



Recherche en gériatrie: de la clinique à la recherche translationnelle

Séminaire national DES gériatrie

Dr Kiyoka KINUGAWA

Explorations fonctionnelles du sujet âgé

GH Pitié-Salpêtrière/Charles Foix

UMR 8256 CNRS-Sorbonne Université Biological Adaptation &
Ageing

Plan

- Pourquoi la recherche?
- Pourquoi la recherche en gériatrie?
- Plusieurs types de recherche
- Exemples de recherche translationnelle
- Comment participer à la recherche



POURQUOI LA RECHERCHE?

Pourquoi la recherche?

Plusieurs raisons...

- Mise à jour et Acquisition de nouvelles connaissances (dg, ttt...)
- Accès à l'innovation et aux traitements innovants
- Formation à la recherche et par la recherche
- Travail différent de celui en clinique ou en centre hospitalier...
- **Amélioration de la prise en charge des patients**

**POURQUOI LA RECHERCHE EN
GÉRIATRIE?**

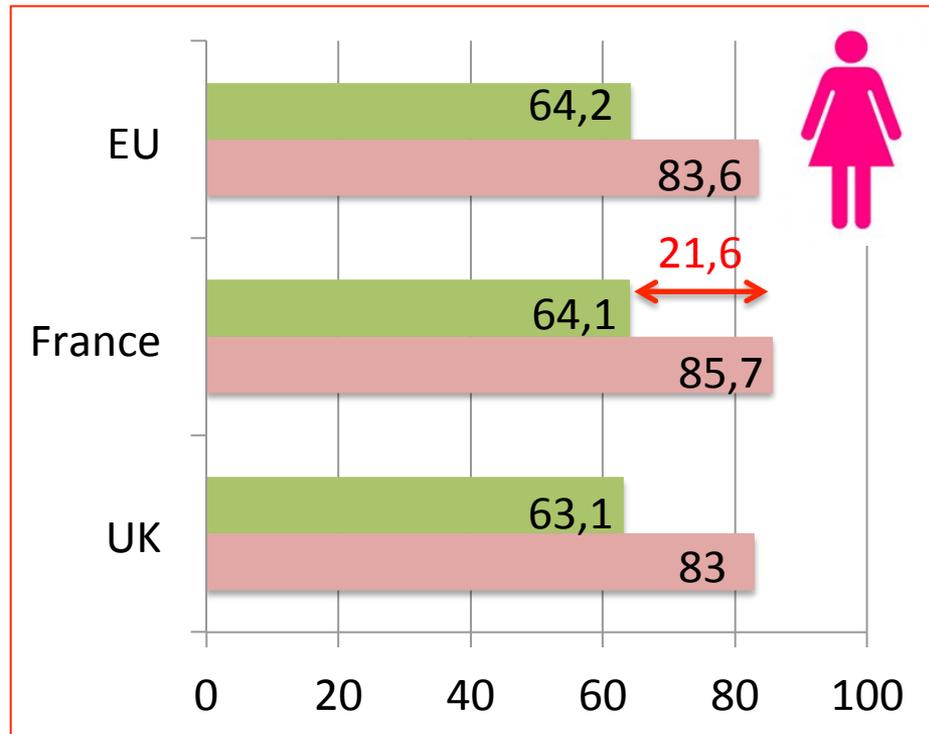
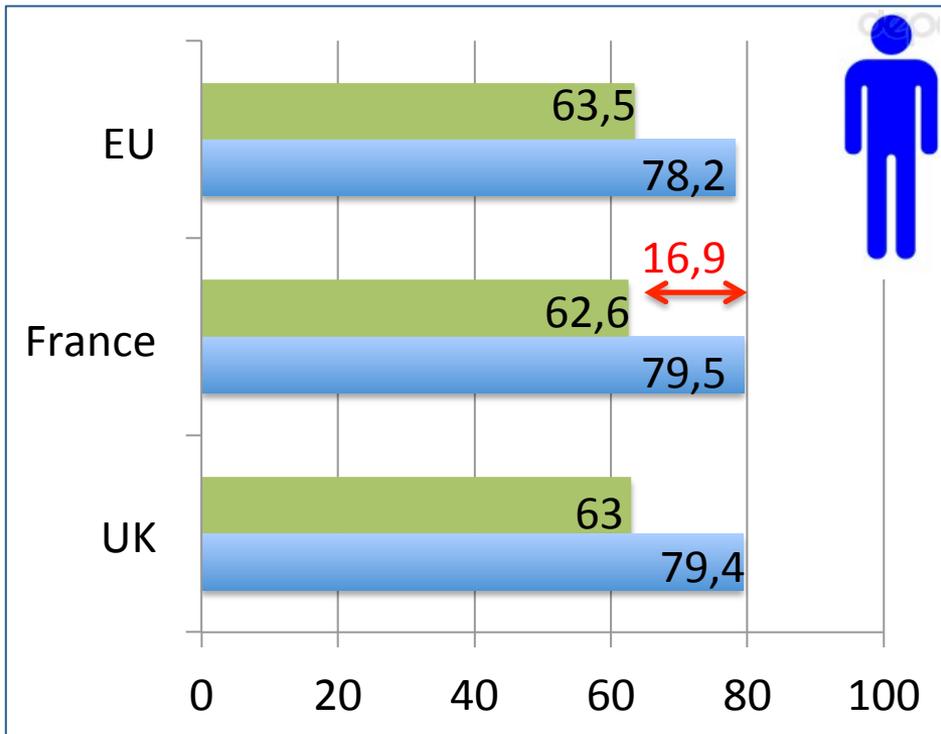
Hétérogénéité des personnes âgées



**État de santé des personnes âgées:
PAS la (les) maladie(s)
Mais état fonctionnel physique et cognitif
→ Médecine personnalisée**



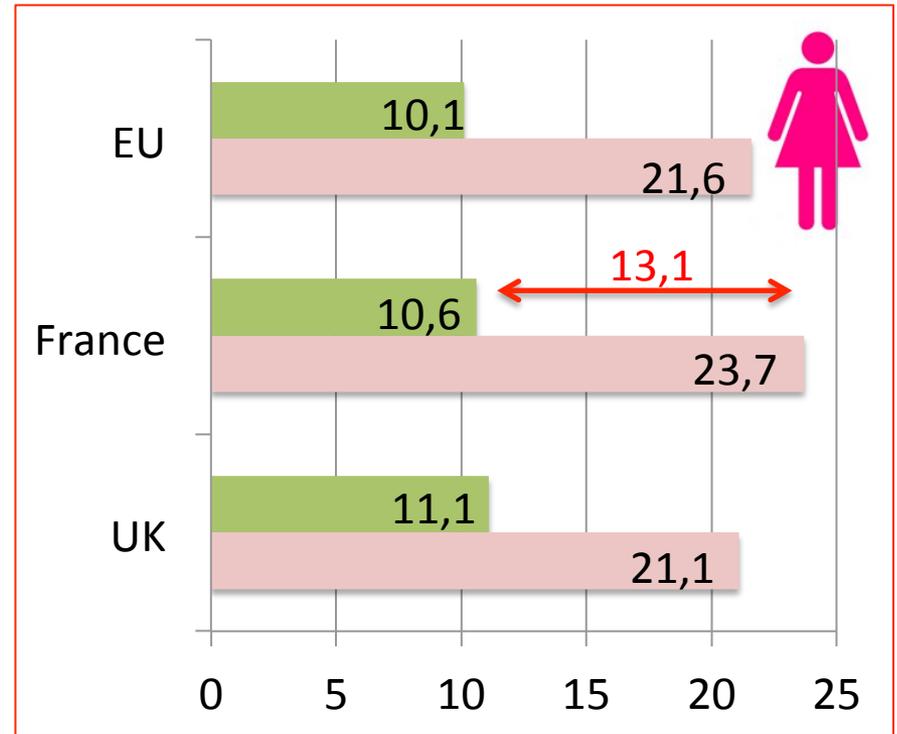
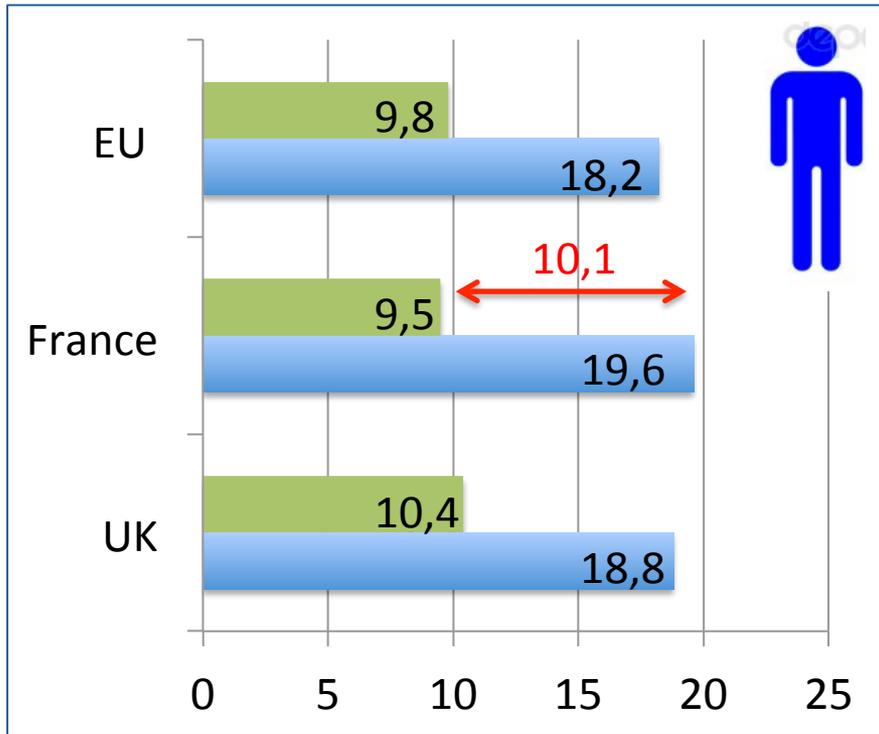
Life expectancy & Healthy years At birth, in 2016



■ Healthy years
■ Life expectancy

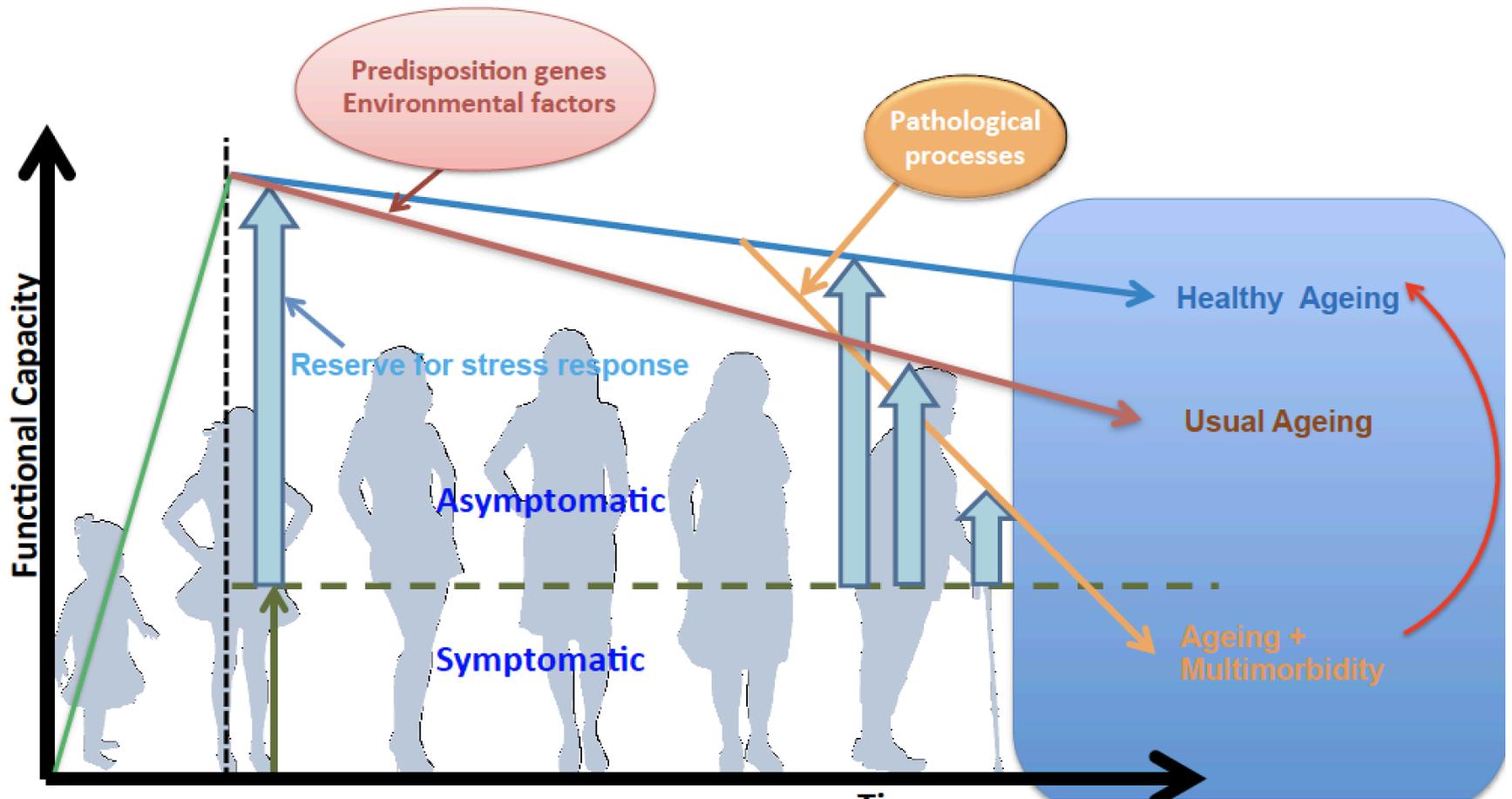
Life expectancy & Healthy years

At age 65, in 2016



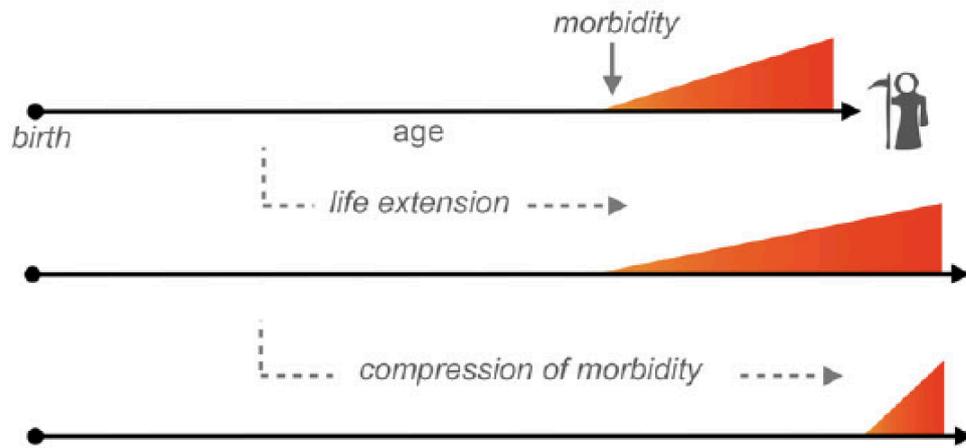
■ Healthy years
■ Life expectancy

Lifetime adaptation- ageing



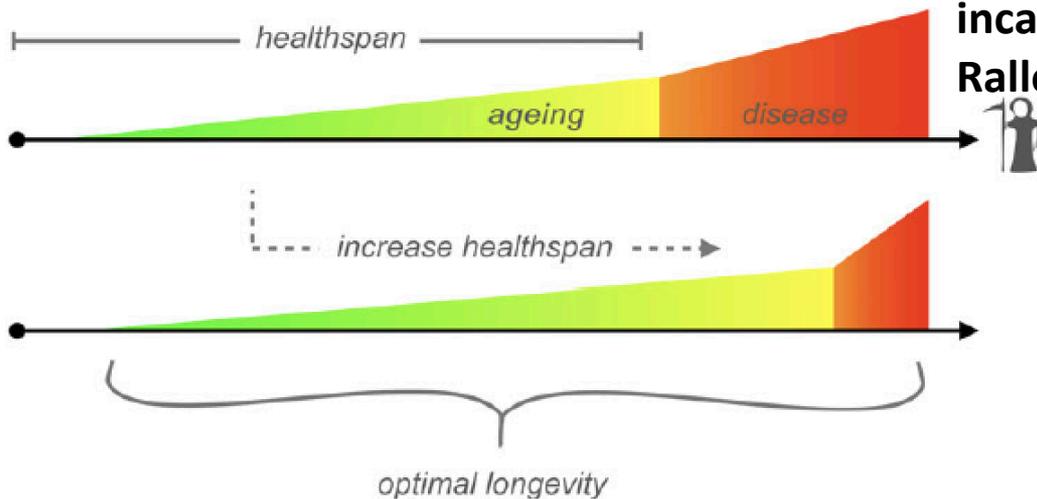
Cibler la « fonction » pour augmenter une longévité optimale

A



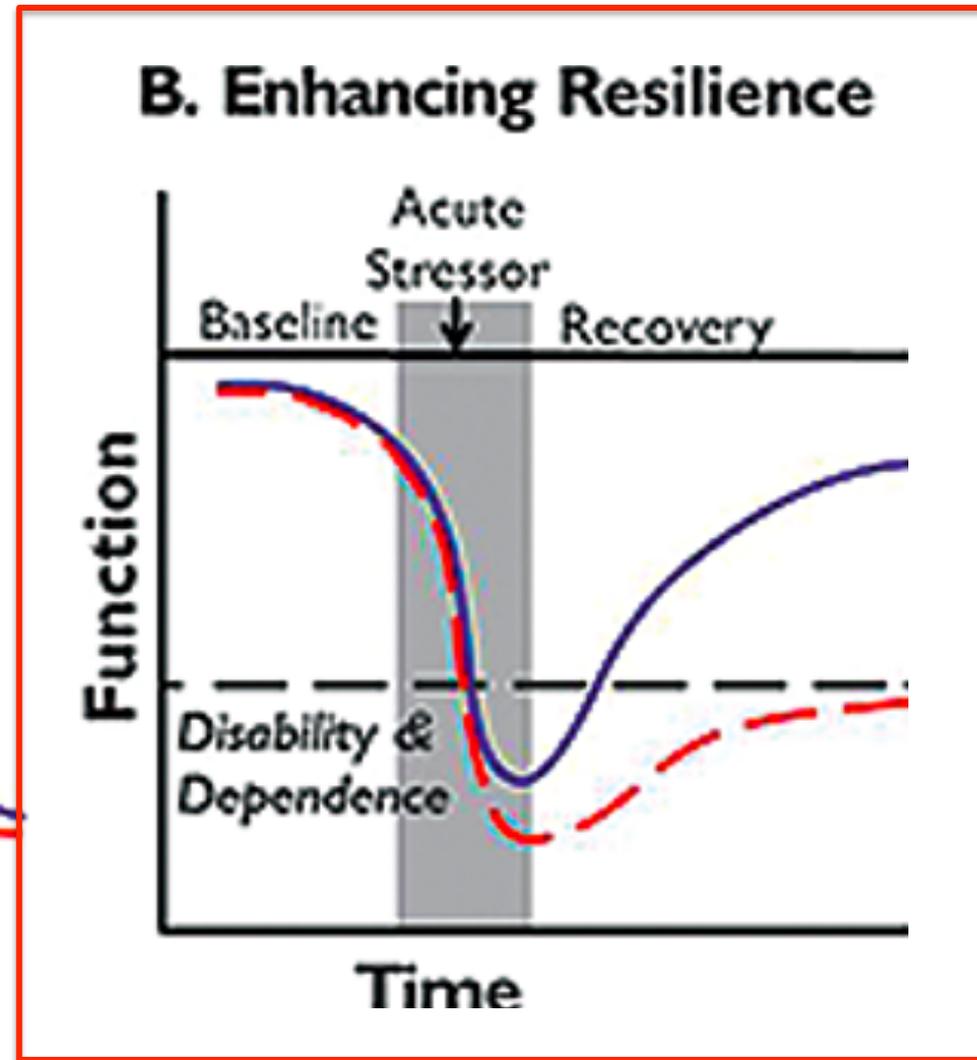
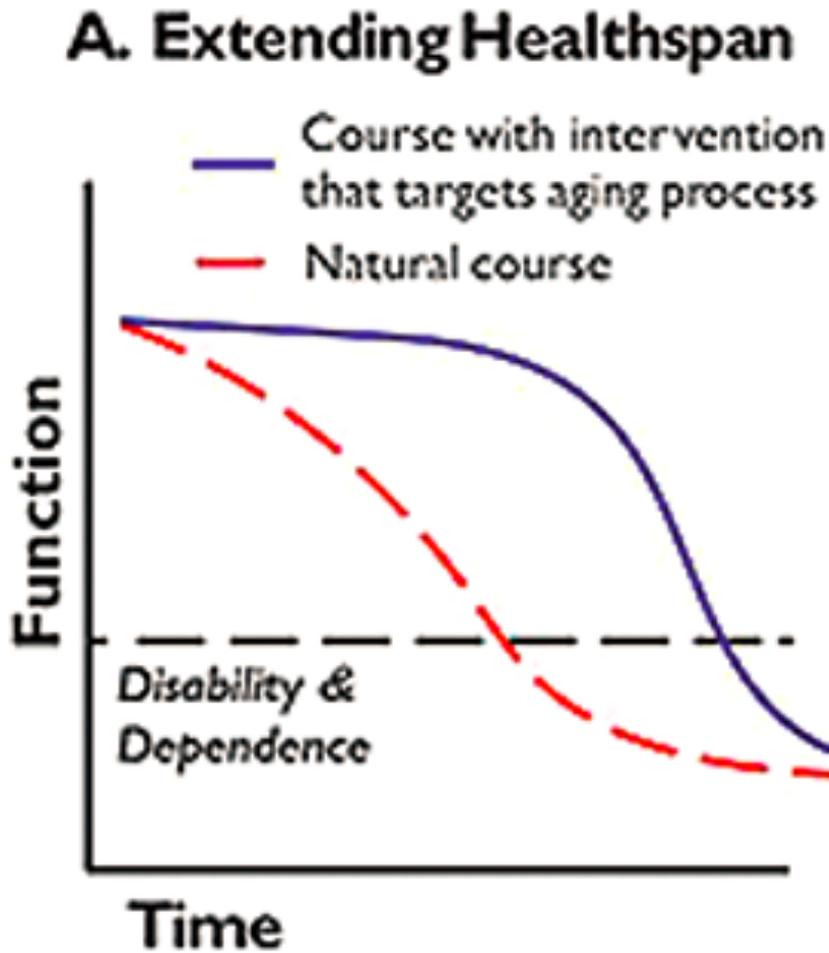
A. Compression de la morbidité
En retardant le début des patho Chroniques et handicap

B



B. Rallonger la durée de vie sans incapacité
Rallonger la durée de healthy aging

Une autre approche récente



Progrès biologie du vieillissement

- Meilleure compréhension sur les mécanismes du vieillissement prédisposant au développement des maladies liées à l'âge
- Biologie comparative,
- Mutants
- Génétique
- Biomarqueurs,
- Senescence cellulaire..

Arguments pour la coopération scientifiques/médecins

- application humaine potentielle: en allongeant la longévité chez les modèles animaux, ils développent moins de pathologies chroniques (Miller, 2009)
→ Allonger la durée de vie « santé » et non de vie?
- les pratiques sont différentes entre cliniciens et scientifiques, mais l'esprit est la même: dialoguer
- Développer des modèles animaux reproduisant la « fragilité » et le déclin fonctionnel du vieillissement

(commentaires par Seals dans Nature 2014, et Rockwood dans Nature 2014).

Phénotypage comparatif

- Cibler le vieillissement → qualité de vie, et non pas seulement la durée de vie
- Mieux comprendre le phénotype du vieillissement et comparer entre modèles animaux et homme.
- Biomarqueurs pour définir les processus sous-tendant la morbidité/mortalité

Démêler les causes du vieillissement

Relation vieillissement-maladie

- Diversité des lésions cellulaires/moléculaires au cours du vieillissement, avec interactions complexes entre ces mécanismes
- Approche intégrative, systémique biologique

Vieillessement et pathologies liées à l'âge

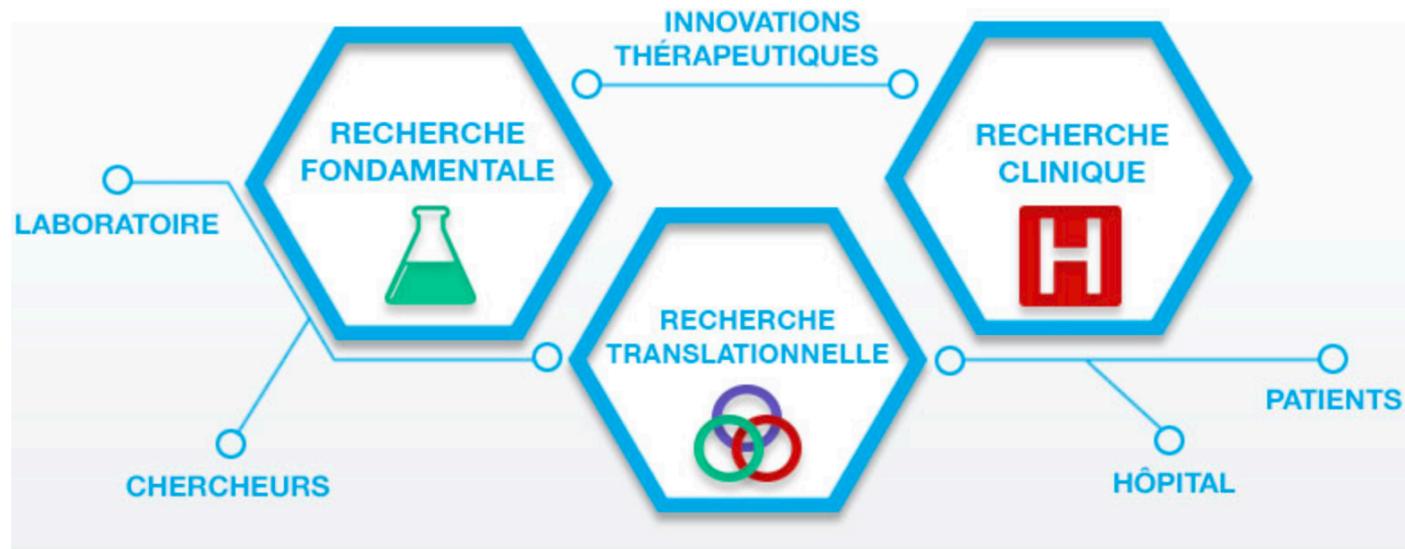
- L'âge est le FDR N°1 de plusieurs pathologies chroniques
- La plupart de la recherche biomédicale se focalise sur La maladie, sans considérer la relation entre le vieillissement et la pathologie
- Récentes découvertes sur les mécanismes de biologie du vieillissement : une autre approche: en retardant le vieillissement et/ou en améliorant le vieillissement en bonne santé
- gain sur la qualité de vie par rapport à une approche centrée sur la maladie
- Comprendre le lien entre la physiopathologie des maladies liées à l'âge (cancer, diabète, neurodégénérative...) et le processus biologique du vieillissement
- Interventions thérapeutiques ciblant le processus du vieillissement?

Etude préclinique

- Avant les interventions chez l'homme, de solides études incluant mécanismes, modèles animaux et études de phase I-II-III chez l'homme.
- Prouver efficacité et tolérance (effets secondaires)
- Multidisciplinarité entre cliniciens, scientifiques, industrie pharmaceutique, et agences de régulation

Pourquoi la recherche en gériatrie?

- Hétérogénéité des personnes âgées
 - Médecine personnalisée
 - Connaître les caractéristiques
- Plusieurs approches (centrées sur l'état fonctionnel):
 - Compression de la morbidité
 - Allonger la vieillesse en bonne santé
 - Booster la résilience
- Progrès de la biologie du vieillissement



PLUSIEURS TYPES DE RECHERCHE

Recherche clinique



Amélioration de la prise en charge du patient

- Besoin de vérification, de preuve scientifique, de validation: **evidence-based medicine**
- Etape 1: épidémiologie= étude de la distribution des maladies chez l'homme et de leurs facteurs de risque/protecteurs
- Etape 2: recherche clinique= étude de l'effet d'une intervention sur l'homme

Recherche clinique



Améliorer l'offre de soins

- Accès à l'innovation : diagnostique et thérapeutique
- Anticipation sur les évolutions des stratégies: de prévention/dépistage/dg précoce/ttt/éducation à la santé

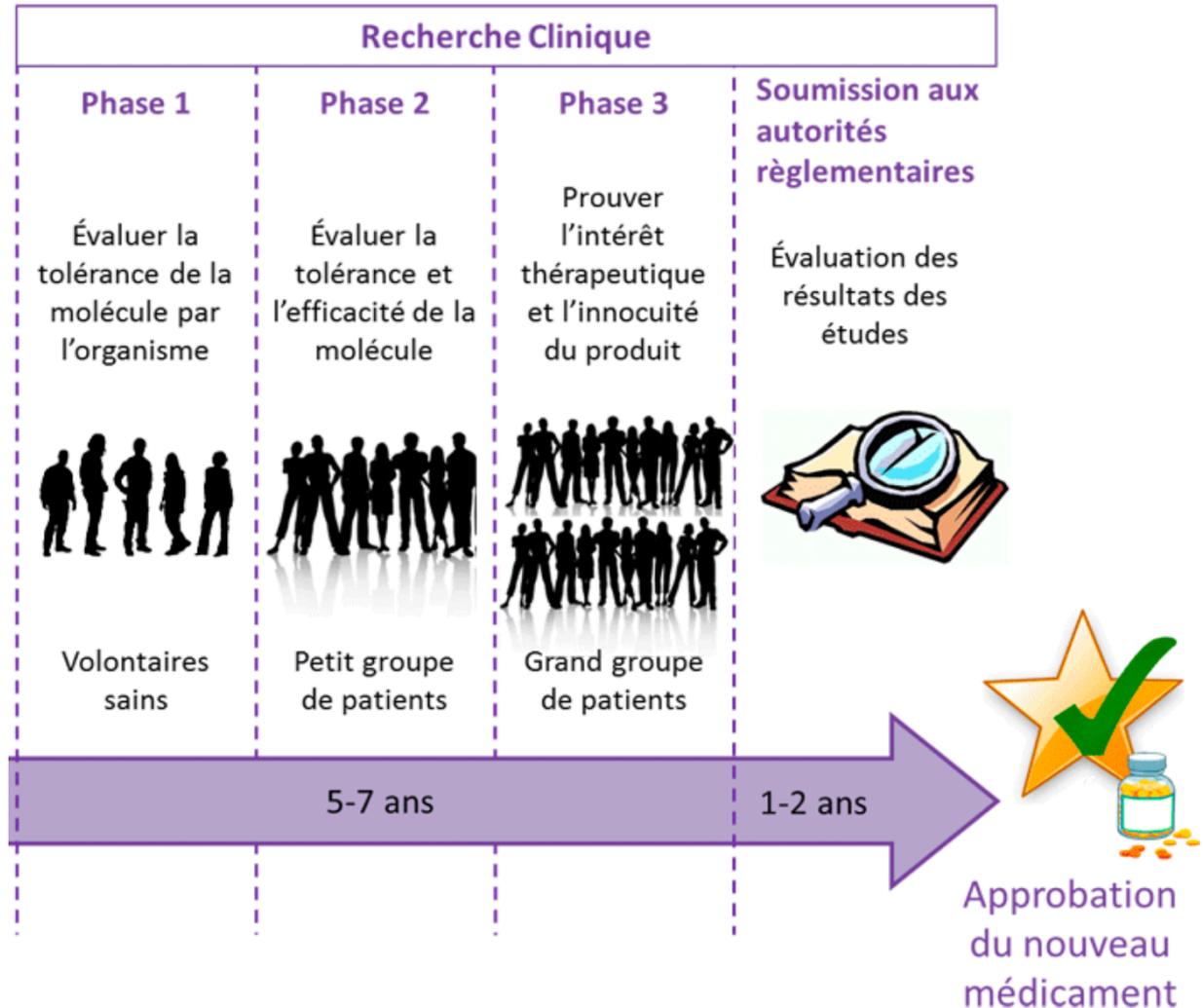
Recherche clinique



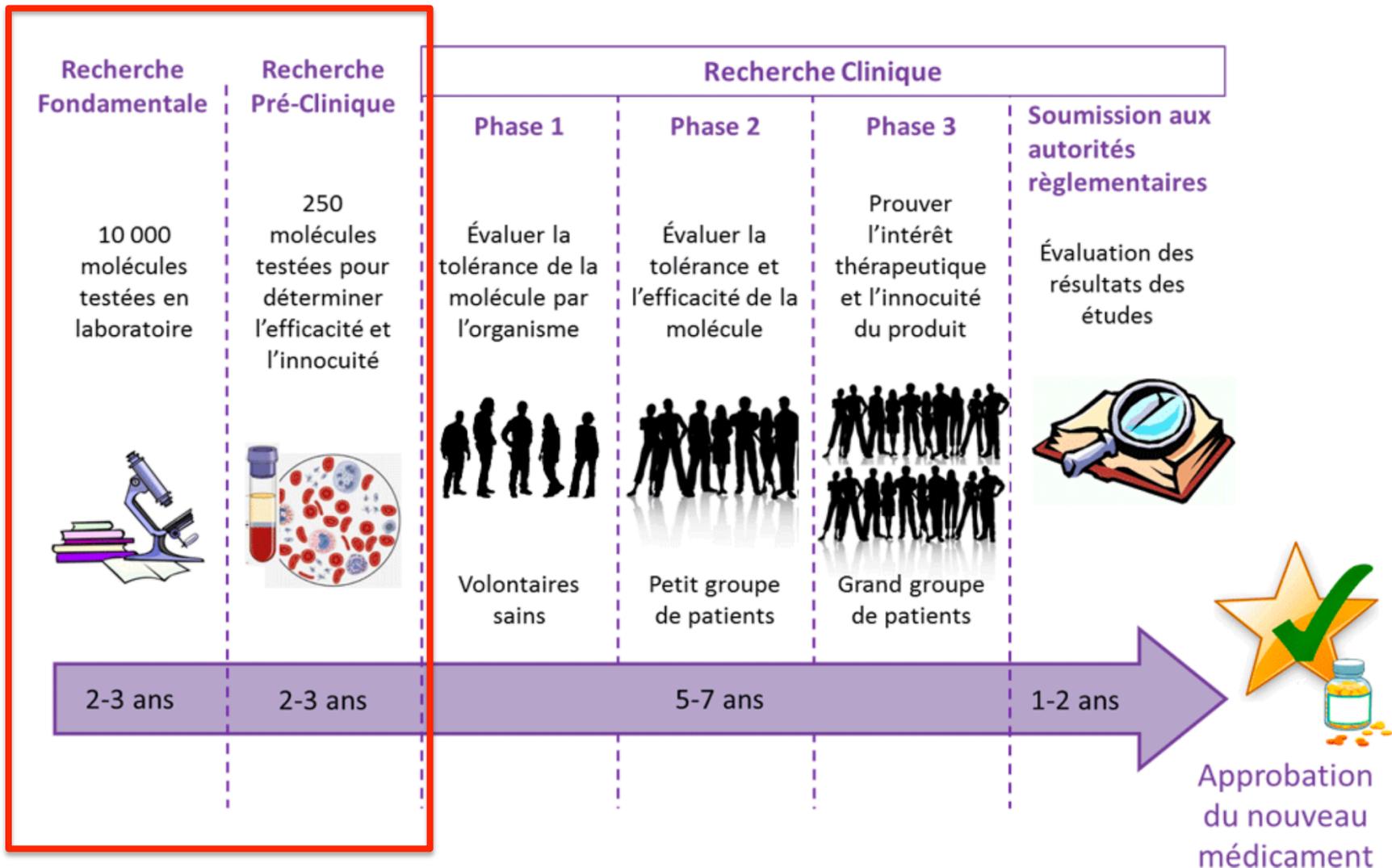
Elle est structurante et formatrice

- Partage des connaissances
- Décloisonnement des services, des établissements
- Fédération des médecins et des paramédicaux
- Pluridisciplinarité
- Réseaux d'investigateurs

La formation à la recherche et par la recherche



différentes étapes du développement d'un médicament.

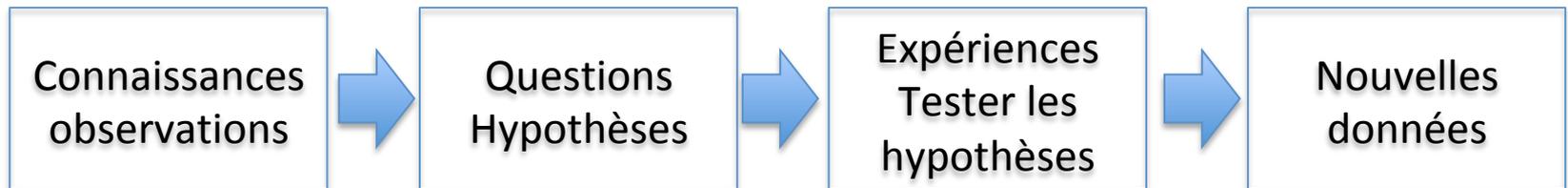


Les différentes étapes du développement d'un médicament.

Recherche fondamentale



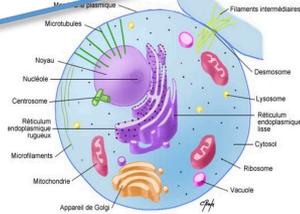
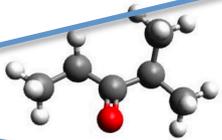
- Le savoir et la compréhension des mécanismes du vivant : le fonctionnement de l'organisme humain bien sûr, des organismes et de toutes autres entités avec lesquels il interagit.
- **Expérimenter pour comprendre**



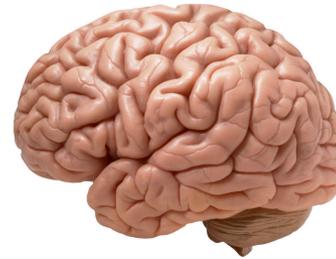
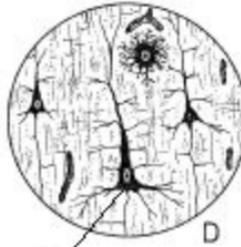
Recherche fondamentale



- Sur plusieurs échelles:

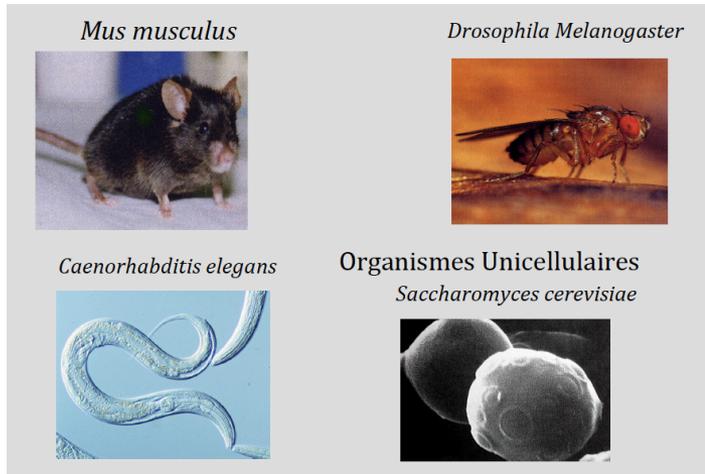


TISSU NERVEUX



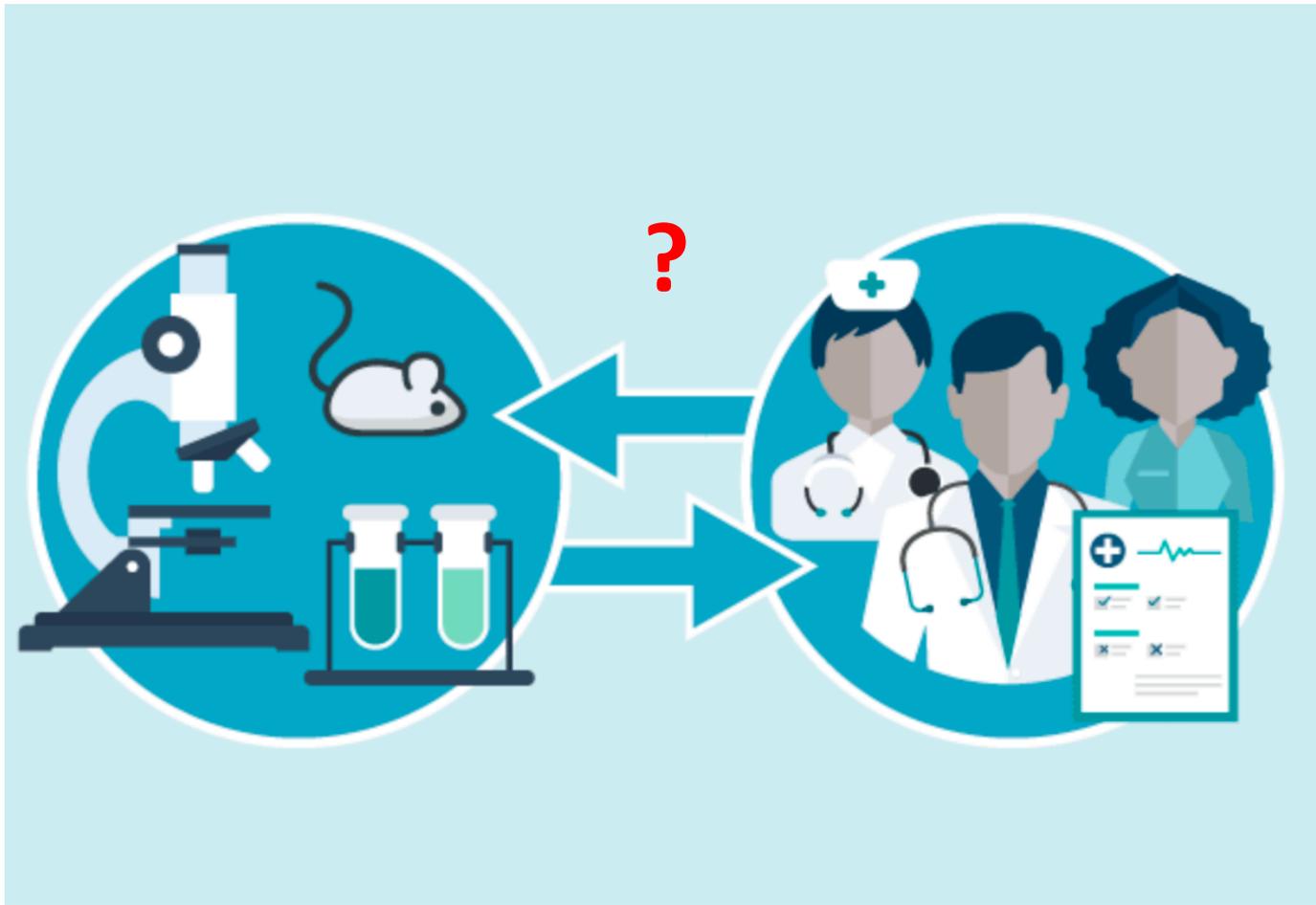
Besoin des modèles expérimentaux

Systemes modèles du vieillissement



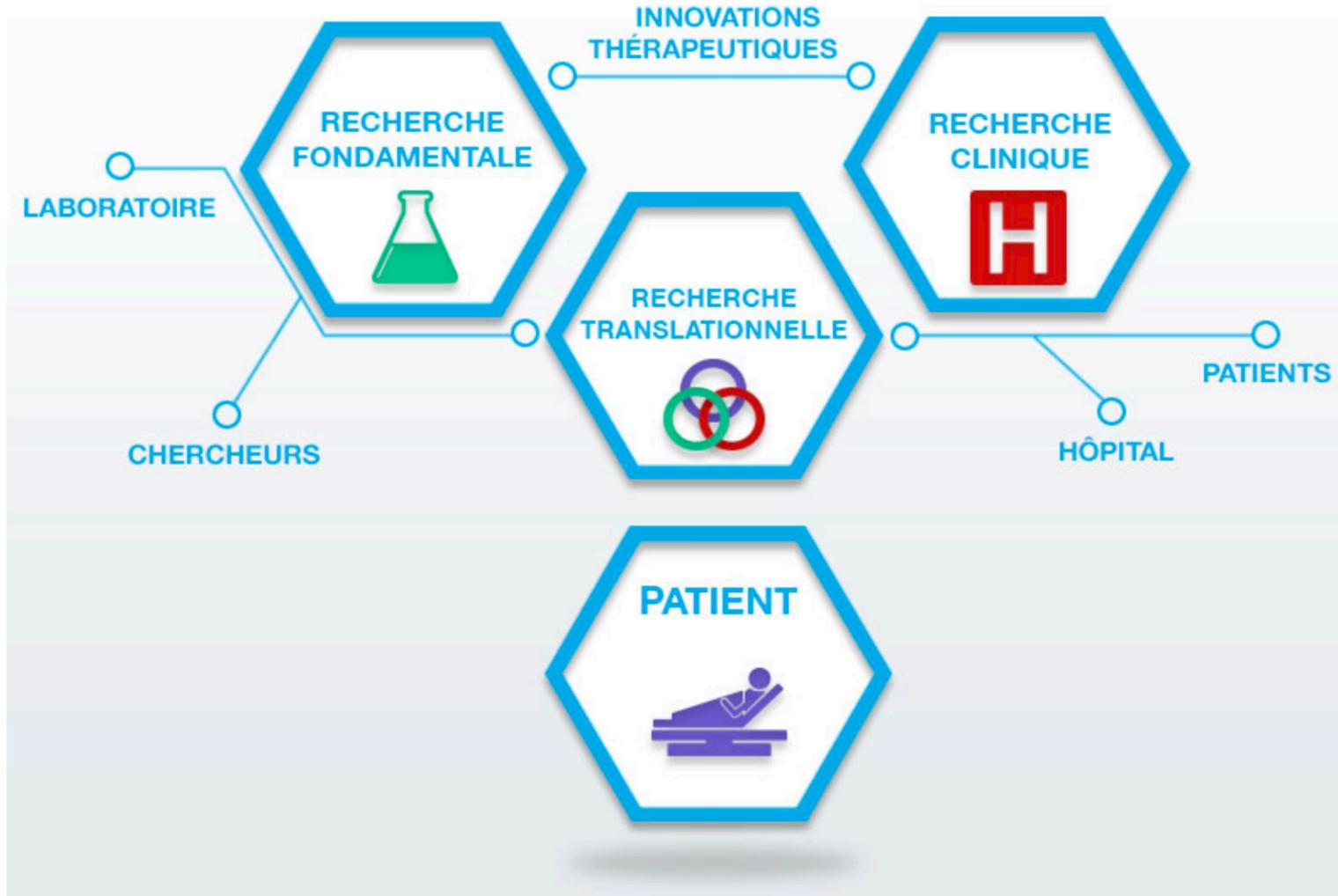
- Mécanismes +++
- Cibles thérapeutiques
- Age et variabilité (génétique)
- Mode de vie
- Maladies associées
- Traitements associés
- Durée de suivi longitudinal
- Taille de l' effectif

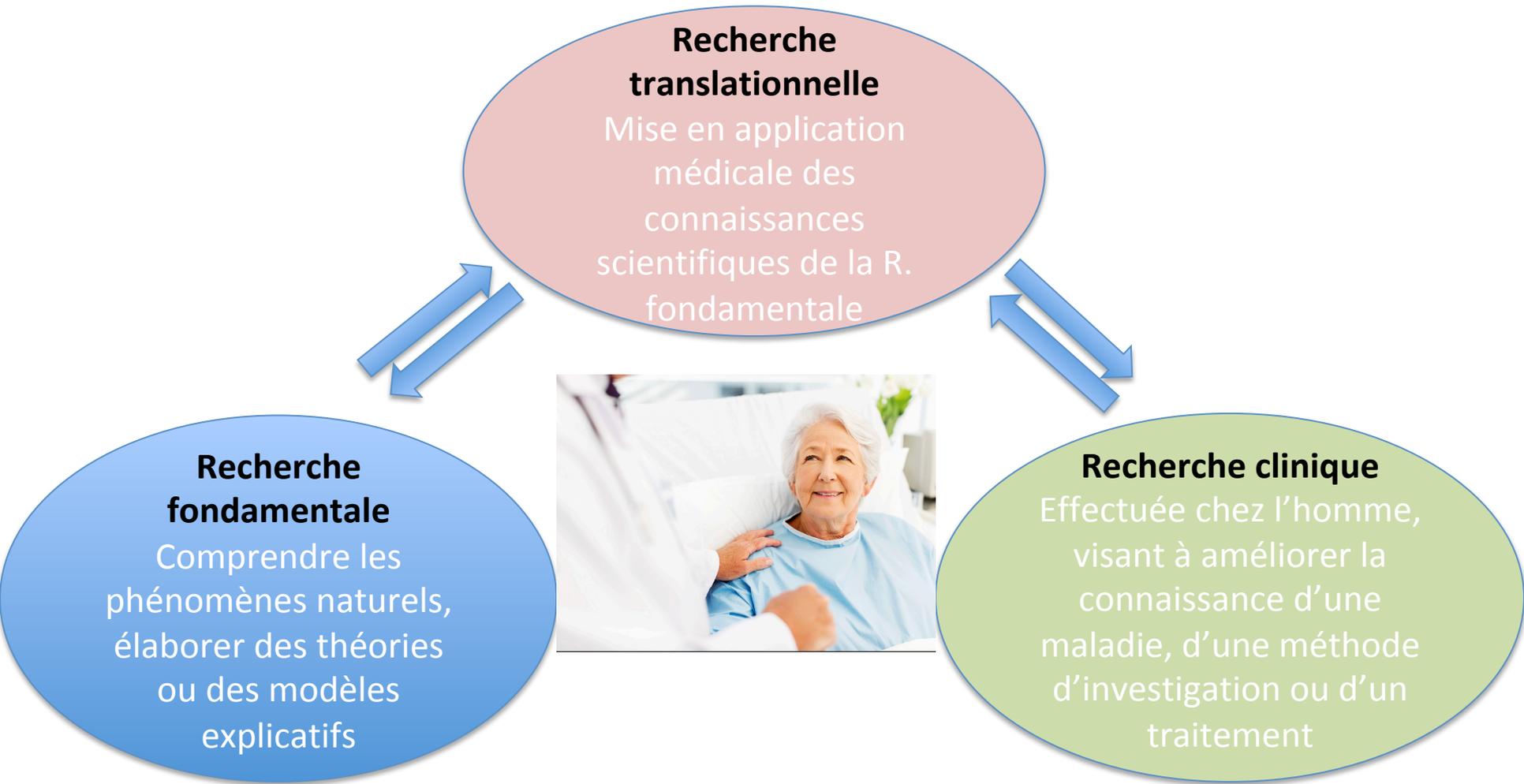
Et Entre la recherche clinique et la fondamentale



Recherche translationnelle

le maillon de la chaîne





Biologie,

Mais aussi dans les autres domaines scientifiques:
Biomécanique, robotique, physique, chimie etc..

La recherche translationnelle assure le continuum, le lien, entre la recherche fondamentale et la recherche clinique, en développant les applications médicales des connaissances les plus récentes. Elle se développe nécessairement à proximité du patient.



EXEMPLES DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Example: stem cells

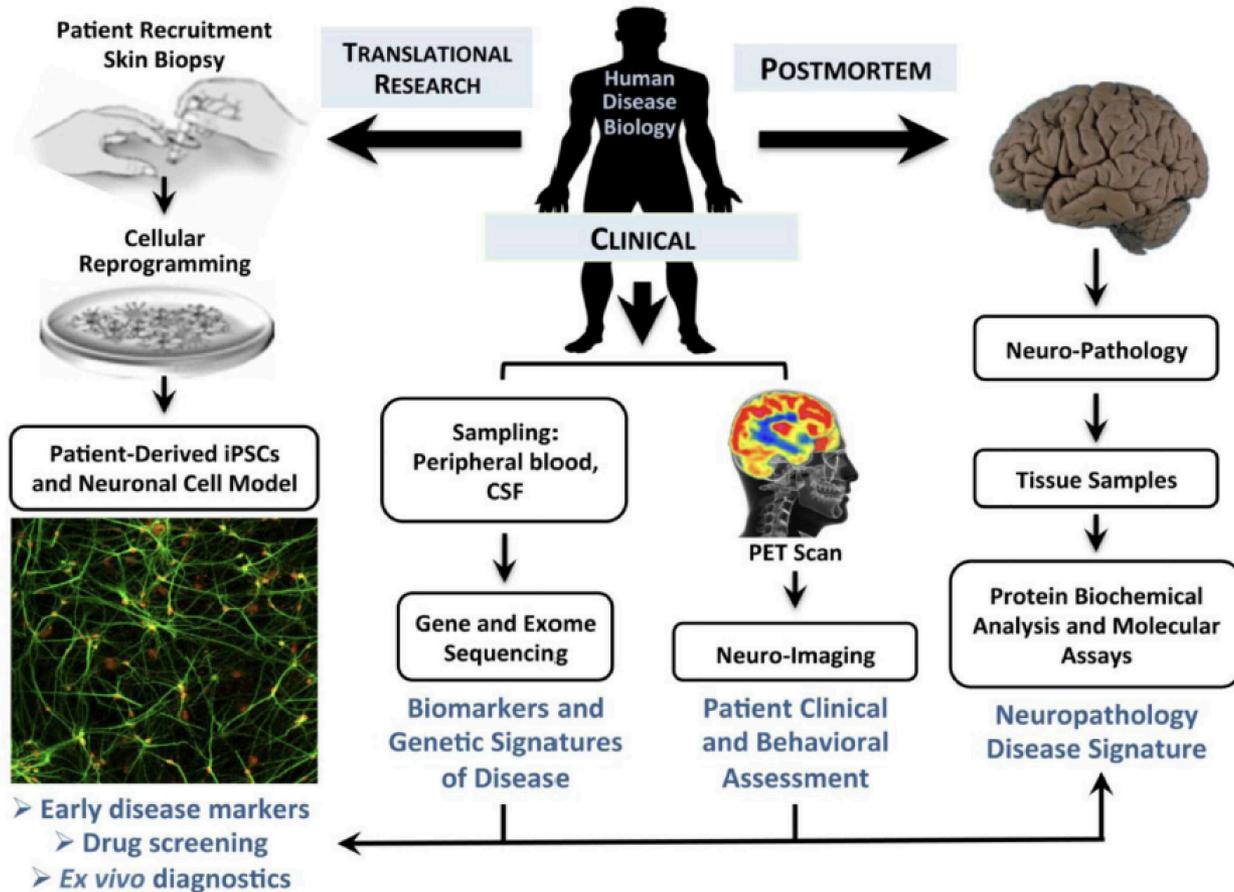


Figure 1. Strategies for integrative modeling of human disease pathophysiology and drug discovery using patient-specific iPSC models

Somatic cell sources other than fibroblasts from skin biopsies can also be used. Molecular assays on iPSC-derived neuronal cells and glia can range from single cell imaging to whole transcriptomes via RNA-seq or and proteomes using quantitative mass spectrometry.

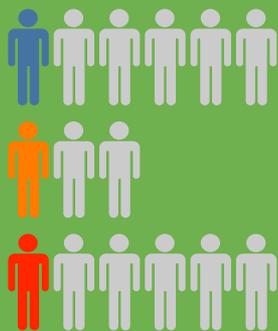


CHRONOS

Evaluation of the Motor
Functional Age:
How old is your muscle?

CHRONOS challenges

EU ageing



- ≥65y today
- ≥60y by 2050
- ≥80y by 2050

Physical inactivity & Unhealthy diets



- Little or no physical activity

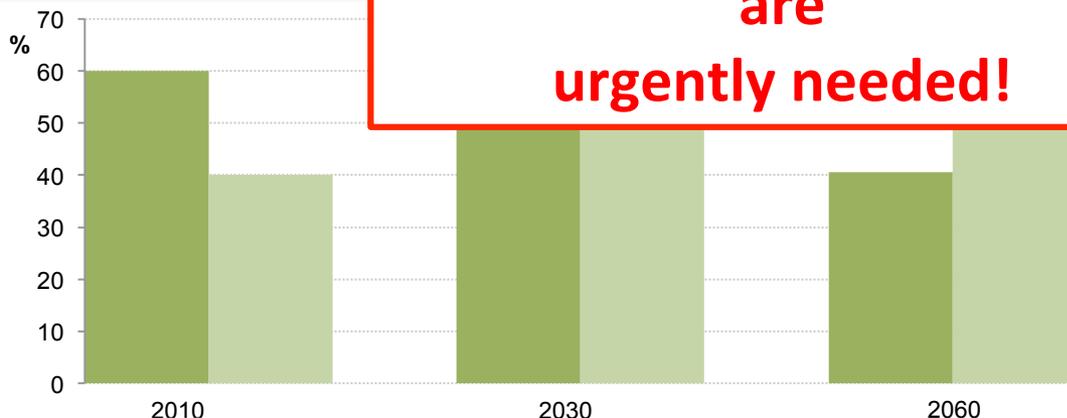


Eurostat

Preventing EU programs
are
urgently needed!

600 000 deaths/year

- 5-10% of total mortality
- Loss of 5,3 million years of healthy life (Eurostat)



Maisonneuve, C., and J. Martins. 2013.
OECD Economic Policy Paper No. 6. Paris: OECD.

CHRONOS challenges

EU ageing



■ ≥65y today



■ ≥60y by 2050



■ ≥80y by 2050

Physical inactivity & Unhealthy diets

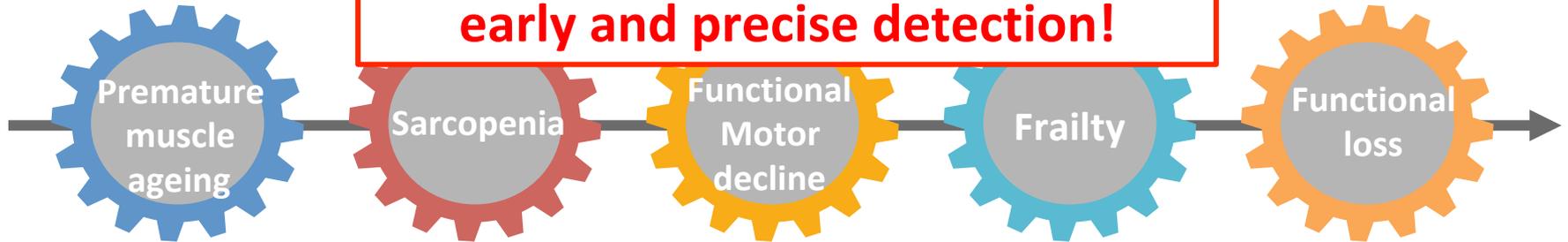


■ Little or no physical activity

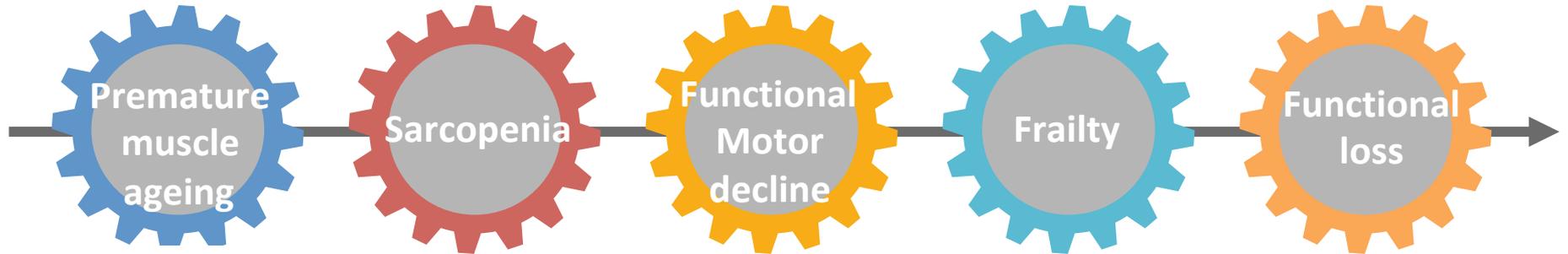


Eurostat

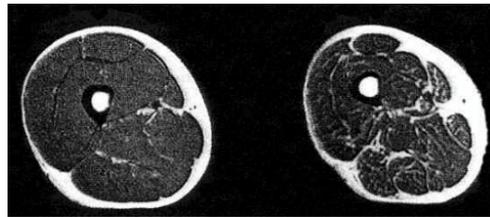
**Prevention
needs
early and precise detection!**



Motor decline: Classical scores



DXA



Use poorly available imaging equipment, costly and time consuming

ADL, IADL, Fried, Rockwood, Getup&Go...

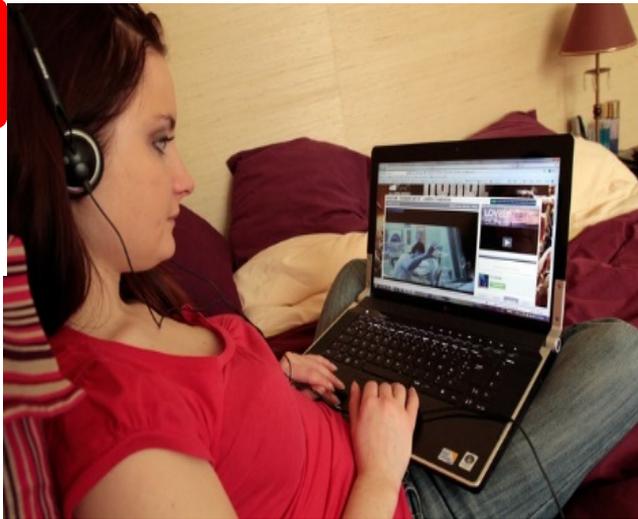
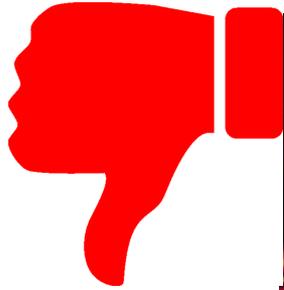
Clinical scores/tests lack precision, sensitivity and objectivity



Need of *Precise, Ambulatory and Rapid* evaluation of *Premature motor decline*

CHRONOS: A new concept

New concept
« *Motor Functional Age (MFA)* »
≠ Chronological Age
« HOW OLD IS YOUR MUSCLE? »



Suzanne !

Chronological Age = 25 years

Motor Functional Age = 35 years



Annie !

Chronological Age = 85 years

Motor Functional Age = 75 years

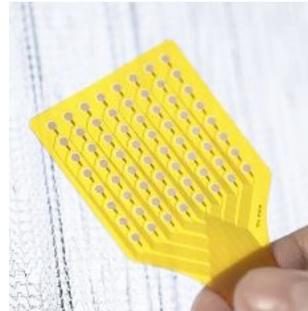


Health

Chronological Age = 25 years

Motor Functional Age = 35 years

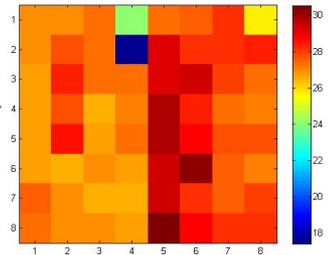
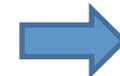
CHRONOS: An innovative device



High Density Surface Electromyography
HD-sEMG



Rectus femoris



Muscle activation map

HD-sEMG + accelerometer data
from a daily life gesture

Tested subject data

Data processing and decision making
software

Motor Functional Age
Evaluation

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS



Clinical database





WE NEED YOU

**COMMENT PARTICIPER A LA
RECHERCHE**

Ceux qui sont intéressés, A différentes échelles

- Via mémoire DES
- En participant aux projets de recherche dans les services
- Via M2
- Et pourquoi pas suivi d'une thèse de science

Attention !

M2/PhD:

Ce n'est pas une décision à prendre à la légère

Cela se prépare,

Avec le candidat, le laboratoire, l'encadrant etc...

Engagement

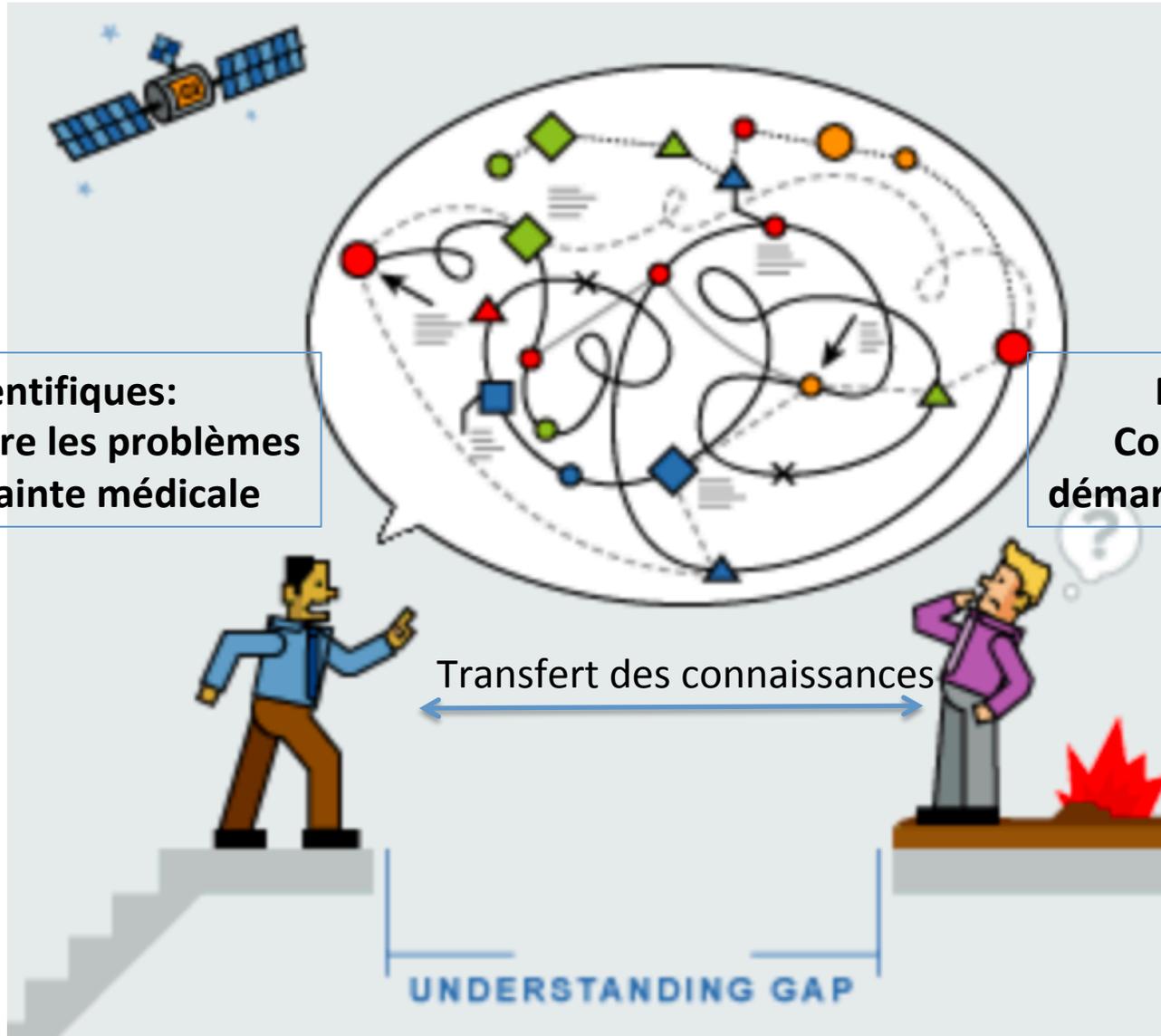
Anticiper+++ (thématique, unité de recherche, financement etc..)

- en recherche clinique
- en recherche translationnelle
- en recherche fondamentale



**CONCLUSION
OPEN YOUR MIND!**

Communiquer, partage des connaissances

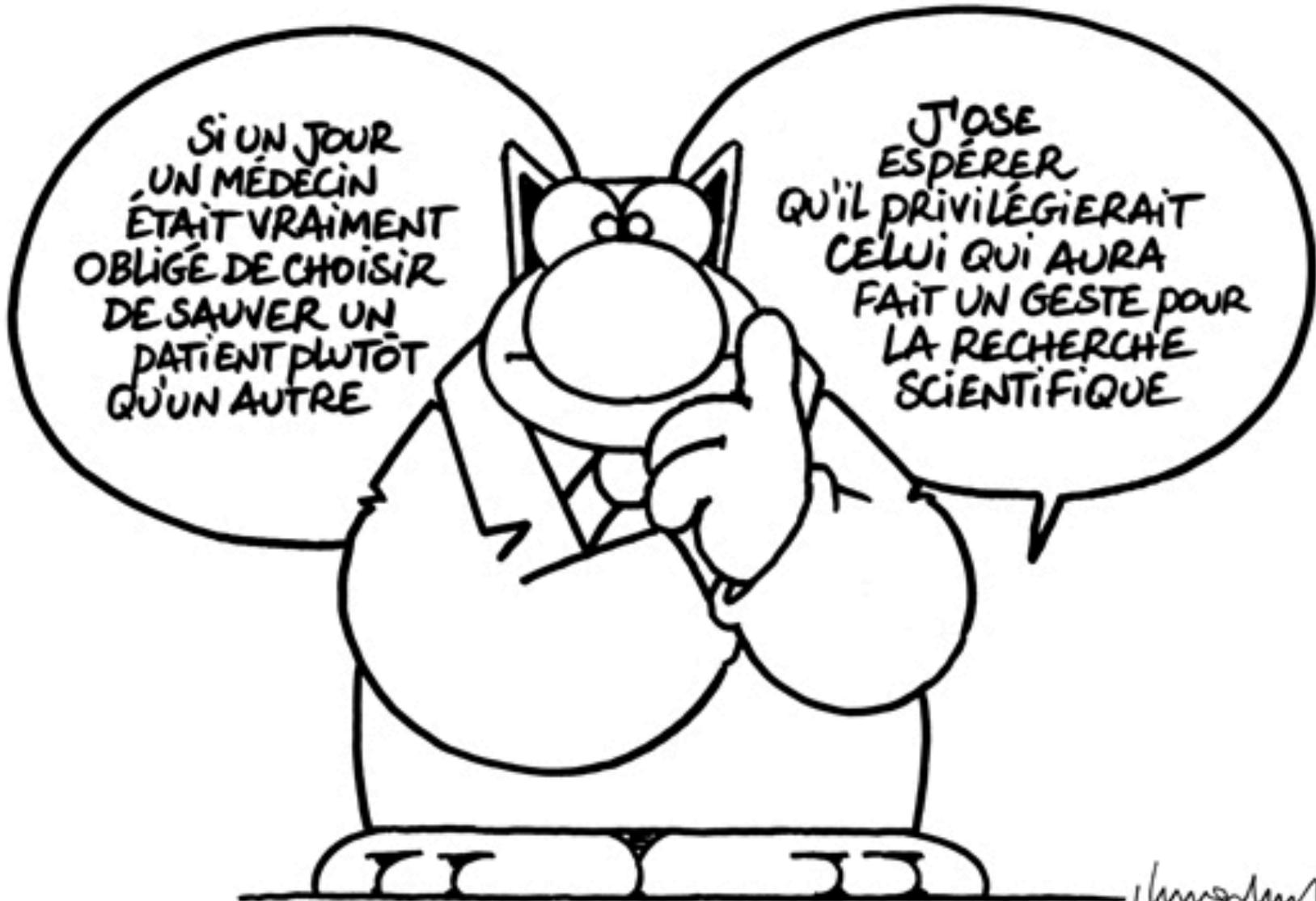


Scientifiques:
Comprendre les problèmes
et contrainte médicale

Médecins:
Comprendre la
démarche scientifique

Transfert des connaissances

UNDERSTANDING GAP



SI UN JOUR
UN MÉDECIN
ÉTAIT VRAIMENT
OBLIGÉ DE CHOISIR
DE SAUVER UN
PATIENT PLUTÔT
QU'UN AUTRE

J'OSE
ESPÉRER
QU'IL PRIVILÉGIERAIT
CELUI QUI AURA
FAIT UN GESTE POUR
LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Handwritten signature
2012

