

# Appel à projets de recherche de l'Institut de Recherche en Santé Publique 2015 – Personnes handicapées avançant en âge

## Rapport final

### I. Renseignements administratifs

#### A. Identification du projet

Appel concerné	Personnes handicapées avançant en âge
Titre du projet	<b>Evaluation de la fragilité chez des adultes avec Trouble du Spectre Autistique (TSA) et retard mental (RM), avançant en âge</b> Projet EFAAR
Coordonnateur du projet (organisme - laboratoire ou entité de rattachement)	Pr Amaria Baghdadli – Centre Ressources Autisme Languedoc Roussillon, SMPEA Peyreplantade, CHU Montpellier, avenue du doyen Giraud, 34295 Montpellier cedex 5

Autres équipes participantes <sup>1</sup> (organisme - laboratoire ou entité de rattachement)	Département de gérontologie, CHU Montpellier, Avenue Charles Flahaut, 34295 Montpellier cedex 5
Référence convention/décision	
Période du projet (date début – date fin)	Avril 2015 – en cours
Rédacteur de ce rapport : nom	MIOT Stéphanie
téléphone	04 67 33 67 44
adresse électronique	s-miot@chu-montpellier.fr
Date de rédaction du rapport	20 Juillet 2019

### II. Synthèse publiable du rapport final

Le TSA est un trouble du neurodéveloppement débutant dans l'enfance et persistant généralement à l'âge adulte. Le TSA est fréquemment associé à la déficience intellectuelle (DI). Les patients atteints de troubles du neurodéveloppement présentent une mortalité précoce. Dans la DI, il a été décrit un vieillissement prématuré. La fragilité s'entend en gériatrie comme une vulnérabilité accrue liée à l'âge. Un sujet âgé fragile perdra plus et plus durablement en autonomie face à un événement de stress aigu mineur, telle qu'une infection urinaire par exemple. Il sera également plus à risque de chuter, d'être hospitalisé ou de décéder. Or cette fragilité semble être plus précoce et plus importante chez les sujets atteints de DI. Ce vieillissement et fragilité précoces sont également suspectés dans le TSA.

Notre étude monocentrique et prospective a pour objectif principal de déterminer si la fragilité, mesurée à l'aide d'un score validé (Index de Fragilité IF), est dépendante de l'âge chez des

<sup>1</sup> En cas de projet multi-équipes

adultes avec TSA et DI (TSA-DI) âgés de plus de 20 ans. Les objectifs secondaires sont d'évaluer dans cette population la prévalence de la fragilité, de décrire avec précision l'état de santé des individus, et de vérifier la validité de l'IF pour la prédiction des chutes, des hospitalisations et de la mortalité à 3 ans.

65 patients issus de 9 structures médico-sociales (FAM ou MAS) du Languedoc-Roussillon étaient éligibles, 64 ont donné leur consentement, et 63 ont été inclus. Les inclusions se sont déroulées de mars 2016 à avril 2018. A deux ans de suivi, un patient est décédé et 3 ont chuté, tous ayant été détectés comme fragiles. Le suivi prospectif prendra fin en avril 2021.

Les sujets inclus dans cette étude sont âgés en moyenne de 42,1 ans. Ils présentent tous un TSA sévère ainsi qu'une déficience intellectuelle sévère.

La description des maladies associées, ou comorbidités, fait état d'une prévalence importante des troubles gastro-intestinaux (essentiellement la constipation), des troubles mentaux autres que le TSA (essentiellement de l'hyperactivité et de la dépression), et des troubles neurologiques (essentiellement l'épilepsie). Etonnement 25% des sujets de l'étude EFAAR présentaient une insuffisance rénale chronique, alors qu'ils ne sont âgés en moyenne que de 42,9 ans, et cette insuffisance rénale chronique était liée à des facteurs de risque cardiovasculaires tels que le diabète, les problèmes de cholestérol, le surpoids ou encore l'hypertension artérielle. Il faudra donc à l'avenir penser à dépister ces problèmes rénaux chez les patients atteints de TSA et de déficience intellectuelle, et ce très précocement. La prévention des maladies cardiovasculaires en améliorant leur nutrition et en promouvant l'activité physique semble également être un enjeu important.

Les premières données analysées ont également révélé un poids très important des comorbidités comparable à celui décrit dans des populations âgées de 79 ans en moyenne et hospitalisées en gériatrie. Ce poids des comorbidités est associé à l'âge, au niveau d'autonomie, mais aussi à la polymédication (le fait de prendre plus de 5 médicaments différents par jour). Ce dernier point fera l'objet d'analyses plus approfondies mais là encore notre étude EFAAR met en lumière un point important à améliorer dans nos prises en charge des patients TSA avec déficience intellectuelle afin de limiter l'impact des comorbidités.

Les autres analyses en cours suggèrent une fragilité et un vieillissement précoces dans la population étudiée, confirmant des risques importants de dégradation de l'état de santé et l'enjeu de la prévention précoce de ces risques.

Deux articles généraux ont déjà été publiés. Une publication portant sur le poids des comorbidités somatiques et psychiatriques est en révision positive dans la revue *Frontiers in Psychiatry*. Deux articles portant sur la fragilité, un article sur la multimorbidité et un article sur la polymédication sont en cours d'écriture et seront soumis courant 2019. Une dernière publication portant sur les données du suivi prospectif et la détermination d'éventuels facteurs prédictifs de chute, hospitalisations ou décès, sera soumise en 2021.

---

### **III. Renseignements scientifiques : description générale des travaux menés au cours du projet**

#### **Rappels :**

##### *Description de l'étude :*

L'étude EFAAR est une étude monocentrique et prospective, ayant pour objectif principal de déterminer si la fragilité, mesurée à l'aide d'un score validé (Index de Fragilité IF), est dépendante de l'âge chez des adultes avec TSA et DI (TSA-DI) âgés de plus de 20 ans. Les objectifs secondaires sont d'évaluer dans cette population la prévalence de la fragilité, de décrire avec précision l'état de santé des individus, et de vérifier la validité de l'IF pour la prédiction des chutes, des hospitalisations et de la mortalité à 3 ans.

La visite d'inclusion se passait dans l'institution du participant, afin de limiter le stress induit par cette visite. Chaque participant bénéficiait d'un examen clinique de médecine générale. Une observation permettait de mesurer la sévérité de son TSA (CARS). Son dossier médical était étudié, et des échelles (CARS, Vineland II, Reiss, DSQIID) étaient remplies en présence de l'un de ses éducateurs. Les résultats d'analyses biologiques réalisées en routine étaient récoltés dans

l'année de l'inclusion des participants. L'ensemble de ces données permettait de mesurer la fragilité en calculant l'IF, et de remplir l'échelle du poids des comorbidités (CIRS).

A l'issue de cette première visite, une synthèse médicale était adressée aux institutions pour chaque sujet. Un appel téléphonique annuel permet ensuite de prendre des nouvelles des participants en recueillant la survenue de chutes, d'hospitalisation ou de décès, durant 3 ans.

65 patients issus de 9 structures médico-sociales (FAM ou MAS) du Languedoc-Roussillon étaient éligibles, 64 ont donné leur consentement, et 63 ont été inclus. Les inclusions se sont déroulées de mars 2016 à avril 2018. A deux ans de suivi, un patient est décédé et 3 ont chuté, tous ayant été détectés comme fragiles. Le suivi prospectif prendra fin en avril 2021.

Les sujets inclus dans cette étude sont âgés en moyenne de 42,1 ans. Ils présentent tous un TSA sévère ainsi qu'une déficience intellectuelle sévère.

### **Interactions et perspectives abouties grâce à EFAAR :**

Ce projet a permis une collaboration entre le CRA-LR et le pôle de gérontologie du CHU de Montpellier. Les structures médico-sociales ayant participé à l'étude ont également été très actives et ce réseau a pu être renforcé. L'ensemble de ce travail a permis d'ouvrir une consultation gériatrique dédiée aux personnes atteintes d'un trouble du neurodéveloppement âgés de plus de 40 ans, avec le soutien du directeur général du CHU de Montpellier. Une téléconsultation est en cours de mise en œuvre afin de proposer des avis gériatriques dans les institutions médico-sociales du Languedoc-Roussillon accueillant des personnes souffrant d'un trouble du neurodéveloppement et avançant en âge, et éviter ainsi aux résidents de se déplacer jusqu'au CHU de Montpellier. Un test va être réalisé durant 3 mois dans l'une des structures ayant participé à l'étude EFAAR. En cas de résultats positifs, ce dispositif sera étendu à l'ensemble des MAS et FAM de la région Languedoc Roussillon souhaitant en bénéficier. En 2023, une plateforme d'évaluation gériatrique pluridisciplinaire (regroupant un ergothérapeute, un kinésithérapeute, un orthophoniste, un IDE, une assistante sociale, un psychiatre et un gériatre) dédiées aux patients avec troubles du neurodéveloppement et avançant en âge, architecturalement adaptée pour accueillir ce public, ouvrira ses portes au CHU de Montpellier, au sein de pôle de gérontologie.

Enfin ce projet EFAAR sert de base pour rechercher des financements d'une plus large cohorte multicentrique et prospective de patients atteints d'un TSA avec et sans déficience intellectuelle, afin de préciser le vieillissement de ces patients pour proposer une meilleure promotion de leur autonomie.

### **Difficultés et aspects positifs rencontrés dans EFAAR :**

Lors de cette étude, nous avons rencontré des difficultés à obtenir les consentements des représentants légaux des participants, essentiellement lorsqu'ils bénéficiaient d'une tutelle administrée par un mandataire extérieur. Ces derniers nous ont rapporté ne pas comprendre l'enjeu de notre étude, considérant que la maladie des majeurs protégés dont ils avaient la charge n'étaient pas curable. Il nous a fallu les convaincre que cette étude permettrait à terme de proposer une prise en charge médicale plus adaptée, plus personnalisée, et de promouvoir l'accès aux soins de ces personnes vulnérables. Deux sujets n'ont pas pu être inclus pour cette raison.

L'accueil des institutions médico-sociales a été excellent du fait qu'ils ont pu bénéficier d'une synthèse personnalisée pour chaque sujet inclus. Le temps de mise en place des visites d'inclusion s'est par contre avéré plus long que prévu.

Un test prévu n'a pas pu être réalisé : les matrices de Raven, permettant d'évaluer la sévérité de la DI des participants. Ce test s'est en effet révélé être trop difficile, la DI étant profonde chez tous les participants.

### **Calendrier des tâches :**

*Aspects réglementaires*

Autorisations réglementaires obtenues en février 2016.

*Inclusions :*

Réalisées de mars 2016 à mai 2018.

*Suivis annuels :*

En cours, fin en mai 2021.

*Analyse des résultats :*

En cours.

## **Résultats scientifiques :**

### Comorbidités :

Une première analyse des résultats a permis de s'intéresser aux comorbidités et à leur poids dans la cohorte EFAAR.

Les conditions chroniques de santé les plus fréquemment rencontrées sont les troubles gastro-intestinaux (56%, essentiellement de la constipation), les troubles mentaux (40%, essentiellement de la dépression et de l'hyperactivité), et les troubles neurologiques (37%, essentiellement de l'épilepsie). Etonnement nous avons observé près de 25% d'insuffisance rénale chronique, alors que notre population n'est âgée que de 42,9 ans en moyenne. Cette insuffisance rénale chronique est significativement liée aux facteurs de risque cardio-vasculaires.

Nous avons par ailleurs étudié le poids des comorbidités, en utilisant l'échelle CIRS-G. le score moyen obtenu est de 10.6, comparable à celui observé dans une population de patients hospitalisés en gériatrie et âgé de 79 ans en moyenne. Le score est donc très élevé. Il est associé à l'âge, mais également au taux de CRP, une protéine de l'inflammation. Or il a été décrit un processus de microinflammation chronique participant au vieillissement en population générale, appelé l'inflamm-aging. Il s'agit d'un déséquilibre entre cytokines pro et anti-inflammatoires qui pourrait favoriser un vieillissement pathologique. L'association observée entre taux de CRP élevé et score CIRS-G dans notre étude EFAAR pourrait donc être un reflet d'un inflamm-aging précoce, participant au moins en partie à un vieillissement prématuré chez les patients TSA-DI. Cette hypothèse nécessite d'être évaluée dans une étude plus importante et avec l'apport d'analyses biologiques spécifiques.

Par ailleurs, ce poids des comorbidités et leur sévérité étaient associés à l'âge, l'autonomie et la polymédication. Intervenir sur ces deux derniers paramètres pourrait donc permettre de réduire le nombre de maladies chroniques associées au TSA-DI lors de l'avancé en âge, d'améliorer le confort des patients, mais également de diminuer la charge en soin induite.

L'ensemble de ces données sur les comorbidités a fait l'objet d'un article en révision positive, joint.

### Multimorbidité :

La multimorbidité s'entend comme l'association de deux ou plus de pathologies chroniques chez un même individu. En excluant la TSA et la DI, nous avons observé un taux de multimorbidité de 74,6%, comparable à celui observé dans des populations de patients avec DI seule mais plus âgés.

Il existe des profils de multimorbidité en population générale, associant préférentiellement plusieurs conditions chroniques de santé. Nous souhaitons évaluer si les profils de multimorbidité retrouvés dans notre population EFAAR sont les mêmes qu'en population générale. Cette analyse est en cours et fera l'objet d'une publication.

### Polymédication :

La polymédication correspond à la prise de plus de 5 médicaments différents par jour et est pourvoyeuse de chutes, de confusion, de perte d'autonomie et de décès chez les personnes âgées.

Devant l'association entre poids des comorbidités et polymédication d'une part, et fragilité et polymédication d'autre part (cf infra, paragraphe fragilité), nous avons souhaité analyser plus en détail ce phénomène de polymédication. En effet on observe un fort taux de 58% de polymédication dans notre cohorte EFAAR, contre 31% dans des cohortes de patients avec DI isolée (cohorte TILDA par exemple). Nous allons donc analyser l'adéquation des traitements avec les comorbidités identifiées, l'association entre les différents neuroleptiques, les doses cumulés

d'antipsychotiques, et les profils des patients avec des polymédications excessives (plus de 8 médicaments différents par jour). Ce travail fera l'objet d'un article en cours d'écriture.

### Fragilité :

Comme évoqué précédemment, la fragilité est un syndrome aux multiples causes et facteurs, qui augmente la vulnérabilité de l'individu lors du vieillissement. Sur ce terrain de vulnérabilité influencé par l'activité physique et des facteurs nutritionnels, le risque de développer une dépendance ou de décéder face à un stress mineur est plus important.

La fragilité peut s'évaluer selon le modèle phénotypique de Fried selon 5 critères cliniques : la perte de poids, la fatigue, la baisse des activités, la vitesse de marche diminuée et la faiblesse musculaire. Si 3 de ces 5 critères cliniques ont remplis, le patient est considéré comme fragile. Le modèle cumulatif de Rockwood s'appuie pour sa part sur l'index de fragilité (IF), un index composé du ratio de la somme des variables clinico-biologiques (cotées chacune +1 en cas de déficit, ou 0 en cas de normalité) sur le nombre total de variables évaluées. Cet IF permet de calculer l'âge biologique du sujet, qui s'il est plus élevé que son âge chronologique, constitue un argument pour évoquer un vieillissement pathologique.

Dans EFAAR, nous avons calculé l'IF sur la base de 104 variables clinico-biologiques. Nous avons ensuite réalisé des analyses avec l'IF complet, et l'IF dit sélectionné, correspondant à un IF calculé à partir de 62 variables (les variables seuil et plancher ayant été exclues). Les analyses de l'IF sont en cours de publication et seront bientôt disponibles. Elles mettent en évidence une fragilité prématurée. Le suivi prospectif permettra de déterminer quels sont les critères évalués lors de l'inclusion les plus prédictifs de chute, d'hospitalisation et de décès à 5 ans. Cela permettra à l'avenir de développer un outil de dépistage de la fragilité adapté aux patients atteints de TSA et DI.

Enfin l'ensemble de ces résultats nécessitent d'être validés dans une cohorte de plus grande ampleur, en évaluant l'impact de la DI sur la survenue précoce de ces syndromes gériatriques dans le TSA.

L'ensemble de ces résultats, définitif ou préliminaires, est en faveur d'un vieillissement pathologique voire précoce dans le TSA-DI. Il s'agit de données très rares et qui ont permis et vont permettre de développer une prise en charge personnalisée pour ces patients vulnérables. Certains éléments analysés offrent également des perspectives d'explications physiopathologiques et vont servir de base à des études ultérieures sur des cohortes plus conséquentes et avec constitution d'une biobanque afin de réaliser des analyses biologiques plus poussées, notamment dans le domaine de l'inflammation et de la dysimmunité.

---

## **IV. Valorisation**

### **A. Liste des livrables externes réalisés**

Deux articles généraux et un éditorial ont été publiés dans une revue à comité de lecture non indexée, joints au présent rapport.

Un article original est en révision positive dans un journal à comité de lecture et indexé, dont le manuscrit est joint au présent rapport.

Trois articles originaux sont en cours de rédaction et seront soumis dans des revues à comité de lecture et indexés.

Une communication orale intitulée « évaluation de la fragilité chez des patients atteints de troubles du spectre autistique avec retard mental avançant en âge » a été présentée au SPLF de Limoges en 2017 (attestation jointe).

Trois posters ont été présentés : « Adults with autism spectrum disorders and intellectual disability (EFAAR study) » au congrès de l'EPA à Nice en 2018, « Adults with autism spectrum disorders

and intellectual disability (EFAAR study) » a congrès de l'EuGMS à Nice en 2017, et « Evaluation de la fragilité chez des adultes avec troubles du spectre autistique et retard mental avançant en âge » au congrès francophone de la Fragilité du sujet âgé et prévention de la perte d'autonomie à Toulouse en 2016 (attestations jointes).

Une thèse de médecine intitulée « évaluation de la fragilité chez des adultes atteints de troubles du spectre autistique et retard mental avançant en âge » a été réalisée sur les données préliminaires de fragilité et est jointe au présent rapport. Elle a été soutenue le 12 octobre 2017 par le Dr Crépiat Sophie.

Une thèse de psychologie traitant du stress des aidants en lien avec la fragilité des sujets de la cohorte EFAAR est en cours de rédaction et sera soutenue en 2020 par Mme Couderc Sylvie.

**B. Liste des séminaires ou colloques en rapport avec le projet financé que vous avez organisé durant la période du projet**

*Néant*

**C. Liste des éventuelles missions à l'étranger effectuées dans le cadre du projet**

*Néant*

**D. Liste des communications au grand public**

Une journée d'information a eu lieu en juillet 2019 afin de restituer les résultats globaux de l'étude EFAAR aux institutions médico-sociales ayant participé à l'étude EFAAR, ainsi qu'aux parents et représentants légaux des participants. Le programme est joint à ce rapport.

---

Récapitulatif des pièces jointes :

- 1 éditorial et 2 articles revue NPG
- 1 manuscrit en soumission positive revue Frontiers in Psychiatry
- 1 thèse soutenue
- 1 attestation présentation orale
- 3 attestations posters
- 1 programme de journée d'information et de restitution EFAAR