

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DE SANTE**  
**DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2023**

**THESE 2023/TOU3/2051**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

Sophie GUILLOTIN

Rôle biologique de l'homocystéine dans le vieillissement pathologique : étude de la cohorte  
PROLIPHYC

Date de soutenance : 30 juin 2023

Directeur de thèse : Dr. Nicolas DELCOURT

**JURY**

Président : Pr. Philippe CESTAC  
1er assesseur : Dr. Nicolas DELCOURT  
2ème assesseur : Dr. Eric SCHMIDT  
3ème assesseur : Pr. Sophie SIXOU  
4<sup>ème</sup> assesseur : Dr Cyril BREUKER

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

# Remerciements

La thèse d'exercice n'est pas un exercice facile. Elle demande une rigueur scientifique qui est loin d'être innée ! Cette rigueur j'ai pu la peaufiner tout au long de mes études de pharmacie. Aujourd'hui, j'espère montrer, à travers cette thèse, toutes les compétences acquises lors de mes études et pouvoir porter fièrement le titre de Docteur en pharmacie.

Je tiens tout d'abord à remercier Dr. Nicolas DELCOURT, maître de conférences habilité à diriger des recherches à la faculté de Pharmacie et praticien hospitalier au CHU de Toulouse, ainsi que chef de service du centre antipoison et de toxicovigilance de la région Occitanie. Ma thèse d'exercice est venue se rajouter à toutes ces responsabilités et malgré ce point, Nicolas a pu m'épauler tout au long de cette thèse. Il m'a permis de découvrir le monde de la recherche, ces défauts et ces qualités ainsi que les astuces pour s'en sortir en toute situation. Pour cela, je n'aurais pas pu avoir un meilleur directeur de thèse.

Ensuite, je tiens à remercier Pr. Philippe CESTAC, professeur des universités à la faculté de Pharmacie et praticien hospitalier au CHU de Toulouse, ainsi que chef du pôle Pharmacie. Merci de présider ce jury. Au-delà de la présidence de jury, je vous remercie pour avoir été tout le temps disponible tout au long de mon internat.

Je remercie aussi Dr. Eric SCHMIDT, praticien hospitalier au service de Neurochirurgie du CHU de Toulouse. Je n'aurais pas pu présenter cette thèse sans le travail qui a été fait en amont pour récupérer toutes les données sur la cohorte PROLIPHYC.

Je tiens à remercier Pr. Sophie SIXOU pour sa présence tout au long de mon internat en tant que tutrice. Sans son aide, je n'aurais pas pu trouver ma voie dans la filière IPR, elle a été de bons conseils pendant les moments de doute.

Je souhaite remercier aussi Dr. Cyril BREUKER pour avoir accepté d'évaluer cette thèse. Cela me tient tout particulièrement à cœur qu'un enseignant de la faculté de Pharmacie de Montpellier soit dans mon jury de thèse d'exercice, plus particulièrement un enseignant faisant partie de l'équipe pédagogique préparant au concours de l'internat, période synonyme de grand stress pour tous les étudiants.

De la même manière, je souhaite remercier tous les enseignants de la faculté de Pharmacie de Montpellier qui ont contribué à ma formation de pharmacien. Plus particulièrement, je souhaite remercier Dr. Yves PELISSIER, Pr. Catherine CUQ-OIRY and Dr. Sylvie BECHU pour m'avoir donné goût à l'enseignement et à la transmission du savoir à tous les étudiants. De plus, je tiens à remercier chaleureusement Dr. POUCHERET et Dr. BICHON pour m'avoir rassuré et poussé dans la voie de la recherche. Au même titre, je remercie Pr. Hélène PEYRIERE, qui par quelques mots, m'a soutenu dans mon choix de filière.

Je souhaite aussi remercier Dr. Alexandra VALLET et Dr. Sylvie LORTHOIS pour avoir participé à la rédaction de mon premier article en tant que premier auteur. Merci pour vos conseils avisés que cela soit en termes de méthodologie et de rédaction.

Au sein du centre antipoison, je tiens tout particulièrement à remercier Alix POUGET, Dr Alix POUGET (bientôt la soutenance de la deuxième thèse !). Tu m'as soutenu tout le long de la rédaction de cette thèse, moralement mais aussi par tes nombreuses relectures ! Et en dehors de cette thèse, je suis contente de pouvoir compter sur toi au moindre problème. Je souhaite aussi remercier mes différents co-internes, successivement Côme FRUIT, Mathilde GERUSSI et Charline PEPION. Enfin je souhaite remercier tous les médecins du centre antipoison qui m'ont permis de découvrir le service et plus particulièrement Florent pour m'avoir formé à mon arrivée au centre antipoison et Fanny pour ton aide précieuse.

Je remercie tous mes camarades de promo qui m'ont accompagné pendant ces 5 années d'étude à Montpellier. Plus particulièrement, je remercie chaleureusement Charlotte sans qui les dernières années n'auraient pas été aussi drôles ! La réussite d'un concours ne se mesure pas qu'à la quantité de travail accomplie mais aussi à l'entraide qu'on peut s'apporter entre étudiants. J'espère que tu pourras t'épanouir dans ta carrière.

Je souhaite aussi remercier Julie. Regarde le chemin que nous avons parcouru depuis le collège ! Sous cette apparente timidité (partagée !), tu as su m'épauler tout au long de ces années. Maintenant je suis fière du parcours que nous avons parcouru ces dernières années. Tu seras toujours la bienvenue chez moi, même si j'habite beaucoup trop loin de Marseille pour toi !

Je remercie aussi grandement ma famille pour leur soutien tout au long de ces études, malgré des fois de fortes incertitudes sur mon avenir ! Papa, maman, j'ai trouvé ma voie, j'en suis sûre. J'espère que vous serez fière de votre fille, aujourd'hui devenue pharmacienne. Merci aussi à mes petits frères qui ont essayé de suivre le rythme de mes études comme ils pouvaient. C'est fou de voir que malgré des parcours d'étude si différents, nous arrivons finalement à nous compléter dans nos métiers respectifs.

Enfin, un remerciement tout particulier à toi Pascal. Tu es à mes côtés depuis 4 ans déjà. Tu m'as toujours soutenu dans mes études. Tu as voulu me prévenir sur la difficulté de la réalisation d'une thèse, je ne t'ai pas écouté à l'époque et je le regrette aujourd'hui ! Malgré cela, tu m'aides encore et toujours. J'espère que cela durera encore indéfiniment. Aujourd'hui, fêtons ce nouveau moment de bonheur dans notre vie ! Et surtout, maintenant à ton tour de m'appeler docteur !

# Liste des abréviations

**A $\beta$**  : peptide amyloïde  $\beta$   
**ADMA** : Diméthylarginine asymétrique  
**ALD** : Affection de Longue Durée  
**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral  
**BHE** : Barrière Hémato-Encéphalique  
**BHMT** : Betaine-Homocystéine MethylTransferase  
**CBS** : Cystathionine  $\beta$ -Synthase  
**CRP** : Protéine C-reactive  
**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire  
**CL** : Cystathionine  $\gamma$ -Lyase  
**Cl Cr** : Clairance de la Créatinine  
**DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire  
**E** : Coefficient d'élastance du système nerveux central  
**eNOS** : Nitric Oxyde Synthase  
**FLAIR** : FLuid Attenuated Inversion Recovery  
**GH** : Hormone de croissance  
**HbA1c** : Hémoglobine glyquée  
**Hcy** : Homocystéine  
**HDL** : High Density Lipoprotein  
**HHcy** : Hyperhomocystéinémie  
**HPN** : Hydrocéphalie à Pression Normale  
**HR** : Hazard Ratio  
**HTA** : HyperTension Artérielle  
**IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion  
**IC** : Intervalle de Confiance  
**IF** : Indice de Fragilité  
**IMC** : Indice de Masse Corporelle  
**INSEE** : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques  
**IL** : Interleukine  
**IR** : Insuffisance Rénale  
**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique  
**LCS** : Liquide CérébroSpinal  
**LDL** : Low Density Lipoprotein  
**MMSE** : Mini Mental Status Examination  
**MNA** : Mini Nutritionnal Assessment  
**MT** : MéthylTransférase  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**OR** : Odds Ratio

**PIC** : Pression Intracrânienne  
**PTH** : Parathormone  
**R** : Coefficient de corrélation  
**R<sup>2</sup>** : Coefficient de détermination  
**RO** : Résistance à l'écoulement du liquide cébrospinal  
**ROS** : Espèces réactives de l'oxygène  
**SASP** : Phénotype Sécrétoire Associé à la Sénescence  
**SAM** : S-adenosyl-L-méthionine  
**SEGA** : Short Emergency Geriatric Assessment  
**SNC** : Système Nerveux Central  
**TNF $\alpha$**  : Facteur de Nécrose Tumorale alpha  
**UPDRS** : Unified Parkinson Disease Rating Scale  
**VIH** : Virus de l'Immunodéficiência Humaine  
**VLDL** : Very Low Density Lipoprotein

# Table des matières

Liste des figures .....	12
Liste des tableaux .....	12
Introduction .....	13
<b>Partie 1 : Etat de l'art sur la fragilité, de l'origine du concept à la recherche d'un profil ....</b>	<b>15</b>
1. Généralités sur la fragilité .....	15
1.1. Contexte démographique .....	15
1.2. Intérêt scientifique sur la fragilité .....	17
1.3. La fragilité dans le domaine de la gérontologie .....	17
1.4. Définitions de la fragilité.....	19
1.4.1. La fragilité physique .....	19
1.4.2. Le syndrome de fragilité, une définition multidimensionnelle .....	20
1.4.3. Définitions conceptuelles .....	21
1.4.4. Définitions opérationnelles .....	21
1.5. Scores de la fragilité .....	22
1.6. Prévalence de la fragilité.....	23
2. La fragilité et les pathologies chroniques .....	25
2.1. Syndrome métabolique .....	26
2.2. Pathologies neurodégénératives .....	27
2.3. Pathologies cardiovasculaires.....	28
2.4. Pathologies psychiatriques .....	28
2.5. Insuffisance rénale .....	29
2.6. Troubles ostéoarticulaires .....	30
2.7. Pathologies infectieuses .....	31
2.8. Liens biologiques entre la fragilité et les pathologies chroniques .....	32
3. La fragilité et les paramètres biologiques .....	33
3.1. Vieillesse et fragilité : profil biologique.....	33
3.2. Paramètres de l'inflammation .....	34
3.3. Paramètres nutritionnels.....	35
3.4. Paramètres du métabolisme .....	36
3.5. Paramètres de l'oxydation.....	37
3.6. Paramètres endocriniens.....	37
3.7. Paramètres de la sénescence .....	38
3.8. Profil biologique de la fragilité.....	38

4. La fragilité et les paramètres biomécaniques .....	40
4.1. Définition de la biomécanique.....	40
4.2. Lien entre les paramètres biomécaniques et biologiques : la mécanobiologie .....	40
4.3. Paramètres biomécaniques de la fragilité .....	40
4.3.1. Méthodes non invasives.....	41
4.3.1.1. Système musculaire : analyse de la marche.....	41
4.3.1.2. Système vasculaire : pression artérielle .....	41
4.3.2. Méthodes invasives .....	42
<b>PARTIE 2 : La cohorte PROLIPHYC, un groupe de patients suspectés d'hydrocéphalie à pression normale .....</b>	<b>43</b>
1. Réalisation de l'étude PROLIPHYC.....	43
1.1. Critères d'inclusion des patients .....	43
1.2. Critères de non inclusion des patients .....	43
1.3. Recrutement.....	44
1.4. But de l'étude .....	44
1.5. Protocole de recherche .....	44
2. Analyses cliniques .....	46
2.1. Interrogatoire du patient.....	46
2.2. Examen clinique.....	46
2.3. Analyse gériatrique.....	46
2.4. Etude de l'équilibre et de la marche .....	46
2.5. Analyse des mouvements anormaux .....	46
2.6. Etude de la fonction alimentaire .....	47
2.7. Etude de la fonction urinaire.....	47
3. Analyses d'imagerie .....	47
3.1. Imagerie cérébrale par résonance magnétique.....	47
3.2. Imagerie dopaminergique par DatSCAN .....	47
4. Analyse par test de perfusion.....	48
5. Analyses biologiques.....	49
6. Traitement médicamenteux .....	50
7. Constitution du score de fragilité .....	51
8. Caractérisation clinique de la cohorte.....	53
8.1. Facteur de risque d'HPN.....	53
8.2. Facteur de risque de maladie d'Alzheimer.....	53
8.3. Facteur de risque de maladie de Parkinson .....	53
8.4. Facteur de risque de démence vasculaire.....	53
8.5. Répartition de la population dans la cohorte PROLIPHYC .....	54
9. Analyse statistique des données .....	55
9.1. Choix des outils statistiques .....	55

9.2. Variables quantitatives .....	55
9.2.1. Analyse univariée.....	55
9.2.1.1. Corrélation de Pearson.....	56
9.2.1.2. Corrélation de Spearman.....	56
9.3. Analyse multivariée .....	57
9.3.1. Régression linéaire multiple .....	57
9.4. Variables qualitatives .....	57
9.4.1. Régression logistique.....	58
10. Premiers résultats de l'étude PROLIPHYC .....	58

**Partie 3 : L'homocystéine, un acide aminé associé à de nombreuses pathologies chroniques**  
..... 60

1. Problématique .....	60
2. Article.....	60
3. Résultats .....	74
3.1. Le taux plasmatique d'homocystéine est associé à la fois au coefficient d'élastance du système nerveux central et à l'indice de fragilité.....	74
3.2. Le taux plasmatique d'homocystéine est associé à la clairance de la créatinine et aux folates .....	74
3.3. Le taux plasmatique d'homocystéine n'est pas associé aux habitudes de vie et aux comorbidités des patients .....	74
3.4. Modèle représentatif de la variabilité de l'homocystéine .....	75
4. L'homocystéine, un acide aminé aux multiples facettes .....	75
4.1. Définition de l'homocystéine .....	75
4.2. Métabolisme de l'homocystéine .....	76
4.2.1. Cycle de métabolisation .....	76
4.2.2. La répartition des enzymes de métabolisation de l'homocystéine.....	77
4.2.3. Rôle des acides aminés et des cofacteurs du métabolisme de l'homocystéine .....	78
4.2.3.1. Méthionine .....	78
4.2.3.2. Vitamines B9 et B12.....	78
4.2.3.3. Vitamine B6.....	78
4.2.4. Apports nutritionnels des acides aminés et des cofacteurs du métabolisme de l'homocystéine .....	78
4.3. Valeurs usuelles de l'homocystéine .....	80
4.4. Facteurs de variation de l'homocystéine .....	80
4.5. Mécanismes sous-jacents à la toxicité de l'homocystéine.....	80
4.6. Conséquences de l'hypohomocystéinémie et de l'hyperhomocystéinémie .....	82
5. Discussion autour de l'homocystéine et du vieillissement pathologique .....	84
5.1. L'homocystéine est associée à la fragilité .....	84

5.2. L'homocystéine est associée au coefficient d'élastance du système nerveux central	84
5.3. L'homocystéine est associée aux folates .....	85
5.4. L'homocystéine est associée à la clairance de la créatinine .....	85
5.5. L'homocystéine est associée à l'âge.....	85
5.6. L'homocystéine n'est pas associée aux comorbidités et aux styles de vie .....	85
5.7. Hypothèses biologiques sur les associations statistiques .....	86
5.8. Points forts .....	86
5.9. Limites de l'étude .....	89
5.10. Etudes supplémentaires .....	88
6. Homocystéine et supplémentation en vitamines B .....	89
6.1. Effet de la supplémentation en vitamines B sur l'homocystéine .....	89
6.2. Effet de la supplémentation en vitamines B chez les patients atteints d'insuffisance rénale .....	90
6.3. Effet de la supplémentation en vitamines B chez les patients atteints de maladies cardiovasculaire .....	90
6.4. Effet de la supplémentation en vitamines B chez les patients atteints de troubles cognitifs.....	91
6.5. Effet de la supplémentation en vitamines B chez les patients de la cohorte PROLIPHYC .....	91
6.6. La place de la prévention dans notre société.....	92
<b>Conclusion</b> .....	<b>94</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>95</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>107</b>

# Liste des figures

Figure 1 : Pyramide des âges en 2020 et 2070. Projection de l'INSEE.....	16
Figure 2 : Nombre de publications scientifiques retrouvées sur PubMed. Classification réalisée par année. Figure inspirée de (6). .....	17
Figure 3 : Profils du vieillissement selon la société française de Gériatrie et Gériatrie ...	19
Figure 4 : La fragilité, un syndrome multidimensionnel. ....	21
Figure 5 : Comparaison des 42 scores de fragilité sur la base de (20).....	22
Figure 6 : Répartition des articles publiés en 2022 .....	26
Figure 7 : Stades de l'IR chronique (51).....	30
Figure 8 : Les marqueurs du vieillissement. ....	34
Figure 9 : Profil biologique de la fragilité .....	39
Figure 10 : Analyses réalisées dans l'étude PROLIPHYC.....	45
Figure 11 : Principe du test de perfusion .....	49
Figure 12 : Paramètres mesurés et estimés dans l'étude PROLIPHYC.....	50
Figure 13 : Répartition de la population, représentée par un diagramme de Venn. ....	54
Figure 14 : Organisation des analyses statistiques .....	55
Figure 15 : Structure chimique de l'homocystéine .....	76
Figure 16 : Métabolisme de l'homocystéine.....	77
Figure 17 : Apports nutritionnels des éléments du métabolisme de l'homocystéine. ....	79
Figure 18 : Mécanismes sous-jacents à la toxicité de l'homocystéine .....	82

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Variables utilisées pour la construction de l'indice de fragilité.....	51
---	----

# Introduction

La France fait partie des pays où l'espérance de vie à la naissance est parmi les plus élevées dans l'Union Européenne. Désormais, la plupart des gens vivent bien au-delà de 65 ans, âge à partir duquel une personne est considérée comme âgée. Ce vieillissement démographique s'accélère et rend indispensable le développement de la recherche dans le domaine gériatrique afin de faire face aux enjeux sanitaires, sociaux, politiques et économiques. L'objectif est de pouvoir mettre en place des actions concrètes contre les conséquences du vieillissement de la population telles que l'augmentation de la prévalence de maladies chroniques.

A Toulouse, afin d'identifier et prendre en charge les personnes à risque parmi les personnes âgées, le Gérontopôle a été créé en 2007. Trois missions lui ont été attribuées : (i) l'accès au diagnostic, à l'innovation thérapeutique et à la recherche clinique pour les personnes âgées, (ii) la mise en place d'un institut du vieillissement pour développer et valider des actions de promotion de la santé et de prévention chez les personnes âgées et (iii) la mise en service de la filière gériatrique afin de développer la recherche clinique pour les personnes âgées dépendantes.

En 2013, l'élaboration de l'étude PROLIPHYC s'inscrit dans la lignée de la première mission du Gérontopôle. Cent patients âgés de 52 à 92 ans sont inclus dans cette cohorte. Tous les patients ont en commun une suspicion d'Hydrocéphalie à Pression Normale (HPN). La mise en place de cette cohorte a pour but d'étudier la physiopathologie du vieillissement chez les patients âgés. De nombreuses analyses ont été réalisées dans cette cohorte afin de caractériser la population sous divers aspects : analyses cliniques, biologiques, biomécaniques et structurales. A partir de 40 paramètres issus de ces analyses, un indice de fragilité (IF) a été constitué afin d'évaluer les déficits de santé des patients. En 2020, une première étude sur la cohorte PROLIPHYC a montré que l'IF était associé significativement à la réponse biomécanique du cerveau, illustrée par le coefficient d'élastance du système nerveux central (E).

Ainsi, nous tenterons de répondre à la question suivante : y a-t-il une corrélation biologique entre l'altération de la réponse biomécanique et clinique chez les patients ? L'objectif principal de ce travail est de réaliser une analyse multimodale des données de la cohorte entre la biologie, la biomécanique et la clinique.

Le travail s'articule en trois parties :

- Un état de l'art sur la fragilité : de l'évolution du concept de la fragilité dans la recherche, sa relation avec les différentes pathologies jusqu'aux potentiels profils biologiques et biomécaniques de la fragilité

- La caractérisation de la cohorte PROLIPHYC
- Les résultats de l'analyse multimodale ainsi que la discussion autour du rôle biologique du paramètre associé à la fois à la réponse clinique et à la réponse biomécanique des patients

# Partie 1 : Etat de l'art sur la fragilité, de l'origine du concept à la recherche d'un profil

## 1. Généralités sur la fragilité

### 1.1. Contexte démographique

Le vieillissement de la population est désormais un phénomène mondial. La grande majorité des pays font face à une augmentation de la proportion des personnes âgées. Selon l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), est considérée comme une personne âgée toute personne de 65 ans ou plus (1). Ainsi en 2018, les personnes âgées de 65 ans ou plus étaient plus nombreuses que les enfants de moins de 5 ans dans le monde. Selon l'Organisation des Nations Unies, d'ici 2050, on estime qu'une personne sur 6 (16%) aura plus de 65 ans (2).

En France, le phénomène de vieillissement de la population est déjà bien présent. En 2019, 13,4 millions de personnes âgées ont été recensées, soit 20% de la population. La proportion de personnes âgées a progressé de 4 points en 20 ans (1).

Le vieillissement de la population s'explique par des raisons démographiques. En 1900, l'espérance de vie en France était de 45 ans pour les hommes et de 49 ans pour les femmes. Depuis, la France connaît une transition démographique importante : la première moitié du XX<sup>ème</sup> siècle a été caractérisée par une croissance démographique remarquable. Elle résulte d'une baisse drastique du taux de mortalité. En 1950, la conséquence est une augmentation de l'espérance de vie de 20 ans pour les hommes et les femmes. Cette progression de l'espérance de vie est le reflet de la révolution sanitaire avec des mesures prises telles que l'amélioration des règles d'hygiène et la généralisation de la vaccination. La seconde moitié du XX<sup>ème</sup> siècle est partagée en 2 phases. Le phénomène du baby-boom survient à la fin de la Seconde Guerre mondiale, guerre qui laisse un grand fossé dans la démographie française, et perdure jusqu'à la fin des années 60. Il est caractérisé par une augmentation importante du taux de natalité. Néanmoins, dès le début des années 1970, ce taux de natalité chute en raison des évolutions sociétales de l'époque (évolution du statut des femmes, légalisation de la pilule contraceptive, ...). L'espérance de vie progresse toujours grâce aux progrès sanitaires tels que les antibiotiques mais aussi grâce à l'absence de conflits militaires en France. Le XX<sup>ème</sup> siècle se conclut avec une espérance de vie de 75 ans pour les hommes et de 82 ans pour les femmes.

Le passage au XXI<sup>ème</sup> siècle a vu apparaître un nouveau phénomène : une restructuration de la pyramide des âges. Conséquence du XX<sup>ème</sup> siècle, la génération baby-boom est désormais arrivée à l'âge de 65 ans et plus. On parle désormais de génération papy-boom. Ce phénomène est combiné à un taux de natalité toujours en baisse et une espérance de vie encore en hausse. En 2018, l'espérance de vie a progressé jusqu'à atteindre un âge de 80 ans pour les hommes et de 85 ans pour les femmes. On observe un doublement de cet âge depuis le début du XX<sup>ème</sup> siècle.

Selon le scénario publié par l'INSEE en 2020, cette tendance démographique va se maintenir dans les prochaines décennies (3). La France devrait compter 76,4 millions d'habitants au 1<sup>er</sup> janvier 2070, soit 8 millions de plus qu'actuellement. On estime que la quasi-totalité de la hausse de la population concernera les personnes âgées. Les projections de l'INSEE pour 2070 illustrent ce phénomène de restructuration de la pyramide des âges avec une augmentation de la proportion des personnes âgées par rapport à 2019 (Figure 1).

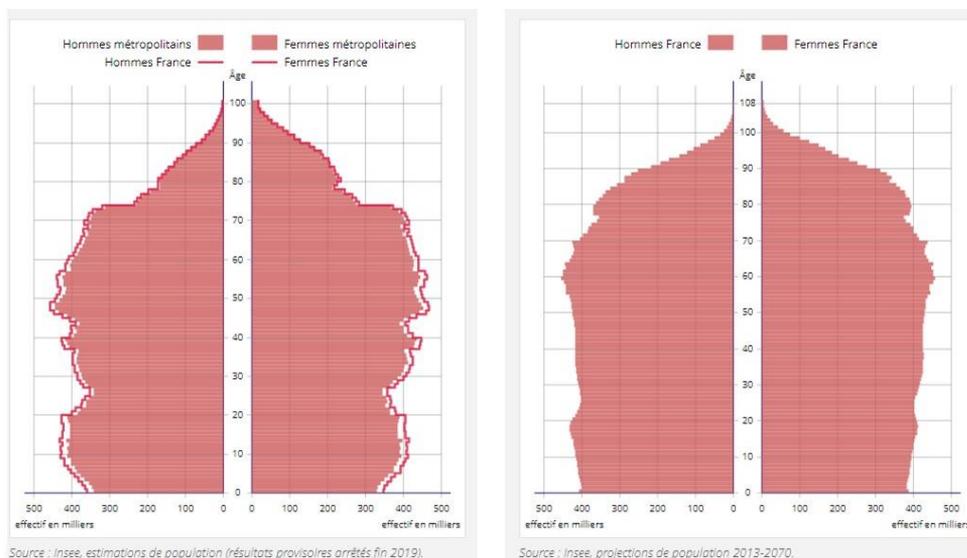


Figure 1 : Pyramide des âges en 2020 et 2070. Projection de l'INSEE.

L'accroissement du vieillissement de la population est source de nombreuses conséquences pour la société tant aux niveaux sanitaires qu'économiques (4,5). La cause principale est l'augmentation des pathologies chroniques proportionnelle à l'augmentation de l'âge (1). Au niveau sanitaire, une dégradation de l'état de santé perçu par les personnes est observée. Entre 30 et 50 ans, seulement 20% des personnes déclarent avoir un état de santé assez bon, mauvais ou très mauvais. Cette proportion passe à 70% pour les personnes âgées de 75 ans et plus (1). Au niveau économique, le vieillissement de la population est associé à une augmentation du nombre de personnes dépendantes. La majorité de ces personnes sont prises en charge dans des institutions pour pallier leur perte d'autonomie (3).

L'étude du vieillissement de la population a amené à l'élaboration d'un nouveau concept, la fragilité. La notion de fragilité est apparue pour la première fois dans la littérature scientifique

dans les années 1950 et 1960 (6). En 1978, la société savante Federal Council Aging aux Etats-Unis est la première société à introduire le concept de « frailty elderly ». Ce concept est défini selon trois critères : (i) un âge supérieur à 75 ans, (ii) un besoin de services de santé pour contrer la dépendance (iii) et un terrain propice aux pathologies chroniques (7). La publication de Linda P. Fried en 2001 marque véritablement la reconnaissance de l'émergence du concept de fragilité (8). La fragilité y est définie comme un « syndrome biologique de diminution de la réserve et de la résistance aux facteurs de stress, résultant d'un déclin cumulatif de plusieurs systèmes physiologiques et entraînant une vulnérabilité aux effets du vieillissement ».

## 1.2. Intérêt scientifique sur la fragilité

Afin d'avoir une vue d'ensemble de la littérature scientifique sur la fragilité, une recherche sur la base de données PubMed a été réalisée (Figure 2). Le premier article à mentionner ce concept remonte à 1953. De 1953 à 2022, 24870 articles font mention de la fragilité. La publication de la définition de Fried en 2001 coïncide avec l'augmentation exponentielle du nombre d'articles ces 20 dernières années (8). Au vu du nombre de publications ces dernières années et des enjeux de la société civile sur ce sujet, il semblerait que la recherche sur la fragilité n'en soit qu'à ses débuts.

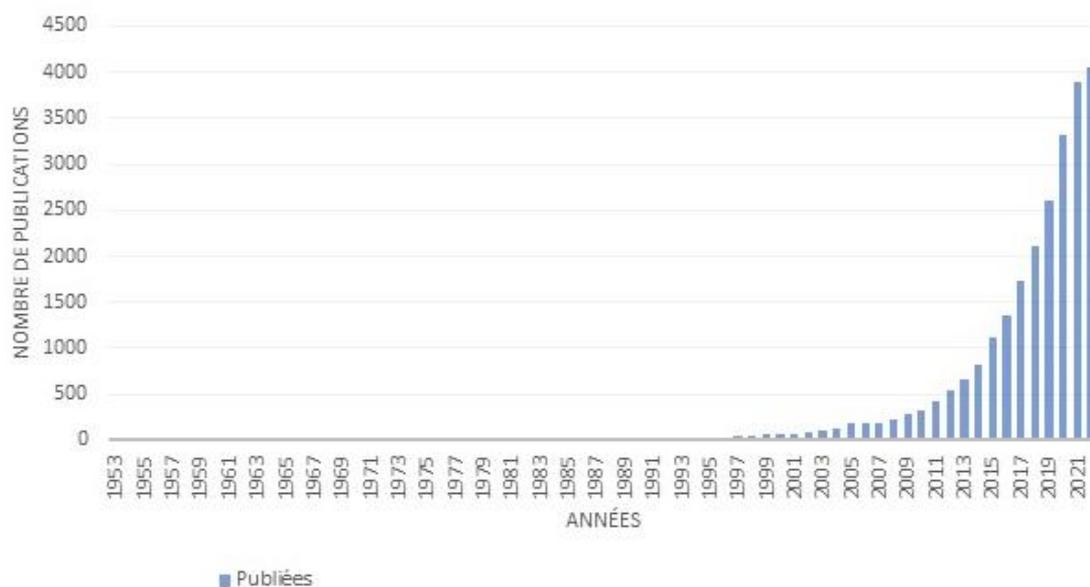


Figure 2 : Nombre de publications scientifiques retrouvées sur PubMed. Classification réalisée par année. Figure inspirée de (6).

## 1.3. La fragilité dans le domaine de la gérontologie

Pour définir la fragilité, il faut se baser sur la définition du vieillissement. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le vieillissement est « le produit de l'accumulation d'un vaste éventail de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps. Cette accumulation entraîne une dégradation progressive des capacités physiques et mentales, une

majoration du risque de maladie et, enfin, le décès » (5). En soi, le vieillissement n'est pas considéré comme une pathologie.

La gériatrie est la science de l'étude du vieillissement humain. Son champ d'étude est large puisqu'elle implique aussi toutes les conséquences du vieillissement : biologiques, psychologiques, médicales, économiques, sociétales, sociologiques et anthropologiques.

La gériatrie est une composante de la gériatrie. Elle s'intéresse aux conséquences médicales du vieillissement, c'est-à-dire à l'ensemble des affections touchant les personnes âgées. Par conséquent, la prise en charge de ces personnes nécessite une approche globale de l'organisme. Dans leurs pratiques, les gériatres s'intéressent aux déficits de santé du vieillissement que sont le handicap, les comorbidités et la vulnérabilité. L'OMS a défini les trois termes de cette façon :

- Le handicap désigne toute personne dont l'intégrité physique ou mentale est passagèrement ou définitivement diminuée, soit congénitalement, soit sous l'effet de l'âge.
- Les comorbidités sont la présence de maladies s'ajoutant à une maladie initiale.
- La vulnérabilité est définie comme un état d'esprit où la personne est incapable de protéger ses propres intérêts.

Ces 3 déficits de santé ont un impact majeur sur les personnes âgées. Elles permettent de discriminer une personne âgée ayant un vieillissement physiologique d'une personne ayant un vieillissement pathologique.

La notion de fragilité a permis de caractériser ce passage d'un vieillissement physiologique à un vieillissement pathologique. La fragilité permet de différencier deux personnes avec le même âge chronologique mais avec des déficits de santé différents. En effet, l'âge ne définit pas l'état de santé d'une personne. La fragilité est donc le véritable reflet du vieillissement de la personne.

En France, la Société Française de Gériatrie et Gériatrie a illustré le processus de fragilité chez les personnes âgées au travers de la notion de vieillissement de l'OMS (9). Chaque individu âgé est classé en trois profils : personne robuste, personne fragile ou personne dépendante (Figure 3). On désigne une personne robuste comme une personne autonome, avec un vieillissement sans impact sur sa santé. 55 à 60% des individus sont considérés comme robustes. Une personne fragile est une personne qui présente des déficits de santé (handicap, vulnérabilité et comorbidité). 20 à 30% des individus sont considérés comme fragiles. Cet état est réversible, les déficits peuvent être corrigés afin de retourner à un état de robustesse. Dans les autres cas, on désigne cette personne comme dépendante. 5 à 10% des individus sont considérés comme dépendants. La dépendance est une aggravation de l'état de santé de la personne par une accumulation de déficits de santé à l'origine d'une perte d'autonomie. Cet état est considéré comme irréversible.

Le vieillissement étant un processus dynamique, la fragilité permet de caractériser l'état d'un patient à l'instant présent. Tout au long de la vie, un patient peut présenter un état de fragilité différent. Par la suite, nous allons voir plus en détails la caractérisation de la fragilité.



Figure 3 : Profils du vieillissement selon la société française de Gériatrie et Gériatrie

#### 1.4. Définitions de la fragilité

La caractérisation de la fragilité nécessite l'introduction d'une définition fiable et valide afin d'identifier les personnes fragiles dans la population. A ce jour, aucune définition n'a permis d'arriver à un consensus international sur la fragilité. Il existe cependant de nombreuses définitions proposées dans la littérature. Nous allons les étudier sous deux points de vue.

Tout d'abord, nous retrouvons la classification faite sur le nombre de dimensions permettant de définir la fragilité. Une dimension fait référence à un aspect spécifique de la santé d'une personne.

Le deuxième point de vue se base sur l'existence de deux types de définitions : la définition conceptuelle et la définition opérationnelle. La définition conceptuelle permet de fournir une compréhension claire et cohérente de la fragilité afin de la différencier d'autres concepts gériatriques tels que le handicap et la vulnérabilité. La définition opérationnelle est l'application de la définition conceptuelle par la mesure de critères (10).

##### 1.4.1. La fragilité physique

La première approche utilisée pour définir la fragilité a été de l'aborder sous une dimension physique. La dimension physique fait référence à l'état de santé physique d'une personne comprenant des aspects tels que sa composition corporelle, sa condition physique, sa capacité à réaliser des exercices physiques ou des activités du quotidien. Par conséquent, la fragilité est perçue comme une incapacité physique. La définition proposée par Linda P. Fried en 2001 est la plus connue et la plus représentative de la fragilité physique (8). Cinq indicateurs sont pris en compte : (i) une perte de poids involontaire de 4.5 kg ou une perte équivalente à 5% du poids corporel pendant la dernière année, (ii) une baisse de la force musculaire, (iii) une sédentarité mesurée selon un seuil de dépense énergétique, (iv) une diminution de la vitesse de marche et (v) une diminution du niveau d'activité physique. Les patients sont classés selon leur score : non fragiles (zéro critère), pré-fragiles (un ou deux

critères) ou fragiles (au moins trois critères). Cette définition est encore couramment utilisée dans la recherche et la pratique clinique (11). En effet, il a été montré que les sujets considérés comme fragiles selon les critères de Fried ont un risque d'hospitalisation et de décès à 3 ans augmenté par rapport aux autres sujets (12).

En ciblant la définition de la fragilité exclusivement sur des critères physiques, certains patients fragiles peuvent être exclus de la définition. Cette définition est critiquée pour ses critères limités qui ne prennent pas en compte d'autres dimensions (11).

#### **1.4.2. Le syndrome de fragilité, une définition multidimensionnelle**

La fragilité tend de plus en plus à être considérée comme un syndrome d'altération du fonctionnement de plusieurs aspects spécifiques de la santé (Figure 4). Désormais, on parle de la fragilité en tant que concept multidimensionnel. Ainsi, ce syndrome peut inclure d'autres dimensions telles que :

- La dimension sociale fait référence aux relations interpersonnelles et aux interactions sociales d'une personne à son environnement. Elle inclut également le statut social, le niveau d'éducation, la situation financière et le type de logement.
- La dimension biologique se réfère à l'étude des processus biologiques prenant en compte les paramètres génétiques, physiologiques, biochimiques, hématologiques ou encore microbiologiques.
- La dimension environnementale se réfère aux facteurs impactant l'environnement d'une personne tels que la qualité de l'air, l'exposition aux substances toxiques ou encore les conditions de logement.
- La dimension nutritionnelle fait référence aux habitudes alimentaires de la personne telles que la consommation de viande ou la supplémentation en vitamines.
- La dimension psychologique se réfère à l'état mental et émotionnel de la personne qui comprend la perception de soi, le bien-être émotionnel ou les réactions face aux expériences de la vie.
- La dimension cognitive se réfère aux capacités régies par le cerveau telles que l'apprentissage, la mémoire ou la capacité de raisonnement.

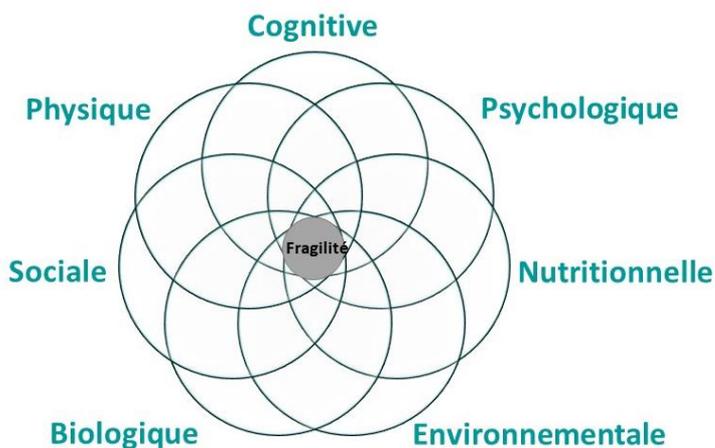


Figure 4 : La fragilité, un syndrome multidimensionnel.

En 2001, des gériatres du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse ont été les premiers auteurs à avoir publié une définition de la fragilité en tant que syndrome multidimensionnel (13). La fragilité y est définie comme « une combinaison de changements biologiques, physiologiques, sociaux et environnementaux qui se produisent avec l'avancée en âge et qui augmentent la vulnérabilité aux changements de l'environnement et au stress ». En 2005, cette définition évolue avec l'apparition d'un IF, suite aux critiques du modèle de la fragilité physique (14). Cet indice inclut les déficits de santé dans les dimensions physiques, psychologiques, cognitives, sociales et environnementales. L'IF prend pleinement en compte le concept de fragilité multidimensionnelle (15,16).

Malgré la prise en compte d'un nombre croissant de dimensions dans la définition de la fragilité, aucune définition ne permet d'évaluer en clinique le syndrome de fragilité (17).

#### 1.4.3. Définitions conceptuelles

Une vingtaine de définitions conceptuelles de la fragilité ont été recensées (17). Les premières définitions ont été proposées entre la fin des années 80 et le début des années 90. Leur point commun est une approche dichotomique de la fragilité (personnes fragiles/non fragiles) avec un passage irréversible de l'un à l'autre.

En 1994, la première définition sur un concept évolutif de la fragilité a été publiée (18). A l'inverse de l'approche dichotomique, ce concept évolutif considère la fragilité comme un processus dynamique qui peut évoluer au fil du temps. Ce concept est encore admis de nos jours en France (9).

#### 1.4.4. Définitions opérationnelles

55 définitions opérationnelles ont été recensées dans la littérature (17). Les premières définitions proposées ont permis d'évaluer la fragilité par l'analyse des déficits fonctionnels

(déficit visuel, moteur, ...) (19). De la même façon qu'avec les définitions conceptuelles, les premières définitions opérationnelles ciblaient préférentiellement la dimension physique. Différentes dimensions ont ensuite été ajoutées dans les définitions ultérieures. Actuellement, les définitions proposées intègrent des dimensions environnementales, sociales et psychologiques.

Les définitions conceptuelles et opérationnelles ont suivi la même évolution de pensée sur la fragilité. Tout d'abord considérée uniquement sous un angle physique, la fragilité a ensuite été définie sous un angle multidimensionnel.

### 1.5. Scores de la fragilité

Bien qu'il n'existe aucune définition unique faisant consensus sur la fragilité ni aucune mesure standard internationale de la fragilité, on retrouve un grand nombre de scores de la fragilité. Une revue systématique fait la synthèse de ces différents scores publiés dans deux bases de données (MEDLINE et CINAHL Plus) entre 2001, date du score de fragilité de Fried (8), et 2021 (20). Dans cette revue, 42 scores de la fragilité ont été analysés. La figure 5 illustre la diversité des scores répertoriés. Différents paramètres interfèrent dans le choix d'un score de fragilité :

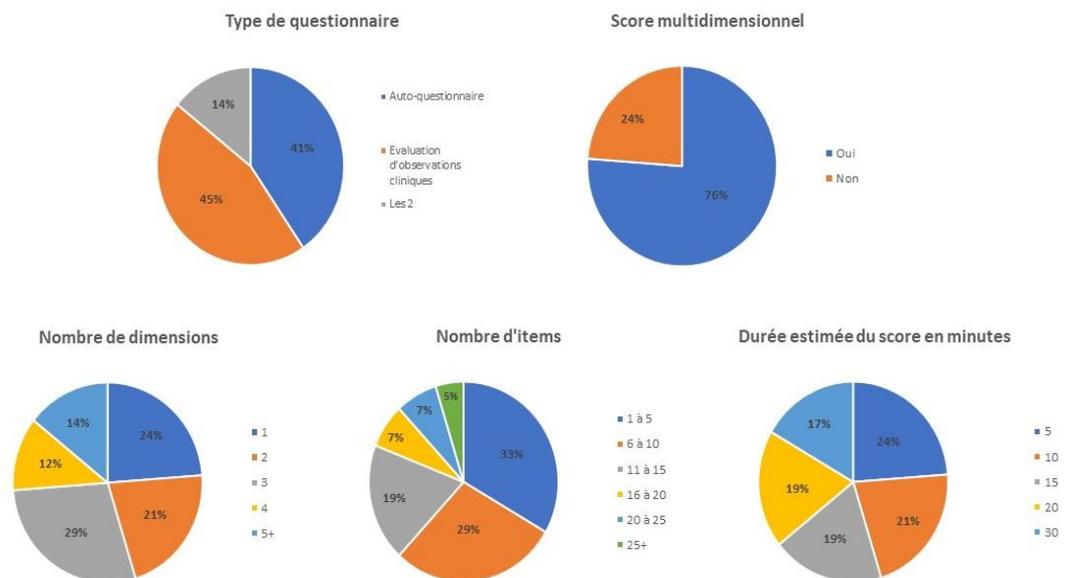


Figure 5 : Comparaison des 42 scores de fragilité sur la base de (20)

le type de questionnaire, le nombre d'items, la durée de réalisation du score et le nombre de dimensions analysées.

Trois types de questionnaire ont été identifiés : l'auto-évaluation (41%), l'évaluation par observation clinique (45%) et l'évaluation mixte (14%). Aucun type de questionnaire n'est prédominant. D'un côté, l'auto-évaluation est appropriée pour le dépistage à grande échelle. Elle permet d'obtenir un grand nombre de données en un minimum de temps. De l'autre,

l'évaluation par observation clinique permet de recueillir les données par des professionnels. Elle est considérée plus objective (20). Une grande objectivité résulte en une plus grande précision diagnostique, ce qui est bénéfique ultérieurement pour la prise en charge thérapeutique.

62% des scores ont moins de dix items. Les durées de réalisation de ces scores vont de cinq minutes à plus de trente minutes. Le nombre d'items varie selon la précision attendue de la fragilité. En effet, des scores comme le Frailty Index from Comprehensive Geriatric Assessment comportent une centaine d'items afin d'obtenir un diagnostic complet de la fragilité (21). Au contraire, les scores hospitaliers SHERPA (Score Hospitalier d'Evaluation du Risque de Perte d'Autonomie) et HARP (Hospital Admission Risk Profile) sont utilisés en tant que score d'urgence pour l'identification rapide des personnes âgées vulnérables (22,23).

La majorité des scores (76%) évaluent au moins deux dimensions. 26% des scores évaluent cinq dimensions et plus. Au regard de ces résultats, la perception de la fragilité en tant que syndrome multidimensionnel est bien prise en compte dans la constitution des scores. La majorité des scores sont composés d'items concernant la dimension physique, la dimension sociale et la dimension nutritionnelle, trois dimensions facilement évaluables en auto-évaluation. Au-delà de trois dimensions, les scores sont minoritaires. En effet, la prise en compte des dimensions biologiques, psychologiques et cognitives nécessitent l'intervention d'un professionnel de santé (évaluation de l'état cognitif ou psychologique) ou l'analyse de paramètres biologiques.

## **1.6. Prévalence de la fragilité**

L'estimation de la prévalence de la fragilité est un enjeu majeur dans le domaine de la gériatrie. Cependant, aucune donnée n'est disponible sur la prévalence de la fragilité dans la population générale. Les seules données disponibles sont représentées par quelques études estimant la prévalence de la fragilité d'échantillons de populations âgées.

Une prévalence de la fragilité comprise entre 5 et 10.7% a été estimée en Chine, en Europe et aux Etats-Unis chez des personnes âgées vivant à domicile (8,24–26). Deux revues systématiques ont permis d'estimer la prévalence chez les personnes âgées hébergées dans des structures médicales spécialisées (27,28). Les auteurs de la première étude rapportent une prévalence estimée de 47.4% sur un échantillon de 467 779 patients hospitalisés en gériatrie (28). Les patients provenaient de divers pays comme la France, les Etats-Unis, l'Australie, la Corée du Sud ou encore la Chine. La deuxième étude est sur 1373 patients hébergés en maison de retraite issus de 9 cohortes de différents pays (Brésil, Taiwan, Egypte et pays européens) (27). La prévalence estimée de la fragilité est de 52.3%. Ainsi, il a été mis en évidence une augmentation de la prévalence de la fragilité associée à la progression du patient dans le système de santé : domicile, service de gériatrie et maison de retraite. Cette

augmentation est en accord avec un risque d'hospitalisation et de décès à 3 ans augmenté chez les patients fragiles (12).

Dans ces études, l'âge et le sexe sont considérés comme les principaux facteurs de confusion de la fragilité. En effet, l'âge est associé positivement à la prévalence de la fragilité (8,24–28). L'âge augmente le risque de fragilité de 15% (24). En ce qui concerne le sexe, le genre féminin serait un facteur de risque. Selon le score établi par Fried, la prévalence d'individus pré-fragiles et fragiles est plus importante chez les femmes que chez les hommes (8,26). Plusieurs hypothèses peuvent illustrer cette association (8,29). Premièrement, les études se basent sur le score de fragilité de Fried centré sur les déficits physiques. L'interprétation du score est biaisée par le fait que les femmes ont une masse et une force musculaire plus faibles que les hommes (8). Deuxièmement, il a été montré que les hommes ont une probabilité plus élevée de mourir soudainement que les femmes, tandis que les femmes présentent un déclin physiologique plus régulier et progressif que les hommes (30). Cela s'explique par le fait que les hommes sont plus susceptibles de développer des maladies cardiovasculaires, tandis que les femmes sont plus susceptibles de développer des maladies inflammatoires (29). Ainsi, dans les études, nous observons une population âgée prédominante féminine, qui est proportionnellement plus touchée par des déficits de santé que les hommes. Il est possible de prendre en compte ces facteurs de confusion dans les études.

La connaissance de la prévalence de la fragilité ainsi que de ses facteurs de confusion est primordiale dans la mise en place d'actions de santé en faveur des personnes fragiles.

**La transition démographique a permis de mettre en lumière le phénomène de fragilité. La fragilité est un syndrome complexe influencé par de nombreux facteurs, physiques mais aussi nutritionnels, cognitifs, biologiques, sociaux, environnementaux et psychologiques. Ce syndrome de fragilité est un sujet en plein essor dans la littérature. De nombreuses définitions ont été élaborées afin de définir ce concept. A ce jour, aucune définition n'a permis d'aboutir à un consensus scientifique.**

## 2. La fragilité et les pathologies chroniques

D'après l'INSEE, la prévalence des pathologies chroniques augmente avec l'âge (1). Ces pathologies sont prises en charge par l'assurance maladie sous le nom d'affections de longue durée (ALD). En se basant sur la base de données des consommations médicamenteuses de l'assurance maladie, les trois principales ALD traitées chez les personnes âgées sont les pathologies cardiovasculaires, neurodégénératives et métaboliques (31). Avec la transition démographique en France, on peut s'attendre à une augmentation de ces pathologies chroniques liées à l'âge.

De la même façon, on estime que la prévalence de la fragilité va s'accroître ces prochaines années avec le vieillissement de la population. La fragilité est l'état clinique d'un individu caractérisé par une augmentation de la vulnérabilité d'un organisme aux facteurs de stress, exposant les individus à des conséquences néfastes sur la santé telles que les pathologies chroniques liées à l'âge (6). Or, le mécanisme d'apparition du syndrome de la fragilité est encore discuté.

Un état des lieux a été réalisé sur le lien entre la fragilité et les pathologies chroniques par le biais d'une recherche bibliographique sur PubMed d'articles publiés en 2022 (n = 4713). Les mots-clés utilisés pour cette recherche sont répertoriés dans l'Annexe 1. Les pathologies les plus représentées chez les personnes fragiles sont le syndrome métabolique (n=722), les pathologies neurodégénératives (n=711) et les pathologies cardiovasculaires (n=643). Ces observations sont en accord avec la base de données de l'assurance maladie (31). Nous retrouvons aussi un lien entre la fragilité et d'autres pathologies considérées comme ALD, l'insuffisance rénale (IR) (n=215), les pathologies psychiatriques (n=170) et les troubles ostéoarticulaires et musculaires (n=121). L'année 2022 a aussi été marquée par la recrudescence des pathologies infectieuses (n=425) avec la pandémie d'infection à COVID-19 (Figure 6). La répartition des pathologies chroniques en lien avec la fragilité sont comparables à la répartition de la prévalence des pathologies chroniques retrouvée dans la base de données de l'assurance maladie (31).

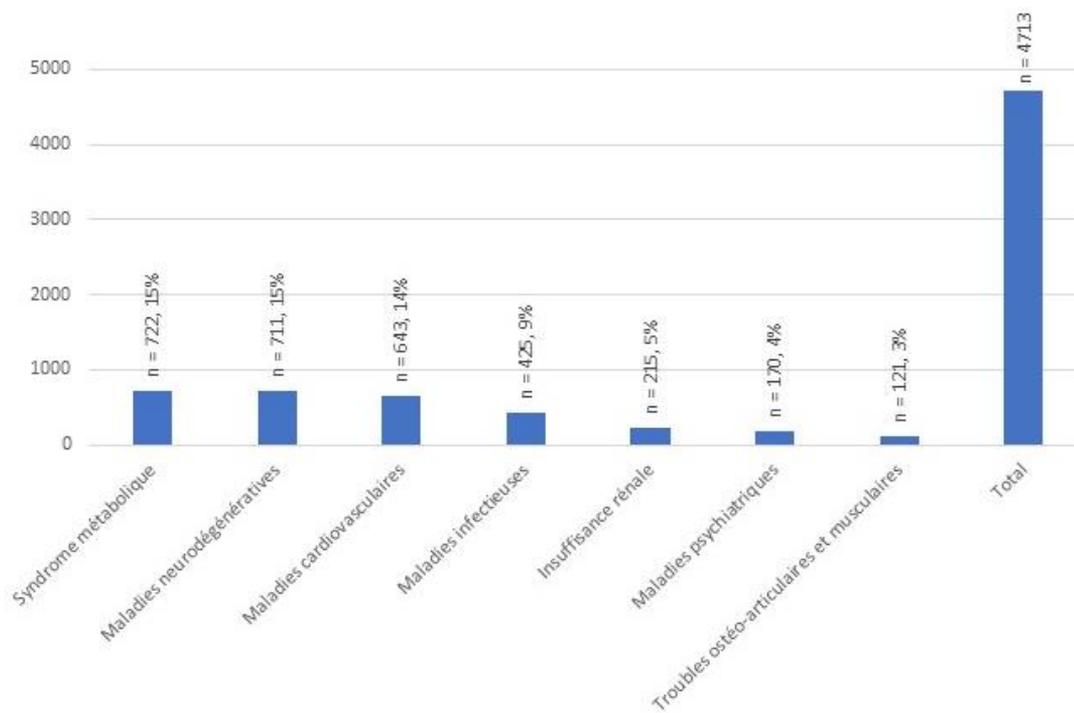


Figure 6 : Répartition des articles publiés en 2022

## 2.1. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est caractérisé par cinq symptômes : une obésité abdominale, une glycémie à jeun élevée, une hypertension artérielle (HTA), une hyperlipidémie et un taux bas de High Density Lipoprotein (HDL). On considère qu'une personne souffre d'un syndrome métabolique quand elle présente au moins trois de ces symptômes. Avec l'augmentation de la sédentarité de la population et l'industrialisation de notre alimentation, le taux d'obésité a augmenté de façon exponentielle ces dernières décennies. L'obésité a été désignée comme première épidémie non infectieuse chez l'Homme.

En 2010, d'après l'assurance maladie, 36% des patients âgés de 60 à 74 ans étaient traités pour une hyperlipidémie, 46% pour une HTA et 13% pour un diabète. Chez les patients de 75 ans et plus, 39% étaient traités pour une hyperlipidémie, 66% pour une HTA et 14% pour un diabète (31).

Environ 15% des articles publiés en 2022 sur la fragilité étaient en lien avec le syndrome métabolique. Une méta-analyse sur onze études a permis de démontrer une relation statistique entre le syndrome métabolique et la fragilité (odds ratio (OR) = 1.73, intervalle de confiance (IC) 95% [1.41 ; 2.13]) (32). Pris séparément les critères composant le syndrome métabolique sont aussi associés à la fragilité, tels que l'altération du métabolisme du glucose (association du statut de la fragilité avec l'aire sous la courbe du glucose après un test oral au glucose) (33) et l'HTA ( $\beta$ -coefficient du modèle linéaire entre la présence d'HTA et la fragilité : 0.31 (p-value < 0.001)) (34,35).

## 2.2. Pathologies neurodégénératives

Les pathologies neurodégénératives se caractérisent par la destruction progressive des neurones centraux ou périphériques. En 2019, les deux pathologies les plus fréquentes en France sont des pathologies touchant le système nerveux central (SNC) : la maladie d'Alzheimer avec une prévalence estimée de 900 000 patients et la maladie de Parkinson avec 160 000 patients (36). La neurodégénération chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer est caractérisée par une accumulation de la protéine TAU et de sa forme hyperphosphorylée (pTAU) au niveau intracellulaire et par une accumulation du peptide  $\beta$ -amyloïde au niveau extracellulaire (A $\beta$ ). Chez les patients atteints de maladie de Parkinson, la neurodégénération s'illustre par un déficit dopaminergique au niveau de la structure nigro-striée.

D'après Santé Publique France, la fréquence des pathologies neurodégénératives augmente proportionnellement avec l'âge (37). Les données de Santé Publique France sont confirmées par la base de données médicamenteuses de l'assurance maladie : 1% des patients âgés de 60 à 74 ans étaient traités pour la maladie d'Alzheimer contre 7% chez les plus de 75 ans et 1% pour la maladie de Parkinson, pourcentage doublé chez les plus de 75 ans (31).

Les pathologies neurodégénératives sont la deuxième catégorie de pathologies les plus représentées chez les patients fragiles. On peut également noter que près de 15% des articles sur la fragilité en 2022 étaient en lien avec les pathologies neurodégénératives. Le lien entre la fragilité et la maladie d'Alzheimer a été démontré par l'analyse de plusieurs paramètres diagnostiques. Deux biomarqueurs sont associés à la fragilité : pTAU dans la cohorte WCHAT avec une différence significative (p-value = 0.0222) entre les patients fragiles et non fragiles (38) et A $\beta$  cérébrale dans la cohorte MAPT avec un Hazard Ratio de 2.63 [IC 95% 1.00 ; 6.89] (39). Le score clinique MMSE (Mini-Mental State Examination), test d'évaluation des capacités cognitives, est associé à la fragilité avec une différence de score -2.55 [IC 95% -3.32 ; -1.78] entre les patients fragiles et robustes (40). Une augmentation de la prévalence de la fragilité a aussi été constatée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Une revue systématique de la littérature a montré récemment une association entre la baisse des fonctions cognitives des patients malades (évaluées par MMSE, Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), Montreal Cognitive Assessment (MOCA) ou Abbreviated Mental Test Score (AMTS)) et l'augmentation de la prévalence la fragilité (41).

La relation importante entre la fragilité et le déclin cognitif a permis l'élaboration du concept de « fragilité cognitive ». En 2013, l'International Academy of Nutrition and Aging (IANA) et l'International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) ont proposé la première définition de ce concept : une présence simultanée d'une fragilité physique et de troubles cognitifs, sans démence concurrente (42).

### **2.3. Pathologies cardiovasculaires**

Les pathologies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde et la deuxième en France (140 000 décès/an). Elles regroupent l'ensemble des pathologies affectant le cœur et les vaisseaux sanguins (43) :

- Les cardiopathies coronariennes telles que l'athérosclérose
- Les maladies cérébro-vasculaires telles que les accidents vasculaires cérébraux (AVC)
- Les artériopathies périphériques
- Les malformations cardiaques congénitales
- Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires

D'après l'assurance maladie (2010), 15% des patients âgés de 60 à 74 ans étaient traités pour une pathologie cardiovasculaire. Son taux atteint le triple (43%) chez les plus de 75 ans (31).

Près de 700 articles, soit 14%, en 2022 concernaient la présence de pathologies cardiovasculaires chez les patients fragiles. Une relation statistique a été démontrée entre la fragilité et plusieurs pathologies cardiovasculaires (44) :

- Cardiopathie coronarienne : taux de mortalité à 3 ans de 28% chez les patients contre 6% chez les patients non fragiles dans le registre Mayo Clinic
- Fibrillation atriale : 75% de patients fragiles chez les patients atteints de fibrillation atriale
- Insuffisance cardiaque : taux de survie à 1 an de 52% chez les patients fragiles comparés à 100% chez les patients non fragiles
- Implantation cardiaque : 75% des patient fragiles chez les patients atteints d'implantation cardiaque
- Chirurgie cardiaque : 56% de complications opératoires chez les patients fragiles contre 17% chez les patients non fragiles

En 2015, dans la cohorte HYVET, la fragilité a aussi été démontrée comme étant un prédicteur fort dans la prévention primaire d'AVC (Hazard Ratio de 0.64 (IC 95% [0.42 ; 0.96]) et d'autres évènements cardiovasculaires (Hazard Ratio de 0.59 (IC 95% [0.45 ; 0.77])) (45).

### **2.4. Pathologies psychiatriques**

Les pathologies psychiatriques regroupent différents types de troubles mentaux tels que la dépression, les troubles bipolaires, la confusion, la schizophrénie ou encore la toxicomanie (36). Selon l'OMS, environ 15% des adultes âgés de 60 ans et plus sont atteints d'une pathologie psychiatrique dans le monde (46).

En France, peu de données permettent d'établir une estimation de la prévalence de ces maladies chez les personnes âgées, excepté la base de données médicamenteuses de l'assurance maladie. En 2010, 11% des patients âgés de 60 à 74 ans étaient traités pour une dépression et 1% pour d'autres affections psychiatriques. Chez les patients âgés de 75 ans et

plus, 16% étaient traités pour une dépression et 1% pour d'autres affections psychiatriques (31).

Moins de 5% des articles sur la fragilité en 2022 concernaient des patients atteints de pathologies psychiatriques. La dimension psychiatrique n'a été rajoutée que récemment dans la conception multidimensionnelle de la fragilité (17). L'évolution de la pensée sur la fragilité d'un concept monodimensionnel à multidimensionnel illustre cet ajout tardif. Par conséquent, les recherches débutent sur le lien entre la fragilité et les pathologies psychiatriques.

Une augmentation de la prévalence des pathologies psychiatriques comme la schizophrénie ou le trouble bipolaire est associée à une diminution de l'espérance de vie ainsi qu'une augmentation du risque de développer des maladies associées à l'âge comme l'HTA ou les pathologies neurodégénératives (47). Ces deux associations ont été observées chez les patients fragiles (8). Il a donc été admis qu'à l'avenir la fragilité pourrait être un bon outil dans le domaine de la psychiatrie (47,48). Des études établissant un lien statistique entre les deux sont maintenant nécessaires pour confirmer l'utilité de l'évaluation de la fragilité dans la prise en charge des pathologies psychiatriques.

## **2.5. Insuffisance rénale chronique**

L'IR chronique résulte de la destruction progressive et irréversible des néphrons, les unités fonctionnelles du rein. L'IR chronique est classée en plusieurs stades définis selon la valeur du débit de filtration glomérulaire (DFG) (Figure 7). L'altération des fonctions du rein entraîne un défaut de l'élimination des déchets issus du métabolisme (urée, créatinine, acide urique, ...), de l'équilibre hydroélectrolytique (potassium, phosphore et sodium), de la production d'hormones, d'enzymes et de vitamines indispensables à la fabrication des globules rouges, à la régulation de la pression artérielle et à la fixation du calcium (49).

On estime qu'aux Etats-Unis près de 44% des plus de 65 ans sont atteints d'IR (50). En France, peu de données permettent d'illustrer la proportion de patients atteints d'IR chronique. Toutefois, on estime cette proportion à environ 7 à 10% de la population française.

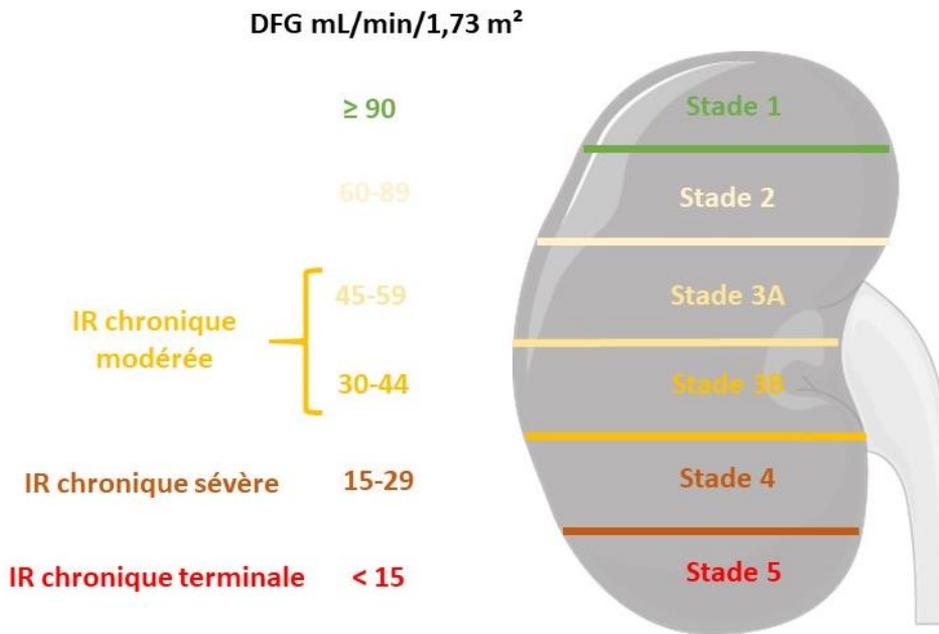


Figure 7 : Stades de l'IR chronique (51)

En 2022, environ 200 articles sur la fragilité concernaient des patients atteints d'IR. Dans une revue systématique, il a été montré que la prévalence de la fragilité est significativement plus importante chez les patients atteints d'IR chronique, quel que soit le stade de la pathologie : 8% chez des patients avec un DFG > 60 ml/min, 10.8% pour un DFG compris entre 45 et 59 ml/min, 18% pour un DFG compris entre 30 et 44 ml/min et 32.8% pour un DFG < 30 ml/min (52). Plus globalement, il a été aussi mis en évidence l'intérêt bénéfique de l'évaluation de la fragilité dans la prise en charge de la maladie (53). La présence d'une fragilité chez un patient atteint d'IR chronique prédit la progression de la maladie et ses conséquences de façon plus fiable que l'âge, le DFG ou la présence de comorbidité. Par conséquent, L'European Renal Best Practice Group recommande le dépistage de la fragilité chez les patients âgés atteints d'IR chronique aux stades avancés (stade 3b ou supérieur) afin d'identifier ceux nécessitant une prise en charge thérapeutique appropriée (54). En cas de fragilité avérée, des mesures curatives telles que la greffe rénale ou la dialyse sont mises en place. Ainsi, la fragilité est devenue un élément primordial dans la prise en charge globale de l'IR chronique.

## 2.6. Troubles ostéoarticulaires et musculaires

D'après l'OMS, les troubles ostéoarticulaires et musculaires sont la première cause de limitations fonctionnelles et de handicaps permanents dans le monde (55). Ces troubles regroupent 150 affections de l'appareil locomoteur touchant les articulations, les os et les muscles.

Les principaux troubles retrouvés chez les personnes âgées sont la sarcopénie, l'ostéoporose, et l'arthrose. La prévalence de la sarcopénie est de 30 % chez les plus de 65 ans et atteindrait 50% au-delà de 80 ans (56). La prévalence de l'ostéoporose est de 39% chez les femmes de

plus de 65 ans, avec un ratio de 2,5 femmes pour un homme atteint (57). La baisse d'hormones chez les femmes en est l'origine. Connue sous le nom de ménopause, elle entraîne un remodelage osseux plus important que celui observé chez les hommes (58). Enfin, 5 à 10 millions de personnes sont atteintes d'arthrose en France (59). Avec le vieillissement de la population, on observe une augmentation du nombre de personnes atteintes de ces troubles ces dernières décennies.

En 2022, une centaine d'articles sur la fragilité concernait des patients atteints de troubles ostéoarticulaires et musculaires. L'émergence du concept de fragilité en lien avec ces troubles a débuté pendant la dernière décennie. En 2013, des chercheurs britanniques suggèrent pour la première fois que la fragilité puisse être un prédicteur des fractures ostéoporotiques (60). Depuis, cette hypothèse a été statistiquement démontrée avec un taux de sarcopénie (OR de la force de préhension des mains chez les personnes fragiles : 0.11 [IC 95% 0.42 ; 0.96] chez les hommes et 0.3 [IC 95% 0.2 ; 0.45] chez les femmes) associée positivement à la prévalence de fragilité (61,62). L'association avec la fragilité n'est pas retrouvée avec le taux d'ostéoporose (61,62).

Des chercheurs italiens ont évalué la fragilité chez des patients atteints de troubles articulaires : polyarthrite rhumatoïde et d'ostéoarthrite (63). La prévalence de la fragilité est plus importante chez les patients atteints d'une de ces 2 pathologies (40%) que chez les patients sains (7 à 10% estimée dans une population de patients âgés de plus de 65 ans). Suite à ces résultats, les auteurs ont développé et validé un indice de fragilité (Comprehensive Rheumatology Assessment of Frailty) spécifiquement utilisé pour la détection de la fragilité chez les patients atteints de troubles articulaires. Ce score est considéré comme ayant une validité robuste et une bonne précision discriminante. Il reste à le valider cliniquement dans d'autres cohortes.

## **2.7. Pathologies infectieuses**

Les pathologies infectieuses regroupent toutes les pathologies provoquées par la transmission d'agents pathogènes tels que les bactéries, les virus, les parasites, les prions et les champignons (64). Seule l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est considérée comme une pathologie chronique par l'assurance maladie. Le VIH est un virus qui cible les lymphocytes T CD4 (65). Actuellement, 170 000 personnes sont infectées par le VIH en France, ainsi que 30 000 qui ignorent être atteintes de cette pathologies.

L'année 2022 a aussi été marquée par la pandémie de Covid-19, pathologie respiratoire due au virus SARS-CoV-2. Même si cette pathologie ne fait pas partie de la liste des ALD, il a été montré que 12 mois après le début des symptômes, 85% des patients qui avaient eu des symptômes persistants rapportaient encore des symptômes de Covid-19 (66). On parle dans ce cas de « Covid-19 long ».

En 2022, près d'un dixième des articles sur la fragilité (n = 425) ciblaient des patients atteints de pathologies infectieuses. Ce nombre d'articles est conséquent comparé au nombre d'articles concernant des pathologies ayant une forte prévalence chez les personnes âgées tels que l'IR (n = 215) ou les pathologies psychiatriques (n = 170). Cette même année, une méta-analyse à partir de 6 cohortes a permis de montrer une association positive entre le risque de mortalité (toutes causes confondues) et la fragilité chez les patients atteints de VIH (67).

En ce qui concerne la Covid-19, les articles tendent tous à montrer que les patients hospitalisés ont un plus grand risque de mortalité s'ils sont évalués en tant que personne fragile (Hazard Ratio (HR) de 1.3 [IC 95% 1.05 ; 1.62]) (68,69). Ces résultats ont été démontrés comme étant indépendants de l'âge (69) et de la cause de la mort (68).

## **2.8. Liens biologiques entre la fragilité et les pathologies chroniques**

La principale hypothèse biologique appuyant le lien statistique entre la fragilité et les pathologies chroniques est la présence d'une réponse inflammatoire chronique de bas-grade (48,53,62,70–72). Dans les pathologies vasculaires, la chronicisation de la réponse inflammatoire entraîne un déséquilibre des systèmes de réponse au stress et de réparation qui engendre par la suite une souffrance vasculaire. Au niveau du SNC, cela se traduit par un déclin des fonctions cognitives, au niveau du système cardiovasculaire par la formation de plaque d'athérome et au niveau rénal par un déséquilibre du métabolisme rénal.

Cette réponse inflammatoire chronique de bas-grade est aussi accompagnée d'autres phénomènes biologiques tels que des dérèglements endocriniens (ex : cortisol, hormones sexuelles), retrouvés à la fois chez des patients atteints de pathologies neurodégénératives, musculosquelettiques et psychiatriques et chez des patients fragiles (48,62,71).

**Une corrélation est observée entre la prévalence accrue des pathologies chroniques et l'aggravation de la fragilité chez les patients. Une fragilité élevée est associée à des pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, l'insuffisance rénale, les troubles musculosquelettiques, les maladies neurodégénératives, le COVID-19 et le VIH. L'évolution de la fragilité en tant que syndrome multidimensionnel permet également d'élargir le lien de la fragilité avec d'autres pathologies telles que les pathologies psychiatriques. Dans toutes ces pathologies, la fragilité est un élément primordial à prendre en compte dans la prise de décision, le pronostic et la planification préalable des soins de ces pathologies. Les principales hypothèses biologiques qui étayent le lien statistique entre la fragilité et les différentes pathologies sont une réaction inflammatoire chronique de bas-grade et des dérèglements hormonaux.**

## 3. La fragilité et les paramètres biologiques

### 3.1. Vieillessement et fragilité : profil biologique

Le vieillissement est associé à une dérégulation homéostasique et homéodynamique qui entraîne une vulnérabilité aux facteurs de stress endogènes et exogènes. Neuf marqueurs permettent de caractériser le vieillissement de façon biologique : (i) une communication cellulaire altérée, (ii) une instabilité génomique, (iii) une altération des télomères, (iv) des altérations épigénétiques, (v) une perte de la protéostasie, (vi) une dérégulation du captage des nutriments, (vii) une dysfonction mitochondriale, (viii) une sénescence cellulaire et (ix) un épuisement des cellules souches (73) (Figure 8).

La physiopathologie de la fragilité est similaire à celle d'autres pathologies gériatriques pour lesquelles une étiologie multifactorielle est en jeu. Il a été proposé que les processus physiologiques impliqués dans le vieillissement, décrits ci-dessus, contribuent de manière significative à la fragilité (73). Tout comme l'évolution de la pensée sur la fragilité d'un concept monodimensionnel (uniquement la dimension physique) à multidimensionnel, il a été montré que les différentes dimensions de la fragilité, telles que les dimensions biologiques, cognitives ou encore nutritionnelles, partagent des voies physiopathologiques communes. Pour comprendre la physiopathologie de la fragilité, les analyses de paramètres multiples sont donc plus appropriées pour caractériser les voies pathogéniques impliquées dans le phénomène de fragilité que des paramètres uniques. Le but ici est de compiler les paramètres associés à la fragilité, décrits dans la littérature, afin de construire un potentiel profil biologique de la fragilité. Chaque variation de paramètre illustre la conséquence de la dérégulation d'un ou plusieurs marqueurs du vieillissement biologique.

Ces dernières années, plusieurs méta-analyses et revues systématiques ont permis d'établir une liste de paramètres biologiques associés à la fragilité (73–77). Par la suite, nous nous servirons de ces revues afin d'établir une liste des principaux paramètres classés par fonction biologique : paramètres de l'inflammation, paramètres nutritionnels, paramètres du métabolisme, paramètres de l'oxydation, paramètres endocriniens et paramètres de la sénescence.



Figure 8 : Les marqueurs du vieillissement.

### 3.2. Paramètres de l'inflammation

La réponse inflammatoire est la première ligne de défense de l'organisme. La réaction prend fin avec l'élimination de la menace par l'organisme. Dans le cas du vieillissement, l'inflammation est présente en continue, avec une augmentation subclinique de marqueurs inflammatoires telles que des cytokines pro-inflammatoires. On parle d'inflammation chronique de bas-grade. Ce phénomène est désigné dans la littérature sous le terme d'« inflammaging » (78).

Le phénomène d'inflammaging a permis d'initier les recherches sur l'impact de l'inflammation sur le développement de la fragilité chez les personnes âgées. Il est caractérisé par l'augmentation des marqueurs inflammatoires suivants : l'interleukine (IL) 1RA, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), l'IL-6, la protéine C-réactive (CRP) et l'IL-1 $\beta$  (78). Chez les patients fragiles, tous ces marqueurs inflammatoires sont retrouvés surexprimés par rapport aux patients non fragiles (74,75,77).

D'autres paramètres inflammatoires ont aussi un lien avec la fragilité. Le fibrinogène est associé positivement à la fragilité (75–77). Le fibrinogène, en tant que composant majeur des plaques athéromateuses, est un paramètre clé de la réponse inflammatoire dans de nombreuses maladies à composante inflammatoire telles que la maladie d'Alzheimer, la polyarthrite rhumatoïde ou encore l'AVC (79). L'Hcy, un acide aminé non protéinogène impliqué dans le cycle des folates, est aussi associée significativement à la fragilité (77).

Longtemps utilisée en biologie médicale comme marqueur de la concentration en vitamines B dans l'organisme, l'Hcy a aussi un rôle propre dans l'inflammation.

La réaction inflammatoire permet aussi le déclenchement du système immunitaire, deuxième ligne de défense de l'organisme. Les leucocytes sont les principales cellules agissant pendant cette réaction immunitaire. Il a été retrouvé une association positive entre le taux de leucocytes et la fragilité (75). La  $\beta$ -2-microglobuline, un composant du complexe majeur d'histocompatibilité, est aussi associée positivement à la fragilité (77).

La dernière étape de la réaction inflammatoire est l'étape de réparation tissulaire. Pendant cette étape, on observe une production de molécules anti-inflammatoires. L'IL-10, une cytokine qui inhibe des cytokines telles que le TNF- $\alpha$  ou l'IL-2 et le cortisol sont tous les deux corrélés négativement à la fragilité (75,77).

### **3.3. Paramètres nutritionnels**

Avec l'âge, une dénutrition est observée chez les personnes âgées, que cela soit au niveau des macronutriments (majoritairement les protéines) ou des micronutriments. Cette dénutrition est due à des facteurs physiologiques tels qu'une malabsorption intestinale, un catabolisme protéique important, une diminution des apports et à des facteurs environnementaux tels qu'un isolement social qui peut être à l'origine d'une dépression. Les conséquences de la dénutrition sont : (i) un affaiblissement du corps et du système immunitaire à l'origine de l'apparition de pathologies infectieuses, (ii) l'aggravation de comorbidités déjà présentes mais aussi (ii) une diminution de la masse musculaire et donc un état de faiblesse physique générale.

La fragilité a été trouvée associée à la diminution de trois vitamines : la vitamine B9, la vitamine B12 et la vitamine D (74,75). Ces trois vitamines sont fréquemment citées dans les principales carences retrouvées chez les personnes âgées. La supplémentation est donc importante chez ces personnes pour pallier les déficits. La vitamine D a un rôle essentiel dans la physiologie osseuse, son déficit peut entraîner l'apparition d'une ostéoporose. Les vitamines B, B9 et B12, font partie du cycle des folates, métabolites indispensables à la synthèse des acides nucléiques.

D'autres micro-nutriments sont associés à un risque accru de fragilité chez les patients : le sélénium, le fer, le calcium, le zinc et le phosphore (76,77). Sels minéraux présents en faible quantité dans l'organisme, ces oligo-éléments n'en sont pas moins essentiels pour le fonctionnement de l'organisme tels que dans le système osseux (phosphore et calcium), l'hématopoïèse (fer), le système anti-oxydant (sélénium) et le système immunitaire (zinc).

En ce qui concerne les macronutriments, un seul paramètre est en lien avec la fragilité : l'albumine. La baisse de l'albuminémie reflète la dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. La dénutrition protéino-énergétique résulte d'un déséquilibre entre les besoins et les apports de l'organisme. De nombreuses études ont démontré une corrélation négative entre la fragilité et l'albumine (74,75).

### **3.4. Paramètres du métabolisme**

Le métabolisme correspond à l'ensemble des réactions chimiques de synthèse (anabolisme) et de dégradation (catabolisme) des molécules essentielles à l'organisme. Le vieillissement entraîne un déséquilibre du métabolisme au niveau de plusieurs systèmes physiologiques de l'organisme tels que le métabolisme énergétique, le métabolisme de l'ADN, le métabolisme rénal et l'hématopoïèse. Ce vieillissement des systèmes entraîne une accumulation de produits toxiques au niveau de l'organisme et accélère le vieillissement de l'organisme.

Le vieillissement du métabolisme énergétique est caractérisé par une augmentation des marqueurs lipidiques et glucidiques. Le tissu adipeux, lieu de réserve lipidique, subit un remodelage quantitatif et qualitatif au cours du vieillissement, avec une augmentation du pourcentage de la masse grasse au dépend de la masse maigre (80). Il a été observé une corrélation positive entre la fragilité et le taux de triglycérides, composants du tissu adipeux, et l'adiponectine, une adipocytokine (74–77). On retrouve aussi un impact sur le cholestérol et son transport avec une corrélation entre la fragilité et le cholestérol LDL (Low Density Lipoprotein), le cholestérol total et l'apolipoprotéine E (74–77). Du côté du métabolisme glucidique, celui-ci est marqué par une sénescence des cellules  $\beta$  du pancréas entraînant une insulino-résistance (81). L'augmentation de la glycémie, principal reflet de l'insulino-résistance, est aussi responsable de la glycation des protéines et des acides nucléiques (82). Ce phénomène de glycation des protéines, à l'origine d'une altération des propriétés biologiques, est impliqué dans le vieillissement. Le principal produit de glycation de l'organisme est l'hémoglobine glyquée (HbA1c), paramètre de référence dans la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques. Dans plusieurs méta-analyses, une corrélation positive est démontrée entre l'HbA1c et la fragilité (75,77).

Le métabolisme de l'ADN implique la production de déchets qui nécessite d'être éliminé de l'organisme. Le vieillissement impacte ce métabolisme par un défaut d'élimination des déchets ainsi qu'une altération de leur détoxification. Dans plusieurs revues, le taux d'acide urique, un de ces déchets, est associé positivement à la fragilité (75,77).

Le métabolisme rénal est impacté par le vieillissement. Le vieillissement entraîne une atrophie du cortex rénal et une diminution du nombre de néphrons fonctionnels, à l'origine d'une baisse du DFG. Plusieurs marqueurs rénaux sont utilisés pour mesurer le DFG tels que la créatinémie avec la formule de la clairance de la créatinine (Cl Cr) et la cystatine c avec la

formule de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). La fragilité a été retrouvée corrélée à ces différents paramètres : Cl Cr, créatinémie et cystatine c (75–77). La diminution du DFG s'accompagne aussi d'un dysfonctionnement des processus de réabsorption et de sécrétion des molécules au niveau des tubules rénaux. Une des molécules reflet de l'intensité de la réabsorption est l'urée, un métabolite issu du catabolisme des protéines. Dans une revue, l'urémie est corrélée positivement à la fragilité (77).

L'hématopoïèse est le processus physiologique de production des cellules sanguines. Son processus métabolique est impacté doublement par les marqueurs du vieillissement avec un épuisement des cellules souches hématopoïétiques et une diminution des réserves en fer. Au niveau de la littérature, il a été retrouvé une corrélation négative entre la fragilité et le taux d'hémoglobines, ainsi que l'hématocrite (74,75,77).

### **3.5. Paramètres de l'oxydation**

Le processus de vieillissement repose principalement sur des phénomènes oxydatifs définis pour la première fois en 1956 (83). L'organisme produit de nombreuses espèces réactives de l'oxygène (ROS) issus principalement des mitochondries. Or, le vieillissement impacte la fonction physiologique de la mitochondrie résultant en une augmentation des ROS et en une diminution des facteurs anti-oxydants. A l'origine de dommages oxydatifs, ce phénomène est connu sous le nom « d'oxi-inflammaging » dans la littérature. Il introduit en plus du phénomène d'inflammation, celui d'oxydation dans le processus de vieillissement accéléré (84). Ce fondement est toujours d'actualité à ce jour dans l'étude du stress oxydatif.

Le phénomène d'oxydation est mesurable par ces deux phénomènes : l'augmentation des marqueurs d'oxydation et la diminution des facteurs anti-oxydants. La fragilité est corrélée positivement au malondialdéhyde, un marqueur d'oxydation (77) et au glutathion oxydé, un facteur anti-oxydant (77).

### **3.6. Paramètres endocriniens**

Le système endocrinien est constitué de plusieurs glandes et organes qui régulent et contrôlent les grandes fonctions de l'organisme par la sécrétion d'hormones. Par ses mécanismes physiopathologiques, le vieillissement altère l'anabolisme, la sécrétion et le catabolisme des hormones.

Parmi les hormones hypophysaires, l'hormone de croissance (GH) est primordiale dans le phénomène de croissance pendant l'enfance puis le métabolisme énergétique, arrivé à l'âge adulte (82). La GH est corrélée négativement au phénomène de fragilité chez des patients (73,74,76,77). Une corrélation négative a aussi été démontrée entre la fragilité et l'insulin-like growth factor (IGF-1), une hormone dont la production est stimulée par la GH.

Parmi les hormones stéroïdiennes, plusieurs hormones ont aussi été associées significativement à la fragilité. On retrouve une corrélation négative entre l'estradiol, le principal œstrogène de l'organisme, et la fragilité (77). De façon similaire, la testostérone est aussi associée négativement à la fragilité (75,77). La Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG), la globuline qui permet le transport des hormones sexuelles dont la testostérone et l'estradiol est associée positivement à la fragilité (75,77). Enfin, le taux de déhydroépiandrostérone (DHEA), un précurseur des hormones sexuelles est aussi corrélé négativement à la fragilité (77). Chez les personnes âgées, le déficit en hormones sexuelles se caractérise par le phénomène de ménopause chez les femmes et d'andropause chez les hommes.

Le vieillissement s'accompagne aussi d'une diminution progressive de la production d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde. Cela s'illustre par une augmentation de la prévalence d'hypothyroïdie avec l'âge. La triiodothyronine (T3), une des hormones thyroïdiennes, est associée négativement à la fragilité (77).

A l'inverse des autres glandes productrices d'hormones, la glande parathyroïde produit plus de parathormone (PTH) avec l'âge. Il a été démontré que le taux de PTH est corrélé positivement à la fragilité (75–77). La PTH stimule la déminéralisation des os afin d'augmenter le taux de calcium dans le sang. Précédemment nous avons vu que le taux de calcium et de vitamine D étaient diminués chez les personnes fragiles.

### **3.7. Paramètres de la sénescence**

Marqueur du vieillissement, la sénescence cellulaire est une réponse au stress, qui peut se produire dans toutes les cellules somatiques par différents stimuli (85). Elle est caractérisée par un blocage du cycle cellulaire entre les phases G1 et S et par la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires connue sous le nom de phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP). Le SASP est composé de cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines, de facteurs de croissance et de métalloprotéinases matricielles (86,87). La libération des composants du SASP affecte les cellules voisines et les conduit à leur tour dans un état de sénescence (86) ce qui impacte l'homéostasie et la régénération des tissus (88).

Une étude récente a retrouvé une corrélation entre la fragilité et un panel de sept facteurs du SASP comprenant le Growth Differentiation Factor (GDF-15), le récepteur TNF 1 (TNFR1), le récepteur TNF superfamily member 6 (FAS), l'ostéopontine (OPN), l'activine A, la chimiokine (motif C-C) ligand 3 (CCL3) et l'IL-15 (89).

### **3.8. Profil biologique de la fragilité**

La fragilité présente un profil biologique composé de multiples paramètres décrivant différentes fonctions biologiques de l'organisme. La fragilité apparaît comme un phénomène biologique global, complexe et multifactoriel (Figure 9).



Figure 9 : Profil biologique de la fragilité

**Le profil biologique de la fragilité est composé d'un ensemble interdépendant de paramètres de l'inflammation, de la sénescence, nutritionnels, endocriniens, métaboliques et oxydatifs.**

## **4. La fragilité et les paramètres biomécaniques**

### **4.1. Définition de la biomécanique**

L'étude du syndrome de fragilité requiert l'exploration d'autres paramètres de l'organisme. A partir des données issues de la littérature scientifique, nous allons décrire les différents paramètres biomécaniques associés à la fragilité.

La biomécanique est l'exploration des propriétés mécaniques, plus particulièrement des principes de l'ingénierie faisant fonctionner les systèmes biologiques (tissus, vaisseaux sanguins, muscles, nerfs, os, articulations). Elle permet de caractériser le mouvement et la force produits par les systèmes biologiques ainsi que l'interaction entre ces différents systèmes. L'étude de la biomécanique peut se faire à différentes échelles : de l'échelle microscopique avec l'étude du mouvement des molécules intracellulaires à l'échelle macroscopique avec l'étude de la locomotion humaine. Un paramètre biomécanique est défini comme un paramètre quantitatif décrivant une propriété physique d'un système biologique.

### **4.2. Lien entre les paramètres biomécaniques et biologiques : la mécanobiologie**

La mécanobiologie est la science qui fait le lien entre la biologie et la biomécanique. La mécanobiologie consiste en l'étude des forces mécaniques qui affectent des processus biologiques tels que la croissance, la différenciation et la régénération. Elle explore comment les cellules, les tissus et les organes réagissent aux forces mécaniques (étirements, compressions, cisaillements, ...).

La sénescence cellulaire entraîne des modifications de morphologie cellulaire. Ces modifications résultent de plusieurs mécanismes tels que la modification de l'expression des molécules du cytosquelette comme la vimentine et la diminution des protéines d'adhésion focale comme la paxillin et c-Src (90). L'hypothèse suggérée est que ces phénomènes induisent une altération du cytosquelette, de la contractilité et de la motilité des cellules sénescents. L'étude de la fragilité en mécanobiologie se base sur l'analyse des modifications de morphologie cellulaire retrouvées lors de la sénescence (91).

La biomécanique se concentre sur les propriétés mécaniques des tissus biologiques et leurs mouvements, tandis que la mécanobiologie se concentre sur l'impact des forces mécaniques sur les processus biologiques.

### **4.3. Paramètres biomécaniques de la fragilité**

Deux types de méthodes permettent la mesure de paramètres biomécaniques : des méthodes non invasives et des méthodes invasives.

#### **4.3.1. Méthodes non invasives**

L'étude des paramètres biomécaniques issus de méthodes non invasives est largement décrite dans la littérature scientifique. Grâce à une mesure simplifiée, deux systèmes ont été principalement étudiés : le système musculaire et le système vasculaire.

##### **4.3.1.1. Système musculaire : analyse de la marche**

L'analyse de la marche est la principale façon d'étudier le système musculaire. En 2014, une revue systématique a sélectionné toutes les études à ce sujet en lien avec la fragilité (92). L'objectif de la revue est d'étudier les caractéristiques de la marche dans différents groupes de personnes fragiles afin d'identifier les paramètres les plus utiles pour le diagnostic de la fragilité. Une recherche bibliographique sur les bases de données (PubMed, Embase, PsycINFO, CINAHL, Web of Science, Cochrane Library et Age Line) a permis de sélectionner onze publications.

Deux paramètres biomécaniques sont utilisés pour analyser la marche : la vitesse de marche et la longueur des pas. Le passage de l'état pré-fragile à l'état fragile est plus fortement associé à la réduction de la longueur des pas qu'à la vitesse de marche. A l'inverse, la vitesse de marche est plus adéquate pour discriminer les patients robustes des patients pré-fragiles. Par conséquent, la vitesse de marche est un paramètre pertinent pour le diagnostic précoce de la fragilité alors que la longueur des pas est pertinente pour évaluer la progression de la fragilité.

L'âge, principal facteur de confusion dans l'évaluation de la fragilité, n'est associé à aucun des deux paramètres biomécaniques (93). Par conséquent, ces paramètres sont fiables pour la discrimination de la fragilité indépendamment de l'âge même.

##### **4.3.1.2. Système vasculaire : pression artérielle**

La pression artérielle est un paramètre biomécanique fréquemment évalué chez les personnes âgées. Elle est mesurée de deux façons, soit par un professionnel de santé à l'aide d'un brassard comprimé, d'un cadran de mesure et d'un stéthoscope, soit par le patient lui-même à l'aide d'un tensiomètre.

Une récente revue systématique a permis de montrer un lien entre une pression artérielle faible et la présence d'une fragilité chez des populations de patients âgées (94). Une faible pression artérielle (< 160 mmHg) est associée à des résultats médiocres chez les patients âgés fragiles ou ceux dont l'état fonctionnel est médiocre (95–97). Chez les patients fragiles, une faible pression artérielle systolique (< 150 mmHg) est aussi associée à un risque accru de mortalité et à un niveau plus important d'invalidité dans les activités quotidiennes (95).

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour comprendre la relation entre la fragilité et la faible pression artérielle : (i) une susceptibilité plus importante des personnes fragiles aux

problèmes de santé qui entraînent une pression artérielle basse tels que les pathologies cardiaque ou rénales, (ii) une perfusion inadéquate des organes chez les personnes fragiles qui pourrait entraîner une augmentation des taux de pathologies cardiovasculaires et (iii) une fragilité associée à une diminution de la fonction autonome et de la sensibilité du baroréflexe (94).

Suite à ces résultats, des recommandations ont été établies par un groupe canadien pour les personnes fragiles. La principale recommandation est une pression artérielle systolique cible entre 140 et 160 mmHg, voire 160 à 190 pour les personnes très fragiles avec une espérance de vie courte (98).

#### **4.3.2. Méthodes invasives**

Les méthodes invasives impliquent l'effraction de la peau par des instruments ou des dispositifs médicaux. Ces méthodes sont peu utilisées pour identifier des paramètres biomécaniques dans le phénomène de fragilité. La mise en œuvre est plus complexe que les méthodes précédentes qui peuvent être utilisées couramment, sans formation médicale.

La publication de la première étude sur la cohorte PROLIPHYC en 2020 représente actuellement la seule étude qui analyse les paramètres biomécaniques obtenus à partir d'une méthode invasive et les relie au syndrome de fragilité (99). Dans la cohorte, un test de perfusion a été réalisé. Le test consiste en une injection de sérum physiologique à débit constant dans les espaces sous arachnoïdiens ou ventriculaires permettant l'étude de l'hydrodynamique cérébrale et la mesure des paramètres biophysiques de l'enceinte crânio rachidienne. Ce test a permis d'estimer mathématiquement l'E qui illustre la réponse biomécanique du cerveau, c'est-à-dire l'adaptation du cerveau à un changement de volume du LCS. Dans cette étude, il a été démontré une association positive entre l'E et la fragilité. La relation entre l'E et l'IF s'illustre par deux points. Le premier point met en évidence les liens potentiels entre la fragilité et le vieillissement pathologique du cerveau, comme en témoignent des associations entre la fragilité et des marqueurs de maladies neurodégénératives (38–41). De plus, il existe un concept selon lequel le vieillissement cérébral est caractérisé par une accumulation d'altérations cérébrales (100). Le deuxième point est le fait que l'E peut être interprété en tant que mesure de la vulnérabilité du cerveau aux facteurs de stress mécanique.

**Peu de paramètres biomécaniques ont été évalués en association avec la fragilité. Deux principaux paramètres ressortent de la littérature en raison de leur facilité d'évaluation : l'analyse de la marche et la pression artérielle. Dernièrement, avec la cohorte PROLIPHYC, le premier paramètre biomécanique issu d'une méthode invasive a été associée à la fragilité : le coefficient d'élastance du système nerveux central.**

# PARTIE 2 : La cohorte PROLIPHYC, un groupe de patients suspectés d'hydrocéphalie à pression normale

## 1. Réalisation de l'étude PROLIPHYC

L'étude PROLIPHYC (PROtéomique LIquidienne pour l'HYdroCephalie) est une étude transversale monocentrique non interventionnelle. Cette étude a été financée par un PHRCI (Projet Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional), déposé le 15 novembre 2009. Le protocole de l'étude a été validé le 7 juin 2012 par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, aujourd'hui connu sous le nom d'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)) après l'obtention d'un avis favorable du CPP (Comité de Protection des Personnes).

L'investigateur principal de cette étude est le Dr. Eric SCHMIDT, neurochirurgien dans le service de Neurochirurgie de l'hôpital Purpan à Toulouse. Le promoteur de cette étude est le CHU de Toulouse. La période d'inclusion s'est étendue sur 31 mois, du 7 mars 2013 au 1<sup>er</sup> octobre 2015.

L'étude inclut 100 patients suspectés d'HPN. L'HPN est une affection neurologique rare, causée par une accumulation excessive de LCS dans les ventricules du cerveau. L'HPN associe une dilatation ventriculaire à une triade clinique (101) :

- Troubles de la marche
- Incontinence urinaire
- Altération cognitive

### 1.1. Critères d'inclusion des patients

Trois critères ont été établis pour l'inclusion des patients :

- Tout patient présentant un trouble de la marche et/ou une altération cognitive et/ou une incontinence urinaire associée à une dilatation ventriculaire, chez qui le diagnostic d'HPN est évoqué
- Agé de 18 ans ou plus
- Signature du consentement par le patient

### 1.2. Critères de non inclusion des patients

Six critères standards et deux critères thérapeutiques ont été établis pour la non inclusion des patients.

Les critères standards sont :

- Refus du patient
- Avis défavorable suite à l'examen médical préalable à l'étude
- Antécédent de maladie psychiatrique
- Sujet non affilié à un régime de sécurité sociale ou équivalente
- Personnes protégées, sous sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle
- Femme enceinte ou allaitante

Les critères thérapeutiques sont :

- Contre-indication à la réalisation d'une ponction lombaire : troubles de l'hémostase primaire ou secondaire de la coagulation, malformation rachidienne sévère (congénitale ou acquise)
- Contre-indication à la réalisation d'une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)

### **1.3. Recrutement**

100 patients ont été recrutés en fonction de leur tableau clinique lors des consultations de Neurologie, de Gériatrie du CHU de Toulouse et dans les Centres Hospitaliers Généraux de la Région puis adressés au CHU de Toulouse. Le recrutement et l'inclusion dans l'étude ont été réalisés dans le service de Neurochirurgie sous la direction de l'investigateur principal.

### **1.4. But de l'étude**

Le but de l'étude est de réaliser une analyse multimodale des paramètres cliniques (différents scores cliniques) et paracliniques (test de perfusion, IRM, biologiques, traitement médicamenteux).

### **1.5. Protocole de recherche**

Tout patient suspecté d'HPN bénéficie dans le cadre du bilan standard d'une étude de l'hydrodynamique cérébrale, d'une analyse de l'équilibre, d'un bilan neuropsychologique, d'une analyse de la marche et d'une IRM. Le projet d'étude vise à compléter le bilan par l'analyse biologique avec une collection de paramètres plasmatiques et du LCS (Figure 10). En fonction du bilan réalisé, les patients requérant la mise en place d'une dérivation ventriculaire ont été opérés.

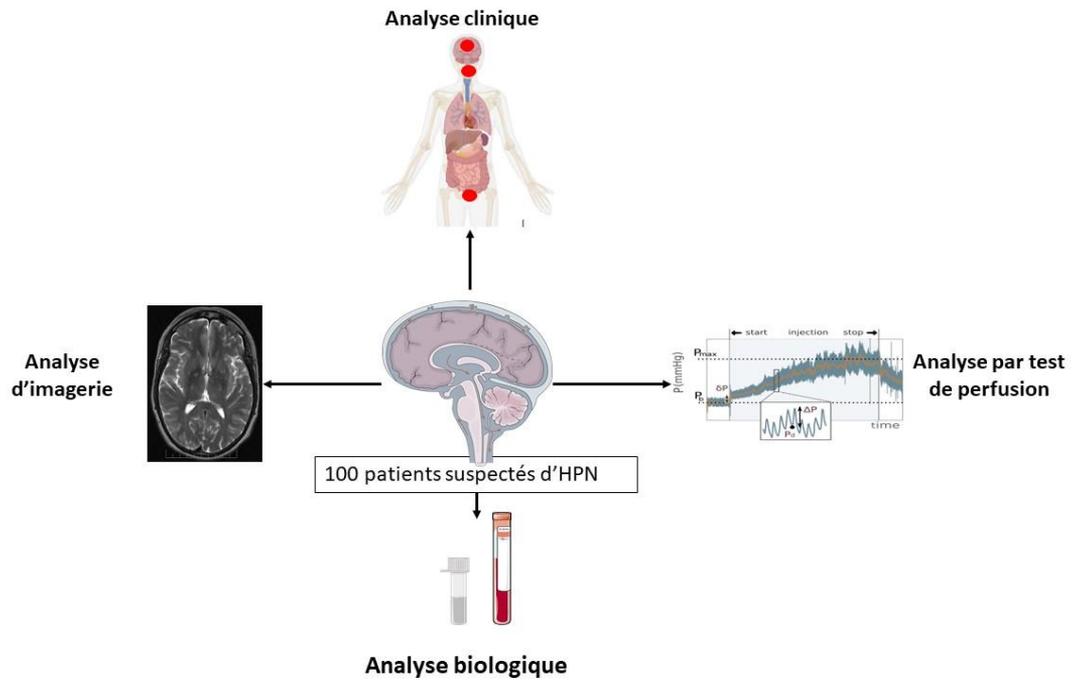


Figure 10 : Analyses réalisées dans l'étude PROLIPHYC

La cohorte PROLIPHYC est composée de 100 patients suspects d'hydrocéphalie à pression normale, une maladie caractérisée par une accumulation excessive de liquide cébrospinal au niveau du cerveau. Le but de cette étude est l'analyse multimodale des données.

## **2. Analyses cliniques**

### **2.1. Interrogatoire du patient**

Le patient est interrogé sur sa consommation actuelle en tabac et en alcool. Deux réponses sont possibles, soit une présence, soit une absence de consommation.

Au niveau des comorbidités, le patient est interrogé sur la présence de deux facteurs de risque cardiovasculaires : le diabète et l'HTA.

### **2.2. Examen clinique**

Lors d'un examen clinique réalisé pendant la visite d'inclusion, le patient est mesuré et pesé. Grâce à ces mesures, un indice de masse corporelle (IMC) est calculé.

### **2.3. Analyse gériatrique**

L'analyse clinique du profil gériatrique des patients se fait par la réalisation du score SEGA (Short Emergency Geriatric Assessment). Ce score a une valeur maximale de 26 points. Le score prend en compte des paramètres divers tels que l'âge, les médicaments, les comorbidités ou encore la prise autonome des repas. Le patient est considéré comme relevant de la gériatrie si la valeur obtenue est supérieure à 12.

### **2.4. Etude de l'équilibre et de la marche**

Les troubles de la marche dans l'HPN sont une diminution du pas et de la vitesse de marche et un élargissement du polygone de sustentation.

L'étude quantifiée de l'équilibre statique et dynamique est réalisée par posturographie à l'aide de la plateforme SATEL, une plateforme de force et non servocommandée. Par l'intermédiaire de jauges de contraintes, elle enregistre les déplacements du centre de pression des pieds du sujet debout sur la plateforme. Les paramètres mesurés pour l'équilibre statique sont : la surface d'équilibration, la longueur du parcours d'équilibration et la projection moyenne du centre de pression des pieds selon les axes X et Y. L'équilibre dynamique est étudié grâce à une analyse spectrale des courbes, il est possible de déduire les stratégies d'équilibration du sujet et de déterminer le dysfonctionnement d'une ou plusieurs boucles de régulation (voie oculo-vestibulo-spinale, cervelet, formation réticulée, proprioception).

L'analyse de la marche est réalisée à l'aide du locomètre, appareillage qui permet d'enregistrer le déplacement longitudinal de chaque pied au cours d'un épisode de marche de six à dix mètres.

### **2.5. Analyse des mouvements anormaux**

Il existe parfois d'authentiques signes de la série extra pyramidale dans l'HPN. La composante extra pyramidale est évaluée grâce à l'échelle UPDRS, échelle mise au point pour évaluer les

symptômes de la maladie de Parkinson, un des principaux diagnostics différentiels de l'HPN. L'échelle UPDRS comporte quatre parties : les expériences non motrices de la vie quotidienne, les expériences motrices de la vie quotidienne, l'examen moteur et les complications motrices (102). Pour chaque paramètre, une valeur entre 0 (absence de déficit) et 4 (déficit sévère) est attribuée.

## **2.6. Etude de la fonction alimentaire**

L'alimentation est évaluée par un auto-questionnaire validé : Mini Nutritional Assessment (MNA). Ce questionnaire est composé d'un dépistage de six questions (perte d'appétit, perte de poids, motricité, stress, neuropsychologie, IMC) et d'une évaluation globale de la diversité alimentaire. Le score est compté sur 30 points. Un score supérieur ou égal à 24 indique un statut nutritionnel normal, entre 17 et 23.5 un risque de malnutrition et inférieur à 17, un état de malnutrition.

## **2.7. Etude de la fonction urinaire**

L'IPSS (International Prostatic Symptom Score) permet d'évaluer les troubles urinaires. L'IPSS est constitué de sept questions cotées de 0 à 5 sur les difficultés mictionnelles et d'une question sur la qualité de vie. Le total des sept items donne le score des symptômes prostatiques en termes de sévérité, de 0 à 7 peu symptomatique, de 8 à 19 modérément symptomatique et de 20 à 35 symptômes sévères.

# **3. Analyses d'imagerie**

## **3.1. Imagerie cérébrale par résonance magnétique**

L'IRM est l'outil de référence en neuro-imagerie pour étudier la dilatation ventriculaire, la résorption trans épendymaire, les anomalies de la substance blanche, l'atrophie cérébrale et la dynamique du LCS. La mise en évidence de la dilatation ventriculaire permet de suspecter un diagnostic d'HPN chez un patient, en complément des signes cliniques.

L'IRM est aussi utilisée avec une technique FLAIR (FLuid Attenuated Inversion Recovery). Cette technique correspond à une séquence d'inversion bien adaptée à l'imagerie du cerveau, dans laquelle le signal du LCS est supprimé. Elle permet d'améliorer la détection des lésions de la substance blanche (ramollissements, processus de démyélinisation, ...). A partir de cette image associée à une technique de FLAIR, le score de Fazekas peut être déduit. Il correspond à la quantification de la gravité des lésions de la substance blanche. Ce score est codé en 0, 1, 2 ou 3. 0 correspond à une absence de substance blanche et 3 correspond à de grandes zones de confluences.

## **3.2. Imagerie dopaminergique par DaTSCAN**

Le DaTSCAN® est un neurotraceur radiomarqué permettant de visualiser et d'étudier *in vivo* la fonction dopaminergique présynaptique en tomoscintigraphie d'émission

monophotonique. L'imagerie dopaminergique par DatSCAN® permet la détection de perte de terminaisons neuronales dopaminergiques fonctionnelles du striatum.

## 4. Analyse par test de perfusion

Le test de perfusion est effectué par l'investigateur principal selon une procédure standardisée (99) (Figure 11). Il sert à analyser l'hydrodynamique cérébrale. La procédure se déroule en plusieurs étapes :

- Installation du patient : position de décubitus latéral gauche avec un rachis aussi horizontal que possible.
- Mise en place de la ponction lombaire :
  - o Anesthésie locale à la lidocaïne au niveau du point de ponction situé au niveau de l'espace inter-épineux L4-L5 ou L5-S1
  - o Mise en place d'une aiguille 20G et d'une tubulure, connectées à une seringue de 60 ml remplie de sérum salé isotonique et à un transducteur de pression
- Test de perfusion en cinq phases :
  - o Etat basal : mesure de la Pression Intracrânienne (PIC) au repos
  - o Infusion à débit constant (1.5 ml/min) de sérum physiologique avec augmentation de la PIC
  - o Stabilisation de la PIC en plateau : à ce niveau de pression, le débit de sérum injecté est égal au débit de LCS réabsorbé par les granulations
  - o Arrêt de l'infusion de sérum physiologique : la PIC décroît
  - o Retour à un état de PIC stable qui est différent de l'état basal initial

A partir du test de perfusion, deux paramètres sont calculés : l'E et la résistance à l'écoulement du LCS (R0). E caractérise la réponse biomécanique du SNC et mesure sa capacité d'adaptation à un changement de volume. Il dépend de la structure du cerveau et de l'élasticité des tissus du SNC. Ce coefficient peut donc être interprété comme une mesure de vulnérabilité du cerveau aux contraintes mécaniques. Une augmentation de E entraîne un risque plus élevé de pics de PIC excessifs, connus pour induire des lésions cérébrales.

R0 permet de quantifier la dynamique du LCS. Elle permet aussi de déterminer la capacité de l'organisme à absorber un volume de LCS. Ce paramètre est utilisé comme test diagnostique de l'HPN. La mesure de la PIC correspond à la mesure de la pression hydrostatique du LCS au bout de l'aiguille de la ponction lombaire. En mesurant la PIC à l'état basal, la PIC en plateau et connaissant le débit de perfusion (1.5 ml/min), on peut calculer R0 en mmHg/ml/min. L'équation permettant de calculer R0 à partir de la PIC est  $R0 = (P_{max} - \delta P - P_b) / I_f$  où  $\delta P$  est un artefact dû à la résistance à l'aiguille,  $P_{max}$  est la pression maximale observée,  $P_b$  est la pression moyenne et  $I_f$  est l'indice de pression-volume (103). L'E est déduit à partir de l'équation suivante :  $E = \ln(\alpha + 1) / \delta V$ , avec  $\alpha$  le coefficient de la pente et  $\delta V$  le changement de volume sanguin.

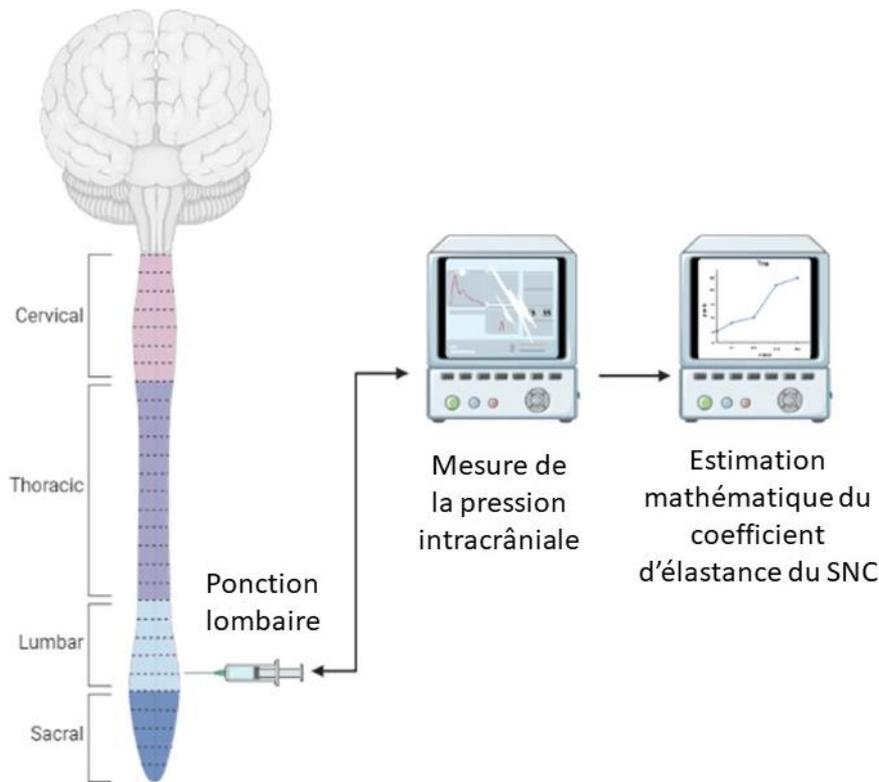


Figure 11 : Principe du test de perfusion

## 5. Analyses biologiques

Deux prélèvements de liquide biologique ont été effectués : un prélèvement sanguin et un prélèvement du LCS.

Le prélèvement sanguin a permis de doser différents paramètres répartis en bilan biologique :

- Bilan lipidique : triglycérides, cholestérol total, cholestérol HDL, cholestérol Very Low Density Lipoprotein (VLDL), cholestérol LDL, apolipoprotéine A1, apolipoprotéine B
- Bilan métabolique : cobalamines, Hcy, folates
- Bilan inflammatoire : CRP
- Bilan des électrolytes : sodium
- Bilan rénal : urée, créatinine
- Bilan glucidique : HbA1c

Le prélèvement du LCS a permis de doser différents paramètres utilisés pour le bilan de la maladie d'Alzheimer :

- Protéine TAU
- A $\beta$  1-42

## 6. Traitement médicamenteux

Lors de la visite d'inclusion, le traitement médicamenteux a été récupéré. Le patient s'est présenté soit avec ses ordonnances, soit avec des courriers rédigés par des médecins spécialistes ou le médecin traitant.

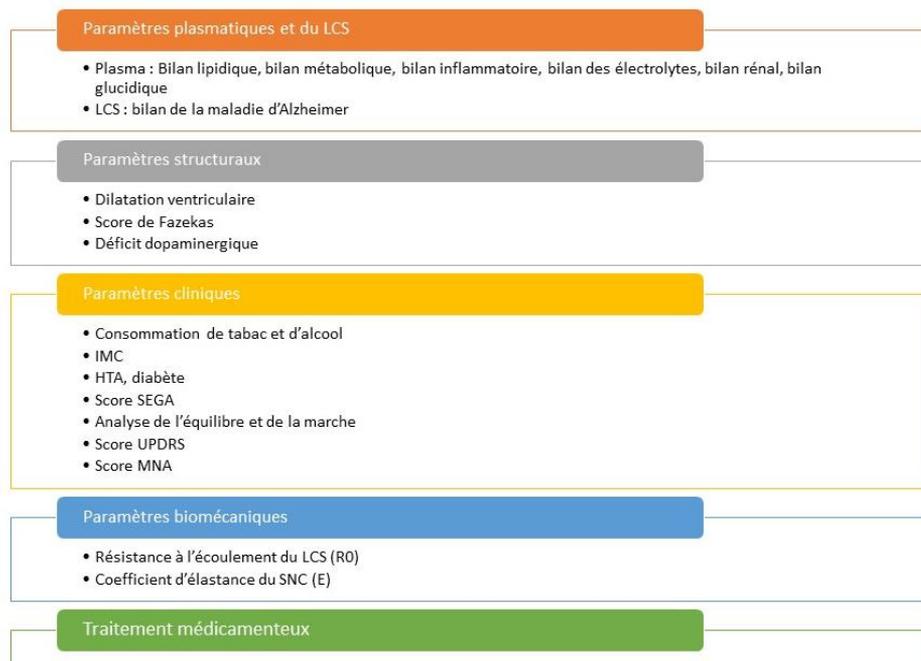


Figure 12 : Paramètres mesurés et estimés dans l'étude PROLIPHYC

**Dans la cohorte PROLIPHYC, plusieurs analyses ont été réalisées : compte rendu du traitement médicamenteux, analyses cliniques, analyse d'imagerie, test de perfusion et analyses biologiques. Ces analyses ont conduit à une diversité de paramètres décrits dans la figure 12.**

## 7. Constitution du score de fragilité

La fragilité a été quantifiée à l'aide d'un IF basé sur l'approche de l'accumulation des déficits définie par Rockwood et Mitniski (14,104). Ce score se base sur l'hypothèse que la variabilité et les trajectoires des résultats de santé chez les personnes ayant le même âge chronologique soient fortement liées à l'accumulation de déficits de santé au cours de leur vie (14). L'IF a été défini comme le rapport, allant de 0 (pas fragile) à 1 (très fragile), entre le nombre de déficits de santé présentés par l'individu et le nombre total de déficits considérés. Tout déficit suit plusieurs conditions (14) :

- Association négative avec l'état de santé du patient
- Prévalence qui doit augmenter avec l'âge chronologique
- Saturation du déficit à un âge ni trop précoce ni trop tardif, c'est-à-dire qu'il doit être présent chez 1 à 80% de la population étudiée
- Valeurs disponibles pour au moins 95% de la population étudiée

Les conditions associées à cet IF ont été complétées (104) :

- Score multidimensionnel afin de couvrir plusieurs organes et systèmes
- Inclusion de variables sur les comorbidités mais aussi de variables liées à l'état fonctionnel ou à des conditions non-nosologiques
- Inclusion d'au moins 30 déficits

Le score utilisé dans notre étude a été construit à partir des analyses cliniques et paracliniques réalisées pendant l'inclusion des patients. Au total, 40 variables ont été sélectionnées pour mesurer les déficits suivants (1) le fonctionnement exécutif, (2) l'humeur et la cognition, (3) la démarche, (4) la rigidité et l'agilité des extrémités, (5) les dosages sanguins des marqueurs liés à la fonction rénale, à la fonction métabolique et aux conditions inflammatoires qui revêtent une importance particulière chez les personnes âgées (105), (6) les symptômes urinaires, (7) la nutrition et (8) les antécédents comprenant la prise de médicaments et la présence d'une HTA ou de diabète. Le tableau 1 présente les variables et les seuils de l'état déficitaire (Tableau 1).

Les patients présentant plus de 10% de données manquantes sur les 40 déficits de santé considérés ont été exclus.

**Tableau 1** : Variables utilisées pour la construction de l'indice de fragilité

Numéro	Paramètres	Conditions du déficit
Fonctions exécutives		
1	Dépendance pour l'habillage	Score de l'item UPDRS <sup>a</sup> ≥ 2
2	Dépendance pour l'hygiène	
3	Ecriture	
4	Parole	
5	Se tourner dans le lit	

6	Mastication et déglutition	
7	Passe-temps favoris et autres activités	
Humeur et cognition		
8	Altération cognitive	Score de l'item UPDRS <sup>a</sup> ≥ 2
9	Humeur dépressive	Score de l'item SEGA <sup>b</sup> > 1
10	Apathie	Score de l'item UPDRS <sup>a</sup> ≥ 2
11	Santé perçue	Score de l'item SEGA <sup>b</sup> > 1
12	Problèmes de sommeil	Score de l'item UPDRS <sup>a</sup> ≥ 2
13	Etat anxieux	
Démarche		
14	Marche et équilibre	Score de l'item UPDRS <sup>a</sup> ≥ 2
15	Tremblement	
16	Posture	
17	Sortir du lit, d'une voiture, d'un siège profond	
Rigidité et agilité des extrémités		
18	Tapotement des mains	Score de l'item UPDRS <sup>a</sup> > 2 gauche + droite
19	Tapotement des orteils	
20	Rigidité des extrémités supérieures	
21	Rigidité des extrémités inférieures	
22	Mouvement des mains	
23	Agilité des jambes	
Dosage sanguin		
24	Taux sanguin d'urée	< 2.9 mM ou > 8.2 mM
25	Taux sanguin de créatinine	Formule de Cockcroft-Gault < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
26	Taux sanguin de CRP	> 3 mg/L
27	Taux sanguin de triglycéride	> 2.25 mM
28	Hémoglobine glyquée	> 5.7%
29	Taux sanguins de cobalamines	< 300 pg/mL
30	Natrémie	< 136 mM ou > 142 mM
Symptômes urinaires		
31	Besoin d'uriner toutes les 2 heures	IPSS <sup>c</sup> item ≥ 2
32	Lever nocturne pour uriner	
33	Fuites d'urines	
34	Sensation de vessie non vidée	
Nutrition		
35	Indice de masse corporelle	< 18.5 ou > 25
36	Perte d'appétit	MNA <sup>d</sup> ≤ 2
37	Perte de poids	MNA <sup>d</sup> ≤ 2
Comorbidités et traitements		
38	Polymédication	Plus de quatre médicaments
39	Hypertension artérielle	Présent

40	Diabète	Présent
----	---------	---------

<sup>a</sup>UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale / <sup>b</sup>SEGA: short emergency geriatric assessment / <sup>c</sup>IPSS: International Prostate Score Symptom / <sup>d</sup>MNA: Mini Nutritional Assessment

## 8. Caractérisation clinique de la cohorte

La cohorte est composée de 100 patients âgés de 52 à 92 ans, dont 46 femmes et 54 hommes. Afin de caractériser plus en détails les patients âgés, la présence de facteurs de risque de plusieurs maladies neurodégénératives a aussi été analysée.

### 8.1. Facteur de risque d'HPN

Le facteur de risque d'HPN est évalué par le paramètre R0, calculé grâce au test de perfusion. Quand le R0 est supérieur à 12 mmHg/ml/min, le patient est considéré comme à risque d'HPN (103). Dans la cohorte, 57% des patients ont un risque d'HPN.

### 8.2. Facteur de risque de maladie d'Alzheimer

Le facteur de risque de maladie d'Alzheimer est évalué par le rapport du taux de la protéine TAU dans le LCS sur le taux du peptide A $\beta$  1-42. Quand le rapport est supérieur à 0.215, le patient est considéré comme à risque de maladie d'Alzheimer (106). Dans la cohorte, 75% des patients ont un risque de maladie d'Alzheimer.

### 8.3. Facteur de risque de maladie de Parkinson

Le facteur de risque de maladie de Parkinson est évalué par la déficience de la dopamine présynaptique, imagerie dopaminergique par DaTSCAN<sup>®</sup> examinée par un expert neurologique. Quand l'imagerie montre une déficience dopaminergique, le patient est considéré comme à risque de maladie de Parkinson. Dans la cohorte, 25% des patients ont un risque de maladie de Parkinson.

### 8.4. Facteur de risque de démence vasculaire

Le facteur de risque de démence vasculaire est évalué par le score Fazekas à partir des images IRM en technique FLAIR. Quand le score est supérieur ou égal au grade 2, le patient est considéré comme à risque de démence vasculaire (107). Dans la cohorte, 62% des patients ont un risque de démence vasculaire.

## 8.5. Répartition de la population dans la cohorte PROLIPHYC

La répartition de la cohorte est non spécifique d'une des maladies neurodégénératives (Figure 13). Il est donc intéressant de considérer notre cohorte comme un seul et même groupe de personnes âgées.

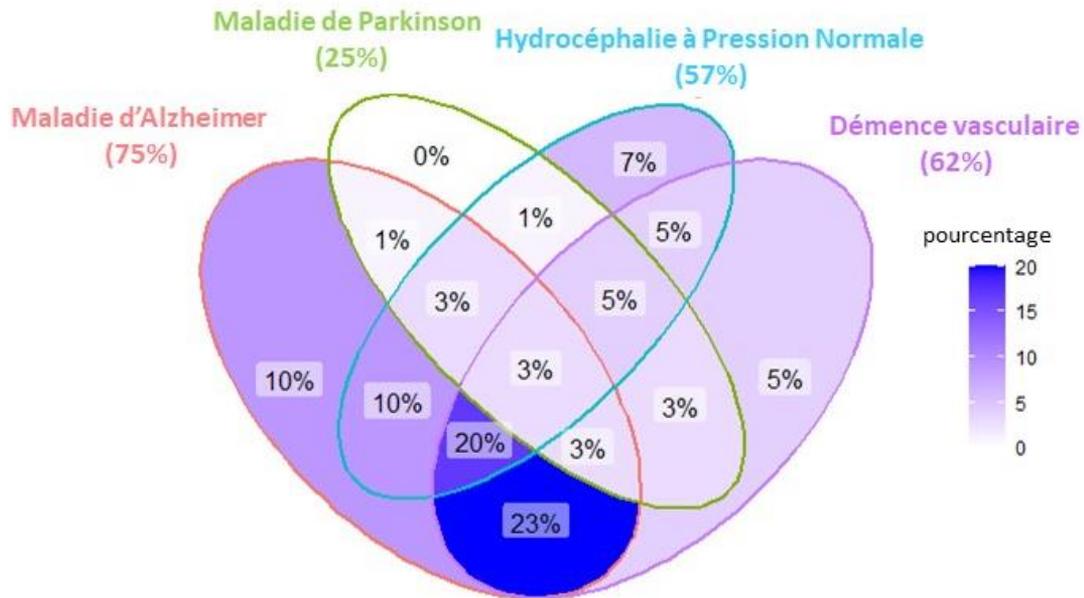


Figure 13 : Répartition de la population, représentée par un diagramme de Venn.

A partir des données obtenues, un indice de fragilité basé sur l'approche de Rockwood et Mitniski a pu être conçu avec des scores allant de 0 à 1 pour chaque patient. Les patients ont aussi été caractérisés selon les facteurs de risque de maladies neurodégénératives : 57% sont à risque d'hydrocéphalie à pression normale, 75% à risque de maladie d'Alzheimer, 25% à risque de maladie de Parkinson et 62% à risque de démence vasculaire.

# 9. Analyse statistique des données

## 9.1. Choix des outils statistiques

La cohorte PROLIPHYC est composée de 100 patients atteints d'HPN. Aucun patient témoin n'a été intégré dans la cohorte. L'absence de deuxième groupe ne permet pas de réaliser des tests de comparaison. Dans les études de cohorte, l'outil statistique de choix est le test d'association.

Le test d'association a deux avantages dans le cas de l'étude PROLIPHYC :

- Indépendance vis-à-vis du nombre de groupes : seule la taille de l'échantillon est prise en compte pour le choix du test.
- Pas de nécessité de définir des seuils arbitraires pour des variables : par exemple, l'IF utilisé dans l'étude de PROLIPHYC ne permet pas de catégoriser les patients, seulement d'avoir un reflet de leur fragilité.

Cette thèse a mis en jeu la réalisation de tests d'association qui vont être décrits par la suite (Figure 14). Deux types d'association ont été utilisés, des tests d'association sur des variables quantitatives et sur des variables qualitatives. Tous les tests ont été réalisés sur le logiciel Rstudio (version 4.0.2.).

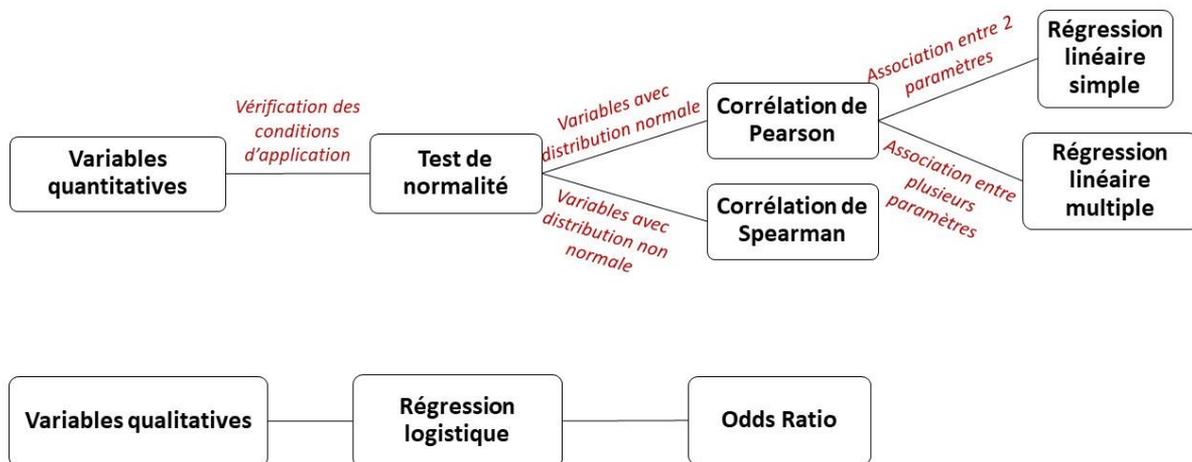


Figure 14 : Organisation des analyses statistiques

## 9.2. Variables quantitatives

Les variables quantitatives sont composées de valeurs numériques, aussi appelées variables continues. A partir des variables quantitatives, deux types de tests sont possibles : les analyses univariées et multivariées.

### 9.2.1. Analyse univariée

Les analyses univariées consistent en une analyse statistique de la relation entre une variable à expliquer et une variable explicative. Selon les conditions d'application remplies, deux possibilités sont à considérer :

- Test non paramétrique : corrélation de Spearman

- Test paramétrique : corrélation de Pearson

Un test paramétrique est un test pour lequel on fait une hypothèse paramétrique sur la loi des données sous l'hypothèse nulle  $H_0$ . Les hypothèses du test concernent les paramètres de cette loi. Un test non paramétrique est un test ne nécessitant pas d'hypothèse sur la loi des données. On considère que les tests paramétriques sont plus puissants que les tests non paramétriques, un test paramétrique sera plus apte à aboutir à un rejet de l'hypothèse statistique. Cette puissance augmentée s'accompagne de conditions d'applications plus nombreuses chez les tests paramétriques.

#### 9.2.1.1. Corrélation de Pearson

Le test de corrélation de Pearson est un test paramétrique mesurant une régression linéaire simple. Il décrit le lien entre deux variables quantitatives par une fonction affine telle que  $y = \beta_0 + \beta_1 x + \varepsilon$ ,  $\beta_0$  est l'ordonnée à l'origine,  $\beta_1$  est le coefficient directeur de la droite et  $\varepsilon$  la valeur résiduelle qui résume l'information de la variable à expliquer  $y$  non décrite par la variable explicative  $x$ . La variable  $x$  est considérée comme la cause et la variable  $y$  comme la réponse. Les conditions d'application sont :

- Régression linéaire entre  $X$  et  $Y$  (fonction de type affine)
- Distributions de deux variables normales et de variance constante

Plusieurs mesures d'association décrivent le test de corrélation de Pearson :

- $R$  est le coefficient de corrélation linéaire de Pearson. Il se situe entre -1 et 1. Il est égal à 1 dans le cas où la variable  $y$  est définie par une fonction affine croissante de la variable  $x$ , à -1 dans le cas où la variable est définie par une fonction affine et décroissante. Les valeurs intermédiaires renseignent sur le degré de dépendance linéaire entre les deux variables.
- $R^2$  est le coefficient de détermination linéaire de Pearson. Il mesure le pourcentage de la variance de la variable  $y$  expliqué par la variance de la variable  $x$ . Il se situe entre 0 et 1. Plus il est proche de 1, plus la régression linéaire est en adéquation avec les données collectées. Si un  $R^2$  vaut 1, cela signifie que l'équation de la droite de régression est capable de déterminer 100% de la distribution des points de la variable  $y$ .
- $\beta$ -estimate est le coefficient directeur de la fonction affine représentant la relation entre les deux variables. Le coefficient bêta se situe entre  $-\infty$  et  $\infty$ . Plus le  $\beta$  est élevé (en valeur absolue), plus la valeur  $y$  est sensible aux variabilités de la valeur  $x$ .

#### 9.2.1.2. Corrélation de Spearman

Le test de corrélation de Spearman est un test non-paramétrique. Ce test décrit le lien entre deux variables quantitatives par une fonction monotone, c'est-à-dire une fonction croissante ou décroissante. On utilise ce test dans le cas de variables ordinales, discrètes ou qui ne suivent pas une loi normale.

La seule condition d'application du test est l'absence d'ex-aequo dans les deux variables.

Le paramètre de mesure d'association est rho. Rho permet de détecter des tendances monotones. Il se situe entre -1 et 1. Lorsque la tendance est affine, il se comporte de façon similaire au coefficient de Pearson. En revanche, il sera plus élevé que la corrélation de Pearson si la tendance est monotone mais non affine. Plus la tendance monotone est marquée, plus la valeur du coefficient est proche de 1 ou -1. De façon similaire au coefficient de Pearson, le coefficient de Spearman aura une valeur positive lorsque la tendance est croissante et négative lorsqu'elle est décroissante.

### **9.3. Analyse multivariée**

#### **9.3.1. Régression linéaire multiple**

Le test de régression linéaire multiple est une méthode de régression mathématique étendant la régression linéaire simple. Il permet de décrire les variations d'une variable à expliquer associée aux variations de plusieurs variables explicatives. La régression linéaire multiple est définie par la fonction suivante :  $y = \beta_0 + \sum \beta_n x_n + \varepsilon$ ,  $\beta_0$  est l'ordonnée à l'origine,  $\beta$  est le coefficient directeur de la droite,  $\varepsilon$  la valeur résiduelle qui résume l'information de la variable à expliquer  $y$  non décrite par la variable explicative  $x$  et  $n$  le nombre de variables explicatives. Les conditions d'application sont :

- La régression est linéaire entre la variable à expliquer et chaque variable explicative
- Les distributions des variables sont normales et de variance constante
- Les variables explicatives sont indépendantes entre elles

Plusieurs mesures d'association décrivent la régression linéaire multiple :

- $R^2$  est le coefficient de détermination linéaire de Pearson, tel que défini dans la partie sur la corrélation de Pearson
- $R^2$  ajusté est le coefficient de détermination ajusté. Il définit le pourcentage de la variance de la variable  $y$  expliqué par la variance des variables explicatives. La définition est la même que pour le  $R^2$ . Cependant il existe une différence majeure au niveau de l'estimation mathématique : le coefficient de détermination ajusté pénalise l'inclusion de variables. Plus il y a de variables dans le modèle, plus il y aura une différence importante entre le  $R^2$  et le  $R^2$  ajusté.

### **9.4. Variables qualitatives**

Les variables qualitatives sont des variables dont le nombre de valeurs possibles est limité. Ces valeurs sont appelées modalités. Dans la cohorte PROLIPHYC, seul des variables binaires ont été analysées. Une variable binaire est une variable qualitative qui n'a que deux modalités possibles : 0 et 1.

#### 9.4.1. Régression logistique

La régression logistique est un modèle de régression binomiale. Elle permet d'expliquer au mieux une variable dépendante binaire par une ou des variables indépendantes quelconques, qu'elles soient quantitatives ou qualitatives de type catégorielle.

L'association est mesurée par l'OR. L'OR est une mesure statistique exprimant le degré de dépendance entre une variable dépendante et une variable indépendante. L'OR se situe entre 0 et  $\infty$ . Un OR de 1 correspond à l'absence d'effet. En cas d'effet bénéfique, l'OR est inférieur à 1 et en cas d'effet délétère il est supérieur à 1. Plus l'OR est éloigné de 1, plus l'effet est important.

## 10. Premiers résultats de l'étude PROLIPHYC

Des premières analyses ont été réalisées sur les données biomécaniques des patients de la cohorte (99). Avec l'estimation mathématique de l'E, l'objectif de l'étude a été d'explorer le potentiel de l'approche biomécanique pour mieux caractériser les processus spécifiques partagés par le vieillissement pathologique du cerveau et la fragilité. Pour cela, l'hypothèse suivante a été émise : y a-t-il une association possible entre la réponse biomécanique du SNC et la fragilité des patients âgés présentant des pathologies neurodégénératives ?

Différents tests ont été réalisés, des tests de corrélation de Pearson afin d'analyser les associations simples et des tests de régression multiple afin d'analyser les associations multiples. Les résultats sont les suivants :

- Une association significative ( $r = 0.32$ ,  $p = 0.014$ ) entre l'E et l'IF,
- Une association entre l'E et l'IF indépendante de l'âge ( $r = 0.067$ ,  $p = 0.61$ ),
- Un IF prédit à 24% ( $R^2$ ) par l'E ( $p = 0.012$ ) et l'âge ( $p < 0.01$ ). Dans cette régression linéaire multiple, le sexe ( $p = 0.68$ ) et le R0 ( $p = 0.43$ ) sont des paramètres non significatifs.

Ces résultats démontrent pour la première fois que l'altération de la réponse biomécanique du SNC est associée à des déficits de santé globaux chez les personnes âgées qui subissent un vieillissement cérébral pathologique. Dans ce contexte, l'association entre l'E et l'IF peut être interprétée comme une caractéristique du vieillissement pathologique du cerveau, qui n'est pas spécifique à une maladie neurodégénérative en particulier. Une abondante littérature confirme ce lien en soutenant l'idée que la fragilité est associée au vieillissement cérébral pathologique (99).

Les analyses statistiques sont composées des tests d'association que cela soit sur des variables qualitatives ou quantitatives. A partir des analyses statistiques, les premiers résultats obtenus sont une corrélation significative entre le coefficient d'élastance du système nerveux central et l'indice de fragilité. Cette association est indépendante de l'âge.

# PARTIE 3 : L'homocystéine, un acide aminé associé à de nombreuses pathologies chroniques

## 1. Problématique

Nous cherchons à savoir s'il existe une corrélation biologique qui pourrait être liée à la fois à la fragilité et à la réponse biomécanique de patients suspectés de NPH et présentant de multiples risques de pathologies neurodégénératives.

Pour cela, nous avons sélectionné différents paramètres biologiques pertinents parmi les analyses biologiques du plasma et du LCS. Nous en avons retenu quinze :

- Bilan rénal : Cl Cr, créatinine plasmatique, urée, acide urique
- Bilan métabolique : cobalamines, folates
- Bilan lipidique : triglycérides, apolipoprotéine A1, apolipoprotéine B, cholestérol VLDL, cholestérol LDL, cholestérol HDL, cholestérol total
- Bilan inflammatoire : Hcy, CRP

Les différents objectifs de cette étude sont :

- Identifier le ou les paramètres associés statistiquement à l'IF et l'E
- Analyser la dépendance du ou des paramètres vis-à-vis des comorbidités, des facteurs de risque et du mode de vie
- Construire un modèle de prédiction biologique du ou des paramètres vis-à-vis des autres paramètres biologiques

## 2. Article

Original Article

# Association Between Homocysteine, Frailty and Biomechanical Response of the CNS in NPH-Suspected Patients

Sophie Guillotin, MSc,<sup>1,2</sup> Alexandra Vallet, PhD,<sup>3</sup> Sylvie Lorthois, PhD,<sup>4</sup> Philippe Cestac, PharmD, PhD,<sup>1</sup> Eric Schmidt, MD, PhD,<sup>5,6</sup> and Nicolas Delcourt, PharmD, PhD<sup>2,5,\*</sup> 

<sup>1</sup>Center for Epidemiology and Research in POPulation health (CERPOP), University of Toulouse, Toulouse, France. <sup>2</sup>Poison Control Center, Toulouse-Purpan University Hospital, Toulouse, France. <sup>3</sup>Department of Mathematics, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, University of Oslo, Oslo, Norway. <sup>4</sup>Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse (IMFT), University of Toulouse, CNRS, Toulouse, France. <sup>5</sup>Toulouse NeuroImaging Center (ToNIC), University of Toulouse, INSERM, UPS, Toulouse, France. <sup>6</sup>Department of Neurosurgery, Toulouse-Purpan University Hospital, Toulouse, France.

\*Address correspondence to: Nicolas Delcourt, PharmD, PhD, Centre antipoison et de toxicovigilance, Pavillon Louis Lareng, CHU Purpan – TSA 40031, 31059 Toulouse, France. E-mail: [delcourt.n@chu-toulouse.fr](mailto:delcourt.n@chu-toulouse.fr)

Received: September 21, 2021; Editorial Decision Date: March 16, 2022

**Decision Editor:** David Le Couteur, MBBS, FRACP, PhD

## Abstract

Frailty is a geriatric syndrome that combines physiological decline, disruptions of homeostatic mechanisms across multiple physiologic systems and thus, strong vulnerability to further pathological stress. Previously, we provided the first evidence that increased risk of poor health outcomes, as quantified by a frailty index (FI), is associated with an alteration of the central nervous system (CNS) biomechanical response to blood pulsatility. In this study, we explored correlation between 14 biological parameters, the CNS elastance coefficient and FI. We included 60 adults (52–92 years) suspected of normal pressure hydrocephalus and presenting with markers of multiple coexisting brain pathologies, including Parkinson disease, Alzheimer disease, and vascular dementia. We showed that the homocysteine (Hcy) level was independently and positively associated with both the FI and the CNS elastance coefficient (adjusted  $R^2$  of 10% and 6%). We also demonstrated that creatinine clearance and folate level were independently associated with Hcy level. Based on previous literature results describing the involvement of Hcy in endothelial dysfunction, glial activation, and neurodegeneration, we discuss how Hcy could contribute to the altered biomechanical response of the CNS and frailty.

**Keywords:** Aging, Biochemical parameters, Biomechanic, Brain

Frailty is a clinical syndrome characterized by a decrease of the physiological reserve capacities with failure of homeostatic mechanisms and vulnerability to stressors (1,2). Frailty is also a marker of risk for mortality and adverse events, including disabilities, falls, hospitalizations, and institutionalizations (1). Notably, age is considered as a determinant of frailty but does not alone explain this syndrome. Its clinical expression is indeed modulated by comorbidities and psychological, social, economic, and behavioral factors (3).

With regard to pathologies of the central nervous system (CNS), it is well known that frailty is associated with an increased risk of cognitive decline and dementia (4–6). Interestingly, few studies also

suggested that neurodegenerative or neurovascular changes are substrates of the frailty phenotype. Notably, it was shown that the presence of macro infarcts, Alzheimer disease (AD), Lewy body pathology, and nigral neuronal loss were associated with a more rapid progression of frailty (7). In the same manner, reduced total brain or gray matter volume and increased cortical brain infarcts could be part of the structural substrate of the frailty phenotype. Frailty is indeed associated with the presence, degree, and some specific localizations of cerebral atrophy in a population of cognitive-decline patients (8). Frailty is also associated with arterial stiffness (9), failure of homeostatic mechanisms, and vulnerability to stressors (10).

The research of circulating frailty biomarkers that reflect the physiological state of individuals and the underlying mechanisms related to homeostatic changes throughout an individual life span remains a challenge. Among them, inflammatory, nutritional, or metabolic risk markers are the most important targets due to their potential modifiable characteristics (11–18). In parallel, several pathophysiological mechanisms have been proposed to result in frailty, such as chronic, low-grade inflammation related to aging (19). Homocysteine (Hcy), known to be related to inflammation and oxidative stress, is associated with frailty but also with physical and cognitive decline (19–21), and patients with hyperhomocysteinemia (HHcy; >15  $\mu\text{mol/L}$ ) are at higher risk for a decline of both physical and cognitive functions (22).

In line with the demonstration that frailty is associated with arterial stiffness (9), we recently provided the first evidence that the frailty index (FI) is also associated with the CNS elastance coefficient (23). An increased CNS elastance coefficient induces larger intracranial pressure (ICP) rises for a given intracranial blood volume change. Such an abnormal transmission of mechanical stresses from blood to intracranial tissues at each cardiac cycle could lead to brain damage. Similar to frailty but based on the physical behavior of the CNS rather than on biomedical markers, the CNS elastance coefficient could be considered as an index reflecting a decrease in mechanical reserve capacities with failure of homeostatic mechanisms and vulnerability to stressors.

We seek for plasma parameters statistically correlated to both FI and the CNS elastance coefficient in an observational cohort of patients suspected of normal pressure hydrocephalus (NPH) and presenting markers of multiple coexisting pathologies, including AD, Parkinson disease (PD), and vascular dementia. We integrated several plasma parameters divided into biological profiles: renal profile, metabolic profile, lipid profile, and inflammatory markers. These plasma parameters made it possible to describe the body as a whole by integrating risk factors related to frailty, vascular, and cognitive risks. Then, based on previous results from the literature, we discussed several hypothesis underlying Hcy-based molecular mechanisms by which increased CNS elastance coefficient at the macroscopic scale could possibly contribute to frailty.

## Method

### Study Design and Participants

One hundred patients suspected of NPH (46 women and 54 men aged 52–92 years) were prospectively included in the PROLYPHIC cohort between 2013 and 2015 at Toulouse University Hospital. The suspicion of NPH was based on established guidelines, that is, the presence of (a) clinical symptoms of gait or balance disturbance, cognitive impairment, or urinary disorders, (b) neuroimaging evidence of ventriculomegaly (ie, Evans Index > 0.3), and (c) narrow callosal angle, temporal horn enlargement, or periventricular signal changes (24). The study was approved by the competent authority and registered at ClinicalTrials.gov under no NCT02016352. The local ethics committee approved the study. All patients gave their written informed consent.

### Clinical Characterization of the Population

NPH is an important differential diagnosis of neurodegenerative diseases (25). It is important to define these different diseases within our cohort. The increased risk of AD was examined based on the ratio between cerebrospinal fluid (CSF) tau and amyloid-beta 42

(A $\beta$ 42) peptides using a cutoff of 0.215 (26). Presynaptic dopamine deficiency, which is a characteristic of PD, was examined visually by an expert neurologist using [123I]FP-CIT DATSPECT. The presence of white matter lesions, which is a characteristic of increased risk of vascular dementia, was ascertained on FLAIR MRI images using the Fazekas scale with a cutoff of  $\geq$  grade 2 (27). Finally, abnormal CSF dynamics were quantified via the CSF outflow resistance  $R_0$  (28) derived from the lumbar infusion test (23). A threshold of  $R_0 > 12$  mmHg/mL/min was chosen as a marker of altered CSF dynamics and increased risk of NPH. Indeed, the symptoms mentioned earlier are not specific to NPH and may be associated with other neurodegenerative diseases. That is why the infusion test is recommended in the clinical practice in order to characterize CSF dynamic alterations by a quantitative measurement of the resistance to CSF outflow  $R_0$ .

Although the above in vivo markers do not, by themselves, corroborate the clinical diagnosis of neurodegenerative diseases, they do flag an increased risk of having or developing them. For each marker, the prevalence of patients at risk was calculated only in patients with available data.

### Data Collection

Comorbidities and lifestyles were recorded using a registration questionnaire for admission: tobacco, alcohol, diabetes mellitus, high blood pressure, and dyslipidemia as qualitative variables. Questioning about alcohol and tobacco consumption were based on the current use. Lipid profile with very low density lipoprotein (VLDL), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), Apolipoprotein A1 and B, triglycerids, and total cholesterol, inflammatory profile with C reactive protein (CRP) and Hcy, renal profile with creatinine, uric acid, blood urea nitrogen, and metabolic profile with cobalamin and folates were measured by the hospital laboratory according to routine procedures. The creatinine clearance was estimated with the Cockcroft-Gault equation.

### Frailty Assessment

Frailty was quantified by means of a FI based on the deficit accumulation approach, which has been widely validated across many settings and populations (29,30). The FI was defined as the ratio, ranging from 0 (not frail) to 1 (very frail), between the number of health deficits presented by the individual and the total number of deficits considered. A total of 40 variables were selected to measure the deficits in (a) executive functioning, (b) mentation, behavior, and mood, (c) gait, (d) rigidity and agility of extremities, (e) blood laboratory tests of markers related to kidney function, metabolic function, and inflammatory conditions, which are of particular importance in adults over 50 years old (31), (f) urinary symptoms, (g) nutrition, and (h) history including medication intake and the presence of previously diagnosed hypertension or diabetes mellitus. **Supplementary Table 1** presents the variables and thresholds for deficit status. Following the guidelines (29) for creating a FI, we did not include variables that had more than 5% missing data and less than 1% of participants meeting criteria for the deficit. Patients presenting more than 10% of missing data on the 40 health deficits considered were excluded.

### CNS Mechanical Response Assessment

Infusion tests were performed in patients according to standard infusion test protocol (32). Lumbar CSF pressure, a surrogate marker of ICP, was measured; then a constant rate lumbar saline

injection was performed in order to gauge CNS mechanical properties. Patients also underwent phase contrast magnetic resonance imaging (PCMRI; see later) in order to gauge intracranial fluid dynamics. The biomechanical response of the CNS was characterized by the CNS elastance coefficient inferred in vivo from PCMRI and ICP monitoring during lumbar infusion test. This latter parameter characterizes the biomechanical response of the CNS to stress and measures its ability to adapt to a change of volume. It results from a complex interplay between the global stiffness of the brain parenchyma (homogeneous to a Young modulus  $E$  [Pa]), and the volume  $V$  (ml) of the compressible volumes within the CNS, and dimensionally scales as  $E/(V \cdot p)$ , where  $p$  is still to be identified but must be homogeneous to a pressure or stress (Pa; for details (23)).

### PCMRI Protocol and Image Analysis

The 2D PCMRI was used as a noninvasive technique to quantify intracranial blood flows as reported elsewhere (33). Patients who could not undergo PCMRI were excluded from the study. All other participants were imaged in a 3.0 T magnetic resonance (MR) scanner (Philips Achieva, Philips, Best, The Netherlands) with a commercial 32-channel head coil. Retrospective cardiac-gated PCMRI sequences were performed with a plethysmograph set on the participant's finger to synchronize the acquired images with the participant's heartbeat. The selected segment was perpendicular to the intracranial internal carotids, basilar artery, straight sinus, and sagittal sinus vessels. The acquisitions were made with an encoding velocity of 80 cm/s and 32 time points were sampled for each cardiac cycle. Preprocessing steps, including velocity aliasing correction, noise reduction, and vessel segmentation, were performed by a person blinded to the biomechanical data and using the dedicated Flow Analysis software, version 2018-12-12. Data identified by an independent reviewer as nonreliable due to poor image or segmentation quality were excluded from the study. The instantaneous intracranial arterial flow  $Qa(t)$  was defined as the sum of blood flows in the intracranial internal carotid and basilar arteries. The instantaneous intracranial sinus flow  $Qs(t)$  was defined as the sum of blood flows in the straight and sagittal sinuses. It was assumed that during the whole cardiac cycle, the blood volume entering the cranial cavity through arteries was equal to the blood volume exiting it through veins. However, the straight and sagittal sinuses are not the only exit routes for blood. A correction factor was therefore defined to take the undetected blood volume exiting the cranial cavity into account:  $acorr = \int t0Qa(t)dt / \int t0Qs(t)dt$ , where  $T$  is the cardiac cycle period. The total instantaneous venous flow was then estimated as  $Qv(t) = acorrQs(t)$ . The instantaneous blood volume change was  $V(t) = \int t0Qa(t)dt - \int t0Qv(t)dt$ . The maximal blood volume change was defined as  $\Delta V = \max\{V(t)\}t \in [0, T] - \min\{V(t)\}t \in [0, T]$ .

### Statistical Analysis

Descriptive analysis of quantitative parameters was performed with mean  $\pm$  standard deviation (SD) and qualitative parameters with percentage.

The associations between quantitative independent and dependent variables were assessed by univariate and multivariate linear regressions. In univariate regression analysis, the associations were evaluated and any independent variate that displayed  $p$  value  $< .05$  in a given univariate analysis model was considered as a potential independent variable. In multivariate regression analysis, the independent variable selection was based on the preliminary univariate analysis. Three models were tested with Hcy as the

dependent variable. For each model and its variables,  $\beta$ -estimate, regression coefficients, adjusted regression coefficients, and  $p$  values were reported. Multicollinearity was checked using the variance inflation factor.

The associations between qualitative independent variables and Hcy as the dependent variable were assessed by logistic regressions. To illustrate the logistic correlation, a forest plot was built from odds ratio.

To ascertain normality, continuous variables were inspected through histograms and Lilliefors tests.

Statistical analyses were performed using R version 4.0.2.

## Results

### Clinical and Biochemical Characteristics of the Study Population

After careful evaluation, 40 patients were excluded from the initial cohort of 100 patients, for low quality of PCMRI data, FI reliability criterion, or missing data (23). This resulted in a final analytical sample of 60 patients, with statistical characteristics of demographic variables, FI, and biomechanical parameters (Table 1). Concerning markers of neurodegenerative pathologies, 57% of patients had abnormal CSF dynamics and increased risk of NPH, 75% had increased risk of AD, 25% (of 53 patients) had increased risk of PD, and 62% (of 53 patients) had increased risk of vascular dementia. In addition, among 52 patients without missing markers, 4% presented no risks of any of the 4 diseases considered, 19% presented risks of 1 disease, 38% presented risks of 2 diseases, 35% presented risks of 3 diseases, and 4% presented risks of the 4 diseases (data not shown). In this cohort, there were 48.3% of women. Concerning environmental factors, among the patients, 24.6% and 26.3%, respectively smoked and drunk alcohol. Regarding vascular risk factors, 43.3% were hypertensive, 28.3% diabetic, and 28.3% had dyslipidemia. The CSF outflow resistance  $R_0$  was observed to be higher than average due to the specific cohort suspected of NPH. For the metabolism profile, folates and cobalamins levels were in normal ranges. Despite the prevalence of dyslipidemia, the mean of different parameters in the lipid profile were in the norms. Moreover, the renal profile is relatively conserved for this cohort with multiple comorbidities. Finally, the inflammatory markers were also in normal ranges.

### Hcy Plasma Level Is Independently Associated With FI, the CNS Elastance Coefficient and Age

Table 2 displays univariate regression analysis between all measured biochemical parameters and 2 factors, the CNS elastance coefficient and FI. CRP, Hcy, and folates were associated with FI ( $p$  value  $< .05$ ; Table 2). Hcy, LDL, total cholesterol, and apolipoprotein B were associated with the CNS elastance coefficient ( $p < .05$ ). Among all measured biochemical parameters, Hcy plasma level was the sole to be correlated with both the CNS elastance coefficient (adjusted  $R^2$  6% and  $p$  value  $< .05$ ) and FI (adjusted  $R^2$  12% and  $p$  value  $< .05$ ). These associations are represented in Figure 1, where an increase in Hcy is associated with an increase in both the CNS elastance coefficient and FI. An increase in Hcy is also associated with an increase in age (adjusted  $R^2$  23% and  $p$  value  $< .001$ ).

### Hcy Plasma Level Is Not Associated With Comorbidities and Lifestyles

The association between Hcy plasma level with qualitative lifestyle parameters and comorbidities was measured by logistic regression

Table 1. Characteristics of Participants

	Quantitative Parameters			Qualitative Parameters		
	Parameter (unit)	Mean (Standard Deviation)	Normal Range	Parameter	% Score = 1	Score
Clinical features	Age (years)	74.22 (6.58)	—	Sex	48.3	0: man/1: woman
Biochemical parameters	Frailty index	0.324 (0.142)	—	Tobacco	24.6	0: no/1: yes
	Creatinine clearance (mL/min)	75.93 (25.38)	(90–140)	Alcohol	26.3	0: no/1: yes
	Plasmatic creatinine (μM)	77.83 (20.91)	(60–115) M/(45–105) W	High blood pressure	43.3	0: no/1: yes
	Blood urea nitrogen (mM)	6.85 (2.59)	(2.5–7.5)	Diabetes mellitus	28.3	0: no/1: yes
	Uric acid (μM)	313.03 (10.21)	(180–420) M/(150–360) W	Dyslipidemia	28.3	0: no/1: yes
	Apolipoprotein A1 (g/L)	1.42 (0.34)	(1.1–2) M/(1.2–2.22) W	Alzheimer disease	75	0: no/1: yes
	Apolipoprotein B (g/L)	0.96 (0.22)	(0.55–1.35) M/(0.55–1.25) W	Parkinson disease	25	0: no/1: yes
	Very low density lipoprotein (mM)	0.61 (0.26)	(0.1–1.7)	Vascular dementia	62	0: no/1: yes
	Low density lipoprotein (mM)	2.83 (0.92)	<4.1	Normal pressure hydrocephalus	57	0: no/1: yes
	High density lipoprotein (mM)	1.43 (0.51)	>1.0			
	Total cholesterol (mM)	4.87 (1.04)	(4.1–5.2)			
	Triglycerides (mM)	1.37 (0.64)	(0.4–1.7)			
	Plasmatic homocysteine (μM)	13.61 (5)	<15			
	C reactive protein (mg/L)	3.01 (3.77)	<5			
Biomechanical parameters	Cobalamins (pg/mL)	402.02 (163.81)	(200–900)			
	Folates (ng/mL)	8.6 (12.87)	(5–15)			
	CNS elastance coefficient (1/mL)	0.511 (0.129)	—			
	CSF outflow resistance (R0; mmHg/mL/min)	14.92 (7.73)	—			

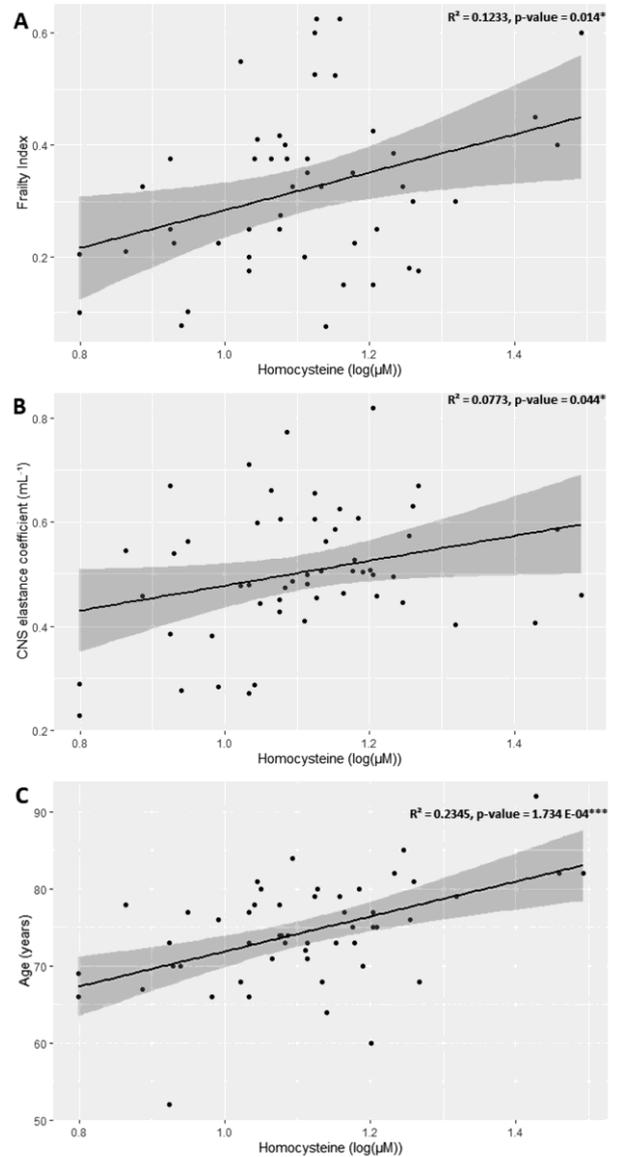
Notes: CNS = central nervous system; CSF = cerebrospinal fluid; M = man; W = woman. Continuous variables were presented with mean, standard deviation, and normal range and categorical data were presented as the percentage of deficit.

**Table 2.** Biochemical Parameters Associated With the CNS Elastance Coefficient and Frailty Index

	CNS Elastance Coefficient		Frailty Index	
	$R^2$	Adjusted $R^2$	$R^2$	Adjusted $R^2$
Renal profile				
Creatinine clearance	0.013	-0.049	0.012	-6.59E-03
Plasmatic creatinine	1.33E-03	-0.016	4.07E-03	-0.015
Blood urea nitrogen	2.60E-03	-0.015	0.024	5.55E-03
Uric acid Triglycerides	0.026	0.010	0.030	0.012
Lipid profile				
Apolipoprotein A1	0.089	-8.32E-03	3.03E-03	-0.016
Apolipoprotein B	7.26E-05	-0.017	4.55E-03	-0.014
Very low density lipoprotein (VLDL)Low	0.070	0.053	2.76E-03	-0.016
density lipoprotein (LDL)	0.011	-6.41E-03	4.03E-03	-0.015
High density lipoprotein (HDL)Total	0.127	0.111	0.010	-8.38E-03
cholesterol	0.011	-5.96E-03	0.030	0.012
Metabolism profile				
Cobalamins	0.106	0.091	0.025	6.30E-03
Folates	5.62E-03	-0.012	0.045	0.026
Inflammatory markers				
Homocysteine	4.12E-03	-0.019	0.104	0.081
C reactive protein	0.077	0.059	0.123	0.104
			$p$ Value	
				.423
				.644
				.259
				.205
				.690
				.625
				.703
				.645
				.461
				.204
				.252
				.131
				.040*
				.014*

Notes: CNS = central nervous system. Parameters associated were described by Pearson univariate correlation with  $R^2$ , adjusted  $R^2$ , and  $p$  value.

\*  $p$  value < .05.



**Figure 1.** (A) Linear relations between FI and homocysteine ( $R^2 = 0.1233$ ;  $p$  value = .014\*), between (B) the CNS elastance coefficient and homocysteine ( $R^2 = 0.0773$ ;  $p$  value = .044\*) and (C) between age and homocysteine ( $R^2 = 0.2345$ ;  $p$  value = 1.734 E-04\*\*\*).  $R^2$  and  $p$  value lead to describe the Pearson univariate regression analysis. Linear regressions (black lines) and 95% confidence intervals (gray bands) are indicated. Homocysteine level is expressed in logarithmic form to respect the normality condition. CNS = central nervous system; FI = frailty index.  $p$  Value < .05: \*;  $p$  value < .01: \*\*;  $p$  value < .001: \*\*\*.

analysis (Supplementary Figure 1). In this cohort of patients with NPH, Hcy plasma level was not different between males and females (odds ratio [OR] = 0.989; 95% confidence interval [CI]: 0.881–1.105). Moreover, with the high frequency of cardiovascular risk factors in this cohort, links between high blood pressure (OR = 0.888; 95% CI: 0.755–1.01), diabetes mellitus (OR = 0.96; 95% CI: 0.831–1.082), and presence of dyslipidemia (OR = 0.968; 95% CI: 0.835–1.094) with Hcy plasma level were measured and no link was found. Concerning lifestyles with alcohol (OR = 1.057; 95% CI: 0.928–1.2) and tobacco (OR = 1.091; 95% CI: 0.965–1.246), Hcy plasma level

was also independent of these 2 features. Finally, the Hcy plasma level was also independent on comorbidity risks, including increased risk of AD (OR = 1.11; 95% CI: 0.961–1.34), of PD (OR = 1.08; 95% CI: 0.936–1.246), of vascular dementia (OR = 1; 95% CI: 0.891–1.132), and of NPH (OR = 0.971; 95% CI: 0.866–1.088). Moreover, [Supplementary Table 2](#) displays the univariate regression analysis between  $R_0$  with CRP, FI, and the CNS elastance coefficient. No linear correlation was measured with  $R_0$  ( $p$  value > .05). No parameters depend on  $R_0$  despite the patients' suspicion of NPH. We checked that the main confounder related to our NPH suspected population,  $R_0$ , is not such a confounder variable.

### Hcy Plasma Level Is Independently Associated With Creatinine Clearance and Folate

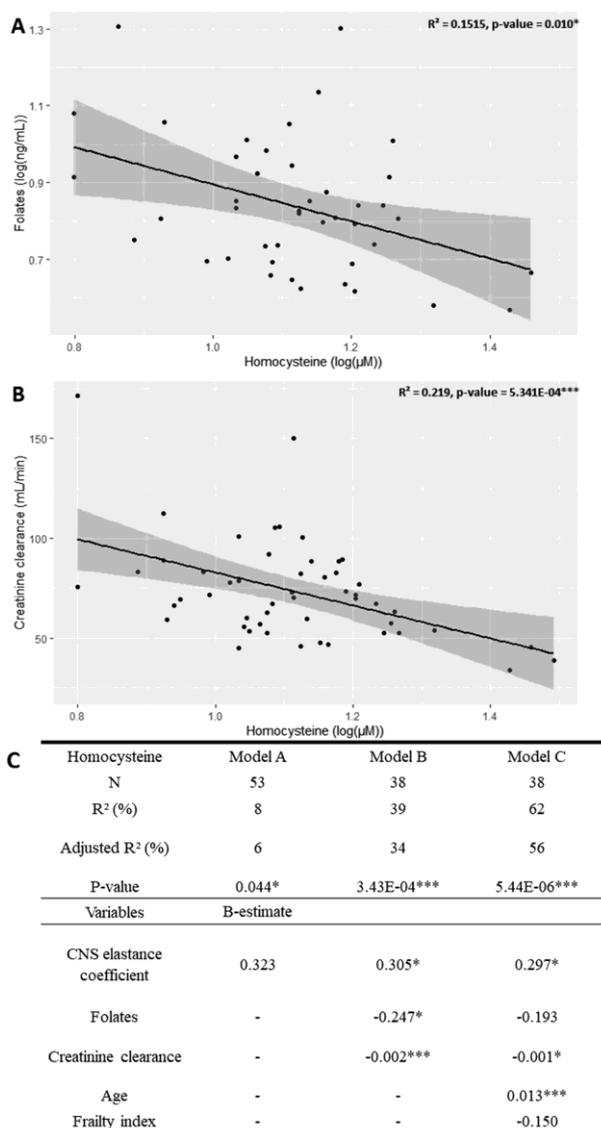
Associations between Hcy plasma level and plasmatic biochemical parameters were measured by Pearson univariate linear regression ([Supplementary Tables 3 and 4](#)). Concerning the serum lipid profile, no correlation was found ( $p$  value > .05). For the metabolic profile, our data showed a link between folate level ( $p$  value < .05) and Hcy plasma level contrary to cobalamin level ( $p$  value > .05). In the renal profile, only creatinine clearance was correlated with homocysteine plasma level ( $p$  value < .001). Finally, for the inflammatory profile, Hcy and CRP were not associated ( $p$  value > .05). Then, only folates levels ([Figure 2A](#)) and creatinine clearance ([Figure 2B](#)) were associated with Hcy plasma level. As shown in [Figure 2C](#), 3 models of multivariate regression analysis were performed from the significant biochemical parameters in [Figure 2A](#) and [2B](#), the biomechanical response and the clinical response. The model A associated Hcy plasma level with the CNS elastance coefficient ( $p$  value < .05). The model B added on top of the folates and the creatinine clearance ( $p$  value < .001). Finally, the model C added on top the age and the FI. The model C was the most representative model of the variability of Hcy ( $p$  value < .001), with an adjusted  $R^2$  of 56%.

### Discussion

Our cohort is a convenient model of pathological brain aging with a wide range of degrees of frailty, suitable to assess biomechanical and biological parameters. Indeed, the NPH suspicion provides access to various parameters (CSF sample, ICP measure, PCMRI, ...), especially in relation to neurodegenerative diseases. Moreover, with 43% of patients having an unconfirmed diagnosis of NPH, we are in the context of nonspecific disease cohort. This fact is reinforced by the lack of correlation between  $R_0$  and all parameters tested.

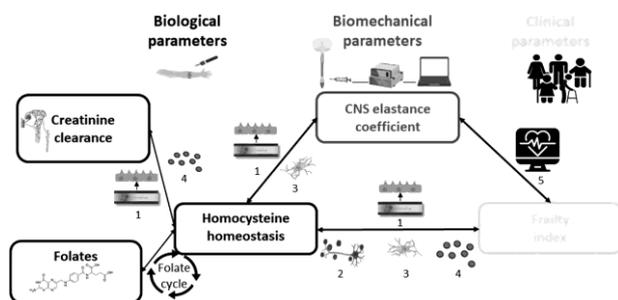
Here, we took a step back and focused on a potential biological parameter that might link frailty and CNS biomechanics in a group of patients presenting markers of multiple coexisting pathologies and suspected of NPH. Among the various biochemical parameters tested, Hcy was the sole parameter independently associated with both FI and biomechanical response of the CNS. Thus, our data suggest that the importance of Hcy may be a parameter involved in the shift from robust brain aging to pathological brain aging ([Figure 3](#)).

The first part of our work aimed to identify a potential plasma parameter associated with frailty. Among all the tested plasmatic biological parameters, we showed that FI is associated with Hcy, folates, and CRP ([Table 2](#)). Our data are in concordance with the general view that clinical frailty is associated with inflammation ([17](#)), as suggested from previous cross-sectional studies ([19,21](#)) and meta-analysis ([34,35](#)). Among inflammatory parameters, CRP, hsCRP, interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were



**Figure 2.** Correlation between homocysteine plasma level and biochemical, clinical and CNS biomechanical parameters. (A) Hcy plasma level is associated with folates ( $R^2 = 0.1515$ ;  $p$  value = .010\*) and (B) creatinine clearance ( $R^2 = 0.219$ ;  $p$  value = 5.341E-04\*\*\*). Linear regressions (black lines) and 95% confidence intervals (gray bands) are indicated. Homocysteine and folates are expressed in logarithmic form to respect the normality condition. Associated biochemical factors with homocysteine plasma level in the Pearson univariate and multivariate regression analysis with B-estimate (C). Model A is composed by the CNS elastance coefficient. Model B is composed by the CNS elastance coefficient, folates, and creatinine clearance. Model C is composed by the CNS elastance coefficient, folates, creatinine clearance, age, and frailty index. CNS = central nervous system; Hcy = homocysteine.  $p$ Value < .05: \*;  $p$  value < .01: \*\*;  $p$  value < .001: \*\*\*.

shown to be significantly higher in frail participants. Nevertheless, a recent study including 1 394 adults aged 70 years and older showed that Hcy and CRP levels were not able to predict frailty for a period of 5 years, in an adjusted model ([18](#)), and several studies observed different results on a possible correlation between CRP and frailty ([11,13](#)). Differences in study designs, such as the use of different frailty scores or techniques to measure parameters, the recruitment of only men or women or differences in participants' ages, might



**Figure 3.** Known associations between molecular and cellular roles of homocysteine and their interplay with the biomechanical response of the central nervous system (CNS) and frailty index (1) vascular inflammation/endothelial dysfunction; (2) neurotoxicity; (3) glial activation; (4) endoplasmic reticulum/oxidative stress; (5) blood pulsatility; ↔ correlation.

explain these differences. Thus, further investigations would be needed to complete these latter studies in terms of biomarkers such as interleukins.

Then, we showed that impaired creatinine clearance, a marker of renal dysfunction, and folate are independently associated with Hcy. Concerning the association with folates, these results are in accordance with previous literature showing that a lack of folate can lead to HHcy (36) and may be related to cognitive impairment (37). Deficiencies in vitamin B12 and folates are nutritional deficiencies that contribute to variations in Hcy metabolism, as these molecules are involved in the *de novo* synthesis of the methionine methyl group. Interestingly, it was demonstrated that folate and vitamin B12 supplementation reduces the level of Hcy in the serum of patients with mild cognitive impairment and improve cognitive function (38). Moreover, we found that Hcy is independently associated with creatinine clearance. These results are of interest as HHcy has been recognized to be associated with chronic kidney disease (39). It was also recently demonstrated that Hcy is positively and independently associated with serum creatinine levels in male patients with hypertension (40). Interestingly, a recent meta-analysis confirmed that frail individuals had higher plasmatic creatinine levels than robust individuals (35).

Finally, we aimed to determine whether some biochemical parameters measured in plasma could be associated with the CNS elastance coefficient. In a recent work, we found a significant association between the CNS elastance coefficient and FI (23). Noteworthy, Phillip et al. already suggested that aging was not only accompanied by major biochemical changes, but also biomechanical alterations, including increased stiffness, at macroscopic and microscopic length scales (41). Consistently, as illustrated in Table 2, we showed that the CNS elastance coefficient is associated with biochemical parameters, including Hcy, LDL-cholesterol, total-cholesterol, and apolipoprotein B, but not CRP. Thus, we demonstrated that Hcy is independently associated with both FI and CNS biomechanics, as quantified by the CNS elastance coefficient.

Then, by integrating all the biochemical and biomechanical parameters, we proposed a representative model of the variability of Hcy (adjusted  $R^2$  56%) that is composed of the CNS elastance coefficient, age, FI, creatinine clearance, and folate level (Figure 2C). Interestingly, this model does not include CRP, a parameter that is only associated with FI in our cohort. These results suggest that whereas low-grade inflammation could be associated with frailty, only Hcy seems to be linked with both renal and brain disorders.

While these correlations are not sufficient to prove a causal relationship between Hcy, FI, and the CNS elastance coefficient, they nevertheless raise the question of the possible underlying pathways biological plausibility by which Hcy could result in increased vulnerability of these organs. In the brain, Hcy is linked to neurodegeneration, notably by modulating PP2A activity and tau phosphorylation, and to neuroinflammation by inducing inflammatory cytokine such as TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  (42,43). The neurotoxicity of Hcy was also shown to be mediated by the NMDA and metabotropic glutamate receptors (44–46). It is also well known as a cardiovascular risk factor, in particular involved in kidney microvascular dysfunction.

It can thus be hypothesized that Hcy induces damage of small blood vessels. Thus, high Hcy levels are now studied as a possible contributing factor to microvascular dysfunction and cerebral small vessel disease (43) by modulating inflammation, oxidative stress, immune activation, and endothelial dysfunctions (43,47,48). Notably, HHcy was well described to induce oxidative damage by ROS accumulation (43). Indeed, longer HHcy exposure induces a downregulation of endothelial nitric oxide synthase, leading to the decrease in L-citrulline and nitrite formation, and then to oxidative damages (49). Another mechanism that contributes to vascular inflammation mediated by Hcy concerns the homocysteinylation process (50). N-homocysteinylation is a post-translational modification that alters protein structure, function, causes protein aggregation, as well as protein misfolding, and induces apoptosis (50). Interestingly, it was also shown that treatment of microvascular endothelial cells derived from mouse brains with Hcy leads to the decrease of growth factor such as VEGF, FGF $\alpha$ , and leptin, and increase of the matrix metalloproteinase MMP-9 (51). Finally, in this same study, by modulating  $\beta$ 1 integrin abundance at the plasma membrane, Hcy also disturbed the extracellular matrix integrity in the intimal layers around endothelial cells, and potentially their biomechanical properties.

Moreover, microvascular dysfunction is a leading cause for renal dysfunction, which may thus explain the association between Hcy level and creatinine clearance. It was indeed previously shown that impaired kidney function, as measured by decreased glomerular filtration rate, is related to subclinical markers of cerebral small vessel disease, independent of cardiovascular risk factors (52). From a biomechanical point of view, we can hypothesize that the consequences of increased Hcy described above, such as the loss of neural cells, misfolded protein aggregation, microvascular dysfunction, or vessel wall alteration could modify the mechanical properties of both the brain parenchyma and the cerebrovascular system, resulting in an increased CNS elastance coefficient (23).

All together, we hypothesize from the statistically significant results that pathological brain aging, pathological kidney aging, and frailty share common underlying biological processes, which could involve microvascular dysfunction. Consistently, CRP, which is not associated with the CNS elastance coefficient nor creatinine clearance, was not previously found to play a role neither in brain nor in renal microvascular dysfunctions.

The included patients were suspected of NPH. However, 43% of patients had normal CSF dynamics, demonstrating that about half of our population was not hydrocephalic. Moreover, 75% had increased risk of AD, 25% of PD, and 62% of vascular dementia, demonstrating that our population was wider than NPH. Hence, the associations between Hcy, FI, and the CNS elastance coefficient seems not to be specific to NPH and the other neurological diseases and makes acceptable the absence of a non-NPH control group (23,53).

Despite convincing results, the study showed some limitations. First, our study did not provide information on the relevance of our approach in the preclinical stage as all patients presented clinical symptoms. Second as the number of cases is small, it will be necessary to confirm our results in a larger cohort. Third, in the statistical study, the cross-sectional design of the study did not allow for resolving the directionality of the association between Hcy, FI, and the CNS elastance coefficient. Fourth, concerning the biochemical exploration of plasma, we did not analyze other inflammatory parameters such as IL-6 and TNF- $\alpha$ , we cannot conclude on a link between the inflammasome and the biomechanical response of CNS in NPH suspected patients. Then, further investigations are needed to argue in favor of causality according to Bradford Hill criteria (54). In conclusion, our exploratory study demonstrated that Hcy levels is positively associated with FI and the CNS elastance coefficient, providing a potential biological link between pathological brain aging and a biomechanical response of the CNS. The biological plausibility at the origin of the different correlations described above are reported (Figure 3). In a recent perspective article, Fried and Cohen raised the question of whether there is a shared biological driver of multisystem dysregulation in parallel in physical frailty (3). Our results reinforce the interest to work on the role of Hcy at the mechanistic level in order to understand whether Hcy could be one of these drivers. Notably, it will be interesting to explore how modulation of Hcy homeostasis supports a possible causality in the frailty-related increase in the CNS elastance coefficient. Future works could use global approaches such as OMICS or experimental models in order to generate comprehensive data that help to understand the biological mechanisms underlying the transition from normal to pathological aging of the brain.

## Supplementary Material

Supplementary data are available at *The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* online.

## Funding

This work was supported by a grant from the Clinical Research Hospital Program from the French Ministry of Health (PHRC 2011-A01091-40), by the Occitania Region research funding (RPBIO 2015 n°14054344), by the European Research Council under the European Union's Seventh Framework Program (FP7/2007-2013).

## Conflict of Interest

None declared.

## Acknowledgments

We would like to acknowledge Pr. Pascal Swider, Institute of Fluid Mechanics of Toulouse for helpful discussions.

## References

- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146–M156. doi:10.1093/gerona/56.3.m146
- Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752–762. doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9
- Fried LP, Cohen AA, Xue Q-L, Walston J, Bandeen-Roche K, Varadhan R. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nat Aging*. 2021;1(1):36–46. doi:10.1038/s43587-020-00017-z
- Avila-Funes JA, Carcaillon L, Helmer C, et al. Is frailty a prodromal stage of vascular dementia? Results from the three-city study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(9):1708–1712. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04142.x
- Buchman AS, Yu L, Wilson RS, et al. Brain pathology contributes to simultaneous change in physical frailty and cognition in old age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(12):1536–1544. doi:10.1093/gerona/glu117
- Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, et al. Frailty syndrome and the risk of vascular dementia: the Italian Longitudinal Study on Aging. *Alzheimers Dement*. 2013;9(2):113–122. doi:10.1016/j.jalz.2011.09.223
- Buchman AS, Yu L, Wilson RS, Schneider JA, Bennett DA. Association of brain pathology with the progression of frailty in older adults. *Neurology*. 2013;80(22):2055–2061. doi:10.1212/WNL.0b013e318294b462
- Gallucci M, Piovesan C, Di Battista ME. Associations between the frailty index and brain atrophy: the Treviso Dementia (TREDDEM) Registry. *Galimberti D. J Alzheimers Dis*. 2018;62(4):1623–1634. doi:10.3233/JAD-170938
- Orkaby AR, Lunetta KL, Sun FJ, et al. Cross-sectional association of frailty and arterial stiffness in community-dwelling older adults: the Framingham Heart Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(3):373–379. doi:10.1093/gerona/gly134
- Hale M, Shah S, Clegg A. Frailty, inequality and resilience. *Clin Med Lond Engl*. 2019;19(3):219–223. doi:10.7861/clinmedicine.19-3-219
- Gale CR, Baylis D, Cooper C, Sayer AA. Inflammatory markers and incident frailty in men and women: the English Longitudinal Study of Ageing. *AGE*. 2013;35(6):2493–2501. doi:10.1007/s11357-013-9528-9
- Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: insights into inflammation. *Longev Heal*. 2013;2(1):8. doi:10.1186/2046-2395-2-8
- Walker KA, Walston J, Gottesman RF, Kucharska-Newton A, Palta P, Windham BG. Midlife systemic inflammation is associated with frailty in later life: the ARIC study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(3):343–349. doi:10.1093/gerona/gly045
- Artaza-Artabe I, Sáez-López P, Sánchez-Hernández N, Fernández-Gutierrez N, Malafarina V. The relationship between nutrition and frailty: effects of protein intake, nutritional supplementation, Vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review. *Maturitas*. 2016;93:89–99. doi:10.1016/j.maturitas.2016.04.009
- Yannakoulia M, Ntanasi E, Anastasiou CA, Scarmeas N. Frailty and nutrition: from epidemiological and clinical evidence to potential mechanisms. *Metabolism*. 2017;68:64–76. doi:10.1016/j.metabol.2016.12.005
- Tessier A-J, Chevalier S. An update on Protein, Leucine, Omega-3 fatty acids, and Vitamin D in the prevention and treatment of sarcopenia and functional decline. *Nutrients*. 2018;10(8):1099. doi:10.3390/nu10081099
- Vatic M, von Haehling S, Ebner N. Inflammatory biomarkers of frailty. *Exp Gerontol*. 2020;133:110858. doi:10.1016/j.exger.2020.110858
- Lu W-H, de Souto Barreto P, Rolland Y, et al. Biological and neuroimaging markers as predictors of 5-year incident frailty in older adults: a secondary analysis of the MAPT study. *Newman AB, J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(11):361–369. doi:10.1093/gerona/glaa296
- Álvarez-Sánchez N, Álvarez-Ríos AI, Guerrero JM, et al. Homocysteine and C-reactive protein levels are associated with frailty in older Spaniards: the Toledo Study for Healthy Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(8):1488–1494. doi:10.1093/gerona/glz168
- Vidoni ML, Pettee Gabriel K, Luo ST, Simonsick EM, Day RS. Relationship between homocysteine and muscle strength decline: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(4):546–551. doi:10.1093/gerona/glx161
- Wong YYE, Almeida OP, McCaul KA, Yeap BB, Hankey GJ, Flicker L. Homocysteine, frailty, and all-cause mortality in older men: the health in men study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(5):590–598. doi:10.1093/gerona/gls211

22. Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B Vitamins, and cognitive impairment. *Annu Rev Nutr.* 2016;36:211–239. doi:10.1146/annurev-nutr-071715-050947
23. Vallet A, Del Campo N, Hoogendijk EO, et al. Biomechanical response of the CNS is associated with frailty in NPH-suspected patients. *J Neurol.* 2020;267(5):1389–1400. doi:10.1007/s00415-019-09689-z
24. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PML. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2005;57(suppl 3):S2-4–S2-16. doi:10.1227/01.NEU.0000168185.29659.C5
25. Skalický P, Mládek A, Vlasák A, De Lacy P, Beneš V, Bradáč O. Normal pressure hydrocephalus—an overview of pathophysiological mechanisms and diagnostic procedures. *Neurosurg Rev.* 2020;43(6):145–1464. doi:10.1007/s10143-019-01201-5
26. Mo Y, Stromswold J, Wilson K, et al. A multinational study distinguishing Alzheimer's and healthy patients using cerebrospinal fluid tau/Aβ42 cutoff with concordance to amyloid positron emission tomography imaging. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* 2017;6(1):201–209. doi:10.1016/j.dadm.2017.02.004
27. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol.* 1987;149(2):351–356. doi:10.2214/ajr.149.2.351
28. Marmarou A, Sawauchi S, Dunbar J. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *J Neurosurg.* 2005;102:987–997. doi:10.3171/jns.2005.102.6.0987
29. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008;8(1):24. doi:10.1186/1471-2318-8-24
30. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(1):17–26. doi:10.1016/j.cger.2010.08.008
31. Vásárhelyi B, Debreczeni LA. Lab test findings in the elderly. *EJIFCC* 2017;28(4):328–332.
32. Katzman R, Hussey F. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology.* 1970;20(6):534–544. doi:10.1212/wnl.20.6.534
33. Balédent O, Henry-Feugeas MC, Idy-Peretti I. Cerebrospinal fluid dynamics and relation with blood flow: a magnetic resonance study with semiautomated cerebrospinal fluid segmentation. *Invest Radiol.* 2001;36(7):368–377. doi:10.1097/00004424-200107000-00003
34. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, et al. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2016;31:1–8. doi:10.1016/j.arr.2016.08.006
35. Mailliez A, Guilbaud A, Puisieux F, Dauchet L, Boulanger E. Circulating biomarkers characterizing physical frailty: CRP, hemoglobin, albumin, 25OHD and free testosterone as best biomarkers. Results of a meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2020;139:111014. doi:10.1016/j.exger.2020.111014
36. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 2015;14(1):6. doi:10.1186/1475-2891-14-6.
37. McCaddon A, Miller JW. Assessing the association between homocysteine and cognition: reflections on Bradford Hill, meta-analyses, and causality. *Nutr Rev.* 2015;73(10):723–735. doi:10.1093/nutrit/nuv022
38. Jiang B, Yao G, Yao C, Zheng N. The effect of folate and VitB12 in the treatment of MCI patients with hyperhomocysteinemia. *J Clin Neurosci.* 2020;81:65–69. doi:10.1016/j.jocn.2020.09.043
39. Iacobazzi V, Infantino V, Castegna A, Andria G. Hyperhomocysteinemia: related genetic diseases and congenital defects, abnormal DNA methylation and newborn screening issues. *Mol Genet Metab.* 2014;113(1–2):27–33. doi:10.1016/j.ymgme.2014.07.016
40. Yang Q, Lu Y, Deng Y, Xu J, Zhang X. Homocysteine level is positively and independently associated with serum creatinine and urea nitrogen levels in old male patients with hypertension. *Sci Rep.* 2020;10(1):18050. doi:10.1038/s41598-020-75073-x
41. Phillip JM, Aifuwa I, Walston J, Wirtz D. The mechanobiology of aging. *Annu Rev Biomed Eng.* 2015;17(1):113–141. doi:10.1146/annurev-bioeng-071114-040829
42. Zhang C-E, Tian Q, Wei W, et al. Homocysteine induces tau phosphorylation by inactivating protein phosphatase 2A in rat hippocampus. *Neurobiol Aging.* 2008;29(11):1654–1665. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.04.015
43. Moretti R, Giuffrè M, Caruso P, Gazzin S, Tiribelli C. Homocysteine in neurology: a possible contributing factor to small vessel disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):2051. doi:10.3390/ijms22042051
44. Lipton SA, Kim W-K, Choi Y-B, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci.* 1997;94(11):5923–5928. doi:10.1073/pnas.94.11.5923
45. Ziemińska E, Stafiej A, Łazarewicz JW. Role of group I metabotropic glutamate receptors and NMDA receptors in homocysteine-evoked acute neurodegeneration of cultured cerebellar granule neurones. *Neurochem Int.* 2003;43(4–5):481–492. doi:10.1016/S0197-0186(03)00038-X
46. Yeganeh F, Nikbakht F, Bahmanpour S, Rastegar K, Namavar R. Neuroprotective effects of NMDA and Group I Metabotropic glutamate receptor antagonists against neurodegeneration induced by homocysteine in rat hippocampus: in vivo study. *J Mol Neurosci.* 2013;50(3):551–557. doi:10.1007/s12031-013-9996-5
47. Hainsworth AH, Yeo NE, Weekman EM, Wilcock DM. Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID). *Biochim Biophys Acta BBA—Mol Basis Dis.* 2016;1862(5):1008–1017. doi:10.1016/j.bbadis.2015.11.015
48. Nowroozpoor A, Gutterman D, Safdar B. Is microvascular dysfunction a systemic disorder with common biomarkers found in the heart, brain, and kidneys?—A scoping review. *Microvasc Res.* 2021;134:104123. doi:10.1016/j.mvr.2020.104123
49. Jiang X, Yang F, Tan H, et al. Hyperhomocysteinemia impairs endothelial function and eNOS activity via PKC activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(12):2515–2521. doi:10.1161/01.ATV.0000189559.87328.e4
50. Jakubowski H. Homocysteine modification in protein structure/function and human disease. *Physiol Rev.* 2019;99(1):555–604. doi:10.1152/physrev.00003.2018
51. Shastry S, Tyagi SC. Homocysteine induces metalloproteinase and shedding of β1 integrin in microvessel endothelial cells. *J Cell Biochem.* 2004;93(1):207–213. doi:10.1002/jcb.20137
52. Ikram MA, Vernooij MW, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Breteler MMB. Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke.* 2008;39(1):55–61. doi:10.1161/STROKEAHA.107.493494
53. Cesari M, Andrieu S, Rolland Y, Nourhashemi F, Vellas B. The cognitive impairment of frail older persons. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(9):735–737. doi:10.1007/s12603-013-0396-x
54. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58(5):295–300. doi:10.1177/003591576505800503

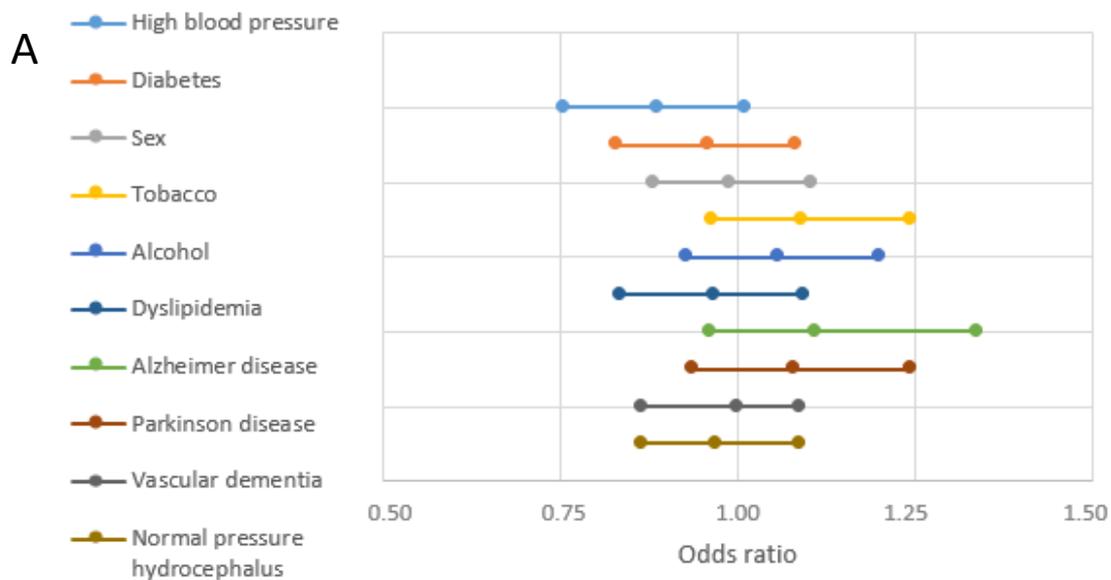
## Supplementary data

Number	Parameters	Conditions for deficit
Executives functions		
1	Dependence for dressing	UPDRS <sup>a</sup> item score $\geq 2$
2	Dependence for hygiene	
3	Handwriting	
4	Speech	
5	Transferring	
6	Chewing and swallowing	
7	Doing hobbies and other activities	
Mood and cognition		
8	Cognitive impairment	UPDRS <sup>a</sup> item score $\geq 2$
9	Depressed mood	SEGA <sup>b</sup> item $> 1$
10	Apathy	UPDRS <sup>a</sup> item score $\geq 2$
11	Self-reported health compared to others	SEGA <sup>b</sup> item $> 1$
12	Night-time sleep problems	UPDRS <sup>a</sup> item score $\geq 2$
13	Anxious mood	
Gait		
14	Walking and balance	UPDRS <sup>a</sup> item score $\geq 2$
15	Freezing	UPDRS <sup>a</sup> item score $\geq 2$
16	Gait	
17	Global spontaneity of movement	
Rigidity and agility of extremities		
18	Tapping fingers	UPDRS <sup>a</sup> item score $> 2$ left + right
19	Tapping toes	
20	Rigidity upper extremities	
21	Rigidity lower extremities	
22	Hand movements	
23	Leg agility	
Laboratory blood test		
24	Urea blood level	$< 2.9$ mM or $> 8.2$ mM
25	Creatinine blood level	Cockcroft-Gault formula $< 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
26	C-reactive protein blood level	$> 3$ mg/L
27	Triglyceride blood level	$> 2.25$ mM
28	Glycated hemoglobin	$> 5.7\%$
29	Cobalamin	$< 300$ pg/mL
30	Sodium	$< 136$ mM or $> 142$ mM
Urinary symptoms		
31	Need to urinate every 2 h	IPSS <sup>c</sup> item $\geq 2$
32	Nocturia	
33	Leakage	
34	Sensation of bladder not empty	
Nutrition		

35	Body mass index	< 18.5 or > 25
36	Loss of appetite	MNA <sup>d</sup> ≤2
37	Loss of weight	MNA <sup>d</sup> ≤2
History		
38	Drugs history	More than four drugs
39	High blood pressure	Present
40	Diabetes mellitus	Present

**Supplementary Table 1:** Variables used in the construction of the frailty index

<sup>a</sup>UPDRS: Unified Parkinson’s Disease Rating Scale / <sup>b</sup>SEGA: short emergency geriatric assessment / <sup>c</sup>IPSS: International Prostate Score Symptom / <sup>d</sup>MNA: Mini Nutritional Assessment



**B**

Variables	Odds ratio	95% CI	p-value
High blood pressure	0.888	(0.755 - 1.01)	0.106
Diabetes	0.96	(0.831 - 1.082)	0.534
Sex	0.989	(0.881 - 1.105)	0.837

Tobacco	1.091	(0.965 - 1.246)	0.161
Alcohol	1.057	(0.928 - 1.2)	0.375
Dyslipidemia	0.968	(0.835 - 1.094)	0.623
Alzheimer disease	1.110	(0.961 - 1.340)	0.213
Parkinson disease	1.080	(0.936 – 1.246)	0.276
Vascular dementia	1.000	(0.866 – 1.088)	0.606
Normal pressure hydrocephalus	0.971	(0.866 – 1.088)	0.606

**Supplementary Figure 1:** Independence of homocysteine plasma level for comorbidities and lifestyles. (A) Forrest plot of parameters illustrating the logistic regressions by the odds ratio and (B) description in the table with the quantification of the associated odds ratio, 95% confidence intervals (95%) and p-value.

p-value < 0.05: \*

	R <sup>2</sup>	Adjusted R <sup>2</sup>	p-value
CRP <sup>a</sup>	0.015	0.002	0.348
FI <sup>b</sup>	0.022	0.003	0.286
CNS <sup>c</sup> elastance coefficient	5.90E-04	-0.02	0.854

**Supplementary Table 2:** Correlation between R<sub>0</sub><sup>d</sup> with CRP, FI<sup>b</sup> and the CNS elastance coefficient. Factors were correlated by Pearson univariate regression analysis with 3 parameters: R<sup>2</sup>, adjusted R<sup>2</sup> and p-value.

p-value < 0.05: \*

<sup>a</sup>CRP: C-reactive protein

<sup>b</sup>FI: Frailty Index

<sup>c</sup>CNS: Central Nervous System

<sup>d</sup>R<sub>0</sub>: CSF outflow resistance

	<b>CRP<sup>a</sup></b>		
	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Adjusted R<sup>2</sup></b>	<b>p-value</b>
<b>Creatinine clearance</b>	0.002447	-0.01603	0.7173
<b>Folates</b>	0.003359	-0.01982	0.7053

**Supplementary Table 3:** Correlation between CRP with creatinine clearance and folates. Associated factors were described by Pearson univariate correlation with R<sup>2</sup>, adjusted R<sup>2</sup> and p-value.

p-value < 0.05 : \*

<sup>a</sup>CRP: C-reactive protein

	<b>Homocysteine</b>		
	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Adjusted R<sup>2</sup></b>	<b>P-value</b>
<b>Creatinine clearance</b>	0.219	0.203	5.34E-04***
<b>Blood urea nitrogen</b>	0.036	0.017	0.176
<b>Uric acid</b>	0.014	-0.005	0.392
<b>Triglycerides</b>	0.023	0.004	0.2783
<b>Apolipoprotein A1</b>	1.19E-04	-0.020	0.939
<b>Apolipoprotein B</b>	2.318E-06	-0.02	0.992
<b>Very Low Density Lipoprotein (VLDL)</b>	0.025	0.006	0.262
<b>Low Density Lipoprotein (LDL)</b>	0.008	-0.012	0.541
<b>High Density Lipoprotein (HDL)</b>	4.35E-05	-0.021	0.964
<b>Total cholesterol</b>	0.023	0.003	0.283
<b>Cobalamins</b>	0.055	0.035	0.102
<b>Folates</b>	0.152	0.131	0.010*
<b>C reactive protein</b>	0.019	-0.001	0.330

**Supplementary Table 4:** Correlation between homocysteine plasma level and biological parameters. Associated factors were described by Pearson univariate correlation with R<sup>2</sup>, adjusted R<sup>2</sup> and p-value.

p-value < 0.05: \* ; p-value < 0.01: \*\* ; p-value < 0.001: \*\*\*

### 3. Résultats

La cohorte PROLIPHYC est composée de 100 patients suspectés d'HPN. 40 patients ont été exclus à cause de données manquantes, soit pour l'E, soit pour l'IF. Nous allons décrire les principaux résultats de cette étude.

#### 3.1. Le taux plasmatique d'homocystéine est associé à la fois au coefficient d'élastance du système nerveux central et à l'indice de fragilité

Quinze paramètres biologiques ont été analysés en association avec l'IF et l'E. Les paramètres sont catégorisés en différents profils biologiques :

- Profil rénal : Cl Cr, créatinine plasmatique, urée, acide urique
- Profil lipidique : triglycérides, apolipoprotéine A1, apolipoprotéine B, cholestérol VLDL, cholestérol LDL, cholestérol HDL
- Profil métabolique : cobalamines, folates
- Profil inflammatoire : homocystéine, CRP

Quatre paramètres sont corrélés significativement avec l'E : l'apolipoprotéine B ( $R^2 = 0.07$  ; p-value = 0.043), le LDL ( $R^2 = 0.127$  ; p-value = 0.006), le cholestérol total ( $R^2 = 0.106$ , p-value = 0.011) et l'Hcy ( $R^2 = 0.077$ , p-value = 0.044). Trois paramètres sont associés significativement avec l'IF : les folates ( $R^2 = 0.104$ , p-value = 0.040), l'Hcy ( $R^2 = 0.123$ , p-value = 0.014) et la CRP ( $R^2 = 0.106$ , p-value = 0.015). Seule l'Hcy est associée à la fois à l'E et à l'IF.

#### 3.2. Le taux plasmatique d'homocystéine est associé à la clairance de la créatinine et aux folates

Afin de rechercher si des corrélations existent entre l'Hcy et d'autres paramètres biologiques, des tests de corrélation ont été réalisés entre l'Hcy et les treize autres paramètres biologiques précédemment testés.

L'Hcy est associée à deux paramètres biologiques : la Cl Cr ( $R^2 = 0.219$ , p-value =  $5.34 \cdot 10^{-4}$ ) et les folates ( $R^2 = 0.152$ , p-value = 0.010).

#### 3.3. Le taux plasmatique d'homocystéine n'est pas associé aux habitudes de vie et aux comorbidités des patients

L'association entre l'Hcy et les habitudes de vie et les comorbidités a été analysée par régression logistique, avec les variables à expliquer codées en tant que variables binaires (présence/absence).

L'Hcy n'est associée ni à l'HTA (OR = 0.888 ; 95%IC = 0.755 – 1.01), ni au diabète (OR = 0.96 ; 95%IC = 0.831 – 1.082), ni au genre (OR = 0.989 ; 95%IC = 0.881 – 1.105), ni à la consommation de tabac (OR = 1.091 ; IC95% = 0.965 – 1.246), ni à la consommation d'alcool (OR = 1.057 ; IC95% = 0.928 – 1.2), ni à la dyslipidémie (OR = 0.968 ; IC95% = 0.835-1.094), ni à la maladie

d'Alzheimer (OR = 1.110 ; IC95% = 0.961 – 1.340), ni à la maladie de Parkinson (OR = 1.080 ; IC95% = 0.936 – 1.246), ni à la démence vasculaire (OR = 1.000, IC95% = 0.866-1.088), ni à l'HPN (OR = 0.971 ; IC95% = 0.866 – 1.088).

### **3.4. Modèle représentatif de la variabilité de l'homocystéine**

Un modèle représentatif de la variabilité de l'Hcy a été réalisée grâce à une régression linéaire multivariée (modèle C). Ce modèle montre que 56% ( $R^2$  ajusté = 0.056, p-value =  $5.44 \cdot 10^{-6}$ ) de la variabilité du taux plasmatique de l'Hcy est expliquée par les paramètres associés significativement à l'Hcy dans les corrélations testées précédemment : E, folates, Cl Cr, âge et IF.

## **4. L'homocystéine, un acide aminé aux multiples facettes**

Nous avons montré qu'un seul paramètre biologique était à la fois associé à l'E et à l'IF : Hcy. Nous allons illustrer le lien statistique de l'Hcy entre la réponse biomécanique et le syndrome de fragilité par plusieurs hypothèses biologiques.

Par la suite, nous allons d'abord décrire l'Hcy et son rôle dans l'organisme. Ensuite, nous reviendrons sur chaque association statistique entre l'Hcy et les autres paramètres. Enfin, nous analyserons comment il est possible de corriger les variations d'Hcy afin de prévenir les effets observés sur la fragilité et l'élastance des vaisseaux. Nous nous appuyerons sur différents exemples thérapeutiques décrits dans la littérature.

### **4.1. Définition de l'homocystéine**

L'Hcy est un acide aminé non protéinogène soufré (Figure 15). Elle a été découverte dans les années 30 par DuVignaud et Butz, suite à la transméthylation de la méthionine, un acide aminé essentiel (108,109). A cette période, aucun rôle biologique ne lui était attribué. Ce n'est seulement qu'à partir des années 60 qu'une augmentation de l'Hcy a été associée à diverses maladies, notamment cardiovasculaires (109).

Dans l'organisme, la majorité de l'Hcy plasmatique totale (99%) est oxydée, soit sous forme de disulfure, soit liée à des molécules, 80 à 90% à des protéines (S-liées ou N-liées) et 10 à 20% à la cystéine (110).

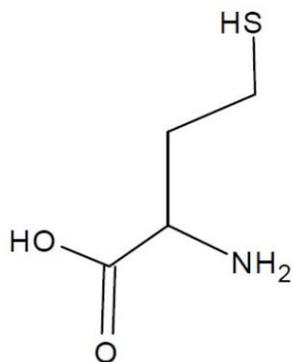


Figure 15 : Structure chimique de l'homocystéine

## 4.2. Métabolisme de l'homocystéine

### 4.2.1. Cycle de métabolisation

Le métabolisme de l'Hcy est complexe (Figure 16). Il implique deux voies de métabolisation : la reméthylation et la transsulfuration (111). La reméthylation est le processus qui requiert un groupement méthyle pour la conversion de l'Hcy en méthionine. La reméthylation peut se faire de deux façons, de façon dépendante ou indépendante du cycle des folates. La reméthylation de l'Hcy dépendante du cycle des folates est catalysée par la méthionine synthase (MS) en présence du cofacteur, la vitamine B12. Cette réaction enzymatique est possible grâce à la catalyse du 5-méthyl tétrahydrofolate (5-MTHF) qui est un donneur de méthyle. La reméthylation indépendante du cycle des folates est réalisée par l'action de la betaine-homocysteine methyltransferase (BHMT). Cette enzyme métabolise aussi la bétaine en diméthylglycine. La bétaine est le donneur de méthyle nécessaire pour l'étape de reméthylation de l'Hcy en méthionine.

La transméthylation est le processus inverse qui permet de convertir la méthionine en Hcy. Elle nécessite trois étapes, catalysées par trois enzymes différentes : la S-adenosyl-L-méthionine (SAM) synthétase, la méthyltransférase (MT) et la S-adenosyl-L-homocystéine (SAH) hydrolase.

Contrairement à la méthylation, la transsulfuration est une réaction irréversible. Elle permet de dégrader l'Hcy en cystéine. Elle implique la formation intermédiaire de cystathionine catalysée par la cystathionine  $\beta$ -synthase (CBS) en présence d'un cofacteur, la vitamine B6. La cystathionine est ensuite hydrolysée par la cystathionine  $\gamma$ -lyase (CL), en présence aussi de vitamine B6, pour former la cystéine et l' $\alpha$ -cétobutyrate. Presque 50% de l'Hcy intracellulaire est utilisée pour la production de la cystéine dans l'organisme (111). Cette voie de métabolisation est contrôlée par la SAM qui agit comme un activateur de la CBS.

La cystéine a plusieurs rôles clés dans l'organisme :

- Acide aminé protéinogène

- Précurseur du glutathion, anti-oxydant endogène retrouvé en concentration élevée dans tout l'organisme
- Métabolite utilisé dans la synthèse du coenzyme A, métabolite important dans le cycle de Krebs ou encore la  $\beta$ -oxydation
- Métabolite ayant un rôle clé dans la synthèse des sulfates et leur élimination dans les urines

En cas de déficience de la reméthylation et/ou de la transsulfuration, il y a une accumulation de l'Hcy au niveau des cellules. Cet excès d'Hcy peut être converti en un métabolite toxique, l'homocystéine-thiolactone par la méthionyl-ARNt synthétase (MetRS) (112) (Figure 16). L'homocystéine-thiolactone est un composé hautement réactif qui peut former des groupements covalents avec des protéines pour former des protéines dites homocystéinylées. Toutefois, la réaction est réversible par l'action de la paraxonase (112,113).

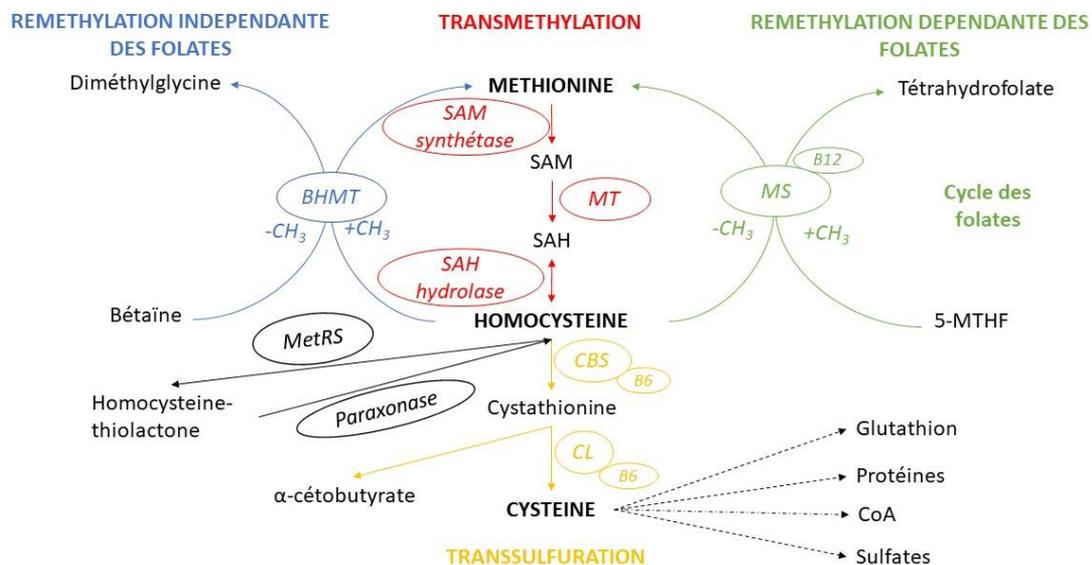


Figure 16 : Métabolisme de l'homocystéine. BHMT : betaine-homocystéine méthyltransférerase, SAM : S-adenosyl-L-méthionine, SAH : S-adenosyl-L-homocystéine, MT : méthyltransférase, MS : méthionine synthase, MTHF : 5-méthyl tétrahydrofolate, CBS : cystathionine  $\beta$ -synthase, CL : cystathionine  $\gamma$ -lyase, MetRS : méthionyl-ARNt synthétase.

#### 4.2.2. La répartition des enzymes de métabolisation de l'homocystéine

La reméthylation indépendante des folates est une voie minoritaire de métabolisation de l'Hcy, elle se fait principalement au niveau du foie. A l'inverse, la voie de reméthylation dépendante des folates est retrouvée de façon ubiquitaire dans l'organisme (114). La transsulfuration se fait principalement dans le foie et de façon minoritaire dans le pancréas, le rein, les yeux et l'intestin grêle (111).

Le SNC est un cas particulier, il est dépourvu de trois enzymes : la BHMT, la CBS et la CL (115–117). La métabolisation de l'Hcy se fait uniquement par la voie de reméthylation dépendante du cycle des folates. Par une diminution de la capacité de métabolisation de l'Hcy, le cerveau est plus vulnérable à l'augmentation des taux d'Hcy (118).

#### **4.2.3. Rôle des acides aminés et des cofacteurs du métabolisme de l'homocystéine**

##### **4.2.3.1. Méthionine**

La méthionine est un acide aminé essentiel. Elle a un rôle indispensable dans l'organisme puisqu'elle est le premier acide aminé incorporé dans une chaîne protéique. Un excès en méthionine est caractérisé par une symptomatologie pauvre : troubles gastro-intestinaux et odeur particulière de chou bouilli dans les urines. Les causes d'hyperméthioninémie sont multiples : maladie hépatique, déficits génétiques en CBS, en MT, ...

##### **4.2.3.2. Vitamines B9 et B12**

La vitamine B9, ou encore folates, et la vitamine B12, aussi appelée cobalamine, sont des vitamines hydrosolubles. Les deux vitamines B sont indispensables à la synthèse des acides nucléiques et de certains acides aminés (méthionine, histidine, sérine).

Un déficit en vitamines B est associé à une perturbation du développement fœtal avec un défaut du tube neural. Après l'accouchement, il peut être à l'origine de troubles neurologiques et d'une anémie mégalo-blastique. Il est à noter que le déficit en vitamine B12 est aussi associé à un risque accru d'infarctus du myocarde et d'AVC (119).

##### **4.2.3.3. Vitamine B6**

La vitamine B6 est une vitamine hydrosoluble. Elle est présente sous trois formes au niveau de l'organisme : la pyridoxine, le pyridoxal et la pyridoxamine. Elle est utilisée en tant que cofacteur dans le métabolisme des acides aminés, dans la conversion du glycogène, dans le métabolisme des lipides et dans la biosynthèse de la sérotonine.

En cas de déficit en vitamine B6, les symptômes peuvent être une neuropathie périphérique, une dermatite séborrhéique, une glossite, une chéilite mais aussi une confusion et des convulsions.

#### **4.2.4. Apports nutritionnels des acides aminés et des cofacteurs du métabolisme de l'homocystéine**

L'Hcy n'étant pas un acide aminé présent dans l'alimentation, les taux d'Hcy dépendent des apports nutritionnels en vitamines B et en méthionine.

Les sources nutritives de ces éléments sont multiples (111) :

- Méthionine : viandes, poissons, œufs, soja, certains fromages comme le parmesan et le gruyère

- Vitamine B9 : lentilles, jus d'orange, légumineuses
- Vitamine B12 : œufs, fromage, poisson, lait
- Vitamine B6 : viandes, poissons, lait, œufs, patates, légumineuses, salades et épinards

L'apport alimentaire se fait principalement par des produits d'origine animale (Figure 17). Certains régimes (végétarien, végétalien) peuvent conduire très facilement à des carences en vitamine B ou méthionine et à une possible perturbation du métabolisme de l'Hcy. On estime que la carence en vitamine B12 est de l'ordre de 20% dans les pays industrialisés. Plus alarmant, 30 à 40% des sujets âgés et/ou institutionnalisés ont une carence en vitamine B12 (120). De nombreux compléments alimentaires existent afin d'assurer la supplémentation des patients pour chacune de ces vitamines.

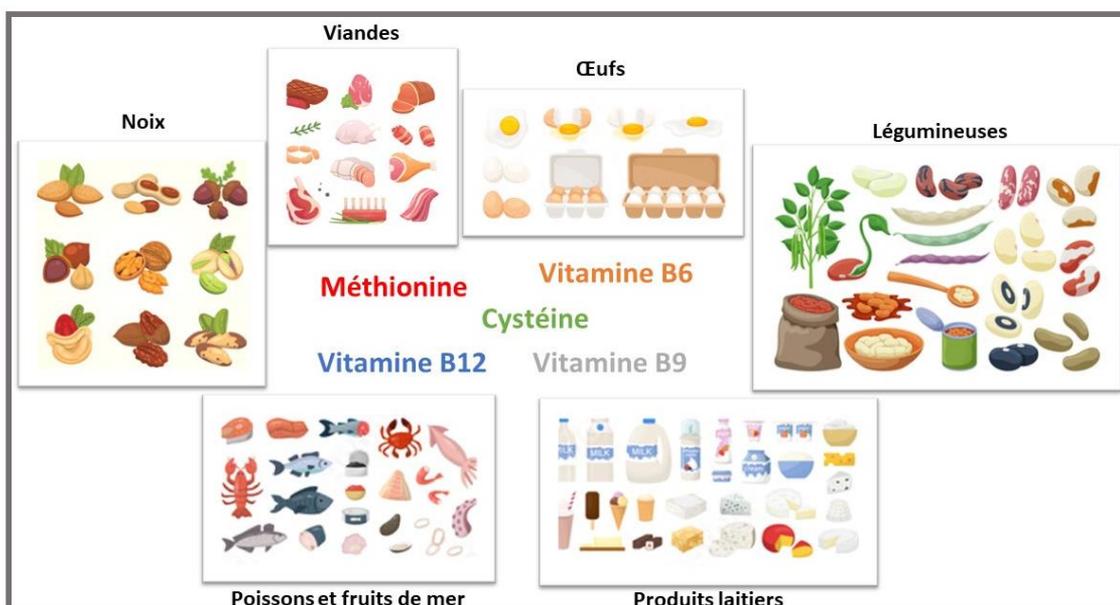


Figure 17 : Apports nutritionnels des éléments du métabolisme de l'homocystéine.

L'Hcy est obtenue par l'intermédiaire de la méthionine, par réaction de transméthylation de cet acide aminé (111). Si le régime alimentaire est riche en méthionine, on a une conversion de la méthionine en Hcy via la transméthylation. L'activation de la transméthylation et plus particulièrement de la SAM entraîne une activation de la CBS. Un déséquilibre de la métabolisation de l'Hcy se crée alors en faveur de la transsulfuration (111). A l'inverse, si le régime alimentaire est pauvre en méthionine, la concentration de SAM n'est pas suffisante pour activer la CBS. Il en résulte une favorisation de la reméthylation de l'Hcy par rapport à la transsulfuration (111).

Les cofacteurs retrouvés dans le métabolisme de l'Hcy peuvent aussi faire varier son taux. Un régime riche en vitamines B peut entraîner une baisse des taux d'Hcy. A l'inverse, un régime pauvre en vitamines B peut être associé à une augmentation des taux d'Hcy (109).

### **4.3. Valeurs usuelles de l'homocystéine**

Les valeurs physiologiques de l'Hcy dans le plasma sont comprises entre 6 et 15  $\mu\text{mol/L}$ . L'hyperhomocystéinémie (HHcy) est définie par des niveaux supérieurs à 15  $\mu\text{mol/L}$ . Un taux compris entre 15 et 30  $\mu\text{mol/L}$  correspond à une HHcy modérée, entre 30 et 100  $\mu\text{mol/L}$  à une HHcy sévère et supérieur à 100  $\mu\text{mol/L}$  à une HHcy fatale (121). A l'inverse, une hypohomocystéinémie est définie comme un taux d'Hcy inférieur à 6  $\mu\text{mol/L}$  (109).

### **4.4. Facteurs de variation de l'homocystéine**

Différents facteurs peuvent affecter les taux d'Hcy plasmatiques (111,122) :

- Le genre : taux moyen de 12.6  $\mu\text{mol/L}$  chez les hommes et de 9.6  $\mu\text{mol/L}$  chez les femmes
- Les habitudes alimentaires : déficit ou excès en folates, en méthionine, en vitamine B6 et en vitamine B12
- Les habitudes de vie : la consommation de tabac et d'alcool et la vie sédentaire
- Les déficits génétiques : déficits enzymatiques ou déficits d'absorption en folates, en méthionine, en vitamine B6 et en vitamine B12
- L'âge : 4.68  $\mu\text{mol/L}$  entre 0 et 30 ans, de 6.3 à 11.2  $\mu\text{mol/L}$  entre 30 et 59 ans chez les hommes et de 4.5 à 7.9  $\mu\text{mol/L}$  chez les femmes, de 5.8 à 11.9  $\mu\text{mol/L}$  au-dessus de 59 ans
- Diminution de la fonction rénale et hépatique : métabolisation de l'Hcy par les enzymes BHMT et CBS dans les deux organes épurateurs (foie et rein)
- Médicaments impactant l'absorption des vitamines : cholestyramine, metformine, méthotrexate, niacine, fibrates et contraceptifs oraux

Sur tous ces facteurs on considère que l'HHcy résulte de quatre facteurs en particulier (122) :

- Anomalies génétiques d'enzymes impliquées dans le métabolisme de l'Hcy : CBS, BHMT et MS
- Déficiences nutritionnelles en vitamines B
- Régime riche en méthionine
- Diminution de la fonction rénale

### **4.5. Mécanismes sous-jacents à la toxicité de l'homocystéine**

Comme vu précédemment, en cas de déficience de l'étape de reméthylation et/ou de transsulfuration on observe une augmentation du taux d'Hcy. Cette augmentation du taux d'Hcy peut entraîner la formation de produits toxiques dont l'homocystéine-thiolactone.

Plusieurs mécanismes ont été attribués soit à la toxicité de l'Hcy, soit à celle de son métabolite l'homocystéine-thiolactone (Figure 18). Ces différents mécanismes sont :

- Action en tant que neurotransmetteur excitateur

- Activation des récepteurs glutamatergiques AMPA et NMDA, ce qui conduit à l'augmentation du calcium cytoplasmique, à la production de ROS et à l'activation des caspases menant à l'apoptose (115).
- Activation des récepteurs GABA : combinée à l'activation des récepteurs NMDA, on observe une accumulation de ROS qui impacte la perméabilité des cellules endothéliales, plus particulièrement au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (115).
- Formation de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, grâce au groupement thiol de l'Hcy qui entraîne une production de ROS (115).
- Initiation d'une réponse inflammatoire par augmentation de l'expression de la CRP dans les cellules musculaires lisses vasculaires via la voie de signalisation des NMDA (123). L'augmentation du taux de CRP favorise le recrutement de monocytes inflammatoires.
- Prolifération des cellules musculaires lisses : expression augmentée des molécules d'adhésion, des chimiokines mais aussi diminution du taux d'adénosine (114).
- Stress du réticulum endoplasmique (115).
- N-homocystéinylation (lien amide entre les résidus de lysine et l'homocystéine-thiolactone) qui entraîne une altération de l'activité biologique et des propriétés physicochimiques des protéines homocystéinylées (123,124).
- Inhibition de la fonction et de l'activité de trois composés anti-oxydants : glutathion peroxydase, superoxide dismutase et catalase (115).
- Favorisation d'athérogénicité : augmentation des niveaux de diméthylarginine asymétrique (ADMA), puissant inhibiteur de la nitric oxyde synthase (eNOS). L'ADMA est un médiateur des effets athérogènes de l'Hcy (116).
- Impact sur la méthylation de l'ADN (125).
- Altération des micro vaisseaux : induction de métalloprotéinases et suppression de la β1-intégrine au niveau des cellules endothéliales (126).

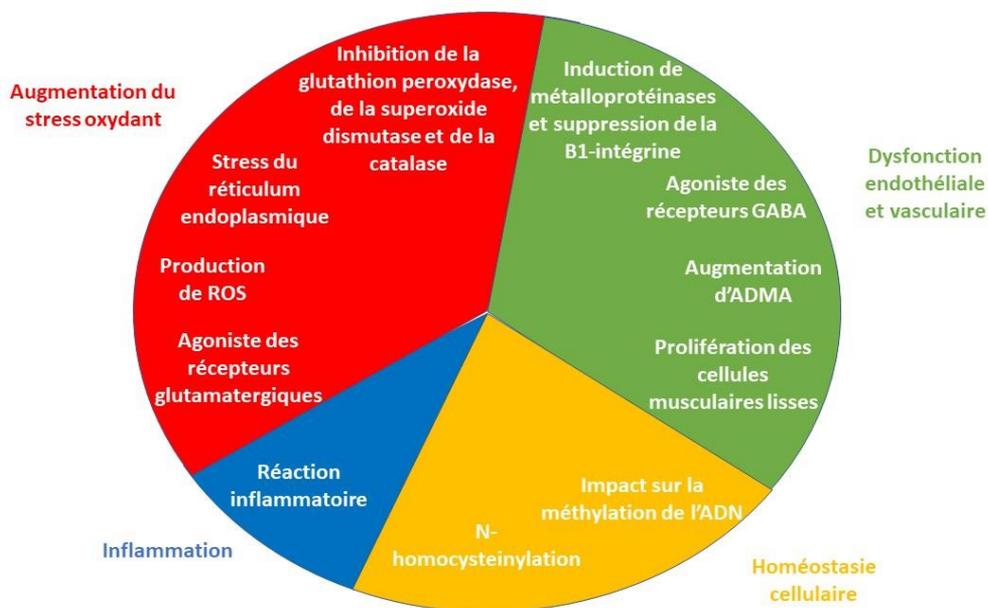


Figure 18 : Mécanismes sous-jacents à la toxicité de l'homocystéine

#### 4.6. Conséquences de l'hypohomocystéinémie et de l'hyperhomocystéinémie

Peu de recherches ont été réalisées sur l'hypohomocystéinémie. De ces recherches limitées il en ressort une association entre l'hypohomocystéinémie et des troubles neurologiques tels qu'une neuropathie périphérique idiopathique (127–129). Deux mécanismes peuvent expliquer la neurotoxicité de l'Hcy. Premièrement, une diminution de l'Hcy entraîne une augmentation de la vulnérabilité au stress oxydatif : moins de cystéine est produite et donc moins de glutathion. Le deuxième mécanisme est l'impact sur la capacité de méthylation. Une hypohomocystéinémie peut conduire à une augmentation de la méthylation de l'ADN (130).

A l'inverse, l'HHcy a été largement étudiée. Des taux supérieurs à 20  $\mu\text{mol/L}$  sont associés à un taux de mortalité 4.5 fois plus élevé que la normale (114). Nous allons voir deux classes d'HHcy : l'HHcy associée à un déficit génétique et l'HHcy non associée à un déficit génétique.

L'HHcy associée à un déficit génétique est principalement due à un déficit en CBS. De façon minoritaire on retrouve aussi des déficits en BHMT, en MS et en MTHF réductase (MTHFR). L'HHcy associée à un déficit génétique est une HHcy sévère qui est à l'origine de plusieurs phénomènes. Au niveau du LCS, il a été retrouvé une corrélation entre l'HHcy sévère et les concentrations d'Hcy du LCS avec un facteur 10 en faveur du LCS (116). Les effets associés à ces concentrations se manifestent en période fœtale par un retard ou une interruption de la fermeture du tube neural (131). Si la grossesse arrive à terme, les déficits génétiques se manifestent à la naissance et pendant le restant de la vie par un syndrome appelé homocystinurie. L'homocystinurie est caractérisée par une homocystéinémie supérieure à 500  $\mu\text{mol/L}$  (132). Les symptômes de l'homocystinurie sont de l'ostéoporose, des troubles

psychiatriques et comportementaux, des retards mentaux et un risque plus élevé d'AVC et d'HTA (133).

L'HHcy non liée à un déficit génétique est associée à de nombreuses maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives et l'IR (123). Contrairement au déficit non génétique, les HHcy observées sont de type modéré.

Le lien entre les malades cardiovasculaires et l'HHcy peut se démontrer entre autres par l'effet de l'homocystéinylation sur les LDL (123). Une des hypothèses est une interaction entre un groupement thiol de l'apolipoprotéine B-100 et l'homocystéine-thiolactone (134). Cette modification conduit à une augmentation de l'athérogénicité des LDL : les LDL modifiés entraînent des dommages oxydatifs au niveau des cellules endothéliales vasculaires (135). L'effet thrombotique, aussi caractéristique de ces maladies, est suggéré par le rôle délétère de l'Hcy sur la fonction endothéliale (136).

Le lien entre les maladies neurodégénératives et l'HHcy est renforcé par l'absence de la plupart des enzymes de métabolisation de l'Hcy au niveau du SNC. Les taux élevés d'Hcy sont à l'origine d'effets délétères (stress oxydant, dysfonction endothéliale, inflammation) au niveau du cerveau ainsi que d'une homocystéinylation des protéines (116). L'HHcy est responsable d'un effet neurodégénératif au niveau du SNC. Cela étaye l'association positive retrouvée entre le taux d'Hcy et plusieurs maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (116,137) et la maladie de Parkinson (116).

Le lien entre l'IR et HHcy est suggéré par le rôle sclérosant de l'Hcy au niveau des glomérules rénaux. Cela induit une réduction des taux plasmatiques et tissulaires d'adénosine (138). La diminution de l'adénosine plasmatique entraîne une prolifération accrue des cellules musculaires lisses vasculaires, ce qui accélère le processus de sclérose des glomérules. De plus, l'Hcy pourrait impacter la physiologie du rein en causant un syndrome d'ischémie reperfusion, syndrome fréquent pendant une transplantation d'organe (122).

**L'homocystéine est un acide aminé non protéinogène et non issu de l'alimentation. L'homocystéine est considérée comme toxique principalement si son taux est augmenté : on parle d'hyperhomocystéinémie. L'hyperhomocystéinémie est à l'origine d'effets chroniques pro-inflammatoires, pro-oxydants et prolifératifs. L'homocystéine est associée à plusieurs types de pathologies : cardiovasculaires, neurodégénératives ou encore rénales.**

## **5. Discussion autour de l'homocystéine et du vieillissement pathologique**

Nous avons montré que le taux d'Hcy est associée positivement à l'IF ( $R^2$  ajusté de 10%) et à l'E ( $R^2$  ajusté de 6%) (139). Nous avons aussi démontré que la Cl Cr ainsi que les folates sont indépendamment associés au taux d'Hcy.

### **5.1. L'homocystéine est associée à la fragilité**

L'association statistique entre l'Hcy et l'IF illustre l'ensemble des observations sur le syndrome de fragilité et son lien avec l'inflammation. Le profil biologique de la fragilité est fortement lié au phénomène d'inflammaging composé de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, la CRP, le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$ , l'IL1RA et l'IL-10 (74,75,77). L'Hcy est également impliquée dans la réponse inflammatoire associée au phénomène de fragilité. L'un des mécanismes d'action de l'Hcy est l'initiation de la réponse inflammatoire par l'expression de la CRP via la voie de signalisation des récepteurs NMDA (123). Ce mécanisme est en concordance avec l'association statistique retrouvée aussi entre la CRP et l'IF dans la cohorte PROLIPHIC. Cette association entre l'Hcy et la fragilité a de plus déjà été démontrée dans plusieurs articles (140–145).

### **5.2. L'homocystéine est associée au coefficient d'élastance du système nerveux central**

Jusqu'à présent aucune étude n'a établi de corrélation statistique entre l'Hcy et l'E. Nous proposons de formuler des hypothèses biologiques en lien avec les mécanismes sous-jacents à la toxicité de l'homocystéine. L'augmentation du taux d'Hcy est à l'origine d'une dysfonction endothéliale résultant de trois mécanismes : un stress oxydatif, une induction d'une réponse inflammatoire et une prolifération des cellules musculaires lisses (114). L'Hcy est responsable d'une production de ROS (115). L'Hcy génère une réponse inflammatoire de deux façons : une réponse inflammatoire locale par augmentation de l'expression de la CRP au niveau de la microglie (123) et une réponse inflammatoire périphérique par augmentation de la perméabilité de la BHE (115). L'Hcy induit la promotion de l'expression des molécules d'adhésion et des chimiokines qui génère une prolifération des cellules musculaires lisses (114). L'augmentation du taux d'Hcy est aussi à l'origine d'un effet vasconstricteur, démontré par son rôle dans la production de ROS et la réduction de l'expression de l'eNOS. Ces deux mécanismes induisent une diminution de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO), principal vasodilatateur de l'organisme. Les effets de l'Hcy peuvent altérer la structure du cerveau et de l'élasticité du tissu cérébral, paramètres qui permettent d'estimer l'E (146). Tous ces effets sont renforcés par le fait que les cellules endothéliales du SNC ne possèdent pas les enzymes de métabolisation CBS, BHMT et CL (117).

### **5.3. L'homocystéine est associée aux folates**

Le lien statistique retrouvé entre l'Hcy et les folates est en accord avec la littérature (109). Comme vu précédemment, les folates sont indispensables dans le métabolisme de l'Hcy, plus particulièrement dans le cycle de reméthylation. Une diminution des folates est associée à une augmentation du taux d'Hcy (109).

### **5.4. L'homocystéine est associée à la clairance de la créatinine**

La métabolisation de l'Hcy est très dépendante de la fonction rénale. Le rein prend en charge la métabolisation de l'Hcy par transsulfuration ou par reméthylation dépendante des folates (111,114). En cas de fonction rénale altérée, le métabolisme de l'Hcy se retrouve impacté. Dans les stades terminaux de l'IR chronique, on estime que l'HHcy est multifactoriel : (i) diminution de l'excrétion rénale de l'Hcy, (ii) perturbation du métabolisme de l'Hcy, (iii) déficience en vitamines inclus dans le métabolisme de l'Hcy et (iv) anomalies génétiques dans le métabolisme de l'Hcy (147).

L'Hcy peut également contribuer au développement d'une IR. Son rôle sclérosant entraîne une altération des micro vaisseaux, provoquant ainsi une souffrance rénale (138).

L'association statistique négative entre l'Hcy et la Cl Cr peut être biologiquement démontrée, que l'Hcy soit la cause ou la conséquence de cette diminution. Elle est confirmée par plusieurs études démontrant un lien entre l'Hcy et la créatinine (148) mais aussi une prévalence plus importante de patients présentant une HHcy chez les patients atteints d'IR (122,149).

### **5.5. L'homocystéine est associée à l'âge**

L'association positive entre l'Hcy et l'âge est en accord avec la littérature (138). D'une part, le vieillissement physiologique est à l'origine d'une dérégulation du captage des nutriments (73). Un déficit en vitamines B peut conduire à une augmentation du taux d'Hcy. D'autre part, l'altération de la fonction rénale chez les personnes âgées impacte la métabolisation de l'Hcy (50).

### **5.6. L'homocystéine n'est pas associée aux comorbidités et aux styles de vie**

Dans notre cohorte, l'Hcy n'est associée ni aux comorbidités cardiovasculaires (HTA, diabète, dyslipidémie), ni aux maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, démence vasculaire, HPN), ni aux styles de vie (genre, consommation de tabac et d'alcool). Tous ces paramètres sont des facteurs de risque d'HHcy.

L'absence de variation du taux d'Hcy vis-à-vis des comorbidités cardiovasculaires est à mettre en perspective avec l'homocystéinémie moyenne retrouvée dans la cohorte de 13.61  $\mu\text{M}$ . Cette homocystéinémie est inférieure à une HHcy modérée ( $> 15 \mu\text{M}$ ) (121). La majorité des

études retrouvant l'Hcy en tant que facteur de risque étudient le taux d'Hcy en excès, sous forme d'HHcy (111). Dans la cohorte PROLIPHYC, nous analysons un taux d'Hcy plasmatique dans les valeurs de référence qui peut ne pas être à l'origine d'effets toxiques déterminants dans la physiopathologie des comorbidités cardiovasculaires.

En ce qui concerne les facteurs de risque lié aux maladies neurodégénératives, deux hypothèses peuvent expliquer l'absence de corrélation entre l'Hcy et les différents paramètres : (i) une homocystéinémie moyenne en dessous d'une HHcy modérée et (ii) une association difficile à prouver avec les différentes maladies neurodégénératives. Comme pour le point précédent, les études suggèrent l'impact de l'HHcy et non des valeurs se trouvant dans l'intervalle de référence du taux plasmatique d'Hcy (150). De plus, les études cliniques ont montré un lien uniquement entre des scores neurologiques et une HHcy (151). Les études suggérant un lien entre des paramètres biologiques tels que l'agrégation du peptide A $\beta$  ou encore l'accumulation de la protéine TAU sont des études précliniques. Dans ces études, les taux d'Hcy sont artificiellement augmentés afin d'atteindre les taux caractérisant une HHcy sévère (152).

L'absence d'association entre différents facteurs de risque connus de l'Hcy (le genre, la consommation de tabac et d'alcool) n'est pas en accord avec la littérature sur l'Hcy (111,122). L'hypothèse suggérée est qu'un autre paramètre associé à l'Hcy serait plus discriminant que le genre, la consommation de tabac et d'alcool sur les taux d'Hcy. Ce paramètre serait l'âge. Dans notre cohorte, l'âge permet d'expliquer 23% de la variabilité d'Hcy.

### **5.7. Hypothèses biologiques sur les associations statistiques**

Prises toutes ensemble, nous avons fait l'hypothèse que ces résultats statistiques démontrent des processus biologiques en commun impliquant la dysfonction vasculaire entre le vieillissement pathologique cérébral, le vieillissement pathologique rénal et la fragilité. Par des mécanismes inflammatoires, oxydants et prolifératifs, l'Hcy serait au centre de cette dysfonction vasculaire.

Ces associations statistiques sont en plus indépendantes de la suspicion de NPH ou des facteurs de risque de maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson et/ou démence vasculaire) du patient. Cette synergie mécanistique se retrouve dans la proposition d'un modèle représentatif de la variabilité de l'Hcy ( $R^2$  ajusté de 56%) composé de l'E, de l'âge, de l'IF, de la Cl Cr et des folates.

### **5.8. Points forts**

Notre étude comporte plusieurs points forts.

L'étude PROLIPHYC a permis de récupérer de nombreuses données sur nos 100 patients. Nous avons à la fois des données cliniques (comorbidités, médicaments, scores cliniques), des données biologiques (plasma et LCS), des données biomécaniques et des données d'imagerie. Cette diversité au niveau des données nous permet de réaliser facilement des analyses multimodales telles que l'analyse entre la réponse biomécanique du SNC et la fragilité (99) et l'analyse entre les paramètres biochimiques, la réponse biomécanique du SNC et la fragilité (139).

La diversité des données a permis aussi l'établissement d'un IF basé sur de nombreuses dimensions. Dans notre IF basé sur l'accumulation de déficits de Rockwood et Searle (14,104), on retrouve cinq des sept dimensions possibles : sociale, biologique, nutritionnelle, physique et cognitive. Notre IF permet d'avoir une vision globale du vieillissement pathologique des patients.

Notre cohorte est un modèle cohérent de vieillissement cérébral pathologique englobant un large éventail de degrés de fragilité, ce qui nous permet d'évaluer des paramètres divers. En effet, la suspicion de NPH permet d'accéder à différents paramètres, notamment en ce qui concerne les maladies neurodégénératives. De plus, avec 43% des patients ayant un diagnostic non confirmé de NPH, nous nous trouvons dans le contexte d'une cohorte de maladies non spécifiques. Ce fait est renforcé par l'absence de corrélation entre le RO et tous les paramètres testés.

### **5.9. Limites de l'étude**

Notre étude présente plusieurs limites.

L'étude a été réalisée à partir d'une cohorte de patients suspectés d'HPN. Les résultats de cette étude ne sont pas transposables à la population générale. Toutefois les analyses statistiques ont démontré l'indépendance de l'Hcy vis-à-vis des facteurs de risque de plusieurs maladies neurodégénératives (HPN, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson et démence vasculaire). Afin d'améliorer ce point, il faudrait confirmer ces résultats sur un échantillon plus représentatif de la population générale, comportant des patients malades et sains.

L'étude a été réalisée sur 100 patients suspectés de HPN, dont 40 sont exclus du fait d'absence de données pour l'E ou l'IF. Le nombre restreint de patients est un des points faibles de l'étude. Ce faible nombre de patients s'explique par deux points : les prélèvements réalisés et le type d'étude. Ces patients ont subi une ponction lombaire (prélèvement d'une quantité importante de LCS) afin de réaliser des dosages et ultérieurement une analyse protéomique du LCS. Ce prélèvement n'est pas anodin, il comporte des risques qui doivent être pris en compte pour l'élaboration de l'étude assujettie à l'obtention d'un avis favorable du CPP. Deuxièmement, notre étude est une étude exploratoire. Aucune question orientée n'était

envisagée lors de la mise en place de l'étude. Une étude exploratoire ne nécessite pas le recrutement de patients aussi important que dans une étude clinique, dont le but est la validation d'une preuve de concept.

L'étude comporte 100 patients et aucun témoin. Ce point rejoint le précédent. Au vu des examens réalisés pendant l'étude, il est difficile de justifier la réalisation d'une ponction lombaire chez des témoins. Cette limite n'en est pas une du point de vue de l'analyse statistique des données. Nous sommes sortis du prisme de l'analyse de comparaison patients/témoins pour réaliser une analyse par association de paramètres. La prise en compte des caractéristiques de la cohorte se fait par ajustement des associations statistiques.

Dans notre analyse statistique, il n'est pas possible statistiquement de savoir si l'augmentation du taux d'Hcy plasmatique chez les patients est à l'origine de l'augmentation de l'E et de l'IF, ou l'inverse. Que cela soit par analyse de corrélation ou par test de comparaison, le sens de la relation ne peut être connu. Pour le connaître, il faudrait réaliser d'autres études au niveau fondamental pour faire varier les trois paramètres (Hcy, E et IF).

Les résultats de notre étude ne permettent pas d'établir la preuve d'une relation causale entre l'Hcy, l'E et l'IF. Les critères d'établissement d'une relation causale ont été établis par Bradford Hill en 1965 (153) : (i) force de l'association, (ii) constance de l'association, (iii) spécificité de l'association, (iv) temporalité, (v) gradient biologique, (vi) plausibilité, (vii) cohérence, (viii) expérimentation et (ix) analogie. Sur ces critères, nous ne remplissons que le premier et le sixième. D'autres études sont nécessaires afin de valider les autres critères.

### **5.10. Etudes supplémentaires**

L'Hcy est étudiée en tant que paramètre inflammatoire dans notre étude. Le deuxième paramètre inflammatoire étudié dans l'étude, la CRP, est retrouvée aussi associée significativement avec l'IF. Nous avons donc établi que l'inflammation a un rôle prépondérant dans le vieillissement pathologique. Tester de nouveaux paramètres inflammatoires tels que le TNF $\alpha$  et l'IL-6 permettrait de répondre à l'hypothèse suivante : d'autres paramètres inflammatoires sont-ils associés à la fois à l'altération de la réponse biomécanique et clinique des patients ?

**L'homocystéine est le seul paramètre associé à la fois à la fragilité et à la réponse biomécanique du système nerveux central. Elle est aussi associée aux folates et à la clairance de la créatinine. L'hypothèse biologique suggérée est une dysfonction vasculaire comme mécanisme physiopathologique commun entre le vieillissement pathologique cérébral, le vieillissement pathologique rénal et la fragilité. La réalisation d'études supplémentaires portant sur d'autres marqueurs inflammatoires permettrait de savoir si de nouveaux paramètres sont associés à la fois au coefficient d'élastance du SNC et à la fragilité.**

## 6. Homocystéine et supplémentation en vitamines B

Au regard des liens statistiques trouvés, il est intéressant de se pencher sur la prévention de cette augmentation d'Hcy, qu'elle soit la cause ou la conséquence des associations avec l'E et l'IF. Parmi les quatre principaux facteurs augmentant les taux sanguins d'Hcy, le déficit en vitamines B est le facteur le plus accessible en termes de prise en charge thérapeutique. La supplémentation en vitamines B est possible, avec plusieurs traitements disponibles sur le marché. Nous retrouvons la vitamine B9 sous forme d'acide folique (Speciafoldine<sup>®</sup>) et d'acide folinique (Elvorine<sup>®</sup>, Lederfoline<sup>®</sup>) qui est prescrit pour :

- Anémies macrocytaires par carence en acide folique
- Troubles chroniques de l'absorption intestinale quelle que soit leur origine
- Carences d'apport : malnutrition, éthylisme
- Grossesse avec antécédent d'enfant porteur d'anomalie de la fermeture du tube neural (spina bifida)
- Diminution de la toxicité des antagonistes de l'acide folique (ex : méthotrexate)
- Correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprim, pyriméthamine, trimétrexate ou salazopyrine

La vitamine B12 sous forme d'hydroxocobalamine (Cyanokit<sup>®</sup>, Dodecavit<sup>®</sup>) et de cyanocobalamine (Vitarubin<sup>®</sup>) a comme indications :

- Traitement des intoxications au cyanure
- Déficit en vitamine B12 dû à un défaut d'absorption : maladie de Biermer, gastrectomie totale, résection de l'iléon terminal, maladie d'Imerslund
- Anémie par carence d'apport alimentaire en vitamine B12 chez les végétaliens stricts

La vitamine B6 sous forme de pyridoxine (Becilan<sup>®</sup>) a comme indications :

- Traitement des carences avérées en vitamine B6
- Prophylaxie et traitement des états de carence en vitamine B6 dus à un déficit congénital ou à une diminution des apports alimentaires, le plus souvent en association avec les autres vitamines du groupe B
- Traitement des convulsions pyridoxinosensibles du nourrisson et des neuropathies dues à certains médicaments tels que l'isoniazide

L'utilisation de supplémentation en vitamines B dans le cas d'HHcy n'est pas une indication actuelle. Cependant elle est largement décrite dans la littérature. Plusieurs points sont abordés comme la variation du taux d'Hcy, la baisse de conséquences néfastes liées aux pathologies chroniques et la baisse de la mortalité.

### 6.1. Effet de la supplémentation en vitamines B sur l'homocystéine

De nombreuses études s'intéressent au lien entre supplémentation en vitamines B et taux d'Hcy. Plusieurs études ont montré qu'une supplémentation en vitamines B réduit le taux d'Hcy. La supplémentation en vitamine B9 réduit le taux d'Hcy de 23 à 43%, en vitamine B12 de 5 à 7% et en vitamine B6 de 6% (136,154,155).

## **6.2. Effet de la supplémentation en vitamines B chez les patients atteints d'insuffisance rénale**

Aucun traitement pharmacologique ne permet d'améliorer l'IR d'un patient en ciblant la fonction rénale. Les traitements utilisés dans la prise en charge d'une IR chronique permettent de cibler les causes sous-jacentes possibles de l'IR (pathologies cardiovasculaires, diabète, hypercholestérolémie) ou d'atténuer les conséquences de l'altération de la fonction rénale (anémie, carences nutritionnelles, variations de l'ionogramme, complications cardiovasculaires). Les patients souffrant d'IR chronique présentent un taux élevé de maladies cardiovasculaires. Les complications cardiovasculaires sont la première cause de morbidité et de mortalité chez les patients dialysés (156,157).

Certaines études ont permis de tester la supplémentation en vitamines B dans l'amélioration de la fonction rénale (158,159). Il en ressort une amélioration de la fonction endothéliale par réduction du stress endothélial mais sans aucun effet significatif sur la diurèse.

D'autres études se sont intéressées aux conséquences de l'IR en ciblant la prévention des complications cardiovasculaires ainsi que la diminution de la mortalité. En majorité, ces études recensent un effet non significatif sur la survenue d'évènements cardiovasculaires après une supplémentation en vitamines B (114). Une possible explication émise est un manque d'observance dans le traitement. Ces patients sont atteints d'une pathologie conséquente nécessitant un traitement lourd. En ce qui concerne la diminution de la mortalité, aucune étude n'a montré une amélioration suite à une supplémentation en vitamines B, que cela soit chez des patients atteints d'IR légère, d'IR terminale, hémodialysés ou transplantés (114).

## **6.3. Effet de la supplémentation en vitamines B chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires**

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde et la deuxième cause en France. La recherche de thérapeutiques permettant de diminuer le risque ou le nombre d'évènements cardiovasculaires chez les patients est donc un enjeu de santé publique. De nombreuses études ont étudié l'impact de la supplémentation en vitamines B sur les pathologies cardiovasculaires.

En ce qui concerne la prévention primaire, les études sont unanimes. La supplémentation en vitamines B a un impact significatif dans la prévention primaire des pathologies coronariennes (160), du risque d'accident ischémique (161), du risque d'AVC (162,163) et du risque d'évènements thrombotiques (164).

Les résultats sont plus partagés pour la prévention secondaire. Une majorité d'études montre une réduction des évènements cardiovasculaires chez des patients diabétiques (165) ainsi que

chez des patients présentant une HTA (166). Cependant, plusieurs études montrent une absence d'effet significatif sur des patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde (167) ou un antécédent de maladies vasculaires (165).

Plusieurs méta-analyses ont été réalisées sur ce risque d'évènement cardiovasculaire afin de valider statistiquement l'effet bénéfique de la supplémentation en vitamines B (168,169). L'effet est bénéfique que cela soit en prévention primaire ou secondaire. L'absence d'effet significatif dans certaines études peut s'expliquer par différentes hypothèses :

- Composition de la supplémentation en vitamines B : Chen et al. ont montré une corrélation significative entre la supplémentation quotidienne en vitamine B6 et folates et le risque d'AVC (170). Cette corrélation était non significative pour la supplémentation en vitamine B12.
- Effets toxiques des vitamines B : L'apport de folates exogènes peut être à l'origine d'une augmentation de l'inflammation et de la prolifération des lésions athérosclérotiques préexistantes (171).

#### **6.4. Effet de la supplémentation en vitamines B chez les patients atteints de troubles cognitifs**

La plupart des études sur le lien entre supplémentation en vitamines B et troubles cognitifs ont montré une amélioration des symptômes neurologiques. L'effet bénéfique est illustré par une augmentation des scores évaluant les fonctions cognitives : test de Quotient Intellectuel, score MMSE, Echelle d'autonomie de Katz (ADL). Certaines études ont même montré une amélioration des taux d'A $\beta$ -42 ainsi que d'APP (Amyloid Precursor Protein) (172). L'Hcy a un rôle clé dans la méthylation, plus particulièrement la méthylation de l'ADN impliquée dans le métabolisme de l'APP ainsi que dans la production d'A $\beta$  (173,174).

Toutefois, une revue systématique suggère que la supplémentation en vitamines B est inefficace une fois que les troubles cognitifs sont apparus (150). La supplémentation en vitamines B serait donc pertinente en prévention primaire et inefficace en prévention secondaire.

#### **6.5. Effet de la supplémentation en vitamines B chez les patients de la cohorte PROLIPHYC**

La supplémentation en vitamine B pourrait avoir un effet bénéfique dans la cohorte PROLIPHYC. Nous avons vu que l'Hcy, et plus particulièrement l'HHcy, est associée à de nombreuses pathologies chroniques. Cette diversité de pathologies est retrouvée dans notre cohorte avec 43% de patients atteints d'HTA, 28% de diabète et 28% de dyslipidémie. Il y a aussi 75% de patients à risque pour la maladie d'Alzheimer, 25% pour la maladie de Parkinson, 62% pour la démence vasculaire et 57% pour la NPH. Au vu de la littérature, il serait donc intéressant de tester la supplémentation en vitamines B dans la cohorte PROLIPHYC. L'effet attendu serait un effet bénéfique sur les événements vasculaires (cardiaques et rénaux) et les

troubles cognitifs. Cela pourrait impacter l'IF dont certains critères dépendent de facteurs vasculaires et cognitifs tels que l'altération cognitive. On s'attendrait aussi à ce que l'E en soit impacté. En effet, la diminution de l'Hcy causée par la supplémentation en vitamines B pourrait améliorer la fonction endothéliale cérébrale. Les effets recherchés par la supplémentation en vitamines B sont donc un effet global sur la santé des patients de la cohorte.

Deux limites pourraient impacter l'efficacité de la supplémentation en vitamines B dans notre cohorte :

- Une homocystéinémie moyenne en dessous des valeurs considérées comme pathologiques : La supplémentation en vitamines B permet de diminuer l'Hcy et par conséquent ces effets délétères en cas d'excès. Ici, peu de patients ont une HHcy modérée. Il serait possible de cibler la valeur basse de valeurs physiologiques d'Hcy qui est de 6  $\mu\text{mol/L}$ .
- Un taux important de pathologies cardiovasculaires, rénales et neurodégénératives chez les patients : Les études montrent un effet bénéfique principalement en prévention primaire de ces pathologies. Avec une prévalence forte de ces pathologies dans notre cohorte, l'effet attendu est une amélioration de la prévention secondaire des pathologies vasculaires.

## **6.6. La place de la prévention dans notre société**

La pensée actuelle montre que les patients fragiles reçoivent moins de traitements préventifs que les patients non fragiles (175). Ils ont en revanche de nombreux traitements curatifs utilisés pour le traitement des déficits de santé. Ce biais sur la prise en charge est étayé par le fait que l'augmentation de la fragilité est associée à une diminution de l'espérance de vie (12). Les traitements préventifs sont considérés par les professionnels de santé comme peu efficaces chez les patients fragiles. Afin de prendre en charge le nombre croissant de personnes fragiles dans la société, il faudrait cibler la prévention des facteurs de risque à l'origine du syndrome de fragilité plutôt que de traiter seulement les conséquences.

Le changement de paradigme avec la mise en avant de la médecine préventive est très récent dans notre société. Il a été introduit en 2010 sous le concept de « transition thérapeutique » (176). La transition thérapeutique est définie comme « la phase de passage vers une nouvelle époque de la médecine, que l'on pourrait appeler celle de la médecine globale, qui ne fera pas que soigner un symptôme mais prendra en compte l'ensemble de l'individu au sein de son environnement ». En pratique, cela signifie que les pathologies prises en charge évoluent d'épisodes aigus curables à des maladies chroniques à stabiliser. Les causes deviennent multifactorielles, le diagnostic se complexifie et les soins se multiplient sans avoir d'effets probants dans le temps sans un suivi permanent. Cette transition s'illustre ces dernières années par la pandémie de coronavirus. L'action préventive s'est révélée déterminante dans la lutte contre le virus, que cela soit par la mise en place de gestes de prévention (port du

masque, distance sociale, confinement) ou par la mise au point de traitements préventifs (vaccins). Faute de traitement curatif efficace, la part de l'apport curatif a été considérablement réduite pour se limiter à la prise en charge des cas graves.

**La supplémentation en vitamines B est une possibilité thérapeutique pour contrer les effets délétères de l'homocystéine. Cette supplémentation a été décrite comme ayant un impact sur le taux d'homocystéine, la prévention des complications cardiovasculaires chez les insuffisants rénaux, la prévention primaire et secondaire des pathologies cardiovasculaires ainsi que la prévention primaire des troubles cognitifs chez les patients atteints de pathologies neurodégénératives. De par la caractérisation de la cohorte PROLIPHYC, la supplémentation en vitamines B pourrait être une thérapeutique de choix.**

# Conclusion

L'étude de la cohorte PROLIPHYC a permis d'étayer les mécanismes biologiques du vieillissement pathologique. Un lien biologique associe la fragilité avec la réponse biomécanique du SNC. Par des tests de régression linéaire, nous avons ainsi démontré que l'homocystéine est le seul paramètre biologique significativement associé à la fois à l'indice de fragilité et au coefficient d'élastance du SNC, indépendamment des facteurs de risque neurodégénératifs des patients. Par la suite, nous avons aussi montré que l'homocystéine est corrélée à deux paramètres biologiques : les folates et la clairance de la créatinine.

L'homocystéine est un acide aminé non protéinogène retrouvé dans le cycle des folates. Cette molécule, présente en excès dans l'organisme, favorise l'inflammation, le stress oxydant et la dysfonction endothéliale. Nous avons émis l'hypothèse, à partir de nos résultats statistiques, que le vieillissement cérébral pathologique, le vieillissement rénal pathologique ainsi que la fragilité partagent des processus biologiques communs dont une dysfonction microvasculaire. La présence de l'homocystéine dans le processus physiopathologique du vieillissement permet de discuter la supplémentation en vitamines B. Des résultats encourageants dans la diminution des complications cardiovasculaires, rénales et neurologiques ont été démontrés dans plusieurs études cliniques. Dans notre étude, la supplémentation en vitamines B pourrait être utilisée afin de corriger la fragilité et la réponse biomécanique du SNC altérées chez les patients de la cohorte PROLIPHYC.

Le rôle de l'homocystéine dans le vieillissement pathologique nécessite d'être confirmé dans des études cliniques plus représentatives de la population générale. Une collection biologique exhaustive des paramètres inflammatoires tels que le TNF $\alpha$  et l'IL-6 permettrait de savoir si d'autres paramètres sont à la fois associés à la fragilité et à la réponse biomécanique du SNC.

# Bibliographie

1. Institut national de la statistique et des études économiques. Seniors – France, portrait social [Internet]. INSEE. 2019 [cité 9 fev 2023]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4238381?sommaire=4238781>
2. Nations Unies. Personnes âgées [Internet]. Nations Unies. 2019 [cité 9 fev 2023]. Disponible sur : <https://www.un.org/fr/global-issues/ageing>
3. Institut national de la statistique et des études économiques. Natalité – Fécondité – Tableaux de l'économie française. [Internet]. INSEE. 2020 [cité 9 fev 2023]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277635?sommaire=4318291>
4. Cherubini A, Del Signore S, Ouslander J, Semla T, Michel JP. Fighting against age discrimination in clinical trials. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Sep;58(9):1791–6.
5. Organisation mondiale de la santé. Vieillesse et santé [Internet]. OMS. 2022 [cité 28 dec 2022]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
6. Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in Older Persons. *Clin Geriatr Med.* 2017 Aug;33(3):293–303.
7. Gobbens RJ, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. Toward a conceptual definition of frail community dwelling older people. *Nurs Outlook.* 2010;58(2):76–86.
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146–156.
9. Gérontopôle Sud. Définitions [Internet]. Gérontopôle Sud. 2019 [cité 28 dec 2022]. Disponible sur : <http://www.gerontopolesud.fr/d%C3%A9tection-de-la-fragilit%C3%A9/d%C3%A9finitions>
10. Kaethler Y, Molnar FJ, Mitchell SL, Soucie P, Man-Son-Hing M. Defining the concept of frailty: A survey of multi-disciplinary health professionals. *Geriatrics Today: Journal of the Canadian Geriatrics Society.* 2003 Feb 1;6:26–31.
11. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2018 Mar 1;47(2):193–200.
12. Bergman H, Béland F, Karunanathan S, Hummel S, Hogan D, Wolfson C. Développement d'un cadre de travail pour comprendre et étudier la fragilité. *Pour l'initiative canadienne sur la fragilité et le vieillissement. Gérontologie et société.* 2004;27 / 109(2):15–29.
13. Nourhashemi F, Andrieu S, Gillette-Guyonnet S, Vellas B, Albarède JL, Grandjean H. Instrumental activities of daily living as a potential marker of frailty: a study of 7364 community-dwelling elderly women (the EPIDOS study). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Jul;56(7):M448-453.
14. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty Defined by Deficit Accumulation and Geriatric Medicine Defined by Frailty. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2011 Feb;27(1):17–26.
15. Hoogendijk EO, Theou O, Rockwood K, Onwuteaka-Philipsen BD, Deeg DJH, Huisman M. Development and validation of a frailty index in the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Aging Clin Exp Res.* 2017 Oct;29(5):927–33.
16. Kulminski AM, Ukraintseva SV, Kulminskaya IV, Arbeev KG, Land K, Yashin AI. Cumulative deficits better characterize susceptibility to death in elderly people than phenotypic frailty: lessons from the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2008 May;56(5):898–903.

17. Sobhani A, Fadayevatan R, Sharifi F, Kamrani AA, Ejtahed HS, Hosseini RS, et al. The conceptual and practical definitions of frailty in older adults: a systematic review. *J Diabetes Metab Disord*. 2021 Sep 28;20(2):1975–2013.
18. Rockwood K, Fox RA, Stolee P, Robertson D, Beattie BL. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ*. 1994 Feb 15;150(4):489–95.
19. Lachs MS, Feinstein AR, Cooney LM, Drickamer MA, Marottoli RA, Pannill FC, et al. A simple procedure for general screening for functional disability in elderly patients. *Ann Intern Med*. 1990 May 1;112(9):699–706.
20. Huang EY, Lam SC. Review of frailty measurement of older people: Evaluation of the conceptualization, included domains, psychometric properties, and applicability. *Aging Med (Milton)*. 2021 Sep 19;4(4):272–91.
21. Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Nov;52(11):1929–33.
22. Cornette P, Swine C, Malhomme B, Gillet JB, Meert P, D’Hoore W. Early evaluation of the risk of functional decline following hospitalization of older patients: development of a predictive tool. *Eur J Public Health*. 2006 Apr;16(2):203–8.
23. Sager MA, Rudberg MA, Jalaluddin M, Franke T, Inouye SK, Landefeld CS, et al. Hospital admission risk profile (HARP): identifying older patients at risk for functional decline following acute medical illness and hospitalization. *J Am Geriatr Soc*. 1996 Mar;44(3):251–7.
24. Fried LP, Xue QL, Cappola AR, Ferrucci L, Chaves P, Varadhan R, et al. 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.
25. Ma L, Zhang L, Sun F, Li Y, Tang Z. Frailty in Chinese older adults with hypertension: Prevalence, associated factors, and prediction for long-term mortality. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Nov;20(11):1595–602.
26. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of Frailty in Community-Dwelling Older Persons: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(8):1487–92.
27. Kojima G. Prevalence of Frailty in Nursing Homes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015 Nov 1;16(11):940–5.
28. Doody P, Asamane EA, Aunger JA, Swales B, Lord JM, Greig CA, et al. The prevalence of frailty and pre-frailty among geriatric hospital inpatients and its association with economic prosperity and healthcare expenditure: A systematic review and meta-analysis of 467,779 geriatric hospital inpatients. *Ageing Res Rev*. 2022 Sep;80:101666.
29. Crimmins EM, Shim H, Zhang YS, Kim JK. Differences between Men and Women in Mortality and the Health Dimensions of the Morbidity Process. *Clinical chemistry*. 2019 Jan;65(1):135.
30. Puts MTE, Lips P, Deeg DJH. Sex Differences in the Risk of Frailty for Mortality Independent of Disability and Chronic Diseases. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(1):40–7.
31. Gérontopôle Sud. Maladies chroniques [Internet]. Gérontopôle Sud. 2019 [cité 13 fev 2023]. Disponible sur : <http://www.gerontopolesud.fr/sante/maladies-chroniques>

32. Dao HHH, Burns MJ, Kha R, Chow CK, Nguyen TN. The Relationship between Metabolic Syndrome and Frailty in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Geriatrics (Basel)*. 2022 Jul 26;7(4):76.
33. Kalyani RR, Varadhan R, Weiss CO, Fried LP, Cappola AR. Frailty status and altered glucose-insulin dynamics. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012 Dec;67(12):1300–6.
34. Zhu Y, Chen X, Geng S, Li Q, Yuan H, Zhou X, et al. Association between ambulatory blood pressure variability and frailty among older hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020 Sep;22(9):1703–12.
35. Castrejón-Pérez RC, Gutiérrez-Robledo LM, Cesari M, Pérez-Zepeda MU. Diabetes mellitus, hypertension and frailty: A population-based, cross-sectional study of Mexican older adults. *Geriatrics & Gerontology International*. 2017;17(6):925–30.
36. Fondation pour la Recherche Médicale. Maladies neurologiques et psychiatriques [Internet]. FRM. 2020 [cité 14 fev 2023]. Disponible sur : <https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques>
37. Santé publique France. Maladies neurodégénératives [Internet]. SPF. 2023 [cité 14 fev 2023]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives>
38. Zhou L, Shi H, Cheng R, Ge M, Hu F, Hou L, et al. Potential association between frailty and pTau in community-dwelling older adults. *BMC Geriatr*. 2022 Sep 26;22(1):770.
39. Lu WH, de Souto Barreto P, Rolland Y, Bouyahia A, Fischer C, Mangin JF, et al. Biological and Neuroimaging Markers as Predictors of 5-Year Incident Frailty in Older Adults: A Secondary Analysis of the MAPT Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021 Oct 13;76(11):e361–9.
40. Vahedi A, Eriksdotter M, Ihle-Hansen H, Wyller TB, Øksengård AR, Fure B. Cognitive impairment in people with physical frailty using the phenotype model: A systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2022 Nov;37(11).
41. Sousa-Fraguas MC, Rodríguez-Fuentes G, Conejo NM. Frailty and cognitive impairment in Parkinson’s disease: a systematic review. *Neurol Sci*. 2022 Sep 2;
42. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, van Kan GA, Ousset PJ, Gillette-Guyonnet S, et al. Cognitive frailty: rationale and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging*. 2013 Sep;17(9):726–34.
43. Organisation mondiale de la santé. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. OMS. 2017 [cité 13 fev 2023]. Disponible sur : [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
44. Wleklík M, Denfeld Q, Lisiak M, Czaplá M, Kałużna-Oleksy M, Uchmanowicz I. Frailty Syndrome in Older Adults with Cardiovascular Diseases-What Do We Know and What Requires Further Research? *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 16;19(4):2234.
45. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, Mitnitski A, Thijs L, Beckett N, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med*. 2015 Apr 9;13:78.
46. Organisation mondiale de la santé. Santé mentale et vieillissement [Internet]. OMS. 2017 [cité 14 fev 2023]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>

47. Bersani FS, Canevelli M, Cesari M, Maggioni E, Pasquini M, Wolkowitz OM, et al. Frailty Index as a clinical measure of biological age in psychiatry. *J Affect Disord.* 2020 May 1;268:183–7.
48. Buigues C, Padilla-Sánchez C, Garrido JF, Navarro-Martínez R, Ruiz-Ros V, Cauli O. The relationship between depression and frailty syndrome: a systematic review. *Aging Ment Health.* 2015;19(9):762–72.
49. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Insuffisance rénale [Internet]. INSERM. 2017 [cité 16 fev 2023]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/insuffisance-renale/>
50. Stevens LA, Li S, Wang C, Huang C, Becker BN, Bombback AS, et al. Prevalence of CKD and comorbid illness in elderly patients in the United States: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis.* 2010 Mar;55(3 Suppl 2):S23-33.
51. Association Echo - Activités de Dialyse et de Néphrologie. Définition de la maladie rénale [Internet]. Echo Dialyse. 2021 [cité 14 avr 2023]. Disponible sur : <https://echo-dialyse.fr/maladie-renale/definition-de-la-maladie-renale/>
52. Otobe Y, Rhee CM, Nguyen M, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Current status of the assessment of sarcopenia, frailty, physical performance and functional status in chronic kidney disease patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2022 Jan 1;31(1):109–28.
53. Kennard A, Glasgow N, Rainsford S, Talaulikar G. Frailty in chronic kidney disease: challenges in nephrology practice. A review of current literature. *Intern Med J.* 2022 Mar 30;
54. Farrington K, Covic A, Aucella F, Clyne N, de Vos L, Findlay A, et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Nov;31(suppl 2):ii1–66.
55. Organisation mondiale de la santé. Affections ostéo-articulaires et musculaires [Internet]. OMS. 2021 [cité 14 fev 2023]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>
56. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002 Dec;57(12):M772-777.
57. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Ostéoporose [Internet]. INSERM. 2017 [cité 16 fev 2023]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/osteoporose/>
58. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):861–8.
59. Kahan A. Prévention Des Maladies Ostéoarticulaires Pouvant Entraîner Des Dépendances Chez Les Personnes Agées. Groupe de travail « Culture de prévention en santé » sous la présidence du Professeur Claude DREUX. Académie Nationale de Médecine.
60. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet.* 2013 Mar;381(9868):752–62.
61. Cattaneo F, Buondonno I, Cravero D, Sassi F, D’Amelio P. Musculoskeletal Diseases Role in the Frailty Syndrome: A Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Sep 20;19(19):11897.

62. Tembo MC, Mohebbi M, Holloway-Kew KL, Gaston J, Sui SX, Brennan-Olsen SL, et al. The contribution of musculoskeletal factors to physical frailty: a cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021 Nov 1;22(1):921.
63. Salaffi F, Farah S, Di Carlo M. Frailty syndrome in rheumatoid arthritis and symptomatic osteoarthritis: an emerging concept in rheumatology. *Acta Biomed*. 2020 May 11;91(2):274–96.
64. Fondation pour la Recherche Médicale. Maladies infectieuses [Internet]. FRM. 2022 [cité 16 fev 2023]. Disponible sur : <https://www.frm.org/recherches-maladies-infectieuses>
65. Fondation pour la Recherche Médicale. Tout savoir sur le sida [Internet]. FRM. 2016 [cité 16 fev 2023]. Disponible sur : <https://www.frm.org/recherches-maladies-infectieuses/sida/focus-sida>
66. Tran VT, Porcher R, Pane I, Ravaud P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. *Nat Commun*. 2022 Apr 5;13(1):1812.
67. Liu S, Yan Q, Jiang Y, Xiao M, Zhao J, Wang Y, et al. The Impact of Frailty on All-Cause Mortality in Patients with HIV Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2022 Sep;38(9):692–9.
68. Fernandes AL, Pereira RMR. Frailty in the context of COVID-19 pandemic: A life-threatening condition. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:965562.
69. Marengoni A, Zucchelli A, Vetrano DL, Armellini A, Botteri E, Nicosia F, et al. Beyond Chronological Age: Frailty and Multimorbidity Predict In-Hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease 2019. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Nov 20;76(3):e38–45.
70. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 12;23(2):786.
71. Sugimoto T, Arai H, Sakurai T. An update on cognitive frailty: Its definition, impact, associated factors and underlying mechanisms, and interventions. *Geriatr Gerontol Int*. 2022 Feb;22(2):99–109.
72. Chen MA. Frailty and cardiovascular disease: potential role of gait speed in surgical risk stratification in older adults. *J Geriatr Cardiol*. 2015 Jan;12(1):44–56.
73. Gonçalves RS dos SA, Maciel ACC, Rolland Y, Vellas B, de Souto Barreto P. Frailty biomarkers under the perspective of geroscience: A narrative review. *Ageing Research Reviews*. 2022 Nov 1;81:101737.
74. Picca A, Coelho-Junior HJ, Calvani R, Marzetti E, Vetrano DL. Biomarkers shared by frailty and sarcopenia in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2022 Jan 1;73:101530.
75. Mailliez A, Guilbaud A, Puisieux F, Dauchet L, Boulanger É. Circulating biomarkers characterizing physical frailty: CRP, hemoglobin, albumin, 25OHD and free testosterone as best biomarkers. Results of a meta-analysis. *Experimental Gerontology*. 2020 Oct;139:111014.
76. Ramakrishnan P, Alyousefi N, Abdul-Rahman PS, Kamaruzzaman SB, Chin AV, Tan MP. A systematic review of studies comparing potential biochemical biomarkers of frailty with frailty assessments. *European Geriatric Medicine*. 2017 Nov 1;8(5):397–407.

77. Dato S, Crocco P, Iannone F, Passarino G, Rose G. Biomarkers of Frailty: miRNAs as Common Signatures of Impairment in Cognitive and Physical Domains. *Biology (Basel)*. 2022 Jul 31;11(8):1151.
78. Dugan B, Conway J, Duggal NA. Inflammaging as a target for healthy ageing. *Age and Ageing*. 2023 Feb 1;52(2):afac328.
79. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol*. 2012 Jan 1;34(1):43–62.
80. Tropis C, Catenacci M, Valet P, Dray C. Modifications du tissu adipeux au cours du vieillissement. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2021 Mar 1;15(2):142–8.
81. Deng S, Vatamaniuk M, Huang X, Doliba N, Lian MM, Frank A, et al. Structural and functional abnormalities in the islets isolated from type 2 diabetic subjects. *Diabetes*. 2004 Mar;53(3):624–32.
82. de Jaeger C. Physiologie du vieillissement. *EMC Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation*. 2018 Jan;1(14).
83. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956 Jul;11(3):298–300.
84. De la Fuente M, Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Curr Pharm Des*. 2009;15(26):3003–26.
85. Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Mosieniak G. A common signature of cellular senescence; does it exist? *Ageing Res Rev*. 2021 Nov;71:101458.
86. Cardoso AL, Fernandes A, Aguilar-Pimentel JA, de Angelis MH, Guedes JR, Brito MA, et al. Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. *Ageing Research Reviews*. 2018 Nov 1;47:214–77.
87. Picca A, Calvani R, Cesari M, Landi F, Bernabei R, Coelho-Júnior HJ, et al. Biomarkers of Physical Frailty and Sarcopenia: Coming up to the Place? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jan;21(16):5635.
88. Zampino M, Ferrucci L, Semba RD. Biomarkers in the path from cellular senescence to frailty. *Experimental Gerontology*. 2020 Jan 1;129:110750.
89. Schafer MJ, Zhang X, Kumar A, Atkinson EJ, Zhu Y, Jachim S, et al. The senescence-associated secretome as an indicator of age and medical risk. *JCI Insight* . 2020 Jun 18 ;5(12).
90. Nishio K, Inoue A. Senescence-associated alterations of cytoskeleton: extraordinary production of vimentin that anchors cytoplasmic p53 in senescent human fibroblasts. *Histochem Cell Biol*. 2005 Mar;123(3):263–73.
91. Phillip JM, Aifuwa I, Walston J, Wirtz D. The Mechanobiology of Aging. *Annu Rev Biomed Eng*. 2015 Dec 7;17(1):113–41.
92. Schwenk M, Howe C, Saleh A, Mohler J, Grewal G, Armstrong D, et al. Frailty and technology: a systematic review of gait analysis in those with frailty. *Gerontology*. 2014;60(1):79–89.
93. Kressig RW, Gregor RJ, Oliver A, Waddell D, Smith W, O'Grady M, et al. Temporal and spatial features of gait in older adults transitioning to frailty. *Gait Posture*. 2004 Aug;20(1):30–5.
94. Odden MC, Beilby PR, Peralta CA. Blood Pressure in Older Adults: the Importance of Frailty. *Curr Hypertens Rep*. 2015 Jul;17(7):55.

95. Poortvliet RKE, de Ruijter W, de Craen AJM, Mooijaart SP, Westendorp RGJ, Assendelft WJJ, et al. Blood pressure trends and mortality: the Leiden 85-plus Study. *J Hypertens.* 2013 Jan;31(1):63–70.
96. Vishram JKK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension.* 2012 Nov;60(5):1117–23.
97. Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, van Buchem MA, Poortvliet RKE, de Ruijter W, et al. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Nov;60(11):2014–9.
98. Mallery LH, Allen M, Fleming I, Kelly K, Bowles S, Duncan J, et al. Promoting higher blood pressure targets for frail older adults: a consensus guideline from Canada. *Cleve Clin J Med.* 2014 Jul;81(7):427–37.
99. Vallet A, Del Campo N, Hoogendijk EO, Lokossou A, Balédent O, Czosnyka Z, et al. Biomechanical response of the CNS is associated with frailty in NPH-suspected patients. *J Neurol.* 2020 May;267(5):1389–400.
100. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer’s pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010 Jan;9(1):119–28.
101. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2005 Sep;57(3 Suppl):S4-16; discussion ii-v.
102. Defebvre L. L’échelle MDS-UPDRS. *Pratique Neurologique - FMC.* 2018 Sep 1;9(3):192–4.
103. Marmarou A, Sawauchi S, Dunbar J. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *J Neurosurg.* 2005;102:11.
104. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008 Dec;8(1):24.
105. Guan DX, Rockwood K, Smith EE, Ismail Z. Sex Moderates the Association between Frailty and Mild Behavioral Impairment. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(4):692–700.
106. Mo Y, Stromswold J, Wilson K, Holder D, Sur C, Laterza O, et al. A multinational study distinguishing Alzheimer’s and healthy patients using cerebrospinal fluid tau/A $\beta$ 42 cutoff with concordance to amyloid positron emission tomography imaging. *Alzheimer’s & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring.* 2017 Jan;6(1):201–9.
107. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer’s dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology.* 1987 Aug;149(2):351–6.
108. Warren CJ. What Is Homocysteine? *The American Journal of Nursing.* 1999;99(10):39–41.
109. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 2015 Dec;14(1):6.
110. Cappuccilli M, Bergamini C, Giacomelli FA, Cianciolo G, Donati G, Conte D, et al. Vitamin B Supplementation and Nutritional Intake of Methyl Donors in Patients with Chronic Kidney Disease: A Critical Review of the Impact on Epigenetic Machinery. *Nutrients.* 2020 Apr 27;12(5):1234.

111. Rehman T, Shabbir MA, Inam-Ur-Raheem M, Manzoor MF, Ahmad N, Liu ZW, et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. *Food Sci Nutr*. 2020 Sep;8(9):4696–707.
112. Jakubowski H. Homocysteine thiolactone: metabolic origin and protein homocysteinylation in humans. *J Nutr*. 2000 Feb;130(2S Suppl):377S-381S.
113. McCully KS. Homocysteine Metabolism, Atherosclerosis, and Diseases of Aging. *Compr Physiol*. 2015 Dec 15;6(1):471–505.
114. Angelini A, Cappuccilli ML, Magnoni G, Croci Chiochini AL, Aiello V, Napoletano A, et al. The link between homocysteine, folic acid and vitamin B12 in chronic kidney disease. *G Ital Nefrol*. 2021 Aug 30;38(4):2021-vol4.
115. Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, Sopková J, Drgová A, Červeňová T, et al. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *Int J Mol Sci*. 2016 Oct 20;17(10):E1733.
116. Moretti R, Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 8;20(1):E231.
117. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem*. 1990 May;1(5):228–37.
118. Leclerc D, Wilson A, Dumas R, Gafuik C, Song D, Watkins D, et al. Cloning and mapping of a cDNA for methionine synthase reductase, a flavoprotein defective in patients with homocystinuria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Mar 17;95(6):3059–64.
119. Spence JD. Metabolic vitamin B12 deficiency: a missed opportunity to prevent dementia and stroke. *Nutrition Research*. 2016 Feb 1;36(2):109–16.
120. Loup-Leuciuc A, Loup PJ, Lombardi T, Samson J. Carence en vitamines B12 (1<sup>re</sup> partie) : mise au point. *Med Buccale Chir Buccale*. 2011 Aug;17(3):211–24.
121. Price BR, Wilcock DM, Weekman EM. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2018 Oct 31;10:350.
122. Djuric D, Jakovljevic V, Zivkovic V, Srejovic I. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018 Oct;96(10):991–1003.
123. Bjørklund G, Peana M, Dadar M, Lozynska I, Chirumbolo S, Lysiuk R, et al. The role of B vitamins in stroke prevention. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(20):5462–75.
124. Bhargava S. *The Clinical Application of Homocysteine*. Springer
125. Iacobazzi V, Infantino V, Castegna A, Andria G. Hyperhomocysteinemia: Related genetic diseases and congenital defects, abnormal DNA methylation and newborn screening issues. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014 Sep;113(1–2):27–33.
126. Shastry S, Tyagi SC. Homocysteine induces metalloproteinase and shedding of  $\beta$ -1 integrin in microvessel endothelial cells. *J Cell Biochem*. 2004 Sep 1;93(1):207–13.
127. Bae JB, Han JW, Song J, Lee K, Kim TH, Kwak KP, et al. Hypohomocysteinemia may increase the risk of dementia and Alzheimer's disease: A nationwide population-based prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2021 Jul;40(7):4579–84.
128. du Plessis JP, Nienaber-Rousseau C, Lammertyn L, Schutte AE, Pieters M, Kruger HS. The Relationship of Circulating Homocysteine with Fibrinogen, Blood Pressure, and Other Cardiovascular Measures in African Adolescents. *J Pediatr*. 2021 Jul;234:158-163.e2.

129. Cullen CE, Carter GT, Weiss MD, Grant PA, Saperstein DS. Hypohomocysteinemia: a potentially treatable cause of peripheral neuropathology? *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012 Feb;23(1):59–65, x.
130. Andrade F, López-Suárez O, Llarena M, Couce ML, Aldámiz-Echevarría L. Influence of phenylketonuria's diet on dimethylated arginines and methylation cycle. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul 7;96(27):e7392.
131. Afman LA, Blom HJ, Driittij MJ, Brouns MR, van Straaten HWM. Inhibition of transmethylation disturbs neurulation in chick embryos. *Brain Res Dev Brain Res*. 2005 Aug 8;158(1–2):59–65.
132. Kumar T, Sharma GS, Singh LR. Homocystinuria: Therapeutic approach. *Clin Chim Acta*. 2016 Jul 1;458:55–62.
133. Le Manuel MSD. Homocystinurie - Problèmes de santé infantiles [Internet]. *Manuels MSD pour le grand public*. 2023 [cité 24 mar 2023]. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/troubles-m%C3%A9taboliques-h%C3%A9r%C3%A9ditaires/homocystinurie>
134. Zinellu A, Sotgia S, Scanu B, Pintus G, Posadino AM, Cossu A, et al. S-homocysteinylated LDL apolipoprotein B adversely affects human endothelial cells in vitro. *Atherosclerosis*. 2009 Sep 1;206(1):40–6.
135. Pirillo A, Zhu W, Norata GD, Zanelli T, Barberi L, Roma P, et al. Oxidized Lipoproteins and Endothelium. 2000 Feb 5;38(2):155–60.
136. Mishra N. Hyperhomocysteinemia : A Risk of CVD. *International Journal of Research in Biological Sciences*. 2016 6(1):13-19.
137. Kamat PK, Vacek JC, Kalani A, Tyagi N. Homocysteine Induced Cerebrovascular Dysfunction: A Link to Alzheimer's Disease Etiology. *Open Neurol J*. 2015;9:9–14.
138. Cohen E, Margalit I, Shochat T, Goldberg E, Krause I. The relationship between the concentration of plasma homocysteine and chronic kidney disease: a cross sectional study of a large cohort. *J Nephrol*. 2019 Oct;32(5):783–9.
139. Guillotin S, Vallet A, Lorthois S, Cestac P, Schmidt E, Delcourt N. Association Between Homocysteine, Frailty and Biomechanical Response of the CNS in NPH-Suspected Patients. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2022 Mar;77(7):1335–43.
140. Guaita A, Brunelli L, Davin A, Poloni TE, Vaccaro R, Gagliardi S, et al. Homocysteine, Folic Acid, Cyanocobalamin, and Frailty in Older People: Findings From the 'Invece. Ab' Study. *Front Physiol*. 2021;12:775803.
141. Ma T, Sun XH, Yao S, Chen ZK, Zhang JF, Xu WD, et al. Genetic Variants of Homocysteine Metabolism, Homocysteine, and Frailty - Rugao Longevity and Ageing Study. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(2):198–204.
142. Lin S, Wang F, Zheng J, Yuan Y, Huang F, Zhu P. Intrinsic Capacity Declines with Elevated Homocysteine in Community-Dwelling Chinese Older Adults. *Clin Interv Aging*. 2022;17:1057–68.
143. Álvarez-Sánchez N, Álvarez-Ríos AI, Guerrero JM, García-García FJ, Rodríguez-Mañas L, Cruz-Chamorro I, et al. Homocysteine and C-Reactive Protein Levels Are Associated With Frailty in Older Spaniards: The Toledo Study for Healthy Aging. Anderson R, editor. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2020 Jul 13;75(8):1488–94.

144. Vidoni ML, Pettee Gabriel K, Luo ST, Simonsick EM, Day RS. Relationship between Homocysteine and Muscle Strength Decline: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Kritchevsky S, editor. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2018 Mar 14;73(4):546–51.
145. Wong YYE, Almeida OP, McCaul KA, Yeap BB, Hankey GJ, Flicker L. Homocysteine, frailty, and all-cause mortality in older men: the health in men study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 May;68(5):590–8.
146. Wirth B, Sobey I. Analytic solution during an infusion test of the linear unsteady poroelastic equations in a spherically symmetric model of the brain. *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA*. 2009 Mar 1;26(1):25–61.
147. Sette LHBC, Almeida Lopes EP de. Liver enzymes serum levels in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a comprehensive review. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69(4):271–8.
148. Yang Q, Lu Y, Deng Y, Xu J, Zhang X. Homocysteine level is positively and independently associated with serum creatinine and urea nitrogen levels in old male patients with hypertension. *Sci Rep*. 2020 Dec;10(1):18050.
149. Barroso M, Handy DE, Castro R. The Link Between Hyperhomocysteinemia and Hypomethylation: Implications for Cardiovascular Disease. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2017 Jan 1;5:2326409817698994.
150. Setién-Suero E, Suárez-Pinilla M, Suárez-Pinilla P, Crespo-Facorro B, Ayesa-Arriola R. Homocysteine and cognition: A systematic review of 111 studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Oct;69:280–98.
151. Luzzi S, Cherubini V, Falsetti L, Viticchi G, Silvestrini M, Toraldo A. Homocysteine, Cognitive Functions, and Degenerative Dementias: State of the Art. *Biomedicines*. 2022 Oct 28;10(11):2741.
152. Mandaviya PR, Stolk L, Heil SG. Homocysteine and DNA methylation: a review of animal and human literature. *Mol Genet Metab*. 2014 Dec;113(4):243–52.
153. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1965 May 1;58(5):295–300.
154. Cheng D, Kong H, Pang W, Yang H, Lu H, Huang C, et al. B vitamin supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyperhomocysteinemia. *Nutr Neurosci*. 2016 Dec;19(10):461–6.
155. Ntaios G. Chapter 29 - Homocysteine, B Vitamins, and Cardiovascular Risk. *Foods and Dietary Supplements in the Prevention and Treatment of Disease in Older Adults*. Elsevier. 2015:309-318.
156. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*. 1998 Nov;32(5):853–906.
157. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Jul;10(7):1606–15.
158. Doshi SN, McDowell IFW, Moat SJ, Payne N, Durrant HJ, Lewis MJ, et al. Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering. *Circulation*. 2002 Jan 1;105(1):22–6.
159. Nanayakkara PWB, van Guldener C, ter Wee PM, Scheffer PG, van Ittersum FJ, Twisk JW, et al. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and

- renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease: results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study. *Arch Intern Med*. 2007 Jun 25;167(12):1262–70.
160. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, et al. Folate and Vitamin B6 From Diet and Supplements in Relation to Risk of Coronary Heart Disease Among Women. *JAMA*. 1998 Feb 4;279(5):359–64.
  161. He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Folate, Vitamin B6, and B12 Intakes in Relation to Risk of Stroke Among Men. *Stroke*. 2004 Jan;35(1):169–74.
  162. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *The Lancet*. 2007 Jun 2;369(9576):1876–82.
  163. Dong Y, Sun Q, Liu T, Wang H, Jiao K, Xu J, et al. Nitrate Stress Participates in Endothelial Progenitor Cell Injury in Hyperhomocysteinemia. *PLOS ONE*. 2016 Jul 8;11(7):e0158672.
  164. Kotwal J, Kotwal A, Bhalla S, Singh PK, Nair V. Effectiveness of homocysteine lowering vitamins in prevention of thrombotic tendency at high altitude area: A randomized field trial. *Thrombosis Research*. 2015 Oct 1;136(4):758–62.
  165. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2006 Apr 13;354(15):1567–77.
  166. Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF, et al. Efficacy of Folic Acid Therapy in Primary Prevention of Stroke Among Adults With Hypertension in China: The CSPPT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Apr 7;313(13):1325–35.
  167. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group\*. Effects of Homocysteine-Lowering With Folic Acid Plus Vitamin B12 vs Placebo on Mortality and Major Morbidity in Myocardial Infarction Survivors: A Randomized Trial. *JAMA*. 2010 Jun 23;303(24):2486–94.
  168. Li Y, Huang T, Zheng Y, Muka T, Troup J, Hu FB. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 5(8):e003768.
  169. Jayedi A, Zargar MS. Intake of vitamin B6, folate, and vitamin B12 and risk of coronary heart disease: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019 Sep 8;59(16):2697–707.
  170. Chen L, Li Q, Fang X, Wang X, Min J, Wang F. Dietary Intake of Homocysteine Metabolism-Related B-Vitamins and the Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Advances in Nutrition*. 2020 Nov 15;11(6):1510–28.
  171. Kaye AD, Jeha GM, Pham AD, Fuller MC, Lerner ZI, Sibley GT, et al. Folic Acid Supplementation in Patients with Elevated Homocysteine Levels. *Adv Ther*. 2020 Oct;37(10):4149–64.
  172. Puga AM, Ruperto M, Samaniego-Vaesken M de L, Montero-Bravo A, Partearroyo T, Varela-Moreiras G. Effects of Supplementation with Folic Acid and Its Combinations with Other Nutrients on Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021 Aug 26;13(9):2966.
  173. Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annu Rev Nutr*. 2016 Jul 17;36:211–39.
  174. Fuso A, Seminara L, Cavallaro RA, D’Anselmi F, Scarpa S. S-adenosylmethionine/homocysteine cycle alterations modify DNA methylation status

- with consequent deregulation of PS1 and BACE and beta-amyloid production. *Mol Cell Neurosci.* 2005 Jan;28(1):195–204.
175. Villani ER, Vetrano DL, Liperoti R, Palmer K, Denking M, van der Roest HG, et al. Relationship between frailty and drug use among nursing homes residents: results from the SHELTER study. *Aging Clin Exp Res.* 2021 Oct 1;33(10):2839–47.
176. Sauze L. La transition thérapeutique, une révolution culturelle. *Les Tribunes de la santé.* 2010;26(1):125–34.

# Annexes

**Annexe 1 :** Recherche PubMed par mots-clés sur le lien entre la fragilité et les pathologies chroniques

- 1) « frailty » AND « cardiovascular\* »
- 2) « frailty » AND « neuro\* »
- 3) « frailty » AND « psychiatric\* »
- 4) « frailty » AND « infecti\* »
- 5) « frailty » AND « musculoskelet\* »
- 6) « frailty » AND « metabol\* »
- 7) « frailty » AND « obesity »
- 8) « frailty » AND « glucose »
- 9) « frailty » AND « high blood pressure »
- 10) « frailty » AND « cholesterol »
- 11) « frailty » AND « kidney »

---

## RESUME en français

La fragilité est un syndrome gériatrique caractérisé par une vulnérabilité accrue de l'organisme aux facteurs de stress, exposant les individus à des conséquences néfastes sur la santé. Basée sur l'indice de fragilité, elle est associée positivement au coefficient d'élastance du système nerveux central au sein de la cohorte PROLIPHYC. La problématique de cette étude est de savoir s'il existe une corrélation biologique liant à la fois l'altération de la réponse biomécanique et clinique des patients. Notre étude se base sur la cohorte PROLIPHYC composée de 100 patients âgés suspectés d'hydrocéphalie à pression normale. Grâce à des tests statistiques d'association, nous avons montré que l'homocystéine est le seul paramètre biologique associé au coefficient d'élastance et à la fragilité. Nous suggérons qu'une dysfonction vasculaire est impliquée dans les processus pathologiques du vieillissement. La possible utilisation de la supplémentation en vitamines B en prévention des effets de l'homocystéine est discutée.

---

**Title:** Biological role of homocysteine in pathological aging: a study of the PROLIPHYC cohort

**Abstract:** Frailty is a geriatric syndrome characterized by an increased vulnerability to pathological stress, exposing individuals to negative health-related outcomes. Based on the frailty index, it is positively associated with the central nervous system elastance coefficient in the PROLIPHYC cohort. The aim of this study is to determine whether there is a biological correlation between altered biomechanical and clinical response in patients. Our study is based on the PROLIPHYC cohort composed of 100 elderly patients suspected of normal pressure hydrocephalus. Using statistical tests of association, we showed that homocysteine is the only biological parameter both associated with elastance coefficient and frailty. We suggest that vascular dysfunction is involved in pathological processes of ageing. The possible use of B vitamin supplementation to prevent the effects of homocysteine is discussed.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** PHARMACIE

---

**MOTS-CLES :** Homocystéine, Fragilité, Elastance, Vieillesse, Cerveau

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :** Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35 chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse

**Directeur de thèse :** Dr. Nicolas DELCOURT