbidity
Frail [AND] multimorbidity [NOT] Frailty [NOT] Comorbidity
Frailty [AND] Psychosocial; Frail [AND] Psychosocial
Frailty [AND] Environment; Frail [AND] Environment
Frailty [AND] Nutrition; Frail [AND] Nutrition
Frailty [AND] Economy; Frail [AND] Economy

- Phase 1: première sélection d'articles.

En juillet 2015, d'après la méthodologie envoyée par le coordinateur SUNFRAIL, un tri des articles s'effectue depuis 1990. Aucun filtre automatique n'est initialement appliqué. Ceci correspond à la première phase de sélection.

En septembre 2015, en raison d'un résultat trop large, de nouveaux critères de sélection sont définis suite à une réflexion (séance de brainstorming) avec les partenaires. Il est suggéré d'exclure les articles publiés avant 2004 pour 2 raisons principales :

- Raison méthodologique : l'évaluation de la fragilité étant à ses débuts, un accord est pris avec les partenaires du projet pour exclure les articles référant à des méthodes d'évaluation obsolètes.
- L'article de Fried LP de 2004 correspond à la publication majeure associant fragilité et multimorbidité (*Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care*), et constitue l'article et l'année de référence pour débiter la recherche.

En septembre 2015, des filtres automatiques sont appliqués lors des recherches PubMed : "10 ans", "Age: 65 ans et +", "Anglais", "Humains", ciblant les articles publiés depuis 2004.

Sur les 3299 articles triés, 708 sont sélectionnés. Les publications ne correspondant pas au champ d'étude du projet SUNFRAIL sont exclues manuellement. Lorsque le thème principal ne correspond pas à la fragilité ou la multimorbidité, lorsque la cohorte est plus jeune que 65 ans et lorsque la publication cible uniquement l'invalidité (le handicap), le vieillissement en bonne santé ou encore la fin de vie, l'article est exclu de la sélection.

Nota bene : des cohortes > 60 ans sont conservées dans la sélection lorsque le sujet est pertinent en termes d'informations sur la prévention et la détection de la fragilité et multimorbidité. Ce choix correspond à une volonté de parvenir à un consensus sur l'opérationnalisation de la fragilité et de la multimorbidité (exemple: Fabbri, E. et al., 2015. Loss of Weight in Obese Older Adults: A Biomarker of Impending Expansion of Multimorbidity).

Extraction des données

En septembre 2015, un tableau Excel est créé pour extraire les données des articles retenus. La fragilité et la multimorbidité sont traitées communément dans la même table. Les points 7 à 11 sont définis par le coordinateur et l'équipe de gériatres du projet SUNFRAIL. Les 13 colonnes suivantes sont générées pour extraire les données suivantes :

1. Auteur
2. Date de publication
3. Titre de l'article
4. Source
5. Mots clés
6. Domaine de santé (médical, social, environnemental)
7. Paramètres (vivant dans la communauté, patients hospitalisés)
8. Programme/étude spécifique (maladie)
9. Aiguë ou chronique (en cas de maladie)
10. Activités de la vie quotidienne/ handicap inclus ou non
11. Polypharmacie incluse ou non

12. Résultats/conclusion de l'auteur
13. Notes (incluant taille & âge de la cohorte, outils utilisés pour évaluer la fragilité et la multimorbidité)

- **Phase 2: Seconde sélection d'articles.**

En octobre 2015, suite à une consultation entre partenaires SUNFRAIL, le champ d'étude de la revue de littérature est réduit. Tous les articles concernant des personnes institutionnalisées, hospitalisées, en maison de soins, ainsi que les duplicatas sont exclus. Seules les publications se concentrant sur les personnes habitant au sein de la communauté sont conservées. La sélection, pour cette seconde phase, totalise 395 articles.

Le tableau 1 expose le total d'articles sélectionnés lors du tri initial et pour les phases 1 et 2.

Tableau 1. Processus de sélection des articles: phase 1 & 2

	Tri initial	Phase 1	Phase 2
TOTAL	3299	708	395

- **Phase 3: Troisième sélection d'articles.**

En janvier 2016, suite à une conférence téléphonique et en réponse au coordinateur SUNFRAIL et aux partenaires, 8 nouvelles colonnes sont ajoutées au tableau Excel. Ceci constitue une réorganisation dans la présentation des données. Cette troisième étape permet d'extraire des informations supplémentaires, importantes pour l'analyse future. La colonne « Notes » est supprimée, et les informations y figurant sont redistribuées dans les nouvelles colonnes 6 à 13.

1. Auteur
2. Date de publication
3. Titre de l'article
4. Source
5. Mots clés
6. Objectif(s) de l'étude
7. Population cible (Description)
8. Population incluse (Nombre)
9. Niveau d'action (prévention, détection, gestion)
10. Outils d'intervention
11. Type d'étude (proposition faite par RHAP Piémont)
12. Définition de la fragilité (oui/ non; référence du premier auteur, date)
13. Définition de la co (multi)morbidity (oui/ non; référence du premier auteur, date)
14. Domaines de la fragilité (biophysique, psychologique, social, environnemental)
15. Programme/étude spécifique (maladie)
16. Activités de la vie quotidienne/ handicap inclus ou non
17. Polypharmacie incluse ou non
18. Résultats/conclusion de l'auteur

Cette troisième et ultime phase de sélection d'articles permet de générer la table Excel finale. 119 articles supplémentaires sont supprimés d'après les critères d'inclusion/ exclusion. Le tableau 2 expose les 276 publications sélectionnées à la fin de cette troisième phase.

Nota bene: Boulos C, 2016 et Malini FM, 2016 sont deux articles précédemment inscrits comme étant des publications électroniques de 2015. Ils sont conservés dans la table Excel comme publiés en version papier en 2016.

Tableau 2. Processus de sélection des articles: phase 3.

	Tri initial	Phase 1	Phase 2	Phase 3
TOTAL	3299	708	395	276

Tableau 3. Critères finaux d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> - L'étude traite de la fragilité (ou pré-fragilité)/ multimorbidité. - La population cible est de 65 ans et +. - L'étude se concentre sur la population non-institutionnalisée. - Identification, prévention et gestion de la fragilité et multimorbidité. - Définition du concept de fragilité et multimorbidité. 	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude traite du vieillissement actif et en bonne santé uniquement (sans aborder la fragilité). - L'étude traite des activités de la vie quotidienne et du handicap uniquement (sans aborder la fragilité). - L'étude traite des personnes institutionnalisées, hospitalisées, en maison de soin (sans aborder la fragilité). - L'étude traite des handicaps, perte d'autonomie ou de la fin de vie uniquement (sans aborder la fragilité). - Les revues de littérature. - Les articles ne correspondant pas au format de publication (introduction/ contexte, objectif(s), méthodologie, résultats, discussion/ conclusion).

Les critères d'inclusion/ exclusion évoluent durant les phases 1 à 3 ainsi que pendant la phase d'extraction des informations. D'après les décisions prises avec les partenaires et le coordinateur SUNFRIL, au travers d'échanges de courriels et de conférences téléphoniques, un consensus est atteint quant à ces critères. Ceci aide l'équipe dans l'exclusion des publications inappropriées.

Le fichier Excel "Lit Rev_abstracts_040416.xlsx" comporte 3 onglets :

- Le premier onglet : "Full data extraction" expose l'ensemble des données, i.e 18 colonnes pour les 276 articles sélectionnés.
- Le second onglet : "Easy reading" expose les mêmes 276 articles, mais avec moins de données, pour une lecture rapide. On y retrouve les 4 colonnes suivantes : Auteur, Date de publication, Titre de l'article et Conclusion.
- Le troisième onglet "Not included" présente 92 articles intéressants pour le projet. Ces articles ne correspondent pas aux critères d'inclusion. Les informations extraites sont présentées dans des colonnes, comme suit: Auteur, Date de publication, Titre de l'article, Mots clés, Niveau d'action, Domaines de fragilité et si l'article correspond à une revue de littérature ou non.

Ce fichier Excel est ouvert à l'incrémement par d'autres articles publiés récemment. L'idée est de permettre aux partenaires SUNFRAIL d'ajouter, tout au long du projet, des publications permettant d'atteindre les objectifs du projet, tout en respectant les critères d'inclusion/exclusion.

Domaines de fragilité

L'âge chronologique ne conduit pas nécessairement à une accumulation de déficits (Sousa AC, 2012). Cependant, la fragilité est généralement associée à l'âge, au sexe, au revenu, à l'éducation (Avila-Funes JA, 2008; Wong CH, 2010; Sousa AC, 2012; Moreira V, 2013; Eyigor S, 2015 ; Coelho T^[1], 2015 ; Aguilar-Navarro SG, 2015), le nombre de maladies chroniques (Avila-Funes JA, 2008; Chen CY, 2010; Wong CH, 2010 ; Moreira V, 2013; Pegorari MS, 2014; Coelho T^[1], 2015; Aguilar-Navarro SG, 2015; Peters LL, 2015), et l'incapacité à mener les activités (instrumentales) de la vie quotidienne (Wong CH, 2010; Aguilar-Navarro SG, 2015).

La fragilité peut être classée en 3 principaux domaines : physique, psychologique et social (Gobbens RJ, 2012). Un quatrième domaine apparaît indispensable à la compréhension des facteurs de risque de la fragilité : le domaine environnemental.

Les domaines de fragilité peuvent donc être classés comme suit : biophysique, psychologique, social et environnemental. Le domaine environnemental adopte une approche écosystémique de la fragilité. Les frontières entre fragilité sociale et environnementale peuvent paraître ténues sur certains aspects (i.e les facteurs socioéconomiques des quartiers). La distinction se fait ici sur critère d'échelle géographique au sein de laquelle vit la personne.

Fragilité biophysique

Initialement, la fragilité était évaluée à partir de critères biophysiques. Le présent exercice est d'être exhaustif sur les facteurs biologiques et physiques prédictifs de, ou associés à, la fragilité et/ou à la multimorbidité.

Fried LP (2009) et Gruenewald TL (2009) présentent la fragilité comme un dérèglement des systèmes physiologiques de la personne vieillissante. Ce processus affaiblit la capacité d'adaptation physiologique et l'équilibre, accélérant l'émergence de la fragilité et de ses effets indésirables. Tout changement physiologique non reconnu peut-être d'une grande contribution à l'état de fragilité (Sanders JL, 2011).

Le manque d'exercice (Woo J, 2005; Gu D, 2009), la sédentarité (Sewo Sampaio PY, 2015; Eyigor S, 2015), l'indice de masse corporelle, la comorbidité (Alvarado BE, 2008; Ottenbacher KJ, 2005), la perte de la force des extrémités supérieures (Ottenbacher KJ, 2005) et l'obésité sont des marqueurs de fragilité, le surpoids étant un indicateur de préfragilité (Blaum CS, 2005). Le surpoids / obésité pourraient aussi être un signe de maladie chronique (Jackson CA, 2015), la perte de poids suggérant des chances accrues de multimorbidité (Fabbri E, 2015).

Parmi les marqueurs identifiés de fragilité, des niveaux élevés de sérum de la protéine C réactive (PCR) et le stress oxydatif sont responsables de l'inflammation et du développement de la fragilité (Silva JC, 2014; Saum KU, 2015), de la même façon que peuvent l'être de hauts taux de Hsp70 (protéines de choc thermique) (Njemini R, 2011).

Cependant, les personnes ayant un taux élevé de PCR et de fibrogène ont un risque accru d'être fragiles comparativement à celles ayant un taux élevé d'un seul marqueur (Gale CR, 2013). Une autre protéine associée à un risque accru de fragilité est la cystatine C (Allyson Hart, 2013). Un mécanisme moléculaire important contribuant à l'activation de l'inflammation chez les personnes âgées fragiles est l'expression monocytique régulée CXCL-10 (Qu T, 2009). Pour abaisser le risque de fragilité, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) pourrait diminuer le niveau de fragilité chez les seniors porteurs du génotype D (Chen S^[1], 2015).

Une teneur faible de réticulocytes sanguins, associée à une concentration réduite d'hémoglobine, sont considérées comme des composantes intrinsèques à la fragilité, également apparentées à la sarcopénie (Chaves PH, 2005; Silva JC, 2014). Cependant, les niveaux d'hémoglobine bas à normaux ainsi qu'une légère anémie sont des facteurs de risques modifiables indépendants pour la fragilité (Chaves PH, 2005). Aussi, les niveaux d'interleukine-6 (IL-6) et des taux élevés de globules blancs sont indépendamment liés à la fragilité chez les femmes âgées (Leng SX, 2007).

L'hyperglycémie augmente les chances de fragilité (Blaum CS, 2009), ainsi que l'anémie (Chang SS, 2010). La fragilité peut également être identifiée par 2 composantes physiologiques : le syndrome métabolique – évaluation du modèle d'homéostasie de la résistance à l'insuline - et l'inflammation, menant à un processus généralisé de déclin (Barzilay JI, 2007). Des taux plus élevés de variation diurnes de cortisol pourraient être associés à la fragilité chez les femmes âgées (Varadhan R, 2008). Au contraire, de hauts taux de cholestérol (lipoprotéines de haute densité) HDL participent à des chances de survie accrue chez les personnes fragiles et très âgées, impliquant le métabolisme des lipoprotéines dans le processus de promotion de longue durée de vie (Landi F, 2008).

Les seniors souffrant d'insuffisance rénale chronique sont à risque de fragilité et sujets à des répercussions néfastes (Shlipak MG, 2004). Le risque de fragilité peut être exacerbé par les interactions synergétiques des maladies inflammatoires (Chang SS, 2010). Les femmes souffrant de sarco-ostéoporose sont particulièrement sujettes à la fragilité et la comorbidité (Wang, 2015). Les sujets souffrant d'arthrose reçoivent plus de traitement médicamenteux, ont une pauvre perception de leur santé, souffrent plus d'états dépressifs, d'obésité, ont de moins bonnes capacités physiques ainsi qu'une moindre auto efficacité en matière de chutes (Miguel R de C, 2012).

Les hormones sexuelles sont d'autres biomarqueurs de la fragilité. En effet, les bas taux de testostérone participent à l'état de fragilité (Cawthon PM, 2009; Hyde Z, 2010), tout comme les niveaux de sulfate de déhydroépiandrostérone (Voznesensky M, 2009). Le dysfonctionnement général endocrinien est lié au syndrome de fragilité (Cappola AR, 2009) avec une altération de la fonction hypophysio-testiculaire en tant que marqueur sensible (Tajar A, 2011).

La fatigue, associée à la dépression, est également vécue par les seniors physiquement fragiles (de Rekeneire N, 2014), dont la perte de dents constitue une amorce à cette condition de fatigue (Avlund K, 2011).

D'autres facteur de risques biophysiques de la fragilité sont le handicap, les fractures de la hanche, les maladies cardio-vasculaire (MCV), le dérèglement du système nerveux central (Garcia-Garcia FJ, 2011) et la comorbidité (Weaver GD, 2009; Garcia-Garcia FJ, 2011). Les critères communs de fragilité sont l'activité physique et vitesse de marche restreintes (Viana JU, 2013; Sergi G, 2015), le dernier

étant un critère majeur de MCV (Sergi G, 2015). Les MCV sont des indicateurs de pré-fragilité, associés à la faiblesse (Danon-Hersch N, 2012; Sergi G, 2015).

Un niveau élevé de douleur est un facteur supplémentaire de stress physique, marqueur de fragilité (Blyth FM, 2008; Weaver GD, 2009), lié à la dépression et une mobilité réduite (Weaver GD, 2009). Un sommeil perturbé, et non l'insomnie, sont également indépendamment reliés à la fragilité (Vaz Fragoso CA, 2009).

La fragilité est aussi marquée par de bas niveaux de vitamine D (Puts MT, 2005; Shardell M, 2009), tandis qu'une carence en vitamine B12 peut contribuer, chez les femmes âgées, au syndrome de fragilité (Matteini AM, 2008). Les femmes en carence de plusieurs micronutriments, en particulier de bas taux de caroténoïdes (beta-carotène, lutéine/zéaxantine), a contrario de leurs homologues masculins, peuvent être à risque accru de fragilité (Michelon E, 2006).

Les expériences de chutes sont des composantes de la fragilité (Sewo Sampaio PY, 2015). Dans un échantillon de 727 femmes âgées de 75 ans et plus, 44% des chutes (chutes en intérieur) sont associées à la fragilité (Decullier E, 2010). Les femmes chutant en intérieur ont des chances de survie amoindries par rapport à celles ne chutant pas. Les chutes en intérieur peuvent être un marqueur de fragilité sous-jacente et devraient engendrer des mesures de prévention et de protection adéquates (Bailly S, 2014). Le contrôle de l'équilibre peut être compromis par des distractions cognitives en position debout, augmentant les risques de chute, résultat d'une dégradation de la dynamique complexe de l'équilibre (Kang HG, 2009).

Fragilité psychologique et cognitive

La détérioration cognitive est associée de façon significative à la fragilité physique (jusqu'à 63% des cas) (Samper-Ternent R, 2008; Boyle PA, 2010; Raji MA, 2010). Des études suggèrent que les sujets fragiles peuvent développer un déficit cognitif plus important sur 10 années de suivi (Samper-Ternent, 2008). Lorsque l'on s'intéresse à l'identification de la fragilité, il est à noter que les problèmes cognitifs sont liés à une plus forte probabilité de fragilité (Han ES, 2014).

La fragilité est également associée à un risque plus important de démence (de la développer ou d'en souffrir sans qu'elle ait été diagnostiquée) (Bilotta C, 2010; Gray SL, 2013). Afin de discerner plus justement cette corrélation, des études plus poussées sur le sujet seraient bénéfiques (Samper-Ternent, 2008; Gray SL 2013).

La vision que l'on a de sa propre santé a un impact important sur la fragilité (Moreira V, 2013; Pegorari MS, 2014). Il en est de même pour la dépression (Woods NF, 2005; Chen CY, 2010; Jürschik P, 2012; Pegorari MS, 2014). Les risques de fragilité augmentent exponentiellement chez les sujets qui présentent des symptômes dépressifs (Chang SS, 2010) et à l'inverse, les sujets fragiles ont plus de chances de développer des symptômes dépressifs (Bilotta C, 2010).

Les seniors fragiles souffrent plus de stress chronique et de problèmes psychologiques. La vulnérabilité psychologique, l'anxiété et la morbidité psychologique présentent une forte corrélation avec la fragilité (Garcia-Garcia FJ, 2011; Schnittger RI, 2012^{[1], [2]}; Peters LL, 2015; Akin S,

2015; Lohman M, 2015). La dépression et les symptômes dépressifs sont associés à une grande fatigue, l'un des marqueurs de la fragilité (Lohman M, 2014).

La crise d'identité de la fragilité est un concept qui traduit la faible estime de soi et de sa valeur personnelle, sentiment qui peut se développer face à la prise de conscience d'une détérioration de la santé. Des tests montrent que pour chaque déficit additionnel associé à la fragilité, le score psychologique se dégrade. La fragilité est fortement liée à un manque de bien-être. (Andrew MK^[2], 2012).

La peur de chuter est quant à elle, étroitement associée à une vitesse de marche réduite, à des symptômes dépressifs, une prise médicamenteuse importante (polypharmacie), une dépendance fonctionnelle (activités de la vie quotidienne), des pertes auditives et une piètre auto-évaluation de sa santé (Dias RC, 2011).

Fragilité sociale

Grandir dans des conditions socioéconomiques pauvres est corrélé à un état de fragilité à l'âge adulte (Alvarado BE, 2008). Les désavantages sociaux et les inégalités socioéconomiques tout au long de la vie affectent le capital santé des séniors (Lang IA, 2009; Woo J, 2010; Herr M, 2015). La position sociale est fortement associée à la fragilité suivant une échelle d'incidence (St John PD, 2013). Etre une femme, non-blanche, est corrélé à une situation socioéconomique défavorable à tout âge, augmentant les chances de devenir fragile en vieillissant (Yang Y, 2010). Un statut socioéconomique pauvre est également un facteur contribuant à l'obésité et l'accumulation de maladies chroniques (Jackson CA, 2015) et la dépression (Bilotta, 2010).

Un niveau d'éducation faible est précurseur de fragilité (Alvarado BE, 2008; Syddall H, 2010; Yang Y, 2010; Szanton SL, 2010; Espinoza SE, 2012; Hoogendijk EO, 2014; Herr M, 2015). L'éducation, facteur socioéconomique majeur, joue un rôle en tant qu'indicateur de santé en termes de prévalence de fragilité sur un gradient « nord-sud » : les pays du sud montrent une prévalence plus élevée de fragilité que les pays du nord, correspondant au niveau d'éducation (Santos-Eggimann B, 2009). La multimorbidité est également plus présente chez les illettrés (Ha NT, 2015). Les maladies chroniques, les symptômes dépressifs, une pauvre perception de sa santé, une déficience cognitive, l'incapacité fonctionnelle, la malnutrition et la fragilité sont plus fréquents chez les femmes illettrées et avec de faibles revenus que celles possédant un niveau d'éducation supérieur et moins de contraintes financières (Boulos C, 2013).

De même, avoir un peu ou pas d'activité professionnelle (Herr M, 2015), ne pas être cadre (« col blanc ») (Woo J, 2005; Alvarado BE, 2008), avoir un faible revenu (Alvarado BE, 2008; Szanton SL, 2010; Hoogendijk EO, 2014) et des contraintes financières (Herr M, 2015; Peek MK, 2012) sont des facteurs fortement associés à la fragilité. La participation à certaines activités, comme le volontariat, diminuent cependant les chances d'avènement de la fragilité (Jung Y, 2010; Fried LP, 2013). Etre aidant est stressant pour ceux ayant de faibles revenus, facteurs prédisposant à la dépression. Les femmes avec un faible support social perçu sont également à plus haut risque de devenir comorbides.

Il est également important de considérer le style de vie en relation à la santé de quelqu'un. En effet, le style de vie, associé à des conditions sociodémographiques spécifiques, peuvent être liées à la fragilité (Woo J, 2010; Hoeck S, 2012; Sampaio PY, 2015), comme il en ressort du fait d'être célibataire ou veu(f)ve (Chen CY, 2010; Pegorari MS, 2014; Coelho T, 2015; Peters LL, 2015). D'après Alvarado BE (2008), une famine vécue durant l'enfance peut entraîner un état de fragilité chez les seniors. La malnutrition (Woods NF, 2005; Sewo Sampaio PY, 2015; Eyigor S, 2015; Boulos, 2015), un déficit pondéral et l'obésité (Woods NF, 2005) sont associés à cet état de fragilité chez la population âgée. Pareillement, les seniors pré fragiles et fragiles sont à risque accru de souffrir de malnutrition (Bollwein J^[1], 2013).

La vulnérabilité sociale influence la santé des personnes âgées. Un pauvre fonctionnement social augmente avec la solitude (Hoogendijk EO, 2015) et le peu de contact avec la famille (les femmes étant plus touchées que les hommes) ou le voisinage (Li CI, 2014). Le fait de ne pas participer aux activités communautaires ou religieuses (toujours pour les femmes), ne pas venir en aide à autrui (pour les hommes) (Woo J, 2005), ne pas disposer d'une voiture et l'incapacité à devenir propriétaire sont tous des facteurs associés à la fragilité (Syddall H, 2010). La vulnérabilité est intrinsèquement liée à l'écologie sociale (Andrew MK, 2014).

Fragilité environnementale

En 2005, Woo J surligne le chevauchement des facteurs sociaux et environnementaux des perspectives multidimensionnelles de la fragilité.

Les caractéristiques du voisinage (d'un quartier), dont sa composition ethnique, sont des facteurs contribuant à l'avènement de la fragilité à l'âge adulte (Espinoza SE, 2015 Lang IA, 2009; Woo J, 2010). La cohésion sociale et le sentiment d'appartenance à une communauté sont importants pour les seniors (Aranda MP, 2011; Cramm JM, 2013). Les personnes les plus vulnérables habitent dans des quartiers défavorisés (Lang IA, 2009), ont une santé médiocre et pas d'assurance privée (Aranda MP, 2011). D'après Spinoza SE (2015), les Américains d'origine mexicaine habitant des quartiers moins peuplés par une population de la même ethnie sont plus à risque de devenir fragiles. Les communautés ethniques homogènes peuvent avoir un rôle protecteur contre la fragilité (Aranda MP, 2011).

Etre insatisfait de son environnement de vie peut également avoir un impact significatif sur la fragilité (Coelho T, 2015), ce qui pourrait être prévenu par l'aménagement intérieur des habitations (Mitoku K, 2014). Un espace de vie restreint peut aussi être un marqueur de fragilité (Xue QL, 2008).

D'un point de vue géographique, l'état de santé de la population varie au vu des situations socioéconomiques régionales (Woo J, 2010), soulignant l'impact environnemental sur la fragilité (Gu D, 2009; Woo J, 2010; Yu P, 2012). En effet, les indices de fragilité et les taux de mortalité divergent selon les régions rurales ou urbaines, avec une population urbaine plus en santé (Yu P, 2012). La population rurale s'avère souffrir de plus de multimorbidité en raison de l'analphabétisme.

Faire partie d'une minorité ethnique, mais ne pas en parler la langue, diminue les chances de contact au sein de cette communauté. Ceci rend l'acculturation difficile, facteur prédictif de fragilité. De meilleures compétences dans la compréhension de la langue du pays représentent 10% de déclin des

chances de devenir pré fragile (par exemple, la capacité à parler anglais mène à une plus grande acculturation chez les séniors américains d'origine mexicaine) (Masel MC, 2011).

En ce qui concerne la pollution environnementale, en respectant les critères d'inclusion et d'exclusion pour la présente revue de littérature, seulement 3 articles ont été repérés. L'exposition au plomb (García-Esquinas E, 2015), la pollution de l'air (Murray CJ, 2010) et la qualité de l'air ambiant (Murray CJ, 2012) sont des facteurs contribuant à l'avènement de la fragilité à long terme puis à la mort.

Répercussions néfastes de la fragilité

Les répercussions néfastes de la fragilité incluent l'hospitalisation, une détérioration aiguë de l'état de santé, l'invalidité et la mort.

La fragilité est un marqueur indépendant de risques d'effets indésirables de la fragilité (Woods NF, 2005; Ensrud KE, 2007; Aguilar-Navarro SG, 2015; Bandeen-Roche K, 2015). Mieux comprendre la contribution indépendante de chaque sous-dimension de la fragilité, aux vues de leurs effets négatifs sur la santé, peut aider à mieux accompagner les personnes âgées fragiles (Avila-Funes JA, 2011).

La fragilité sociale est associée à des répercussions néfastes (Andrew MK, 2008; Armstrong JJ, 2015). En effet, les personnes vivant seules ou celles ayant des contraintes financières sont plus à risque d'être hospitalisées que celles vivant avec un aidant ou celles n'ayant pas de difficultés financières (Landi F, 2004). Une vulnérabilité sociale accrue augmente les risques de mortalité (Andrew MK^[1], 2012; Andrew MK, 2014).

En ce qui concerne la dégénérescence de l'état de santé, la fragilité est indépendamment liée aux risques d'insuffisance cardiaque (Khan H, 2013) et aux facteurs de risque de MCV (cholestérol, obésité, hypertension, rythme cardiaque élevé, insuffisance rénale, mauvaise fonction pulmonaire, diabète) (Ricci NA, 2014; Ramsay SE, 2015).

La fragilité est un état de vulnérabilité qui peut mener à l'hospitalisation, à de nouvelles dépendances quant aux activités de la vie quotidienne (Boyd CM, 2005), au handicap et à la perte de mobilité (Abizanda P, 2013). En effet, en 2008, Avila-Funes JA a démontré par une analyse multivariée que la fragilité était significativement associée à une incidence d'incapacité de 4 ans sur l'ADL (activités courantes de la vie quotidienne) et l'IADL (activités instrumentales de la vie courante). Par exemple, sur une période de 10 ans parmi des américains d'origine mexicaine âgés valides, un risque accru du handicap des activités courantes de la vie quotidienne est associé à un état de pré-fragilité et de fragilité (Al Snih, 2009).

Les femmes âgées et fragiles ont un risque de mortalité plus élevé que leurs homologues masculins, pour qui la relation à la mortalité est liée à leur situation référentielle de capacité fonctionnelle, les facteurs de la vie et la comorbidité (Kulmala J, 2014). Les sujets âgés fragiles souffrant d'insuffisance cardiaque chronique ont un risque de mortalité accru comparativement à ceux n'en souffrant pas (Cacciatore F, 2005). Le Programme du soin tout-compris pour les personnes âgées (*Program of All-Inclusive Care for the Elderly* - PACE) met en exergue 8 facteurs indépendants de mortalité, qui

sont le sexe, l'âge, la dépendance pour s'habiller et faire sa toilette, l'insuffisance cardiaque congestive, le néoplasme malin, l'insuffisance rénale et la maladie respiratoire obstructive chronique (Carey EC, 2008). D'après Avila Funes JA (2011), les facteurs de fragilité principaux menant au handicap sont la déficience cognitive et une faible activité physique, augmentant les risques d'effets néfastes sur la santé (Avila-Funes JA, 2009). Pour Sambrook PN (2006), les facteurs indépendants de prédiction de mortalité, chez les groupes âgés fragiles, incluent un fort renouvellement osseux ainsi que les maladies cardio-vasculaires. La fragilité est fortement associée à une mortalité accrue (Mitnitski A, 2005; Abizanda P, 2013; Kulmana J, 2014).

Outils d'identification

Il existe de nombreux outils inspirés des critères de Fried, des outils d'approche multi-domaine comme l'Index de Fragilité (*Frailty Index* - FI), l'Indicateur de Fragilité de Groningen (*Groningen Frailty Indicator* - GFI) ou encore l'Indicateur de fragilité de Tilburg (*Tilburg Frailty Indicator* - TFI). Chaque type d'outil mène à une certaine prévalence de la fragilité, en fonction du concept de fragilité sous-jacent.

Outils inspirés des critères de Fried (phénotype)

Plusieurs questionnaires courts existent pour déterminer la fragilité lors des visites chez le médecin généraliste, basés sur les 5 critères de Fried : perte de poids involontaire au cours de la dernière année, vitesse de marche lente, faible endurance, faiblesse/fatigue, activités physiques réduites.

L'outil de détection de la fragilité du Gérotopôle de Toulouse est composé de 6 questions : 4 questions inspirées des critères de Fried, 1 sur le fait de vivre seul et l'autre portant sur les troubles de la mémoire. Si la réponse à l'une des questions précédentes est positive, 2 questions optionnelles permettent d'une part de connaître l'impression subjective du médecin généraliste, et d'autre part de savoir la volonté du patient à être suivi au sein de la clinique de la fragilité. Les médecins généralistes utilisent cet outil dans le cadre des visites de routine afin d'orienter les patients vers l'Hôpital de jour d'évaluation des fragilités et de prévention de la dépendance du Gérotopôle : 95.2% des patients référés sont pré-fragiles (Vellas B, 2013).

L'index de l'Etude sur les fractures ostéoporotiques (*Study of Osteoporotic Fractures*) est plus simple que l'index de l'Etude sur la santé cardiovasculaire (*Cardiovascular Health Study*) basé sur les critères de Fried. Ses trois critères (perte de poids, incapacité à se lever d'une chaise, et faiblesse) ont été approuvés comme étant aussi fiables que les 5 critères de l'index de l'Etude sur la santé cardiovasculaire pour prédire les risques de chutes, l'invalidité, les fractures et la mort chez les hommes âgés (Ensrud KE, 2009).

L'échelle de la fragilité « FRAIL » (résistance à la fatigue : monter des escaliers; fonction ambulatoire : incapacité à marcher 500m ; >5 comorbidités ; Perte de poids >5%), est un outil de dépistage pouvant être utilisé pour l'identification précoce de la fragilité au sein de la communauté (Woo J,

2015), tout comme l'outil développé par le Gérontopôle de Toulouse et l'index de l'Etude sur les fractures ostéoporotiques.

Outils multidimensionnels

L'Index de fragilité (FI), contrairement aux approches traditionnelles catégorisant les individus entre fragiles et robustes, est une variable continue qui additionne les déficits de domaines variés, à la manière d'une évaluation gérontologique (Rockwood K, 2010; Mitnitski A, 2005). Le FI, construit sur 70 déficits cliniques durant la phase 1 de l'Etude canadienne sur la santé et le vieillissement (*Canadian Study of Health and Aging - CSHA*), inclut des items sur la capacité du patient à participer aux activités de la vie quotidienne, la présence et la sévérité de maladies, ainsi que des signes de dégénérescence physique et neurologique cliniques (Rockwood K, 2005). Cet index permet de mesurer les processus de vieillissement au travers de sa variabilité dynamique (Kulminski A, 2006). Le FI est un bon indicateur de mortalité (Song X, 2010; García-González JJ, 2009; Gu D, 2009). La littérature révèle que 32 à 39 items sont utilisés pour construire le FI, basé sur de multiples déficits de santé.

L'Echelle clinique de la fragilité (CFS) a été développée durant la seconde phase de la CSHA. Cet outil de dépistage de la fragilité est composé de 7 catégories, identifiant les statuts de fragilité suivants : très en forme ; en forme ; en forme mais avec comorbidité traitée ; apparemment vulnérable ; peu fragile ; modérément fragile et sévèrement fragile. Facile d'usage, cet outil montre une bonne validité critérielle et conceptuelle, pouvant être administré dans le cadre clinique (Rockwood K, 2005).

L'Indicateur de fragilité de Groningen (GFI) est un questionnaire d'auto-évaluation composé de 15 items et divisé en 8 catégories : mobilité – audition – comorbidité – cognition (mémoire) – psychosocial – aptitude physique (perception de soi). Cet indicateur validé démontre sa fiabilité dans l'évaluation de la fragilité des personnes âgées au sein de la communauté (Olaroiu M, 2014; Drubbel I, 2013). Il est possible d'obtenir des résultats de sous-échelle par domaines de fragilité afin de mieux cibler les interventions (Bielderman A, 2013).

L'Indicateur de fragilité de Tilburg (TFI) est un outil d'auto-évaluation faisant référence à l'intégralité du modèle conceptuel de la fragilité (Gobbens RJ, 2010). Ses 25 items sont divisés en 2 parties principales : 1) les déterminants de la fragilité, responsables de 35% de variance de la fragilité (10 items portant sur les aspects socio-économiques, l'auto-perception de son mode de vie, multimorbidité et maladies chroniques, les évènements de la vie au cours de la dernière année ainsi que la satisfaction de son environnement de vie) et 2) les composantes de la fragilité (15 items divisés en 3 champs : physique, psychologique (incluant la cognition) et social). En termes de résultats, le domaine physique du TFI est particulièrement efficace pour prévoir l'invalidité et la qualité de vie liée à la santé (*Health Related Quality of life - HRQOL*) (Coelho T, 2015). Les items des domaines psychologique et social sont prédictifs d'HRQOL (Gobbens RJ, 2013). Trois composantes sont particulièrement pertinentes pour le dépistage et le management de la fragilité : la difficulté de marcher, le sentiment d'être déprimé, et le manque de support social (Gobbens RJ, 2014).

Le GFI et le TFI ont tous deux démontré validité et cohérence (Metzelthin SF, 2010).

Il en ressort la proposition suivante : utiliser le FI comme outil de tri initial pour ensuite administrer le GFI uniquement aux personnes identifiées par un haut score de FI (Drubbel I, 2013).

La grille d'évaluation gériatrique SEGA (*Short Emergency Geriatric Assessment*) montre une excellente applicabilité et acceptabilité, avec une bonne cohérence interne (Oubaya N, 2014). Cet instrument unidimensionnel et facile d'usage possède un temps d'administration court (5.0 ± 3.5 min), semble n'avoir aucun refus à la participation, aucun item manquant, d'effet de plafonnement ni d'abandon lors de l'administration du questionnaire. La grille SEGA est composée de 2 sections pour un total de 24 questions portant sur les indicateurs sociaux, l'auto-perception de la santé, le statut nutritionnel, le risque de chute, la dépendance, l'humeur et la perception du risque, les comorbidités et autres propriétés psychométriques.

La grille de fragilité Kihon (*Kihon Checklist*) est une liste de vérification complète de l'état de santé, développée par le ministère de la Santé japonais. Dotée de 25 questions, elle est auto-administrée en début et à 15 mois du suivi (Fukutomi E, 2013; Satake S, 2015). Cet outil permet d'estimer l'état de fragilité selon les critères de l'Etude sur la santé cardiovasculaire (*Cardiovascular Health Study*) (Satake S, 2015). La grille de Kihon est traduite en portugais brésilien, validée comme outil utile pour l'identification de la fragilité (Sewo Sampaio PY, 2014). Une version de cet outil existe en anglais (Arai H, 2015).

Questionnaires auto-administrés

Il semble pertinent pour le projet d'isoler certains articles traitant des questionnaires auto-administrés. Cette approche pourrait être un moyen facile et économique d'identifier les individus fragiles sur une large échelle de population. Quelques outils d'auto-évaluation sont désignés, parmi lesquels sont présents les outils multidimensionnels mentionnés antérieurement, à savoir le TFI (25 questions), le GFI (15 questions) et la grille Kihon (25 questions).

Le questionnaire de fragilité des personnes valides FIND a été testé en France sur 45 individus (Cesari M, 2014). Il est composé de 5 questions, dont 2 sont destinées à l'identification des individus à mobilité réduite, et 3 questions servant à évaluer les composantes du syndrome de fragilité : perte de poids, fatigue et comportement sédentaire. L'étude conclut sur la fiabilité de l'outil pour détecter la fragilité, la distinguant de l'incapacité motrice.

Un dépistage de la fragilité, opéré par un questionnaire de 10 questions envoyé par voie postale, sur un échantillon de 15.774 personnes en Italie, a montré de bons résultats (Di Bari M, 2014). Une étude plus ancienne voulait déterminer si une brève identification multidimensionnelle de la fragilité était possible par un envoi postal. Trois mesures d'identification ont été envoyées par courrier pour déceler la présence d'une santé fragile : 1) l'identification des sujets âgés vulnérables (*Vulnerable Elders Screen*, VES-13), 2) l'identification de la fragilité de Strawbridge et 3) la grille COOP-WONCA. C'est ce dernier outil qui fut le plus utilisé avec succès (van Hout HP, 2005).

Autres outils et manières innovantes de détection

Parmi les personnes âgées les plus fonctionnelles, le test « marcher tout en parlant » (*Walking While Talking Test*) est un fort indicateur de risque de fragilité en comparaison du test SPPB (*Short Physical Performance Battery*) correspondant à l'évaluation des performances de marche, d'équilibre et musculaires, qui quant à lui permet plutôt de détecter l'invalidité (Verghese J, 2012).

Un espace de vie exigu constitue un indicateur des personnes à risque de fragilité. Cette exigüité est repérée grâce à 2 questions : « durant une semaine normale, sortez-vous de votre quartier ? » et « au cours d'une semaine normale, lorsque le climat le permet, sortez-vous de votre domicile ? » (Xue QL, 2008). La thématique de la fréquence des sorties est présente dans la grille Kihon : « Sortez-vous au moins une fois par semaine ? » (Question 16) et « Sortez-vous moins fréquemment que l'année dernière ? » (Question 17).

SHARE-FI75+ est validé pour les personnes de 75 ans et plus. Il intègre une large fourchette de variables : le phénotype de la fragilité, la multimorbidité (nombre de maladies chroniques), et les données sociodémographiques/ psycho-cognitives (Romero-Ortuno R, 2014).

L'Instrument d'identification des risques dans la communauté (*Risk Instrument for Screening in the Community - RISC*) pourrait être utilisé en première intention pour identifier les personnes âgées fragiles au sein de la communauté. Quatre domaines sont obtenus : l'état mental, les activités de la vie quotidienne, l'état de santé physique, autres (champs ouvert). Cet outil est bref mais ses résultats sont plutôt subjectifs. Il prédit le risque de 3 effets néfastes : 1) l'institutionnalisation, 2) l'hospitalisation, 3) la mort (O'Caoimh R, 2014 & 2015).

Il existe un lien étroit entre fragilité et statut nutritionnel (Bollwein J^[2], 2013). Le MNA (*Mini Nutritional Assessment*), même dans sa forme courte, est un outil validé et utilisé pour le dépistage de la dénutrition des personnes âgées (Lilamand M, 2015).

Parmi les recommandations les plus récentes, les paramètres de marche, possiblement combinés à la vitesse de marche (Martínez-Ramírez A, 2015), permettraient l'identification des personnes âgées pré-fragiles (Freire Junior RC, 2015). L'accélérométrie est un autre outil proposé pour mesurer avec plus de justesse l'activité physique réduite et ainsi augmenter le dépistage de la fragilité par le médecin traitant en soins primaires (Chen S^[2], 2015).

Les technologies de l'information et de la communication sont actuellement développées pour dépister la fragilité physique. Des détecteurs inertiels internes aux téléphones portables pourraient compléter l'analyse de l'ETUG [10 m expanded timed up & go, ou temps consacré pour se lever et marcher 10m]. Un autre projet cherche à identifier la fragilité en utilisant des senseurs sans-fil économiques lors d'une routine innovante de dépistage de mouvement des membres supérieurs, accompli en moins d'1 minute et applicable dans le contexte des urgences (Toosizadeh N, 2015).

Il faut souligner que certains des outils présentés ci-dessus contiennent une question sur la comorbidité ou les maladies chroniques : TFI, GFI, SHARE-FI75+, et la Clinical Frailty Scale.

Prévention

Le dépistage précoce de la fragilité, par une approche globale, éviterait l'émergence de répercussions néfastes telles que les complications après hospitalisation (Orive M, 2016), dans un but de prolonger l'indépendance et de promouvoir un vieillissement actif et en santé à domicile. Prévenir et retarder les déclin physiques et cognitifs sont des éléments clés pour maintenir un vieillissement actif (Gu D, 2009), tout en considérant les facteurs sociaux et environnementaux (Llibre Jde J, 2014; Woo J, 2005). Le concept de fragilité est multidimensionnel (Woo J, 2005), autant que devrait l'être sa prévention. Les meilleures manières de prévenir ou de renverser la fragilité restent à être examinées (Chan R, 2015; Morley JE, 2013).

Nutrition

La nutrition est un aspect important du paradigme : l'analyse diététique est une approche en développement afin de mieux connaître l'association entre diète et fragilité (Chan R, 2015). Une diète saine décroît fortement les risques de fragilité (Bollwein J^[1], 2013; Bartali B, 2006; Chan R, 2015), tout comme ceux-ci augmentent avec une carence en micronutriments (Semba RD, 2006).

La diète méditerranéenne est associée à de nombreux avantages médicaux (Trichopoulou A, 2014), montrant des signes de diminution des risques de fragilité (León-Muñoz LM, 2015 and 2014; Talegawkar SA, 2012). Cette diète se caractérise par une consommation élevée d'huile d'olive, de produits végétaux, poisson et fruits de mer ; une faible consommation de produits laitiers, viandes et produits carnés ; ainsi qu'un apport modéré en alcool (Naksa A, 2014). Pour mesurer les effets de la diète méditerranéenne, une grille existe : le score de la diète Méditerranéenne (*Mediterranean diet score*), aussi connu sous le nom de l'index Trichopoulou. Les schémas de consommation d'alcool de la diète méditerranéenne sont également associés à des avantages médicaux (Ortolá R, 2015).

Des schémas diététiques de consommation équilibrée en énergie et en éléments nutritifs réduisent les risques de fragilité (Michelon E, 2006). Ces risques sont diminués par une consommation riche en protéines (Kobayashi S, 2013; Beasley JM, 2010), une consommation de produits laitiers (yaourt et lait) faibles en gras (Lana A, 2015) ainsi qu'un régime multivitaminé et riche en huile de poisson (Semba RD, 2006).

Les personnes âgées possédant un fort indice de masse corporelle sont sujettes à la fragilité, suggérant qu'une bonne alimentation en guise de traitement contre l'obésité constitue une cible pertinente de prévention (Hubbard, 2010).

Des études prospectives et interventionnelles supplémentaires sont nécessaires pour explorer les connections entre qualité de la diète et fragilité (Bollwein J^[1], 2013).

Activité physique

L'activité physique est associée au maintien du statut fonctionnel et à une réduction des risques de fragilité (Boyle PA, 2007; Wang C, 2014), engendrant une amélioration de la fragilité (Hubbard RE,

2009; Villareal DT, 2011; Dinan S, 2006). Des actions de prévention, à domicile, d'activités physiques sont recommandées (Bonney M, 2012). Une routine combinant exercices physiques et une alimentation saine ont des effets positifs sur la fragilité gériatrique (Chan DC, 2012).

14 médecins généralistes à Londres ont fait l'objet d'une expérimentation, où des exercices physiques ont été proposés aux patients. Cette prestation reçut des effets positifs (Dinan S, 2006).

Gestion

Afin de mieux accompagner la fragilité au sein de la communauté, plusieurs propositions ressortent des études. Rappelons que la comorbidité pourrait être un signe sous-jacent de la présence de fragilité (Chang SS, 2010). Les maladies inflammatoires co-existantes empruntent un chemin commun, nécessitant leur cogestion pour réduire la fragilité (Chang SS, 2010).

Interventions physiques et nutritionnelles

Les effets de la fragilité peuvent être inversés grâce à des exercices physiques supervisés sur le long terme (Cesari M, 2015; Jeoung BJ, 2015). Des interventions physiques et nutritionnelles combinées sont associées à un renforcement musculaire (Binder EF, 2005), montrant également un renversement de l'état de fragilité (Ng TP, 2015; Abizanda P, 2014).

La fragilité, le déclin fonctionnel, la maladie et la mortalité correspondent à un déséquilibre inflammatoire endocrinien, et peuvent être améliorés par un entraînement sur le long terme (de Gonzalo-Calvo D, 2012). L'entraînement physique, le régime et la perte de poids, chez les personnes âgées obèses et fragiles, augmentent la sensibilité à l'insuline et autres facteurs de risques cardiométaboliques (Bouchonville M, 2014). Les interventions physiques et nutritionnelles peuvent être améliorées par d'autres interventions sur la cognition, révélant des résultats prometteurs (Ng TP, 2015). Cela améliore sur le court terme l'état de fragilité tout en ayant des effets à long terme sur la vitamine D et la densité minérale osseuse (Chan R, 2015). Chez les personnes souffrant de surcharge pondérale, la combinaison d'exercices physiques et la perte de poids permet une plus grande amélioration des fonctions physiques que ne le peut une seule intervention (Villareal DT, 2011).

Les stratégies de soins performants impliquent une compréhension de l'interdépendance du syndrome de fragilité et de la situation nutritionnelle de l'individu (Bollwein J^[2], 2013). Les interventions multi domaines de la fragilité ont des avantages sur lesquels les efforts doivent être concentrés (Cesari M, 2015).

Considérations psychosociales

Une attention supplémentaire devrait être portée sur les besoins psychologiques, sachant que les besoins physiques sont relativement bien couverts lors des consultations en soins primaires

(Hoogendijk EO, 2014). Les infirmières qui travaillent auprès des personnes âgées souffrant de problèmes psychosociaux devraient obtenir plus de support professionnel (Bindels J, 2014). Tenir un examen de routine sur la vulnérabilité sociale des patients, par les médecins traitants, pourrait identifier les risques de répercussions défavorables chez les personnes âgées (Andrew MK^[1], 2012).

Optimisation des services de santé

La fragilité augmente les risques d'hospitalisation (Boyd CM, 2005; Rochat S, 2010) et de consommation de services de santé (Rochat S, 2010). En effet, les personnes âgées vivant seules et sans aidant, souffrant de comorbidité, celles ayant déjà été hospitalisées (Pegorari MS, 2014; Eyigor S, 2015) et celles provenant d'un pauvre environnement socioéconomique (Landi F, 2004; Hoeck S, 2012) sont les principales consommatrices de médecine générale et de services d'urgence (Hoeck S, 2012). L'identification des risques de fragilité devrait être renforcée dans les services d'urgence (Sirois MJ, 2015). Les médecins et infirmières peuvent jouer un rôle important dans la mise en place d'interventions de prévention de la fragilité (Rochat S, 2010) dans un but de réduire les hospitalisations injustifiées (Landi F, 2004). Des ajustements sont nécessaires pour améliorer les programmes de santé, notamment la sélection des procédures de détection (Bindels J, 2014). Insister sur l'identification précoce de la fragilité lors des consultations en soins primaires (Tavassoli N, 2014; Subra J, 2012) implique de former les professionnels de santé (Vellas B, 2013). Les personnes âgées identifiées à haut risque de fragilité seraient ainsi orientées vers les centres spécialisés, comme la clinique de la fragilité du Gérontopôle de Toulouse (Hôpital de jour d'évaluation des fragilités et de prévention de la dépendance) qui met en œuvre un dépistage multidimensionnel.

Un autre problème concerne l'amélioration de la qualité des soins et la rentabilité économique des visites systématiques à domicile, effectuées par des infirmières auprès de personnes âgées vulnérables (van Hout HP, 2005). Un examen aux Pays Bas montre l'efficacité d'un outil TIC (technologies de l'information et de la communication), l'Outil de dépistage de la santé à domicile (*Resident Assessment Instrument-Home Care*) dans l'identification des problèmes rencontrés par les patients : déterminer leurs priorités, tout en conceptualisant et en exécutant des interventions d'après un protocole donné. Les auteurs n'ont cependant pas pu démontrer les effets de prévention attendus lors des visites à domicile. Les admissions à l'hôpital ont augmenté chez les personnes âgées les plus fragiles (van Hout HP, 2010).

Polymédication

Pour tendre à une identification efficace de la fragilité, il est conseillé d'évaluer les prescriptions des patients âgés (Coelho T^[3], 2015), ces derniers étant enclins à la polymédication (Mudge A, 2015).

La fragilité physique est souvent associée à une consommation quotidienne de médicaments (Coelho T^[3], 2015). L'étude iLSIRENTE met en lumière les performances physiques altérées parmi les séniors sujets à une consommation médicamenteuse inappropriée (Landi F, 2007).

La gestion de l'automédication, parmi les sujets âgés souffrant de comorbidité, est préoccupante (Meranius MS^{[1], [2]}, 2015). Les erreurs médicales témoignent d'une surveillance amoindrie de la part des aidants professionnels. Afin de gérer les problèmes liés à l'automédication, il est recommandé de

visiter régulièrement les personnes âgées (Meranius MS^[1], 2015). Le système de santé a sa responsabilité à jouer quant à la gestion de l'automédication des personnes comorbides, cela pouvant s'effectuer grâce à une communication accrue au sein du système de santé (Meranius MS^[2], 2015).

L'interruption d'un traitement polymédicamenteux est possible, rapportant une amélioration globale de l'état de santé. Sur un échantillon de 70 personnes âgées consommant en moyenne 7.7 médicaments, 81% n'ont pas eu de répercussions néfastes significatives suite à cette interruption (Garfinkel D, 2010). La clinique THRIVE (*Targeting Hospitalization Risks in Vulnerable Elders*) correspond au modèle australien de la clinique du Gérontopôle de Toulouse. Cette clinique multidisciplinaire, pour soins ambulatoires, vise à améliorer les transitions dans le parcours de soins en diminuant le risque de réadmission chez les patients les plus âgés. Le modèle de la clinique THRIVE vise particulièrement la réduction polymédicamenteuse. Une étude pilote montre qu'une diminution notable de consommation de médicaments potentiellement inappropriés limite les effets indésirables associés. Un plan de gestion de la polymédication peut être efficace grâce à un modèle collaboratif multidisciplinaire (Mudge A, 2015).

Discussion

Rappelons que l'objectif général du projet SUNFRIL est d'améliorer le repérage, la prévention, la prise en charge de la fragilité ainsi que la gestion de la multimorbidité de la population de 65 ans et plus, dans le cadre décisionnel et institutionnel local et régional des pays membres de l'UE. Les résultats de cette étude visent l'atteinte d'un consensus sur une définition opérationnelle de la fragilité lors de la première réunion transnationale de SUNFRIL, tenue en mars 2016.

Une des limites rencontrée dans le processus de d'analyse de la littérature fut de sélectionner, dans un même temps, les concepts de fragilité et de multimorbidité avec les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion : très peu d'articles intègrent ces 2 concepts à la fois, la multimorbidité étant moins abordée que la fragilité.

Quatre dimensions de la fragilité furent identifiées : biophysique, psychologique, sociale et environnementale. L'emphase fut mise sur la perspective de superposition des facteurs multidimensionnels de la fragilité. Il en ressort que la fragilité, bien que considérée comme un concept gériatrique distinct, partage des liens étroits avec d'autres concepts comme la multimorbidité ou la sarcopénie, autant que leurs déterminants psychologiques, sociaux et environnementaux communs.

De nombreux outils de dépistage de la fragilité existent, inspirés des critères de Fried ou illustrant des approches multi-domaines comme l'Index de fragilité (FI), l'Indicateur de fragilité de Groningen (GFI), l'Indicateur de fragilité de Tilburg (TFI) ou la grille japonaise Kihon. De nombreux outils incluent des questions sur la multimorbidité ou les maladies chroniques tels que TFI, GFI, SHARE-FI75+ et l'Echelle clinique de la fragilité (CFS).

Une prévention précoce de la fragilité passe par une approche globale et par la promotion d'un vieillissement actif et en bonne santé à domicile, tout en tentant d'éviter les effets indésirables de la fragilité. Prévenir et retarder l'avènement de déficits physiques ou cognitifs est l'un des enjeux de l'accompagnement, en prenant en compte les facteurs sociaux et environnementaux intrinsèques.

Des interventions physiques et nutritionnelles encadrées, une attention accrue aux besoins psychologiques et aux problématiques sociales peuvent prévenir l'avènement voire renverser la fragilité. L'optimisation des systèmes de santé ainsi qu'une meilleure évaluation et gestion des prescriptions médicamenteuses pourraient réduire les hospitalisations inutiles en plus de réduire les coûts associés.

Références

- Abizanda P, Romero L, Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Gómez-Arnedo L, Alfonso SA. Frailty and mortality, disability and mobility loss in a Spanish cohort of older adults: the FRADEA study. *Maturitas*. 2013 Jan; 74(1):54-60.
- Abizanda P, Romero L, Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Alfonso-Silguero SA, Rodríguez-Mañás L. Age, frailty, disability, institutionalization, multimorbidity or comorbidity. Which are the main targets in older adults? *J Nutr Health Aging*. 2014; 18(6):622-7.
- Aguilar-Navarro SG, Amieva H, Gutiérrez-Robledo LM, Avila-Funes JA. Frailty among Mexican community-dwelling elderly: a story told 11 years later. *The Mexican Health and Aging Study*. *Salud Publica Mex*. 2015; 57 Suppl 1:S62-9.
- Akin S, Mazıcıoglu MM, Mucuk S, Gocer S, Deniz Şafak E, Arguvanlı S, Ozturk A. The prevalence of frailty and related factors in Community-dwelling Turkish elderly according to modified Fried Frailty Index and FRAIL scales. *Aging Clin Exp Res*. 2015 Oct; 27(5):703-9.
- Al Snih S, Graham JE, Ray LA, Samper-Ternent R, Markides KS, Ottenbacher KJ. Frailty and incidence of activities of daily living disability among older Mexican Americans. *J Rehabil Med*. 2009 Nov; 41(11):892-7.
- Hart A, Paudel ML, Taylor BC, Ishani A, Orwoll ES, Cawthon PM, Ensrud KE. Cystatin C and Frailty Status in Older Men. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Sep; 61(9):1530-6.
- Alvarado BE, Zunzunegui MV, Béland F, Bamvita JM. Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Dec; 63(12):1399-406.
- Andrew MK, Mitnitski AB, Rockwood K. Social vulnerability, frailty and mortality in elderly people. *PLoS One*. 2008 May 21;3(5):e2232.
- Andrew MK^[1], Mitnitski A, Kirkland SA, Rockwood K. The impact of social vulnerability on the survival of the fittest older adults. *Age Ageing*. 2012 Mar; 41(2):161-5.
- Andrew MK^[2], Fisk JD, Rockwood K. Psychological well-being in relation to frailty: a frailty identity crisis? *Int Psychogeriatr*. 2012 Aug; 24(8):1347-53.
- Andrew MK, Keefe JM. Social vulnerability from a social ecology perspective: a cohort study of older adults from the National Population Health Survey of Canada. *BMC Geriatr*. 2014 Aug 16;14:90.
- Arai H, Satake S. English translation of the Kihon Checklist. *Geriatr Gerontol Int*. 2015 Apr; 15(4):518-9.
- Aranda MP, Ray LA, Snih SA, Ottenbacher KJ, Markides KS. The protective effect of neighborhood composition on increasing frailty among older Mexican Americans: a barrio advantage? *J Aging Health*. 2011 Oct; 23(7):1189-217.

Armstrong JJ, Andrew MK, Mitnitski A, Launer LJ, White LR, & Rockwood K. Social vulnerability and survival across levels of frailty in the Honolulu-Asia Aging Study. *Age Ageing*. 2015 Jul; 44(4):709-12.

Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Ritchie K, Portet F, Carrière I, Tavernier B, Gutiérrez-Robledo LM, Dartigues JF. Frailty among Community-dwelling elderly people in France: the three-city study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Oct; 63(10):1089-96.

Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Raoux N, Ritchie K, Carrière I, Tavernier B, Tzourio C, Gutiérrez-Robledo LM, Dartigues JF. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Mar; 57(3):453-61.

Avila-Funes JA, Pina-Escudero SD, Aguilar-Navarro S, Gutierrez-Robledo LM, Ruiz-Arregui L, Amieva H. Cognitive impairment and low physical activity are the components of frailty more strongly associated with disability. *J Nutr Health Aging*. 2011 Aug; 15(8):683-9.

Avlund K, Schultz-Larsen K, Christiansen N, Holm-Pedersen P. Number of teeth and fatigue in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Aug; 59(8):1459-64.

Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, Medina FX, Battino M, Belahsen R, Miranda G, Serra-Majem L. Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011 Dec;14(12A):2274-84.

Bailly S, Haesebaert J, Decullier E, Dargent-Molina P, Annweiler C, Beauchet O, Schott AM, Rabilloud M. Mortality and profiles of Community-dwelling fallers. Results from the EPIDOS cohort. *Maturitas*. 2014 Nov;79(3):334-9.

Bandeem-Roche K, Seplaki CL, Huang J, Buta B, Kalyani RR, Varadhan R, Xue QL, Walston JD, Kasper JD. Frailty in Older Adults: A Nationally Representative Profile in the United States. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Nov;70(11):1427-34.

Bartali B, Frongillo EA, Bandinelli S, Lauretani F, Semba RD, Fried LP, Ferrucci L. Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Jun;61(6):589-93.

Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Xue QL, Hirsch CH, Walston JD, Fried LP. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2007 Apr 9;167(7):635-41.

Beasley JM, LaCroix AZ, Neuhaus ML, Huang Y, Tinker L, Woods N, Michael Y, Curb JD, Prentice RL. Protein intake and incident frailty in the Women's Health Initiative observational study. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Jun;58(6):1063-71.

Bielderman A, van der Schans CP, van Lieshout MR, de Greef MH, Boersma F, Krijnen WP, Steverink N. Multidimensional structure of the Groningen Frailty Indicator in Community-dwelling older people. *BMC Geriatr*. 2013 Aug 22;13:86.

Bilotta C, Casè A, Nicolini P, Mauri S, Castelli M, Vergani C. Social vulnerability, mental health and correlates of frailty in older outpatients living alone in the community in Italy. *Aging Ment Health*. 2010 Nov;14(8):1024-36.

Bindels J, Cox K, Widdershoven G, van Schayck OC, Abma TA. Care for community-dwelling frail older people: a practice nurse perspective. *J Clin Nurs*. 2014 Aug;23(15-16):2313-22.

Binder EF, Yarasheski KE, Steger-May K, Sinacore DR, Brown M, Schechtman KB, & Holloszy JO. Effects of progressive resistance training on body composition in frail older adults: results of a randomized, controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Nov;60(11):1425-31.

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 Jun;53(6):927-34.

Blaum CS, Xue QL, Tian J, Semba RD, Fried LP, Walston J. Is hyperglycemia associated with frailty status in older women? *J Am Geriatr Soc*. 2009 May;57(5):840-7.

Bollwein J^[1], Diekmann R, Kaiser MJ, Bauer JM, Uter W, Sieber CC, Volkert D. Dietary quality is related to frailty in Community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Apr;68(4):483-9.

Bollwein J^[2], Volkert D, Diekmann R, Kaiser MJ, Uter W, Vidal K, Sieber CC, Bauer JM. Nutritional status according to the mini nutritional assessment (MNA) and frailty in community-dwelling older persons: a close relationship. *J Nutr Health Aging*. 2013 Apr;17(4):351-6.

Bonnefoy M, Boutitie F, Mercier C, Gueyffier F, Carre C, Guetemme G, Ravis B, Laville M, Cornu C. Efficacy of a home-based intervention programme on the physical activity level and functional ability of older people using domestic services: a randomised study. *J Nutr Health Aging*. 2012 Apr;16(4):370-7.

Bouchonville M, Armamento-Villareal R, Shah K, Napoli N, Sinacore DR, Qualls C, Villareal DT. Weight loss, exercise or both and cardiometabolic risk factors in obese older adults: results of a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Mar;38(3):423-31.

Boulos C, Salameh P, Barberger-Gateau P. The AMEL study, a cross sectional population-based survey on aging and malnutrition in 1200 elderly Lebanese living in rural settings: protocol and sample characteristics. *BMC Public Health*. 2013 Jun 12;13:573.

Boulos C, Salameh P, Barberger-Gateau P. Malnutrition and frailty in community-dwelling older adults living in a rural setting. *Clin Nutr*. 2016 Feb;35(1):138-43.

Boyd CM, Xue QL, Simpson CF, Guralnik JM, Fried LP. Frailty, hospitalization, and progression of disability in a cohort of disabled older women. *Am J Med*. 2005 Nov;118(11):1225-31.

Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL, Bennett DA. Physical activity is associated with incident disability in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Feb;55(2):195-201.

Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Feb;58(2):248-55.

Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, Viati L, Della Morte D, D'Ambrosio D, Gargiulo G, Testa G, Santis D, Galizia G, Ferrara N, Rengo F. Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2005 Dec;35(12):723-30.

Cappola AR, Xue QL, Fried LP. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the Women's Health and Aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Feb;64(2):243-8.

Carey EC, Covinsky KE, Lui LY, Eng C, Sands LP, Walter LC. Prediction of mortality in community-living frail elderly people with long-term care needs. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Jan;56(1):68-75.

Cawthon PM, Ensrud KE, Laughlin GA, Cauley JA, Dam TT, Barrett-Connor E, Fink HA, Hoffman AR, Lau E, Lane NE, Stefanick ML, Cummings SR, Orwoll ES, et al. Sex hormones and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3806-15.

Cesari M, Demougeot L, Boccalon H, Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Vellas B, Andrieu S. A self-reported screening tool for detecting Community-dwelling older persons with frailty syndrome in the absence of mobility disability: the FiND questionnaire. *PLoS One*. 2014 Jul 7;9(7):e101745.

Cesari M, Vellas B, Hsu FC, Newman AB, Doss H, King AC, Manini TM, Church T, Gill TM, Miller ME, Pahor M; LIFE Study Group. A physical activity intervention to treat the frailty syndrome in older persons-results from the LIFE-P study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Feb;70(2):216-22.

Chan R, Leung J, Woo J. Dietary Patterns and Risk of Frailty in Chinese Community-dwelling Older People in Hong Kong: A Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2015 Aug 24;7(8):7070-84.

Chan DC, Tsou HH, Yang RS, Tsao JY, Chen CY, Hsiung CA, Kuo KN. A pilot randomized controlled trial to improve geriatric frailty. *BMC Geriatr*. 2012 Sep 25;12:58.

Chang SS, Weiss CO, Xue QL, Fried LP. Patterns of comorbid inflammatory diseases in frail older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Apr;65(4):407-13.

Chaves PH, Semba RD, Leng SX, Woodman RC, Ferrucci L, Guralnik JM, Fried LP. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of Community-dwelling older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Jun;60(6):729-35.

Chen CY, Wu SC, Chen LJ, Lue BH. The prevalence of subjective frailty and factors associated with frailty in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010 Feb;50 Suppl 1:S43-7.

Chen S^[1], Hao Q, Yang M, Yue J, Cao L, Liu G, Zou C, Ding X, Pu H, Dong B. Association between Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphisms and frailty among chinese older people. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 May 1;16(5):438.e1-6.

Chen S^[2], Honda T, Chen T, Narazaki K, Haeuchi Y, Supartini A, Kumagai S. Screening for frailty phenotype with objectively-measured physical activity in a west Japanese suburban community: evidence from the Sasaguri Genkimon Study. *BMC Geriatr*. 2015 Apr 2;15:36.

Coelho T^[1], Paúl C, Gobbens RJ, Fernandes L. Multidimensional Frailty and Pain in community-dwelling Elderly. *Pain Med*. 2015 Mar 20.

Coelho T^[2], Paúl C, Gobbens RJ, Fernandes L. Frailty as a predictor of short-term adverse outcomes. *PeerJ*. 2015 Jul 30;3:e1121.

Coelho T^[3], Paúl C, Gobbens RJ, Fernandes L. Determinants of frailty: the added value of assessing medication. *Front Aging Neurosci*. 2015 Apr 21;7:56.

Cramm JM, Nieboer AP. Relationships between frailty, neighborhood security, social cohesion and sense of belonging among Community-dwelling older people. *Geriatr Gerontol Int*. 2013 Jul;13(3):759-63.

Danon-Hersch N, Rodondi N, Spagnoli J, Santos-Eggimann B. Prefrailty and chronic morbidity in the youngest old: an insight from the Lausanne cohort Lc65+. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Sep;60(9):1687-94.

de Gonzalo-Calvo D, Fernández-García B, de Luxán-Delgado B, Rodríguez-González S, García-Macia M, Suárez FM, Solano JJ, Rodríguez-Colunga MJ, Coto-Montes A. Long-term training induces a healthy inflammatory and endocrine emergent biomarker profile in elderly men. *Age (Dordr)*. 2012 Jun;34(3):761-71.

de Rekeneire N, Leo-Summers L, Han L, Gill TM. Epidemiology of restricting fatigue in older adults the precipitating events project. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Mar;62(3):476-81.

Decullier E, Couris CM, Beauchet O, Zamora A, Annweiler C, Dargent Molina P, Schott AM. Falls' and fallers' profiles. *J Nutr Health Aging*. 2010 Aug;14(7):602-8.

Di Bari M, Profili F, Bandinelli S, Salvioni A, Mossello E, Corridori C, Razzanelli M, Di Fiandra T, Francesconi P. Screening for frailty in older adults using a postal questionnaire: rationale, methods, and instruments validation of the INTER-FRAIL study. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Oct;62(10):1933-7.

Dias RC, Freire MT, Santos EG, Vieira RA, Dias JM, Perracini MR. Characteristics associated with activity restriction induced by fear of falling in Community-dwelling elderly. *Rev Bras Fisioter*. 2011 Sep-Oct;15(5):406-13.

Dinan S, Lenihan P, Tenn T, Iliffe S. Is the promotion of physical activity in vulnerable older people feasible and effective in general practice? *Br J Gen Pract*. 2006 Oct;56(531):791-3.

Drubbel I, Bleijenberg N, Kranenburg G, Eijkemans RJ, Schuurmans MJ, de Wit NJ, Numans ME. Identifying frailty: do the Frailty Index and Groningen Frailty Indicator cover different clinical perspectives? a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013 May 21;14:64.

Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Stone KL, Cauley JA, Tracy JK, Hochberg MC, Rodondi N, Cawthon PM; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Jul;62(7):744-51.

Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, Fink HA, Taylor BC, Cauley JA, Dam TT, Marshall LM, Orwoll ES, Cummings SR; Osteoporotic Fractures in Men Research Group. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Mar;57(3):492-8.

Espinoza SE, Jung I, Hazuda H. Frailty transitions in the San Antonio Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Apr;60(4):652-60.

Espinoza SE, Hazuda HP. Frailty prevalence and neighborhood residence in older Mexican Americans: the San Antonio longitudinal study of aging. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Jan;63(1):106-11.

Eyigor S, Kutsal YG, Duran E, Huner B, Paker N, Durmus B, Sahin N, Civelek GM, Gokkaya K, Doğan A, Günaydın R, Toraman F, Cakir T, Evcik D, Aydeniz A, Yildirim AG, Borman P, Okumus M, Ceceli E; Turkish Society of Physical Medicine and Rehabilitation, Geriatric Rehabilitation Working Group. Frailty prevalence and related factors in the older adult-FrailTURK Project. *Age (Dordr).* 2015 Jun;37(3):9791.

Fabbri E, Tanaka T, An Y, Zoli M, Bandinelli S, Guralnik JM, Simonsick EM, Boyd CM, Studenski SA, Harris TB, Ferrucci L. Loss of Weight in Obese Older Adults: A Biomarker of Impending Expansion of Multimorbidity? *J Am Geriatr Soc.* 2015 Sep;63(9):1791-7.

Freire Junior RC, Porto JM, Rodrigues NC, Brunelli RM, Braga LF, de Abreu DC. Spatial and temporal gait characteristics in pre-frail Community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2015 Sep 3.

Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146-56.

Fried LP, Xue QL, Cappola AR, Ferrucci L, Chaves P, Varadhan R, Guralnik JM, Leng SX, Semba RD, Walston JD, Blaum CS, Bandeen-Roche K. Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009 Oct;64(10):1049-57.

Fried LP, Carlson MC, McGill S, Seeman T, Xue QL, Frick K, Tan E, Tanner EK, Barron J, Frangakis C, Piferi R, Martinez I, Gruenewald T, Martin BK, Berry-Vaughn L, Stewart J, Dickersin K, Willging PR, Rebok GW. Experience Corps: a dual trial to promote the health of older adults and children's academic success. *Contemp Clin Trials.* 2013 Sep;36(1):1-13.

Fukutomi E, Okumiya K, Wada T, Sakamoto R, Ishimoto Y, Kimura Y, Kasahara Y, Chen WL, Imai H, Fujisawa M, Otuka K, Matsubayashi K. Importance of cognitive assessment as part of the "Kihon Checklist" developed by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare for prediction of frailty at a 2-year follow up. *Geriatr Gerontol Int.* 2013 Jul;13(3):654-62.

Galán-Mercant A, Cuesta-Vargas AI. Clinical frailty syndrome assessment using inertial sensors embedded in smartphones. *Physiol Meas.* 2015 Sep;36(9):1929-42.

Gale CR, Baylis D, Cooper C, Sayer AA. Inflammatory markers and incident frailty in men and women: the English Longitudinal Study of Ageing. *Age (Dordr).* 2013 Dec;35(6):2493-501.

García-Esquinas E, Navas-Acien A, Pérez-Gómez B, Artalejo FR. Association of lead and cadmium exposure with frailty in US older adults. *Environ Res.* 2015 Feb;137:424-31.

Garcia-Garcia FJ, Gutierrez Avila G, Alfaro-Acha A, Amor Andres MS, De Los Angeles De La Torre Lanza M, Escribano Aparicio MV, Humanes Aparicio S, Larrion Zugasti JL, Gomez-Serranillo Reus M,

Rodriguez-Artalejo F, Rodriguez-Manas L; Toledo Study Group. The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. The Toledo Study for Medical Aging. *J Nutr Health Aging*. 2011 Dec;15(10):852-6.

García-González JJ, García-Peña C, Franco-Marina F, Gutiérrez-Robledo LM. A frailty index to predict the mortality risk in a population of senior Mexican adults. *BMC Geriatr*. 2009 Nov 3;9:47.

Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med*. 2010 Oct 11;170(18):1648-54.

Gobbens RJ, van Assen MA, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. Determinants of frailty. *J Am Med Dir Assoc*. 2010 Jun;11(5):356-64.

Gobbens RJ, van Assen MA, Luijckx KG, Schols JM. Testing an integral conceptual model of frailty. *J Adv Nurs*. 2012 Sep;68(9):2047-60.

Gobbens RJ, Luijckx KG, van Assen MA. Explaining quality of life of older people in the Netherlands using a multidimensional assessment of frailty. *Qual Life Res*. 2013 Oct;22(8):2051-61.

Gobbens RJ, van Assen MA. The prediction of quality of life by physical, psychological and social components of frailty in Community-dwelling older people. *Qual Life Res*. 2014 Oct;23(8):2289-300.

Gray SL, Anderson ML, Hubbard RA, LaCroix A, Crane PK, McCormick W, Bowen JD, McCurry SM, Larson EB. Frailty and incident dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Sep;68(9):1083-90.

Gruenewald TL, Seeman TE, Karlamangla AS, Sarkisian CA. Allostatic load and frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Sep;57(9):1525-31.

Gu D, Dupre ME, Sautter J, Zhu H, Liu Y, Yi Z. Frailty and mortality among Chinese at advanced ages. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2009 Mar;64(2):279-89.

Ha NT, Le NH, Khanal V, Moorin R. Multimorbidity and its social determinants among older people in southern provinces, Vietnam. *Int J Equity Health*. 2015 May 30;14:50.

Han ES, Lee Y, Kim J. Association of cognitive impairment with frailty in Community-dwelling older adults. *Int Psychogeriatr*. 2014 Jan;26(1):155-63.

Herr M, Robine JM, Aegerter P, Arvieu JJ, Ankri J. Contribution of socioeconomic position over life to frailty differences in old age: comparison of life-course models in a French sample of 2350 old people. *Ann Epidemiol*. 2015 Sep;25(9):674-680.e1.

Hoek S, François G, Geerts J, Van der Heyden J, Vandewoude M, Van Hal G. Health-care and home-care utilization among frail elderly persons in Belgium. *Eur J Public Health*. 2012 Oct;22(5):671-7.

Hoogendijk EO, van Hout HP, Heymans MW, van der Horst HE, Frijters DH, Broese van Groenou MI, Deeg DJ, Huisman M. Explaining the association between educational level and frailty in older adults: results from a 13-year longitudinal study in the Netherlands. *Ann Epidemiol*. 2014 Jul;24(7):538-44.e2.

Hubbard RE, Fallah N, Searle SD, Mitnitski A, Rockwood K. Impact of exercise in Community-dwelling older adults. *PLoS One*. 2009 Jul 8;4(7):e6174.

Hubbard RE, Lang IA, Llewellyn DJ, Rockwood K. Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Apr;65(4):377-81.

Hyde Z, Flicker L, Almeida OP, Hankey GJ, McCaul KA, Chubb SA, Yeap BB. Low free testosterone predicts frailty in older men: the health in men study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul;95(7):3165-72.

Jackson CA, Dobson A, Tooth L, Mishra GD. Body mass index and socioeconomic position are associated with 9-year trajectories of multimorbidity: A population-based study. *Prev Med*. 2015 Dec;81:92-8.

Jeoung BJ, Lee YC. A Study of relationship between frailty and physical performance in elderly women. *J Exerc Rehabil*. 2015 Aug 30;11(4):215-9.

Jung Y, Gruenewald TL, Seeman TE, Sarkisian CA. Productive Activities and Development of Frailty in Older Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2010 Mar;65B(2):256-61.

Jürschik P, Nunin C, Botigué T, Escobar MA, Lavedán A, Viladrosa M. Prevalence of frailty and factors associated with frailty in the elderly population of Lleida, Spain: the FRALLE survey. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012 Nov-Dec;55(3):625-31.

Kang HG, Costa MD, Priplata AA, Starobinets OV, Goldberger AL, Peng CK, Kiely DK, Cupples LA, Lipsitz LA. Frailty and the degradation of complex balance dynamics during a dual-task protocol. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Dec;64(12):1304-11.

Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Newman AB, Harris TB, Rodondi N, Bauer DC, Kritchevsky SB, Butler J. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J*. 2013 Nov;166(5):887-94.

Kobayashi S, Asakura K, Suga H, Sasaki S; Three-generation Study of Women on Diets and Health Study Group. High protein intake is associated with low prevalence of frailty among old Japanese women: a multicenter cross-sectional study. *Nutr J*. 2013 Dec 19;12:164.

Kulmala J, Nykänen I, Hartikainen S. Frailty as a predictor of all-cause mortality in older men and women. *Geriatr Gerontol Int*. 2014 Oct;14(4):899-905.

Kulminski A, Yashin A, Ukraintseva S, Akushevich I, Arbeev K, Land K, Manton K. Accumulation of health disorders as a systemic measure of aging: Findings from the NLTCs data. *Mech Ageing Dev*. 2006 Nov;127(11):840-8.

Lana A, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. Dairy Consumption and Risk of Frailty in Older Adults: A Prospective Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Sep;63(9):1852-60.

Landi F, Onder G, Cesari M, Barillaro C, Lattanzio F, Carbonin PU, Bernabei R. Comorbidity and social factors predicted hospitalization in frail elderly patients. *J Clin Epidemiol*. 2004 Aug;57(8):832-6.

- Landi F, Russo A, Liperoti R, Barillaro C, Danese P, Pahor M, Bernabei R, Onder G. Impact of inappropriate drug use on physical performance among a frail elderly population living in the community. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Aug;63(8):791-9.
- Landi F, Russo A, Pahor M, Capoluongo E, Liperoti R, Cesari M, Bernabei R, Onder G. Serum high-density lipoprotein cholesterol levels and mortality in frail, community-living elderly. *Gerontology*. 2008;54(2):71-8.
- Lang IA, Hubbard RE, Andrew MK, Llewellyn DJ, Melzer D, Rockwood K. Neighborhood deprivation, individual socioeconomic status, and frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Oct;57(10):1776-80.
- Leng SX, Xue QL, Tian J, Walston JD, Fried LP. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Jun;55(6):864-71.
- León-Muñoz LM, García-Esquinas E, López-García E, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Major dietary patterns and risk of frailty in older adults: a prospective cohort study. *BMC Med*. 2015 Jan 20;13:11.
- León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, López-García E, Rodríguez-Artalejo F. Mediterranean diet and risk of frailty in Community-dwelling older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2014 Dec;15(12):899-903.
- Li CI, Lin CH, Lin WY, Liu CS, Chang CK, Meng NH, Lee YD, Li TC, Lin CC. Successful aging defined by health-related quality of life and its determinants in Community-dwelling elders. *BMC Public Health*. 2014 Sep 28;14:1013.
- Lilamand M, Kelaiditi E, Cesari M, Raynaud-Simon A, Ghisolfi A, Guyonnet S, Vellas B, van Kan GA; Toulouse Frailty Platform Team. Validation of the Mini Nutritional Assessment-Short Form in a Population of Frail Elders without Disability. Analysis of the Toulouse Frailty Platform Population in 2013. *J Nutr Health Aging*. 2015 May;19(5):570-4.
- Llibre Jde J, López AM, Valhuerdi A, Guerra M, Llibre-Guerra JJ, Sánchez YY, Bosch R, Zayas T, Moreno C. Frailty, dependency and mortality predictors in a cohort of Cuban older adults, 2003-2011. *MEDICC Rev*. 2014 Jan;16(1):24-30.
- Lohman M, Dumenci L, Mezuk B. Depression and Frailty in Late Life: Evidence for a Common Vulnerability. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2015 Jan 23.
- Malini FM, Lourenço RA, Lopes CS. Prevalence of fear of falling in older adults, and its associations with clinical, functional and psychosocial factors: The Frailty in Brazilian Older People-Rio de Janeiro Study. *Geriatr Gerontol Int*. 2016 Mar;16(3):336-44.
- Martínez-Ramírez A, Martinikorena I, Gómez M, Lecumberri P, Millor N, Rodríguez-Mañas L, García García FJ, Izquierdo M. Frailty assessment based on trunk kinematic parameters during walking. *J Neuroeng Rehabil*. 2015 May 24;12:48.
- Masel MC, Howrey B, Peek MK. The effect of acculturation on frailty among older Mexican Americans. *J Aging Health*. 2011 Jun;23(4):704-13.

Matteini AM, Walston JD, Fallin MD, Bandeen-Roche K, Kao WH, Semba RD, Allen RH, Guralnik J, Fried LP, Stabler SP. Markers of B-vitamin deficiency and frailty in older women. *J Nutr Health Aging*. 2008 May;12(5):303-8.

Meranius MS^[1], Engstrom G. Experience of self-management of medications among older people with multimorbidity. *J Clin Nurs*. 2015 Oct;24(19-20):2757-64.

Meranius MS^[2], Hammar LM. How does the healthcare system affect medication self-management among older adults with multimorbidity? *Scand J Caring Sci*. 2016 Mar;30(1):91-8.

Metzelthin SF, Daniëls R, van Rossum E, de Witte L, van den Heuvel WJ, Kempen GI. The psychometric properties of three self-report screening instruments for identifying frail older people in the community. *BMC Public Health*. 2010 Mar 31;10:176.

Michelon E, Blaum C, Semba RD, Xue QL, Ricks MO, Fried LP. Vitamin and carotenoid status in older women: associations with the frailty syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Jun;61(6):600-7.

Miguel Rde C, Dias RC, Dias JM, da Silva SL, Menicucci Filho PR, Ribeiro TM. Frailty syndrome in the Community-dwelling elderly with osteoarthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012 May-Jun;52(3):331-47.

Mitnitski A, Song X, Skoog I, Broe GA, Cox JL, Grunfeld E, Rockwood K. Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Dec;53(12):2184-9.

Mitoku K, Shimanouchi S. Home modification and prevention of frailty progression in older adults: a Japanese prospective cohort study. *J Gerontol Nurs*. 2014 Aug;40(8):40-7.

Moreira VG, Lourenço RA. Prevalence and factors associated with frailty in an older population from the city of Rio de Janeiro, Brazil: the FIBRA-RJ Study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 Jul;68(7):979-85.

Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, Cesari M, Chumlea WC, Doehner W, Evans J, Fried LP, Guralnik JM, Katz PR, Malmstrom TK, McCarter RJ, Gutierrez Robledo LM, Rockwood K, von Haehling S, Vandewoude MF, Walston J. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Jun;14(6):392-7.

Mudge A, Radnedge K, Kasper K, Mullins R, Adsett J, Rofail S, Lloyd S, Barras M. Effects of a pilot multidisciplinary clinic for frequent attending elderly patients on deprescribing. *Aust Health Rev*. 2015 Jul 6.

Murray CJ, Lipfert FW. Revisiting a population-dynamic model of air pollution and daily mortality of the elderly in Philadelphia. *J Air Waste Manag Assoc*. 2010 May;60(5):611-28.

Murray CJ, Lipfert FW. A new time-series methodology for estimating relationships between elderly frailty, remaining life expectancy, and ambient air quality. *Inhal Toxicol*. 2012;24(2):89-98.

Naska A, Trichopoulou A. Back to the future: the Mediterranean diet paradigm. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Mar;24(3):216-9.

Neri AL, Yassuda MS, Fortes-Burgos AC, Mantovani EP, Arbex FS, de Souza Torres SV, Perracini MR, Guariento ME. Relationships between gender, age, family conditions, physical and mental health, and social isolation of elderly caregivers. *Int Psychogeriatr*. 2012 Mar;24(3):472-83.

Ng TP, Feng L, Nyunt MS, Feng L, Niti M, Tan BY, Chan G, Khoo SA, Chan SM, Yap P, Yap KB. Nutritional, Physical, Cognitive, and Combination Interventions and Frailty Reversal Among Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Am J Med*. 2015 Nov;128(11):1225-1236.e1.

Njemini R, Bautmans I, Onyema OO, Van Puyvelde K, Demanet C, Mets T. Circulating heat shock protein 70 in health, aging and disease. *BMC Immunol*. 2011 Mar 28;12:24.

O'Caoimh R, FitzGerald C, Cronin U, Svendrovski A, Gao Y, Healy E, O'Connell E, O'Keeffe G, O'Herlihy E, Weathers E, Cornally N, Leahy-Warren P, Orfila F, Paúl C, Clarnette R, Molloy DW. Which Part of a Short, Global Risk Assessment, the Risk Instrument for Screening in the Community, Predicts Adverse Healthcare Outcomes? *J Aging Res*. 2015;2015:256414.

O'Caoimh R, Gao Y, Svendrovski A, Healy E, O'Connell E, O'Keeffe G, Cronin U, O'Herlihy E, Cornally N, Molloy WD. Screening for markers of frailty and perceived risk of adverse outcomes using the Risk Instrument for Screening in the Community (RISC). *BMC Geriatr*. 2014 Sep 19;14:104.

Olaroiu M, Ghinescu M, Naumov V, Brinza I, Heuvel Wv. The psychometric qualities of the Groningen Frailty Indicator in Romanian Community-dwelling old citizens. *Fam Pract*. 2014 Aug;31(4):490-5.

Orive M, Anton-Ladislao A, García-Gutiérrez S, Las Hayas C, González N, Zabala J, Quintana JM. Prospective study of predictive factors of changes in pain and hip function after hip fracture among the elderly. *Osteoporos Int*. 2016 Feb;27(2):527-36.

Ortolá R, García-Esquinas E, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Valencia-Martín JL, Galán I, Rodríguez-Artalejo F. Patterns of Alcohol Consumption and Risk of Frailty in Community-dwelling Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 Feb;71(2):251-8.

Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK, Snihi SA, Raji MA, Markides KS. Frailty in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Sep;53(9):1524-31.

Oubaya N, Mahmoudi R, Jolly D, Zulfiqar AA, Quignard E, Cunin C, Nazeyrollas P, Novella JL, Dramé M. Screening for frailty in elderly subjects living at home: validation of the Modified Short Emergency Geriatric Assessment (SEGAm) instrument. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(8):757-64.

Peek MK, Howrey BT, Ternent RS, Ray LA, Ottenbacher KJ. Social support, stressors, and frailty among older Mexican American adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2012 Nov;67(6):755-64.

Pegorari MS, Tavares DM. Factors associated with the frailty syndrome in elderly individuals living in the urban area. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014 Oct;22(5):874-82.

Peters LL, Boter H, Burgerhof JG, Slaets JP, Buskens E. Construct validity of the Groningen Frailty Indicator established in a large sample of home-dwelling elderly persons: Evidence of stability across age and gender. *Exp Gerontol*. 2015 Sep;69:129-41.

Puts MT, Visser M, Twisk JW, Deeg DJ, Lips P. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Oct;63(4):403-11.

Qu T, Yang H, Walston JD, Fedarko NS, Leng SX. Upregulated monocytic expression of CXC chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. *Cytokine*. 2009 Jun;46(3):319-24.

Raji MA, Al Snih S, Ostir GV, Markides KS, Ottenbacher KJ. Cognitive status and future risk of frailty in older Mexican Americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Nov;65(11):1228-34.

Ramsay SE, Arianayagam DS, Whincup PH, Lennon LT, Cryer J, Papacosta AO, Iliffe S, Wannamethee SG. Cardiovascular risk profile and frailty in a population-based study of older British men. *Heart*. 2015 Apr;101(8):616-22.

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 Oct 6;9:1677-85.

Rochat S, Cumming RG, Blyth F, Creasey H, Handelsman D, Le Couteur DG, Naganathan V, Sambrook PN, Seibel MJ, Waite L. Frailty and use of health and community services by Community-dwelling older men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *Age Ageing*. 2010 Mar;39(2):228-33.

Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005 Aug 30;173(5):489-95.

Romero-Ortuno R, Soraghan C. A Frailty Instrument for primary care for those aged 75 years or more: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe, a longitudinal population-based cohort study (SHARE-FI75+). *BMJ Open*. 2014 Dec 23;4(12):e006645.

Sambrook PN, Chen CJ, March L, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, Simpson JM, Seibel MJ. High bone turnover is an independent predictor of mortality in the frail elderly. *J Bone Miner Res*. 2006 Apr;21(4):549-55.

Sampaio PY, Sampaio RA, Yamada M, Ogita M, Arai H. Comparison of frailty among Japanese, Brazilian Japanese descendants and Brazilian Community-dwelling older women. *Geriatr Gerontol Int*. 2015 Jun;15(6):762-9.

Sewo Sampaio PY, Sampaio RA, Yamada M, Ogita M, Arai H. Validation and translation of the Kihon Checklist (frailty index) into Brazilian Portuguese. *Geriatr Gerontol Int*. 2014 Jul;14(3):561-9.

Sewo Sampaio PY, Sampaio RA, Coelho Júnior HJ, Teixeira LF, Tessutti VD, Uchida MC, Arai H. Differences in lifestyle, physical performance and quality of life between frail and robust Brazilian Community-dwelling elderly women. *Geriatr Gerontol Int*. 2015 Aug 5.

Samper-Ternent R, Al Snih S, Raji MA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Relationship between frailty and cognitive decline in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Oct;56(10):1845-52.

Sanders JL, Boudreau RM, Fried LP, Walston JD, Harris TB, Newman AB. Measurement of organ structure and function enhances understanding of the physiological basis of frailty: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Sep;59(9):1581-8.

Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older Community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Jun;64(6):675-81.

Satake S, Senda K, Hong YJ, Miura H, Endo H, Sakurai T, Kondo I, Toba K. Validity of the Kihon Checklist for assessing frailty status. *Geriatr Gerontol Int*. 2015 Jul 14.

Saum KU, Dieffenbach AK, Jansen EH, Schöttker B, Holleczeck B, Hauer K, Brenner H. Association between Oxidative Stress and Frailty in an Elderly German Population: Results from the ESTHER Cohort Study. *Gerontology*. 2015;61(5):407-15.

Schnittger RI^[1], Walsh CD, Casey AM, Wherton JP, McHugh JE, Lawlor BA. Psychological distress as a key component of psychosocial functioning in community-dwelling older people. *Aging Ment Health*. 2012;16(2):199-207.

Schnittger RI^[2], Wherton J, Prendergast D, Lawlor BA.. Risk factors and mediating pathways of loneliness and social support in community-dwelling older adults. *Aging Ment Health*. 2012;16(3):335-46.

Semba RD, Bartali B, Zhou J, Blaum C, Ko CW, Fried LP. Low serum micronutrient concentrations predict frailty among older women living in the community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Jun;61(6):594-9.

Sergi G, Veronese N, Fontana L, De Rui M, Bolzetta F, Zambon S, Corti MC, Baggio G, Toffanello ED, Crepaldi G, Perissinotto E, Manzato E. Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the pro.v.a. study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 17;65(10):976-83.

Shardell M, Hicks GE, Miller RR, Kritchevsky S, Andersen D, Bandinelli S, Cherubini A, Ferrucci L. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Jan;64(1):69-75.

Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, Song X, Siscovick D, Fried LP, Psaty BM, Newman AB. The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2004 May;43(5):861-7.

Silva JC, Moraes ZV, Silva C, Mazon Sde B, Guariento ME, Neri AL, Fattori A. Understanding red blood cell parameters in the context of the frailty phenotype: interpretations of the FIBRA (Frailty in Brazilian Seniors) study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014 Nov-Dec;59(3):636-41.

Sirois MJ, Griffith L, Perry J, Daoust R, Veillette N, Lee J, Pelletier M, Wilding L, Émond M. Measuring Frailty Can Help Emergency Departments Identify Independent Seniors at Risk of Functional Decline After Minor Injuries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Sep 22.

Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Apr;58(4):681-7.

Sousa AC, Dias RC, Maciel AC, Guerra RO. Frailty syndrome and associated factors in community-dwelling elderly in Northeast Brazil. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012 Mar-Apr;54(2):e95-e101.

St John PD, Montgomery PR, Tyas SL. Social position and frailty. *Can J Aging*. 2013 Sep;32(3):250-9.

Subra J, Gillette-Guyonnet S, Cesari M, Oustric S, Vellas B; Platform Team. The integration of frailty into clinical practice: preliminary results from the Gérontopôle. *J Nutr Health Aging*. 2012 Aug;16(8):714-20.

Syddall H, Roberts HC, Evandrou M, Cooper C, Bergman H, Aihie Sayer A. Prevalence and correlates of frailty among Community-dwelling older men and women: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Age Ageing*. 2010 Mar;39(2):197-203.

Szanton SL, Seplaki CL, Thorpe RJ Jr, Allen JK, Fried LP. Socioeconomic status is associated with frailty: the Women's Health and Aging Studies. *J Epidemiol Community Health*. 2010 Jan;64(1):63-7.

Tajar A, O'Connell MD, Mitnitski AB, O'Neill TW, Searle SD, Huhtaniemi IT, Finn JD, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Labrie F, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Silman AJ, Vanderschueren D, Rockwood K, Wu FC; European Male Aging Study Group. Frailty in relation to variations in hormone levels of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in older men: results from the European male aging study. *J Am Geriatr Soc*. 2011 May;59(5):814-21.

Talegawkar SA, Bandinelli S, Bandeen-Roche K, Chen P, Milanesechi Y, Tanaka T, Semba RD, Guralnik JM, Ferrucci L. A higher adherence to a Mediterranean-style diet is inversely associated with the development of frailty in Community-dwelling elderly men and women. *J Nutr*. 2012 Dec;142(12):2161-6.

Toosizadeh N, Mohler J, Najafi B. Assessing Upper Extremity Motion: An Innovative Method to Identify Frailty. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Jun;63(6):1181-6.

Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, Mozaffarian D, de Lorgeril M. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Medicine* 2014 12:112.

van Hout HP, Nijpels G, van Marwijk HW, Jansen AP, Van't Veer PJ, Tybout W, Stalman WA. Design and pilot results of a single blind randomized controlled trial of systematic demand-led home visits by nurses to frail elderly persons in primary care. *BMC Geriatr*. 2005 Sep 8;5:11.

Varadhan R, Walston J, Cappola AR, Carlson MC, Wand GS, Fried LP. Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Feb;63(2):190-5.

Vaz Fragoso CA, Gahbauer EA, Van Ness PH, Gill TM. Sleep-wake disturbances and frailty in community-living older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Nov;57(11):2094-100.

Vellas B, Balardy L, Gillette-Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Ghisolfi-Marque A, Subra J, Bismuth S, Oustric S, Cesari M. Looking for frailty in Community-dwelling older persons: the GÉrontopôle Frailty Screening Tool (GFST). *J Nutr Health Aging*. 2013 Jul;17(7):629-31.

Verghese J, Holtzer R, Lipton RB, Wang C. Mobility stress test approach to predicting frailty, disability, and mortality in high-functioning older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Oct;60(10):1901-5.

Viana JU, Silva SL, Torres JL, Dias JM, Pereira LS, Dias RC. Influence of sarcopenia and functionality indicators on the frailty profile of Community-dwelling elderly subjects: a cross-sectional study. *Braz J Phys Ther*. 2013 Jul-Aug;17(4):373-81.

Villareal DT, 2011. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med* 2011; 364:1218-1229.

- Voznesensky M, Walsh S, Dauser D, Brindisi J, Kenny AM. The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women. *Age Ageing*. 2009 Jul;38(4):401-6.
- Wang C, Song X, Mitnitski A, Fang X, Tang Z, Yu P, Rockwood K. Effect of health protective factors on health deficit accumulation and mortality risk in older adults in the Beijing Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2014 May;62(5):821-8.
- Weaver GD, Kuo YF, Raji MA, Al Snih S, Ray L, Torres E, Ottenbacher KJ. Pain and disability in older Mexican-American adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Jun;57(6):992-9.
- Wong CH, Weiss D, Sourial N, Karunanathan S, Quail JM, Wolfson C, Bergman H. Frailty and its association with disability and comorbidity in a Community-dwelling sample of seniors in Montreal: a cross-sectional study. *Aging Clin Exp Res*. 2010 Feb;22(1):54-62.
- Woo J, Goggins W, Sham A, Ho SC. M. Social determinants of frailty. *Gerontology*. 2005 Nov-Dec;51(6):402-8.
- Woo J, Chan R, Leung J, Wong M. Relative contributions of geographic, socioeconomic, and lifestyle factors to quality of life, frailty, and mortality in elderly. *PLoS One*. 2010; 5(1): e8775.
- Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, Masaki K, Murray A, Newman AB; Women's Health Initiative. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Aug;53(8):1321-30.
- XueQL, Fried LP, Glass TA, Laffan A, Chaves PHM. Life-space constriction, development of frailty, and the competing risk of mortality: the Women's Health And Aging Study I. *Am. J. Epidemiol.* (2008) 167 (2): 240-248.
- Yang Y, Lee LC. Dynamics and heterogeneity in the process of human frailty and aging: evidence from the U.S. older adult population. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2010 Mar; 65B(2): 246–255.
- Yu P, Song X, Shi J, Mitnitski A, Tang Z, Fang X, Rockwood K. Frailty and survival of older Chinese adults in urban and rural areas: results from the Beijing Longitudinal Study of Aging. *Arch Gerontol Geriatr* 2012 Jan-Feb;54(1):3-8.