

VALEUR PRONOSTIQUE À 2 ANS DE L'INTERLEUKINE-6 DANS UNE POPULATION DE SUJETS ÂGÉS FRAGILES

C. TRIVALLE¹, S. MAUREL², J. TAILLANDIER¹, E. RUDANT²,
L. BONHOMME-FAIVRE²

1. Pôle Vieillessement, Réadaptation et Accompagnement; 2. Pharmacie, Hôpital Paul Brousse, APHP, 14, avenue Paul Vaillant Couturier, 94800 Villejuif. Correspondance : Dr Trivalle, Tél :01.45.59.38.43 Fax : 01.45.59.36.91. E-mail : christophe.trivalle@pbr.aphp.fr

Résumé : Un certain nombre d'études ont montré que des concentrations élevées d'interleukine-6 (IL6) circulante constituaient un marqueur de fragilité et un facteur pronostic péjoratif chez le sujet âgé. Un niveau important d'IL6 exerce un effet délétère sur l'organisme et traduit le plus souvent la présence de pathologies sous-jacentes associée à une probable dysrégulation liée au vieillissement. L'objectif de notre travail a été d'étudier chez 249 sujets âgés fragiles (184 femmes âgées de 86,3 +/- 7,5 ans et 65 hommes âgés de 79,6 +/- 8,5 ans) hospitalisés en soins de longue durée, l'intérêt pronostic de l'IL6 en terme de mortalité à 2 ans. Les résultats de notre étude montre que des concentrations d'IL6 supérieures ou égales à 3 pg/ml chez les hommes et à 5,6 pg/ml chez les femmes sont associées à une réduction significative de la survie à 2 ans, avec un risque relatif de décès respectivement de 2,28 et de 1,52. La place éventuelle du dosage de l'IL6 dans le bilan d'évaluation du sujet âgé fragile hospitalisé reste cependant à évaluer.

Mots clés : Fragilité, gériatrie, interleukine-6, mortalité, soins de longue durée.

La notion de fragilité (ou « frailty » des anglo-saxons) est un concept gériatrique qui c'est développé dans les années 80 en Amérique du Nord [1]. Depuis 12-15 ans maintenant, ce terme a fait son apparition en France et dans les pays francophones. Il a l'intérêt de décrire une population-type

VALEUR PRONOSTIQUE À 2 ANS DE L'INTERLEUKINE-6

nécessitant une prise en charge médico-psycho-sociale spécifique par des équipes spécialisées en gériatrie. Ceci a plusieurs avantages : 1 - pour les malades âgés, en définissant des filières de soins adaptées et des programmes de prévention, 2 - pour la discipline médicale, en reconnaissant et en enseignant les caractéristiques de la gériatrie, et 3 - pour la recherche enfin, en individualisant un groupe de malades plus homogène. Il faut cependant noter qu'il n'existe aucune définition opérationnelle de la fragilité, aucun score international et que pour l'instant nous n'avons toujours pas de marqueur biologique permettant d'identifier les personnes âgées fragiles. Par contre il est clairement établi que la fragilité est un facteur de risque de chute, d'hospitalisation, de dépendance, d'entrée en institution et de mortalité [1]. Ainsi, pour certains auteurs, tous les malades en institution sont par définition fragiles. Parmi les marqueurs biologiques, le plus étudié dans la fragilité est l'interleukine-6 (IL6) [2-4]. L'IL6 participerait à l'apparition, à l'aggravation de la fragilité et accélérerait la perte d'autonomie. C'est aussi un dosage qui a bien été étudié comme prédictif du risque de mortalité chez le sujet âgé en bonne santé à domicile, à 6 mois, 1 an et même 4 ans [5-8]. Par contre il y a très peu d'études chez le sujet âgé fragile en institution [9]. Nous avons donc voulu étudier la valeur pronostique de l'IL6 à 2 ans dans une population de malades âgés fragiles hospitalisés en soins de longue durée (SLD) [10].

PATIENTS ET MÉTHODE

Tous les malades de plus de 65 ans hospitalisés à l'hôpital Paul Brousse en SLD en janvier 2001 ont été inclus. Au moment de l'inclusion, ils ont bénéficiés d'un bilan biologique comportant un dosage de l'IL6 (méthode ELISA, trousse Immunotech, Coulter, Marseille. La limite de détection de la méthode est de 3 pg/ml.), et un questionnaire a été rempli (sexe, âge, pathologies, statut nutritionnel...). Nous avons considéré comme pathologique toute concentration plasmatique supérieure ou égale à 3 pg/ml. La date du prélèvement a été considérée comme la date d'inclusion du sujet dans notre étude. La mortalité a été suivie sur 2 ans.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel « R » version 1.7.1 Elles ont porté sur la population générale et sur les sexes séparés. Nous avons considéré qu'une valeur de p inférieure à 0,005 traduisait une différence statistiquement significative. Entre deux variables quantitatives, le paramètre utilisé a été le coefficient de corrélation r qui varie entre -1 et 1. Le test paramétrique de nullité de corrélation de Pearson a été utilisé pour vérifier l'hypothèse $H_0 : r = 0$ absence de corrélation entre les 2 variables. Pour comparer 2 moyennes, nous avons utilisé le test t de Student. Lorsque les variables ne remplissaient pas au moins une des conditions de validité

pour le test t, un test non paramétrique des rangs de Mann-Whitney a été réalisé. Les comparaisons entre pourcentages ont été effectuées à l'aide d'un test du Chi2. La comparaison des survies entre les différents groupes a été réalisée à l'aide du test du Log-rank. Dans un second temps, nous avons effectué une analyse multivariée avec un modèle de Cox (ajustement sur la classe d'âge définie par la médiane). Les courbes de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier.

RÉSULTATS

249 patients ont été inclus, d'âge moyen 85 +/- 8 ans (extrêmes 65-108 ans), dont 184 femmes (73,9%, âge moyen 86,3 +/- 7,5 ans) et 65 hommes (26,1%, âge moyen 79,6 +/- 8,5 ans ; $p < 0,001$). 60% des femmes avaient dépassé l'âge de 85 ans contre seulement 28% des hommes ($p < 0,001$). Les principales pathologies de ces patients étaient : démence (45,8%), pathologies cardiaques (35,4%), dépression (23,5%), pathologies psychiatriques (17,6%), bronchites chroniques obstructives (15,4%), pathologies rhumatologiques (13,8%), séquelles d'accident vasculaire cérébral (13,1%), cancer ou hémopathie (10,4%), maladie de Parkinson (4,5%) et autres pathologies (38,3%).

A l'inclusion, 87 patients (35%) avaient un taux d'IL6 détectable > 3 pg/ml (concentration moyenne 26,3 +/- 41,9 pg/ml). A 2 ans, 89 patients (35,7%) sont décédés (âge moyen 87,8 +/- 6,8 ans), 38,6% de décès chez les femmes et 28,7% chez les hommes (NS). Les sujets décédés avaient en moyenne des concentrations d'IL6 à l'inclusion supérieures à celles des survivants (12,3 +/- 27,7 pg/ml vs 6,7 +/- 26,7 pg/ml ; $p < 0,05$). La proportion d'IL6 détectable et les concentrations moyennes étaient significativement plus importantes chez les sujets âgés de plus de 85 ans, et il existait une corrélation positive entre les taux d'IL6 et l'âge ($r = 0,19$, $p < 0,01$). Cette corrélation était retrouvée pour les deux sexes.

Les courbes de survie estimées par la méthode de Kaplan-Meier sont présentées sur la figure 1 pour les hommes, et la figure 2 pour les femmes. Pour les hommes, la mortalité était plus élevée lorsque l'IL6 est > 3 pg/ml (RR = 2,28, IC95 : 1,04-4,95 ; $p < 0,05$) et pour les femmes, qui étaient plus âgées que les hommes, la mortalité était plus élevée pour un taux $> 5,6$ pg/ml (RR = 1,52 ; IC95 : 1,06-2,18 ; $p < 0,05$).

VALEUR PRONOSTIQUE À 2 ANS DE L'INTERLEUKINE-6

Figure 1

Courbe de Kaplan-Meier : survie à 2 ans en fonction des taux d'interleukine-6 chez les hommes âgés fragiles

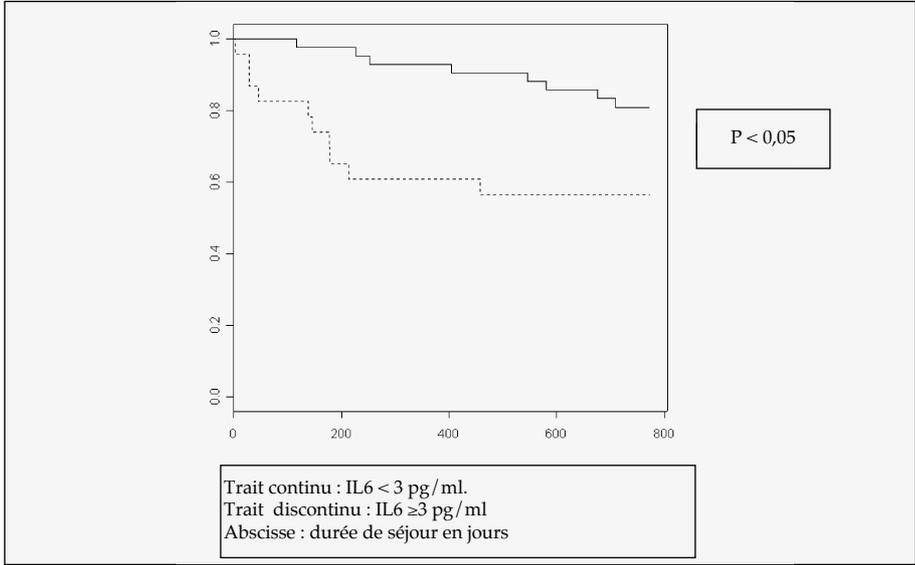


Figure 2

Courbe de Kaplan-Meier : survie à 2 ans en fonction des taux d'interleukine-6 chez les femmes âgées fragiles.

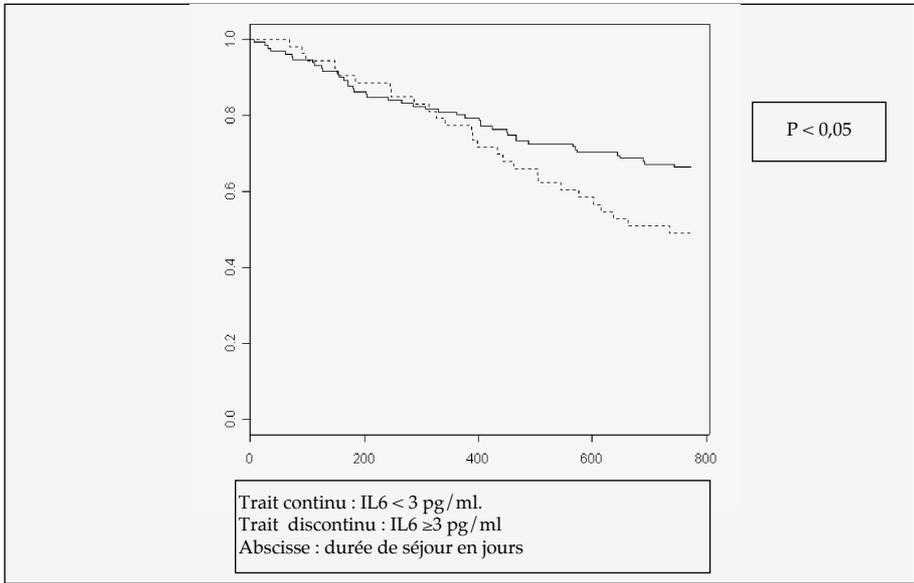
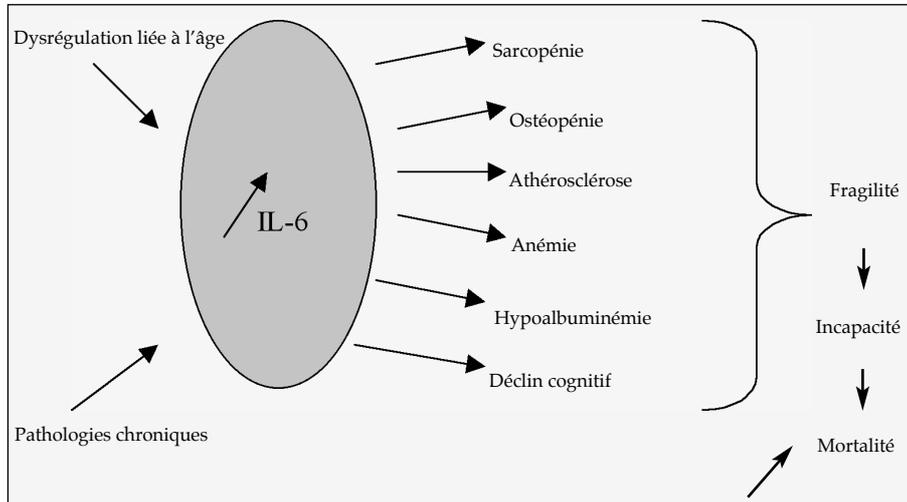


Figure 3
Relations entre IL-6 et fragilité



DISCUSSION

De nombreuses études ont montré une augmentation liée à l'âge des taux d'IL6 et une corrélation entre les taux d'IL6 et la mortalité [2-9]. Cette relation est maintenue après ajustement sur les différents facteurs de comorbidité.

La première étude mettant en évidence un lien entre le niveau d'IL6 et la capacité fonctionnelle du sujet âgé date de 1997 [2]. Dans cette étude sur 1700 personnes, il était montré que les concentrations d'IL6 étaient inversement corrélées au statut fonctionnel. D'autres études ont montré une corrélation entre des taux élevés d'IL6 et diminution de la vitesse de marche et des performances physiques [11, 12]. Cette augmentation de l'IL6 est aussi prédictive d'un risque accru de perte de la mobilité ou d'incapacité à court terme, mais aussi à plus long terme (4 ans) [4, 13]. Une des hypothèses concernant le rôle de l'IL6 dans la perte d'autonomie est une action délétère au niveau du muscle responsable de la sarcopénie et de la réduction de force musculaire [4, 12]. Ce lien a aussi été retrouvé dans des études plus récentes [14, 15]. De plus, l'augmentation des taux d'IL6 semble associée à de nombreux mécanismes pathologiques impliqués dans le vieillissement (figure 3) [3, 16] : athérosclérose, hypoalbuminémie, anémie, ostéopénie et déclin cognitif.

Notre étude a porté sur un nombre important de sujets âgés fragiles en soins de longue durée. La corrélation positive observée entre concentrations d'IL6 et âge est en accord avec les données de la littérature [2, 3]. Cette élévation de l'IL6 avec l'âge serait à la fois liée aux modifications

VALEUR PRONOSTIQUE À 2 ANS DE L'INTERLEUKINE-6

physiologiques propres au vieillissement et à l'augmentation du nombre de pathologies. Il faut cependant noter que dans cette population de sujets âgés fragiles et polypathologiques, 65% n'avaient pas d'IL6 détectable. Ceci peut être en partie lié à la sensibilité insuffisante de notre méthode de dosage. En effet, de nombreuses études se basent sur des techniques dont le seuil de détection est de 0,10 pg/ml. Ainsi, dans l'étude de Visser et al [17], plus de 70% des sujets étudiés (âges compris entre 70 et 79 ans) ont une IL6 inférieure à 3 pg/ml.

Nous avons trouvé également une concentration moyenne d'IL6 à l'inclusion supérieure chez les patients qui sont décédés par rapport aux survivants (12,3 +/- 27,7 pg/ml vs 6,7 +/- 26,7 pg/ml ; $p < 0,05$), ce qui a aussi été retrouvé dans d'autres études (8,11,18). Thomas et al [9] ont observé également dans une population de patients âgés suivis en institution, une diminution de la survie à 1 an, tous sexes confondus. Cependant, l'important déséquilibre entre les sexes au sein notre population, ainsi que la différence d'âge entre hommes et femmes nous ont conduit à faire des analyses séparées.

Dans la population masculine fragile hospitalisée en SLD, nous avons pu mettre en évidence un risque accru de décès sur 2 ans ($RR = 2,28$) chez les patients dont l'IL6 initiale était supérieure ou égale à 3 pg/ml. Cette détection d'IL6 circulante est associée à une survie plus médiocre indépendamment de l'âge. Malgré les limites de notre technique de dosage, ces résultats confirment le seuil qui avait été mis en évidence dans d'autres études : 3,19 pg/ml pour Reuben et al [6] ou 3,10 pg/ml pour Volpato et al [7].

Dans la population féminine, les concentrations d'IL6 augmentent aussi avec l'âge. Cependant, l'espérance de vie des femmes étant plus longue que celle des hommes, elles ont un âge moyen plus élevé et des taux plasmatiques d'IL6 plus importants. Ce qui explique un seuil de risque non pas à 3, mais à 5,6 pg/ml, avec un risque relatif de décès à 2 ans de 1,52. L'IL6 serait donc un moindre facteur de risque chez la femme que chez l'homme, l'âge étant alors un facteur confondant important. Une étude récente confirme cependant l'existence d'un lien entre IL6 et fragilité chez les femmes âgées [19].

CONCLUSION

De nombreuses études ont souligné l'implication de l'IL6 dans les processus physiologiques et pathologiques qui accompagnent le vieillissement. Une surproduction d'IL6 chez les sujets âgés pourrait contribuer à la mise en place, à l'entretien et à l'accélération du processus de fragilité et constituer un facteur de mauvais pronostic en terme de mortalité.

Notre étude démontre que dans une population de sujets très âgés

fragiles, l'IL6 reste un marqueur prédictif de mortalité à 2 ans. Pour les hommes, le risque relatif est de 2,28 pour un taux d'IL6 > 3 pg/ml, et pour les femmes, le risque relatif est de 1,52 pour un taux d'IL6 > 5,6 pg/ml.

Ces résultats posent plusieurs interrogations : d'une part, dans quelle mesure le dosage de l'IL6 peut-il s'intégrer au bilan d'évaluation du sujet âgé hospitalisé ? D'autre part, à quelle prise en charge spécifique peut amener la découverte d'une concentration élevée d'IL6 chez un patient donné ?

RÉFÉRENCES

1. Trivalle C. Le syndrome de fragilité en gériatrie. *Med Hyg* 2000 ; 58 : 2312-2317.
2. Cohen H, Pieper C, Harris T, Rao K, Currie M. The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community-dwelling elderly. *J Gerontol Med Sci* 1997; 52A: M201-M208.
3. Ershler W, Keller E. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000; 51: 245-270.
4. Ferrucci L, Harris T, Guralnik J, Tracy R, Corti M, Cohen H, Penninx B, Pahor M, Wallace R, Havlik R. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 639-646.
5. Harris T, Ferrucci L, Tracy R, Corti C, Walchoder S, Ettinger W, Heimovitz H, Cohen H, Wallace R. Association of elevated interleukin-6 and C-Reactive Protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106: 506-512.
6. Reuben D, Ferrucci L, Wallace R, Tracy R, Corti C, Heimovitz H, Harris T. The prognostic value of serum albumin in healthy older persons with low and high serum interleukin-6 (IL-6) levels. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 2041-2056.
7. Volpato S, Guralnik J, Ferrucci L, Balfour J, Chaves P, Fried L, Harris T. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. *Circulation* 2001; 103: 947-953.
8. Bruunsgaard H, Ladelund S, Pedersen A, Schroll M, Jorgensen T, Pedersen B. Predicting death from tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 24-31.
9. Thomas P, Lecron JC, Ingrand P, Wijdenes J, Hazif-Thomas C. Survival prognostic value of serum interleukin-6 level in very old people. *J Nutr Health Aging* 2001; 5: 33-36.
10. Maurel S, Hamon B, Taillandier J, Rudant E, Bonhomme-Faivre L, Trivalle C. Prognostic value of serum interleukin-6 (IL-6) levels in long term care. *Arch Gerontol Geriatr* 2007 ; 45 : 65-71.
11. Taaffe D, Harris T, Ferrucci L, Rowe J, Seeman T. Cross-sectional and prospective relationship of interleukin-6 and C-Reactive Protein with physical performance in elderly persons : MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol Med Sci* 2000; 55: M709-M715.
12. Cesari M, Penninx B, Pahor M, Lauretani F, Corsi A, Williams G, Guralnik J, Ferrucci L. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol Med Sci* 2004; 59: 242-248.
13. Penninx B, Kritchevsky S, Newman A, Nicklas B, Simonsick E, Rubin S, Nevitt M, Visser M, Harris T, Pahor M. Inflammatory markers and incident mobility limitation in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1105-1113.
14. Gallucci M, Amici GP, Ongaro F, Gajo GB, De Angelis S, Forloni GL, Albani D, Prato F, Polito L, Zanardo A, Regini C. Associations of the plasma interleukin 6 (IL-6) levels with disability and mortality in the elderly in the Treviso Longeva (Trelong) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2007 ; 44 (Suppl 1) : 193-198.
15. Hubbard RE, O'Mahony MS, Calver BL, Woodhouse KW. Nutrition, inflammation, and leptin levels in aging and frailty. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 274-284.
16. Ershler WB. Interleukin-6 : a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc* 1993 ; 41 : 176-181.
17. Visser M, Pahor M, Taaffe D, Goodpaster B, Simonsick E, Newman A, Nevitt M, Harris T. Relationship of interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC study. *J Gerontol Med Sci* 2002 ; 57 : M326-M332.
18. Kell R, Haunstetter A, Dengler T, Zugck C, Kübler W, Haass M. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? *Eur Heart J* 2002; 23: 70-78.
19. Leng SX, Xue QL, Tian J, Walston JD, Fried LP. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 864-871.