

Université de Montréal

**La fragilité comme prédicteur de la durée du séjour hospitalier après les chirurgies
orthopédiques majeures électives chez les patients âgés**

Par Han Ting Wang

Mémoire présenté à la Faculté de médecine

En vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

En sciences biomédicales

Option recherche clinique

2017

© Han Ting Wang, 2017

Université de Montréal
Facultés des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

**La fragilité comme prédicteur de la durée du séjour hospitalier après les chirurgies
orthopédiques majeures électives chez les patients âgés**

Présenté par :

Han Ting Wang

A été évaluées par un jury composé des personnes suivantes :

Président rapporteur : Michael Chassé

Directeur de recherche : Paul Hébert

Membre du jury : Pascal-André Vendittoli

Résumé

Avec le vieillissement de la population et le développement des maladies ostéoarticulaires chroniques, le nombre de chirurgies de remplacement de genou et de hanche est en augmentation au Canada. La fragilité, définie comme un état de perte de réserve physiologique et une incapacité à répondre adéquatement à un stress externe est aussi en hausse. Nous avons donc réalisé une étude prospective servant à déterminer la prévalence de la fragilité dans une population âgée en attente de chirurgie orthopédique élective et avons évalué si la fragilité est associée avec des pronostics postopératoires cliniques (transfert en centre de réhabilitation et séjour hospitalier prolongé). Quarante-sept patients de 65 ans et plus ont été recrutés à la clinique préopératoire de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont. La prévalence de la fragilité était de 4,5 % avec l'échelle de fragilité clinique et de 22,9 % avec l'échelle FRAIL. La moyenne d'âge de notre cohorte était de 73 ans et 65,5% des patients étaient des femmes. Les patients non robustes sur l'échelle de fragilité clinique étaient statistiquement associés avec un plus grand taux de congé à un centre de réadaptation ($p=0.038$) et un séjour prolongé ($p=0.005$), alors qu'il n'y avait pas cette association avec l'échelle FRAIL. Par contre, plus d'études doivent être réalisées pour confirmer nos données avant des études de type interventionnelles.

Mots clés : Fragilité, personne âgée, chirurgie orthopédique, pronostique, échelle de fragilité clinique, échelle FRAIL.

Abstract

With the ageing population and the development of osteoarthritis, total joint replacement procedures are increasing in numbers. Frailty, defined as a lack of physiological reserves and the inability to adequately respond to external stressors is also rising. Therefore, we conducted a prospective study to assess the prevalence of undetected frailty among elderly patients awaiting elective orthopedic surgery and to assess whether it is associated with adverse outcomes (transfer to rehabilitation center and prolonged hospital length of stay). A total of 87 patients 65 years and older were recruited at the preoperative evaluation clinic at Maisonneuve-Rosemont hospital. The Clinical Frailty Scale classified 4.5% of all patients as frail while the FRAIL scale classified 22.9% as frail. The mean age of our cohort was 73 years old and 65.5% were female patients. Patient classified as not robust on the Clinical Frailty Scale was significantly associated with discharge to rehabilitation center ($p=0.038$) and longer hospital length of stay ($p=0.005$) while not for those classified on the FRAIL scale. More studies are needed to confirm our findings before future interventional trials.

Key words: Frailty, elderly, orthopedic surgery, outcome, Clinical Frailty Scale, FRAIL scale.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé et mots clés.....	iv
Abstract and key words.....	v
Table des matières.....	vi
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des sigles et abréviations.....	x
Remerciements.....	xi
Chapitre 1 : INTRODUCTION.....	1
1.1 La chirurgie orthopédique.....	2
1.1.1 L'épidémiologie des chirurgies de remplacement de genou et de hanche au Canada.....	2
1.1.2 Remplacement total de la hanche.....	4
1.1.3 Remplacement total du genou.....	6
1.1.4 L'arthroplastie de hanche et de genou les personnes âgées.....	6
1.1.5 Prédicteurs des issues postopératoires.....	7
1.2 La fragilité.....	8
1.2.1 Le concept de la fragilité de la personne âgée.....	8
1.2.2 Le concept de la réserve physiologique.....	9
1.2.3 Le concept de la vulnérabilité.....	10
1.3 Physiopathologie de la fragilité.....	11
1.3.1 Le vieillissement.....	11

1.3.2	Les comorbidités, l'inflammation chronique et la sarcopénie.....	12
1.3.3	L'état nutritionnel et les facteurs socioéconomiques.....	13
1.4	Opérationnalisation et instrument de mesure de la fragilité.....	15
1.4.1	Le modèle de Rockwood.....	16
1.4.2	Le modèle de Fried.....	20
1.5	L'utilité de la fragilité dans la population chirurgicale.....	24
1.6	Comparaison des outils de mesure de la fragilité.....	25
	CHAPITRE 2 : MÉTHODOLOGIE.....	27
	CHAPITRE 3 : ARTICLE.....	36
	CHAPITRE 4 : DISCUSSION.....	59
	CHAPITRE 5 : CONCLUSION.....	67
	BIBLIOGRAPHIE.....	69

Liste des tableaux

Tableau 1. Opérationnalisation du modèle phénotypique de la fragilité.....	21
Tableau 2. L'échelle FRAIL.....	23

Liste des figures

Figure 1. Nombre d'hospitalisations en raison d'une arthroplastie de la hanche ou du genou, Canada, de 2008-2009 à 2012-2013.....	3
Figure 2. Prothèse totale de la hanche.....	5
Figure 3. Schématisation de la vulnérabilité.....	11
Figure 4. Processus de la fragilisation.....	15
Figure 5. L'échelle de fragilité clinique.....	19

Liste des sigles et abréviations

IC Intervalle de confiance

OR Rapport de cotes (Odds ratio)

Remerciements

Je tiens à remercier mon directeur de recherche, Paul Hébert, qui a été un mentor et modèle tout au long du programme de maîtrise. Il m'a guidé à travers toutes ces années et a tenu à cœur le développement de ma future carrière en recherche.

Je tiens aussi à remercier Stéphane Ahern, Josée Fafard, Pascal Venditoli, Anne Morinville et le reste de l'équipe de médecine interne et d'orthopédie de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont. La complétion du projet aurait été impossible sans leurs aide et support.

Finalement, je voudrais aussi remercier ma femme et ma famille pour être restées à mes côtés tout au long de ma formation universitaire.

Chapitre 1 : INTRODUCTION

1.1 La chirurgie orthopédique

1.1.1 L'épidémiologie des chirurgies de remplacement de genou et de hanche au Canada

Selon les dernières données du gouvernement, 51 272 cas d'arthroplastie de la hanche et 61 421 cas d'arthroplastie du genou ont été réalisés durant l'année 2014-2015 au Canada (1). Ceci représentait une augmentation du nombre de ce type d'opération de 20 % sur les 5 dernières années. Déjà dans le rapport de l'année antérieure, cette croissance avait été notée (figure 1) (2). Entre 2014 et 2015, les deux tiers des procédures avaient été réalisés chez les personnes de 65 ans et plus. La moyenne d'âge pour une chirurgie de remplacement de la hanche était de 67,3 ans chez les hommes et 72,4 ans chez les femmes en 2012-2013. Le remplacement de genou a suivi une même tendance démographique durant les dernières années et les personnes entre 75 et 84 ans représentent en date de l'année 2014-2015 plus de 20 % des patients.

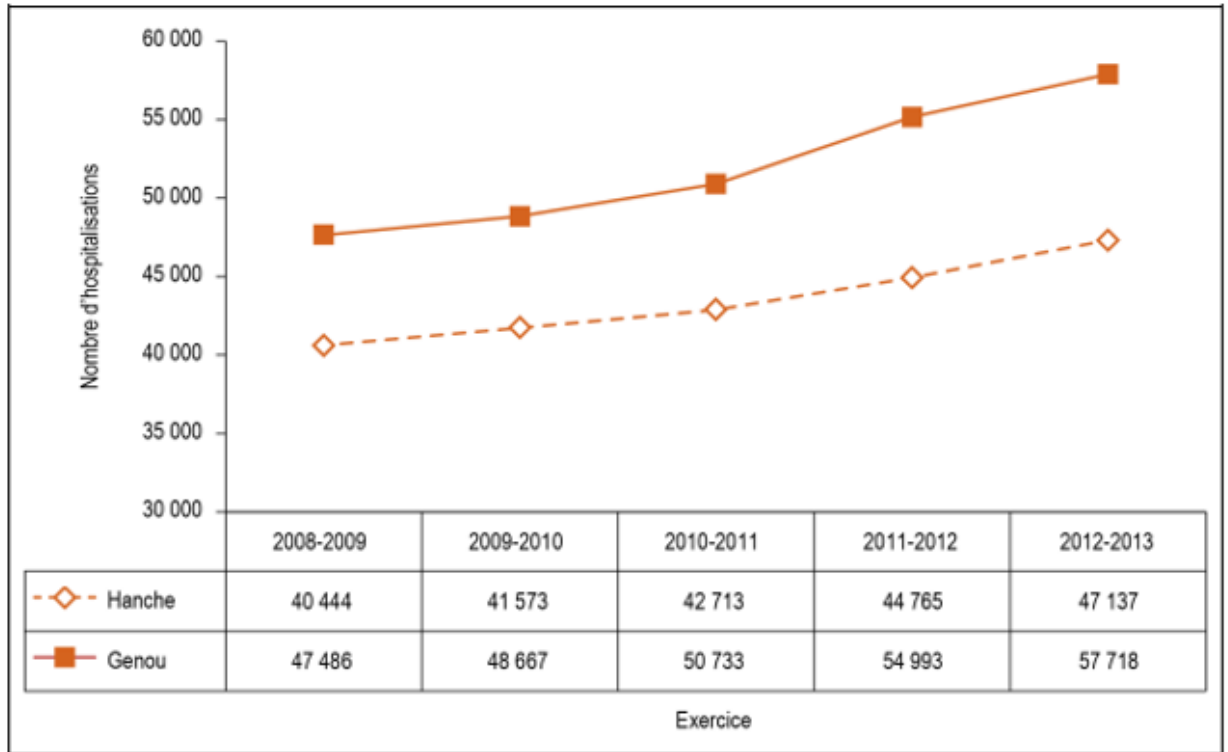


Figure 1. Nombre d’hospitalisations en raison d’une arthroplastie de la hanche ou du genou, Canada, de 2008-2009 à 2012-2013

Il y a une augmentation constante du nombre absolu de patients hospitalisés pour les chirurgies de remplacement de genou et de hanche à travers le Canada de 2008-2009 à 2012-2013. Tiré intégralement de (2) avec permission.

Ces chiffres sont comparables à la tendance des autres pays développés. Aux États-Unis, l’augmentation du nombre de chirurgies de remplacement du genou est de 161,5 % entre 1991 et 2010 (3). Plus de 7 millions d’Américains vivaient avec une prothèse de genou ou de hanche pour la même période étudiée (4). De façon similaire, le Royaume-Uni avait vu le nombre de cas de chirurgie de remplacement du genou augmenter de 7,5 % entre 2012 et 2013 (5).

Ces tendances sont un reflet du vieillissement de la population mondiale (6), de l'amélioration des soins de santé permettant un prolongement de l'espérance de vie et de l'occurrence des maladies articulaires dégénératives (l'ostéoarthrose) associée. En effet, l'âge est un facteur de risque important pour le développement de l'arthrose (7) et selon les estimations des Nations Unies (6), le pourcentage de personnes de 60 ans et plus aura presque doublé en 2030, s'élevant à 1,4 milliard de personnes sur la Terre. L'ostéoarthrose est citée comme étant la maladie articulaire la plus fréquente aux États-Unis (8).

L'arthrose se développe par une interaction complexe entre le vieillissement des tissus et des capacités à réparer le dommage accumulé au niveau de l'articulation, l'inflammation chronique et la dégénérescence articulaire chronique (9). Cette combinaison amène une perte du cartilage au niveau des surfaces articulaires et provoque le contact direct au niveau osseux. Selon certaines études, l'arthrose visible à la radiographie simple est présente chez presque 20 % des personnes de 45 ans et plus et même jusqu'à 1 personne sur 3 chez les 60 ans et plus (10).

1.1.2 Remplacement total de la hanche

L'indication principale du remplacement total de la hanche est le soulagement de la douleur articulaire lié à la dégénérescence articulaire non contrôlée par des traitements conservateurs. Considérant les risques reliés à toute forme d'intervention chirurgicale, l'opération est proposée lorsque le patient a épuisé les avenues non invasives et qu'il présente des douleurs limitant son autonomie fonctionnelle.

L'articulation prothétique de la hanche est composée de la partie acétabulaire et de la partie fémorale (figure 2). La surface de contact au niveau de l'articulation est souvent composée de métal, de polyéthylène et/ou de céramique (11). La méthode la plus répandue pour fixer les

implants sur les interfaces osseuses est l'utilisation de vis ou par pression (méthode non cimentée) (1). L'utilisation de ciment osseux est parfois considérée selon le choix du matériel et de la procédure de fixation.

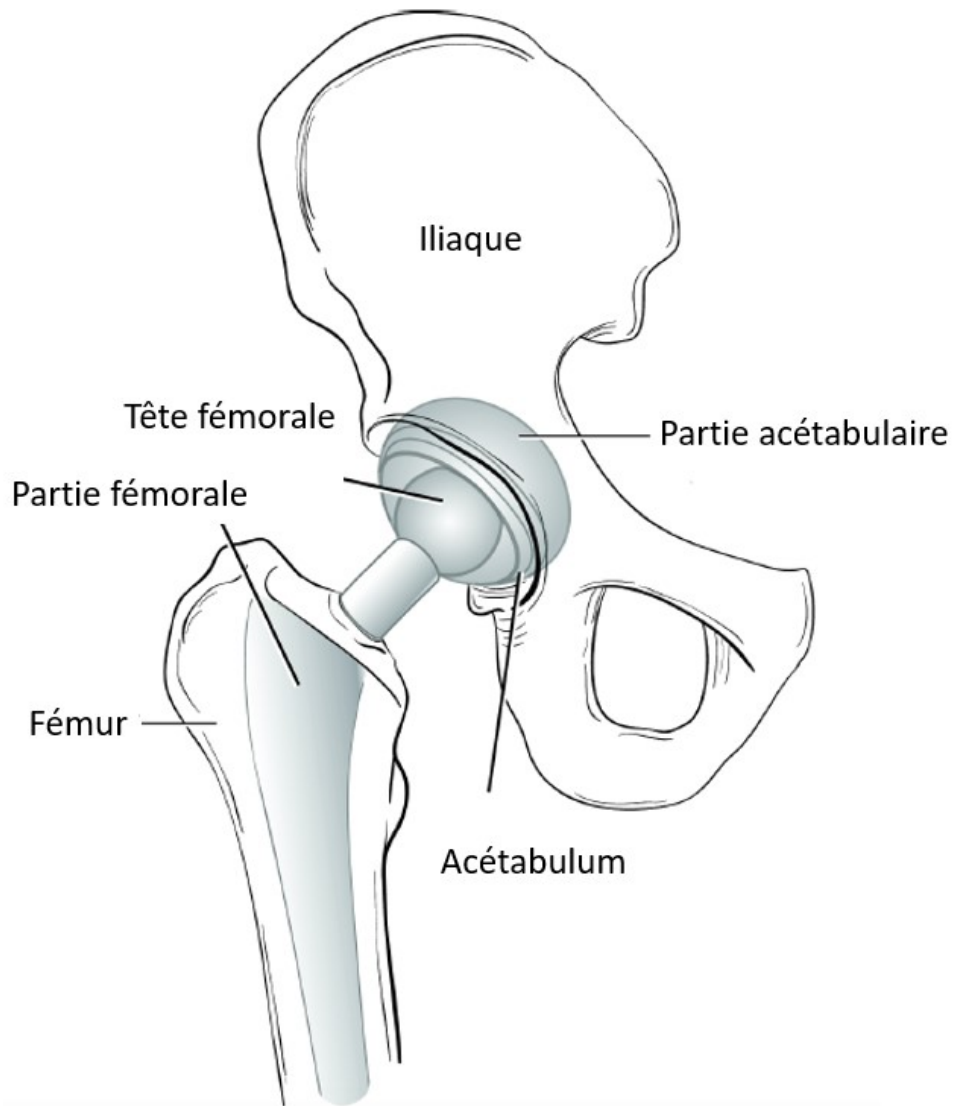


Figure 2. Prothèse total de la hanche

Le remplacement total de la hanche consiste à enlever chirurgicalement en totalité l'articulation atteinte et le remplacer par des implants. Adapté de (2) avec permission. Traduction libre.

1.1.3 Remplacement total du genou

Les surfaces articulaires tibiale et fémorale sont remplacées par un implant de métal et de polyéthylène (11). L'indication primaire de cette chirurgie est le soulagement de la douleur sévère causée par une maladie articulaire avec ou sans difformité (12). Au Canada, plus de femmes (61,6 %) que d'hommes (38,4 %) ont eu besoin de cette chirurgie en 2014-2015 et les patients de plus de 55 ans représentaient 91,9 % du nombre total de patients opérés (1).

1.1.4 L'arthroplastie de hanche et de genou des personnes âgées

En général, autant la chirurgie de remplacement de la hanche que celle de remplacement du genou ont un taux de mortalité chirurgicale extrêmement faible. Dans une étude récente utilisant la base de données du *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP), le taux de mortalité des centres canadiens à 30 jours après l'opération était de 0,1 % pour l'arthroplastie du genou et de 0,2 % pour l'arthroplastie de la hanche (13). Les données au niveau international sont similaires. Une étude scandinave sur 13 775 patients a rapporté un taux de mortalité postopératoire à 90 jours de 0,3 % pour les deux procédures combinées (14). Aux États-Unis, une étude basée sur les données de Medicare a démontré un taux de mortalité semblable à 90

jours de 0,26 % pour les remplacements de hanche et de 0,20 % pour les remplacements de genou (15). Tout ceci en tenant compte que l'âge moyen des personnes ayant subi l'opération est autour de 65 ans. (16).

Compte tenu de la grande prévalence des personnes âgées qui subissent et subiront des remplacements articulaires, plusieurs se sont intéressés à l'effet de l'âge sur les issues cliniques postopératoires. Fang et ses collègues ont démontré que les octogénaires avaient un plus long séjour postopératoire hospitalier moyen (3,7 jours vs 2,6 jours pour les patients de 50 ans et moins) et moins de retour à domicile avec autonomie maintenue (36,7 % vs 97,0 %) après une chirurgie électorale (17). De façon similaire, une étude observationnelle montrait que comparés aux personnes de moins de 80 ans, les nonagénaires avaient un plus grand taux de mortalité postopératoire à 1 an (5,5 % vs 0,8 %, $p < 0,001$) et de réadmission à l'hôpital dans les 30 jours suivant le congé (8,3 % vs 3,4 %, $p < 0,001$) (18). Ceci corrobore les données canadiennes. Dans une étude unicentrique en Ontario, un âge de 75 ans et plus était un important prédicteur d'un séjour hospitalier prolongé défini comme étant 5 jours et plus (rapport de cotes [odds ratio (OR)] : 4,1 ; intervalle de confiance [IC] : 2.9-5.7 ; $p = 0.001$) (19).

1.1.5 Prédicteurs des issues postopératoires

L'âge n'est pas le seul facteur en jeu. Tout d'abord, la présence de comorbidités préexistantes affecte de façon significative la récupération après une chirurgie orthopédique. Dans une étude australienne, les scores de comorbidités Charlson et Elixhauser prédisaient mieux la mortalité à 90 jours et à 1 an que l'âge chronologique seul (20). De façon plus spécifique, la présence d'un cancer métastatique était la pathologie ayant le plus d'impact sur la survie du patient (OR mortalité à 90 jours = 21.9). D'autres pathologies telles que les maladies cardiovasculaires et la

présence de diabète ont aussi été associées avec une augmentation de la mortalité postopératoire et de la durée de séjour hospitalier dans plusieurs études (21, 22). Autre que les comorbidités, l'état fonctionnel préopératoire ainsi que la présence d'anémie préopératoire sont deux autres facteurs fréquemment cités (22, 23). Dans les deux cas, ceux-ci témoignent de la présence de pathologies sous-jacentes qui ont pour conséquences la baisse de l'hémoglobine sanguine et l'apparition de difficulté à accomplir les tâches importantes de la vie quotidienne. Ces pathologies peuvent être des précurseurs du développement de la fragilité.

Ceci a amené au développement du concept de la fragilité physique ou *physical frailty* en anglais pour décrire un état de santé englobant les atteintes fonctionnelles et les états de maladies chroniques (24). À noter, pour le reste du document, nous traiterons uniquement de la fragilité physique et les termes fragilité et fragilité physique seront utilisés de façon interchangeable. Ceci est pour différencier des concepts de fragilité psychologique ou sociale (*psychological frailty, social frailty*) qui sont apparus dans la littérature médicale depuis les dernières années (25, 26).

1.2 La fragilité

1.2.1 Le concept de la fragilité de la personne âgée

Le concept de la fragilité est apparu dans le langage des gériatres depuis la fin des années 70 et le début des années 80. L'une des premières définitions vient du gouvernement américain. Dans le rapport publié par *The Federal Council on the Aging* en 1978 (24), la fragilité était définie comme un sous-groupe de la population habituellement âgée de 75 ans et plus, affecté par plusieurs problèmes de santé et ayant recours aux services de l'État pour le maintien à domicile. Depuis ce temps, notre compréhension et notre définition de la fragilité ont changé énormément.

Dans une revue de la littérature récente, plus d'une dizaine de définitions conceptuelles différentes sont présentement en usage dans le domaine médical (27). De façon similaire, une autre revue systématique ciblant spécifiquement la population de chirurgie cardiaque a recensé 9 instruments de mesure de fragilité différents (28). Certains points en commun existent à travers ces définitions. Deux principes fondamentaux semblent sous-tendre le cadre conceptuel de base : la perte de réserve physiologique (29, 30) et la vulnérabilité (31, 32).

1.2.2 Le concept de la réserve physiologique

Dans la plupart de nos organes, il est facile de concevoir une certaine redondance au niveau de l'unité fonctionnelle permettant d'accomplir le travail physiologique quotidien. Nous pouvons vivre avec un seul rein, un seul poumon et même après avoir donné une partie de notre foie. Ceci montre que le nombre unitaire de néphron au niveau rénal, d'alvéole au niveau pulmonaire et d'hépatocyte au niveau hépatique dépasse largement le nombre minimal requis pour la survie. Avec le vieillissement normal, il y a une perte graduelle des unités fonctionnelles à travers tous nos organes (33, 34). Ce déclin débute au niveau cellulaire à cause de l'accumulation des dommages sur le matériel génétique (35). Il se poursuit par une augmentation de la mort cellulaire sous forme d'apoptose et culmine par la diminution de la taille et masse de chaque organe. Ceci en conséquence affecte la capacité de l'organe à accomplir son travail, rend plus difficile le maintien de l'homéostasie corporelle et représente la perte de la réserve de chaque système. Il est important de noter que la réserve physiologique globale du corps en entier est plus que la simple sommation de la réserve de chaque organe. Dans le corps humain, le maintien de l'homéostasie corporelle globale est un processus complexe et dynamique qui dépend de la communication et de l'interdépendance des cellules et des organes entre eux (36).

1.2.3 Le concept de la vulnérabilité

Basé sur les études initiales en science environnementale, Schoeder explique la vulnérabilité comme l'interaction entre l'exposition de l'individu à un ou des stressseurs (habituellement néfaste) et ses mécanismes de soutien (figure 3) (37). Ces facteurs varient d'un individu à l'autre et en retour affecte l'état de santé de la personne. Avec la perte de réserve physiologique, un stressseur (une maladie aiguë) de plus faible intensité pourrait être suffisant pour entraîner une perte d'autonomie ou même la mort chez une personne prédisposée. Cette définition de la vulnérabilité considère le patient dans son ensemble biopsychosocial. Autant les stressseurs que les mécanismes de soutien peuvent être de l'ordre social, psychologique ou physique. La pauvreté, le support familial et l'éducation sont des facteurs non physiques (38), mais tous importants dans le développement de la fragilité.

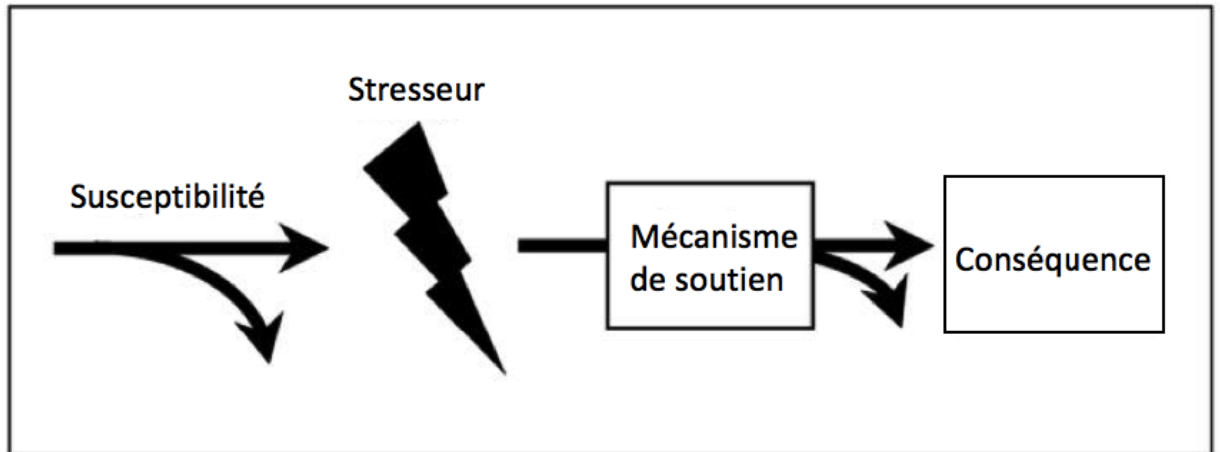


Figure 3. Schématisation de la vulnérabilité

Une personne avec une certaine prédisposition (pauvreté) subit un stresser nouveau (perte d'emploi). Sans mécanisme de soutien (support familial), cette personne peut subir des conséquences néfastes (perte de son domicile). Adapté de (40) avec permission. Traduction libre.

En résumé, la perte de réserve physiologique et la vulnérabilité en soi nous prédisposent aux maladies et à des complications telles que la mortalité, la perte d'autonomie, le déclin cognitif, etc. D'un point de vue physiopathologique, le développement de cette fragilité est intrinsèquement relié au vieillissement et à l'acquisition de comorbidités.

1.3 Physiopathologie de la fragilité

1.3.1 Le vieillissement

La communauté scientifique s'entend pour définir le vieillissement comme une dégénérescence progressive du corps avec le passage du temps (39). Les mécanismes causant ce changement sont nombreux (38, 42). L'usure au niveau cellulaire, l'accumulation des radicaux libres et la déplétion des antioxydants ne sont que quelques exemples. En ce sens, le vieillissement

prédispose à la fragilité. En effet, dans un papier publié par Romero-Ortuno et al. (40), une corrélation significative a été démontrée entre les différents scores de fragilité et l'âge. De façon simpliste, la prévalence de la fragilité augmente avec la moyenne d'âge de la population étudiée. À cause des mécanismes ci-haut, le fait de vieillir engendre cette perte de réserve physiologique et contribue à l'apparition de la vulnérabilité. Par contre, le vieillissement n'entraîne pas toujours la fragilité (41). Il est possible de rester en bonne santé et autonome à un âge très avancé. Il est aussi possible de devenir fragile bien avant l'âge de 65 ans par exemple. Dans une étude chez plus de 1000 patients atteints du VIH avec un âge médian de 49 ans, la prévalence de la fragilité était de 12,3 % (42). Des facteurs comme la charge virale (OR : 2,37 ; IC : 1.62-3.48) et la présence de comorbidités (OR : 2,06 ; IC : 1.24-2.21) étaient plus fortement associées avec la fragilité que l'âge par année (OR : 1,05 ; IC : 1.03-1.07). De façon similaire, une étude de dépistage de la fragilité dans la population de soins intensifs a décidé d'inclure des patients à partir de 50 ans et plus (43). Nous pouvons conclure que l'âge n'est pas le seul facteur en jeu dans le développement de la fragilité.

1.3.2 Les comorbidités, l'inflammation chronique et la sarcopénie

Le concept de comorbidité fait référence à la présence de plus d'une maladie ou d'un problème de santé chez un sujet donné (44). D'un point de vue épidémiologique, plusieurs pathologies (hypertension artérielle, diabète, maladies cardiaques, arthrites inflammatoires, etc.) sont fortement associées avec la présence d'un état de fragilité (45). Ces maladies chroniques ont un effet délétère sur les organes et la dysfonction d'organes qui en résulte contribue à la vulnérabilité et à la perte de réserve physiologique initiée par le vieillissement. En plus, plusieurs

maladies chroniques provoquent un état d'inflammation constante dans le système corporel par activation du système immunitaire (46, 47). En plus de contribuer à la progression de la pathologie initiale, l'inflammation chronique provoque plusieurs changements en lien avec le vieillissement, dont la perte de masse musculaire et l'ostéoporose (48, 49). Cette perte de masse musculaire (ou sarcopénie) est un concept fortement associé avec la fragilité (50), même s'il semble avoir de l'incertitude sur la direction du lien causal entre les deux (51). De plus, le vieillissement normal cause une sénescence du système immunitaire qui résulte à un processus inflammatoire plus intense et prolongé par rapport à la normale (52). Ceci crée un effet synergique qui potentialise le développement de la fragilité. Plusieurs études ont démontré une forte association entre la présence de marqueurs inflammatoires sanguins et un état fragile chez différentes populations (53, 54). Ce processus a été nommé *inflammaging* et ajoute grandement à notre compréhension de la physiopathologie de la fragilité.

1.3.3 L'état nutritionnel et les facteurs socioéconomiques

Nous avons tissé des liens entre plusieurs facteurs clés ci-haut. Par contre, ils sont loin d'être les seuls impliqués. Plusieurs autres concepts y sont associés en tant qu'effets contributeurs ou aggravants ou encore comme une conséquence de l'état de fragilité (figure 4) (55, 56). La dénutrition, la polypharmacie, les troubles cognitifs, les problèmes visuels et auditifs ne sont que quelques exemples et sont parfois directement intégrés dans certains instruments de mesure (57, 58).

La dénutrition a une importance particulière dans l'apparition de la fragilité (59). Les macronutriments (glucides, protéines et lipides) ainsi que les vitamines et minéraux sont les matériaux de bases servant à construire le corps humain et à maintenir le bon fonctionnement

de chaque organe. La dénutrition chronique provoque d'importants changements dont la diminution du métabolisme corporelle, la perte de masse musculaire, les changements au niveau du système endocrinien, la dysfonction du système immunitaire, etc (60). Comme nous le verrons plus tard, la baisse énergétique est un des critères du modèle de fragilité de Fried. Aussi, nous avons déjà mentionné le rôle de la dysfonction immunitaire et de la sarcopénie. De plus, une association entre le taux de cortisol et de vitamine D et la fragilité a été démontrée dans les dernières années (61, 62).

Finalement, le niveau socioéconomique d'une famille affecte directement la qualité de la nourriture et des aliments que celui-ci peut se permettre d'acheter. Il aura aussi un impact sur l'accès aux soins de la santé et à l'éducation. Une étude américaine a montré qu'un faible niveau d'éducation et/ou faire partie du groupe de la population avec le revenu le plus bas était associé à un risque augmenté de développer la fragilité, peu importe le groupe ethnique (63). De plus, la disparité socioéconomique affecte même l'effet de la fragilité sur la mortalité. Dans une étude chinoise sur des personnes âgées vivant en communauté, l'augmentation de mortalité chez les patients fragiles par rapport aux patients robustes était visible seulement chez les patients de haut statut socioéconomique (64).

Tout ceci démontre bien la complexité du concept de fragilité qui implique bien plus que juste des processus physiologiques. Cette complexité est reflétée par le grand nombre d'outils existant servant au dépistage de cette dernière.

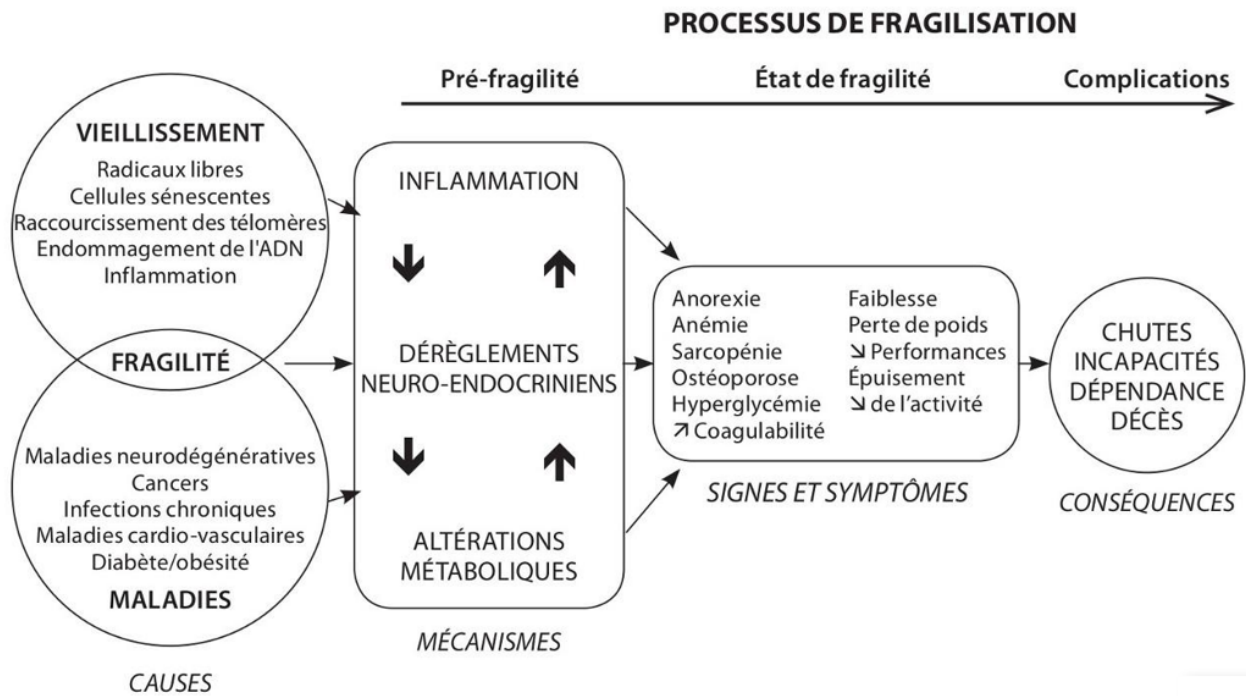


Figure 4. Processus de la fragilisation

La fragilité se développe par l'interrelation entre le vieillissement et la présence de maladies. Ceci modifie le système corporel par de l'inflammation chronique entre autre provoque des signes et symptômes visible en clinique. Finalement la résultante est une détérioration de l'état de santé et la survenue de conséquences néfastes. Adapté de (59) avec permission. Traduction libre.

1.4 Opérationnalisation et instrument de mesure de la fragilité

Pour pouvoir utiliser le concept théorique de la fragilité, il faut l'instrumentaliser et l'opérationnaliser dans le monde réel. Ce processus est le domaine principal de la recherche sur les théories de la mesure (65). Habituellement, le concept en question est mesuré par des questionnaires et des échelles de mesure. Selon la façon dont ces échelles sont construites et la population utilisée, la fiabilité, la validité et même la forme de l'échelle peuvent différer. Tel que mentionné précédemment, plusieurs échelles de mesure de fragilité existent déjà dans la

littérature. Il serait impossible de revoir toutes les différentes échelles de mesure existantes (66). Nous allons donc nous attarder aux plus importantes tant au niveau clinique que d'un point de vue intellectuel.

1.4.1 Le modèle de Rockwood

Le Dr Kenneth Rockwood est un expert du domaine. Il a développé son modèle basé sur des fondements mathématiques : la sommation des déficits chez un individu donné créera à long terme l'état de fragilité et l'accumulation de ces déficits est un processus stochastique (aléatoire) (67). Le premier principe vient de l'idée qu'une personne avec plus de problèmes de santé qu'un autre est plus vulnérable à l'apparition de conséquences néfastes. Ces déficits peuvent être des pathologies précises (comorbidités), des anomalies d'examen paracliniques, des plaintes subjectives du patient ou encore des atteintes de l'autonomie (29). Ils doivent respecter certains critères de sélections : être en lien avec le vieillissement, acquis avec le temps et être associés avec un certain degré de mauvais pronostic (32). Par exemple, l'hypertension artérielle est une maladie qui touche plus fréquemment les personnes âgées. C'est aussi une maladie acquise durant la vie du patient et un facteur clair dans le développement des maladies cardiovasculaires et augmente la mortalité globale de l'individu. Elle répond très bien aux critères d'un déficit. Par contre, la couleur des cheveux ne pourrait pas être incluse. C'est un trait inné qui n'a pas de répercussion sur l'état de santé du patient. Les déficits du patient sont opposés par les mécanismes de compensations. La redondance cellulaire des organes est un facteur protecteur tout comme le réseau social. La fragilité représente cet équilibre entre déficits et acquis. Plus le balancier penche vers les déficits, plus une personne devient fragile.

Le deuxième principe prend ses racines dans la théorie mathématique de la probabilité. Sans entrer en détail dans cette théorie complexe, retenons simplement qu'un processus stochastique évolue de façon aléatoire dans le temps (68). Si nous reprenons l'exemple de l'hypertension artérielle, le développement de cette maladie est un processus complexe qui met en lien les prédispositions génétiques, les facteurs environnementaux, la présence d'autres maladies chroniques, etc. Même des frères jumeaux ayant grandi dans le même environnement ne développeront pas nécessairement tous les deux la maladie en même temps. De la même façon, l'apparition des déficits est aussi un phénomène complexe avec une partie aléatoire hors de notre contrôle. Les déficits apparaissent dans le temps sans que nous puissions le prédire avec précision.

Dr Rockwood a développé son modèle avec la base de données de l'étude de cohorte *Canadian Study of Health and Aging* (69). Des informations ont été recueillies sur plus de 10 000 Canadiens et Canadiennes de 65 ans et plus vivant à la maison ou en résidence. 2 914 patients ont été inclus dans la cohorte finale. Un total de 38 items binaires a été tiré de la base de données pour créer une liste de déficits (70). Les items sont chacun sur un pointage de 0 ou 1. La sommation du score de chaque item divisé par le nombre total d'items donne l'index de fragilité. Il est intéressant de noter que cet index n'est pas dichotomique et représente un continuum dans la fragilité du patient (allant de 0 à 1). Par souci de simplification, un rapport de 0,25 est souvent utilisé dans la littérature comme point de transition pour parler d'un état de fragilité (71). L'avantage de l'index de fragilité est que les items choisis ne sont pas absolus. En effet, si les critères de sélection sont respectés, les items peuvent différer d'une base de données à l'autre (72). De plus, puisque la majorité des déficits sont interdépendants l'un de l'autre, les propriétés de l'index de fragilité dépendent surtout du nombre d'items finaux dans le modèle et non de la

nature de chaque item. En ce sens, les items ont tous le même poids dans le modèle et ils valent tous 1 point si présent. Dans les études initiales de Rockwood, un nombre minimal de 20 items semblait être nécessaire pour générer un index de fragilité valide (69).

Ce modèle de fragilité est un bon prédicteur de la mortalité et de l'institutionnalisation chez les personnes âgées (69, 73). En fait, l'index de fragilité était un meilleur prédicteur du temps au décès que l'âge chronologique dans la cohorte initiale (70). Très utiles pour des analyses rétrospectives sur des bases de données existantes, certains ont trouvé l'index de fragilité difficile à appliquer en clinique par le grand nombre d'items. En réponse à ces commentaires, Rockwood a développé une échelle visuelle de la fragilité basée sur son index initial. L'échelle de fragilité clinique (*Clinical Frailty Scale*) se base beaucoup plus sur le jugement du clinicien et classifie le patient sur une échelle de 1 à 7 (robuste à sévèrement fragile) (figure 5) (74). La corrélation entre l'échelle de fragilité clinique et l'index de fragilité était excellente dans la cohorte initiale (coefficient de Pearson = 0,80, $p < 0,01$) (71). Depuis sa création, ce modèle de Rockwood a été repris et réutilisé dans plusieurs contextes cliniques différents avec succès (43, 75). Pour simplifier l'usage et le rendre comparable à d'autres échelles, un score de 1 à 3 est considéré comme robuste (non fragile), un score de 4 comme préfragile et un score de 5 et plus comme fragile.








	<p>Très en forme (catégorie 1)</p> <p><input type="checkbox"/> Robuste, actif, énergique et motivé. Ces personnes font ordinairement de l'exercice de manière régulière et sont très en forme pour leur âge.</p>
	<p>En forme (catégorie 2). Sans symptômes de maladie active, mais moins en forme que ceux de la catégorie 1. Font de l'exercice assez souvent ou sont très actifs occasionnellement, ex. selon la saison.</p> <p>Les personnes âgées «<i>en forme</i>» partagent la plupart des caractéristiques de ceux de la catégorie 1 sauf pour l'exercice régulier et vigoureux. Comme eux, certains peuvent se plaindre de symptômes de mémoire, mais sans déficits objectifs.</p>
	<p>Plus ou moins en forme (catégorie 3). Problèmes médicaux bien contrôlés, mais ces personnes ne sont pas actives régulièrement au-delà de la marche de routine.</p> <p><input type="checkbox"/> Ceux avec des problèmes médicaux traités qui font de l'exercice sont classés dans les catégories 1 et 2.</p>
	<p>Vulnérable (catégorie 4). Ne dépendent pas des autres pour une aide quotidienne, mais leurs symptômes limitent souvent leurs activités. Ils se plaignent souvent d'être "au ralenti" et/ou de se sentir fatigué durant la journée. La plupart des personnes de cette catégorie considèrent leur niveau de santé comme seulement «correcte».</p> <p>Des problèmes de mémoire, si présents, peuvent commencer à affecter leurs fonctions (ex. devoir consulter des recettes familiales, égarer des documents) mais ne rencontre habituellement pas les critères de démence. Les familles notent souvent un certain repli sur soi – ex. a besoin d'encouragement pour aller à des activités sociales.</p>
	<p>Légèrement fragile (catégorie 5). Fait preuve d'un ralentissement plus prononcé et une aide est nécessaire pour les activités plus «difficiles» de la vie quotidienne (budget, transport, gros travaux ménagers, médicaments). Les personnes qui sont légèrement fragiles peuvent avoir de la difficulté à magasiner ou à marcher dehors seules, à préparer des repas ou à effectuer des travaux ménagers. Souvent, ils sont atteints de plusieurs maladies et prennent plusieurs médicaments.</p> <p><input type="checkbox"/> Cette catégorie inclue les personnes avec une démence légère. Leurs symptômes courants inclus oublier des détails d'événements récents, même s'ils se rappellent de l'événement en soi, poser les mêmes questions ou raconter la même histoire plusieurs fois par jour ainsi qu'un isolement social.</p>
	<p>Modérément fragile (catégorie 6). Besoin d'aide pour toutes les tâches extérieures et pour tenir la maison. À l'intérieur, ils ont souvent des difficultés pour monter les escaliers et ont besoin d'aide pour prendre un bain, ainsi que d'une assistance minimale (ex. surveillance) pour s'habiller.</p> <p><input type="checkbox"/> Si la dépendance est causée par un problème de mémoire, c'est souvent la mémoire récente qui est très affectée même s'il se rappelle apparemment très bien des événements de leur vie survenus dans le passé.</p>
	<p>Sévèrement fragile (catégorie 7).</p> <p><input type="checkbox"/> Complètement dépendant des autres, pour la plupart ou toutes les activités quotidiennes, comme s'habiller, se nourrir.</p>

Figure 5. L'échelle de fragilité clinique

Échelle visuelle stratifiant les patients de 1 à 7, du robuste au sévèrement fragile. Chaque palier possède un descriptif du niveau de robustesse ou fragilité. Adapté de (77) avec permission. Traduction libre.

1.4.2 Le modèle de Fried

Presque paru en même temps que le papier initial de Rockwood, Dr Linda P. Fried développe un modèle de fragilité totalement différent basé sur une approche phénotypique (76). En effet, au fur et à mesure qu'une personne vieillit, la présence de comorbidités perd de sa capacité à prédire la mortalité aux dépens de l'apparition de la perte d'autonomie (77) et cette perte d'autonomie n'est que l'expression des problèmes de santé du patient (78). Un élément charnier dans ce déclin est le développement de la sarcopénie, qui est un des états observables de la fragilité (75). Cette sarcopénie est la résultante de plusieurs facteurs concomitants, dont la dénutrition, l'inflammation chronique, la sédentarité, etc., et se mesure habituellement par la perte de masse musculaire et de la force musculaire (79). Fried s'est intéressé aux manifestations cliniques de la sarcopénie.

Le bien-fondé d'un modèle phénotypique avait déjà été prouvé dans une étude publiée par Chin et ses collègues où l'inactivité et la perte de poids définissaient un sous-groupe de personnes âgées vivant en communauté à haut risque d'institutionnalisation (80). En utilisant la cohorte de l'étude *Cardiovascular Health Study* qui comprenait un total de 5 137 Américains et Américaines de 65 ans et plus, Linda Fried a décrit 5 manifestations observables en lien avec la sarcopénie qui définissait la fragilité (la perte de poids involontaire, l'épuisement, la diminution de la force de préhension, la diminution de la vitesse de marche, la diminution du niveau d'activité physique) (tableau 1) (76). Ce modèle de fragilité prédisait la mortalité à 3 ans, le risque de chute et la perte d'autonomie (73). De plus, le chevauchement entre la fragilité, la présence de comorbidité et la perte d'autonomie dans la cohorte initiale n'était que de 21,5 %. Ceci montre bien la distinction entre les 3 concepts et que la fragilité identifie bel et bien un

sous-groupe distinct. Ce modèle syndromique de la fragilité a été par la suite revalidé avec succès dans la cohorte de *Women's Health and Aging Study* (81).

Tableau 1. Opérationnalisation du modèle phénotypique de la fragilité

Mesures	Critères
Perte de poids involontaire	> 10 lb durant l'année précédente
Force de préhension	Dans les 20 % les plus faibles (selon l'âge et l'indice de masse corporelle)
Épuisement	Subjectif, rapporté par le patient
Vitesse de marche	Sur une distance de 15 mètres, dans les 20 % les plus lents (selon l'âge et la grandeur)
Niveau d'activité physique	En kilocalorie/semaine, dans les 20 % les plus faibles <ul style="list-style-type: none"> - Homme : < 383 kilocalories/sem. - Femme : < 270 kilocalories/sem.
Fragilité : ≥ 3 critères présents ; préfragilité : 1 – 2 critères présents	

Adapté de (79). Traduction libre.

Contrairement au modèle de Rockwood, il serait difficile d'appliquer le modèle phénotypique dans une base de données préexistante si celle-ci ne contient pas déjà tous les éléments de l'échelle. La force de préhension doit être mesurée par l'intermédiaire d'un dynamomètre selon un format standardisé (82) et la vitesse de marche requiert qu'on fasse marcher le patient dans un endroit avec une distance minimale continue de 15 mètres. Finalement, le niveau d'activité physique est déterminé par la complétion du questionnaire *Minnesota Leisure Time Activities*, qui comporte un total de 20 activités physiques (83). Fried a même validé un questionnaire allégé de 6 activités au lieu des 20 items initiaux pour rendre l'utilisation de l'outil plus pratique (84).

De plus, certains se sont questionnés sur l'équivalence des items et de leur importance dans le diagnostic et le développement de la fragilité. Toujours avec une cohorte de femmes des États-

Unis (78), Fried a démontré que certains items apparaissaient de façon plus précoce que les autres. En effet, avec un suivi total de 7,5 ans dans cette cohorte, la diminution de la force de préhension était le critère le plus fréquemment rencontré lors de l'évaluation initiale. Elle précédait l'épuisement et la perte de poids involontaire. De plus, celles qui avaient déjà une perte de poids ou de l'épuisement lors de la première évaluation développaient la fragilité de façon plus précoce que les autres. Ceci n'affectait pas la validité globale du score lui-même et est une piste intéressante sur la relation de chaque item avec les autres et la physiopathologie de la sarcopénie.

Dans une perspective d'applicabilité à l'échelle populationnelle et surtout par les professionnels de la santé de première ligne, la complexité opérationnelle du modèle de Fried peut représenter un obstacle non négligeable. Ceci étant dit, le modèle phénotypique a été repris et appliqué dans plusieurs contextes dont en périopératoire (85). De plus, l'approche de Rockwood et de Fried semblent être conceptuellement très différents l'un de l'autre. Si l'on se rapporte à la figure 4. De ce manuscrit, l'index de fragilité semble se situer surtout dans la partie gauche et mesure les causes de la fragilité, tandis que le modèle phénotypique s'intéresse aux signes et symptômes visibles (partie droite de la figure). En voulant réconcilier les deux approches et tenter d'arriver à un consensus sur le sujet, un panel d'expert sur la fragilité a été convoqué au sein de l'*International Academy of Nutrition and Aging (I.A.N.A)* pour mieux comprendre, définir et mesurer le concept de la fragilité (86). Dans le rapport qu'ils ont publié, ils concluent que pour le moment aucune définition universelle de la fragilité ne peut être retenue. De plus, ils reconnaissent l'importance de faciliter le dépistage de la fragilité par des scores simples à appliquer en clinique. La solution a été de proposer un nouvel outil de dépistage appelé l'échelle FRAIL. Cet outil a été par la suite endossé par 6 grandes sociétés internationales, européennes

et américaines de gériatrie comme étant un des outils simples et disponibles de dépistage rapide de la fragilité (87).

L'échelle FRAIL reprend plusieurs des principes avancés par Fried, mais sous forme de réponses subjectives de la part du patient (Tableau 2). Il y a aussi l'ajout d'un critère de comorbidités semblable au modèle de Rockwood. L'échelle FRAIL a déjà fait ses preuves comme un outil valide et prédictif (88, 89, 90). Par contre, aucune étude à notre connaissance a comparé le modèle de Rockwood, de Fried et l'échelle FRAIL ensemble.

Tableau 2. L'échelle FRAIL.

<p>L'épuisement : combien de fois dans les 4 dernières semaines êtes-vous senti fatigué ? 1. Tout le temps, 2. Très souvent, 3. Parfois, 4. Rarement, 5. Jamais Réponse 1 ou 2 = 1 point, réponse 3 à 5 = 0 point</p>
<p>L'endurance : par vous-même, sans aide, avez-vous de la difficulté à marcher 10 pas sans vous arrêter ? 1 = OUI, 0 = NON</p>
<p>La marche : par vous-même, sans aide avez-vous de la difficulté à marcher plusieurs centaines de mètres ? 1 = OUI, 0 = NON</p>
<p>Les comorbidités : est-ce qu'un docteur vous a déjà dit que vous aviez ces maladies ci-dessous : Hypertension, diabète, cancer, maladie pulmonaire chronique, crise cardiaque, insuffisance cardiaque, angine, asthme, arthrite, accident vasculaire cérébral, maladie rénale. 1 = OUI, 0 = NON 0 à 4 comorbidités = 0 point, 5 à 11 comorbidités = 1 point</p>
<p>La perte de poids : quel est votre point avec vos vêtements et souliers (présentement) ? Quel était votre point sans vos vêtements et souliers (il y a 1 an) ? Pourcentage de changement de poids = poids ancien – poids actuel/poids ancien * 100 Changement ≥ 5 % = 1 point, changement < 5 % = 0 point</p>
<p>Score total de 0 = robuste, 1 – 2 = préfragile, 3 – 5 = fragile</p>

Adapté de (89) avec permission. Traduction libre.

1.5 L'utilité de la fragilité dans la population chirurgicale

Il y a un intérêt croissant pour comprendre les implications de la fragilité dans la population chirurgicale. Tout d'abord, la fragilité est un outil intéressant de prédiction des issues cliniques malgré le nombre important d'instruments de mesure de la fragilité (85). En se basant sur le modèle de Fried, Makary a évalué prospectivement des patients de 65 ans et plus admis pour une chirurgie élective (91). Sur une cohorte de 594 patients, 10,4 % d'entre eux ont été catégorisé fragile et 31,3 % dans un état de préfragilité. Même après ajustement pour les autres facteurs (âges, comorbidité, l'autonomie, etc.), les patients fragiles présentaient un risque plus élevé de complications postopératoires (OR=2.54), de séjour hospitalier prolongé (OR=1.69) et de perte d'autonomie (OR=20.48). Des données similaires existent pour la chirurgie cardiaque et la chirurgie vasculaire, mais avec d'autres échelles (92, 93).

L'identification de personnes à risque est d'autant plus intéressante si des actions concrètes peuvent être réalisées pour améliorer le pronostic ou du moins mitiger les conséquences néfastes. Être en mesure d'identifier un sous-groupe de patient à haut risque de morbidité et mortalité postopératoire avant même que la procédure chirurgicale soit effectuée nous donne une fenêtre d'opportunité précieuse pour agir précocement. En identifiant les patients fragiles, nous pourrions réévaluer l'indication chirurgicale les bénéfices et conséquences possibles de la chirurgie. La fragilité pourrait aider à discuter des attentes du patient avec l'équipe médicale et chirurgicale. Outre les capacités pronostiques, l'application de score de fragilité dans un contexte préopératoire pourrait aussi être extrêmement utile au point de vue de l'allocation des ressources.

La fragilité aiderait aussi à mettre en place des mesures préemptives contre les complications postopératoires potentielles. En effet, une revue systématique de la littérature, rapporte que des

interventions du type physiothérapie effectuées en préopératoire de remplacement articulaire peuvent améliorer la douleur et l'amplitude de mouvement postopératoires (91) (94). Par contre, les issues importantes (la mortalité, la durée de séjour-intra hospitalier, le retour à domicile, etc.) restaient inchangées. Il faut comprendre que dans ces études, la physiothérapie était administrée de façon systématique chez tous les patients inclus dans le groupe intervention, et la fragilité n'était pas utilisée pour cibler des personnes plus vulnérables. De plus, la quantité et le type d'exercice variaient d'une étude à l'autre. La fragilité pourrait servir de dépistage et identifier les patients pouvant bénéficier de ce genre de prise en charge. Cela aurait comme effet de diminuer les coûts de soins et cibler un sous-groupe de patient chez qui l'on peut s'attendre à une amélioration des issues néfastes. De plus, avec l'avènement de la chirurgie ambulatoire et des protocoles servant à optimiser la prise en charge du patient pour un retour à domicile rapide, un indicateur de fragilité pourrait aider à prédire la trajectoire de soins du patient. Il serait alors possible d'identifier ceux ayant besoin d'intervention préopératoire (les patients fragiles ou en devenir), ceux pour qui il serait réaliste de subir une chirurgie dans un contexte de chirurgie d'un jour et ceux chez qui l'intervention la plus utile serait d'activer précocement l'équipe multidisciplinaire pour planifier d'emblée un transfert en centre de réadaptation ou d'hébergement de soins de longue durée. Finalement, même pour l'équipe anesthésique, la fragilité pourrait permettre de cibler certaines approches peropératoires (restriction liquidienne, chirurgie sans anesthésie générale, utilisation d'épidurale en postopératoire, etc.).

1,6 Comparaison des outils de mesure de la fragilité

Compte tenu du grand nombre d'outils existant de mesure de la fragilité, il peut être difficile de choisir l'instrument adapté à la population étudiée. Une revue systématique récente par Buiges

et al. sur le sujet a dénombré plus de 10 échelles différentes utilisées dans la littérature périopératoire (85). Les deux plus fréquemment cités étaient le modèle de Fried et le modèle de Rockwood (l'Index de fragilité). De plus, la définition de la fragilité utilisée et les mots clés choisis ont peut-être eu effet de sous-estimer le nombre d'études. Pour cette raison, notre équipe de recherche est entrain de compléter une revue systématique rigoureuse sur le sujet.

Néanmoins, la revue de Buigues a démontré que la moyenne d'âge des différentes études variait énormément (55 ans à 80 ans) et aucune étude n'a regardé en particulier la population orthopédique. En 2012, les sociétés américaines de gériatrie et de chirurgie ont créé un groupe de recherche pour déterminer l'évaluation périopératoire chez la personne âgée (95). En se basant sur les données disponibles, ce groupe recommandait de dépister systématiquement toutes les personnes âgées pour la fragilité. Quant à l'outil, il ne formule pas de recommandation officielle, mais mentionne l'existence de plusieurs échelles dont celui de Fried. Cette multiplicité d'échelles et de modèles découle directement de la complexité du concept de fragilité et qu'une définition universelle est encore inexistante. De plus, cela représente un obstacle majeur dans l'implémentation de ce genre d'évaluation à l'échelle provinciale ou nationale. Certains ont évalué la concordance des échelles, lorsqu'appliquées sur la même cohorte de patients. Rockwood a comparé son modèle avec celui de Fried dans une cohorte de 4 096 patients des États-Unis recrutés initialement pour une étude observationnelle sur le lien entre la fragilité et l'exercice physique (96). Dans son étude, le modèle de Fried a identifié 3,7 % de la cohorte en étant fragile alors que son propre modèle en a identifié 13,6 %. Dans une étude similaire, comparant encore une fois le modèle de Rockwood et celui de Fried, la corrélation de Spearman de ces 2 échelles dans une cohorte de 3 985 femmes était seulement de 0,56 (97).

Chapitre 2 : MÉTHODOLOGIE

Objectifs :

Compte tenu du vieillissement de la population et de la croissance importante du nombre de chirurgies orthopédiques depuis les dernières années, il est essentiel d'explorer le concept de la fragilité dans la population orthopédique en attente d'arthroplastie du genou et de la hanche. Bien que les effets de la fragilité sur les issues postopératoires dans certaines populations chirurgicales soient bien décrits, peu de données existent dans la population orthopédique. Deux études ont été retrouvées dans la littérature. McIsaac a regardé les issues postopératoires chez les patients de l'Ontario ayant subi une chirurgie de remplacement de genou ou de hanche (98). Par contre, c'était une étude de base de données et le modèle de fragilité utilisé ne s'applique pas à un usage clinique. Cooper et al. ont utilisé l'Index de fragilité de Rockwood et le modèle phénotypique, mais a inclus des patients orthopédiques autres que ceux en attente de chirurgie de remplacement de genou et de hanche. Dans le but d'effectuer une future étude multi-centre visant à randomiser des personnes âgées fragiles en attente d'arthroplastie de la hanche et de genou à des interventions servant à améliorer les issues cliniques postopératoire et devant la paucité des données dans cette population, nous devons avant tout déterminer une estimation de la prévalence de la fragilité dans cette population, la faisabilité d'une telle étude dans un contexte préopératoire et l'outil optimal qui devrait être utilisé. Ce sont des enjeux que nous cherchons à adresser avec cette étude pilote.

L'objectif principal est de :

1. Évaluer la faisabilité d'implémenter l'évaluation de la fragilité dans le contexte préopératoire de chirurgie orthopédique élective dans notre milieu.

Les objectifs secondaires sont de:

1. Évaluer la concordance de 2 échelles de mesure de la fragilité reconnues et validées
2. Explorer l'association entre la fragilité et la durée de séjour hospitalier et le lieu du congé du patient.

Hypothèses :

Nos hypothèses de recherche sont :

1. Il est faisable d'implémenter le dépistage de la fragilité dans notre population de personnes âgées en attente de chirurgie élective de remplacement de genou et de hanche.
2. Basée sur la littérature existante, la concordance entre les deux échelles de fragilité choisies sera modérée.
3. Les personnes avec un score de fragilité plus élevé auront une durée de séjour hospitalier prolongée ainsi qu'un plus haut taux de transfert en centre de réadaptation.

Devis d'étude

Nous mènerons une étude prospective observationnelle au sein de la clientèle orthopédique à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

Population étudiée :

L'Hôpital Maisonneuve-Rosemont est un centre tertiaire de soins de santé avec une clinique préopératoire accueillant plus de 3000 patients par année en évaluation dont environ 20 % proviennent de l'orthopédie. Au niveau orthopédique, plus de 600 arthroplasties de genou et de hanche y sont accomplies annuellement.

Les patients seront sélectionnés en révisant quotidiennement la liste de rendez-vous de la clinique préopératoire. Le travail sera accompli par une infirmière de recherche expérimentée.

Critères d'inclusions :

- Tous les patients de 65 ans et plus
- En attente d'une évaluation médicale à notre clinique préopératoire
- Devant subir prochainement une chirurgie orthopédique élective de remplacement du genou ou de la hanche.

Critères d'exclusions :

- Patients jugés non opérables pour l'équipe médicale ou chirurgicale
- Patients incapables de comprendre ou donner un consentement éclairé pour l'étude
- Patients devant subir une chirurgie urgente orthopédique
- Patients ayant eu une chirurgie majeure dans les 3 derniers mois

Une fois que les patients seront considérés éligibles, ils seront contactés par téléphone ou en personne pour être recrutés dans le projet. Le recrutement débutera le 1^{er} novembre 2015 et se terminera le 1^{er} mai 2016.

Éthique :

L'approbation du comité d'éthique sera obtenue avant le début de l'étude. Un consentement sera obtenu chez les volontaires par notre infirmière de recherche.

Collecte des données :

Une entrevue préopératoire sera réalisée. Lors de cette entrevue, nous évaluerons l'état de santé sur l'échelle de fragilité clinique et l'échelle FRAIL. Le processus sera sous la forme d'une entrevue semi-structurée où l'infirmière de recherche discutera avec le patient sur son état de santé globale, son autonomie, sa capacité à l'exercice physique, etc. Par la suite, avec l'aide du patient, la meilleure réponse pour chaque item sera rapportée. Cette méthode avait déjà été utilisée ultérieurement avec succès par notre infirmière de recherche dans une étude d'évaluation de la fragilité chez les personnes âgées aux soins intensifs (99). Les deux échelles ont eu une traduction libre avec approbation par tous les investigateurs de l'étude et notre infirmière de recherche. Elles serviront surtout d'un outil pour notre infirmière et ne seront pas directement remplies par le patient lui-même. Lors de cette entrevue, des informations sur l'autonomie fonctionnelle du patient, le type de résidence actuelle (maison/appartement vs résidence pour personne âgée) et les données démographiques de base seront aussi recueillis.

La présence de comorbidités, les valeurs de laboratoires (hémoglobine), le type de procédure chirurgicale, la durée du séjour intra hospitalier et le lieu du congé seront colligés en consultant le dossier médical du patient avant et après le congé.

Instruments de mesure de la fragilité :

Dans notre étude, la fragilité sera quantifiée par 2 instruments de mesure distincts : l'échelle de fragilité clinique et l'échelle FRAIL. Tel que mentionné ci-haut, la première est basée sur le modèle de Rockwood. Il a été choisi pour sa simplicité d'application. Les patients sont catégorisés sur un score de 1 à 8 qui est subdivisé en robuste (1 à 3), préfragile (4) et fragile (5

à 8). L'échelle FRAIL a aussi été choisi pour sa simplicité d'usage comparé à l'instrument de Fried. Les scores possibles vont de 0 à 5 avec la robustesse définie par un score de 0, l'état préfragile par un score de 1 ou 2 et la fragilité par un score supérieur à 2. L'outil phénotypique de Fried n'a pas été retenu par notre équipe. En effet, il est plus difficile à administrer que l'échelle FRAIL et requiert une distance de marche dont les valeurs pourraient être difficiles à interpréter dans une population avec des problèmes de mobilité secondaires à une pathologie articulaire de base.

Définition des autres variables :

Les comorbidités seront rapportées selon l'index de Charlson ajusté pour l'âge (100) et l'autonomie fonctionnelle sera évaluée selon les items de l'échelle de KATZ (101). L'index de Charlson a été développé pour mesurer la présence de conditions comorbide prédisant la mortalité d'un individu donné. Il a été validé et utilisé dans plusieurs circonstances et sous-groupes (102). Dans la version actuelle, il contient un total de 19 maladies touchant autant le système cardiovasculaire, pulmonaire, digestif, rénal, endocrinien et rhumatologique. En plus de ces systèmes, on y note aussi les atteintes cognitives, la présence de cancer et les maladies cirrhotiques avancées. L'échelle de KATZ sert à évaluer la capacité d'un individu à accomplir 6 tâches de la vie quotidienne : l'hygiène corporelle, habillage, aller aux toilettes, la locomotion, la continence et les repas. La plupart des papiers s'entendent sur le fait qu'une atteinte dans 4 domaines et plus indique un état de perte d'autonomie sévère (103).

Issues cliniques :

Pour l'objectif principal de faisabilité, les critères seront :

- Un taux de recrutement de 60 % des patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion. Considérant le nombre de patients qui sont évalués par notre clinique préopératoire, nous estimons à environ 20 patients éligibles par mois et un taux de recrutement de 12 patients par mois.
- Un délai raisonnable entre l'évaluation préopératoire et la chirurgie permettant l'implémentation future d'intervention. Un délai minimal de 4 semaines est jugé acceptable.

Pour la concordance entre les 2 échelles de fragilité, nous allons comparer la prévalence de la fragilité entre les deux échelles et effectuer une analyse de concordance.

Pour évaluer l'association entre la fragilité et la durée d'hospitalisation et le lieu du congé du patient, nous avons défini les issues de la manière suivante : la durée d'hospitalisation est séparée en 3 catégories : 1 – 2 jours, 3 – 5 jours, >5 jours. Cette catégorisation reflète des paliers de coût et d'utilisation du système de la santé. Les patients avec un séjour très court (1 – 2 jour) utilisent très peu le système de la santé après la procédure (98) et cette durée est souvent atteignable avec une réadaptation intra hospitalière agressive (103). Une durée supérieure à 5 jours a été rapportée comme la médiane canadienne pour ce genre de procédure (13) et représente un groupe de patients extrêmement coûteux pour le système (98). Le lieu de congé est rapporté sous forme du taux de transfert en centre de réadaptation. Ce dernier est aussi associé avec le coût sur le système de la santé (104).

Analyses statistiques :

Les variables catégorielles seront rapportées sous forme de pourcentage. Les variables continues seront rapportées sous forme de moyenne ou de médiane avec leurs mesures de dispersions selon

si la distribution respecte la normalité ou non. La normalité sera testée avec le test de Shapiro-Wilk. La comparaison entre les variables continues sera faite avec le test de T ou le test Mann-Whitney.

Le nombre absolu des patients inclus et exclus sera ramené sous forme de figure et le nombre final de patients inclus sera ramené sous forme de pourcentage du nombre de patients éligibles. Le délai entre l'évaluation de la fragilité et la chirurgie sera rapporté en nombre de jour et présenté sous forme de moyenne ou de médiane selon le respect d'une distribution normale. Le pourcentage de patient avec un délai supérieur à 4 semaines sera aussi rapporté.

Pour évaluer la concordance entre l'échelle de fragilité clinique et l'échelle FRAL, nous avons calculé la statistique de Cohen Kappa avec un tableau 2 X 2, ainsi que le pourcentage de réponse concordante et discordante.

Finalement, la force d'association entre les échelles de fragilités et les issues cliniques sera évaluée avec l'aide du test de Chi-carré ou du test de Fischer (ce dernier lorsque le nombre absolu de chaque catégorie est inférieur à 5). Plus précisément, la distribution de la durée de séjour (1 – 2 jour, 3 – 5 jours, plus de 5 jours) et le transfert en centre de réhabilitation (oui ou non) seront comparés entre les patients robustes et les patients non robustes pour chaque échelle séparément. Considérant la taille de notre échantillon et notre objectif principal de faisabilité, des analyses de régressions ne seront pas effectuées.

Calcul de taille d'échantillon :

Compte tenu de la grande variabilité de proportions de patients fragiles dépendamment du contexte clinique et de l'échelle choisie, il est difficile d'estimer a priori un pourcentage de patient fragile pour notre cohorte. Selon l'étude de Cooper dans la population orthopédique

(105), le pourcentage de patients robustes était de 20,7 % en utilisant le modèle phénotypique. La proportion de patients avec un séjour postopératoire supérieur à 5 jours dans le groupe robuste était de 9,0 % comparée à 12,9 % dans le groupe non robuste. Ces chiffres donneraient une taille de l'effet pour le test de Chi-carré à 1,05. L'étude de McIsaac quant à lui aurait une taille de l'effet de 1,59 pour l'association entre la fragilité et le transfert en centre de soins de longue durée (98). Puisque ces études diffèrent en matière d'échelle de fragilité et de population, nous avons utilisé une estimation conservatrice pour la prévalence de la fragilité et l'effet de taille pour le calcul de la taille d'échantillon pour un test de Chi-carré. En utilisant une prévalence de 50 % robuste et de 50 % non robuste, ainsi qu'un effet de taille à 0,5, le nombre total de patients requis avec une puissance à 90 % et un alpha fixé à 0,05 serait de 57 patients. Avec notre estimation de 12 patients recrutés par mois, il faudra 5 mois pour compléter l'étude. Nous avons décidé d'effectuer un recrutement total d'une durée de 6 mois en tenant compte que le nombre de patients recrutés par mois pourrait fluctuer.

Chapitre 3 : ARTICLE

Frailty as a predictor of hospital length of stay after elective total joint replacements in elderly patients

Han Ting Wang¹, MD, FRCPC, Josée Fafard¹, MD, FRCPC, Stéphane Ahern¹, MD, PhD, FRCPC, Pascal-André Vendittoli², MD, MSc, FRCPC, Paul Hebert³, MD, MSc, FRCPC

¹Departments of Internal Medicine and Critical Care Medicine, ²Department of Surgery, Centre Integre Universitaire de Sante et Services Sociaux (CIUSSS) de l'est de l'île de Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, ³Departments of Medicine and Critical Care Medicine and Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, Québec, Canada

Corresponding author: Dr. Han Ting Wang
Hopital Maisonneuve-Rosemont

No conflict of interest reported.

No funding by pharmaceutical companies.

Key words: frailty, elderly, total joint replacement, outcome, knee arthroplasty, hip arthroplasty

Abbreviations:

BMI: body mass index

Hb: hemoglobin

IQR: interquartile range

LOS: length of stay

THA: total hip arthroplasty

TJR: total joint replacement

TKA: total knee arthroplasty

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the research ethics committee of Hôpital Maisonneuve-Rosemont before its initiation.

Consent for publication

All study subjects consented to participate in the study and to the reporting of their data in future research publications. Our dataset does not contain personal identification information.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed in the current study are available from the corresponding author on reasonable request. Data collection and analysis are reported in the present article.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

Not applicable.

Authors' contributions

HTW, JF, SA, PAV and PH all contributed to study design and data interpretation. HTW analyzed the data and wrote the manuscript. All authors provided valuable comments on the manuscript and approved the final version for submission/publication.

BACKGROUND

Total joint replacement (TJR) procedures are increasing in number with population aging and osteoarthritis development. In its 2014 annual report, the Canadian Joint Replacement Registry recorded over 100,000 hospitalizations for hip and knee replacements in Canada in 2013 [1], representing a 16.5% surge of hip replacements and a 21.5% proliferation of knee replacements in the last 5 years. The joint replacement rates were consistently highest among patients 75 years or older in that time period, paralleled by increased frailty with advancing age in the general population [2]. Frailty embodies insufficient physiological reserves and the inability to adequately respond to external stressors. Its etiology is complex but is related to aging, faster senescence and acquired illnesses [3, 4]. Its pervasiveness in community-dwelling elders is estimated to be approximately 10%, depending on the study cited [5], and is associated with increased 1-year mortality and institutionalization.

Frailty prevalence is generally considered to be even greater in surgical preoperative settings, varying from 10% to 46%, depending on the screening instrument selected, the surgical subspecialty/setting, and patient characteristics [6-8]. The choice of “frailty scale” may not be obvious owing to the variety of available instruments with different conceptual underpinnings. Scales do not collect comparable information and often do not identify the same patients as being frail [9, 10]. Nonetheless, in most studies, frailty is a better predictor of post-operative outcomes than comorbidity scores and even some validated risk model scores specific to certain procedures [6-8].

In orthopedic surgery, especially in patients awaiting TJR, few teams have looked at the association between frailty and postoperative outcomes, such as hospital length of stay (LOS)

and disposition at discharge. Frailty may help in selecting vulnerable patients when combined with known predictors in TJR procedures (i.e., preoperative hemoglobin (Hb) level, American Society of Anesthesiologists score, nutritional status, etc.) [11-13]. The lack of consensus on the different available models and the operationalization of frailty make it challenging to choose appropriate screening instruments.

Therefore, using 2 frailty screening instruments, we undertook a study to assess associations between frailty, hospital LOS and disposition at discharge among elderly patients awaiting elective, primary TJR. We hypothesized that frail patients are less likely to be discharged home and will have longer LOS. As secondary objectives, we compared the prevalence of frailty with 2 instruments and evaluated their agreement.

METHODS

Setting

We conducted a prospective, observational study in our tertiary academic hospital with a preoperative clinic that sees over 3,000 patients per year, and approximately 20% of them are orthopedics-related.

Study participants

From November 2015 to May 2016, we identified orthopedic participants through routine daily screening of our preoperative evaluation clinic schedule (N=419). A research assistant was trained for screening purposes. Patients 65 years or older and awaiting primary TJR were enrolled and evaluated in our preoperative clinic with planned postoperative hospital stay greater than 24 hours. For feasibility reasons, we excluded all urgent procedures, patients

deemed unfit for surgery by their surgeon or medical consultant, and those unable to understand or provide consent. If they fulfilled eligibility criteria, patients were contacted by phone or in person, and informed consent was obtained. Those who gave consent were subsequently interviewed for frailty assessment. Figure 1 shows the number of patients meeting inclusion and exclusion criteria. In summary, a total of 87 patients accepted to participate and completed the study. Full approval by our local research ethics committee was granted before the study was started.

Frailty assessment

We chose to define frailty as an age-associated, multi-dimensional syndrome of insufficient reserves giving rise to vulnerability [14]. Based on the current literature [9], the 2 most commonly-used frailty models in surgical settings are Rockwood's deficit accumulation model [15] and Fried's phenotypic model [16]. Rockwood's model was quantified with the Clinical Frailty Scale, and Fried's model was assessed with the FRAIL Scale. The Clinical Frailty Scale, derived from the Frailty Index, is an ordinal scale from 1 to 8, where 1 represents a state of robustness, and 8 indicates a very severe frailty state. Patients were asked to identify which level on the scale best corresponded to their perceived well-being. They can be further grouped as being robust (score 1 to 3), pre-frail (score 4) and frail (score 5 to 8), based on the initial study by Rockwood et al. [17]. It is well-validated in predicting adverse outcomes in community-dwelling elders [18].

The Clinical Frailty Scale was selected over the Frailty Index as being more feasible in clinical practice. The FRAIL Scale was created at a consensus meeting of the International Academy on Nutrition and Aging Task Force. Its conceptual underpinnings are heavily rooted in Fried's

phenotypic model [19]. It is composed of 5 items (fatigue, resistance, ambulation, loss of weight, illness) with the first 4 components taken from Fried's phenotypic model. Also, it is assessed subjectively, and each item is scored by a binary system. Summed scores range from 0 to 5, where 0 epitomizes robustness, 1 or 2 signifies prefrail, and frailty is defined by scores greater than 2. Since its creation, it has been successfully applied in community-dwelling elders with excellent prognostic capabilities [20].

The Fried phenotypic model was discarded due to the presence of gait speed measurements, which our research team deemed potentially difficult to perform and less feasible in a purely orthopedic population. Due to differing scaling systems, frailty prevalence with both screening instruments was presented after reclassification as robust or not robust (prefrail or frail). After obtaining consent, patients were asked to grade their perceived well-being on the Clinical Frailty Scale and to answer all 5 questions of the FRAIL Scale.

Variables

Patient characteristics were collected before surgery (age, gender, comorbidity, daily living activities, living status before admission, body mass index (BMI), baseline Hb level), and type of procedure, i.e., total hip or knee arthroplasty (THA or TKA). Hospital mortality, LOS and disposition at discharge were collected by chart review after discharge. Comorbidity was defined as the co-existence of at least 2 separate chronic illnesses [21]. We quantified the burden of comorbidity by calculating age-adjusted scores on the Charlson Comorbidity Index [22]. Disability was characterized as difficulty or inability to perform activities essential for independent living, including essential roles, self-care tasks, living independently in a home,

and desired activities important to quality of life [20]. We quantified disability with the Katz Index of Independence [23].

Outcomes

Our primary outcomes were hospital LOS and disposition at discharge. Both have been consistently associated with greater burden and cost to the healthcare system in orthopedic surgery settings [3, 24]. We divided LOS into 3 categories: 1-2 days, 3-5 days, and >5 days. Short-stay patients (≤ 2 days) incur the lowest care costs, even when compared to those with LOS of 3-5 days [24], and this can be considered an achievable goal with early, aggressive, in-patient rehabilitation for most of them [25]. LOS of 5 days is often reported as the median value for Canadian patients undergoing TJR [26], and patients with LOS exceeding 5 days have the highest care costs [24]. Disposition at discharge was characterized by the need to transfer to a rehabilitation center. Secondary outcomes were robust and not robust patient proportions, as defined by both frailty instruments and their agreement.

Analysis

The prevalence of frailty was reported as proportions on both scales. Continuous variables were assessed for normal distribution by the Shapiro-Wilk test, and continuous variables were compared by independent sample t-test (BMI) and the Mann-Whitney test (age, Charlson Comorbidity Index and Hb level). Categorical variables were compared by the Chi-square test or Fisher's exact test, if absolute patient count was ≤ 5 for any given category: gender distribution, disposition before surgery, categorized hospital LOS and disposition at discharge. Associations between hospital LOS, discharge to rehabilitation center and frailty were assessed by the Chi-square test or Fisher's exact test. Unfortunately, the small sample size of our study

prevented regression analysis with covariates. Finally, agreement between the 2 frailty scales was evaluated by Cohen's kappa test. All analyses were performed with SPSS 20.0.

RESULTS

The baseline characteristics of study subjects are presented in Table 1. Median age of our cohort was 72.0 years (interquartile range (IQR) = 9.0), ranging from 65.0 to 88.0 years, and 65.5% were female patients. More than half of our cohort were living at home with their spouses (57.5%), while 5.6% were living in a residence. The median Charlson Comorbidity Index in our cohort was 4.0 (IQR = 1.0), and 87.4% were fully independent in their daily living activities. TKA represented 51.7% of all procedures, followed by THA and bilateral TJR (39.1% and 9.2%, respectively). The mean time period between preoperative clinic visit and surgery was 74.3 ± 34.8 days.

The Clinical Frailty Scale classified 46.0% of our cohort as robust while the FRAIL Scale grouped 15.0% as robust. Baseline characteristics (gender, disposition before surgery and BMI) differed significantly between robust and not robust patients based on the Clinical Frailty Scale ($p < 0.05$), while fully independent status almost reached statistical significance ($p = 0.058$). Robust and not robust patients did not differ significantly on the FRAIL Scale, except in terms of gender, mean BMI and median baseline Hb level ($p < 0.05$).

Median hospital LOS of our cohort was 5 days (IQR = 3). Eight patients (9.1%) were discharged within 48 hours after surgery, 49 patients (56.3%) were discharged between 3 and 5 days, and total LOS was over 5 days in 30 patients (34.4%) (Table 2). No patient died during hospital stay. Based on the Clinical Frailty Scale, 17.5% (N=7) of robust patients had hospital LOS over 5 days

compared to 48.9% (N=23) for not robust patients. Hospital LOS distribution differed significantly between robust and not robust patients ($p=0.005$). When classified according to the FRAIL Scale, hospital LOS distribution did not differ significantly between robust and not robust patients ($p=0.700$).

A total of 17 patients (19.5%) were discharged to rehabilitation center after surgery. Based on the Clinical Frailty Scale, 10.0% (N=4) of robust patients were transferred to rehabilitation center compared to 27.7% (N=13) of not robust patients ($p=0.038$). Robust (N=3, 23.1%) and not robust (N=14, 23.3%) patients did not differ significantly on the FRAIL Scale ($p=0.727$).

Table 3 reports patient classification according to frailty status on the Clinical Frailty Scale and the FRAIL Scale. Since both instruments are not rated by the same scaling system, the results are presented after reclassification into robust, prefrail and frail patients. The Clinical Frailty Scale classified 40 patients (45.9%) as robust, 43 patients (49.4%) as prefrail, and 4 patients (4.5%) as frail, while the FRAIL Scale categorized 12 patients (13.7%) as robust, 54 patients (62.0%) as prefrail, and 20 patients (22.9%) as frail. Both scales agreed on 39 evaluations (38.0%) and disagreed on 48 evaluations (62.0%). Out of the 20 patients considered as frail by the FRAIL Scale, 5 were classified as robust with the Clinical Frailty Scale. Due to the small numbers of patients considered as frail by the latter, both scales were dichotomized into robust versus not robust (sum of prefrail and frail) (Table 4). Cohen's kappa agreement was 0.245 ($p=0.002$) between both scales after dichotomization.

DISCUSSION

Frailty is progressively acknowledged as a marker of functional decline and a potentially modifiable risk factor for patient improvement. It is even more relevant in perioperative patients where interventions can be applied before the surgical procedure. In our study, prefrail and frail patients, as defined by the Clinical Frailty Scale and undergoing TKA or THA, had longer hospital LOS and higher percentage of discharge to rehabilitation center compared to robust patients. These results are consistent with current literature on the general surgical population. Most studies, using Rockwood's or Fried's model, have reported associations between increasing frailty and major postoperative outcomes (in-hospital mortality, hospital LOS, postoperative complications, etc.).

In orthopedic surgery, using the Ontario Healthcare Database, McIsaac et al. [27] found an increase in hospital LOS among frail elderly undergoing THA or TKA based on Johns Hopkins Adjusted Clinical groups frailty-defining diagnoses indicators (odds ratio: 1.78, confidence interval: 1.74-1.81). The latter model is based on another conceptual underpinning, and it is also difficult to apply in clinical practice as it relies on variables from multiple datasets. Cooper et al. [28] used both Fried's phenotypic model and the Frailty Index in a cohort of 415 orthopedic patients. Both instruments predicted discharge to post-acute institutional care and hospital LOS >5 days. This discrepancy between results can be explained by the higher prevalence of frailty (35% with Fried's phenotypic model and 41% with the Frailty Index) in older patients with greater functional decline. They included patients undergoing other types of surgery, such as lumbar and cervical laminectomy.

The FRAIL Scale was not associated with hospital LOS or discharge to rehabilitation center in our cohort. Both scales differed significantly in the percentage of patients classified as robust

and not robust, with moderate agreement at best. Part of the difference in performance by both scales can be explained by the modest agreement between them. The 2 instruments are not conceptually identical in their definition of frailty.

The Clinical Frailty Scale is derived from the Frailty Index developed by Rockwood and colleagues [17]. It is based on a mathematical model of deficit accumulation and the complex interplay between comorbidities [15]. The FRAIL Scale is heavily rooted in Fried's phenotypic model, a syndrome-based definition of weight loss, fatigue and diminished energy expenditure, all related to sarcopenia [29]. Cooper et al. [28] obtained similar results with the phenotypic and deficit accumulation models with moderate agreement ($\kappa=0.42$). Furthermore, our cohort of orthopedic patients awaiting TJR did not suffer from significant comorbidities or disabilities, which are all related to frailty. By excluding urgent surgeries, such as hip fracture patients and those deemed too ill for surgery, we further selected a subgroup of healthier and more functional orthopedic patients. In a cohort with higher prevalence of frail patients, the FRAIL Scale may have been associated with clinical outcomes.

Our study has some limitations. First, it was conducted in a single center with a small sample size, and lacked power to assess other known risk factors and their interactions with frailty status. It also needs to be validated across other cohorts of TJR patients. Second, these results cannot be applied to other surgical specialties, since frailty prevalence might differ from orthopedic patients, and it is still unclear which frailty instrument is better suited for a specific surgical subgroup. Third, as mentioned, we excluded urgent surgical procedures as the prevalence of frailty is usually higher in this group. In a previous study evaluating frailty with

the Frailty Index in hip fracture patients, the prevalence of being very frail on admission was 36%. Therefore, our findings may not apply to them.

As for our study's strengths, the recruitment process did not delay surgery and usual care, and was easily implemented in routine assessment due to the simplicity of both selected scales. Our results agree with the existing literature and, to our knowledge, it is the first time that the Clinical Frailty Scale and the FRAIL Scale have been applied in a TJR population.

CONCLUSION

In conclusion, the Clinical Frailty Scale was, while the FRAIL scale was not, significantly associated with hospital LOS and discharge to rehabilitation center in our cohort of TJR patients. Whether either instrument can be generalized to other surgical patients and used to target vulnerable elderly patients for preoperative intervention still needs to be investigated.

REFERENCES

1. Canadian Institute for Health Information. Hip and Knee Replacements in Canada: Canadian Joint Replacement Registry 2014 Annual Report.
<https://secure.cihi.ca/estore/productFamily.htm?pf=PFC3391&lang=en&media=0>
(2014). Accessed February 2, 2017.
2. Romero-Artuno R, Kenny RA. The frailty index in Europeans: association with age and mortality. *Age Ageing* 2012;41(5):684-698.
3. Gobbens RJ, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. Toward a conceptual definition of frail community dwelling older people. *Nursing Outlook* 2010;58(2):76-86.
4. De Lepeleire J, Liffie S, Mann E, Degryse JM. Frailty: an emerging concept for general practice. *Br J Gen Pract* 2009;59(562):e177-e182.
5. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(8):1487-1492.
6. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg* 2010;210(6):901-908.
7. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Noiseux N, Perrault LP, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5(2):222-228.

8. Ganapathi AM, Englum BR, Hanna JM, Schechter MA, Gaga JG, Hurwitz LM, et al. Frailty and risk in proximal aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147(1):186-191.
9. Buigues C, Juarros-Folgado P, Fernande-Garrido J, Navarro-Martinez R, Cauli O. Frailty syndrome and risk of pre-operative evaluation: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2015;61(3):309-321.
10. Cigolle CT, Ofstedal MB, Tian Z, Blaum CS. Comparing models of frailty: the Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(5):830-839.
11. Ibrahim MS, Twaij H, Giebaly DE, Nizam I, Haddad FS. Enhanced recovery in total hip replacement: a clinical review. *Bone Joint J* 2013;95-B(12):1587-1594.
12. Snow R, Granata J, Ruhil AV, Vogel K, McShane M, Wasielewski R. Associations between preoperative physical therapy and post-acute care utilization patterns and cost in total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96(19):e165.
13. Kehlet H, Thienpont E. Fast-track knee arthroplasty – status and future challenges. *Knee* 2013;20 Suppl 1:S29-S33.
14. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(6):991-1001.

15. Mitniski AB, Graham JE, Mogilner AJ, Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatrics* 2002;27(2):1-8.
16. 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;56(3):M146-M156.
17. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173(5):489-495.
18. Mitniski AB, Graham JE, Mogilner AJ, Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatrics* 2002;27(2):1-8.
19. Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging* 2008;12(1):29-37.
20. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2012;16(7):601-608.
21. 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;59(3):255-263.
22. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. [Validation of a combined comorbidity index](#). *J Clin Epidemiol* 1994;47(11):1245-1251.

23. Brorsson B, Asberg KH. Katz index of independence in ADL. Reliability and validity in short-term care. *Scand J Rehabil Med* 1984;16(3):125-132.
24. Lovald ST, Ong KL, Malkani AL, Lau EC, Schmier JK, Kurtz SM, et al. Complications, mortality, and costs for outpatient and short-stay total knee arthroplasty patients in comparison to standard-stay patients. *J Arthroplasty* 2004;29(3):510-515
25. Cook JR, Warren M, Ganley KJ, Prefontaine P, Wylie JW. A comprehensive joint replacement program for total knee arthroplasty: a descriptive study. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:154.
26. Hart A, Bergeron SG, Epure L, Huk O, Zukor D, Antoniou J. Comparison of US and Canadian Perioperative Outcomes and Hospital Efficiency After Total Hip and Knee Arthroplasty. *JAMA Surg* 2015;150(10):990-998.
27. Mclsaac DI, Beaulé PE, Bryson GL, Van Walraven C. The impact of frailty on outcomes and healthcare resource usage after total joint arthroplasty: a population-based cohort study. *Bone Joint J* 2016;98-B(6):799-805.
28. Cooper Z, Rogers SO Jr, Ngo L, Guess J, Schmitt E, Jones RN, et al. Comparison of Frailty Measures as Predictors of Outcomes After Orthopedic Surgery. *J Am Geriatr Soc* 2016;64(12):2464-2471.
29. Afilalo J. Conceptual Models of Frailty: The Sarcopenia Phenotype. *Can J Cardiol* 2016;32:1051-1055.

Figure 1. Patient recruitment flow chart

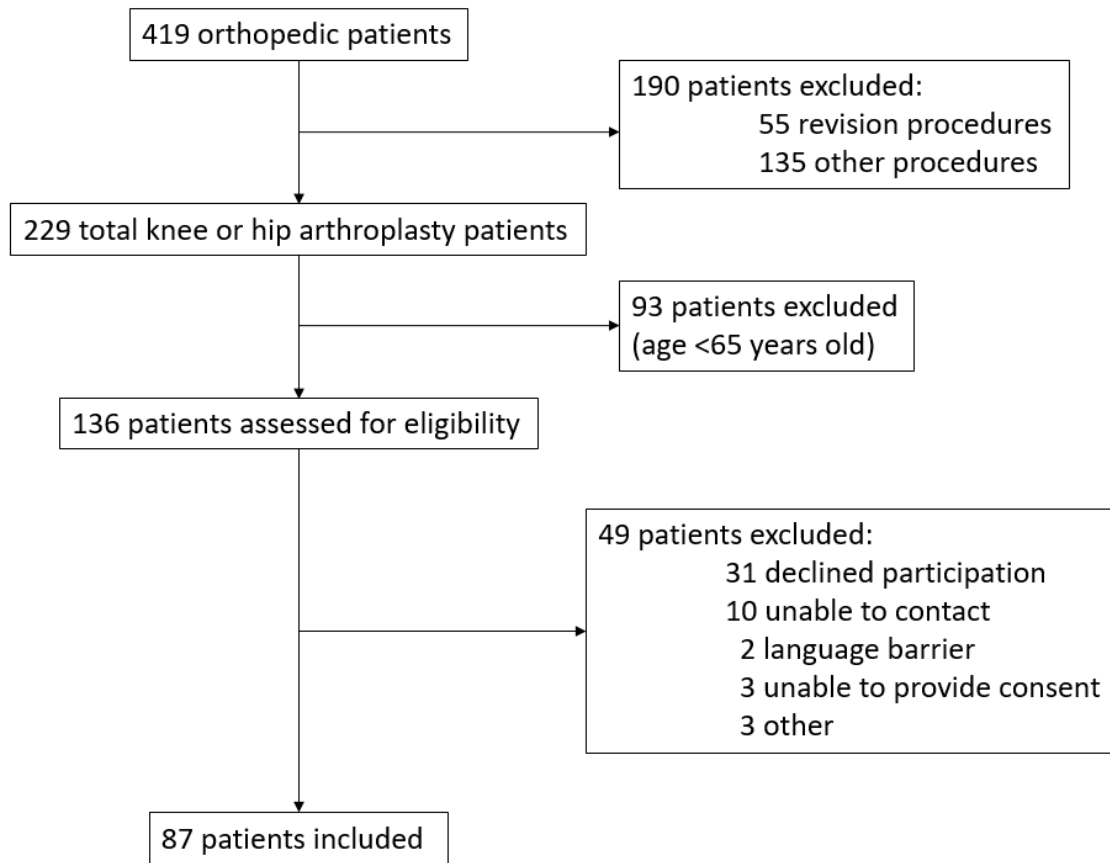


Table 1. Baseline characteristics of patients stratified by frailty status according to the Clinical Frailty Scale and the FRAIL Scale

	Total patients (N=87)	Clinical Frailty Scale			FRAIL Scale		
		Robust (n=40)	Not robust (n=47)	p-value	Robust (n=13)	Not robust (n=74)	p-value
Age (median (IQR))	72.0 (9.0)	71.0 (8.0)	73.0 (11.0)	0.145	73.0 (6.0)	71.5 (9.0)	0.330
Gender (female) (%)	57 (65.5)	21 (52.5%)	36 (76.6%)	0.018	4 (30.8%)	53 (71.6%)	0.009
Disposition before surgery (%)							
- Home with loved ones	50 (57.5%)	30 (75.5%)	20 (42.6%)	0.02	8 (61.5%)	42 (56.8)	1.00
Charlson Comorbidity Index (median (IQR))	4.0 (1.0)	4.0 (1.0)	5.0 (1.0)	0.273	5.0 (1.0)	4.0 (1.0)	0.239
Fully independent (%)	76 (87.4)	38 (95%)	38 (82.6%)	0.058	0	11 (14.9%)	0.205
BMI (mean ±SD)	30.5 ± 6.4	28.3±4.7	32.3±7.0	0.002	28.1±3.1	30.9±6.7	0.02
Baseline Hb (median (IQR))	135.0 (16.0)	139.0 (20.0)	134.0 (12.0)	0.109	146.0 (19.0)	134.0 (16.0)	0.004

SD: standard deviation; BMI: body mass index; Hb: hemoglobin; IQR: interquartile range

Table 2. Hospital LOS and discharge to rehabilitation home stratified by frailty status according to the Clinical Frailty Scale and the FRAIL Scale

Frailty scales (N)		Hospital length of stay				Discharge to rehabilitation center		
		1-2 days (8)	3-5 days (49)	>5 days (30)	p-value	Yes (17)	No (70)	p-value
Clinical Frailty Scale	Robust	6	27	7	0.005	4	36	0.038
	Not robust	2	22	23		13	34	
FRAIL Scale	Robust	2	7	4	0.700	3	10	0.727
	Not robust	6	42	26		14	60	

Table 3. Comparison of the Clinical Frailty Scale and the FRAIL Scale

	FRAIL Scale			
Clinical Frailty Scale		Robust (0)	Prefrail (1-2)	Frail (3-5)
	Robust (1-3)	11	24	5
	Prefrail (4)	2	27	14
	Frail (5-7)	0	3	1

Table 4. Comparison of robustness between the Clinical Frailty Scale and the FRAIL Scale

	FRAIL Scale		
Clinical Frailty Scale		Robust	Not robust
	Robust	11	29
	Not robust	2	45

Cohen's kappa: 0.245 (p=0.002)

Chapitre 4 : DISCUSSION

Compte tenu du vieillissement de la population et du coût important relié aux services de la santé, les outils de prédiction du pronostic des patients ont un rôle important dans la priorisation des cas urgents et dans la détermination d'un plan de soins approprié. Notre étude a démontré que dans notre population de chirurgie élective orthopédique, l'évaluation routinière de la fragilité était faisable. Selon l'échelle utilisée, la prévalence de la fragilité de notre cohorte varie entre 4,5 % (l'échelle de fragilité clinique) et 23,0 % (l'échelle FRAIL). De plus, un état de robustesse sur l'échelle de fragilité clinique était associé avec de meilleures issues cliniques postopératoires qu'un état non robuste.

Recrutement et faisabilité

Tout d'abord, seulement 59,4 % (136/229 patients) des arthroplasties primaires de genou et de hanche avaient un âge de 65 ans et plus. L'équipe d'orthopédie de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont possède une expertise particulière dans les arthroplasties chez les jeunes patients. Plusieurs y sont référés à travers le Québec. Nos chiffres ne sont peut-être pas représentatifs des autres hôpitaux. Des 136 patients ayant rempli les critères d'inclusions, 64,0 % de ces patients ont été recrutés, représentant un total de 87 patients en 6 mois. Ces chiffres sont comparables aux études dans le domaine. Par exemple, une étude pilote randomisée cherchant à diminuer le risque de complications cardiaques en périopératoire jugeait un taux de recrutement adéquat lorsque celui-ci atteignait 50 patients recrutés par centre en 12 à 18 mois (106). En se comparant à l'étude d'Affilalo évaluant la fragilité dans la population de chirurgie cardiaque, nous avons obtenu un taux de recrutement supérieur (43 % dans l'étude d'Affilalo) (92). Dans notre étude, la majorité des patients exclus étaient par refus de participation (31/49 patients exclus). Aussi, 10 patients n'ont pu être recrutés, car ils n'ont pas été rejoints à temps. Dans une prochaine

étude, il serait possible d'obtenir directement la liste des patients en attente de chirurgie orthopédique avant même la visite à la clinique préopératoire. Il serait alors possible d'inclure une partie des 10 patients non rejoints et augmenter potentiellement notre taux de recrutement jusqu'à 70 %.

Le délai médian entre l'évaluation préopératoire et la chirurgie était de 71 jours (écart interquartile = 47 jours) et très peu de patients ont eu un délai inférieur à 4 semaines. Ceci est surtout important pour la planification d'une future étude d'intervention chez ces patients fragiles. En effet, si la chirurgie est constamment reportée et que le délai devient trop long, le patient peut se détériorer et changer son statut de fragilité. Par contre, si le délai est trop court, il n'y a pas assez de temps pour planifier les interventions voulues. Deux études ayant implémenté un régime d'exercice physique chez des personnes en attente de chirurgie de remplacement de hanche avaient planifié un programme de 6 et 8 semaines respectivement (107, 108), ce qui concorde avec nos données. Aussi, l'évaluation des deux scores de fragilité a été complétée chez tous les patients inclus. A priori, les critères de faisabilité ont été remplis.

Concordance des échelles de fragilité

Dans notre étude, l'échelle de fragilité clinique a classifié 46 % de notre cohorte comme robuste et l'échelle FRAIL en a classifié 15 %. Une partie de l'explication de cette discordance est en lien avec la difficulté d'opérationnaliser le concept de la fragilité lui-même. Par exemple, l'échelle de fragilité clinique est très intimement liée avec les concepts de comorbidités et de perte d'autonomie, tandis que l'échelle FRAIL se rapporte beaucoup à la sarcopénie, la dénutrition et la fatigue. On peut facilement imaginer que pour un patient donné, la perte de

masse musculaire et la fatigue peuvent apparaître sans aucune forme de maladies chroniques, et vice versa. Ceci remet en question la capacité de généraliser les résultats d'une échelle de fragilité dans un sous-groupe chirurgical particulier au reste de la population chirurgicale. Nos résultats ne sont peut-être pas applicables à un patient de chirurgie digestive ou vasculaire par exemple.

Un autre point important à tenir compte dans l'interprétation des résultats de concordance est la propriété intrinsèque de chaque échelle : sa fiabilité et sa validité. Ces 2 principes peuvent être simplifiés de la façon suivante. La fiabilité représente notre capacité à obtenir le même résultat lors de mesures répétitives et la validité représente notre capacité à mesurer réellement le phénomène voulu (65). Un score fiable, mais non valide indiquerait la même fausse valeur de fragilité à chaque mesure, tandis qu'un score valide, mais non fiable aurait une grande variation dans les résultats obtenus sur plusieurs mesures. Malheureusement, les échelles de fragilité n'ont pas toutes été validées à un même degré. Dans une revue systématique parue en 2013, seulement 26 % des échelles de fragilité en utilisation à ce moment avaient subi des études de fiabilité et de validité (109). Le modèle de Fried à ce moment avait seulement eu une étude de validité prédictive. En fait, la plupart des outils avaient eu une certaine forme de validation (de construit ou prédictive) et très peu ont eu une étude de fiabilité. Si les propriétés de chaque échelle ne sont pas robustes, il est possible que le manque de concordance soit secondaire à un manque de fiabilité ou de validité de l'une ou l'autre échelle.

De plus, les deux échelles de fragilités ont été créées en anglais. Pour le moment, il n'y a pas eu d'étude de validation pour les versions françaises. Ceci est une limitation de notre étude. Pour tenter d'y pallier, les deux instruments ont été administrés par une infirmière de recherche. De cette façon, le questionnaire n'a pas été rempli par le patient lui-même, mais par l'entremise de

l'infirmière. Elle a été auparavant entraînée par l'équipe de recherche sur l'administration des outils. Les réponses étaient collectées après une entrevue semi-structurée et dépendaient moins de l'interprétation subjective des questions par chaque patient. Ceci élimine aussi une part de variabilité possible dans les résultats si plusieurs infirmières ont participé au recrutement, mais en retour limite la généralisabilité de l'étude. Si l'on veut effectuer la même étude, mais cette fois-ci sur plusieurs sites avec plusieurs évaluateurs différents, il faut alors tenir compte de ce facteur en jeu.

Le résultat du test de Kappa obtenu dans notre cohorte est semblable à la littérature. L'étude de Cooper avait une valeur Kappa de 0,42 entre le modèle de Fried et l'indice de fragilité de Rockwood dans une population orthopédique (105). Ils ont inclus des patients ayant subi d'autres types de procédures orthopédiques et leur population n'est pas complètement comparable à la nôtre. Ceci explique leur score supérieur à la nôtre.

Association avec la durée de séjour et le transfert en centre de réhabilitation

Les patients non robustes (préfragile et fragile) selon l'échelle de fragilité clinique avaient une durée de séjour plus longue et un plus haut taux de transfert en centre de réhabilitation comparé aux patients robustes. Ces résultats concordent avec les données existantes. McIsaac et ses collègues ont utilisé la base de données du système de la santé ontarienne et ont regardé l'effet de la fragilité sur les chirurgies de remplacements de genou et de hanche. Ils ont déterminé que la présence d'un état de fragilité était associée avec un risque de séjour hospitalier prolongé de 1,78 fois celui d'une personne robuste (intervalle de confiance : 1,74 – 1,81). Par contre, le modèle de fragilité choisi était différent du nôtre. Il est basé sur le *John Hopkins adjusted clinical group frailty-defining diagnosis indicators (98)*. Ce modèle utilise la présence de

diagnostic indiquant un état de fragilité qui comporte entre autres la dénutrition, la pauvreté, les problèmes visuels les chutes, etc. C'est un modèle fait pour être utilisé sur les bases de données et il n'a jamais été utilisé en clinique à notre connaissance. Dans l'étude de Cooper autant le modèle de Fried que le modèle de Rockwood étaient associés avec un transfert en centre de soins de longue durée après les chirurgies orthopédiques. Ils avaient une population plus âgée et plus comorbide que la nôtre. Ceci explique en partie pourquoi l'échelle FRAIL n'a pas su montrer d'association avec nos issues cliniques.

De la même façon, en excluant les patients avec chirurgie urgente, dont les fractures de hanches, nous avons sélectionné une cohorte plus homogène et moins fragile. En effet, selon l'échelle utilisée, la proportion de patients fragiles pourrait être aussi élevée que 24,3 % chez les patients avec fractures de hanches (110). De façon intéressante, dans une étude chez 3 985 femmes dont le but initial était d'évaluer l'ostéoporose, l'index de fragilité prédisait le risque de fractures ostéoporotiques aussi bien que l'échelle FRAX, un outil reconnu dans le domaine (111). Il faut noter que les fractures de hanches représentent une population complètement différente de notre étude avec des enjeux particuliers. En effet, la fracture de hanche est une urgence chirurgicale et peut arriver sans signes ou symptômes précurseurs. Puisque sans réparation le patient ne peut se lever de son lit et se déplacer, même des patients souffrant d'importantes comorbidités et de perte d'autonomie sont parfois opérés pour le soulagement de la douleur et permettre une chance de récupérer l'ambulation. De plus, la chute qui mène à la fracture est déjà un signe de déclin physiologique (112). Des interventions préopératoires dans ce contexte seraient impossibles, néanmoins un score de fragilité aurait une valeur prédictive et aiderait à planifier le séjour du patient. Dans ce genre de contexte, l'intérêt se situe surtout en postopératoire et devrait se

concentrer sur les interventions servant à maximiser les chances de retour à domicile et optimiser la transition entre les soins aigus et la réadaptation.

Forces et faiblesses de l'étude

Notre étude comporte quelques limitations. Tout d'abord, c'est une étude uni centrique avec un petit nombre de patients. Nous n'avons pu effectuer des analyses de régressions. L'association entre la fragilité et nos issues cliniques peut être faussée par d'autres facteurs qui nous sont inconnus. Nos résultats doivent aussi être validés dans d'autres cohortes de chirurgie orthopédique. De plus, nos résultats ne s'appliquent pas non plus à d'autres spécialités chirurgicales. Aussi, tel que mentionné précédemment, les échelles n'ont pas été validées en français. Ceci reste une limitation qui devra être adressée dans le futur. Finalement, exclure les patients devant subir une chirurgie urgente a rendu l'étude plus facilement faisable, mais limite la généralisabilité de nos résultats.

Sur le plan des forces, notre méthode de recrutement n'a pas retardé le processus d'évaluation préopératoire usuel et les deux échelles ont été implantées avec succès dans l'évaluation préopératoire. De plus, à notre connaissance, ceci est la première étude à utiliser l'échelle de fragilité clinique et l'échelle FRAIL dans la population en attente d'arthroplastie du genou et de la hanche. Finalement, avec très peu de patients fragiles, nous avons démontré que même les états préfragiles avaient potentiellement un impact sur le pronostic du patient. Ce sont peut-être les patients préfragiles qui répondraient le mieux à des interventions de types physiothérapies ou nutritionnelles avant la chirurgie, puisque les patients vraiment fragiles pourraient être trop mal-en-point pour en bénéficier. Aussi, avec la nouvelle tendance de la chirurgie ambulatoire (113, 114) où les patients restent moins de 24 heures après un remplacement de genou, identifier

des patients robustes pourrait aider à mieux sélectionner qui pourrait être congédié de façon sécuritaire en dedans de 24 h de l'opération. Ceci est autant plus important avec le vieillissement des cohortes chirurgicales où la majorité des patients seront des personnes âgées.

Chapitre 5 : CONCLUSION

En conclusion, il est faisable d'implémenter un outil d'évaluation de la fragilité dans le contexte préopératoire de chirurgie électorve de remplacement de genou et de hanche à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont. Dans notre cohorte, une association a été observée entre un état préfragile et fragile et une durée prolongée de séjour hospitalier et une diminution de la proportion de retours à domicile directement après la chirurgie. Cette association était significative seulement avec l'échelle de fragilité clinique dans un contexte préopératoire propre à la nôtre. Cette étude représente la base vers le développement d'un programme d'évaluation de la fragilité et d'intervention ciblée en préopératoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Hip and Knee Replacements in Canada: Canadian Joint Replacement Registry 2014–2015 Annual Report*. (2016). Ottawa, Ontario: Canadian Joint Replacement Registry.
2. *Hip and Knee Replacements in Canada: Canadian Joint Replacement Registry 2014 Annual Report*. (2014). Ottawa, Ontario: Canadian Joint Replacement Registry
Retrieved from
<https://secure.cihi.ca/estore/productFamily.htm?locale=en&pf=PFC2945>.
3. Cram, P., Lu, X., Kates, S. L., Singh, J. A., Li, Y., & Wolf, B. R. (2012). Total knee arthroplasty volume, utilization, and outcomes among Medicare beneficiaries, 1991–2010. *Jama*, 308(12), 1227–1236. doi:10.1001/2012.jama.11153
4. Maradit Kremers, H., Larson, D. R., Crowson, C. S., Kremers, W. K., Washington, R. E., Steiner, C. A., . . . Berry, D. J. (2015). Prevalence of Total Hip and Knee Replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am*, 97(17), 1386–1397. doi:10.2106/jbjs.n.01141
5. *National Joint Registry for England, Wales and Northern Ireland: 10th Annual Report*. (2013). National Joint Registry Retrieved from
<http://www.njrcentre.org.uk/njrcentre/Reports,PublicationsandMinutes/Annualreports/Archivedannualreports/tabid/87/Default.aspx>.
6. *World Population Ageing*. (2015). United Nations Retrieved from
http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf.

7. Zhang, Y., & Jordan, J. M. (2010). Epidemiology of Osteoarthritis. *Clinics in geriatric medicine*, 26(3), 355–369. doi:10.1016/j.cger.2010.03.001
8. Felson, D. T., Lawrence, R. C., Dieppe, P. A., Hirsch, R., Helmick, C. G., Jordan, J. M., . . . Fries, J. F. (2000). Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med*, 133(8), 635–646.
9. Mobasheri, A., & Batt, M. (2016). An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*, 59(5–6), 333–339. doi:10.1016/j.rehab.2016.07.004
10. Lawrence, R. C., Felson, D. T., Helmick, C. G., Arnold, L. M., Choi, H., Deyo, R. A., . . . Wolfe, F. (2008). Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*, 58(1), 26–35. doi:10.1002/art.23176
11. Harry B. Skinner, P. J. M. (2014). *Current Diagnosis & Treatment in Orthopedics, 5th edition* (5th Edition ed.). New York, NY, United-States: McGraw Hill Education.
12. Gademan, M. G., Hofstede, S. N., Vliet Vlieland, T. P., Nelissen, R. G., & Marang-van de Mheen, P. J. (2016). Indication criteria for total hip or knee arthroplasty in osteoarthritis: a state-of-the-science overview. *BMC Musculoskelet Disord*, 17(1), 463–473.
13. Hart, A., Bergeron, S. G., Epure, L., Huk, O., Zukor, D., & Antoniou, J. (2015). Comparison of US and Canadian Perioperative Outcomes and Hospital Efficiency After Total Hip and Knee Arthroplasty. *JAMA Surg*, 150(10), 990–998. doi:10.1001/jamasurg.2015.1239

14. Jorgensen, C. C., Kehlet, H., & group., L. F. C. f. F.-t. H. a. K. R. C. (2017). Time course and reasons for 90-day mortality in fast-track hip and knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*, *61*(4), 436–444.
15. Fry, D. E., Pine M Fau - Nedza, S. M., Nedza Sm Fau - Locke, D. G., Locke Dg Fau - Reband, A. M., Reband Am Fau - Pine, G., & Pine, G. (2017). Risk-Adjusted Hospital Outcomes in Medicare Total Joint Replacement Surgical Procedures. *J Bone Joint Surg Am*, *99*(1), 10–18.
16. Hart, A., Bergeron, S. G., Epure, L., Huk, O., Zukor, D., & Antoniou, J. (2015). Comparison of US and Canadian Perioperative Outcomes and Hospital Efficiency After Total Hip and Knee Arthroplasty. *JAMA Surg*, *150*(10), 990–998.
17. Fang, M., Noiseux, N., Linson, E., & Cram, P. (2015). The Effect of Advancing Age on Total Joint Replacement Outcomes. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*, *6*(3), 173–179. doi:D - NLM: PMC4536505 OTO - NOTNLM
18. Miric, A., Inacio, M. C., Kelly, M. P., & Namba, R. S. (2015). Are Nonagenarians Too Old For Total Hip Arthroplasty? An Evaluation of Morbidity and Mortality Within a Total Joint Replacement Registry. *J Arthroplasty*, *30*(8), 1324–1327.
19. Winemaker, M., Petruccelli, D., Kabali, C., & de Beer, J. (2015). Not all total joint replacement patients are created equal: preoperative factors and length of stay in hospital. *Can J Surg*, *58*(3), 160–166.
20. Inacio, M. C., Pratt, N. L., Roughead, E. E., & Graves, S. E. (2016). Evaluation of three co-morbidity measures to predict mortality in patients undergoing total joint arthroplasty. *Osteoarthritis Cartilage*, *24*(10), 1718–1726.

21. Hofstede, S. N., Gademan, M. G., Vliet Vlieland, T. P., Nelissen, R. G., & Marang-van de Mheen, P. J. (2016). Preoperative predictors for outcomes after total hip replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*, *17*, 1–11. doi:10.1186/s12891-016-1070-3.
22. Cushnaghan, J., Coggon D Fau - Reading, I., Reading I Fau - Croft, P., Croft P Fau - Byng, P., Byng P Fau - Cox, K., Cox K Fau - Dieppe, P., . . . Cooper, C. (2007). Long-term outcome following total hip arthroplasty: a controlled longitudinal study. *Arthritis Rheum*, *57*(8), 1375–1380.
23. Konopka, J. F., Hansen, V. J., Rubash, H. E., & Freiberg, A. A. (2015). Risk assessment tools used to predict outcomes of total hip and total knee arthroplasty. *Orthop Clin North Am*, *46*(3), 351–362.
24. Aging, F. C. o. t. (1978). *Public Policy and the Frail Elderly: A Staff Report*. Washington D.C.: U.S. Department of Health, Education, and Welfare Retrieved from <https://babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=umn.31951d01961960x;view=1up;seq=1>.
25. Makizako, H., Shimada, H., Tsutsumimoto, K., Lee, S., Doi, T., Nakakubo, S., . . . Suzuki, T. (2015). Social Frailty in Community-Dwelling Older Adults as a Risk Factor for Disability. *J Am Med Dir Assoc*, *16*(11), 1003.e1007-1011.
doi:10.1016/j.jamda.2015.08.023
26. Fitten, L. J. (2015). Psychological Frailty in the Aging Patient. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, *83*, 45–53. doi:10.1159/000382060

27. Gobbens, R. J., Luijckx, K. G., Wijnen-Sponselee, M. T., & Schols, J. M. (2010). Toward a conceptual definition of frail community dwelling older people. *Nurs Outlook*, *58*(2), 76–86. doi:10.1016/j.outlook.2009.09.005
28. Kim, D. H., Kim, C. A., Placide, S., Lipsitz, L. A., & Marcantonio, E. R. (2016). Preoperative Frailty Assessment and Outcomes at 6 Months or Later in Older Adults Undergoing Cardiac Surgical Procedures: A Systematic Review. *Ann Intern Med*, *165*(9), 650–660. doi:10.7326/m16-0652
29. Rockwood, K., & Mitnitski, A. (2007). Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *62*(7), 722–727.
30. Fried, L. P., Xue, Q. L., Cappola, A. R., Ferrucci, L., Chaves, P., Varadhan, R., . . . Bandeen-Roche, K. (2009). Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *64*(10), 1049–1057. doi:10.1093/gerona/glp076
31. Slaets, J. P. (2006). Vulnerability in the elderly: frailty. *Med Clin North Am*, *90*(4), 593–601. doi:10.1016/j.mcna.2006.05.008
32. Lacas, A., & Rockwood, K. (2012). Frailty in primary care: a review of its conceptualization and implications for practice. *BMC Med*, *10*, 4. doi:10.1186/1741-7015-10-4
33. Lowery, E. M., Brubaker, A. L., Kuhlmann, E., & Kovacs, E. J. (2013). The aging lung. *Clin Interv Aging*, *8*, 1489–1496. doi:10.2147/cia.s51152
34. Glasscock, R. J. (2011). The aging kidney: more pieces to the puzzle. *Mayo Clin Proc*, *86*(4), 271-272. doi:10.4065/mcp.2011.0122

35. Lopez-Otin, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, *153*(6), 1194–1217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039
36. Lipsitz, L. A. (2002). Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *57*(3), B115-125.
37. Schroder-Butterfill, E., & Mariani, R. (2006). A framework for understanding old-age vulnerabilities. *Ageing Soc*, *26*(1), 9–35. doi:10.1017/s0144686x05004423
38. Santos-Eggimann, B., Cuenoud, P., Spagnoli, J., & Junod, J. (2009). Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *64*(6), 675–681. doi:10.1093/gerona/glp012
39. Vina, J., Borras, C., & Miquel, J. (2007). Theories of ageing. *IUBMB Life*, *59*(4–5), 249–254. doi:10.1080/15216540601178067
40. Romero-Ortuno, R., & Kenny, R. A. (2012). The frailty index in Europeans: association with age and mortality. *Age Ageing*, *41*(5), 684–689. doi:10.1093/ageing/afs051
41. Bergman, H., Ferrucci, L., Guralnik, J., Hogan, D. B., Hummel, S., Karunanathan, S., & Wolfson, C. (2007). Frailty: an emerging research and clinical paradigm--issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *62*(7), 731–737.
42. Piggott, D. A., Muzaale, A. D., Mehta, S. H., Brown, T. T., Patel, K. V., Leng, S. X., & Kirk, G. D. (2013). Frailty, HIV infection, and mortality in an aging cohort of injection drug users. *PLoS One*, *8*(1), e54910. doi:10.1371/journal.pone.0054910
43. Bagshaw, S. M., Stelfox, H. T., McDermid, R. C., Rolfson, D. B., Tsuyuki, R. T., Baig, N., . . . Majumdar, S. R. (2014). Association between frailty and short- and long-term

- outcomes among critically ill patients: a multicentre prospective cohort study. *Cmaj*, 186(2), E95-102. doi:10.1503/cmaj.130639
44. Valderas, J. M., Starfield, B., Sibbald, B., Salisbury, C., & Roland, M. (2009). Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*, 7(4), 357–363. doi:10.1370/afm.983
45. Weiss, C. O. (2011). Frailty and chronic diseases in older adults. *Clin Geriatr Med*, 27(1), 39–52. doi:10.1016/j.cger.2010.08.003
46. Agusti, A. (2007). Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proc Am Thorac Soc*, 4(7), 522–525. doi:10.1513/pats.200701-004FM
47. Afilalo, J. (2011). Frailty in Patients with Cardiovascular Disease: Why, When, and How to Measure. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 5(5), 467–472. doi:10.1007/s12170-011-0186-0
48. Metter, E. J., Conwit, R., Tobin, J., & Fozard, J. L. (1997). Age-associated loss of power and strength in the upper extremities in women and men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 52(5), B267-276.
49. Redlich, K., & Smolen, J. S. (2012). Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov*, 11(3), 234–250. doi:10.1038/nrd3669
50. Keevil, V. L., & Romero-Ortuno, R. (2015). Ageing well: a review of sarcopenia and frailty. *Proc Nutr Soc*, 74(4), 337–347. doi:10.1017/s0029665115002037
51. Cesari, M., Landi, F., Vellas, B., Bernabei, R., & Marzetti, E. (2014). Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci*, 6, 192. doi:10.3389/fnagi.2014.00192

52. Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. (2016). Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets. *Ann Am Thorac Soc*, *13*(Supplement_5), S422-s428.
doi:10.1513/AnnalsATS.201602-095AW
53. Gale, C. R., Baylis, D., Cooper, C., & Sayer, A. A. (2013). Inflammatory markers and incident frailty in men and women: the English Longitudinal Study of Ageing. *Age (Dordr)*, *35*(6), 2493–2501. doi:10.1007/s11357-013-9528-9
54. Soysal, P., Stubbs, B., Lucato, P., Luchini, C., Solmi, M., Peluso, R., . . . Veronese, N. (2016). Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*, *31*, 1–8. doi:10.1016/j.arr.2016.08.006
55. Lang, P. O., Michel, J. P., & Zekry, D. (2009). Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology*, *55*(5), 539–549. doi:10.1159/000211949
56. Fulop, T., Larbi, A., Witkowski, J. M., McElhane, J., Loeb, M., Mitnitski, A., & Pawelec, G. (2010). Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology*, *11*(5), 547–563.
doi:10.1007/s10522-010-9287-2
57. Rolfson, D. B., Majumdar, S. R., Tsuyuki, R. T., Tahir, A., & Rockwood, K. (2006). Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*, *35*(5), 526-529.
doi:10.1093/ageing/afl041
58. Bielderma, A., van der Schans, C. P., van Lieshout, M. R., de Greef, M. H., Boersma, F., Krijnen, W. P., & Steverink, N. (2013). Multidimensional structure of the Groningen Frailty Indicator in community-dwelling older people. *BMC Geriatr*, *13*, 86.
doi:10.1186/1471-2318-13-86

59. Laur, C. V., McNicholl, T., Valaitis, R., & Keller, H. H. Malnutrition or frailty? Overlap and evidence gaps in the diagnosis and treatment of frailty and malnutrition. (1715–5320 (Electronic)).
60. Martins, V. J. B., Toledo Florêncio, T. M. M., Grillo, L. P., Franco, M. d. C. P., Martins, P. A., Clemente, A. P. G., . . . Sawaya, A. L. (2011). Long-Lasting Effects of Undernutrition. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *8*(6), 1817–1846. doi:10.3390/ijerph8061817
61. Baylis, D., Bartlett, D. B., Syddall, H. E., Ntani, G., Gale, C. R., Cooper, C., . . . Sayer, A. A. (2013). Immune-endocrine biomarkers as predictors of frailty and mortality: a 10-year longitudinal study in community-dwelling older people. *Age*, *35*(3), 963–971. doi:10.1007/s11357-012-9396-8
62. Ensrud, K. E., Ewing, S. K., Fredman, L., Hochberg, M. C., Cauley, J. A., Hillier, T. A., . . . for the Study of Osteoporotic Fractures Research, G. (2010). Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Frailty Status in Older Women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *95*(12), 5266–5273. doi:10.1210/jc.2010-2317
63. Szanton, S. L., Seplaki, C. L., Thorpe, R. J., Allen, J. K., & Fried, L. P. (2010). “Socioeconomic Status is associated with Frailty: the Women’s Health and Aging Studies”. *Journal of epidemiology and community health*, *64*(1), 63–67. doi:10.1136/jech.2008.078428
64. Gu, D., Yang, F., & Sautter, J. (2016). Socioeconomic status as a moderator between frailty and mortality at old ages. *BMC Geriatr*, *16*, 151. doi:10.1186/s12877-016-0322-

65. Crocker, L., & Algina, J. (2006). *Introduction to Classical and Modern Test Theory*: Cengage Learning.
66. Drubbel, I., Numans, M. E., Kranenburg, G., Bleijenberg, N., de Wit, N. J., & Schuurmans, M. J. (2014). Screening for frailty in primary care: a systematic review of the psychometric properties of the frailty index in community-dwelling older people. *BMC Geriatr*, *14*, 27. doi:10.1186/1471-2318-14-27
67. Mitnitski, A., Song, X., & Rockwood, K. (2013). Assessing biological aging: the origin of deficit accumulation. *Biogerontology*, *14*(6), 709–717. doi:10.1007/s10522-013-9446-3
68. Grimmett, G., & Stirzaker, D. (2001). *Probability and Random Processes*: OUP Oxford.
69. Mitnitski, A. B., Mogilner, A. J., & Rockwood, K. (2001). Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal*, *1*, 323–336. doi:10.1100/tsw.2001.58
70. Mitnitski, A. B., Mogilner, A. J., MacKnight, C., & Rockwood, K. (2002). The mortality rate as a function of accumulated deficits in a frailty index. *Mech Ageing Dev*, *123*(11), 1457–1460.
71. Song, X., Mitnitski, A., & Rockwood, K. (2010). Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc*, *58*(4), 681–687. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02764.x
72. Searle, S. D., Mitnitski, A., Gahbauer, E. A., Gill, T. M., & Rockwood, K. (2008). A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr*, *8*, 24. doi:10.1186/1471-2318-8-24

73. Mitnitski, A. B., Graham, J. E., Mogilner, A. J., & Rockwood, K. (2002). Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatr*, 2, 1.
74. Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., Bergman, H., Hogan, D. B., McDowell, I., & Mitnitski, A. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*, 173(5), 489–495. doi:10.1503/cmaj.050051
75. Wallis, S. J., Wall, J., Biram, R. W., & Romero-Ortuno, R. (2015). Association of the clinical frailty scale with hospital outcomes. *Qjm*, 108(12), 943–949. doi:10.1093/qjmed/hcv066
76. Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., . . . McBurnie, M. A. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56(3), M146-156.
77. Sourial, N., Bergman, H., Karunanathan, S., Wolfson, C., Payette, H., Gutierrez-Robledo, L. M., . . . Guralnik, J. (2013). Implementing frailty into clinical practice: a cautionary tale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 68(12), 1505–1511. doi:10.1093/gerona/glt053
78. Angulo, J., El Assar, M., & Rodriguez-Manas, L. (2016). Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults. *Mol Aspects Med*, 50, 1–32. doi:10.1016/j.mam.2016.06.001
79. Walston, J. D. (2012). Sarcopenia in older adults. *Current opinion in rheumatology*, 24(6), 623–627. doi:10.1097/BOR.0b013e328358d59b

80. Chin, A. P. M. J., de Groot, L. C., van Gend, S. V., Schoterman, M. H., Schouten, E. G., Schroll, M., & van Staveren, W. A. (2003). Inactivity and weight loss: effective criteria to identify frailty. *J Nutr Health Aging*, *7*(1), 55–60.
81. Bandeen-Roche, K., Xue, Q. L., Ferrucci, L., Walston, J., Guralnik, J. M., Chaves, P., . . . Fried, L. P. (2006). Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *61*(3), 262–266.
82. Cha, S. M., Shin, H. D., Kim, K. C., & Park, J. W. (2014). Comparison of grip strength among 6 grip methods. *J Hand Surg Am*, *39*(11), 2277–2284.
doi:10.1016/j.jhsa.2014.06.121
83. Richardson, M. T., Leon, A. S., Jacobs, D. R., Jr., Ainsworth, B. E., & Serfass, R. (1994). Comprehensive evaluation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire. *J Clin Epidemiol*, *47*(3), 271–281.
84. Eckel, S. P., Bandeen-Roche, K., Chaves, P. H., Fried, L. P., & Louis, T. A. (2011). Surrogate screening models for the low physical activity criterion of frailty. *Aging Clin Exp Res*, *23*(3), 209–216.
85. Buigues, C., Juarros-Folgado, P., Fernandez-Garrido, J., Navarro-Martinez, R., & Cauli, O. (2015). Frailty syndrome and pre-operative risk evaluation: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*, *61*(3), 309–321. doi:10.1016/j.archger.2015.08.002
86. Abellan van Kan, G., Rolland, Y., Bergman, H., Morley, J. E., Kritchevsky, S. B., & Vellas, B. (2008). The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging*, *12*(1), 29–37.

87. Morley, J. E., Vellas, B., van Kan, G. A., Anker, S. D., Bauer, J. M., Bernabei, R., . . . Walston, J. (2013). Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*, *14*(6), 392–397. doi:10.1016/j.jamda.2013.03.022
88. Morley, J. E., Malmstrom, T. K., & Miller, D. K. (2012). A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*, *16*(7), 601–608.
89. Lopez, D., Flicker, L., & Dobson, A. (2012). Validation of the frail scale in a cohort of older Australian women. *J Am Geriatr Soc*, *60*(1), 171–173. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03746.x
90. Woo, J., Leung, J., & Morley, J. E. (2012). Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc*, *60*(8), 1478-1486. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04074.x
91. Makary, M. A., Segev, D. L., Pronovost, P. J., Syin, D., Bandeen-Roche, K., Patel, P., . . . Fried, L. P. (2010). Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg*, *210*(6), 901-908. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.028
92. Afilalo, J., Mottillo, S., Eisenberg, M. J., Alexander, K. P., Noiseux, N., Perrault, L. P., . . . Bergman, H. (2012). Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, *5*(2), 222–228. doi:10.1161/circoutcomes.111.963157

93. Ganapathi, A. M., Englum, B. R., Hanna, J. M., Schechter, M. A., Gaca, J. G., Hurwitz, L. M., & Hughes, G. C. (2014). Frailty and risk in proximal aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *147*(1), 186–191.e181. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.09.011
94. Wang, L., Lee, M., Zhang, Z., Moodie, J., Cheng, D., & Martin, J. (2016). Does preoperative rehabilitation for patients planning to undergo joint replacement surgery improve outcomes? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, *6*(2). doi:10.1136/bmjopen-2015-009857
95. Chow, W. B., Rosenthal, R. A., Merkow, R. P., Ko, C. Y., & Esnaola, N. F. (2012). Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*, *215*(4), 453–466. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2012.06.017
96. Blodgett, J., Theou, O., Kirkland, S., Andreou, P., & Rockwood, K. (2015). Frailty in NHANES: Comparing the frailty index and phenotype. *Arch Gerontol Geriatr*, *60*(3), 464–470. doi:10.1016/j.archger.2015.01.016
97. Li, G., Thabane, L., Ioannidis, G., Kennedy, C., Papaioannou, A., & Adachi, J. D. (2015). Comparison between frailty index of deficit accumulation and phenotypic model to predict risk of falls: data from the global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW) Hamilton cohort. *PLoS One*, *10*(3), e0120144. doi:10.1371/journal.pone.0120144
98. Mclsaac, D. I., Beale, P. E., Bryson, G. L., & Van Walraven, C. (2016). The impact of frailty on outcomes and healthcare resource usage after total joint arthroplasty: a

population-based cohort study. *Bone Joint J*, 98-b(6), 799-805. doi:10.1302/0301-620x.98b6.37124

99. Heyland, D. K., Stelfox, H. T., Garland, A., Cook, D., Dodek, P., Kutsogiannis, J., . . . Day, A. G. (2016). Predicting Performance Status 1 Year After Critical Illness in Patients 80 Years or Older: Development of a Multivariable Clinical Prediction Model. *Crit Care Med*, 44(9), 1718–1726. doi:10.1097/ccm.0000000000001762
100. Charlson, M., Szatrowski, T. P., Peterson, J., & Gold, J. (1994). Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*, 47(11), 1245–1251.
101. Brorsson, B., & Asberg, K. H. (1984). Katz index of independence in ADL. Reliability and validity in short-term care. *Scand J Rehabil Med*, 16(3), 125–132.
102. Quan, H., Li, B., Couris, C. M., Fushimi, K., Graham, P., Hider, P., . . . Sundararajan, V. (2011). Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*, 173(6), 676–682. doi:10.1093/aje/kwq433
103. Cook, J. R., Warren, M., Ganley, K. J., Prefontaine, P., & Wylie, J. W. (2008). A comprehensive joint replacement program for total knee arthroplasty: a descriptive study. *BMC Musculoskelet Disord*, 9, 154. doi:10.1186/1471-2474-9-154
104. Lovald, S. T., Ong, K. L., Malkani, A. L., Lau, E. C., Schmier, J. K., Kurtz, S. M., & Manley, M. T. (2014). Complications, mortality, and costs for outpatient and short-stay total knee arthroplasty patients in comparison to standard-stay patients. *J Arthroplasty*, 29(3), 510–515. doi:10.1016/j.arth.2013.07.020

105. Cooper, Z., Rogers, S. O., Jr., Ngo, L., Guess, J., Schmitt, E., Jones, R. N. A.-O. h. o. o. X., . . . Marcantonio, E. R. Comparison of Frailty Measures as Predictors of Outcomes After Orthopedic Surgery. (1532–5415 (Electronic)).
106. Wijeyesundera, D. N., Choi, P. T., Badner, N. H., Brasher, P. M., Dresser, G. K., Delgado, D. H., & Beattie, W. S. (2014). A randomized feasibility trial of clonidine to reduce perioperative cardiac risk in patients on chronic beta-blockade: the EPIC study. *Canadian Journal of Anaesthesia*, *61*(11), 995-1003. doi:10.1007/s12630-014-0226-6
107. Hoogeboom, T. J., Dronkers, J. J., van den Ende, C. H. M., Oosting, E., & van Meeteren, N. L. U. (2010). Preoperative therapeutic exercise in frail elderly scheduled for total hip replacement: a randomized pilot trial. *Clinical Rehabilitation*, *24*(10), 901–910. doi:10.1177/0269215510371427
108. Gocen, Z., Sen, A., Unver, B., Karatosun, V., & Gunal, I. (2004). The effect of preoperative physiotherapy and education on the outcome of total hip replacement: a prospective randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, *18*(4), 353–358. doi:10.1191/0269215504cr758oa
109. Bouillon, K., Kivimaki, M., Hamer, M., Sabia, S., Fransson, E. I., Singh-Manoux, A., . . . Batty, G. D. (2013). Measures of frailty in population-based studies: an overview. *BMC Geriatr*, *13*, 64-64. doi:10.1186/1471-2318-13-64
110. Choi, J.-Y., Cho, K.-J., Kim, S.-w., Yoon, S.-J., Kang, M.-g., Kim, K.-i., . . . Kim, C.-H. (2017). Prediction of Mortality and Postoperative Complications using the Hip-Multidimensional Frailty Score in Elderly Patients with Hip Fracture. *Scientific Reports*, *7*, 42966. doi:10.1038/srep42966

111. Li, G., Thabane, L., Papaioannou, A., & Adachi, J. D. (2015). Comparison between frailty index of deficit accumulation and fracture risk assessment tool (FRAX) in prediction of risk of fractures. *Bone*, *77*, 107–114. doi:10.1016/j.bone.2015.04.028
112. Schultz, M., Rosted, E., & Sanders, S. (2015). Frailty is associated with a history with more falls in elderly hospitalised patients. *Dan Med J*, *62*(6).
113. Kehlet, H., & Søballe, K. (2010). Fast-track hip and knee replacement — what are the issues? *Acta Orthopaedica*, *81*(3), 271–272.
doi:10.3109/17453674.2010.487237
114. Cross, M. B., & Berger, R. (2014). Feasibility and safety of performing outpatient unicompartmental knee arthroplasty. *Int Orthop*, *38*(2), 443–447.
doi:10.1007/s00264-013-2214-9