

ANNEE 2014

2014 TOU3 1603

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Thomas Krams

Le 21 octobre 2014

**Concentration de 25-hydroxy-vitamine D et fragilité : étude transversale
sur les patients de la plateforme gériatrique pour l'évaluation de la fragilité
et la prévention de la dépendance**

Directeur de thèse : Pr Yves ROLLAND

JURY

Monsieur le Professeur Bruno VELLAS	Président
Madame le Professeur Fati NOURHASHEMI	Assesseur
Monsieur le Professeur Michel LAROCHE	Assesseur
Monsieur le Professeur Yves ROLLAND	Assesseur
Madame le Docteur Sandrine SOURDET	Suppléante
Monsieur le Docteur Thierry VOISIN	Membre invité



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2013

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. RIBOT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. RAILHAC

Professeurs Émérites

Professeur JUSKIEWENSKI	Professeur J.L. ADER
Professeur LARROUY	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur F. JOFFRE
Professeur MURAT	Professeur J. CORBERAND
Professeur MANELFE	Professeur B. BONEU
Professeur LOUVET	Professeur H. DABERNAT
Professeur SARRAMON	Professeur M. BOCCALON
Professeur CARATERO	Professeur B. MAZIERES
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur E. ARLET-SUAU
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVÉAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F	Parasitologie
M. MALAVALD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. POURRAT J.	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie générale
M. QUERLEU D. (C.E)	Cancérologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS P	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M	Hépatogastro-entérologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie

P.U.

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L. (C.E)	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SAMI E K. (C.E)	Anesthésiologie Réanimation
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLE D F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STOWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSÉ J.M.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
Mme COURBON	Pharmacologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
M. TREINER E.	Immunologie
Mme TREMOLLIERS F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N.	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T.	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GASQ D.	Physiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie

M.C.U.

M. BISMUTH S.	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

DEDICACES AUX MEMBRES DU JURY

A Monsieur le Professeur Bruno Vellas,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury,

Je vous remercie de me soutenir dans mon projet professionnel. Veuillez trouver ici, l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail. J'espère qu'il sera à la hauteur de vos attentes.

A Madame la Professeur Fati Nourhashemi.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Vous m'avez toujours accueilli avec la plus grande bienveillance en gériatrie. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Michel Laroche

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury.

Vous représentez aujourd'hui le service Rhumatologie. Je garde en souvenir votre sens clinique et votre implication auprès des patients malgré votre air parfois de ne « pas y toucher... ». J'ai aimé travailler dans votre secteur pendant 6 mois où j'ai notamment appris toute la diversité de la Rhumatologie.

A Monsieur le Professeur Yves Rolland

Pour avoir accepté de diriger ce travail.

Je retiens avant tout ta gentillesse et ta simplicité. Je retiens aussi ta disponibilité pour m'aider et répondre à mes interrogations par mail ou à Casselardit. Je te remercie de m'avoir guidé tout au long de ce travail.

A Madame le Docteur Sandrine Sourd

Je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

On a peu eu l'occasion de travailler ensemble mais ta bonne humeur irradie sur l'ensemble de l'équipe de gériatrie.

A Monsieur le Docteur Thierry Voisin

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous nous sommes plus croisé que ce que nous avons travaillé ensemble durant mon internat mais tu m'as marqué par ta disponibilité pour les patients et tes collègues et la finesse de ton expertise en neuro-gériatrie.

Tu es passionné par ce que tu fais et je suis content de pouvoir partager cette passion durant mon clinicat.

DEDICACES PERSONNELLES

A ma famille :

A Aurélie : 2014 aura été une belle et grande année pour nous. Elle signe le début d'une longue aventure qui pourtant a commencé il y déjà 4 ans. Je suis heureux de vivre cette nouvelle étape (avant plein d'autres) à tes côtés. Merci pour ton amour, merci pour ton soutien, merci pour ta présence au quotidien. Je souhaite te donner autant que ce que tu me donnes chaque jour.

Merci d'avoir fait entrer dans mon cœur, une part de bonheur....

A mes parents Anne et Martin : Merci d'avoir toujours fait en sorte que Benjamin et moi ne manquions de rien. Merci d'avoir toujours fait passer notre bien-être avant vos envies personnelles. Merci pour votre écoute, votre soutien, votre aide pendant toutes ces années d'études (jusqu'au bout maman, avec la relecture de la thèse...). Merci pour votre aide au quotidien même si nous sommes un peu loin.

A Benjamin et David : Merci pour votre soutien et votre présence dans les moments parfois difficiles que peut procurer l'internat. Benjamin, si j'ai fait médecine au début, il faut bien le dire c'est peut-être un petit peu aussi pour faire comme mon grand frère.

A la famille Malka : à Danielle et Shlomo, Ilan et Lauren (et Pierre) pour tous les bons moments passés ensemble en famille autour d'un bon repas ou en vacances lorsque nous étions enfants.

Si la distance nous a un peu éloignés ces dernières années, j'espère que l'on se verra davantage à l'avenir.

A la famille Ozden : A Simone, tout ce que je pourrais dire tu le minimiseras. Tu fais toujours passer les autres avant toi-même et je t'admire pour cela. A Sandra et Erol et Sacha et Luca.

A Erol qui nous a quittés trop tôt

A mes grands-parents partis trop tôt...

A ma belle-famille : A Béatrice et Michel. A mamie Madeleine. A Sabel, Stéphane, Léane et Miguel (et à celui qui va bientôt pointer le bout de son nez). Merci de m'avoir accueilli chaleureusement dans votre grande famille. Merci de votre bonne humeur et de votre gentillesse.

Aux amis de Paris :

Sandrine (et Thomas) (et Maelys), Laurie, Thérèse (et Marius...), Cherry. C'est toujours un grand plaisir de vous retrouver même si on se voit trop peu à mon goût

A mes collègues et amis:

A Marine et Aurélien bien sûr, à Johanna, à Olivier, à Marie, à Marie (et Benoit et Noémie...), Huong, Marijke, Cécile, Magali, Charlotte, Lucille, Laurence, Anaëlle, Clément, Claire, Sophie, Camille, Yannick, Marine, Guillaume, à Damien, Manon, Lise, Fanny, Adelaïde, Clarisse, Jessica, Marie, Clément, Benjamin, Gaëlle, Elodie, Cédric, Elise, Virgile, Adrian, Benjamin. Merci.

Aux infirmier(e)s, aux aides soignant (e)s, aux ASH et à toutes les belles rencontres professionnelles dans les services fréquentés pendant mon internat :

Le service de Rhumatologie de Purpan :

Mr Cantagrel, merci de m'avoir accueilli dans la Rhumatologie toulousaine en 2010, après les ECN, et merci de m'avoir encouragé lorsque je vous ai annoncé mon souhait de faire de la gériatrie.

Arnaud, merci d'avoir dirigé mon travail de mémoire de DES. Ta rigueur tant auprès des patients que dans les travaux scientifiques est pour moi un exemple à suivre.

Julie, Séverine, Adeline, Anne, Violaine, Laurent, Bénédicte, (re)Mr Laroche, Merci de vos enseignements.

A toute l'équipe toujours prête à faire la fête.

Le service de médecine interne de l'Hôpital Ducuing :

Merci Francis Gaches, Corine Couteau, Stéphanie Broussaud, Sébastien Fontaine, Marie-Jo Ferro, Daniel Garipuy et à toute l'équipe qui permet de faire régner une super ambiance dans le service.

Les secteurs E et A de Gériatrie

Mademoiselle Lafont, et Annabelle Castex. Merci de m'avoir permis de commencer ma formation à la gériatrie et de m'avoir initié à la rééducation.

Merci Julien et Thomas (Ah que la Corse est belle...). Vous nous avez fait passer un semestre mémorable. Vous avez su me faire rire (et exploser de rire) dans des situations qui inspireraient plutôt des pleurs.

Merci à tous les autres gériatres, plus sympathiques les uns que les autres.

A Corine Jolimay, Valérie Igorra, Marie-Cecile Deneuille (et tous les autres qui sont trop nombreux pour que je les cite)

Le service de Rhumatologie de Montauban :

Merci à Eve, Elsa, (re)Julie et bien-sûr Mr Cassou. J'ai énormément appris pendant ces 6 mois à Montauban grâce à vous. Vous m'avez montré que la rigueur et la qualité ne se limitait pas au CHU.

Le Service de Rééducation de Rangueil :

A Philippe Marque, à Xavier, à Evelyne. Merci de m'avoir accueilli dans votre service. Merci de votre simplicité, votre gentillesse et votre disponibilité. Vous pratiquez avec une passion communicative une bien belle spécialité.

Merci aussi à David, Charlotte, Jeanne, Marc, Caroline.

Merci à **Christelle Cantet** pour ta précieuse aide dans la réalisation de ce travail.

Merci à **Sophie Guyonnet**. Merci à **Magali Deacal**.

Merci au **Docteur Caroline Thomas** chez qui j'ai fait mon dernier stage d'externe. Elle m'avait conseillé de descendre faire mon internat à Toulouse si je voulais faire de la gériatrie....

TABLES DES MATIERES

<i>Concentration de 25-hydroxy-vitamine D et fragilité : étude transversale sur les patients de la plateforme gériatrique pour l'évaluation de la fragilité et la prévention de la dépendance</i>	12
--	-----------

<i>Introduction</i>	12
----------------------------	-----------

<i>Méthodes</i>	15
------------------------	-----------

Population	15
Évaluation de la fragilité	16
Évaluation de la vitamine D	17
Évaluation des facteurs de confusion	18
Analyses statistiques	18

<i>Résultats</i>	20
-------------------------	-----------

Caractéristiques de la population	20
Association entre la 25(OH)D et la fragilité et entre la 25(OH)D et chaque critère de fragilité	21
Concentration de 25 (OH) D permettant de déterminer les patients avec ou sans fragilité	21
Concentration de 25(OH)D permettant de déterminer les patients avec ou sans critères de fragilité	22

<i>Discussion</i>	26
--------------------------	-----------

<i>Conclusion</i>	32
--------------------------	-----------

<i>References</i>	33
--------------------------	-----------

<i>Annexe 1 : Taux sérique de vitamine D et fragilité de la personne âgée : Revue de la littérature et Méta-analyse</i>	37
--	-----------

<i>Introduction</i>	37
----------------------------	-----------

<i>Matériel et Méthode:</i>	39
------------------------------------	-----------

<i>Résultats</i>	43
-------------------------	-----------

<i>Discussion</i>	56
--------------------------	-----------

<i>Conclusion</i>	59
--------------------------	-----------

<i>Références</i>	60
--------------------------	-----------

<i>Annexe 2 : Inclusion des données issues des patients de la P.E.F. à la méta-analyse</i>	63
---	-----------

En ce qui concerne la population de l'étude	63
Association entre la concentration de 25(OH)D et la fragilité.	63
En ce qui concerne l'hétérogénéité	63
En ce qui concerne le <i>funnel plot</i>	63

<i>Annexe 3: Gérontopôle Frailty Screening Tool</i>	65
--	-----------

<i>Annexe 4 : Index pondéré de comorbidités de Charlson</i>	65
--	-----------

<i>Annexe 5: 25 hydroxy-vitamin D serum level and frailty: cross-sectional study in Geriatric Frailty Clinic for Assessment of Frailty and Prevention of Disability</i>	66
--	-----------

Concentration de 25-hydroxy-vitamine D et fragilité : étude transversale sur les patients de la plateforme gériatrique pour l'évaluation de la fragilité et la prévention de la dépendance

Introduction

La « fragilité » est un terme utilisé en gériatrie pour décrire un syndrome de diminution des réserves fonctionnelles et de résistance au stress. Elle résulte de l'altération de plusieurs systèmes physiologiques à l'origine d'une vulnérabilité (1). La fragilité est multidimensionnelle, hétérogène et surtout réversible, ce qui la distingue des comorbidités ou du handicap (2). Il s'agit d'un concept difficile à appréhender comme peuvent l'être les notions de « bien-être » ou de « qualité de vie ». Un patient fragile est exposé, à une augmentation des risques de chutes, d'altération des performances physiques, de perte d'autonomie et de décès (1, 3, 4). La fragilité est généralement considérée comme un état de pré-dépendance qui, contrairement au handicap, est réversible et toujours accessible à des prises en charges adaptées. Le concept de fragilité modifie la pratique gériatrique habituelle en permettant une approche préventive de la dépendance là où, auparavant, seules les situations avérées de dépendance (donc irréversibles) venaient à l'évaluation du gériatre. Diagnostiquer la fragilité est donc fondamental pour détecter les personnes âgées susceptibles de bénéficier d'interventions préventives. Pour transposer le concept théorique de fragilité dans la pratique clinique, Fried et al (1) ont proposé un modèle qui associe l'évaluation des 5 critères suivants : la sédentarité, la perte de poids involontaire récente, la fatigue, la diminution de la force et de la vitesse de marche. En pratique courante, l'évaluation de ces 5 critères est rarement réalisée par manque de temps ou d'équipement des médecins.

Plusieurs études récentes se sont intéressées à l'épidémiologie de la fragilité, et ont essayé d'améliorer la compréhension des mécanismes et des facteurs associés à son développement

afin de mieux en cerner les limites, de faciliter son identification et d'améliorer sa prise en charge.

Le déficit en vitamine D est fréquent chez les personnes âgées de plus de 65 ans (5-7). La 25-hydroxy-vitamine D (25(OH)D) est la principale forme circulante de vitamine D. Sa concentration sérique varie en fonction de l'apport de cholécalciférol (synthétisé grâce à l'exposition solaire) et d'ergocalciférol (d'origine alimentaire). C'est elle qui reflète le mieux les réserves en vitamine D car sa synthèse n'est pas régulée. Le rôle de la vitamine D dans le métabolisme osseux a déjà été largement étudié. Par contre, les études concernant son action sur le tissu musculaire et son implication dans les performances physiques, restent encore limitées. Les recherches sur les modèles animaux suggèrent que la vitamine D augmente l'activité métabolique musculaire via son récepteur nucléaire, le VDR (8–10). D'autres études chez les humains suggèrent que l'insuffisance en vitamine D est associée à une perte de masse musculaire (sarcopénie) et de force (10,11). Ainsi, de nombreuses études ont montré une association entre une faible concentration de 25(OH)D et le risque de chutes (4,13), de douleurs (14–16), de diminution des performances physiques (4,17–19), de dépendance (14) et de fragilité (20–26). Sur le plan épidémiologique et physiologique, il est donc plausible que la vitamine D joue un rôle dans la genèse ou l'entretien de la fragilité. Toutefois, aucun seuil minimum de 25(OH)D n'a été défini dans ce domaine.

L'équipe du Gerontopôle de Toulouse a mis au point un instrument de dépistage rapide et facile à destination des médecins généralistes pour le dépistage de la fragilité.

Compte-tenu des données de la littérature concernant l'action musculaire de la vitamine D, et de l'association entre la fragilité et la concentration sérique de 25(OH)D (cf. annexe 1), nous avons fait l'hypothèse que le dosage 25(OH)D pouvait être un biomarqueur pertinent, simple et reproductible de la fragilité chez ces patients préalablement dépistés.

Les objectifs de cette étude transversale étaient les suivants :

- déterminer si la concentration de 25(OH)D était associée à la fragilité ou à la présence des différents critères de fragilité.
- déterminer les seuils les plus discriminants de 25(OH)D pour la détection des patients fragiles et des différents critères de fragilité.

Méthodes

Population

Nous avons utilisé les données des patients évalués entre le 1er janvier 2013 et le 23 septembre 2013 à la plateforme gériatrique pour l'évaluation de la fragilité (P.E.F.) et la prévention de la dépendance. La P.E.F. a ouvert en octobre 2011 comme une activité distincte de l'hôpital de jour gériatrique, située à l'hôpital La Grave de Toulouse.

Chaque patient évalué à la P.E.F. doit être référé par un médecin qui a repéré chez lui des signes ou symptômes de fragilité. A cet effet, en prenant en compte les données de la littérature et les résultats d'une enquête préliminaire (27), un instrument de dépistage simple et rapide pour détecter la fragilité, intitulé « *The Gérontopôle frailty Screening Tool (GFST)* » (28) (Annexe 3), a été développé par l'équipe du Gerontopôle de Toulouse. Cet instrument est destiné aux médecins généralistes et a été conçu pour l'évaluation des personnes âgées de plus de 65 ans sans dépendance physique ni pathologie aiguë intercurrente. Il est constitué de deux parties. En premier lieu un questionnaire qui vise à attirer l'attention du médecin sur des signes et/ou symptômes très généraux suggérant la présence d'une situation de fragilité sous-jacente. Dans une deuxième partie, le médecin généraliste exprime son point de vue personnel sur l'état de fragilité du patient. C'est en fonction de son propre point de vue que chaque médecin décide s'il adresse ou non le patient à la P.E.F. Le GFST est approuvé par la Haute autorité de santé (HAS) comme un outil national pour dépister la fragilité chez les personnes âgées de 65 ans ou plus. Le GFST et d'autres documents sur la fragilité des personnes âgées ont été distribués chez les généralistes et autres professionnels de santé (pharmaciens, infirmières...) et le grand public de la région toulousaine par le Gerontopôle de Toulouse. En outre, plusieurs réunions d'information pour les professionnels de santé et le grand public ont été également organisées par le Gerontopôle de Toulouse pour sensibiliser le public à la fragilité chez les personnes âgées et ses signes.

L'évaluation du patient à la P.E.F. a été réalisée par un gériatre (ou un médecin généraliste spécifiquement formé en gériatrie) et une infirmière formée en gériatrie. Les données sociodémographiques, anthropométriques et cliniques (antécédents médicaux et chirurgicaux, traitements actuels et allergies) ont été consignées. Tous les patients évalués à la P.E.F. bénéficiaient d'un prélèvement sanguin avec des examens biologiques prédéfinis comprenant le dosage de la 25(OH)D.

Évaluation de la fragilité

Les patients fragiles étaient définis par la présence d'au moins 3 critères de fragilité tels qu'ils ont été décrits dans l'étude de Fried et al (1). Les différents critères ont été évalués de la façon suivante en prenant en compte les données du dossier médical du patient :

- Perte de poids involontaire récente : le poids de chaque patient a été mesuré à la P.E.F. sur une balance calibrée et comparé au dernier poids connu lorsque cela était possible. Si aucun poids antérieur n'était disponible, la perte de poids était évaluée par la question suivante : « Avez-vous récemment perdu poids involontairement ? »

- Sentiment d'épuisement : il a été identifié par la réponse « souvent » ou « assez souvent » à deux items de l'échelle CES-D (29): « Tout ce que je fais demande un effort. » ; « Je ne peux pas aller de l'avant. »

- vitesse de marche lente : la vitesse de marche était évaluée sur 4 mètres délimités par 2 repères collés au sol. La durée de marche était chronométrée par une infirmière entraînée. L'interprétation de la vitesse dépendait du sexe et de la taille du patient.

- diminution de la force musculaire : la force du poignet était mesurée à la P.E.F. par un dynamomètre calibré ; l'analyse du résultat prenait en compte l'indice de masse corporelle (IMC) et le sexe (tel que défini par Fried et al (1)).

- Sédentarité : elle a été évaluée par la question suivante: « Quel est votre niveau actuel d'activité physique. » Le patient pouvait répondre :

- o Aucune activité physique ;
- o Plutôt sédentaire (correspondant à quelques courtes promenades ou autres activités physiques très douces)
- o Exercice physique doux (promenades, danse, pêche ou chasse, courses sans voiture...) au moins 2 à 4 heures par semaine ;
- o Exercice d'intensité modérée (jogging, marche en montée, natation, jardinage, vélo...) pendant 1 à 2 heures par semaine, ou exercice doux (marche, danse, pêche ou chasse, courses sans voiture...) plus de 4 heures par semaine ;
- o Exercice d'intensité modérée pendant plus de 3 heures par semaine ;
- o Exercice physique intense plusieurs fois par semaine.

Un exercice doux ne provoque pas de transpiration, et il est possible de s'y livrer en parlant.

Un exercice d'intensité modérée entraîne une transpiration, et il est impossible de le pratiquer tout en parlant. Un exercice physique intense correspond à un effort maximal.

Il s'agit d'une méthode pour approcher les critères de Fried, utilisable en pratique clinique et déjà proposée dans les études antérieures (30,31). Le patient était considéré comme sédentaire s'il répondait par la première ou seconde proposition.

Suite à cette évaluation multidisciplinaire, les patients étaient classés soit comme fragiles (≥ 3 critères) soit comme non-fragiles (robuste (0 critère) ou pré-fragile (1 ou 2 critères)).

Évaluation de la vitamine D

Tous les patients évalués à la P.E.F. devaient bénéficier le matin d'un prélèvement sanguin avec dosage de la 25(OH)D. Les échantillons de sang étaient prélevés à la P.E.F. et analysés immédiatement au laboratoire du CHU de Toulouse. Les échantillons qui ne pouvaient pas être analysés immédiatement étaient stockés à 4°C jusqu'à l'analyse (3 jours maximum). La concentration sérique de 25(OH)D était mesurée par technologie immunoluminométrique

(CLIA kit; DiaSorin, Stillwater, Minn.). Les coefficients de variabilités (CVs) intra - et inter-essais étaient respectivement de 10,4 % et 15,6 %.

Évaluation des facteurs de confusion

La taille, le poids et la pression artérielle étaient mesurés par une infirmière le jour de la consultation à la P.E.F. Les autres facteurs de confusion que sont l'âge, le sexe et la date de l'évaluation étaient également consignés par l'infirmière. Pour chaque patient l'index pondéré de comorbidités de Charlson a été calculé (32) en fonction des comorbidités notées par le médecin gériatre. Cet index prend en compte 17 pathologies fréquentes associées au risque de mortalité à 1 an : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, maladie artérielle périphérique, accident vasculaire cérébral, troubles cognitifs, pathologie pulmonaire chronique, connectivite, ulcère gastroduodénal, hépatopathie, diabète, hémiplégie, néphropathie, leucémie, lymphome, cancers non métastatiques, tumeurs métastatiques et sida. Ces comorbidités ont été déterminées par l'interrogatoire du patient, le courrier du médecin traitant et l'examen du dossier médical.

Analyses statistiques

Les patients bénéficiant de supplémentation en vitamine D dans leur traitement habituel ont été exclus de l'analyse. Ceux dont le taux de 25(OH)D n'était pas disponible ont été également exclus de l'analyse. Enfin, ont été exclus de l'analyse les patients présentant des valeurs aberrantes de 25(OH)D, ou pour l'un des critères de fragilité, après vérification du dossier médical. Nous présentons la distribution des caractéristiques démographiques de l'ensemble de la population et des 2 groupes (fragiles et non fragiles).

Les variables continues ont été présentées en moyenne (écart-type (ET)) et les variables nominales en effectifs (pourcentage). Afin de comparer les caractéristiques des 2 groupes (fragiles et non fragiles), nous avons utilisé un test du χ^2 ou un test exact de Fisher (pour les

effectifs théoriques < 5) pour les variables catégorielles et des tests t de Student pour les variables quantitatives. La 25(OH)D a été analysée comme une variable continue. L'analyse de l'association entre la 25(OH)D et la fragilité a été réalisée par le calcul des *odds-ratios* (OR) et de leurs intervalles de confiance à 95 % (95%IC) par 1 ng/ml supplémentaire de 25(OH)D par régression logistique.

Une courbe ROC (*Receiver operating characteristic*) (33) a été construite pour déterminer le meilleur seuil de 25(OH)D permettant de discriminer les patients fragiles ou non.

L'index de Youden (calculé selon la formule : sensibilité + spécificité – 1) a été utilisé pour déterminer le seuil optimal des courbes ROC. Nous avons évalué ensuite si la performance du test pouvait être améliorée en ajustant d'autres covariables (âge, sexe, saison de l'évaluation et index de Charlson) à la 25(OH)D. L'approche non-paramétrique de DeLong et al (34) a été utilisée pour comparer les courbes ROC.

La même approche a été effectuée pour chaque critère de fragilité.

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS institute, Cary, NC, USA.). Tous les tests utilisés ont été bilatéraux, avec un $p < 0,05$ considéré comme statistiquement significatif.

Résultats

Caractéristiques de la population

Entre le 1^{er} janvier 2013 et le 23 septembre 2013, 426 patients ont été évalués à la P.E.F. Parmi ces 426, 105 ont été exclus (supplémentation en vitamine D: n = 80, dosage de la 25(OH)D non disponible: n = 16, valeur aberrante de 25(OH)D : n=1, valeurs aberrantes de la force du poignet : n=5, valeurs aberrantes de la vitesse de marche : n=3). Au final 321 ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques principales des patients sont présentées dans le tableau I. Seuls 25 % (n=80) de la population avaient une concentration de 25(OH)D supérieure à 22ng/ml. Le nombre de patients fragiles (≥ 3 critères) était de 146 (49,66 %). Les patients robustes représentaient 6,12 % (n = 18) de l'ensemble des patients. L'index moyen de Charlson était 3,51 (2,28). 13,0 % de la cohorte était issue de la filière onco-geriatrique. L'âge, le poids et l'index de Charlson étaient différents entre les groupes fragiles et non-fragiles ($p < 0,05$). La concentration de 25(OH)D était identique dans les 2 groupes (Tableau I).

Tableau I : Caractéristiques des patients de toute la cohorte et de chaque groupe

		Cohorte entière (n=321)	Non fragile (< 3 critères) (n=148)	Fragile (≥ 3 critères) (n=146)	P*
Age, m (ET)		82,94 (5,89)	81,61 (5,59)	84,10 (5,77)	0,0002
Poids (kg), m (ET)		65,49 (14,31)	67,13 (15,31)	63,91 (12,79)	0,05
Sexe féminin, n (%)		193 (60,12)	88 (59,46)	92 (63,01)	0,53
25(OH)D (ng/ml), m (ET)		16,18 (9,67)	16,41 (9,70)	16,22 (9,30)	0,87
Index de Chalson, m (ET)		3,51 (2,28)	3,13 (2,14)	3,88 (2,36)	0,005
Saison n, (%)	Eté	101 (31,46)	50 (33,78)	47 (32,19)	0,94
	Automne	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	
	Hiver	111 (34,58)	51 (34,46)	50 (34,25)	
	Printemps	109 (33,96)	47 (31,76)	49 (33,56)	
Critères de fragilité n, (%)	Perte de poids involontaire récente	89 (27,73)	13 (8,78)	64 (43,84)	<0,0001
	Sensation d'épuisement	171 (55,52)	48 (32,43)	111 (76,03)	<0,0001
	Diminution de la force	234 (74,52)	82 (55,41)	134 (91,78)	<0,0001
	Vitesse de marche lente	103 (33,33)	6 (4,05)	94 (64,38)	<0,0001
	Sédentarité	200 (62,31)	55 (37,16)	128 (87,67)	<0,0001
*Chi-square test pour les variables qualitatives, t-student test pour les variables quantitatives					

Association entre la 25(OH)D et la fragilité et entre la 25(OH)D et chaque critère de fragilité

Le tableau II montre l'association entre la 25(OH)D et la fragilité et entre la 25(OH)D et chaque critère de fragilité. Cette association était significative uniquement pour la sédentarité (OR=0,97 [IC95% = 0,95-0,99]). L'OR représente le risque de fragilité pour chaque ng/ml supplémentaire de 25(OH)D.

Concentration de 25 (OH) D permettant de déterminer les patients avec ou sans fragilité

D'après la courbe ROC, (Figure 1) la concentration de 25(OH)D statistiquement définie, comme le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité, était de 28 ng/ml. Toutefois, l'aire sous la courbe(ASC) ROC, qui représente l'efficacité du test, était faible (ASC=0,50 [IC95% = 0,44-0,57]). La sensibilité et la spécificité de cette concentration de 25(OH)D pour le diagnostic de la fragilité étaient respectivement de 90,41 % et 13,51 %. La valeur prédictive positive était 50,77 %. Si l'on ajustait la concentration de 25(OH)D sur les covariables (âge, sexe, saison et index de Charlson) l'ASC de la courbe ROC augmentait significativement (p=0,0035) ce qui signifie que ces covariables amélioraient l'efficacité discriminante du test :

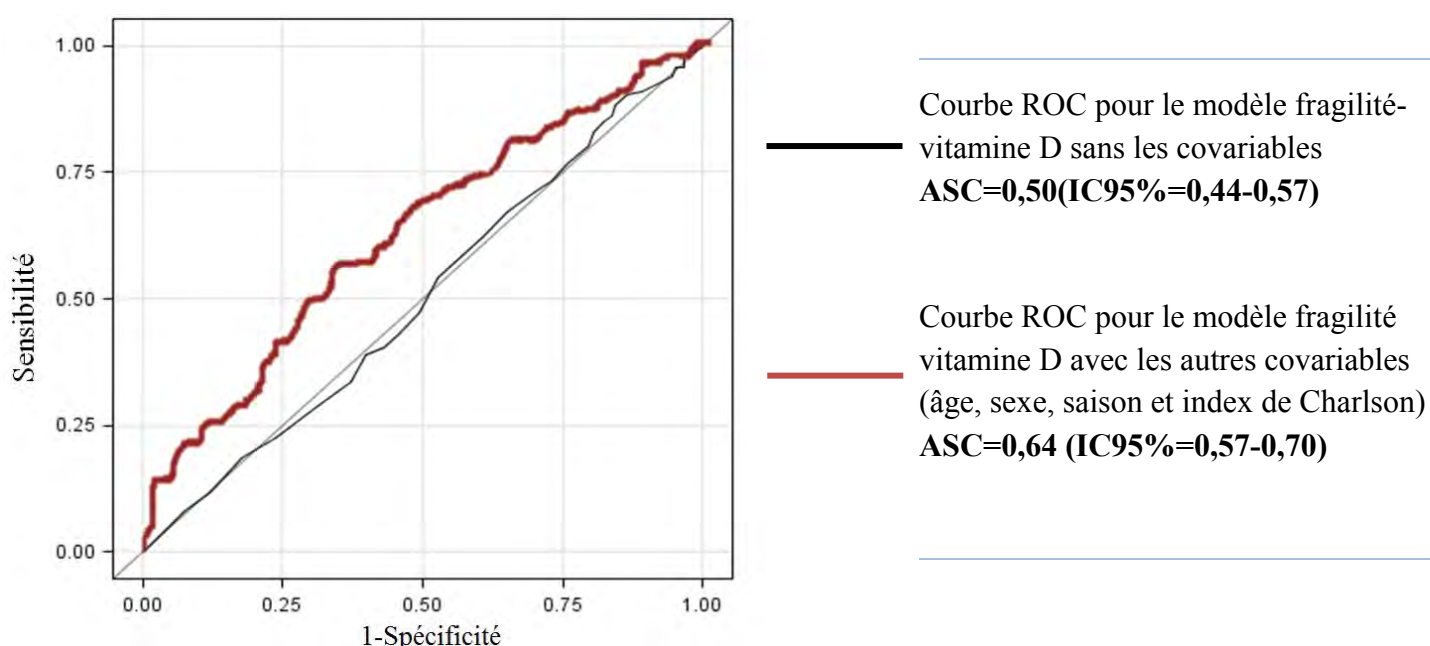


Figure 1: Courbe ROC représentant la sensibilité et (1-spécificité) de la concentration de 25(OH)D pour déterminer la présence ou non de fragilité. L'ASC représente l'efficacité du test. ASC=1 pour un test parfait et ASC=0.5 pour un test non discriminant

ASC=0,64 [CI95%=0,57-0,70] (Figure 1). L'index de Charlson et l'âge augmentaient particulièrement l'ASC (Résultats non montrés).

Concentration de 25(OH)D permettant de déterminer les patients avec ou sans critères de fragilité

D'après les courbes ROC, la concentration de 25(OH)D, statistiquement définie comme le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité était :

-38 ng/ml pour la perte de poids récente involontaire. La sensibilité et la spécificité de cette concentration pour le diagnostic de ce critère étaient respectivement de 76,40 % et 33,62 %. La valeur prédictive positive était 30,63 % et la valeur prédictive négative était 78,79 %. L'ASC était 0,53 [IC95%=0,46-0,61]. Les covariables définies précédemment augmentaient l'efficacité discriminante du test puisque l'ASC de la courbe ROC augmentait significativement ($p=0,0006$) si on ajoutait ces covariables dans le modèle : ASC = 0,69 [IC95% = 0,62-0,75] (Figure 2 a.) L'index de Charlson augmentait particulièrement l'ASC (Résultats non montrés).

-23ng/ml pour le sentiment d'épuisement. La sensibilité et la spécificité de cette concentration pour le diagnostic de ce critère étaient respectivement, 23,98 % et 85,40 %. La valeur prédictive positive était 67,21%. L'ASC était 0,53 [IC95%=0,47-0,60]. Les covariables définies précédemment augmentaient l'efficacité discriminante du test puisque l'ASC de la courbe ROC augmentait significativement ($p=0,005$) si on ajoutait ces covariables dans le modèle (ASC=0,64 [CI95%=0,58-0,70]) (Figure 2B.). Le sexe, la saison et l'index de Charlson augmentaient particulièrement l'ASC (Résultats non montrés).

- 29ng/ml pour la diminution de la force. La sensibilité et la spécificité de cette concentration pour le diagnostic de ce critère étaient respectivement 92,31 % et 15,00 %. La valeur prédictive positive était 76,06 %. L'ASC était 0,52 [IC95%=0,44-0,59]. Les covariables

définies précédemment augmentaient l'efficacité discriminante du test puisque l'ASC de la courbe ROC augmentait significativement ($p=0,013$) si on ajoutait ces covariables dans le modèle ($ASC=0,62$ [$IC95\%=0,55-0,69$]) (Figure 2). L'âge augmentait particulièrement l'ASC (Résultats non montrés).

- 24ng/ml pour la vitesse de marche lente. La sensibilité et la spécificité de cette concentration pour le diagnostic ce critère étaient respectivement, 27,18 % et 78,64 %. La valeur prédictive positive était 38,89 %, la valeur prédictive négative était 68,35 %. L'ASC était 0,51 [$CI95\%=0,44-0,58$]. Si on ajoutait les covariables définies précédemment dans le modèle, l'ASC de la courbe ROC augmentait significativement ($p=0,0026$) ($ASC=0,65$ [$IC95\%=0,58-0,72$]) (Figure 2D.). L'âge augmentait particulièrement l'ASC (Résultats non montrés).

-Concernant la « sédentarité » selon l'analyse de la courbe ROC, la concentration de 25(OH)D la plus discriminante était 13ng/ml. La sensibilité et la spécificité de cette concentration étaient respectivement 54,00 % et 68,60 %. La valeur prédictive positive était 73,97 %. L'ASC était 0,61 [$CI95\%=0,55-0,67$]. Les covariables définies précédemment n'amélioraient pas significativement l'ASC ($p=0,1018$) bien que l'âge soit significativement associé à ce critère dans le modèle. La courbe ROC, comprenant les autres variables est représentée sur la figure 2E.

Les concentrations de 25(OH)D les plus « discriminantes » sont résumées dans le tableau II ainsi que la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives correspondantes.

Tableau II : Association de la concentration de 25(OH)D avec la fragilité et chaque critère de fragilité et valeur de 25(OH)D la plus discriminante avec la sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive et négative correspondante

	Perte de poids involontaire récente	Sentiment d'épuisement	Diminution de la force	Vitesse de marche lente	Sédentarité	Fragilité
n	89	171	234	103	200	146
OR* (IC95%)	1,02 (0,99-1,04)	1,02 (0,997-1,05)	0,99 (0,96-1,01)	1,01 (0,99-1,04)	0,97 (0,95-0,99)	0,998 (0,97-1,02)
p**	0,19	0,08	0,29	0,42	0,007	0,87
25(OH)D discriminante (ng/ml)	38	23	29	24	13	28
Sensibilité (%)	76,40	23,98	92,31	27,18	54,00	90,41
Spécificité (%)	33,62	85,40	15,00	78,64	68,60	13,51
Valeur prédictive positive (%)	30,63	67,21	76,06	38,89	73,97	50,77
Valeur prédictive négative (%)	78,79	47,37	40,00	68,35	47,43	58,82
*: par 1 ng/ml additionnel de 25(OH)D **: régression logistique						

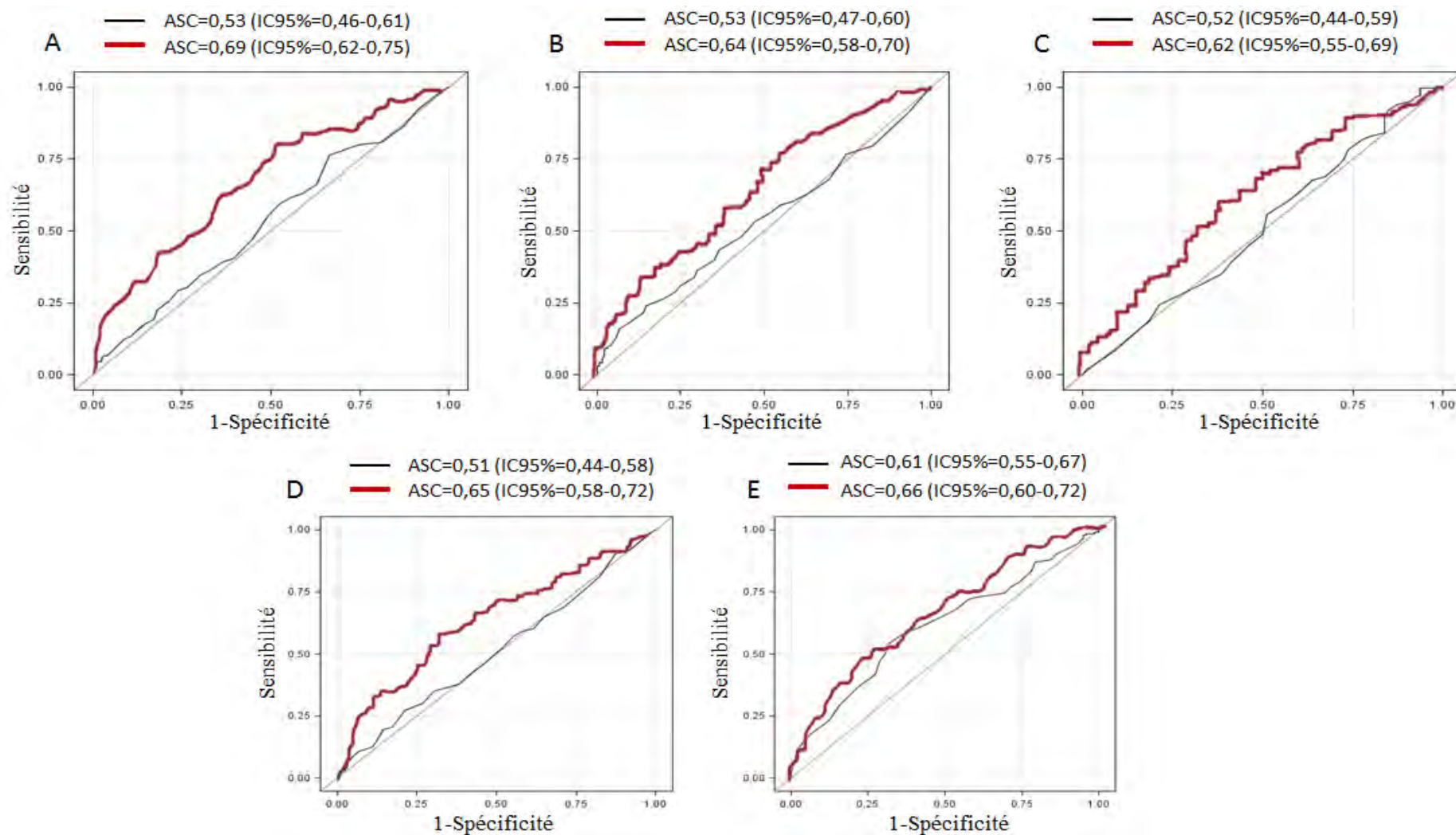


Figure 2: Courbes ROC représentant la sensibilité et (1-spécificité) du dosage de la 25(OH)D pour discriminer les patients avec ou sans A. Perte récente de poids, B. sentiment d'épuisement, C. diminution de la force, D. vitesse de marche lente, E. sédentarité

- Courbes ROC pour le modèle sans ajustement
- Courbe ROC pour le modèle fragilité vitamine D avec les autres covariables (âge, sexe, saison et index de Charlson)

Discussion

Le but initial de la P.E.F. était d'évaluer des patients suspectés d'être fragile par leur médecin traitant et de proposer, en accord avec le généraliste, un plan de prévention personnalisé spécifiquement adapté aux besoins et ressources du patient. Les patients inclus dans cette étude étaient tous autonomes. Cette population n'est pas représentative de la population gériatrique du même âge.

Dans notre étude, il n'a pas été mis en évidence d'association entre la fragilité et la concentration sérique de 25(OH)D. De même, il n'y a pas dans cette population d'association significative entre la concentration de 25(OH)D et 4 des 5 critères de Fried (perte de poids involontaire, sentiment d'épuisement, vitesse de marche lente, diminution de la force). Par conséquent, nous n'avons pas trouvé de seuil de 25(OH)D permettant de déterminer avec une sensibilité et une spécificité satisfaisantes les patients fragiles ou présentant un critère de fragilité (car l'IC95% de ASC comprend la valeur 0,5 et l'association n'est pas significative).

La 25(OH)D ne peut donc pas être considérée comme un biomarqueur de fragilité dans cette population. Cependant, la diminution du taux de 25(OH)D était associée à une augmentation, du risque de sédentarité. La meilleure valeur pour identifier les patients sédentaires était de 13ng/ml. La sensibilité et la spécificité de cette concentration étaient respectivement, 54,00 % et 68,60 %.

Il est intéressant de noter que, dans notre étude, le taux moyen de 25(OH)D semble être plus faible que dans d'autres études comparables (17, 21, 23, 24, 35 – 38). Cette différence est probablement en rapport avec les caractéristiques de notre population. En effet, la principale originalité de cette cohorte est que les patients évalués à la P.E.F. avaient été dépistés par le GFST et donc suspectés d'être fragiles par leur médecin. Ainsi 93,9 % des sujets vus à la P.E.F. étaient fragiles ou pré fragiles selon la classification de Fried (39). Dans les études qui évaluent l'association entre la 25(OH)D et la fragilité, la proportion de patients fragiles varie

entre 5,0 et 42,0% (20 – 26, 36, 40). En outre, nos patients étaient en moyenne plus âgés que dans les autres études comparables (entre 69 et 77 ans dans la littérature contre 82,94 dans notre étude).

Malgré une plausibilité physiologique, l'association entre la 25(OH)D et la fragilité reste floue dans la littérature. Plusieurs études montrent une association entre la concentration de 25(OH)D et la fragilité (18, 20, 23 – 25). D'autres retrouvent une association uniquement pour certains sous-groupes et parfois une association non linéaire. Ainsi, dans une étude, Wilhelm-Leen et al (41) en utilisant les données de la *Third National Health and Nutrition Survey (NHANES III)* (enquête représentative de l'état de santé des personnes résidant aux États-Unis entre 1988 et 1994) ont montré que le déficit en 25(OH)D (concentration <15ng/ml), était associé à une augmentation d'un facteur 3,7 du risque de fragilité chez les patients blancs et un quadruplement chez les patients non-blancs. Ensrud et al (40), dans une analyse transversale et longitudinale d'une cohorte de 6307 femmes âgées de 69 ans et plus, issue de 4 centres aux États-Unis, ont montré qu'il y avait une corrélation, avec une courbe en forme de U, entre le taux de 25(OH)D et le risque de fragilité, ce dernier étant le plus faible dans le groupe présentant entre 20,0 et 29,9 ng/ml de vitamine D. Par rapport à ce groupe, la probabilité de fragilité était plus élevée chez les patients avec un niveau de 25(OH)D < 15,0 ng/ml (OR=1,47 [IC95%=1,19–1,82]), entre 15,0 et 19,9 ng/ml (OR = 1,24 [IC95%= 0,99 – 1,54]) et ≥30 ng/ml (OR=1,32 [IC95%=1,06–1,63]). Dans une autre étude, avec une cohorte de 4203 hommes âgés de 70 à 88 ans, Wong et al (36) ont montré qu'un faible taux en vitamine D (< 21,1ng/ml) était associé à une augmentation du risque de fragilité (OR=1,96 [IC95%=1,52 à 2,52]) en comparaison avec le quartile le plus élevé (≥32,6 ng/ml). Enfin, Shardell et al (21) ont trouvé que le déficit en vitamine D (< 20ng/ml) était associé à la fragilité chez les hommes (OR=4,94 [95%CI=1,80-13,60]), mais pas chez les femmes (OR=1,43 [IC95%=0,58-3,5]). L'étude portait sur 444 hommes et 561 femmes âgés de 65 ans

et plus. La fragilité était définie par la présence d'au moins 3 des 5 critères de Fried (1). Toutefois, dans cette étude, lorsque le critère « sédentarité » était exclu de la définition de la fragilité, l'association entre le taux de 25(OH)D et le risque de fragilité disparaissait chez les hommes (OR=2,18 [95%IC=0,59–8,04]) et restait non significatif chez les femmes (OR=1,54 [95%IC=0,31–7,58]). Cela peut probablement être expliqué par la part importante de l'association entre la 25(OH)D et la sédentarité dans l'association entre la 25(OH)D et la fragilité. Cela va dans le sens des résultats de notre étude où la 25(OH)D n'était associée qu'avec la sédentarité (sans présumer du sens de l'association).

Dans notre étude, il n'a pas été mis en évidence d'association entre la concentration de 25(OH)D et 4 des 5 critères de Fried (perte de poids involontaire récente, sentiment d'épuisement, vitesse de marche lente, diminution de la force). Plusieurs études ont déjà évalué l'association entre la 25(OH)D et les critères de Fried ou les performances physiques (42) mais celles-ci restent peu concluantes.

Ainsi, pour Ensrud et al (40), après prise en compte de multiples facteurs de confusion, la présence des différents critères de fragilité était plus élevée chez les femmes avec une 25(OH)D <15,0ng/ml que chez les femmes du groupe 20,0-29,9 ng/ml. De plus, dans cette même étude les femmes avec une 25(OH)D entre 15,0 et 19,9 ng/ml et celles avec une concentration ≥ 30 ng/ml avaient plus de risque de faiblesse musculaire que celles du groupe où la concentration était comprise entre 20,0-29,9ng/ml. Dans une autre analyse transversale concernant 1989 femmes (âge moyen $80,5 \pm 3,8$ ans) de l'étude « *EPIDémiologie de l'OStéoporose* » (EPIDOS), Dupuy et al (6) ne trouvaient aucune association entre le taux de 25(OH)D et une diminution de la masse musculaire (sarcopénie). Huston et al (17) ont de leur côté montré, sur une cohorte de 976 personnes âgées de 65 ans et plus, que la concentration de 25(OH)D était significativement associée au score SPPB (*Short Physical Performance Battery*) chez les hommes, mais pas chez les femmes, et à la force du poignet pour les 2 sexes.

En ce qui concerne la sédentarité, son association avec la 25(OH)D est plus convaincante dans la littérature (21, 22, 24, 36, 37, 43). Cette association peut s'expliquer par la photosynthèse de la 25(OH)D. En effet, l'irradiation de la peau par les UV-B (longueurs d'onde de 290-315 nm) déclenche la photolyse du 7-déhydrocholestérol (provitamine D3) en prévitamine D3 dans la membrane plasmique des kératinocytes de la peau. Une fois formée, la prévitamine D3 est rapidement convertie en vitamine D3 par la température de la peau. C'est cette irradiation solaire qui est la principale source de vitamine D. Les sources alimentaires de vitamine D restent limitées (44).

Les limites principales de notre étude sont les suivantes : premièrement, le nombre de patients était peut-être trop faible pour mettre en évidence une association ; en second lieu, le petit nombre de patients robustes dans cette étude dû au choix d'utiliser une cohorte présélectionnée (patients suspectés d'être fragiles) et enfin, le fait que la répartition des patients dans les différents groupes (fragiles, pré-fragiles, robustes) n'était pas équilibrée. De fait, la proportion de patients fragiles et pré-fragiles dans notre étude est plus élevée que dans la population générale. En outre, la dispersion des valeurs de 25(OH)D dans notre étude était étroite avec un taux moyen de 25(OH)D faible par rapport aux autres travaux.

D'un autre côté, la force principale de l'étude est aussi qu'il s'agit d'une cohorte de patients sélectionnés comme suspects d'être fragiles par leur médecin. Il existe peu de données sur ce type de population. Il est donc nécessaire d'avoir davantage d'études couvrant cette catégorie de patients afin de la décrire au mieux pour bénéficier d'un outil simple et fiable permettant de détecter les patients réellement fragiles qui pourraient bénéficier de mesure de prévention. Par ailleurs, nous avons l'avantage que l'ensemble des données (examen biologique, évaluation de la fragilité, évaluation clinique...) a été recueilli pour chaque patient en une seule journée, dans le même lieu (P.E.F.) et pour tous les patients par la même équipe médicale assurant ainsi une bonne reproductibilité. Enfin, contrairement à la majorité des

autres articles cités, dans notre étude aucun patient ne recevait de supplémentation en vitamine D.

Nos résultats sont cliniquement importants en cela qu'ils montrent que le taux de vitamine D est très faible pour la majorité des patients suspectés d'être fragiles par leur généraliste. Cependant, ce taux n'est pas corrélé à l'état de fragilité. Il n'est donc pas possible de déterminer une valeur seuil dans l'optique de détecter les patients fragiles.

Ainsi, bien que le dosage de la vitamine D puisse sembler intéressant, il n'a en pratique clinique pas d'intérêt pour déterminer les patients fragiles dans cette population.

L'analyse des données de la littérature évaluant l'effet d'une supplémentation en vitamine D révèle une diminution du risque de fracture non vertébrale (en cas d'association à du calcium) de 20 % et du risque de chute de 19 % en rapport avec une optimisation du travail musculaire et de l'équilibre (45 – 48). Cependant, les méta-analyses ayant montré l'efficacité de cette supplémentation reposent sur des données où elle était réalisée sans dosage préalable et donc *a fortiori* où la dose de vitamine D délivrée n'était pas adaptée en fonction son taux initial. Une méta-analyse a évalué l'effet d'une supplémentation en vitamine D seule sur la force et n'a pas trouvé de différence significative (49)

Ainsi, dans cette population, compte tenu de la fréquence du déficit en vitamine D et de l'absence de valeur discriminante pour la fragilité, à l'instar du GRIO (Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses) (50) et de la HAS (Haute Autorité de Santé) (51), les résultats de notre étude suggèrent qu'il est légitime de proposer une supplémentation systématique en vitamine D + calcium (pour les bénéfices sur le risque de fractures et de chutes) (45 – 48) à cette population sans nécessairement de dosage préalable de la 25(OH)D. Des études épidémiologiques transversales et longitudinales devraient être conduites pour mieux caractériser cette population hétérogène et déterminer un marqueur simple et reproductible de la fragilité, permettant la détection des personnes âgées à risque

d'événements négatifs, pour lesquelles des interventions préventives de la dépendance seraient bénéfiques.

Conclusion

Le taux moyen de 25(OH)D est très faible dans une cohorte de patients âgés suspectés d'être fragiles par leur médecin traitant et *screenés* par le GFST.

La concentration de 25(OH)D n'est associée ni à la fragilité, ni aux différents critères définissant la fragilité, à l'exception de la sédentarité dans cette population.

Le dosage de la 25(OH)D est inutile pour détecter les patients fragiles dans cette population de patients âgés pré-sélectionnés.

References

1. 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.
2. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Mar;59(3):255–63.
3. Bandeen-Roche K, Xue Q-L, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Mar;61(3):262–6.
4. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. 2004 Apr 28;291(16):1999–2006.
5. Visser M, Deeg DJH, Puts MTE, Seidell JC, Lips P. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *Am J Clin Nutr*. 2006 Sep;84(3):616–622; quiz 671–672.
6. Dupuy C, Lauwers-Cances V, van Kan GA, Gillette S, Schott A-M, Beauchet O, et al. Dietary vitamin D intake and muscle mass in older women. Results from a cross-sectional analysis of the EPIDOS study. *J Nutr Health Aging*. 2013 Feb;17(2):119–24.
7. Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oleko A, Deschamps V, Malon A, et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Etude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*;
8. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *J Biol Chem*. 1985 Jul 25;260(15):8882–91.
9. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stähelin HB, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J*. 2001 Jan;33(1):19–24.
10. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008 Oct;29(6):726–76.
11. Visser M, Deeg DJH, Lips P, Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5766–72.
12. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med*. 2001 Apr;137(4):231–43.
13. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SMF, van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):2980–5.

14. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001 Aug;22(4):477–501.
15. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005 May 11;293(18):2257–64.
16. Mascarenhas R, Mobarhan S. Hypovitaminosis D-induced pain. *Nutr Rev.* 2004 Sep;62(9):354–9.
17. Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 Apr;62(4):440–6.
18. Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ, Hager WD, Kenny AM. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Mar;56(3):454–61.
19. Gallagher JC. The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 May;89-90(1-5):497–501.
20. Puts MTE, Visser M, Twisk JWR, Deeg DJH, Lips P. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Oct;63(4):403–11.
21. Shardell M, Hicks GE, Miller RR, Kritchevsky S, Andersen D, Bandinelli S, et al. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009 Jan;64(1):69–75.
22. Ensrud KE, Blackwell TL, Cauley JA, Cummings SR, Barrett-Connor E, Dam T-TL, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Jan;59(1):101–6.
23. Chang C-I, Chan D-CD, Kuo K-N, Hsiung CA, Chen C-Y. Vitamin D insufficiency and frailty syndrome in older adults living in a Northern Taiwan community. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010 Feb;50 Suppl 1:S17–21.
24. Hirani V, Naganathan V, Cumming RG, Blyth F, Le Couteur DG, Handelsman DJ, et al. Associations between frailty and serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in older Australian men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 Sep;68(9):1112–21.
25. Tajar A, Lee DM, Pye SR, O'Connell MDL, Ravindrarajah R, Gielen E, et al. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men. *Age Ageing.* 2013 May;42(3):352–9.
26. Wang Y, Wang Y-J, Zhan J-K, Tang Z-Y, Huang W, Tan P, et al. Vitamin D Binding Protein Affects the Correlation of 25(OH)D and Frailty in the Older Men. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:543783.

27. Subra J, Gillette-Guyonnet S, Cesari M, Oustric S, Vellas B, Platform Team. The integration of frailty into clinical practice: preliminary results from the Gérontopôle. *J Nutr Health Aging*. 2012 Aug;16(8):714–20.
28. Vellas B, Balardy L, Gillette-Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Ghisolfi-Marque A, Subra J, et al. Looking for frailty in community-dwelling older persons: the Gérontopôle Frailty Screening Tool (GFST). *J Nutr Health Aging*. 2013 Jul;17(7):629–31.
29. Lewinsohn PM, Seeley JR, Roberts RE, Allen NB. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) as a screening instrument for depression among community-residing older adults. *Psychol Aging*. 1997 Jun;12(2):277–87.
30. Cesari M, Pahor M, Lauretani F, Zamboni V, Bandinelli S, Bernabei R, et al. Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Mar;64(3):377–84.
31. Patel KV, Coppin AK, Manini TM, Lauretani F, Bandinelli S, Ferrucci L, et al. Midlife physical activity and mobility in older age: The InCHIANTI study. *Am J Prev Med*. 2006 Sep;31(3):217–24.
32. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
33. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29–36.
34. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837–45.
35. Pramyothin P, Techasurungkul S, Lin J, Wang H, Shah A, Ross PD, et al. Vitamin D status and falls, frailty, and fractures among postmenopausal Japanese women living in Hawaii. *Osteoporos Int*. 2009 Nov;20(11):1955–62.
36. Wong YYE, McCaul KA, Yeap BB, Hankey GJ, Flicker L. Low vitamin D status is an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep;98(9):3821–8.
37. Gerdhem P, Ringsberg KAM, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int*. 2005 Nov;16(11):1425–31.
38. Toffanello ED, Perissinotto E, Sergi G, Zambon S, Musacchio E, Maggi S, et al. Vitamin D and physical performance in elderly subjects: the Pro.V.A study. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e34950.
39. Tavassoli N, Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Sourd t S, Krams T, Soto ME, et al. Description of 1,108 Older Patients Referred by their Physician to the “Geriatric Frailty Clinic (G.F.C) for Assessment of Frailty and Prevention of Disability” at the Gerontopole. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(5):457–64.

40. Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, Hochberg MC, Cauley JA, Hillier TA, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5266–73.
41. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Deboer IH, Chertow GM. Vitamin D deficiency and frailty in older Americans. *J Intern Med*. 2010 Aug;268(2):171–80.
42. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr*. 2004 Sep;80(3):752–8.
43. Shardell M, D'Adamo C, Alley DE, Miller RR, Hicks GE, Milanese Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, transitions between frailty states, and mortality in older adults: the Invecchiare in Chianti Study. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Feb;60(2):256–64.
44. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
45. Tice JA. Vitamin D for the Prevention of Osteoporotic Fractures. san francisco: California Technology Assessment Forum; 2011.
46. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011 Dec 20;155(12):827–38.
47. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169(6):551-61.
48. Lai JKC, Lucas RM, Clements MS, Roddam AW, Banks E. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMC public health* 2010;10:331.
49. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):859–71.
50. Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Fardellone P, Gauvain J-B, Thomas T. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIIO. *Presse Med*. 2011;40(7/8):673–82.
51. Haute autorité de santé. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Rapport d'évaluation technologique. Saint-Denis; 2013.

Annexe 1 : Taux sérique de vitamine D et fragilité de la personne âgée : Revue de la littérature et Méta-analyse

Introduction

La fragilité est multidimensionnelle, hétérogène et surtout réversible. C'est ce qui la distingue des comorbidités. C'est un facteur de risque indépendant de mortalité, de chute et d'entrée dans la dépendance (3–5). Le dépistage des patients fragiles est fondamental car une prise en charge adaptée de ces patients permet de réduire significativement la survenue de ces événements. Cela a été confirmé par la méta-analyse de Stuck et al (6), qui regroupe 28 essais cliniques, et qui objective une amélioration globale de la survie de sujets âgés participant à une évaluation gériatrique avec un suivi à long terme réalisé par des équipes spécialisées. Actuellement, les critères diagnostiques de fragilité les plus couramment admis sont ceux de l'étude de Fried et al (1) qui inclut 5 critères (la perte de poids, la diminution de la force, la vitesse de marche lente, la fatigue, et la sédentarité). De par son caractère multiple et surtout fluctuant, il s'agit d'un concept parfois difficile à cerner. Les mécanismes qui sous-tendent son développement sont dès lors aussi difficiles à appréhender. En effet, les raisons pour lesquelles entre 2 sujets du même âge et porteurs des mêmes comorbidités, l'un sera fragile à un instant t et l'autre non, sont souvent multiples et résultent de phénomènes complexes. De nombreuses études ont visé à mieux comprendre l'épidémiologie de cet état de pré-dépendance afin de mieux en distinguer les limites et de déterminer les facteurs favorisant ou associés à la fragilité afin d'en améliorer la prise en charge.

Le déficit en vitamine D est fréquent chez les personnes âgées (7). La vitamine D provient à 80 % de l'exposition solaire et à 20 % de l'alimentation (7). La vitamine D d'origine cutanée ou alimentaire est transportée dans le sang, par une protéine porteuse, la *vitamin-D Binding Protein* (DBP). Elle subit alors 2 hydroxylations successives. La première a lieu dans le foie où elle est transformée 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) (calcidiol) qui est la principale forme circulante de la vitamine D. Cette hydroxylation n'est pas régulée : plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est grande, plus la synthèse de 25(OH)D est importante. La

seconde hydroxylation à lieu dans les tissus dotés de 1α -hydroxylase (principalement les cellules tubulaires rénales) au cours de laquelle le calcidiol est alpha-hydroxylé en calcitriol (1,25- dihydroxyvitamine D ou 1,25(OH)D) qui est la forme active de la vitamine D. Cette seconde hydroxylation est strictement régulée. Le récepteur nucléaire de la vitamine D (VDR) est une molécule ubiquitaire. Sa présence a été montrée sur la majorité des organes (cerveau, muscle, vestibule, poumon, cœur, rétine, lymphocyte, thyroïde, tube digestif, squelette, etc.). Cette présence ubiquitaire au sein de la majorité des organes, suggère que la vitamine D peut jouer un rôle dans le bon fonctionnement de ces organes et qu'au contraire son déficit peut être impliqué dans leur dysfonctionnement.

Compte-tenu du caractère multidimensionnel et hétérogène de la fragilité, il a été évoqué dans plusieurs études qu'un déficit en vitamine D, de par son action ubiquitaire, notamment sur le tissu musculaire pouvait être un des facteurs favorisant la fragilité.

Cependant, les données de la littérature sur l'association entre la vitamine D et la fragilité, ne sont pas tranchées (17–19). Nous avons donc mené une revue de la littérature et une méta-analyse, en utilisant les études disponibles, pour évaluer l'association entre la fragilité et un taux faible de vitamine D.

Matériel et Méthode:

Stratégie de recherche bibliographique et critères d'inclusion et d'exclusion

Une revue systématique de la littérature a été effectuée sur les bases de données *Medline* (*National Library of Medicine*, Etats-Unis) et *The Cochrane Library* (*Wiley Interscience*, Etats-Unis). Les recherches bibliographiques ont été réalisées avec les termes suivants : « *Frailty AND vitamin D* », et limitées aux articles en français et en anglais. La recherche a ensuite été complétée par une analyse des références des articles sélectionnés, une recherche sur *Google Scholar* et dans les archives de conférences internationales sur le domaine (*International conference on frailty and sarcopenia reaserch*). D'autres sites Internet comme ceux de la HAS (*Haute autorité de santé*) et de la SFGG (*Société Française de Gériatrie et Gérontologie*) ont été utilisés.

Les articles étudiant l'association entre la vitamine D et la fragilité ont été retenus dans la revue en fonction de la concordance avec le sujet. Pour cela, ils devaient répondre aux critères suivants :

- étude transversale, observationnelle.
- étude rédigée en anglais ou en français
- étude portant sur la 25(OH)D
- étude portant sur une population âgée de plus de 60 ans
- Les données numériques sur le nombre de patients fragiles et non-fragiles dans les groupes vitamine D >20ng/ml et <20ng/ml devaient être disponibles. Pour les articles ne donnant pas ces valeurs, un e-mail a été envoyé à l'auteur pour obtenir les données manquantes. Si celles-ci n'étaient pas transmises par l'auteur, l'étude était alors incluse dans la revue systématique mais pas dans la méta-analyse.

Ainsi les études prospectives, les articles évaluant uniquement les performances physiques mais pas la fragilité et les études évaluant la 1,25(OH)D et non la 25(OH)D n'ont pas été

incluses. Les études comportant des données numériques suffisantes ont été évaluées dans la méta-analyse.

L'ensemble des titres et des résumés des articles issus des recherches bibliographiques ont été lus pour exclure ceux ne correspondant pas à notre étude. Les articles restants ont été lus entièrement pour savoir s'ils contenaient des informations nous concernant. En cas d'articles redondants (population identique ou données se chevauchant), seul l'article le plus complet était conservé. Les données étaient renseignées sur un formulaire standardisé et les informations fournies par les articles sélectionnés étaient évaluées par un seul investigateur. Les informations suivantes, quand elles étaient disponibles, ont été consignées pour chaque article:

- nom du premier auteur, année de publication,
- pays de réalisation, population recrutée,
- conception de l'étude, définition de la fragilité,
- facteurs de confusion utilisés dans les analyses
- et caractéristiques des participants (âge moyen, sex-ratio, lieu de vie, 25(OH)D moyenne, indice de masse corporelle (IMC) moyen, mini mental status (MMS), comorbidités).

Une veille documentaire a été mise en place jusqu'en septembre 2014 et les articles se rapportant au sujet ont été analysés.

Extraction des données et évaluation de leur qualité

Aucune échelle universelle n'étant disponible pour mesurer la qualité des études observationnelles, nous avons suivi les recommandations du groupe de méta-analyse des études observationnelles en épidémiologie (MOOSE) pour effectuer la méta-analyse et avons évalué la qualité des études incluses selon les critères suivants (20) :

- description claire de la population et de ses caractéristiques;
- échantillon de taille suffisante ;
- étude multicentrique ;

- mesure appropriée des résultats ;
- pertinence des facteurs confondants ;
- méthode de dosage de la vitamine D appropriée ;
- mode d'évaluation unique et adéquate de la fragilité pour toute la population ;
- méthodes analytiques et statistiques appropriées ;
- conclusion dans le texte correspondant aux données numériques fournies par les auteurs

Lorsque l'information correspondait aux critères, un score de 1 était attribué, sinon, un score de 0.

Analyse statistique

Les données générales concernant les caractéristiques des études et des patients ont été analysées au moyen de statistiques descriptives (effectifs et moyennes). Pour chaque étude, les patients ont été divisés en 2 groupes : vitamine D < 20ng/ml (50nmol/l) ou vitamine D $\geq$ 20ng/ml (50nmol/l). Le risque de fragilité des patients dans le groupe « vitamine D basse » a été comparé au risque de fragilité dans le groupe « vitamine D haute ». Le risque de présence de chaque critère de fragilité a été comparé entre les 2 groupes. La méta-analyse et la production de tous les graphiques ont été réalisées avec le logiciel *Review Manager 5* (RevMan 5) de la *Cochran Collaboration* (<http://www.cc-ims.net/RevMan/>). Ce logiciel d'analyse exprime les résultats de la méta-analyse en *Forest plots*. Les estimations étaient exprimées en *odds-Ratio* (OR), avec leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95%). Pour l'un des articles, les données disponibles ne permettaient que de faire un point de coupure (*cut-off*) de vitamine D à 21,1ng/ml et non à 20ng/ml. Nous avons donc fait une première méta-analyse avec les articles pour lesquels les données permettaient de faire un *cut-off* à 20ng/ml et une seconde méta-analyse a été réalisée en incluant ce dernier article. Nous avons également mené une analyse de sensibilité en omettant chaque étude une par une afin d'évaluer si le résultat final était influencé par les résultats d'une seule étude. A noter que, dans une étude (Chang,

archive of gerontology and geriatrics, 2010), 2 scores diagnostiques de fragilité (Fried et Edmonton) sont utilisés. C'est le score de Fried qui a été utilisé dans la méta-analyse. L'hypothèse d'homogénéité a été vérifiée avec le test Q de Cochran afin d'évaluer la variance entre les études. Ces tests d'hétérogénéité étant relativement insensibles, un seuil de $p < 0,10$ était utilisé. Le test statistique Q de Cochran est calculé en additionnant les carrés des écarts des ORs de chaque étude à l'OR de la méta-analyse, en pondérant la participation des études de la même manière que dans la méta-analyse. La statistique Q classique a été utilisée conjointement avec des méthodes plus récentes d'évaluation de l'hétérogénéité (l'indice I^2). L'indice I^2 mesure le pourcentage d'hétérogénéité entre les résultats des études et est à interpréter comme la variation totale dans l'estimation de la méta-analyse qui est due à l'hétérogénéité plutôt qu'à l'erreur d'échantillonnage (21).

Comme l'analyse montrait une forte hétérogénéité ($I^2 > 50\%$ et $p < 0,10$) nous avons utilisé des modèles à effets aléatoires qui prennent en compte une certaine variabilité aléatoire d'un essai à l'autre.

Enfin, le biais potentiel de publication a été évalué visuellement avec un graphique appelé « *funnel plot* », qui, en l'absence de biais de publication, doit avoir une forme symétrique autour de la valeur centrale et donner l'image d'un nuage de points évasés.

Résultats

Etudes incluses

La recherche bibliographique a permis d'identifier 104 études (103 articles et 1 résumé de congrès) potentiellement pertinentes. Par la suite, 89 de ces études ont été éliminées de l'analyse à la lecture du titre et du résumé puis 4 autres après lecture exhaustive des articles (2 pour redondance, 1 qui concernait la 1,25(OH)D et 1 qui concernait une population de moins 60 ans). Au total, 11 études répondant aux critères d'inclusion ont été évaluées dans la revue. Parmi celles-ci, 8 comportant les données numériques nécessaires ont été incluses dans la première méta-analyse (*cut-off* à 20ng/ml), 9 dans la seconde méta-analyse (inclusion de l'étude avec un *cut-off* à 21,1 ng/ml). Toutes les études avaient comme objectif principal d'évaluer l'association entre le taux de 25(OH)D et la fragilité. La figure 1 (diagramme de flux) décrit le procédé de recherche et de sélection.

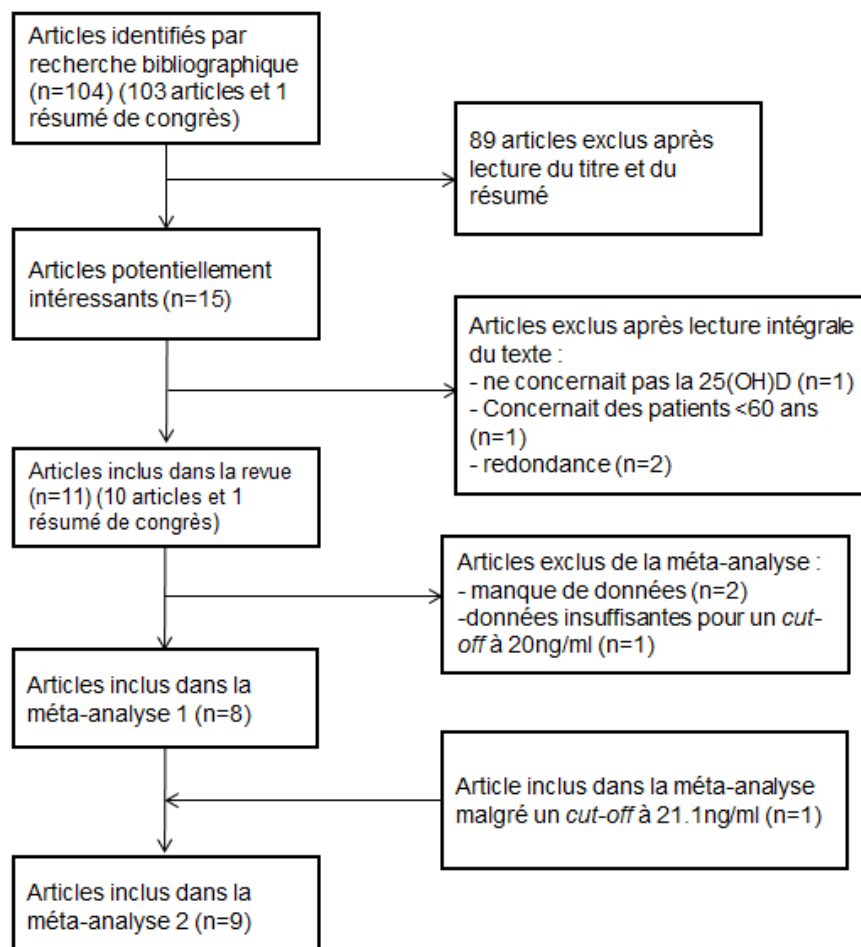


Figure 1 : Diagramme de sélection des articles

Caractéristiques des études incluses

- Le tableau I présente les caractéristiques principales des 11 études. Toutes ces études ont été publiées entre 2005 et 2014. Cependant, pour deux études (*Smit, Eur J Clin Nut* 2012 et *Ensrud, J Clin Endocrinol* , 2010), la population a été recrutée avant 1994. Parmi les 11 études 9 étaient multicentriques. Toutes les études étaient transversales mais certaines comprenaient aussi une phase longitudinale. Parmi les 11 études, 9 considéraient un score Fried ≥ 3 pour définir la fragilité et seules 2 études utilisaient un autre score validé pour l'évaluation de la fragilité (Tableau I). Il est à noter que seulement 2 études considéraient la supplémentation en vitamine D comme variable d'ajustement. Toutes les études tiennent compte de l'âge comme variable d'ajustement et 7 études tiennent compte de la saison. Les études sélectionnées étaient globalement de bonne qualité : 2 seulement avaient un score de qualité inférieur à 8.

Caractéristiques des patients inclus

- Le tableau II présente les caractéristiques des patients des études. La proportion de patients fragiles variait de 5,1% à 41,7%. 3 études ne concernaient que des hommes et une ne concerne que des femmes. Dans les autres études, la proportion de femmes allait de 28,0 % à 62,9 %. L'âge moyen est compris entre 69,5 et 77,0 ans. Le MMSE moyen n'était disponible que dans 5 études et se situait entre 24,4 et 25,1. L'IMC moyen était disponible dans 6 études et variait de 25,4 à 27,8 en fonction des études.

Association entre fragilité et vitamine D dans chaque étude en fonction des facteurs de confusion propre à chaque étude

-Le tableau III montre les risques de fragilité (OR) en fonction du taux de vitamine D en analyse multivariée avec les variables d'ajustement propres à chaque étude et un *cut-off* propre à chaque étude. Lorsque plusieurs modèles de régression multivariées avec des

facteurs d'ajustement différents étaient présentés dans les articles, les 2 modèles les plus pertinents ont été sélectionnés et présentés dans le tableau III.

Il existait une augmentation du risque de fragilité dans les groupes où la vitamine D était la plus basse par rapport au groupe dans lequel la vitamine D était la plus élevée, quel que soit le seuil de 25(OH)D choisi, sauf dans une étude (*Ensrud et al, J clin endocrinol metab, 2010*). Dans cette étude on observait une relation, avec une courbe en U, entre la fragilité et la vitamine D avec une augmentation du risque de fragilité également dans le groupe où la vitamine D était la plus haute (>30ng/ml) par rapport au groupe de référence (vitamine D=20-30ng/ml) (OR 1,24 [IC95% : 1,02-1,50]). Dans une étude (*Boxer et al, 2008*) la vitamine D a été analysée en variable continue. La corrélation entre la vitamine D et la fragilité était significative (Coefficient de corrélation de Spearman = -0,30, $p < 0,05$).

Tableau I : Caractéristiques des études sur la fragilité et la vitamine D incluses dans la revue

Références	pays, année	Participants	Type d'étude	Qualité de l'étude	Définition fragilité	Facteurs confondants pris en compte comme variables d'ajustements
Puts et al 2005(15)	-Pays-Bas: -Recrutement : 1995-1996	- Cohorte Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) -ambulatoire ou non - >65 ans	-Transversal -Multicentrique	8	Score validé (≥ 3 critères sur 9)	Modèle 1: âge et sexe.
						Modèle 2: IL-6, CRP, IGF-1, insuffisance cardiaque, artériosclérose, diabète, arthrose, BPCO, AVC, cancer.
						Modèle 3: éducation, saison, tabagisme, consommation d'alcool.
						Modèle 4: éducation, saison, tabagisme, consommation d'alcool, PTH.
Boxer et al, 2008 (33)	- USA -2008	-Patient ambulatoire -insuffisant cardiaque (FEVG<40%) >60 ans	-Transversal -Unicentrique	8	Fried ≥3	âge, sexe, pourcentage de testostérone libre, DHEA, taux de PTH, CRP, IL-6, rapport cortisol/DHEAS ratio, et NT-Pro-BNP
Chang et al, 2010 (34)	Taiwan	-ambulatoire ou non -65 à 79 ans	-Transversal -Unicentrique	7	-Fried ≥3 -Edmonton frail scale ≥5	BMI, Tabac, alcool, chutes, douleur quotidienne, sommeil, comorbidités (hypertension, diabète, pathologies cardiaques (pathologie coronaire, infarctus, arythmie, cardiopathie congestive) AVC, hyperlipidémie, goutte et rhumatisme, BPCO, ulcère gastroduodénal, pathologie hépatique, rénale ou thyroïdienne, hypertrophie de prostate, Parkinson, démence, dépression, cataracte, glaucome, anémie, ostéoporose, et fractures. MMSE et l'index de Barthel
Ensrud et al, 2010 (18)	- USA -Recrutement : de 1986-1988	-Femmes >69 ans, -ambulatoire ou non	-Transversal -Multicentrique	9	Fried ≥ 3	Modèle 1: âge, centre, saison, et IMC
						Modèle 2: âge, centre, saison, IMC, état de santé auto-rapporté, éducation, tabagisme, alcool, comorbidités et MMSE
Ensrud et al, 2011 (35)	- USA - Recrutement : Mars 2000-Avril 2002	-Homme >65 ans, -ambulatoire ou non	-Transversal -Multicentrique	9	Fried ≥ 3	Modèle 1: âge, origine ethnique, centre, saison, et IMC
						Modèle 2: âge, origine ethnique, centre, saison, IMC, état de santé auto-rapporté, éducation, mode de vie, tabagisme, consommation d'alcool, comorbidités.
Smit et al, 2012 (19)	-USA - Recrutement : 1988-1994	-cohorte Third National Health and Nutrition Survey ->60ans avec VD disponible, -ambulatoire	-Transversal -Multicentrique	9	Fried ≥ 3	âge, IMC, origine ethnique, sexe, tabagisme, éducation, comorbidités et latitude.
Shardell et al, 2012 (17)	- Italie -Recrutement : 1998-2000	-Cohorte InCHIANTI study, -Patients >65 ans, -ambulatoire ou non	-Transversale, -Multicentrique	9	Fried ≥ 3	Age, sexe, éducation, saison, tabagisme, consommation d'alcool, IMC, MMSE, centre, dépression, comorbidités (insuffisance cardiaque, AOMI, hypertension, diabète, arthrose, pathologie rénale, infarctus, BPCO), apport en calcium (mg/jour), et clairance de la créatinine.

Hirani et al, 2013 (36)	- Australie - 2005 à 2007	-cohorte Concord Health and Ageing in Men Project) ->70 ans, -ambulatoire	-Transversal -Multicentrique	9	Fried ≥ 3	Modèle 1 : âge, saison, supplémentation en vitamine D, état de santé auto-rapporté, démence;
						Modèle 2 : âge, saison, supplémentation en vitamine D, état de santé rapporté, démence, 1,25(OH)D.
						Modèle 3 : âge, saison, supplémentation en vitamine D, état de santé auto-rapporté, démence, 1,25(OH)D et PTH;
						Modèle 4 = âge, saison, supplémentation en vitamine D, état de santé auto-rapporté, démence, 1,25(OH)D, PTH, clairance de la créatinine
Wong, et al, 2013 (37)	-Australie -Recrutement : 1996-1999	Cohorte Health inMenStudy (HIMS) -70-88 ans -ambulatoire ou non	-Transversal, -Multicentrique	9	Index validé ($\geq 3/5$)	Age, éducation, mode de vie, tabagisme, activité physique, supplémentation en vitamine D, fonction rénale, saison.
Tajar et al, 2013 (38)	- Europe -Recrutement: 2002	-Cohorte European Male Ageing Study (EMAS) -analyse limité aux 60-79 ans, - ambulatoire ou non	-Transversale -Multicentrique Italie, Belgique, Pologne, Suède, Angleterre, Espagne, Hongrie, Estonie	9	Fried ≥ 3	Modèle 1: âge et centre
						Modèle 2: âge, centre, tabac, comorbidités
Sarti et al, ICFSR, Barcelone, 2014 (39)	- Italie - Recrutement : 1995-2001	- Cohorte Progetto Veneto Anziani - >65 ans	- Transversale - bi-centrique	6	Fried ≥ 3	Etat de santé et performances physiques

Tableau II : Caractéristiques principales des patients des différentes études

Références	Nombre de patients	Fragile n (%)	Pré-fragile n (%)	Robuste n (%)	25(OH)D moyenne (ET) (ng/ml)	Femme (%)	Age (moyenne)	MMS (moyenne)	IMC (moyenne)	Comorbidités
Puts et al 2005(15)	1271	242 (19,0)	667 (52,5)	362 (28,5)	DM	51	75,4	DM	DM	Nb moyen = 1,2
Boxer et al, 2008 (33)	60	15 (25,0)	27 (45,0)	18 (30,0)	26,7 (12,5)	28,0	77,0	DM	27,8	Diabète: 32% Claudication: 5%, Dyslipidémie: 77% Hypertension:73%, AVC:15%, Arthrose:15% ATCD de Cancer: 23%, BPCO: 7%, Angor: 7% Fumeurs: 5%
Chang et al, 2010 (34)	215	Fried =21 (9,7)	119 (55,3)	75 (34,9)	39,9 (25,9)	59,5	71,1	25,1	25,4	Nb moyen=3,4
		Edmonton =26 (12,0)	52 (24,2)	137 (63,7)						
Ensrud et al, 2010 (18)	6307	1065 (17,0)	3047 (48,3)	2195 (34,8)	23,2 (11,6)	100	76,7	24,4	26,4	Nb moyen=1,5 ¹
Ensrud et al, 2011 (35)	1606	130 (8,1)	731 (45,5)	745 (46,4)	DM	0	73,8	DM	27,4	0,65 ²
Smit et al, 2012 (19)	4731	453 (9,6)	1915 (40,5)	2363 (49,9)	DM	58,9	70,9	DM	DM	DM
Shardell et al, 2012 (17)	923	100 (10,8)	352 (38,1)	471 (51,0)	16,0 (10,4-25,6) ³	55,8	75,0	24,4	26,4	DM
Hirani et al, 2013 (36)	1625	150 (9,2)	815 (50,2)	660 (40,6)	DM	0	77,0	DM	DM	DM
Wong, et al, 2013 (37)	4203	676 (16,0)	3527 (84,0)		27,3 (9,3)	0	76,5	DM	DM	Charlson >5: n=169
Tajar et al, 2013 (38)	1504	76 (5,1)	552 (36,7)	876 (58,2)	25,2 (12,5)	DM	69,5	DM	27,8	>1 comorbidité : n =1058

Sarti et al, ICFSR, Barcelone, 2014 (39)	2036	496 (24,4)	1940 (75,6)	DM	62,9	DM	DM	DM	DM
¹ moyenne du nombre de comorbidités sur 9 recherchés (fracture depuis l'âge de 50 ans, AVC, cancer sauf cancer de la peau, démence, hypertension, syndrome parkinsonien, diabète, coronaropathie et BPCO) ² moyenne du score de comorbidités suivant utilisé dans l'étude : 0 pour 0 ou 1 comorbidité; 1 pour 2 ou 3 comorbidités ; 2 pour >4 comorbidités ³ vitamine D exprimée en : médiane (IQR) DM : Donnée manquante, 25(OH)D : 25-hydroxy-vitamine D									

Tableau III : Association entre le taux de vitamine D et la fragilité en analyse multivariée dans les différentes études

Reference	Taux de Vitamine D	OR [IC95%] (modèle 1)		OR [IC95%] (modèle 2)	
Puts et al 2005 (15)	<10ng/ml	2,95 [1,87-4,65]		2,55 [1,56-4,17]	
	10-20ng/ml	1,85 [1,31-2,62]		1,66 [1,15-2,40]	
	>20ng/ml	1		1	
Boxer et al, 2008 (33)	DM	DM		DM	
Chang et al, 2010 (34)	<20ng/ml	10,74 [2,60-44,31]	p=0,001		
	>20ng/ml	1			
Ensrud et al, 2010 (18)	<14ng/ml	1,60 [1,33-1,94]		1,47 [1,19-1,82]	
	14-20ng/ml	1,25 [1,02-1,53]		1,24 [0,99-1,54]	
	20-30ng/ml	1		1	
	>30ng/ml	1,24 [1,02-1,5]		1,32 [1,06-1,63]	
Ensrud et al, 2011 (35)	<20ng/ml	1,60 [1,19-2,16]	P=0,002	1,47 [1,07-2,02]	p=0,02
	20-30ng/ml	1,06 [0,83-1,36]		1,02 [0,78-1,32]	
	>30ng/ml	1		1	
Smit et al, 2012 (19)	<19,8ng/ml	1,67 [1-2,82]	p=0,02		
	19,8-26,6 ng/ml	1,18 [0,72-1,95]			
	26,6-33,6 ng/ml	1,07 [0,49-2,32]			
	>33,6ng/ml	1			
Shardell et al, 2012 (17)	DM	DM		DM	
Hirani et al, 2013 (36) ³	<16 ng/ml	2,66 [1,44-4,92]	p<0,001	2,44 [1,22-4,77]	P=0,005
	16-21,2 ng/ml	1,04 [0,53-2,04]		0,91 [0,44-1,90]	
	21,2-27,6 ng/ml	1,09 [0,54-2,19]		0,97 [0,45-2,06]	
	>27,6ng/ml	1		1	

Wong, et al, 2013 (37)	4-21,1 ng/ml		1,96 [1,52-2,52]			
	21,2-26,9 ng/ml		1,42 [1,10-1,84]			
	27,0 32,7 ng/ml		1,22 [0,94-1,58]			
	>32,7 ng/ml		1			
Tajar et al, 2013 (38)	<20ng/ml		3,70 [1,58-,70]	p=0,003	4,01 [1,49-10,8]	p=0,006
	20-30ng/ml		2,06 [0,84-5,05]	p=0,1	2,71 [0,98-7,48]	p=0,06
	>30ng/ml		1	-	1	-
Sarti et al, ICFSR, Barcelone, 2014 (39)	Homme	<20ng/ml	2,90 [1,86-4,75]	p<0,0001		
		>30ng/ml	1			
	Femme	<20ng/ml	1,69 [1,27-2,24]	p=0,0003		
		>30ng/ml	1			

OR : *odds-ratios* présentés dans les articles avec les facteurs d’ajustements propres à chaque étude.
Les facteurs de confusion pris en compte dans les modèles 1 et 2 correspondent à ceux cités dans le tableau I.
DM : donnée manquante

Association entre la vitamine D et chaque critère de fragilité

L'association entre le taux de vitamine D et chaque critère de fragilité, dans les articles où les données étaient disponibles, est représentée dans le tableau IV. Cette association était significative pour tous les critères sauf la perte de poids. Dans l'étude *Boxer et al 2008* (33), le coefficient de corrélation était significatif uniquement pour la vitesse de marche (-0,39, $p < 0,05$). Dans l'étude *Tajar et al 2013* (38), l'estimation de l'OR était augmentée dans le groupe 25(OH)D < 20ng/ml par rapport au groupe 25(OH)D > 30ng/ml pour tous les critères sauf pour la sarcopénie (résultats non montrés).

Méta-analyse

La première méta-analyse a porté sur 17 782 sujets de 8 études. La figure 2 résume les résultats de la méta-analyse pour l'association entre le déficit en vitamine D (définie par une vitamine D inférieure à 20ng/ml) et la fragilité. Une concentration de 25(OH)D basse est significativement liée à une augmentation du risque de fragilité chez les sujet âgés (OR 2,40 [IC95% : 1,87-3,07] ; $p < 0,0001$; indice $I^2 = 79\%$ pour l'hétérogénéité).

La deuxième méta-analyse a porté sur 21 985 sujets de 9 études. Dans cette analyse, pour une étude, le *cut-off* était à 21,1ng/ml et non à 20ng/ml. Là encore, un taux faible de 25(OH)D était significativement lié à une augmentation du risque de fragilité chez les sujet âgés (OR 2,34 [IC95% : 1,91-2,88] ; $p < 0,0001$; indice $I^2 = 77\%$ pour l'hétérogénéité) (Figure 3). Nous avons par la suite mené une analyse de sensibilité en omettant chaque fois une étude, étude par étude. L'estimation des ORs restait semblable et cela n'affectait pas la validité des résultats qui montraient toujours une augmentation du risque de fragilité chez les patients avec un déficit en vitamine D.

L'exclusion de l'étude concernant la population exclusivement féminine (*Ensrud et al, J clin endocrinol metab, 2010*), permettait une diminution de l'hétérogénéité avec une estimation de l'OR qui restait semblable (OR 2,40 [IC95% : 2,16-2,67]; $p = 0,15$; indice $I^2 = 35\%$ pour l'hétérogénéité).

Tableau IV : Association entre le taux de vitamine D et chaque critère de fragilité et estimation de l'*odds-ratio* total

		Perte de poids	Sentiment d'épuisement	Diminution de la force	Vitesse de marche lente	sédentarité
Références	Vitamine D	OR [IC95%]	OR [IC95%]	OR [IC95%]	OR [IC95%]	OR [IC95%]
Ensrud et al, 2010(18)	< 20ng/ml	1,17 [1,02-1,35]	1,23 [1,11-1,36]	1,32 [1,17-1,48]	1,46 [1,29-1,65]	1,41 [1,24-1,61]
	> 20ng/ml	1	1	1	1	1
Ensrud et al, 2011(35)	< 20ng/ml	0,93 [0,70-1,24]	1,54 [1,04-2,28]	1,96 [1,50-2,56]	1,77 [1,36-2,30]	1,70 [1,30-2,21]
	> 20ng/ml	1	1	1	1	1
Shardell et al, 2012 (17)	< 20ng/ml	1,95 [1,03-3,67]	1,18 [0,83-1,66]	1,66 [1,19-2,30]	2,83 [2,00-4,01]	5,21 [3,38-8,04]
	> 20ng/ml	1	1	1	1	1
Wong, et al, 2013 (37)	< 20ng/ml	1,0 [0,84-1,19]	1,35 [1,17-1,55]	DM	DM	1,52 [1,28-1,81]
	> 20ng/ml	1	1	DM	DM	1
OR [IC95%] total	< 20ng/ml	1,10 [0,99-1,21]†	1,27 [1,18-1,38]‡	1,59 [1,21-2,07] 	1,61 [1,45-1,79]§	1,96 [1,38-2,79]††
	> 20ng/ml	1	1	1	1	1

DM : Donnée manquante ; OR: *odds-ratio* ; OR total: estimation de l'*odds-ratio* pour l'ensemble des études.

† : p=0,07 ; I²=53%

‡ : p<0,0001 ; I²= 0%

|| : p<0,0001 ; I²=75%

§ : p<0,0001 ; I²=85%

†† : p<0,0001 ; I²=91%

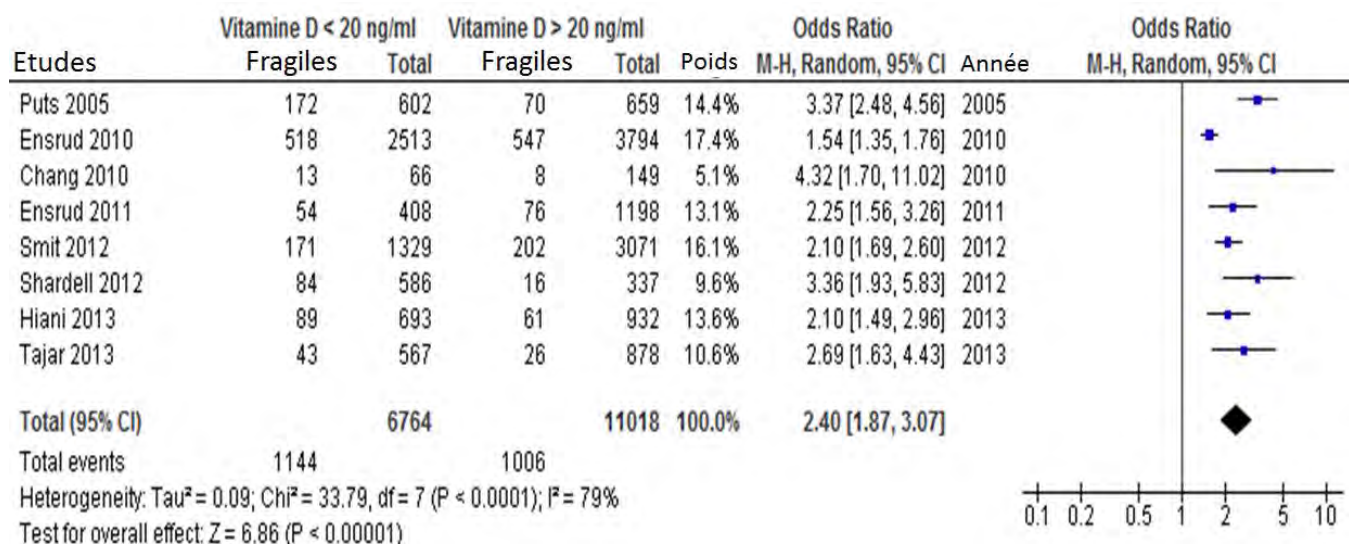
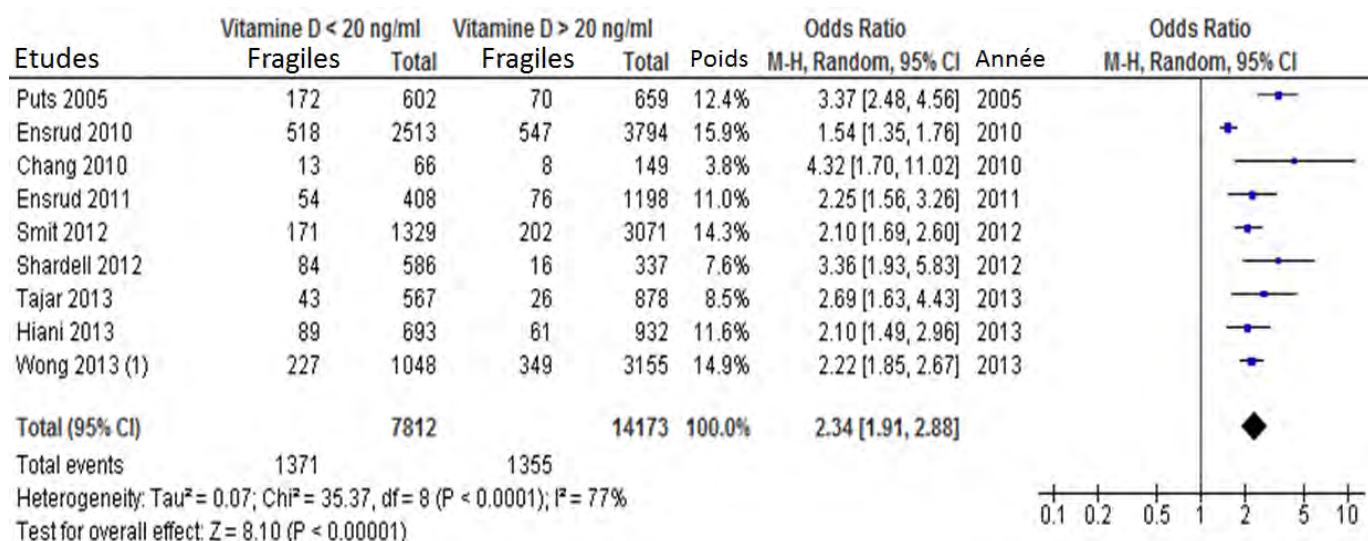


Figure 2 : Forest-plot représentant l'association entre la fragilité et le déficit en vitamine D (25(OH)D < 20ng/ml)



(1) cut-off=21.1ng/ml

Figure 3 : Forest-plot représentant l'association entre la fragilité et le déficit en vitamine D (avec inclusion de l'étude Wong et al 2013 malgré un cut-off à 21,1ng/ml)

En ce qui concerne les biais de publication, il était difficile à estimer par la méthode graphique « *funnel plot* » car le nombre d'études incluses dans l'analyse était relativement faible. L'analyse visuelle des graphiques révèle une symétrie autour de la valeur estimée de l'OR, cependant, l'ensemble des études montre qu'un taux bas de vitamine D est associé significativement à une augmentation du risque de fragilité ce qui suggère un possible biais de publication (Figure 4).

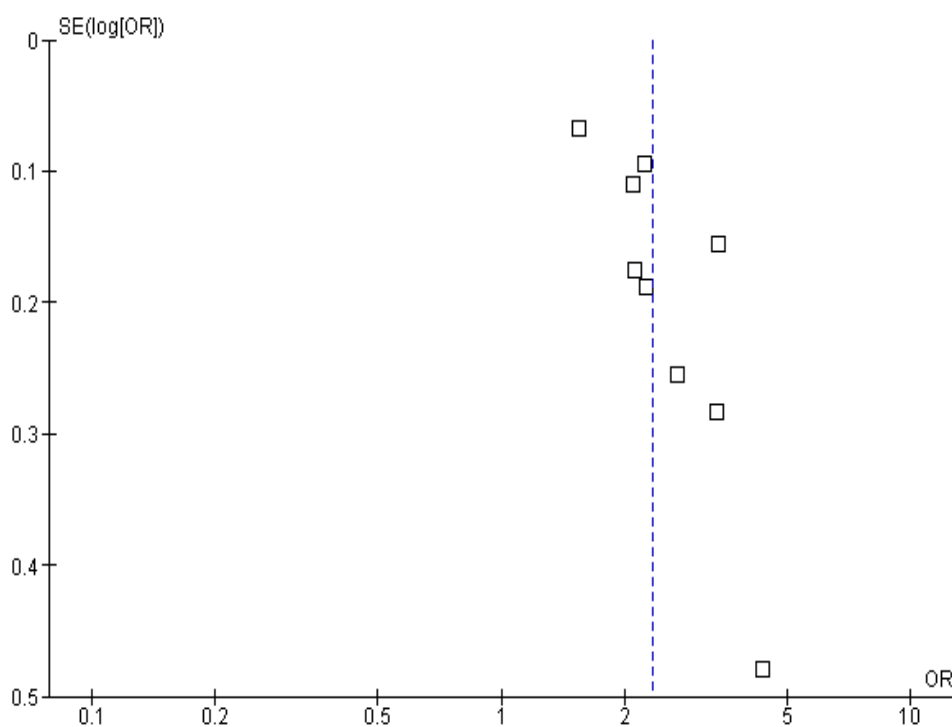


Figure 4 : *funnel-plot* représentant en abscisse l'OR et en ordonnée le poids de l'étude. Chaque point représente une étude de la méta-analyse. En l'absence de biais de publication le graphique doit avoir une forme symétrique autour de la valeur centrale et doit donner un nuage de points évasés. Il semble exister une symétrie autour de la valeur estimée mais sans aspect en « entonnoir ». L'interprétation est difficile du fait du faible nombre d'études.

Discussion

Dans notre méta-analyse nous trouvons que le risque de fragilité augmente avec une concentration de $25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ng/ml}$. En effet, une concentration de $25(\text{OH})\text{D}$ basse est significativement liée à une augmentation du risque de fragilité chez les sujet âgés (OR 2,40 [IC95% : 1,87-3,07] ; $p < 0,0001$; $I^2 = 79\%$ pour l'hétérogénéité). Cela signifie qu'une concentration de vitamine D inférieure à 20ng/ml serait associée à une augmentation du risque de fragilité de 240%. Par ailleurs, le risque de présence de chaque critère de fragilité est augmenté significativement dans le groupe avec une vitamine D basse ($25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ng/ml}$) sauf pour le critère « perte de poids ».

Dans notre étude, le seuil du déficit en $25(\text{OH})\text{D}$ a été défini à 20 ng/ml ce qui se justifie par plusieurs raisons : d'une part, les données disponibles dans les articles sélectionnés permettaient, pour la majorité, de connaître le nombre de patients dans chaque groupe en fonction de ce seuil. Par ailleurs, il s'agit du taux recommandé par plusieurs experts (16) et sociétés savantes internationales (22,23) notamment par l'Institute of medicine (24) comme étant l'objectif à atteindre pour éviter les effets négatifs du manque de vitamine D. Cependant, cette valeur n'est pas consensuelle et la concentration de vitamine D « normale » fait toujours l'objet d'un débat. Habituellement, la détermination des valeurs de référence pour une constante biologique est obtenue à partir d'un échantillon d'un grand nombre de donneurs volontaires en bonne santé. L'étendue des valeurs de référence correspond à ± 2 écarts types autour de la moyenne (95 % de la population), ce qui correspondrait pour la vitamine D à des valeurs entre 10 et 65 ng/ml (25). En raison des nombreux facteurs influençant les résultats des dosages (population étudiée, saison de recueil des échantillons, latitude, âge, pigmentation de la peau, habitudes de vie, etc..), cette approche n'est pas validée dans ce cas. Aussi, d'autres méthodes de détermination de valeur de référence ont été proposées (seuil responsable d'une hyper-parathyroïdie secondaire, d'une diminution de l'absorption intestinale de calcium, d'une ostéomalacie). En ce qui concerne la fragilité chez la personne âgée, aucune valeur n'a jamais été définie.

Une hétérogénéité significative était observée dans notre méta-analyse, sans doute à cause de l'existence de différents types de populations, de divers facteurs confondants et de la façon variable de rechercher les critères de fragilité dans les différents articles. Cependant, l'étude de sensibilité met en évidence que l'exclusion d'une seule étude (*Ensrud et al, J clin endocrinol metab, 2010*) a permis de diminuer de façon significative l'hétérogénéité de la méta-analyse. Les particularités de cette étude peuvent expliquer qu'elle induise de l'hétérogénéité (population très ancienne, recrutée entre 1986 et 1988 et qui ne correspond pas aux populations gériatriques plus récentes, population exclusivement féminine, population la plus âgée).

La principale force de notre étude est le suivi méthodologique des recommandations (MOOSE) pour les méta-analyses d'études observationnelles(20). Toutes les études incluses sont de qualité satisfaisante. Elles prennent toutes en compte des facteurs de confusion pertinents. Toutes sauf 2, utilisent la même définition de la fragilité (Score de Fried). Enfin toutes les études décrivent de façon précise la méthode d'évaluation de la fragilité. Les 2 études qui n'utilisent pas le score de Fried considèrent un autre score basé sur les données de la littérature et déjà validés dans une étude précédente (26).

La principale limite de cette méta-analyse réside dans le nombre relativement faible d'études incluses. En effet, seuls 11 articles répondaient aux critères d'inclusion et 9 disposaient des données nécessaires à la méta-analyse.

Le *funnel plot* paraît symétrique et écarte donc le risque de biais de publication. Cependant, l'absence d'étude non-significative suggère un possible biais, les études présentant des résultats significatifs étant toujours plus facilement publiées. De plus, compte tenu du faible nombre d'études incluses l'interprétation du graphique est difficile. Ainsi, le fait que l'ensemble des études incluses présentent des résultats positifs significatifs peut être un reflet fidèle de la réalité mais on ne peut exclure qu'il existe un biais de publication malgré nos efforts pour rechercher des données non publiées.

Notre étude montre donc une association entre la vitamine D et la fragilité dans une population de personnes âgées mais ne permet pas de présager le sens de l'association. En effet, d'un côté la vitamine D joue un rôle sur le métabolisme musculaire via son récepteur VDR (27,28) et est impliquée dans les performances physiques de la personne âgée (10,13,29) mais, d'un autre côté, la concentration en 25(OH)D dépend en grande partie de la synthèse cutanée de la vitamine D grâce à l'exposition solaire (UVB) (16) et est donc logiquement diminuée chez les patients sédentaires s'exposant insuffisamment. Ainsi, il existe probablement une interrelation entre le déficit en vitamine D et la fragilité. Le premier faisant le lit du second et le second entretenant le premier.

Au total, malgré certaines limites, notre méta-analyse montre une association entre le déficit en vitamine D et l'état de fragilité. Par ailleurs, plusieurs études ont montré une efficacité de la supplémentation en vitamine D sur les performances physiques (notamment chez les patients avec une vitamine D <10ng/ml) (30,31) et la réduction du risque de chutes (32). De nouvelles études interventionnelles longitudinales sont souhaitables pour évaluer l'effet d'une supplémentation en vitamine D sur le risque de fragilité.

Conclusion

Il existe une association nette entre un taux de $25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ng/ml}$ et la fragilité.

Tous les patients âgés chez qui il est trouvé un taux de $25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ng/ml}$ devraient bénéficier d'une évaluation gériatrique afin d'évaluer s'il existe une fragilité et s'il y a lieu de mettre en œuvre les mesures adaptées.

Il n'existe pas à ce jour de valeur seuil ou d'objectif de $25(\text{OH})\text{D}$ définis dans le domaine de la fragilité du sujet âgé.

Références

1. 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.
2. Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, Higby HR, Kaplan GA. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1998 Jan;53(1):S9–16.
3. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hébert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet*. 1999 Jan 16;353(9148):205–6.
4. Bandeen-Roche K, Xue Q-L, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Mar;61(3):262–6.
5. Visser M, Deeg DJH, Puts MTE, Seidell JC, Lips P. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *Am J Clin Nutr*. 2006 Sep;84(3):616–622; quiz 671–672.
6. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet*. 1993 Oct 23;342(8878):1032–6.
7. Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oleko A, Deschamps V, Malon A, et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Etude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire;
8. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SMF, van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):2980–5.
9. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005 May 11;293(18):2257–64.
10. Visser M, Deeg DJH, Lips P, Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5766–72.
11. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD000227.
12. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 23;169(6):551–61.
13. Dupuy C, Lauwers-Cances V, van Kan GA, Gillette S, Schott A-M, Beauchet O, et al. Dietary vitamin D intake and muscle mass in older women. Results from a cross-sectional analysis of the EPIDOS study. *J Nutr Health Aging*. 2013 Feb;17(2):119–24.
14. Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Apr;62(4):440–6.

15. Puts MTE, Visser M, Twisk JWR, Deeg DJH, Lips P. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Oct;63(4):403–11.
16. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
17. Shardell M, D'Adamo C, Alley DE, Miller RR, Hicks GE, Milaneschi Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, transitions between frailty states, and mortality in older adults: the Invecchiare in Chianti Study. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Feb;60(2):256–64.
18. Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, Hochberg MC, Cauley JA, Hillier TA, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5266–73.
19. Smit E, Crespo CJ, Michael Y, Ramirez-Marrero FA, Brodowicz GR, Bartlett S, et al. The effect of vitamin D and frailty on mortality among non-institutionalized US older adults. *Eur J Clin Nutr*. 2012 Sep;66(9):1024–8.
20. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000 Apr 19;283(15):2008–12.
21. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I² index? *Psychol Methods*. 2006 Jun;11(2):193–206.
22. Conseil supérieur de la santé. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique. 2009.
23. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, Haikerwal A, Daly RM, Sanders KM, et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust*. 2012 Jun 18;196(11):686–7.
24. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 [cited 2014 Aug 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
25. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009 Feb;19(2):73–8.
26. Puts MTE, Lips P, Deeg DJH. Sex differences in the risk of frailty for mortality independent of disability and chronic diseases. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Jan;53(1):40–7.
27. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *J Biol Chem*. 1985 Jul 25;260(15):8882–91.
28. Costa EM, Blau HM, Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells. *Endocrinology*. 1986 Nov;119(5):2214–20.
29. Rolland Y, Dupuy C, Abellan van Kan G, Gillette S, Vellas B. Treatment strategies for sarcopenia and frailty. *Med Clin North Am*. 2011 May;95(3):427–438, ix.
30. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Dec;59(12):2291–300.

31. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):859–71.
32. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. 2004 Apr 28;291(16):1999–2006.
33. Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ, Hager WD, Kenny AM. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Mar;56(3):454–61.
34. Chang C-I, Chan D-CD, Kuo K-N, Hsiung CA, Chen C-Y. Vitamin D insufficiency and frailty syndrome in older adults living in a Northern Taiwan community. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010 Feb;50 Suppl 1:S17–21.
35. Ensrud KE, Blackwell TL, Cauley JA, Cummings SR, Barrett-Connor E, Dam T-TL, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Jan;59(1):101–6.
36. Hirani V, Naganathan V, Cumming RG, Blyth F, Le Couteur DG, Handelsman DJ, et al. Associations between frailty and serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in older Australian men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Sep;68(9):1112–21.
37. Wong YYE, McCaul KA, Yeap BB, Hankey GJ, Flicker L. Low vitamin D status is an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep;98(9):3821–8.
38. Tajar A, Lee DM, Pye SR, O'Connell MDL, Ravindrarajah R, Gielen E, et al. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men. *Age Ageing*. 2013 May;42(3):352–9.
39. S. Sarti, A. Coin, E. Ruggiero, L. Berton, G. Sergi, E. Manzato, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated to frailty syndrome in elderly men and women: PROVA study. International Conference on Frailty and Sarcopenia Research (ICFSR); March 12-14, 2014; Barcelona, Spain. Barcelona: The journal of frailty and aging; 2014. 39

Annexe 2 : Inclusion des données issues des patients de la P.E.F. à la méta-analyse

Nous avons inclus les données des patients de la plateforme à celles de la méta-analyse

En ce qui concerne la population de l'étude

La population de la P.E.F. concerne des patients suspectés d'être fragiles. Elle diffère des populations des autres études qui travaillaient sur des cohortes de patients issues de populations non considérées comme particulièrement à risque de fragilité au moment de l'inclusion.

Association entre la concentration de 25(OH)D et la fragilité.

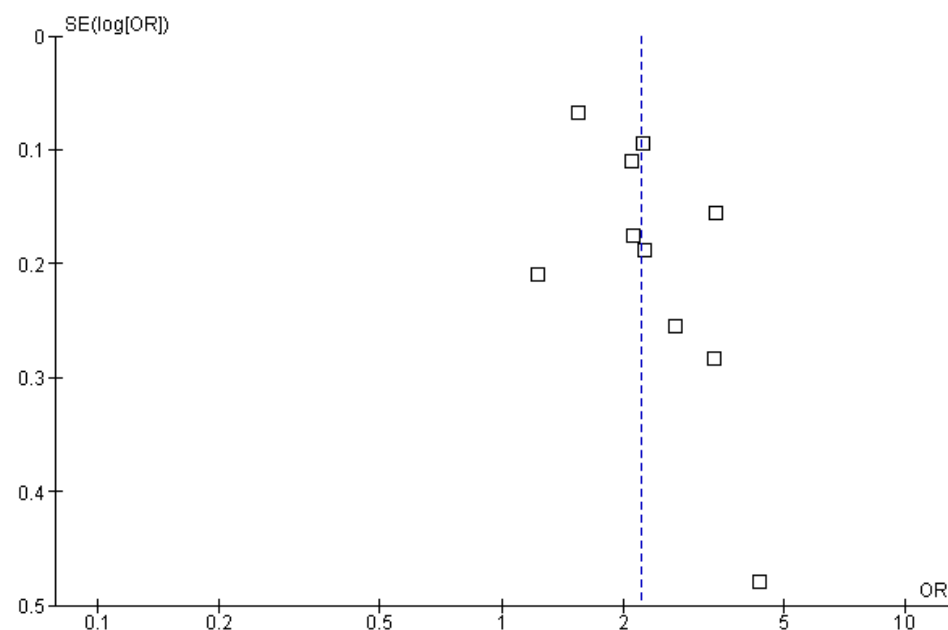
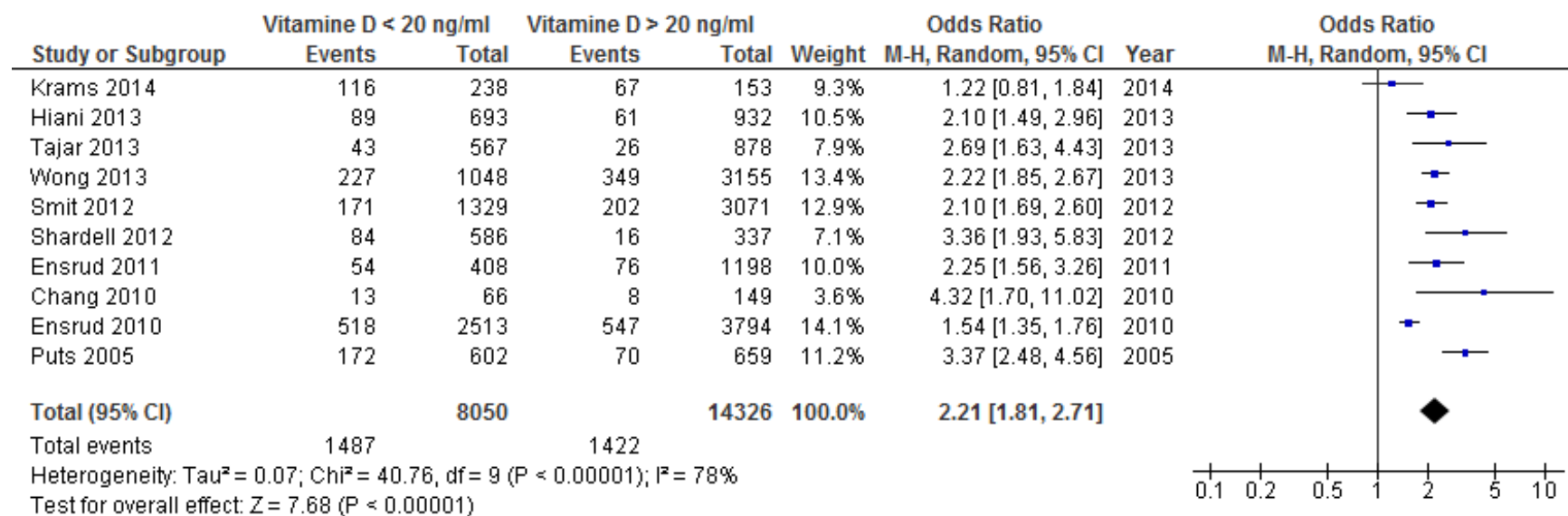
Dans la population de la P.E.F., le risque de fragilité chez les patients avec un déficit en 25(OH)D (25(OH)D<20ng/ml) est augmenté mais de façon non significative (OR=1,22 [IC95% 0,81-1,84]). L'inclusion des données des patients de la P.E.F. à celles de la méta-analyse diminue légèrement l'OR de la méta-analyse mais celui-ci reste significatif (OR=2,21 [IC95% 1,81-2,71])

En ce qui concerne l'hétérogénéité

L'hétérogénéité n'est pas modifiée par l'inclusion des patients de la plateforme ($I^2=78\%$). Comme pour la méta-analyse, l'exclusion de l'étude *Ensrud 2010* (18) permet une diminution de l'hétérogénéité ($I^2=60\%$).

En ce qui concerne le *funnel plot*

L'analyse du *funnel-plot* met en évidence une symétrie plus marquée avec l'ajout des données des patients issus de la P.E.F. Cela suggère d'autant plus qu'il existe un biais de publication dans la méta-analyse.



Annexe 3: Gérontopôle Frailty Screening Tool

	OUI	NON	NE SAIT PAS
Votre patient vit-il seul ?			
Votre patient a-t-il perdu du poids au cours des 3 derniers mois ?			
Votre patient se sent-il plus fatigué depuis ces 3 derniers mois ?			
Votre patient a-t-il plus de difficultés pour se déplacer depuis ces 3 derniers mois ?			
Votre patient se plaint-il de la mémoire ?			
Votre patient a-t-il une vitesse de marche ralentie (plus de 4 secondes pour parcourir 4 mètres) ?			

Si vous avez répondu OUI à une de ces questions :

- Votre patient vous paraît-il fragile : ☐ OUI ☐ NON
- Si OUI, Votre patient accepte-t-il la proposition d'une évaluation de la fragilité en hospitalisation de jour : ☐ OUI ☐ NON

Annexe 4 : Index pondéré de comorbidités de Charlson

Pathologies	Nombre de point attribués
Infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque Maladie cérébro-vasculaire Démences Maladie pulmonaire chronique Maladie du tissu conjonctif Ulcère gastroduodénal Hépatopathie minime Diabète sans atteinte d'organe	1 point
Hémiplégie Maladie rénale modérée à sévère Diabète avec lésions organiques Tumeur non métastatique	2 points
Hépatopathie modérée à sévère	3 points
Tumeur solide métastatique SIDA	6 points

Annexe 5: 25 hydroxy-vitamin D serum level and frailty: cross-sectional study in Geriatric Frailty Clinic for Assessment of Frailty and Prevention of Disability

Abstract

Introduction: Frailty is used to describe a geriatric syndrome of decreased energy reserve and resistance to stressors. The identification of frail patients allows for detecting older adults at risk of negative events who may still benefit from preventive interventions against disability.

Study design: Cross-sectional.

Objectives: Whether serum 25 hydroxy-vitamin D (25(OH)D) content is associated with frailty and can be used as a biomarker of frailty and whether 25(OH)D content is associated with frailty criteria.

Method: We used data for patients from the Geriatric Frailty Clinic (GFC) for Assessment of Frailty and Prevention of Disability evaluated between January 1, 2013 and September 23, 2013. Patients evaluated at the GFC must be referred by a physician detecting signs or symptoms of frailty. In the GFC, frailty was determined by the presence of 3 or more frailty criteria. All patients underwent 25(OH)D assay at the GFC during the morning of the visit. Patients receiving vitamin D supplementation in usual treatment were excluded from the analysis.

Results: A total of 321 patients were evaluated. Only 25% of patients (n=80) had serum 25(OH)D concentration > 22 ng/ml. 25(OH)D concentration was not associated with frailty. 25(OH)D content was associated with only the sedentariness frailty criterion (odds ratio 0.97 [95% confidence interval 0.95-0.99]). The discriminatory 25(OH)D concentration, statistically defined as the best compromise between sensitivity and specificity for detecting patients with and without frailty, was 28 ng/ml. The area under receiver operating characteristic curve was 0.50.

Conclusion: Mean 25(OH)D level is low in a cohort of older adults suspected to be frail. It is not associated with a frailty syndrome or frailty criteria except sedentariness. 25(OH)D concentration cannot be used to detect frailty in older adults.

Key words: Frailty, 25 hydroxy-vitamin D, physical performance, frailty, older adults.

Introduction:

Frailty is used to describe a geriatric syndrome of decreased energy reserve and resistance to stressors resulting from cumulative decline across multiple physiologic systems and causing vulnerability(1). Frailty is multidimensional, heterogeneous, and reversible, which distinguishes it from co-morbidity, disability or physiological aging(2). The syndrome is associated with incident falls, functional limitation, disability and mortality(1,3,4). In particular, frailty is usually considered a pre-disability state, which, different from disability, is still reversible and amenable to interventions. The concept of frailty modifies the common geriatric approach by focusing on the importance of prevention, a concept that was not possible to adopt in the past when only irreversible conditions were presented for geriatrician evaluation.

To translate the theoretical concept of frailty into practice, Fried et al.(1) proposed a model combining the evaluation of the following 5 criteria: sedentariness, involuntary recent weight loss, feeling of exhaustion, poor muscle strength, and slow gait speed. In usual clinical practice, collecting data for the 5 criteria is difficult because of lack of time or equipment. However the identification of a pre-disability state (i.e., frailty) can allow for detecting older adults at risk of negative events who may still benefit from preventive interventions against disability. Also, the diagnosis of frailty is essential. Therefore, numerous studies have aimed to improve the epidemiology and elucidate possible factors associated with the development of frailty.

25-hydroxy-vitamin D (25(OH)D) deficiency is frequent in older adults (5–7). The serum concentration of 25(OH)D, the major circulating form of vitamin D in the blood, increases and decreases with the supply of cholecalciferol (from sunlight exposure) and ergocalciferol (from dietary sources). The role of 25(OH)D in bone metabolism has been largely evaluated, but knowledge about its role in physical performance is still limited. Research with animal models suggested that vitamin D increases muscle metabolic activity(8–10). Several studies of humans suggested that vitamin D deficiency may be a factor in loss of muscle mass

(sarcopenia) and muscle strength(11,12). Thus, numerous studies have shown an association of low serum 25(OH)D level and falls(4,13), pain(14–16), poor physical function(4,17–19), disability(14), and frailty(20–26). Biologically and epidemiologically, vitamin D may have a role in the etiology of frailty. However no vitamin D threshold has been determined as a frailty discriminant.

The Gerontopôle of Toulouse team developed an easy, quick screening instrument to be used by general practitioners (GPs) for screening frailty. Knowing the action of vitamin D in muscle cells, its implication in physical performance, and the association of low serum 25(OH)D with frailty, we hypothesized that serum level of 25(OH)D could be a simple, pertinent and reproducible biomarker of frailty in older adults.

This cross-sectional study aimed to determinate whether serum 25(OH)D concentration is associated with frailty or frailty criteria and to determinate the best discriminatory 25(OH)D concentration for detecting patients with or without frailty or frailty criteria for use as a biomarker of frailty.

Methods

Study population

We used data for patients from the Geriatric Frailty Clinic (GFC) for Assessment of Frailty and Prevention of Disability evaluated between January 1, 2013 and September 23, 2013. The GFC was started in October 2011 as a separate activity of the geriatric day hospital unit of the Gérontopôle of Toulouse located at La Grave Hospital (Toulouse, France). Each patient evaluated at the GFC must be referred by a physician detecting signs or symptoms of frailty. The GFC provides patient assessment, treatment, and follow-up in close connection with the family physician.

With data from literature and results from a preliminary survey(27), the Gerontopôle of Toulouse team developed an easy, quick screening instrument for detecting frailty, The Gérontopôle Frailty Screening Tool (GFST) (28), to be used by GPs. It was designed for administration to people ≥ 65 years old with no physical disability or acute clinical disease. It consists of an initial questionnaire to focus the GP's attention on general signs and/or symptoms suggesting the presence of frailty status. Then, in a second section, GPs can express their own views about the frailty status of the patient. The GFST was approved by the French National Authority for Health [Haute Autorit  de Santé] as a national tool for detecting frailty in people ≥ 65 years old.

The patient is evaluated at the GFC primarily by the geriatrician (or a GP with a geriatrics specialty) and a nurse with geriatrics education. Sociodemographic, anthropometric, and clinical (medical and surgical history, current treatments and allergies) data are recorded. Moreover, all patients undergo a blood test for standard laboratory assessment (including serum 25(OH)D concentration).

Frailty assessment

Frail patients were determined by the presence of the Fried Frailty criteria described in the Cardiovascular Health Study(1) and frequently used in numerous studies. In the GFC, criteria were evaluated as follows by use of data from the medical file:

Involuntary recent weight loss: Patients were weighed by use of a calibrated balance and weight was compared to the last known weight, if possible. If no previous weight was available, involuntary weight loss was screened by the following question: "Have you recently lost weight involuntarily?"

Feeling of exhaustion was screened by the answer "often" or "mostly" to 2 items from the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (29): "Everything I've done has required an effort" and "I could not go forward."

Slow gait speed: Patients walked 4 m between 2 marks glued onto the floor, and the duration of the walk was timed by a trained nurse. Gait speed analysis considered the sex and height of patients.

Decreased muscle strength: Wrist strength was measured by use of a calibrated dynamometer; strength analysis considers body mass index (BMI) and sex as defined by Fried et al(1).

Sedentariness was assessed by the question, "What is your current level of physical activity." Possible answers were no physical activity; rather sedentary (a few short walks or other mild physical activities); mild physical exercise (walks, dancing, fishing or hunting, shopping without car etc.) at least 2 to 4 hr per week; moderate-intensity exercise (jogging, walking uphill, swimming, gardening, cycling etc.) for 1 to 2 hr per week or mild exercise (walking, dancing, fishing or hunting, shopping without car etc.) > 4 hr per week; moderate-intensity exercise for > 3 hr per week; or intense physical exercise several times a week. Mild exercise does not cause sweating and can be performed while talking; moderate-intensity exercise causes sweating and can be performed while talking; intense exercise involves maximal effort. Sedentariness was considered present for the first 2 answers. This method of adopting the Fried criteria is usable in clinical practice and has been proposed in previous studies(30,31). Following this multidisciplinary evaluation, the patient was classified as robust (0 criteria), pre-frail (1 or 2 criteria) or frail (≥ 3 criteria).

25(OH)D content assessment

A fasting blood sample was obtained from all subjects in the GFC on the morning of the visit. Fasting blood samples were taken and were processed and immediately analyzed or stored at 4°C until analysis (maximum 3 days). Serum 25(OH)D content was measured by chemiluminescent immunoassay (CLIA kit; DiaSorin, Stillwater, MN, USA). Intra- and interassay coefficients of variation (CVs) were 10.4% and 15.6%, respectively.

Confounder assessment

Height, weight, and blood pressure were measured by a trained nurse during the consultation in the GFC. Confounding factors -- age, sex, season of evaluation and comorbidities -- were recorded by the geriatrician in the GFC. The weighted Charlson's Comorbidity Index (CCI) was calculated(32) for each patient. The index takes into account 17 common medical conditions that predict 1-year mortality: myocardial infarction, congestive heart failure, peripheral arterial disease, cerebrovascular disease, dementia, chronic pulmonary disease, connective tissue disease, ulcer, liver disease, diabetes (including diabetes with end-organ damage), hemiplegia, renal disease, leukemia, lymphoma, other tumors, metastatic tumors, and AIDS. These co-morbidities were determined from the patient interview, the letter from the GP, and the medical file.

Statistical analysis

Patients receiving vitamin D supplementation in usual treatment were excluded from the analysis. Patients whose serum 25(OH)D level was not available were excluded from the analysis. Finally, patients with outliers 25(OH)D, or frailty criteria were excluded from the analysis after checking the medical file.

We report demographic characteristics for the whole sample and the 2 groups (frail and non-frail). Continuous data are presented as mean (SD) and categorical variables as number (percentage). To compare the characteristics between the 2 groups (frail and non-frail), we used chi-square or Fisher's exact test (for expected values <5) for categorical variables and Student *t* test for quantitative variables.

25(OH)D content was analyzed as a continuous variable. The association of 25(OH)D content and frailty was analyzed by logistic regression and the calculation of odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) for an additional 1 ng/ml of 25(OH)D concentration.

Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis(33) was used to determine the cut-offs of 25(OH)D content with the best predictive value for risk of frailty, with sensitivity, and positive and negative predictive values. Youden's Index (YI) (calculated as sensitivity + specificity – 1) was used to determine the optimal cut-offs from the ROC curves. We assessed whether the accuracy of diagnosis of frailty could be improved by adding the best covariates (age, sex, season of the year and CCI) to 25(OH)D content in area under the ROC curve (AUC) analysis. The nonparametric approach of DeLong et al.(34) was used to compare ROC curves. The same approach was used for each frailty criteria.

Analyses involved use of SAS v9.4 (SAS Inst., Cary, NC, USA). All tests were two-tailed, with $p < 0.05$ considered statistically significant.

Results

Population characteristics

A total of 426 patients were evaluated in the GFC between January 1, 2013 and September 23, 2013; 105 were excluded (vitamin D supplementation: $n=80$, 25(OH)D concentration not available: $n=16$, outliers values for 25(OH)D: $n=1$, outliers for muscle strength: $n=5$, outliers for gait speed: $n=3$) and finally 321 were included in the study. Table 1 shows the main patient characteristics. Only 25% of patients ($n=80$) had a 25(OH)D level > 22 ng/ml. The number of frail patients (Fried criteria ≥ 3) was 146 (49.7%). Robust patients (Fried criteria = 0) represented 6.12% ($n=18$) of the entire cohort. The mean (SD) CCI was 3.51 (2.28). Age weight and CCI differed between frail and non-frail groups ($p < 0.05$). The mean 25(OH)D content was identical in the 2 groups (Table 1).

Association of 25(OH)D with frailty and frailty criteria

Table 2 shows the association of 25(OH)D concentration and frailty and 25(OH)D concentration and each frailty criteria. The OR represents the odds of frailty with an additional 1 ng/ml 25(OH)D. This association was significant only for the frailty criterion sedentariness (OR 0.97 [95% CI 0.95-0.99]).

Best discriminatory 25(OH)D level to detect patients with or without frailty

From the ROC curve (Figure 1), the discriminatory 25(OH)D concentration for frailty, defined as the best compromise between sensitivity and specificity (maximum of YI) was 28 ng/ml. However, the AUC, representing the discriminatory efficiency of the test, was 0.50 (95% CI 0.44-0.57), with sensitivity and specificity for this concentration being 90.4% and 13.5% and positive predictive value 50.8%. ROC curves including covariates (age, sex, season of 25(OH)D sample and CCI) significantly increased the AUC ($p=0.0035$) and improved the discriminant efficiency of the test: AUC=0.64 (95% CI 0.57-0.70) (Figure 1). CCI particularly improved the AUC.

Best discriminatory 25(OH)D level to detect patients with or without each frailty criteria

ROC curves revealed the following discriminatory 25(OH)D concentrations for frailty criteria (Table 2). The concentration was 38 ng/ml for involuntary recent weight loss, with sensitivity and specificity 76.4% and 33.6%, respectively, positive predictive value 30.6% and negative predictive value 78.8%. The AUC was 0.53 (95% CI 0.46-0.61) (Figure 2A). The ROC curve including previously defined covariates significantly ($p=0.0006$) increased the discriminant efficiency of the test (AUC =0.69 [95% CI 0.62-0.75]). CCI particularly improved the AUC.

The 25(OH)D concentration was 23 ng/ml for feeling of exhaustion, with sensitivity and specificity 24.0% and 85.4%, respectively, and positive predictive value 67.2%. The AUC was 0.53 (95% CI=0.47-0.60) (Figure 2B). ROC curve including covariates ($p=0.0050$) improved the AUC (AUC 0.64 [95% CI 0.58-0.70]). Age, sex and CCI particularly improved the AUC.

The concentration was 29 ng/ml for decreased muscle strength, with sensitivity and specificity 92.3% and 15.0%, respectively, and positive predictive value 76.1%. The AUC was 0.52 (95% CI 0.44-0.59) (Figure 2C). The ROC curve including previously defined covariates significantly ($p=0.0129$) increased the AUC (AUC 0.62 [95% CI 0.55-0.69]). Age particularly improved the AUC.

The concentration was 24 ng/ml for slow gait speed, with sensitivity and specificity 27.2% and 78.6%, respectively, and positive predictive value 38.9%. The AUC was 0.51 (95% CI 0.44-0.58) (Figure 2D). The ROC curve including covariates significantly ($p=0.0026$) improved the AUC (AUC 0.65 [95% CI 0.58-0.72]). Age particularly improved the AUC.

The concentration was 13 ng/ml for sedentariness, with sensitivity and specificity 54.0% and 68.6%, respectively, and positive predictive value 74.0%. The AUC was 0.61 (95% CI 0.60-0.72) (Figure 2E). The ROC curve including covariates did not increase the AUC ($p=0.10$) or improve the efficiency of the test.

Discussion

The first aim of the GFC was to evaluate patients whom the GP suspected to be frail and propose (in agreement with the GP) a personalized prevention plan specifically tailored to the patient's needs and resources. Patients included in this study were all living at home. Therefore, our sample is not representative of the general geriatric population. We found no association of 25(OH)D serum concentration and frailty or 4 of the 5 Fried criteria of frailty (involuntary recent weight loss, feeling of exhaustion, slow gait speed, decreased muscle strength). We found no significant discriminatory 25(OH)D value with good sensitivity and specificity that could detect patients with or without frailty or frailty criteria (AUC 95% CI included 0.50). Thus, 25(OH)D content cannot be considered a biomarker of frailty. However, low 25(OH)D content was associated with risk of sedentariness, with the most discriminatory value 13 ng/ml, with sensitivity and specificity 54.0% and 68.6%, respectively.

The mean 25(OH)D concentration seemed to be lower than that in other studies of geriatric studies(17,21,23,24,35–38). This difference may be due to our sample characteristics. Indeed, all patients referred to the GFC are suspected to be frail by the GP. Therefore, 93.9% of the subjects referred to the GFC were frail or pre-frail according to the Fried classification (39). In the most studies, the proportion of frail patients varies from 5% to 33% (20–26,36,40). Moreover, in our cohort, patients were older, on average, than those in comparable studies (between 69 and 77 in the literature vs 82.9 in our study).

Despite a physiological plausibility, the association of 25(OH)D content and frailty remains unclear in the literature. Several studies showed an association of 25(OH)D concentration and frailty(18,20,23–25), but others showed no association or an association for only some specific subgroups or not a linear association. Thus, Wilhelm-Leen et al.(41), using data from the Third National Health and Nutrition Survey (NHANES III) (nationally representative survey of non-institutionalized US residents collected between 1988 and 1994), found that 25(OH)D deficiency, defined as serum concentration <15 ng/ml, was associated with a 3.7-fold increased risk of frailty among white people and a fourfold increased risk of frailty

among non-white people. Ensrud et al.(40), in a cross-sectional and longitudinal analysis of a prospective cohort study of 6,307 women ≥ 69 years old from 4 US centers, found a U-shaped association of 25(OH)D level and risk of frailty, with the lowest risk among women with concentration 20.0 to 29.9 ng/ml (referent group). The risk of frailty was higher among women with 25(OH)D <15.0 ng/ml (OR 1.47 [95% CI 1.19–1.82]), 15.0–19.9 ng/ml (OR 1.24 [95% CI 0.99–1.54]), and ≥ 30 ng/ml (OR 1.32 [95% CI 1.06–1.63]). In another cross-sectional study of 4,203 men 70 to 88 years old in Perth, Western Australia, Wong et al. (36) showed low vitamin D status (25(OH)D <21.1 ng/ml) associated with increased prevalent frailty (OR 1.96 [95% CI 1.52–2.52]) as compared with the highest quartile of 25(OH)D (≥ 32.6 ng/ml). Finally, Shardell et al. (21) showed vitamin D insufficiency (<20 ng/ml) associated with frailty in men (OR 4.94 [95% CI 1.80–13.60]) but not women (OR 1.43 [95% CI 0.58–3.56]). The sample included 444 male and 561 female participants ≥ 65 years old from the InCHIANTI study. However, in this study, with low energy expenditure (i.e., sedentariness) excluded from the frailty definition, the association of 25(OH)D and frailty disappeared in men (OR 2.18 [95% CI 0.59–8.04]) and women (OR 1.54 [95% CI 0.31–7.58]). One explanation for this disappearance may be the important weight of the association of 25(OH)D and sedentariness in the association of 25(OH)D and frailty (without predicting the direction of the association). In our study 25(OH)D was associated with only the sedentariness criterion of frailty.

We found no association of 25(OH)D concentration and 4 of the 5 Fried criteria (involuntary recent weight loss, feeling of exhaustion, slow gait speed, decreased muscle strength). 25(OH)D content was associated with only sedentariness. Several studies had evaluated the association of 25(OH)D and Fried criteria or physical performance(42) and the association remained unclear. Thus, in the Ensrud et al. study(40), after adjustment for multiple potential confounders, the risk of each frailty criteria was higher among women with 25(OH)D <15.0 ng/ml than women in the referent group (20.0–29.9 ng/ml). Women with 25(OH)D 15.0 to 19.9 ng/ml and ≥ 30 ng/ml had greater risk of weakness. In a cross-sectional analysis of 1,989

community-dwelling women (mean age 80.5 ± 3.8 years) from the EPIDémiologie de l'OStéoporose (EPIDOS) study, Dupuy et al.(6) found no association of 25(OH)D content and low muscle mass (sarcopenia). In another cohort study (976 people ≥ 65 years old), Huston et al. (17) showed 25(OH)D concentration significantly associated with Short Physical Performance Battery score in men and handgrip strength in men and women.

The association of 25(OH)D concentration and sedentariness is clear (21,22,24,36,37,43) and is explained by the photosynthesis of 25(OH)D. Indeed, irradiation of the skin with UV-B (wavelengths of 290-315 nm) triggers photolysis of 7-dehydrocholesterol (provitamin D3) to previtamin D3 in the plasma membrane of human skin keratinocytes. Once plasma-membrane previtamin D3 is formed in the skin, it is rapidly converted to vitamin D3 by the skin temperature. Solar UV-B irradiation is the primary source of vitamin D for most people. Dietary sources of vitamin D are limited (44).

Although low levels 25(OH)D contributing to the frailty syndrome are biologically plausible, we found no association of 25(OH)D and frailty and the association remains unclear in the literature.

The mains limitations of our study are that the sample number may be too small to show a significant association and we included few robust patients because of the pre-selected cohort. Moreover the distribution of 25(OH)D content in this study was narrow, with a low mean 25(OH)D content as compared with other studies.

The main strength of the study is that it concerns a cohort of selected patients whom the GP suspects to be frail. Few data are available on this population. More studies of this population are needed to better characterize it. Moreover, all data (blood sample, frailty evaluation, clinical history etc.) were collected in 1 day for each patient and in the same place (GFC) and with the same medical team for all patients, which ensured good reproducibility. Finally, in contrast to most other cited studies, no patient who received vitamin D supplementation was included in the analysis.

Our findings are clinically important because they suggest that 25(OH)D content is low in most patients suspected to be frail and is not associated with frailty status. Although 25(OH)D serum assay might be of interest in this population, in clinical practice, it cannot be used to detect patients with or without frailty. Given the absence of threshold or target value in this population, like the recommendations of the Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses(45) and the French National Authority for Health (46), our findings suggest that systematic vitamin D + calcium supplementation can be recommended (for benefits for bone and falls) (47,48) for this population without prior knowledge of 25(OH)D serum concentration. Cross-sectional and longitudinal epidemiological studies should be conducted to better characterize this population and determine a simple and reproducible biomarker of frailty status to allow for detecting older adults at risk of negative events who may still benefit from preventive interventions against disability.

Conclusions

Mean 25 hydroxy-vitamin D (25(OH)D) content is low in older adults suspected to be frail by general practitioners and screened by the Gérontopôle Frailty Screening Tool.

25(OH)D concentration is not associated with frailty syndrome or frailty criteria except sedentariness.

25(OH)D dose cannot be used to detect frailty in a cohort of older adults.

References

1. 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.
2. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Mar;59(3):255–63.
3. Bandeen-Roche K, Xue Q-L, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Mar;61(3):262–6.
4. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. 2004 Apr 28;291(16):1999–2006.
5. Visser M, Deeg DJH, Puts MTE, Seidell JC, Lips P. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *Am J Clin Nutr*. 2006 Sep;84(3):616–622; quiz 671–672.
6. Dupuy C, Lauwers-Cances V, van Kan GA, Gillette S, Schott A-M, Beauchet O, et al. Dietary vitamin D intake and muscle mass in older women. Results from a cross-sectional analysis of the EPIDOS study. *J Nutr Health Aging*. 2013 Feb;17(2):119–24.
7. Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oleko A, Deschamps V, Malon A, et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Etude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*;
8. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *J Biol Chem*. 1985 Jul 25;260(15):8882–91.
9. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stähelin HB, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J*. 2001 Jan;33(1):19–24.
10. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008 Oct;29(6):726–76.
11. Visser M, Deeg DJH, Lips P, Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5766–72.
12. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med*. 2001 Apr;137(4):231–43.
13. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SMF, van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):2980–5.

14. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001 Aug;22(4):477–501.
15. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005 May 11;293(18):2257–64.
16. Mascarenhas R, Mobarhan S. Hypovitaminosis D-induced pain. *Nutr Rev.* 2004 Sep;62(9):354–9.
17. Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 Apr;62(4):440–6.
18. Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ, Hager WD, Kenny AM. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Mar;56(3):454–61.
19. Gallagher JC. The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 May;89-90(1-5):497–501.
20. Puts MTE, Visser M, Twisk JWR, Deeg DJH, Lips P. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Oct;63(4):403–11.
21. Shardell M, Hicks GE, Miller RR, Kritchevsky S, Andersen D, Bandinelli S, et al. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009 Jan;64(1):69–75.
22. Ensrud KE, Blackwell TL, Cauley JA, Cummings SR, Barrett-Connor E, Dam T-TL, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Jan;59(1):101–6.
23. Chang C-I, Chan D-CD, Kuo K-N, Hsiung CA, Chen C-Y. Vitamin D insufficiency and frailty syndrome in older adults living in a Northern Taiwan community. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010 Feb;50 Suppl 1:S17–21.
24. Hirani V, Naganathan V, Cumming RG, Blyth F, Le Couteur DG, Handelsman DJ, et al. Associations between frailty and serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in older Australian men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 Sep;68(9):1112–21.
25. Tajar A, Lee DM, Pye SR, O'Connell MDL, Ravindrarajah R, Gielen E, et al. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men. *Age Ageing.* 2013 May;42(3):352–9.
26. Wang Y, Wang Y-J, Zhan J-K, Tang Z-Y, Huang W, Tan P, et al. Vitamin D Binding Protein Affects the Correlation of 25(OH)D and Frailty in the Older Men. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:543783.
27. Subra J, Gillette-Guyonnet S, Cesari M, Oustric S, Vellas B, Platform Team. The integration of frailty into clinical practice: preliminary results from the Gérontopôle. *J Nutr Health Aging.* 2012 Aug;16(8):714–20.

28. Vellas B, Balardy L, Gillette-Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Ghisolfi-Marque A, Subra J, et al. Looking for frailty in community-dwelling older persons: the Gérontopôle Frailty Screening Tool (GFST). *J Nutr Health Aging*. 2013 Jul;17(7):629–31.
29. Lewinsohn PM, Seeley JR, Roberts RE, Allen NB. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) as a screening instrument for depression among community-residing older adults. *Psychol Aging*. 1997 Jun;12(2):277–87.
30. Cesari M, Pahor M, Lauretani F, Zamboni V, Bandinelli S, Bernabei R, et al. Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Mar;64(3):377–84.
31. Patel KV, Coppin AK, Manini TM, Lauretani F, Bandinelli S, Ferrucci L, et al. Midlife physical activity and mobility in older age: The InCHIANTI study. *Am J Prev Med*. 2006 Sep;31(3):217–24.
32. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
33. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29–36.
34. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837–45.
35. Pramyothin P, Techasurungkul S, Lin J, Wang H, Shah A, Ross PD, et al. Vitamin D status and falls, frailty, and fractures among postmenopausal Japanese women living in Hawaii. *Osteoporos Int*. 2009 Nov;20(11):1955–62.
36. Wong YYE, McCaul KA, Yeap BB, Hankey GJ, Flicker L. Low vitamin D status is an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep;98(9):3821–8.
37. Gerdhem P, Ringsberg KAM, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int*. 2005 Nov;16(11):1425–31.
38. Toffanello ED, Perissinotto E, Sergi G, Zambon S, Musacchio E, Maggi S, et al. Vitamin D and physical performance in elderly subjects: the Pro.V.A study. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e34950.
39. Tavassoli N, Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Sourdet S, Krams T, Soto ME, et al. Description of 1,108 Older Patients Referred by their Physician to the “Geriatric Frailty Clinic (G.F.C) for Assessment of Frailty and Prevention of Disability” at the Gerontopole. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(5):457–64.
40. Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, Hochberg MC, Cauley JA, Hillier TA, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5266–73.
41. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Deboer IH, Chertow GM. Vitamin D deficiency and frailty in older Americans. *J Intern Med*. 2010 Aug;268(2):171–80.

42. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr*. 2004 Sep;80(3):752–8.
43. Shardell M, D'Adamo C, Alley DE, Miller RR, Hicks GE, Milaneschi Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, transitions between frailty states, and mortality in older adults: the Invecchiare in Chianti Study. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Feb;60(2):256–64.
44. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
45. Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Fardellone P, Gaudvain J-B, Thomas T. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIIO. *Presse Med*. 2011;40(7/8):673–82.
46. Haute autorité de santé. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Saint-Denis; 2013.
47. Tice JA. Vitamin D for the Prevention of Osteoporotic Fractures. san francisco: California Technology Assessment Forum; 2011.
48. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011 Dec 20;155(12):827–38.

Tables and figures:

Table 1: Patient characteristics in the whole cohort of older adults and in frail and non-frail patients

		All patients (n=321)	Not frail (< 3 criteria) (n=148)	Frail (≥ 3 criteria) (n=146)	p*
Age mean, (SD)		82.94 (5.89)	81.61 (5.59)	84.10 (5.77)	0.0002
Weight (kg), mean (SD)		65.49 (14.31)	67.13 (15.31)	63.91 (12.79)	0.05
Female n (%)		193 (60.2)	88 (59.5)	92 (63.0)	0.53
25(OH)D content (ng/ml), mean (SD)		16.18 (9.67)	16.41 (9.70)	16.22 (9.30)	0.87
Charlson comorbidity index, mean (SD)		3.51 (2.28)	3.13 (2.14)	3.88 (2.36)	0.005
Season of evaluation	Summer, n (%)	101 (31.5)	50 (33.78)	47 (32.2)	0.94
	Autumn, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Winter, n (%)	111 (34.6)	51 (34.5)	50 (34.3)	
	Spring, n (%)	109 (34.0)	47 (31.8)	49 (33.5)	
Frailty criteria, n (%)	Involuntary recent weight loss	89 (27.7)	13 (8.8)	64 (43.8)	<0.0001
	Feeling of exhaustion	171 (55.5)	48 (32.4)	111 (76.0)	<0.0001
	Decreased muscle strength	234 (74.5)	82 (55.4)	134 (91.8)	<0.0001
	Slow gait speed	103 (33.3)	6 (4.1)	94 (64.4)	<0.0001
	Sedentariness	200 (62.3)	55 (37.2)	128 (87.7)	<0.0001

* Chi-square test for categorical variables, Student *t* test for continuous variables

Table 2: Association of 25(OH)D concentration with frailty and each frailty criteria as well as most discriminatory 25(OH)D value with corresponding sensibility, specificity, positive and negative predictive value

	Involuntary recent weight loss	Feeling of exhaustion	Decreased muscle strength	Slow gait speed	Sedentariness	Frailty
No. of patients	89	171	234	103	200	146
OR [95% CI]*	1.02 [0.99-1.04]	1.02 [0.997-1.05]	0.99 [0.96-1.01]	1.01 [0.99-1.04]	0.97 [0.95-0.99]	0.998 [0.97-1.02]
P value**	0.19	0.08	0.29	0.42	0.007	0.87
Discriminatory 25(OH)D value (ng/ml)	38	23	29	24	13	28
Sensitivity (%)	76.4	24.0	92.3	27.2	54.0	90.4
Specificity (%)	33.6	85.4	15.0	78.6	68.6	13.5
Positive predictive value (%)	30.6	67.2	76.1	39.0	74.0	50.8
Negative predictive value (%)	78.8	47.4	40.0	68.4	47.4	58.8

*: per additional 1ng/ml of 25(OH)D

**: p value from logistic regression

OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval

Figure 1:

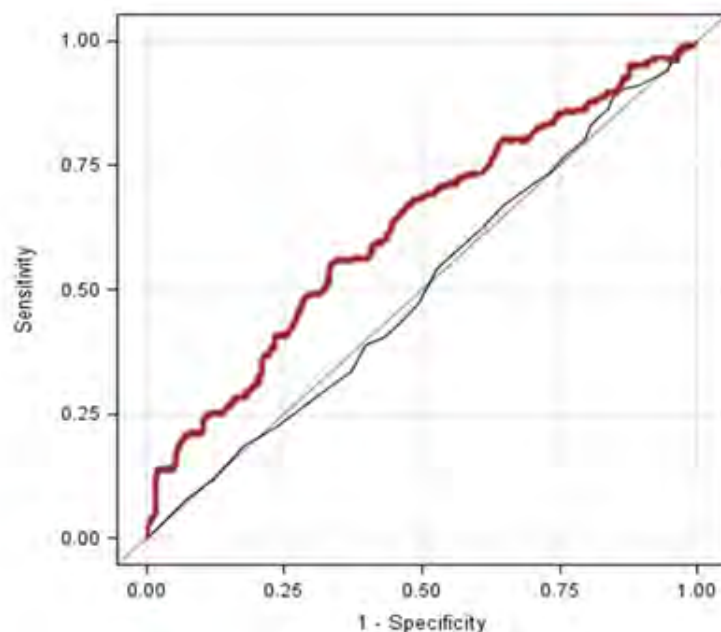


Figure 1: Receiver operating characteristic (ROC) curve representing sensitivity and (1-specificity) of 25 hydroxy-vitamin D (25(OH)D) dose for detecting patients with or without frailty. Area under the ROC curve (AUC) represents the efficiency of the test. AUC=1 for a perfect test and AUC=0.5 for a poor test.

- ROC curve without other variables.
AUC 0.50 [95% CI 0.44-0.57]
- ROC curve including age, sex, season of 25(OH)D sample and Charlson Comorbidity Index. AUC 0.64 [95% CI 0.57-0.70].

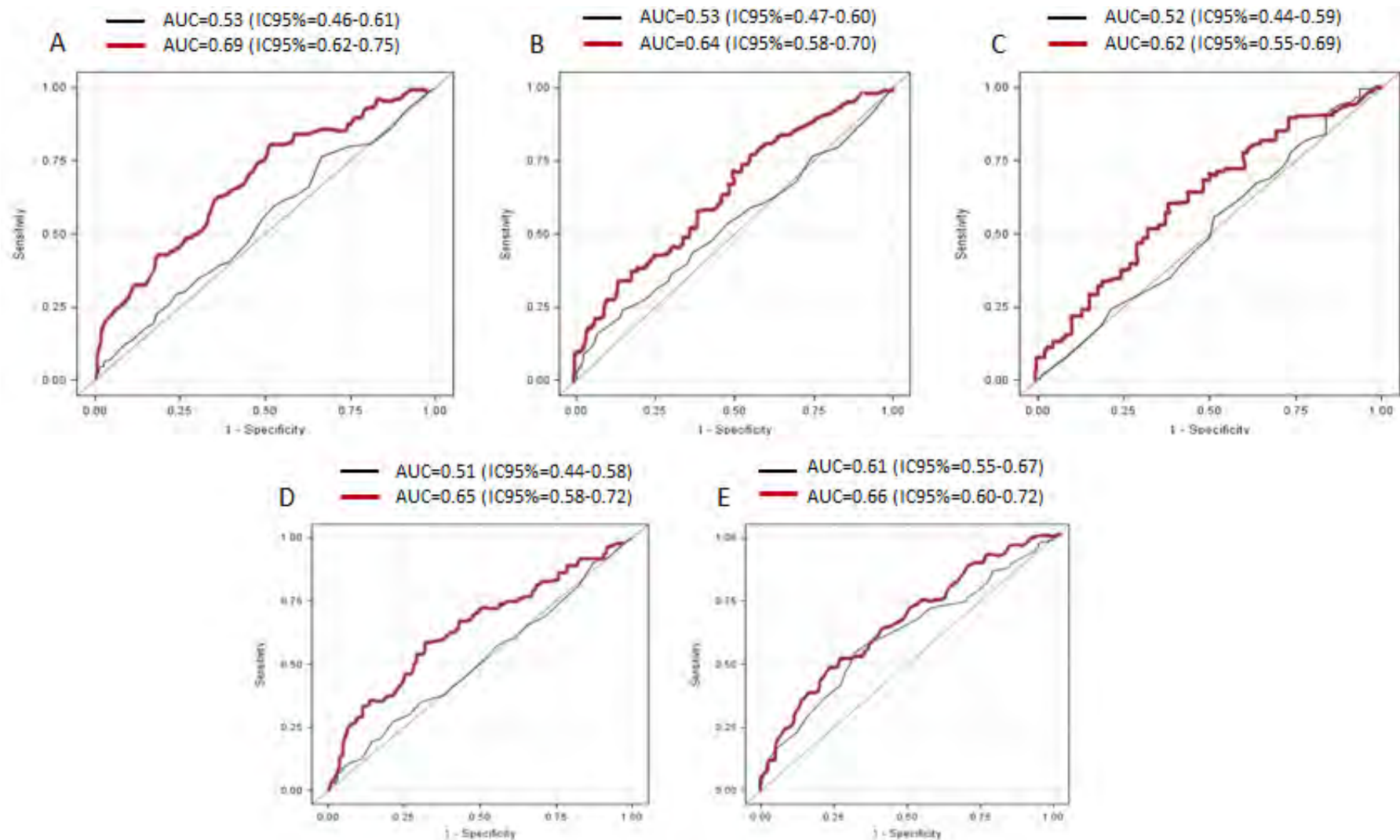


Figure 2: ROC curves representing sensitivity and (1-specificity) of 25(OH)D concentration to discriminate patients with and without (A) recent weight loss, (B) Feeling of exhaustion, (C) decreased muscle strength, (D) slow gait speed, (E) Sedentariness.

— ROC curve for model without adjustment to other variables.

— ROC curve for model including age, sex, season of 25(OH)D sample and Charlson comorbidity Index

25-hydroxy-vitamine D et fragilité : étude transversale sur les patients de la plateforme gériatrique pour l'évaluation de la fragilité et la prévention de la dépendance

RESUME EN FRANÇAIS :

L'identification de la fragilité est fondamentale car, elle permet la détection de personnes âgées pouvant bénéficier d'interventions préventives. Les objectifs de cette étude transversale étaient de déterminer si la concentration en 25(OH)D était associée à la fragilité ou à la présence de critères de fragilité et de déterminer le seuil le plus discriminant de 25(OH)D pour le diagnostic des patients fragiles. Nous avons utilisé les données des patients de la « plateforme gériatrique pour l'évaluation de la fragilité et de la prévention de la dépendance », entre le 1er janvier et le 23 septembre 2013. Nous n'avons pas trouvé d'association entre la 25(OH)D et la fragilité ou les critères de fragilité excepté la sédentarité. Le dosage de la 25(OH)D est donc inutile pour détecter la fragilité dans ce type de population.

TITRE EN ANGLAIS: 25 hydroxy-vitamin D serum level and frailty: cross-sectional study in Geriatric Frailty Clinic for Assessment of Frailty and Prevention of Disability

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : Fragilité, 25-hydroxy-vitamine D, dépendance, personnes âgés

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Yves ROLLAND