



# Les symptômes précurseurs de perte de fonction et les moyens de les repérer avec I.C.O.P.E / O.M.S (Lancet Health Longevity June 2022)

Bruno VELLAS



4

I C O P E

SOINS INTÉGRÉS POUR LES PERSONNES ÂGÉES



Organisation  
mondiale de la Santé



Toulouse  
GÉRONTOPÔLE



Centre Collaborateur OMS pour la Fragilité,  
la Recherche Clinique et la Formation en Gériatrie

# Vieillissement en France et en U.E

Un système de santé non adapté au vieillissement de la population => personnes âgées dépendantes

Passer d'une médecine centrée sur les diagnostiques et les traitements vers une médecine préventive qui permet de conserver les fonctions.

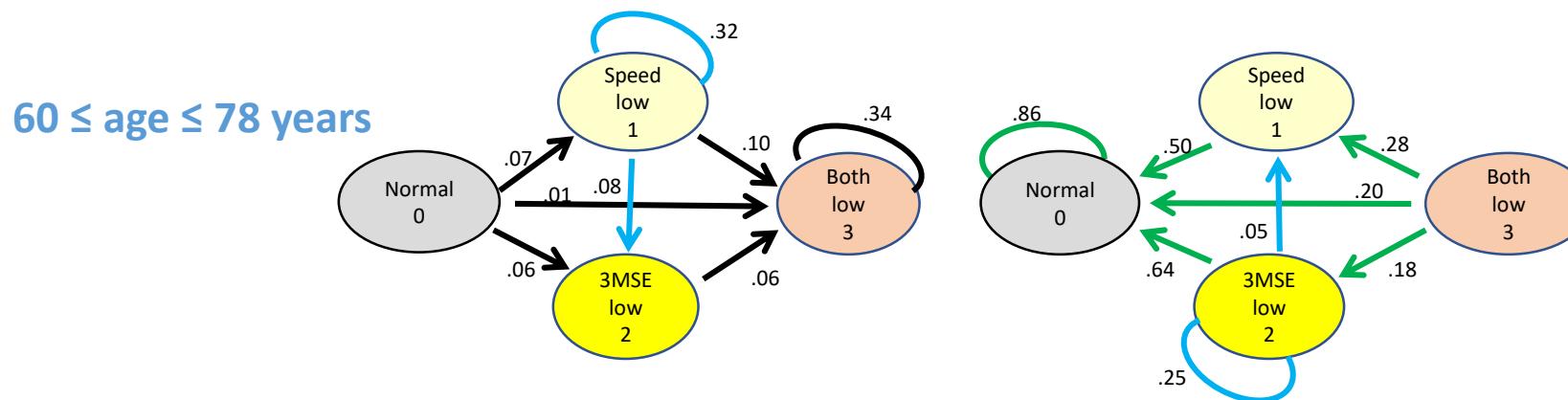
# Reversible States of Physical and/or Cognitive Dysfunction: A 9-Year Longitudinal Study.

New Mexico Aging Process Study

598 Healthy independent-living adults, 9 years follow-up

Qualls C et al. J Nutr Health Aging.

2017



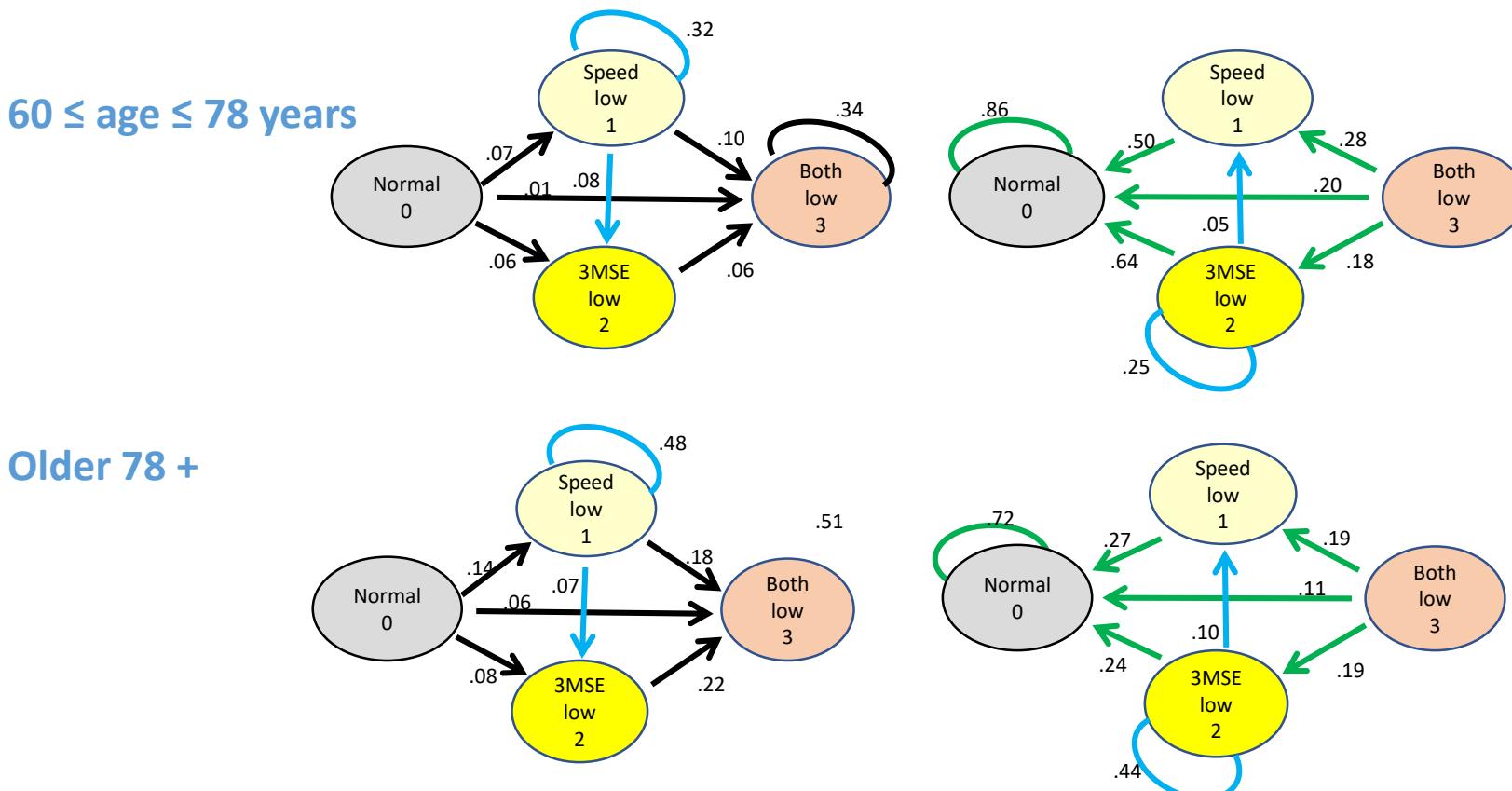
Transitions to improved function decreased with **age**, APOE4 status, BMI, and health status. Transitions to worse function increased with **age**, APOE4 status, BMI, and health status.

# Reversible States of Physical and/or Cognitive Dysfunction: A 9-Year Longitudinal Study.

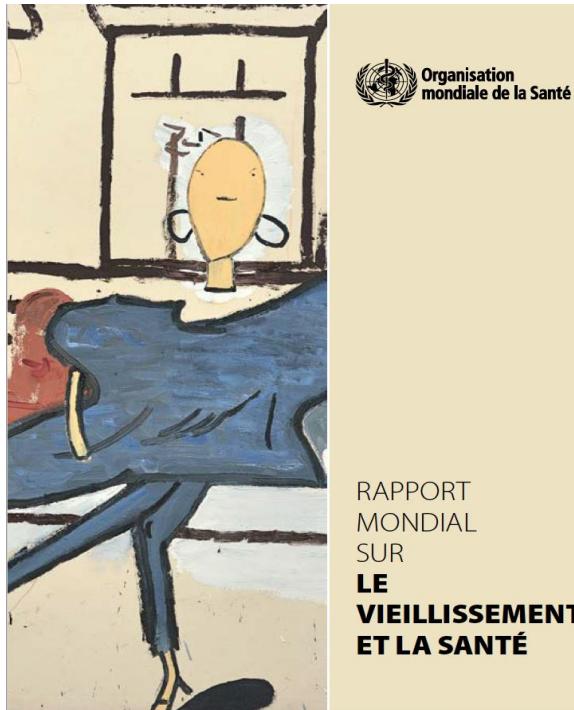
New Mexico Aging Process Study

598 Healthy independent-living adults, 9 years follow-up

Qualls C et al. J Nutr Health Aging. 2017



Transitions to improved function decreased with **age**, APOE4 status, BMI, and health status. Transitions to worse function increased with **age**, APOE4 status, BMI, and health status.



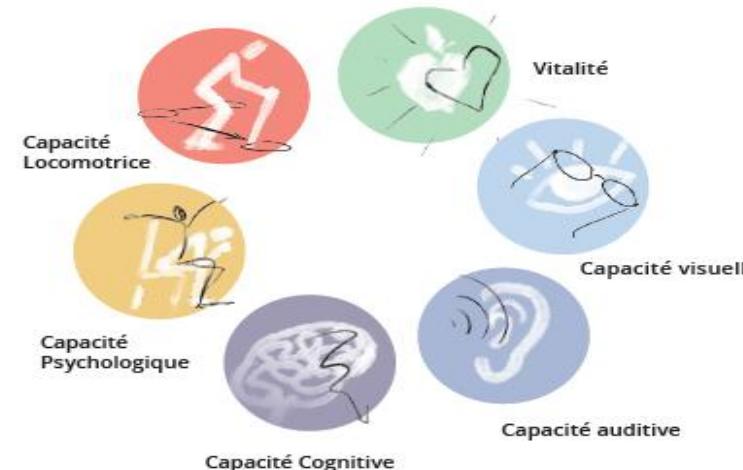
## Le programme ICOPE de l'OMS

### ✓ Objectif

✓ Vieillir en bonne santé c'est maintenir ses fonctions pour continuer à faire ce qui est important pour chacun d'entre nous. Médecine participative.

### ✓ Méthode

✓ Maintenir les capacités intrinsèques de la personne : nutrition, cognition, vision, audition, mobilité, Psychologique



# 5 Steps du programme ICOPE – OMS

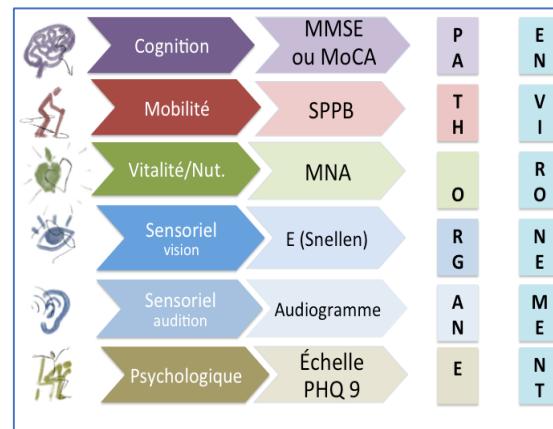
1

## Repérage

| Affections prioritaires associées au déclin des capacités intrinsèques | Tests                                                                                                                                                                                                                                                      | Procéder à une évaluation complète des domaines affinant un cercle rouge                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DÉCLIN COGNITIF (Chapitre 4)                                           | 1. Se rappeler trois mots : fleur, porte, riz (par exemple)<br>2. Orientation dans le temps et l'espace : quelle est la date complète d'aujourd'hui ? Où vous trouvez-vous en ce moment (à la maison, à la clinique, etc.)?<br>3. Recalls the three words? | <input type="radio"/> Mauvaise réponse à une ou l'autre question ou ne sait pas<br><input type="radio"/> Ne se rappelle pas les trois mots |
| MALNUTRITION (Chapitre 5)                                              | Test de lever de chaise : se lever de la chaise cinq fois sans utiliser ses bras. La personne s'est-elle levée cinq fois de la chaise en 14 secondes ?                                                                                                     | <input type="radio"/> Non                                                                                                                  |
| MALNUTRITION (Chapitre 6)                                              | 1. Perte de poids : avez-vous involontairement perdu plus de 3 kg au cours des trois derniers mois ?<br>2. Perte d'appétit : avez-vous connu une perte d'appétit ?                                                                                         | <input type="radio"/> Oui<br><input type="radio"/> Oui                                                                                     |
| DÉFICIENCE VISUELLE (Chapitre 7)                                       | Avez-vous des problèmes oculaires, des difficultés pour voir de loin, lire, des maladies oculaires ou êtes-vous actuellement sous traitement médical (p. ex., diabète, hypertension artérielle) ?                                                          | <input type="radio"/> Oui                                                                                                                  |
| DÉFICIENCE AUDITIVE (Chapitre 8)                                       | - Entend des chuchotements (test à voix chuchotée), ou - Le résultat du dépistage de l'audiométrie est de 35 dB ou moins, ou - Réussi au test automatique de reconnaissance des chiffres dans le bruit à l'aide d'une application                          | <input type="radio"/> Echec                                                                                                                |
| SYMPTÔMES DÉPRESSIFS (Chapitre 9)                                      | Au cours des deux dernières semaines, avez-vous été gêné par :<br>- la déprime ou le désespoir ? ou<br>- la perte d'intérêt ou de plaisir à faire des choses ?                                                                                             | <input type="radio"/> Oui<br><input type="radio"/> Oui                                                                                     |

2

## Évaluation



3

## Plan prevention & soins personnalisé



4

## Suivi Des interventions fondées sur des preuves



5

## Implication des collectivités

# Réalisation du Step1 tous les 6 mois

## Step1 Dépistage

| Je certifie avoir obtenu l'accord du sujet |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <input type="checkbox"/> Le :                                                                                                                     | Signature:                   |  |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--|
| Fonctions                                  | Tests                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Résultats                                                                                                                                         |                              |  |
| Cognition                                  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Avez-vous des problèmes de mémoire ou d'orientation?</li> <li>2. Avez-vous constaté une aggravation de ces troubles ces 4 derniers mois?</li> <li>3. Apprentissage de 3 mots : Citron, clé, ballon</li> <li>4. Orientation temporo-spatiale :<br/><i>Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?</i></li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Année</li> <li>- Jour de la semaine</li> <li>- Mois</li> <li>- Jour du mois</li> </ul> | <input type="checkbox"/> Oui                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> Non |  |
| Nutrition                                  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Perte de poids : Avez-vous perdu involontairement au moins 3kg au cours des 3 derniers mois ?</li> <li>2. Avez-vous perdu de l'appétit récemment ?</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Poids actuel : ..... Kg<br><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non<br><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |                              |  |
| Cognition                                  | Rappel des trois mots: Mot 1<br>Mot 2<br>Mot 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/> Oui                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> Non |  |
| Vision                                     | Avez-vous des problèmes avec vos yeux ? difficultés en vision de loin, à lire, pathologie oculaire ou médicament (ex diabète, HTA)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> Oui                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> Non |  |
| Audition                                   | <b>Test de Whisper (test de chuchotement)* :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oreille droite capable de répéter 3 mots</li> <li>- Oreille gauche capable de répéter 3 mots</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/> Oui                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> Non |  |
| Psychologie                                | Au cours des deux dernières semaines: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vous êtes-vous senti déprimé ou sans espoir ?</li> <li>2. Avez-vous trouvé peu d'intérêt ou une perte de plaisir à faire les choses ?</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Oui                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> Non |  |
| Mobilité                                   | <b>Test de lever de chaise** :</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Réalisation des cinq levers?</li> <li>2. Si non, combien de levers de chaise réalisés? .....</li> <li>3. Si aucun, le patient est-il capable de se lever d'une chaise en s'aidant des bras mais sans aide d'autrui ?</li> </ol>                                                                                                                                                                              | Temps en sec.....<br><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non                                                                    |                              |  |

# Déploiement du programme ICOPE en Occitanie

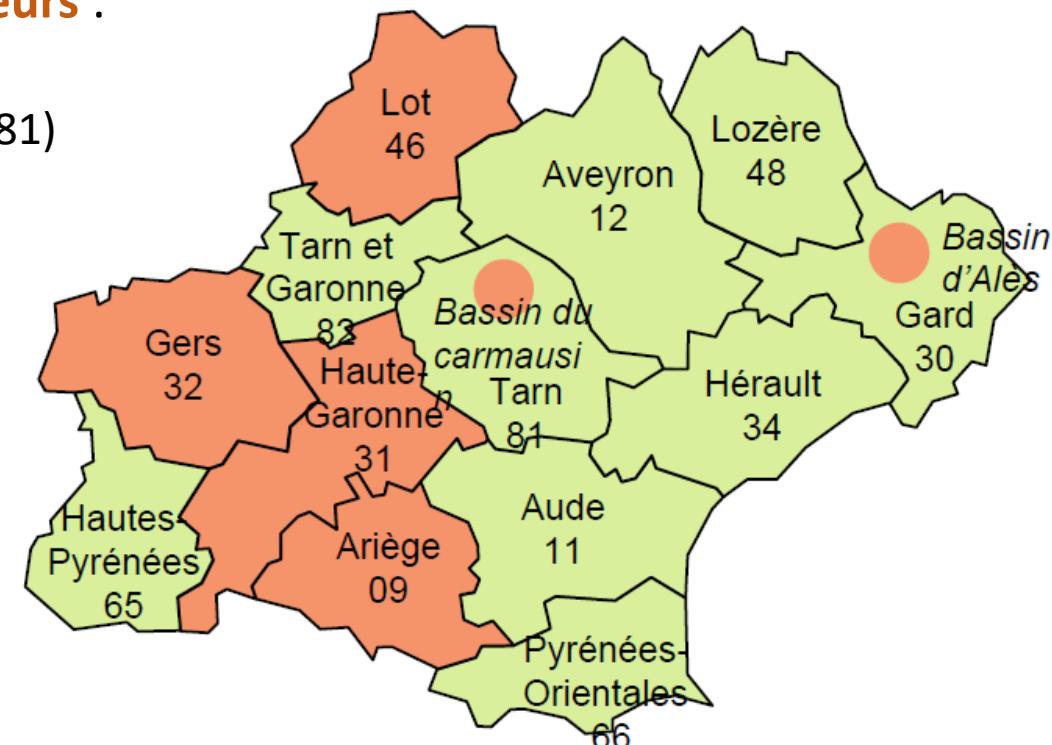
## Cadre et contexte

- **Expérimentation nationale soutenue par le Ministère de la Santé (AMI)**

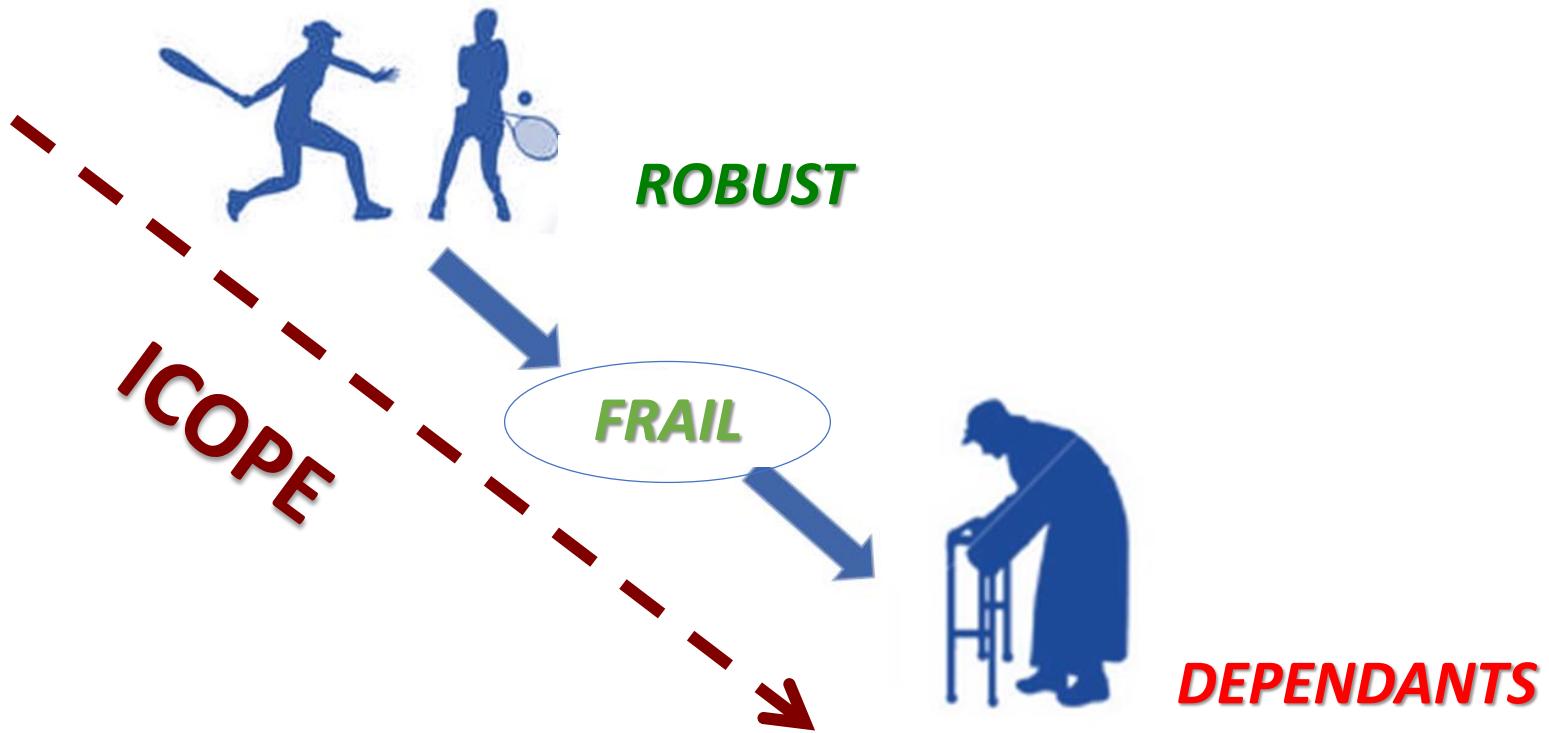
- Publication au JO de l'arrêté d'autorisation de l'expérimentation nationale ICOPE :  
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044844614>
- Cahier des charges publié sur le site du ministère : [Expérimentations en cours - Ministère des Solidarités et de la Santé \(solidarites-sante.gouv.fr\)](https://solidarites-sante.gouv.fr/exp%C3%A9rimentations-en-cours)
- 5 régions (8 porteurs) retenues dont **l'Occitanie avec 3 porteurs** :
  - Gérontopôle de Toulouse (dep 09,31 et 32)
  - Filieris (Bassin d'Alès dans le 30 & Bassin du Carmausin dans le 81)
  - DAC 46 (dep 46)

- **Expérimentation régionale soutenue par l'ARS Occitanie**

- Initiée en 2020 auprès des professionnels de la région
- Mise en adéquation avec le cahier des charges national pour couvrir l'ensemble des territoires occitans (même modèle de financement)



# I.C.O.P.E Prevent Frailty in Robust Older Adults



# Outils numériques pour le déploiement ICOPE

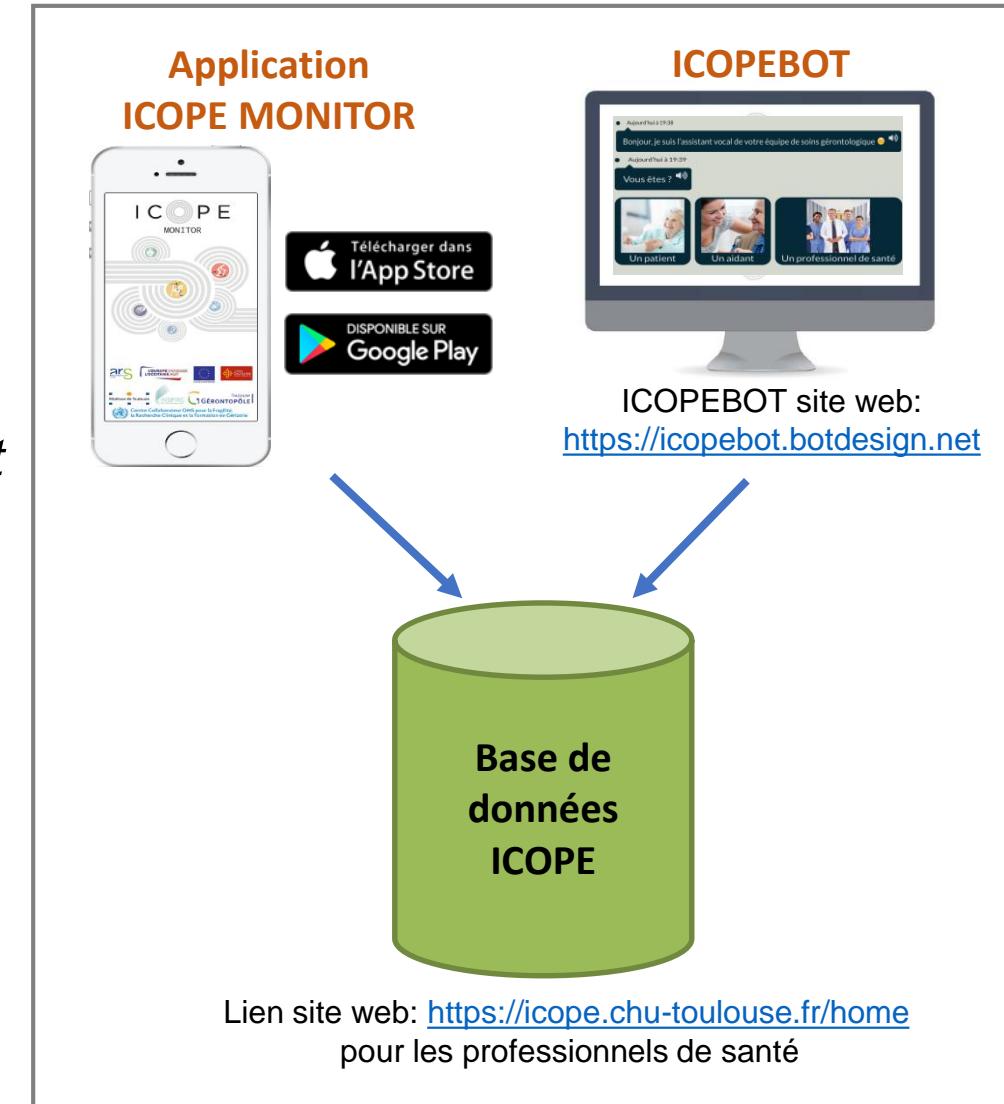
## • Deux outils numériques pour réaliser le Step1

- Application ICOPE MONITOR: sur smartphone ou tablette
- Robot conversationnel ICOPEBOT: sur ordinateur, smartphone ou tablette (<https://icopebot.botdesign.net>)

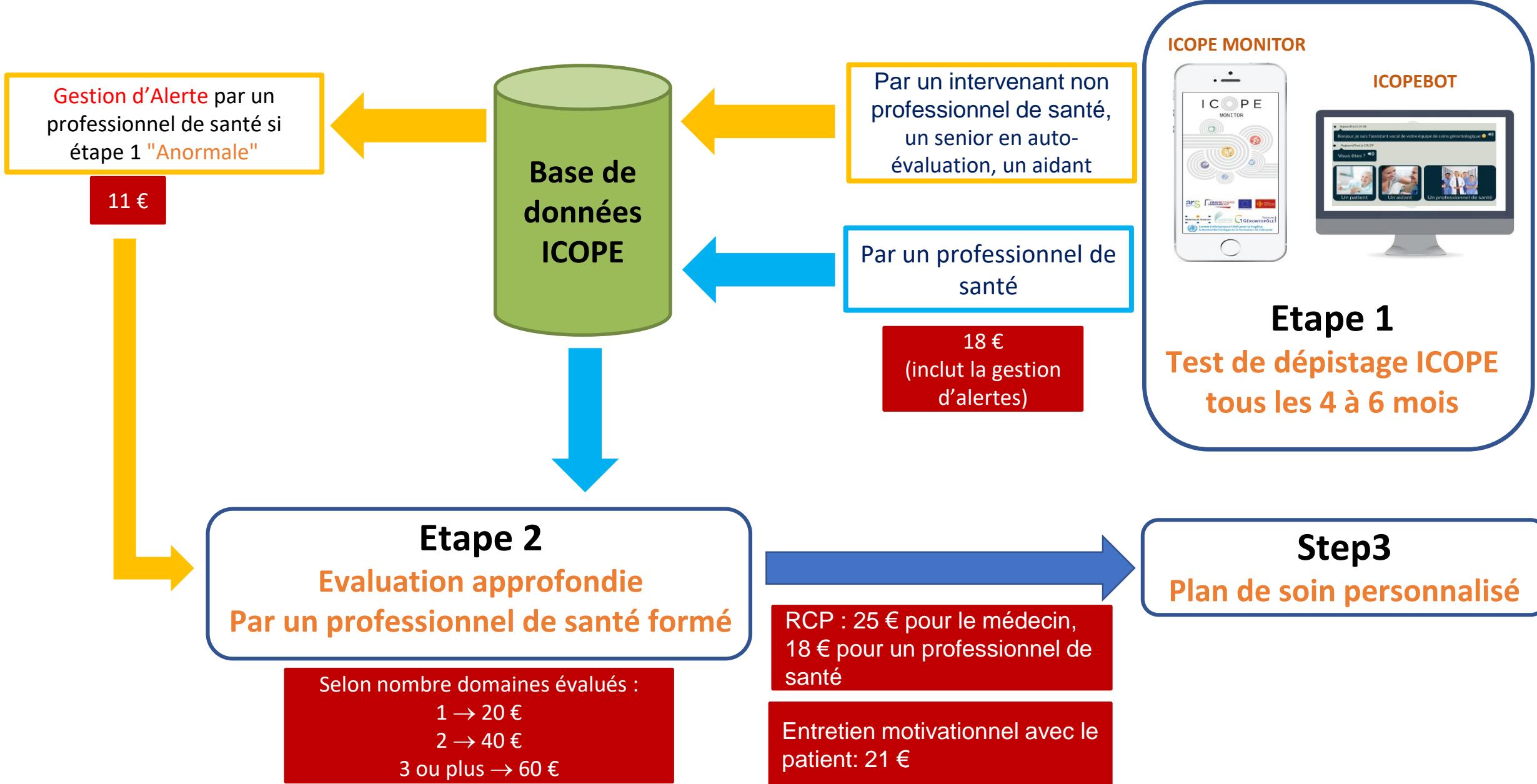
Ces deux outils sont utilisables en mode professionnel et en mode autoévaluation par le senior ou l'aideant

## • Base de données ICOPE

- Recueil de l'ensemble des données saisies dans les deux outils numériques Step1 (<https://icope.chu-toulouse.fr/home>)
- Accessible par les professionnels de santé
- Permet le suivi des patients



# Schéma du programme ICOPE en Occitanie



# Suivi des patients via la base de données ICOPE

The screenshot shows a web browser window titled "BD Fragilité". The URL is https://bdf.medes-lab.fr/home. The page is titled "Base de Données Fragilité". On the left, there is a sidebar with the "GÉRONTOPÔLE Toulouse" logo and links for "Nouveau Step 2", "Nouveau Patient", "Nouveau Professionnel", "Nouveau Centre", "Nouveau Type de centre", "Lister", "Questionnaires Step 1", "Questionnaires Step 2", "Patients", "Professionnels", "Centres", and "Types de centre". The main content area is titled "Alertes générées par les évaluations Step 1". It contains a table with columns: Nom, Prénom, Naissance, Type (Patient), Date de l'alerte, Statut, Tendance, Dernière action, Centre, and Alertes. The table has five rows of data. At the bottom, it says "Total: 158 entrées" and includes a legend for tendances: Déclin (red dot), Stable (yellow dot), and Amélioration (green dot).

| Nom     | Prénom    | Naissance  | Type    | Date de l'alerte | Statut      | Tendance | Dernière action | Centre        | Alertes |
|---------|-----------|------------|---------|------------------|-------------|----------|-----------------|---------------|---------|
| Chirac  | Jacques   | 02/03/1956 | Patient | 17/09/2020       | Non traitée | ●        |                 | Test 1 Test 1 | Alerte  |
| TJY011  | Tania     | 19/10/1975 | Patient | 17/09/2020       | Non traitée |          |                 | CentreTest    | Alerte  |
| Mickey  | Lola      | 23/06/1956 | Patient | 17/09/2020       | Non traitée | ●        |                 | Test 1 Test 1 | Alerte  |
| Winston | Churchill | 30/11/1900 | Patient | 17/09/2020       | Non traitée |          |                 | Test 1 Test 1 | Alerte  |
| Chirac  | Jacques   | 02/03/1956 | Patient | 17/09/2020       | Non traitée | ●        |                 | Test 1 Test 1 | Alerte  |

- Accès à la base de données pour tous les professionnels de santé
- Suivi des patients et leurs alertes en temps réel en totale autonomie et décider de la prise en charge nécessaire : <https://icope.chu-toulouse.fr/home>
  - En cas de difficultés, possibilité d'être accompagné par les infirmières de l'ERVPD (plateforme de télésuivi ICOPE)

## Données au 25/05/2022: Plateforme ICOPE-Monitor

- Nb de participants **ayant intégré ICOPE**: **20252** ( $74\pm18$  ans, 58% femmes)
- Nb d'étape1 **réalisées**: **35140** (58% initiaux et 42% suivis)
- Nb d'étape2 **saisies dans la base ICOPE**: **2180.** ( $79\pm8$  ans, 66% femmes)
- Nb d'étape 1 auto-évaluation: **3568**  
➡ Nb de professionnels inscrits: **5 826**

**2 780 professionnels formés**

# Caractéristiques des seniors ayant un Step1 (N= 10 903)

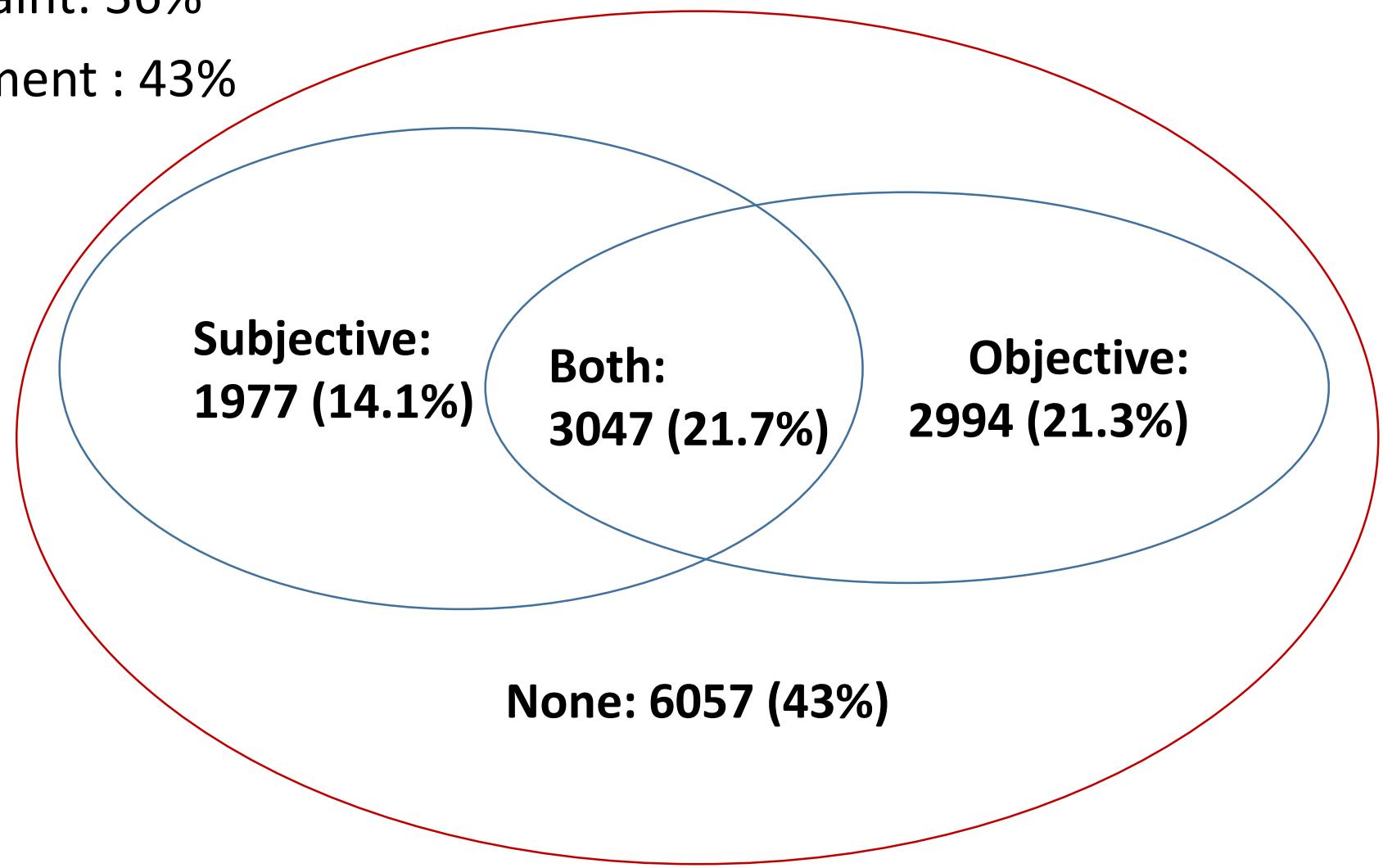
## 01/01/2020 et 18/11/2021

- 90,3% des seniors, soit **9844**, avaient au moins une alerte au Step1 initial
- **1 875 Step2**
- De la perte de fonction au : « **Early Diagnosis & Organ Repair** »

| Champs de capacités intrinsèques testées | Nombre de participants présentant une anomalie potentielle (sur 10 903 participants) |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Vision                                   | 7 423 (68,1%) ( <b>22% perte rec</b> )                                               |
| Cognition                                | 6 488 (59,5%) ( <b>Obj 32%</b> )                                                     |
| Audition                                 | 5 521 (50,6%) ( <b>28% perte rec</b> )                                               |
| Humeur                                   | 4 145 (38,0%)                                                                        |
| Mobilité                                 | 3 767 (34,6%) ( <b>Incap 12%</b> )                                                   |
| Vitalité/nutrition                       | 2 043 (18,7%)                                                                        |

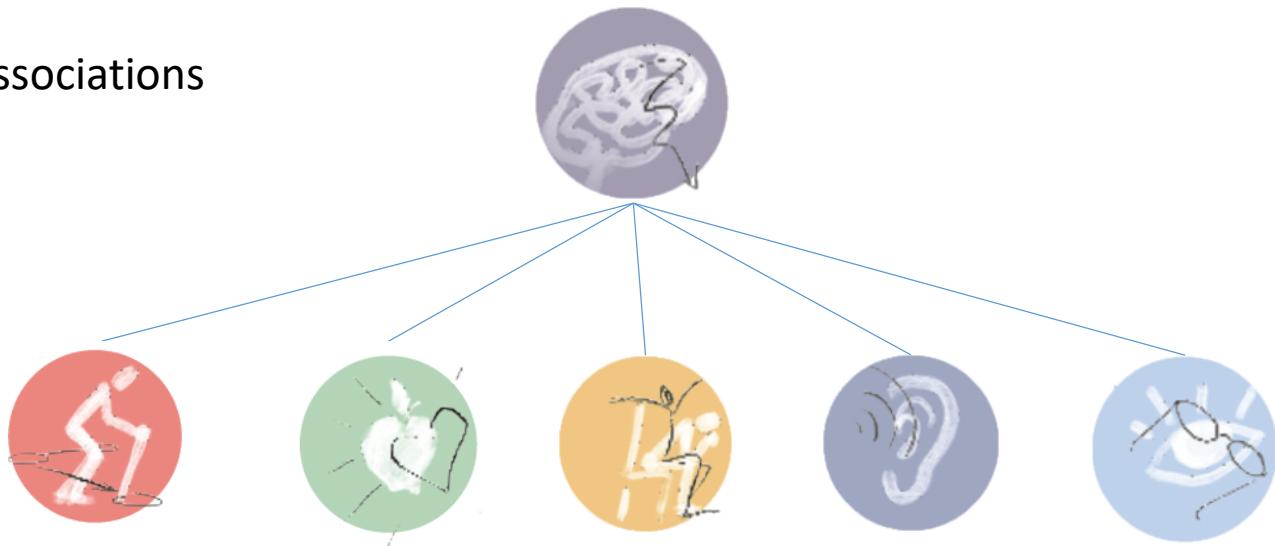
# Memory Impairment: ICOPE Implementation in Clinical Practice (N=14,572)

- Subjective memory complaint: 36%
- Objective memory impairment : 43%



# Memory and Incidence of others I.C domains: Confirm Need for Integrative Care, not only memory assessment

Longitudinal associations



Subjective and objective cognitive impairments at baseline are associated to the incidence of psychological and nutrition problems at follow-up

| OR                | Locomotion | Nutrition | Psychological | Hearing | Vision |
|-------------------|------------|-----------|---------------|---------|--------|
| <b>Subjective</b> | 1.00       | 1.46 *    | 2.70***       | 1.09    | 2.28** |
| <b>Objective</b>  | 1.00       | 1.41 *    | 1.62 **       | 1.13    | 1.11   |
| <b>Both</b>       | 2.04***    | 1.71**    | 2.29***       | 0.57    | 1.82** |

Underline the need for integrative approach (not only one function) and the interest for multidomain intervention

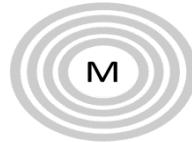
OR= longitudinal age- and sex- adjusted odds ratio at follow-up

Follow-up at least 4 months apart (mean FU = 6.3 months)

Reference category: None

\*0.05< p, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

# Enquête auprès des seniors de la cohorte digitale ICOPE

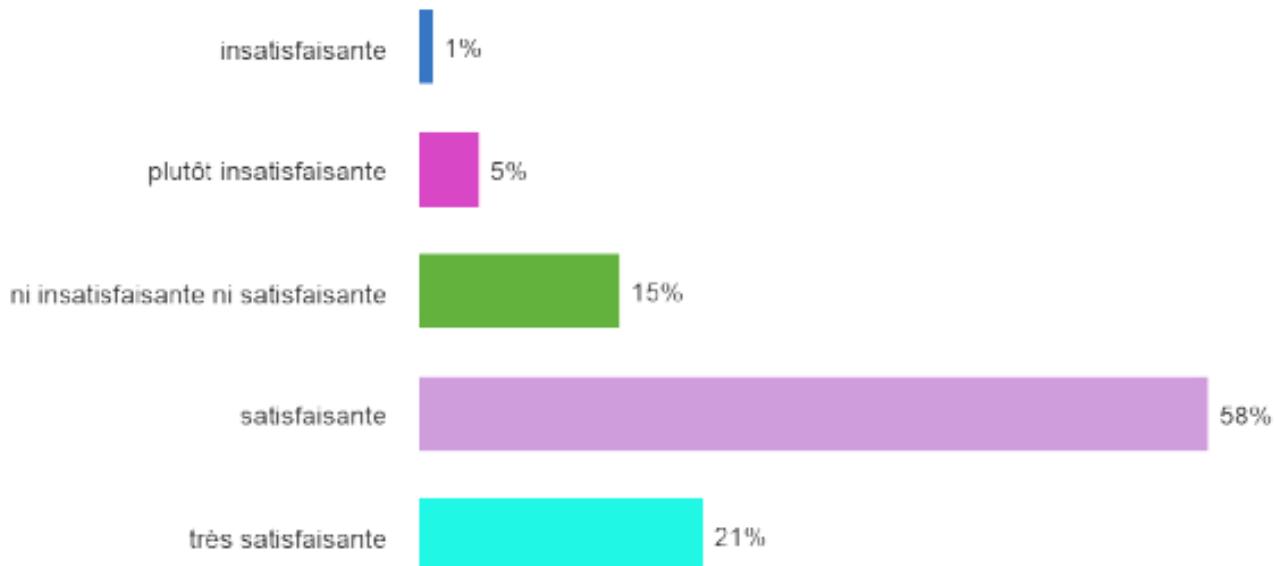


## Satisfaction Survey ICOPE 1101 senior in Occitanie



Centre Collaborateur OMS pour la Fragilité,  
la Recherche Clinique et la Formation en Gériatrie

### 7. Comment qualifiez-vous votre expérience quant à l'utilisation des outils numériques ICOPE ?



ICOPE MONITOR



ICOPEBOT

# Outils de formation et de communication ICOPE

- Vidéo de la réalisation de l'**étape1** :  
<https://www.dropbox.com/s/qtua89acu1tag4m/Simulation%20entre%20etien.mp4?dl=0>
- Vidéo du **lever de chaise** :  
<https://www.youtube.com/watch?v=pyd3w6KBILO>
- Application :
  - Inscription d'un professionnel :  
<https://www.youtube.com/watch?v=xYFJ1Ik0aJ8>
  - Inscription d'un nouveau participant : [https://www.youtube.com/watch?v=-aQKlc\\_7Ndk](https://www.youtube.com/watch?v=-aQKlc_7Ndk)
- Vidéo de présentation de ICOPE Monitor :  
<https://youtu.be/09IgFoLC1JE>
- **Plaquette à télécharger** pour les participants



# Modélisation du bâtiment: 23 M€ d'investissement + 3,9 M€ GER sur les 10 ans du projet INSPIRE.



Un bâtiment à l'interface de la recherche translationnelle, clinique et de l'application des avancées à la prévention

|                                                            |                                                                                        |                                                                                                            |                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Plateformes techniques<br>1500 m <sup>2</sup>              | Centre INSPIRE de Recherche Clinique et Translationnelle - CIRCT<br>430 m <sup>2</sup> | Centre ICOPE de Recherche et de Ressources (plateforme digitale de télésuivi) - CIRR<br>390 m <sup>2</sup> | Institut du vieillissement - Gérontopôle<br>160 m <sup>2</sup><br>UMR 1295 - axe MAINTAIN (Inserm)<br>160 m <sup>2</sup> |
| Equipes de recherche en géroncience<br>2040 m <sup>2</sup> |                                                                                        | Centre de prévention ICOPE<br>420 m <sup>2</sup>                                                           |                                                                                                                          |

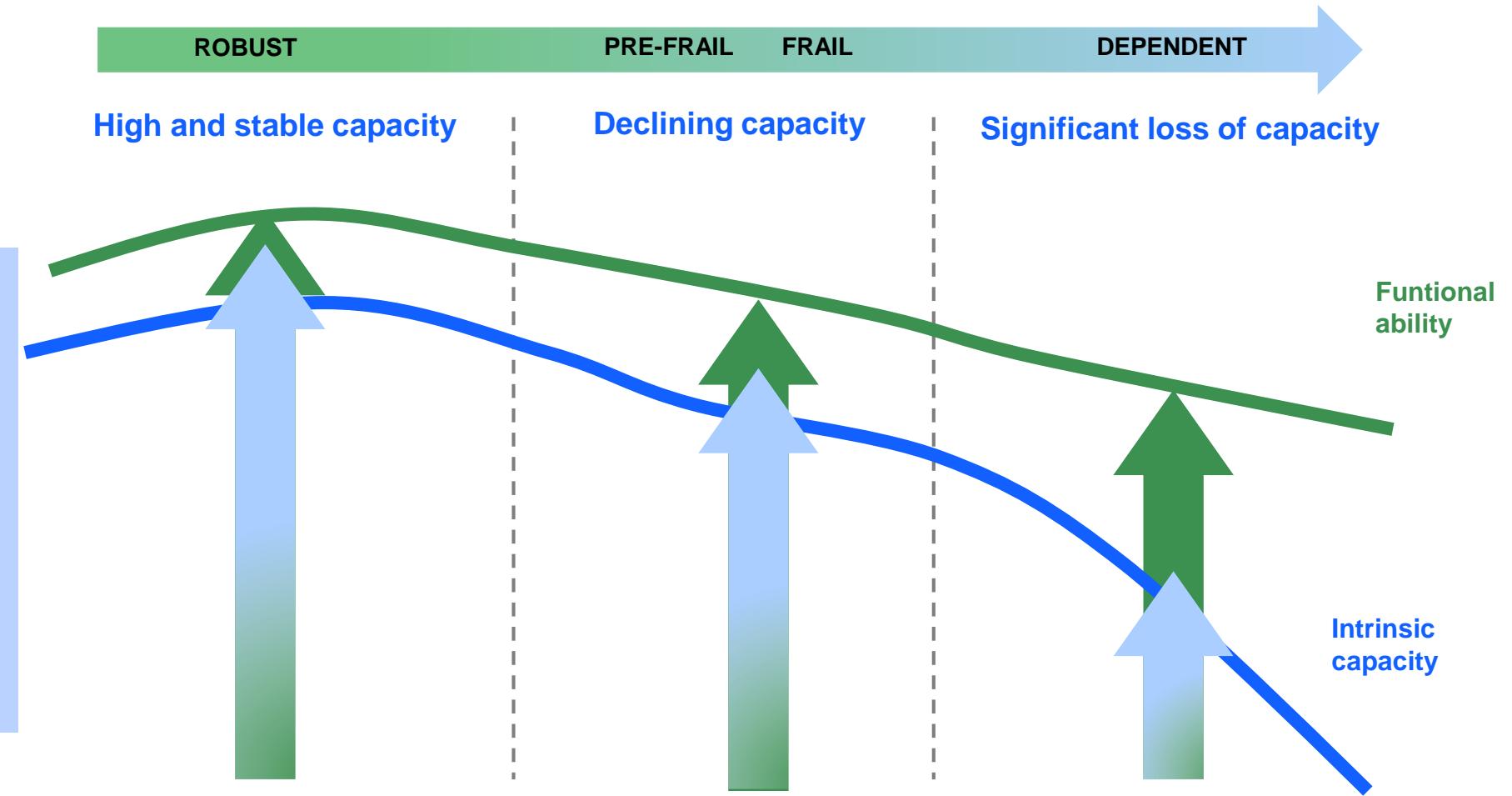


# Les principaux symptômes précurseurs de perte de fonctions et les moyens de les repérer en médecine communautaire

1. L'approche ICOPE permet d'identifier les personnes âgées dont les capacités physiques et mentales diminuent et de proposer des interventions fondées sur des données probantes qui contribuent à la prévention de la perte d'autonomie ;
2. L'adaptation des soins pour un vieillissement en bonne santé » un agenda politique prioritaire en intensifiant l'approche ICOPE ;
3. ICOPE: Couverture sanitaire universelle afin que chaque personne âgée puisse avoir accès au dépistage, à l'évaluation et à l'intervention ICOPE sans charge financière ;

# INSPIRE: Maintaining Reserves by increasing intrinsic capacities ICOPE Program from W.H.O

1. Increase and maintain reserves in early aging, maintain or slow down the decline in late aging
2. Validate bio-visual, digital and blood biomarkers
3. Validate regenerative medicine, and other rejuvenation therapies



# Current Health Care System not Adapted to the Aging Population

- → growing number of dependent old people
- W.H.O. recommendations (2019): Icope program based on a 3-year «Evidence Base Medicine» research intiative
- For W.H.O; Healthy aging is: **« *maintaining our functions, in order to be able to continue to do what we value* »**
- Intrinsic Capacities: memory, vision, hearing, mobility, nutrition, psychological health: Integrative medicine the key !
- [English](#),[Spanish](#) [Chinese](#) | [French](#) | [Japanese](#) | [Portuguese](#) | [Vietname se](#) | [Indonesian](#), [Arabic](#)



# Geroscience

Translating biology of aging into novel therapeutics

Inspire Bio-resource Research Platform for Healthy Aging and GeroScience



# Geroscience and Alzheimer Research Therapy

- **Rational: Gerosciences:** by manipulating aging, it is possible (?) to delay the onset of age related diseases
- Geroscience therapies in Clinical Trials
- Maintain Cognitive Reserve: ICOPE Program (Integrated care for Older Persons) from W.H.O
- Toulouse Inspire Platform for Geroscience & Biological Age and Drug Discovery

- **Aging is the major risk factor for Alzheimer disease. It was considered as not modulable, but recent research suggest it is probably possible**
- Chronological age differs from biological aging.
- **Defining biological aging and identifying targetable biomarkers** is an essential step to understand links between aging, age-related diseases Alzheimer.
- **GeroSciences:** by manipulating aging, it is possible (?) to delay the onset of Alzheimer

# Risk Factors for Cardiovascular Disease (Framingham Heart Study)

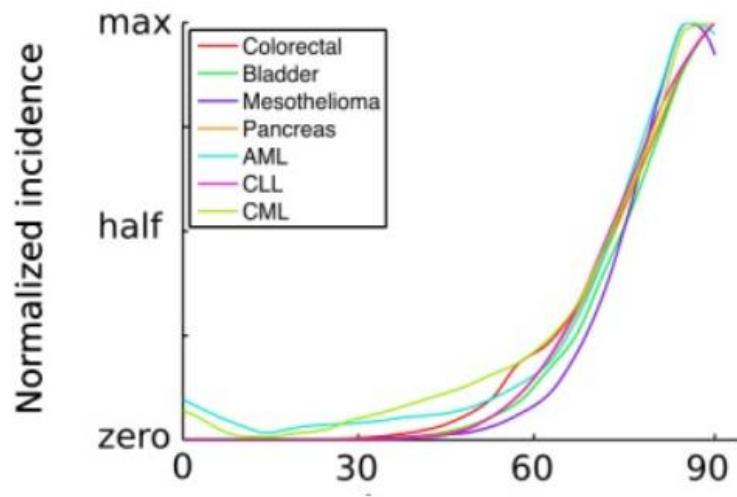
15 Pts

| Table 7. CVD Points for Men |        |       |                   |                 |             |        |          |
|-----------------------------|--------|-------|-------------------|-----------------|-------------|--------|----------|
| Points                      | Age, y | HDL   | Total Cholesterol | SBP Not Treated | SBP Treated | Smoker | Diabetic |
| -2                          |        | 60+   |                   | <120            |             |        |          |
| -1                          |        | 50–59 |                   |                 |             |        |          |
| 0                           | 30–34  | 45–49 | <160              | 120–129         | <120        | No     | No       |
| 1                           |        | 35–44 | 160–199           | 130–139         |             |        |          |
| 2                           | 35–39  | <35   | 200–239           | 140–159         | 120–129     |        |          |
| 3                           |        |       | 240–279           | 160+            | 130–139     |        | Yes      |
| 4                           |        |       | 280+              |                 | 140–159     | Yes    |          |
| 5                           | 40–44  |       |                   |                 | 160+        |        |          |
| 6                           | 45–49  |       |                   |                 |             |        |          |
| 7                           |        |       |                   |                 |             |        |          |
| 8                           | 50–54  |       |                   |                 |             |        |          |
| 9                           |        |       |                   |                 |             |        |          |
| 10                          | 55–59  |       |                   |                 |             |        |          |
| 11                          | 60–64  |       |                   |                 |             |        |          |
| 12                          | 65–69  |       |                   |                 |             |        |          |
| 13                          |        |       |                   |                 |             |        |          |
| 14                          | 70–74  |       |                   |                 |             |        |          |
| 15                          | 75+    |       |                   |                 |             |        |          |

16 Pts

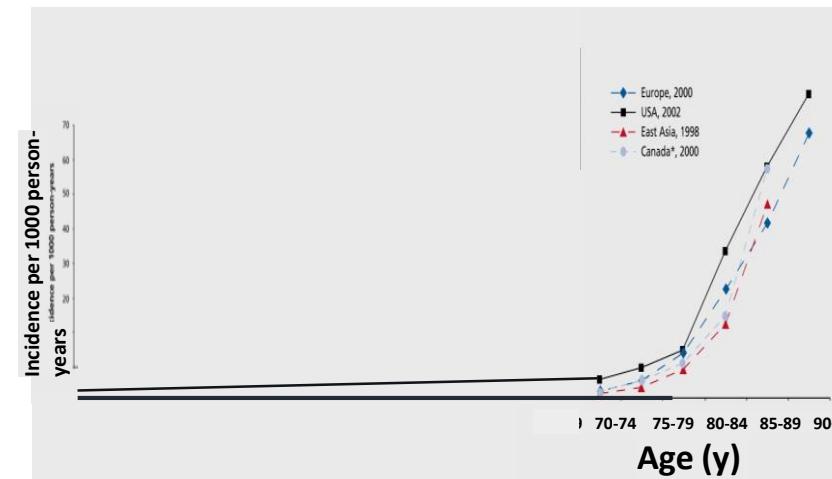
# Aging is By Far the Main Risk Factor for Most Chronic Diseases

## Cancer



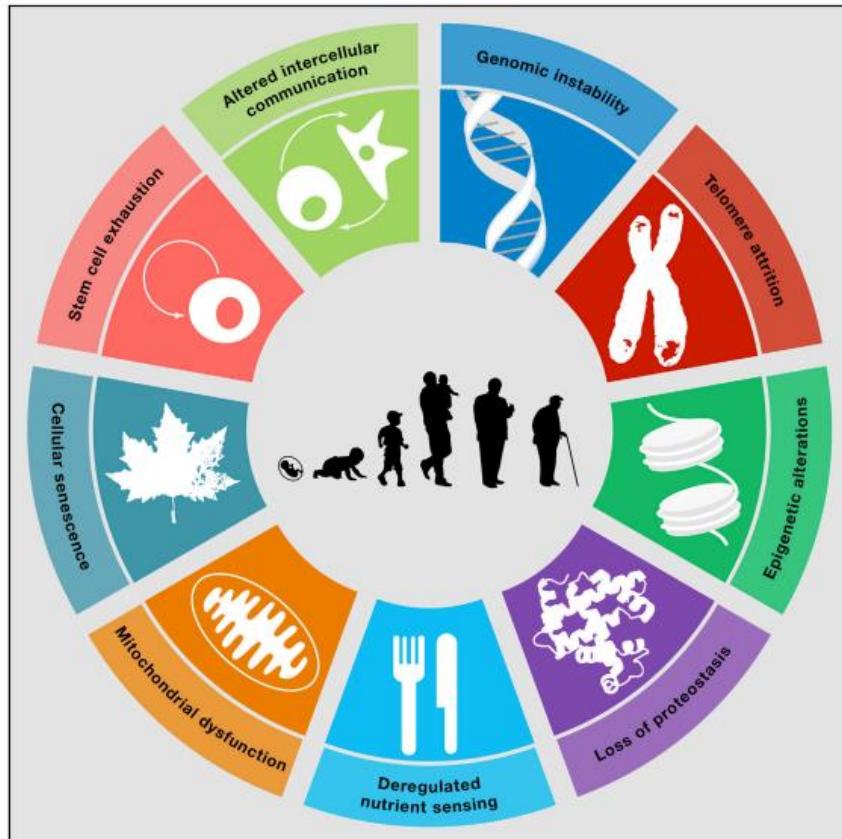
Rozhok A and DeGregori J  
eLife. 2019 Apr 29;8: pii: e39950

## Alzheimer's



# Biological Age: Hallmarks of Aging has been Identified

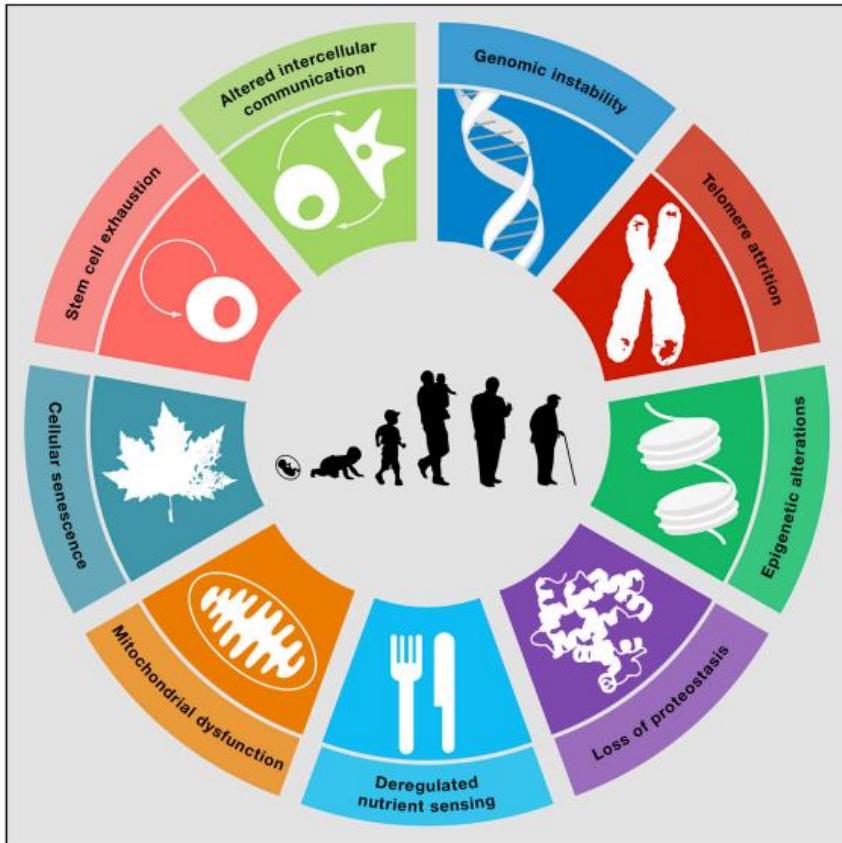
C. Lopez-Otin et al. Cell 153, June 6, 2013



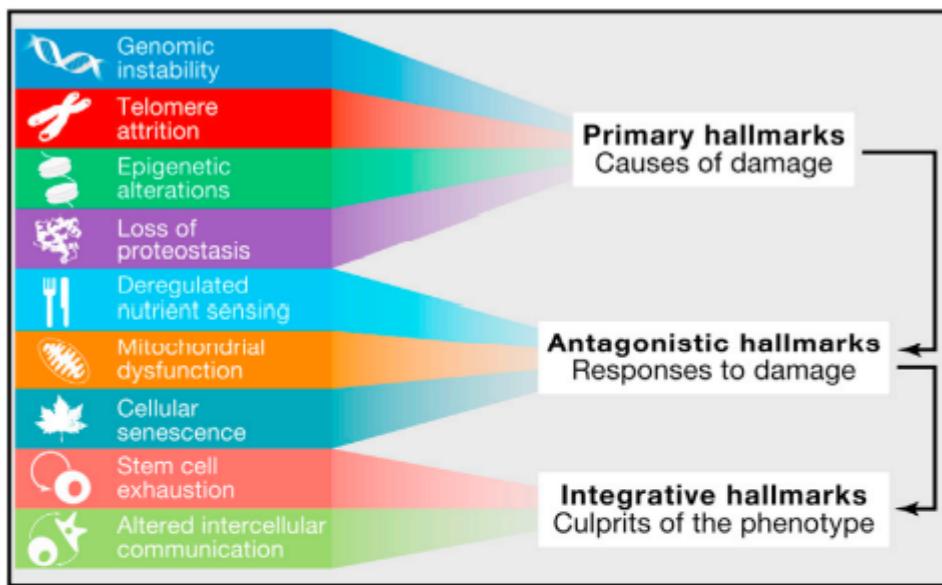
| Hallmarks                           | Mechanisms                                                                                                                        |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Genomic instability</b>          | DNA damage that mutates cells and can potentially cause cancer and other harmful cell behaviours                                  |
| <b>Telomere attrition</b>           | The protective caps on our chromosomes erode which leads to loss of tissue regeneration                                           |
| <b>Epigenetic alteration</b>        | Changes to gene expression that make cells old and more dysfunctional                                                             |
| <b>Loss of proteostasis</b>         | Loss of efficient protein creation and the accumulation of cellular waste                                                         |
| <b>Deregulated nutrient sensing</b> | Failure of appropriate response to nutrients, cell growth, loss of energy production, and other cellular functions                |
| <b>Mitochondrial dysfunction</b>    | Free radicals and oxidative stress damage to the mitochondria leading to mitochondrial mutations and failure of energy production |
| <b>Cellular senescence</b>          | Worm out damaged cells accumulates which lead to chronic inflammation and loss of tissue regeneration                             |
| <b>Stem cell exhaustion</b>         | A loss in the ability of our stem cells to regenerate damaged tissues due to running out of healthy replacement cells             |
| <b>Altered intercellular</b>        | Altered cell-to-cell communication leading to chronic inflammation and dysfunctional cell behaviour                               |

# The Hallmarks of ageing

C. Lopez-Otin et al. Cell 153, June 6, 2013



## Hierarchical relation

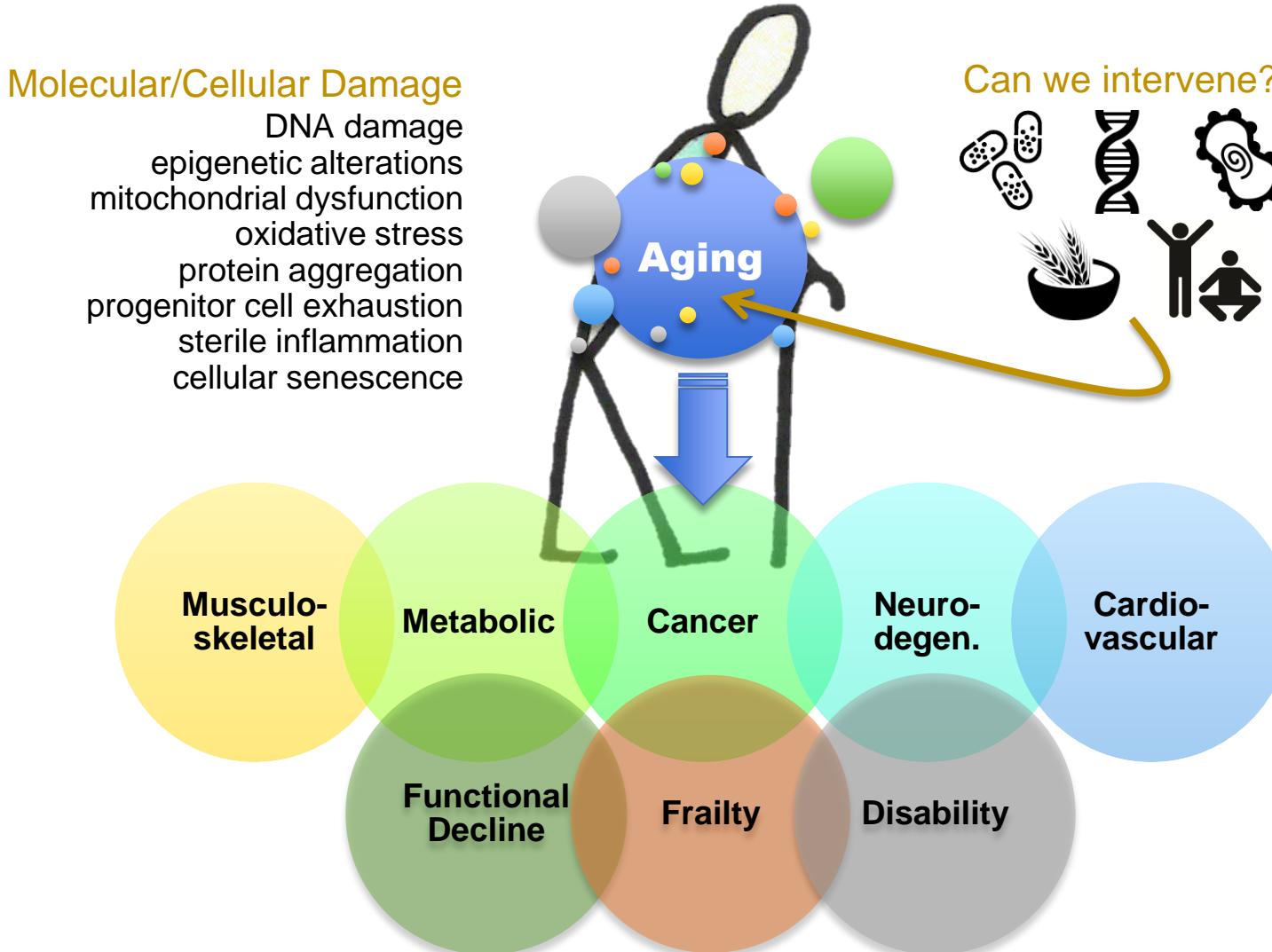


**Figure 6. Functional Interconnections between the Hallmarks of Aging**

The proposed nine hallmarks of aging are grouped into three categories. (Top) Those hallmarks considered to be the primary causes of cellular damage. (Middle) Those considered to be part of compensatory or antagonistic responses to the damage. These responses initially mitigate the damage, but eventually, if chronic or exacerbated, they become deleterious themselves. (Bottom) Integrative hallmarks that are the end result of the previous two groups of hallmarks and are ultimately responsible for the functional decline associated with aging.

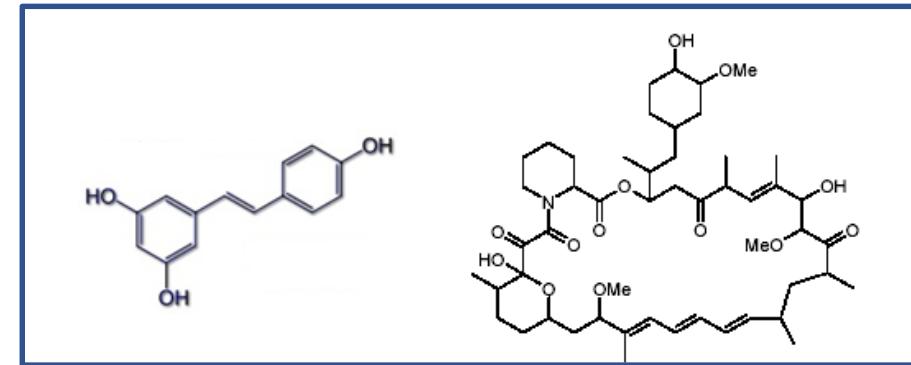
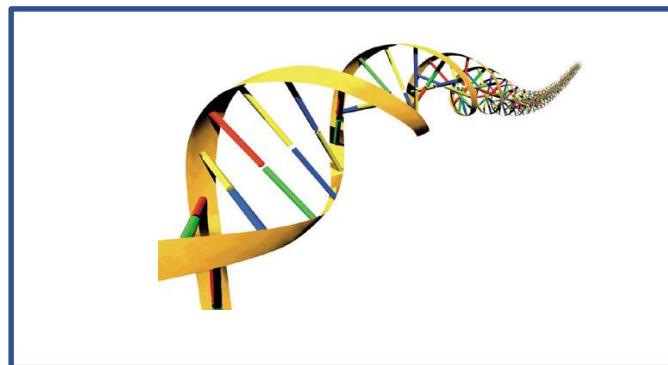
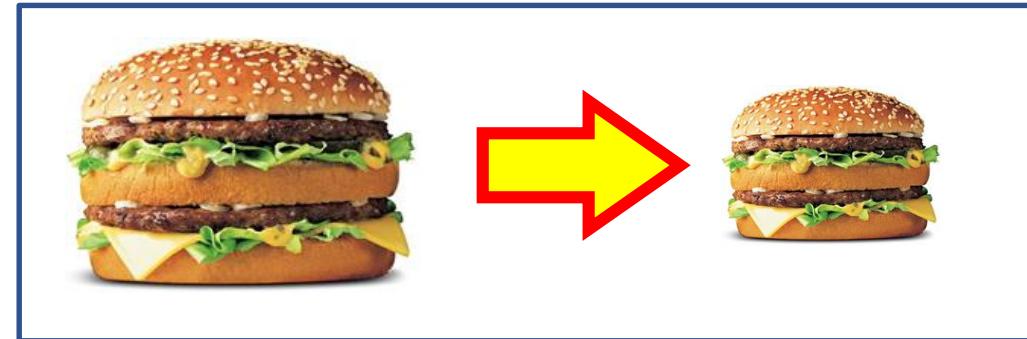
# *Targeting the Biology of Aging*

*Not science fiction, but science now (Lebrasseur 2022, Mayo Clinic, MN)*



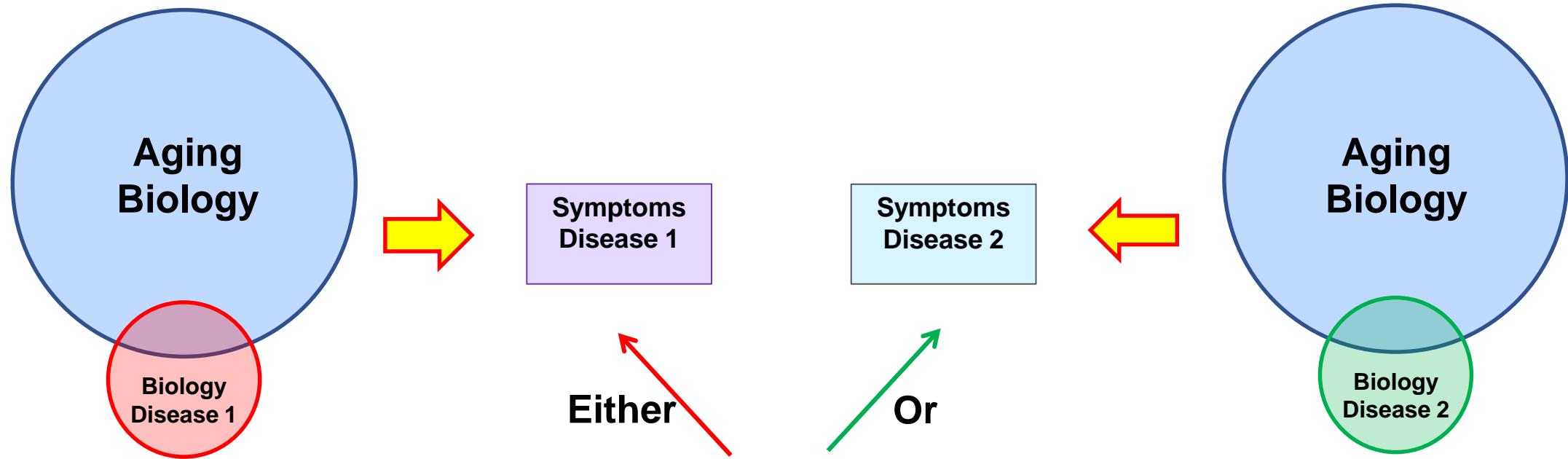
# The Most Important: Aging is Malleable (F Sierra)

Much More than Previously Thought



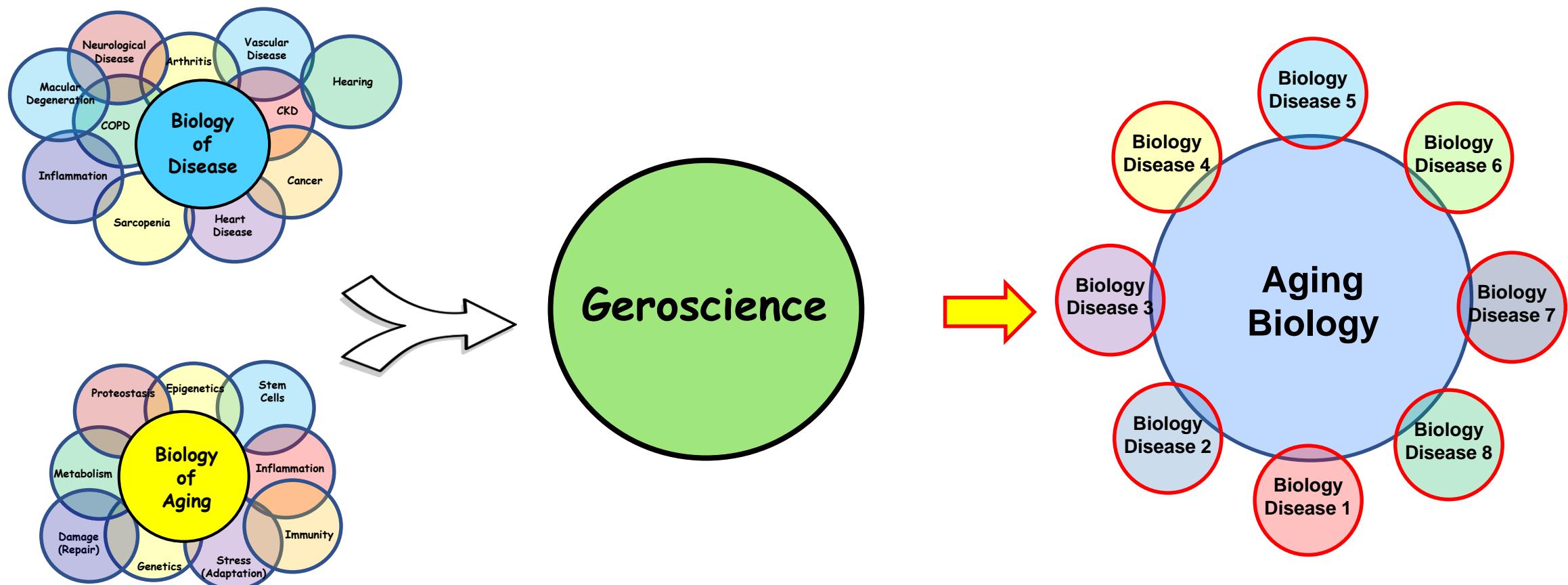
Health is improved too!

# From Biology to Disease (F Sierra): Chronological age is not biological age

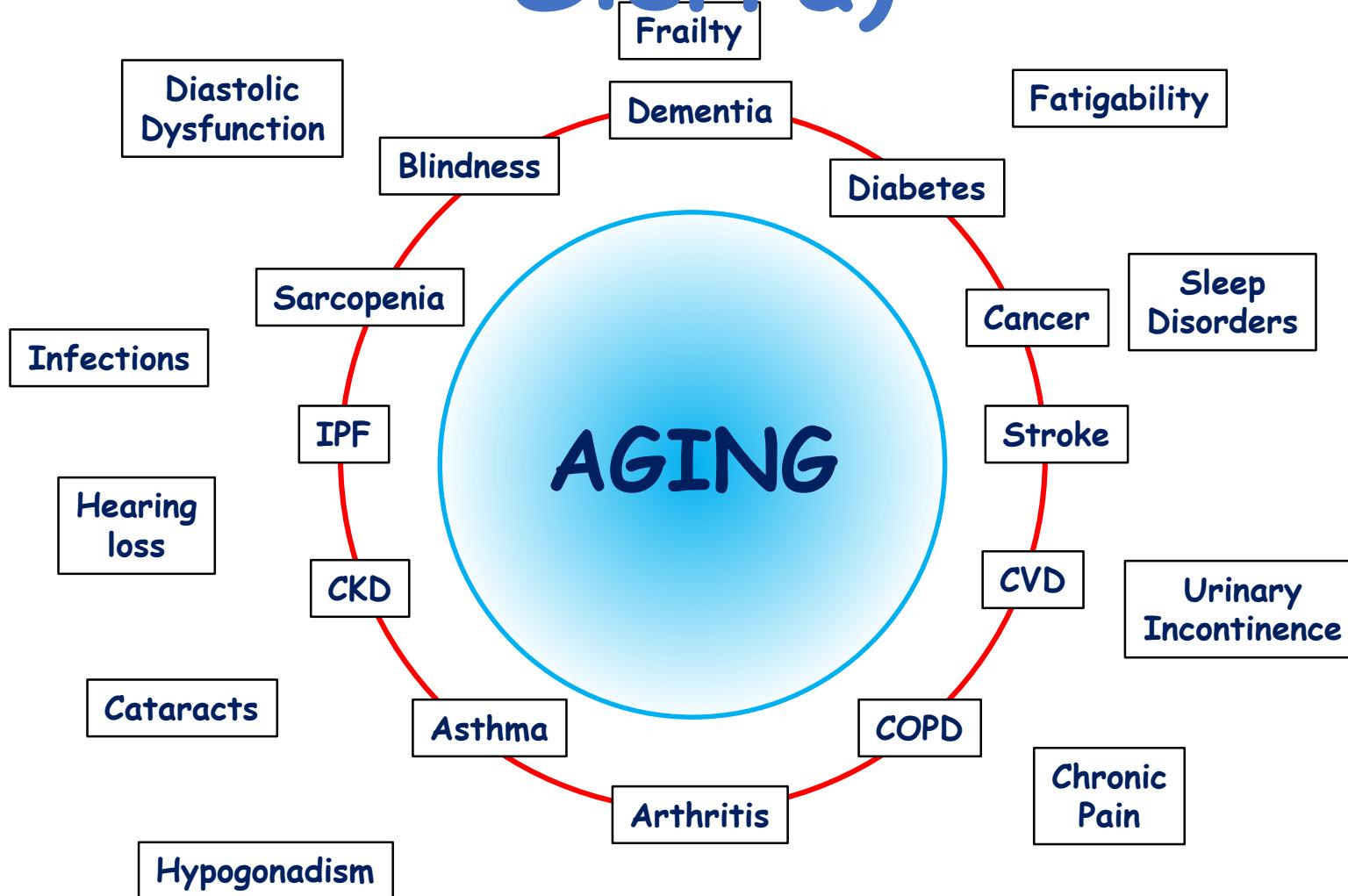


**What the  
Clinician Sees**

# The Geroscience Concept (F.Sierra)



# The Geroscience Hypothesis (F Sierra)



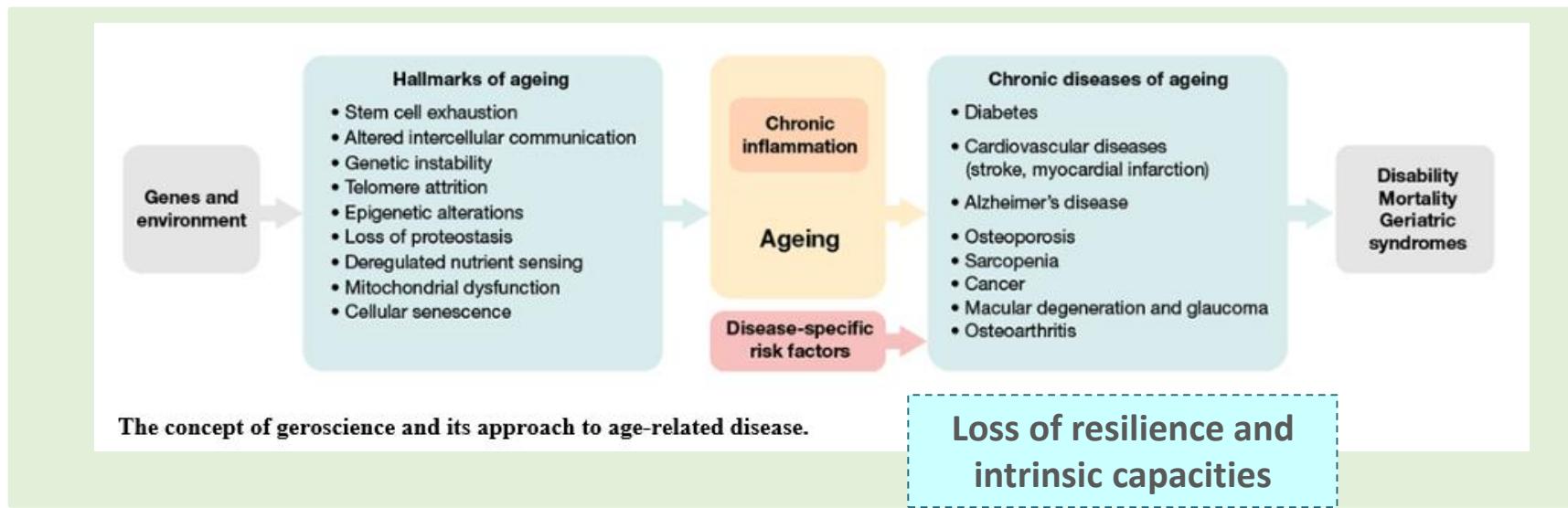
# The Concept of Geroscience: Prevention, Early Diagnosis and Organ Repair

**GEROSCIENCE** ⇒ by manipulating biological aging processes, the onset of chronic diseases during aging might be prevented or postponed and their severity decreased

① What kind of interventions ?

② Biomarkers of ageing and healthy ageing ?

③ How to measure biological aging ?



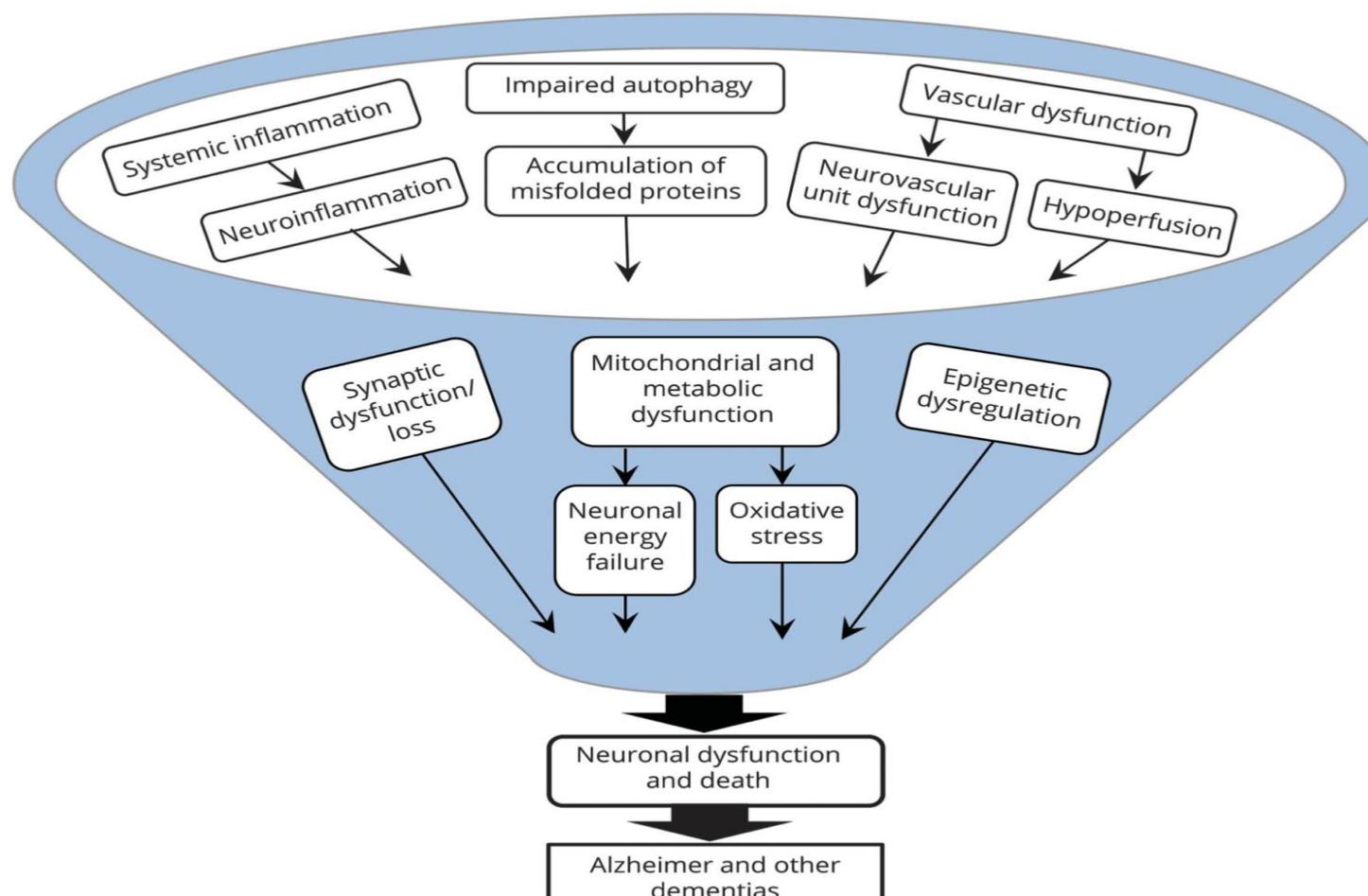
(Campisi et al, Nature 2019)

# Geroscience and Alzheimer Research Therapy

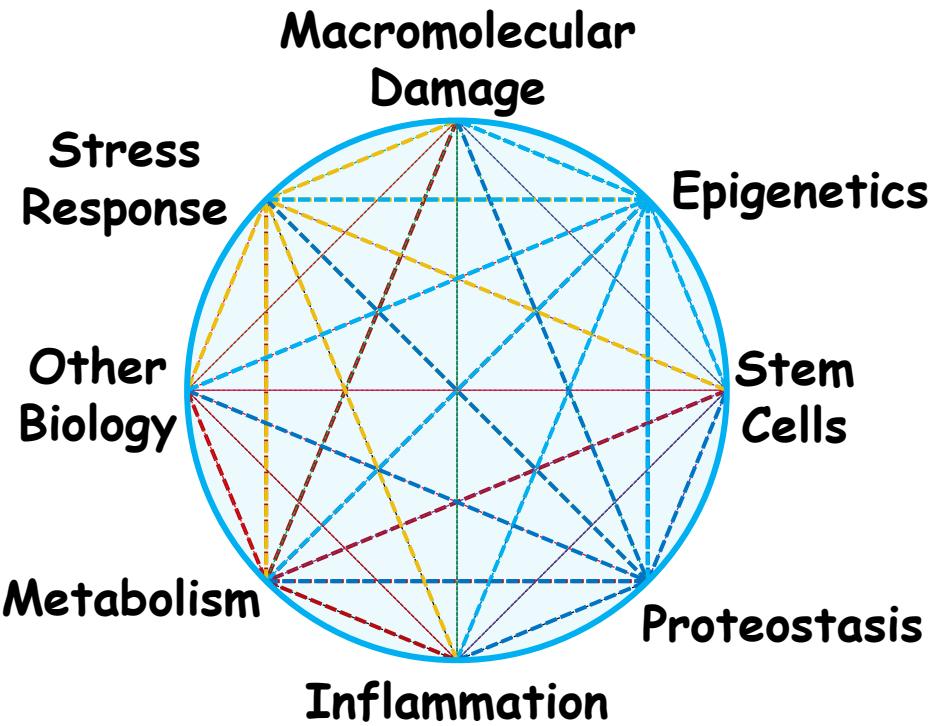
- Rational: **GeroSciences**: by manipulating aging, it is possible (?) to delay the onset of Age related diseases
- **Geroscience Drug Trials**
- Inspire Platform for Geroscience & biological age and drug discovery

# Age-Related Biological Process Contribute to Age Related Diseases

Yuko Hara, **Figure** Age-related changes in biological processes contribute to neurodegeneration in Alzheimer disease (AD) and other dementias



# Targeting Hallmarks of Aging to Prevent Age Related Diseases



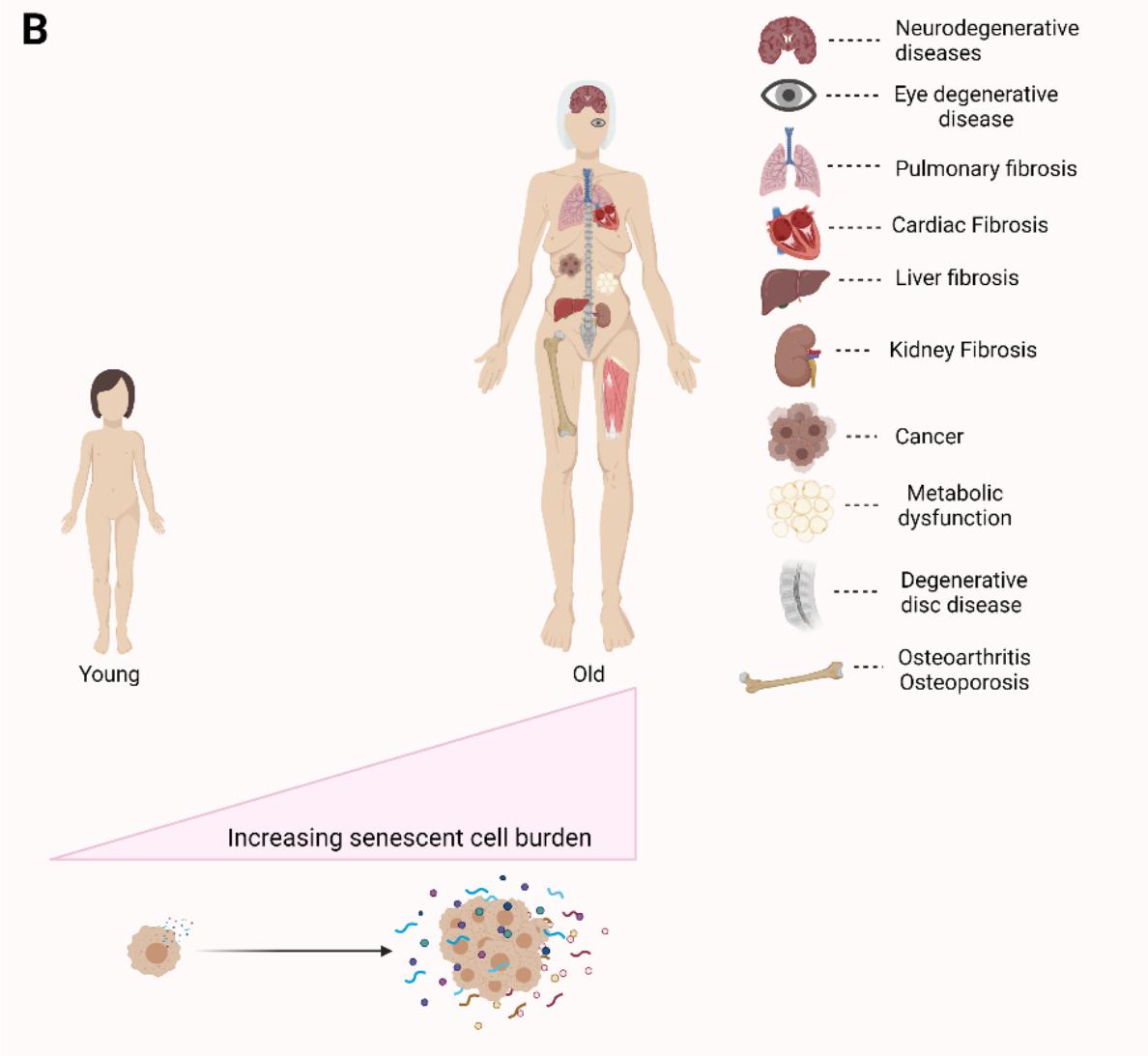
Sierra & Kohanski  
J Gerontol (2014)

Kennedy et al. Cell 159:709 (2014)

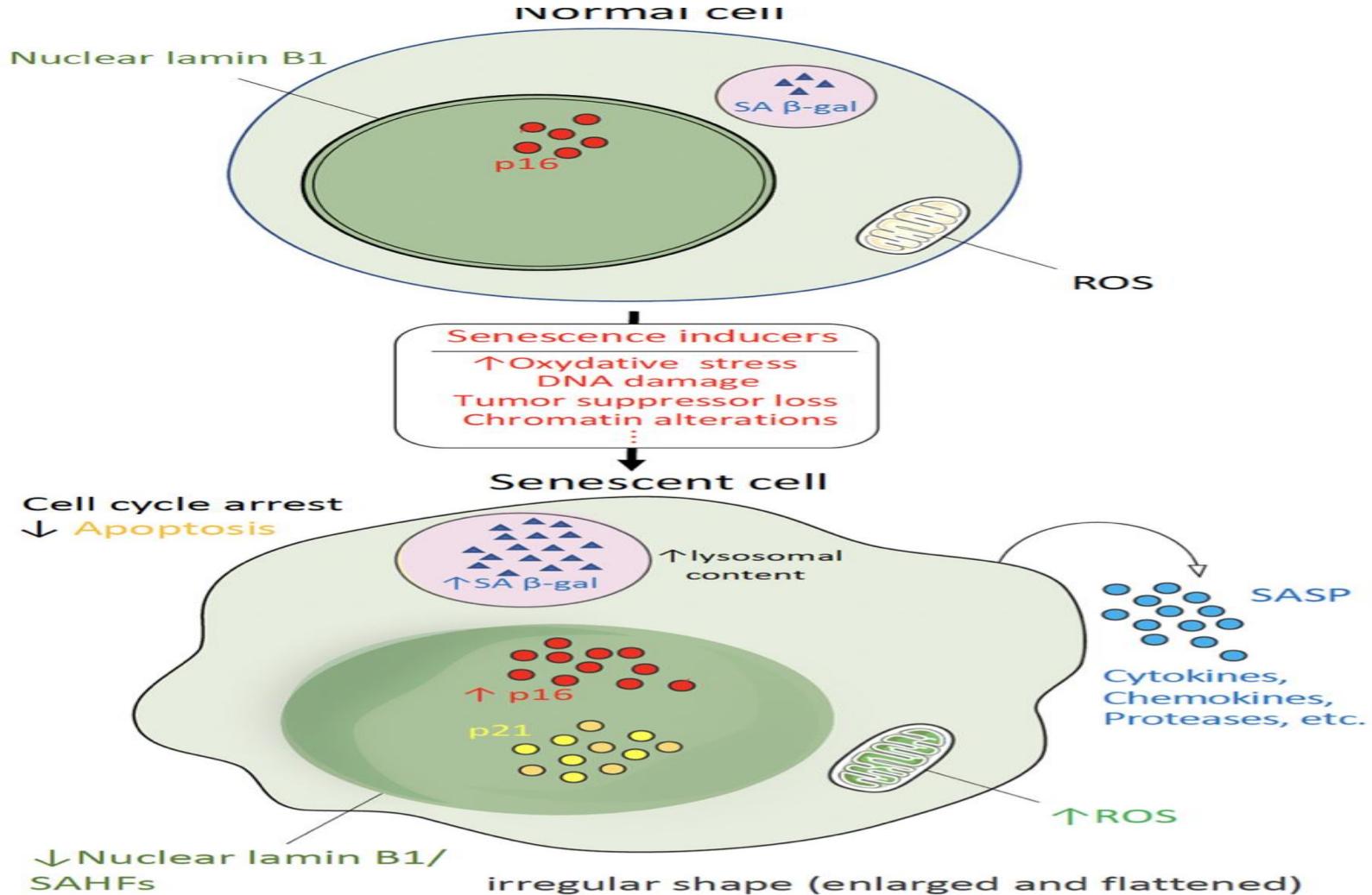


López-Otín et al.  
Cell 153:1194 (2013)

# Senescent cells drive aging age-related diseases

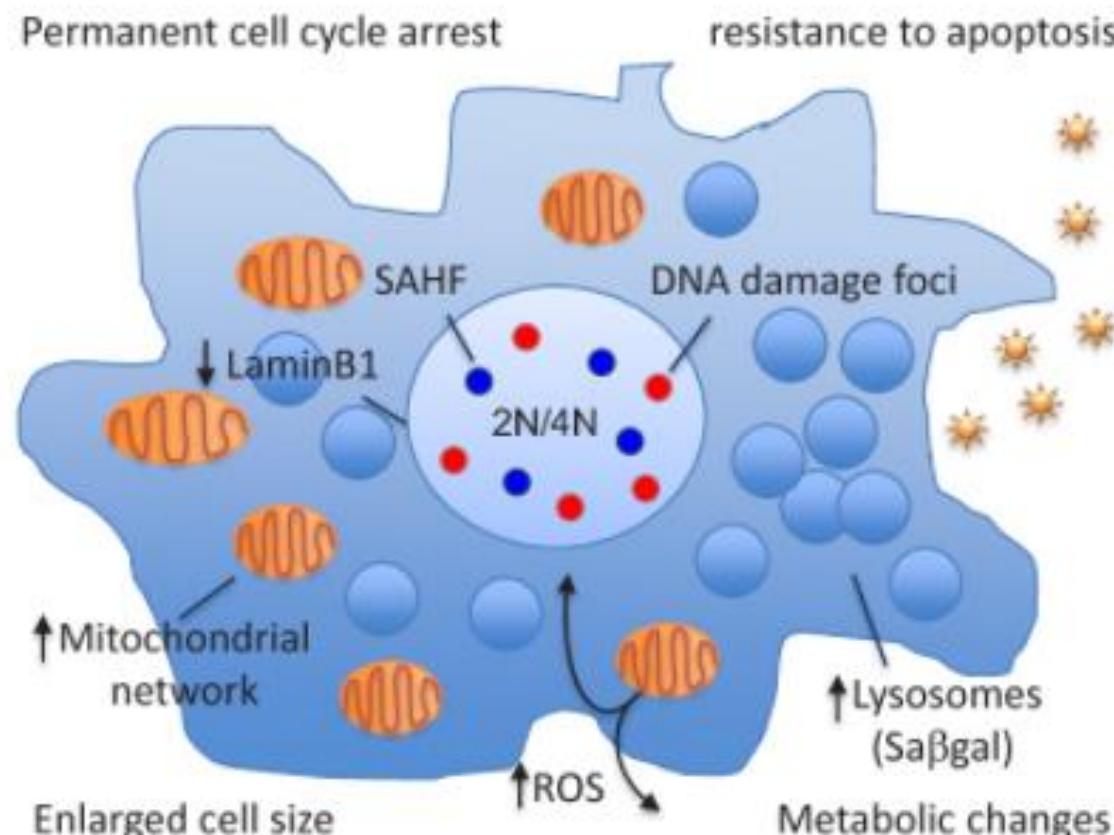


# Q.Behfar, J PPAD 2022



- Inducers**
- Telomere attrition (RS)
  - Oncogene activation (OIS)
  - DNA damage
  - Reactive oxygen species
  - Unfolded protein response
  - Cytokines
  - Mitogens

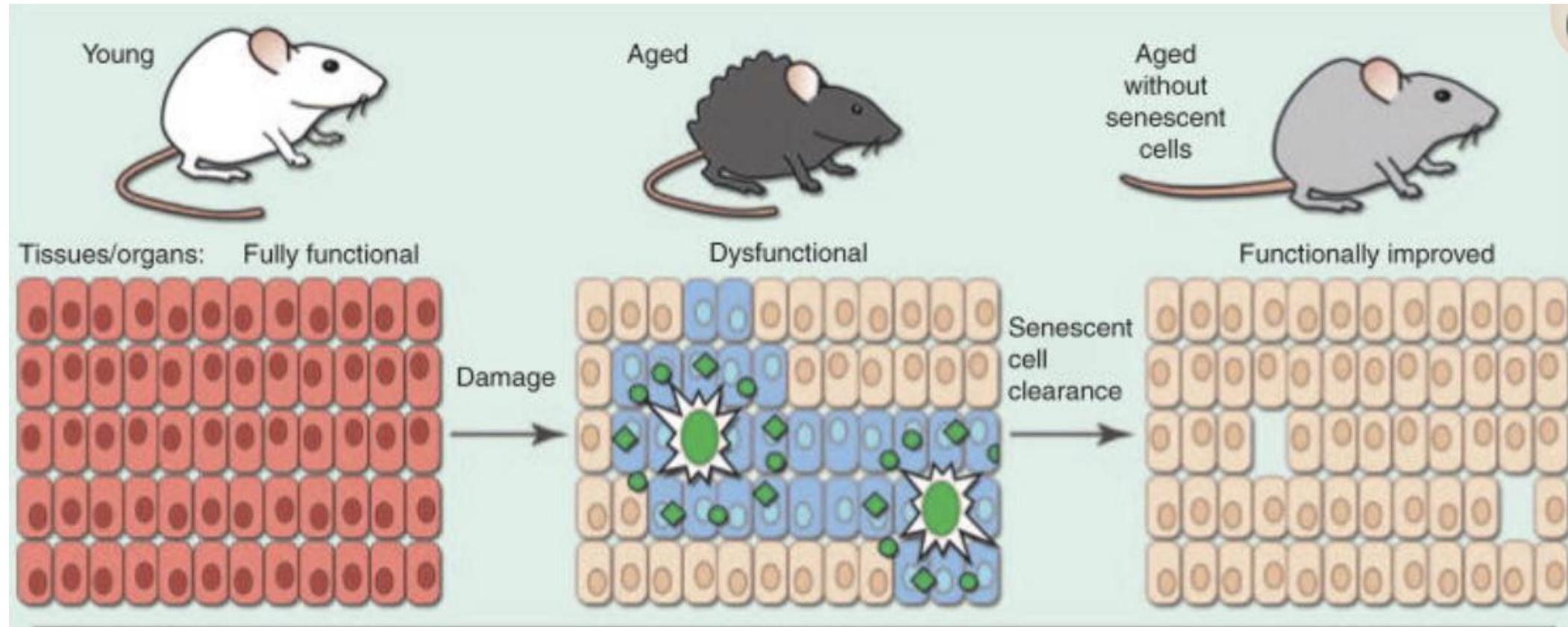
- Molecular mediators**
- p53
  - p21
  - RB
  - p16<sup>INK4A</sup> (also p15<sup>INK4B</sup>)
  - p14<sup>ARF</sup>



**SASP**  
Growth factors  
Cytokines  
Chemokines  
MMPs

- Effects on cellular microenvironment**
- ECM remodeling
  - Mitogenic signals
  - Paracrine senescence
  - Clearance regulation
  - Anti/pro-inflammation
  - Immunemodulation
  - Cell migration (e.g. PDGF)
  - Cell plasticity (e.g. IL-6)
  - Vascularisation (e.g. VEGF)

# Cellular Senescence is Linked to Age-Related Diseases M. Gonzales (EuroGeroscience TF 2022)





ANATOMICAL  
SOCIETY

ORIGINAL PAPER | Open Access |

## Tau protein aggregation is associated with cellular senescence in the brain

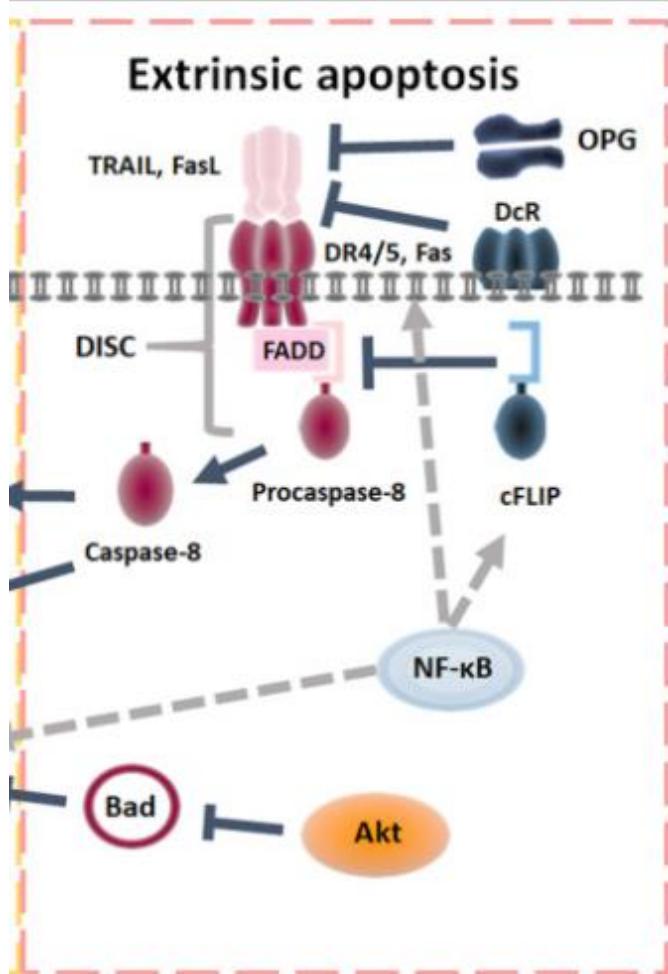
Nicolas Musi, Joseph M. Valentine, Kathryn R. Sickora, Eric Baeuerle, Cody S. Thompson, Qiang Shen, Miranda E. Orr

First published: 20 August 2018 | <https://doi.org/10.1111/acel.12840> | Cited by: 27



# Targeting senescent cell Anti-Apoptotic pathways

M. Gonzales (EuroGeroscience TF 2022)



# Current senolytics

| Class                              | Compound                             | Mechanism of action                                     |
|------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| BCL-2 family inhibitors            | <b>Dasatinib (D) + Quercetin (Q)</b> | SCAPs                                                   |
|                                    | ABT-737                              | Inhibit BCL-2, BCL-X <sub>L</sub> , BCL-W               |
|                                    | ABT-263 (Navitoclax)                 | Inhibit BCL-2, BCL-X <sub>L</sub> , BCL-W               |
|                                    | A-1331852                            | Inhibit BCL-X <sub>L</sub>                              |
| HSP90 inhibitors                   | A-1155463                            | Inhibit BCL-X <sub>L</sub>                              |
|                                    | 17-DMAG (Alvespimycin)               | Disrupt HSP90-AKT interaction                           |
|                                    | Geldanamycin                         | Inhibit HSP90                                           |
|                                    | 17-AAG (Tanespimycin)                | Inhibit HSP90                                           |
| Targeting p53                      | Ganetespib                           | Inhibit HSP90                                           |
|                                    | FOXO4-DRI                            | Disrupt FOXO4-p53 interaction                           |
|                                    | UBX0101                              | Disrupt MDM2/p53 interaction                            |
|                                    | RG7112 (RO5045337)                   | Disrupt MDM2/p53 interaction                            |
|                                    | P5091                                | USP7 inhibitor                                          |
| Natural products and their analogs | P22077                               | USP7 inhibitor                                          |
|                                    | <b>Fisetin</b>                       | BCL-2, PI3K/AKT, p53, NF-κB and more                    |
|                                    | Curcumin                             | Downregulate Nrf2 and NF-κB pathways                    |
|                                    | o-Vanillin (curcumin metabolite)     | Downregulate Nrf2 and NF-κB pathways                    |
|                                    | EF-24 (curcumin analog)              | BCL-2 family                                            |
|                                    | Piperlongumine and its analogs       | Unclear, OXR1, NF-κB                                    |
|                                    | GL-V9                                | Unclear, alkalize lysosome and elevate ROS levels       |
| Procyandin C1                      | Procyanidin C1                       | Promote production of ROS and mitochondrial dysfunction |

| Class                       | Compound           | Mechanism of action                                                                  |
|-----------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Cardiac Glycosides          | Proscillarin A     | Inhibit Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase                                      |
|                             | Ouabain            | Inhibit Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase, upregulate BCL2-family protein NOXA |
|                             | Ouabagenin         | Inhibit Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase                                      |
|                             | digoxin            | Inhibit Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase, upregulate BCL2-family protein NOXA |
| Galactose modified prodrugs | Bufalin            | Inhibit Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase                                      |
|                             | K-Strophanthin     | Inhibit Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase                                      |
|                             | Strophanthidin     | Inhibit Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase                                      |
|                             | SSK1               | SA-β-galactosidase                                                                   |
| PROTACs                     | Prodrg A (JHB75B)  | SA-β-galactosidase                                                                   |
|                             | Nav-Gal            | SA-β-galactosidase                                                                   |
|                             | 5FURGa             | SA-β-galactosidase                                                                   |
|                             | PZ15227            | Degradate BCL-X <sub>L</sub>                                                         |
| Miscellaneous               | ARV825             | Degradate BRD4                                                                       |
|                             | Fenofibrate        | PPAR $\alpha$ agonist                                                                |
|                             | Azithromycin       | Induce autophagy and glycolysis                                                      |
|                             | Roxithromycin      | NOX4                                                                                 |
|                             | Tamatitinib (R406) | Syk inhibitor, FAK and p38MAPK                                                       |
|                             | MitoTam            | Reduce mitochondrial membrane potential, inhibit OXPHOS                              |
|                             | Panobinostat       | Histone deacetylase inhibitor                                                        |
|                             | AT-406             | Inhibitor of c-IAP1, c-IAP2 and XIAP                                                 |

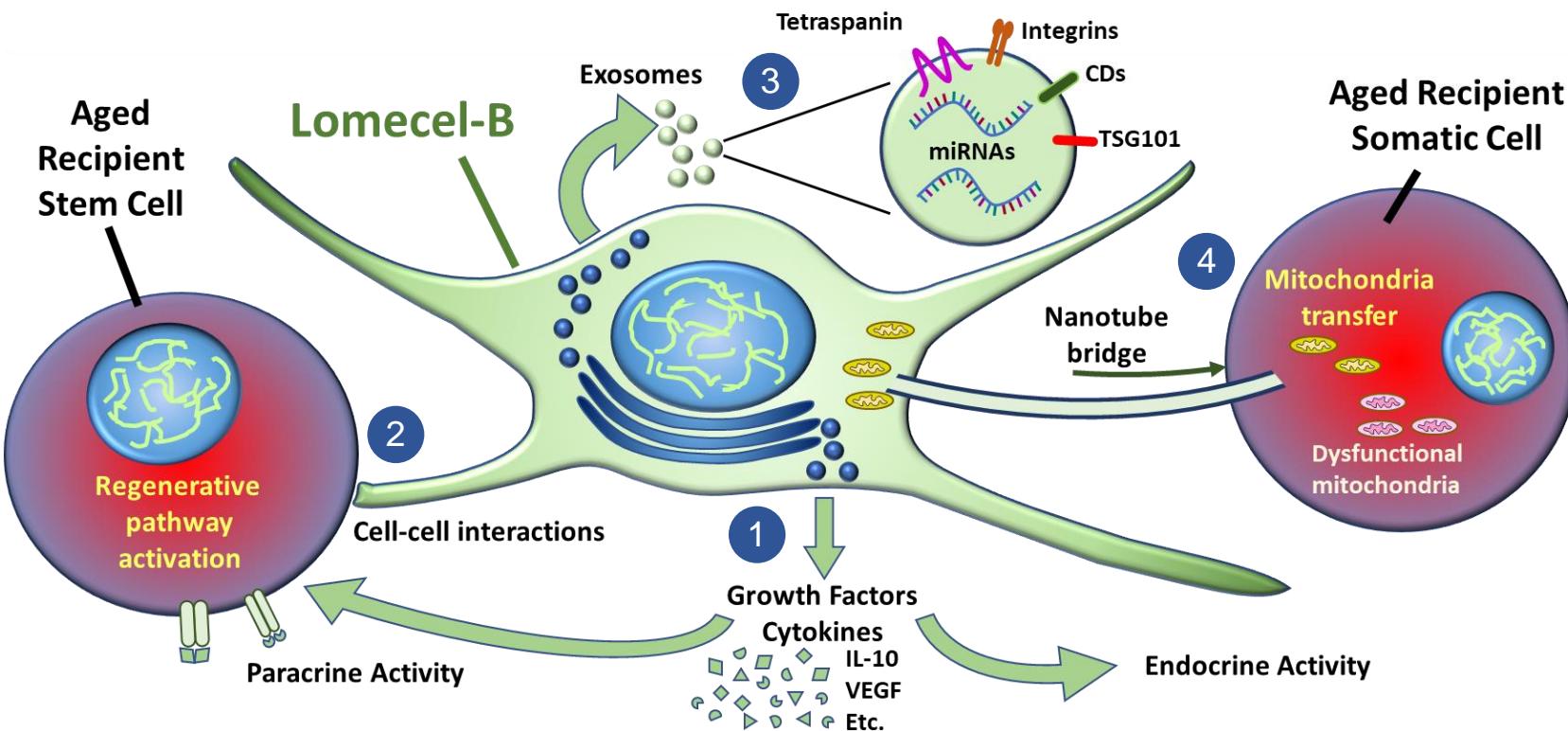
# Targeting Inflammation

Yuko Hara et al: Neurology® 2019;92:84-93.

**Table 1** Interventions targeting inflammation that are in clinical development for Alzheimer disease (as of July 1, 2017)<sup>6</sup>

| Intervention        | Mechanism of action                                              | Phase   | Sponsor                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>ALZT-OP1</b>     | Cromolyn sodium + ibuprofen                                      | Phase 3 | AZTherapies, Inc., PharmaConsulting Group, KCAS Bio, APCER Life Sciences |
| <b>Azeliragon</b>   | RAGE inhibitor                                                   | Phase 3 | vTv Therapeutics                                                         |
| <b>CSP-1103</b>     | Microglia activator                                              | Phase 2 | CereSpir                                                                 |
| <b>Etanercept</b>   | Tumor necrosis factor- $\alpha$ inhibitor                        | Phase 2 | University of Southampton                                                |
| <b>GC021109</b>     | P2Y6 agonist                                                     | Phase 1 | GliaCure, Inc.                                                           |
| <b>Masitinib</b>    | Tyrosine kinase inhibitor                                        | Phase 3 | AB Science                                                               |
| <b>Minocycline</b>  | Tetracycline antibiotic                                          | Phase 2 | King's College London                                                    |
| <b>NP001</b>        | Sodium chlorite; regulator of inflammatory monocytes/macrophages | Phase 1 | Neuraltus Pharmaceuticals, Inc.                                          |
| <b>Plasma</b>       | Nonspecific                                                      | Phase 1 | Stanford University, Alkahest, Inc.                                      |
| <b>Sargramostim</b> | Granulocyte colony stimulator                                    | Phase 2 | University of Colorado, Denver, The Dana Foundation                      |
| <b>Valaciclovir</b> | Antiviral                                                        | Phase 2 | Hugo Lovheim, Umeå University                                            |
| <b>VX-745</b>       | p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor                   | Phase 2 | EIP Pharma, LLC                                                          |

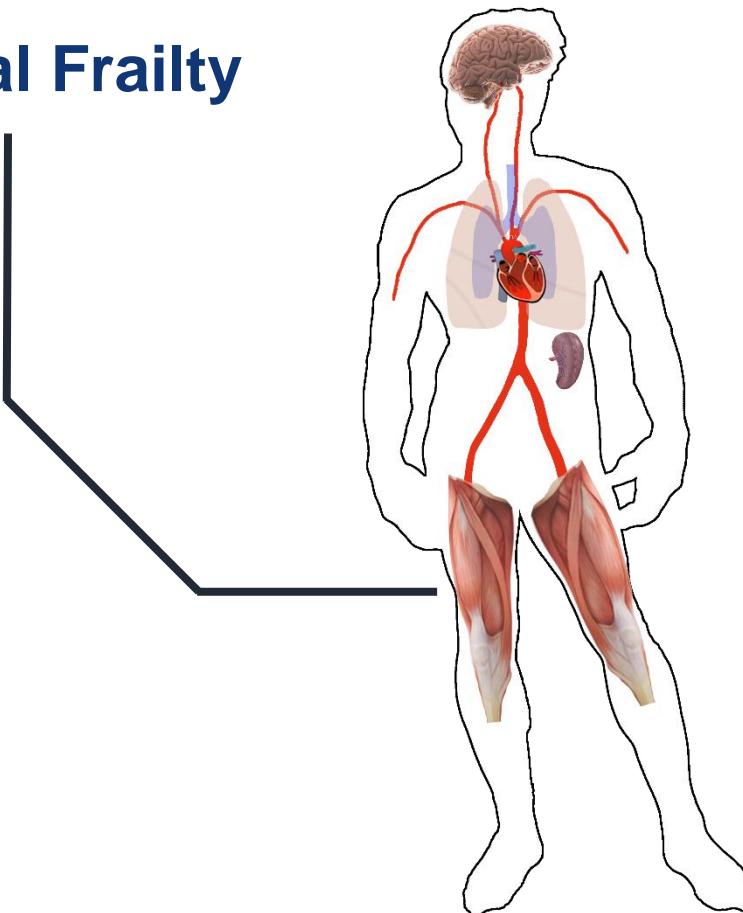
# Cellular Therapy: Lomecel-B: a Geroscience Candidate with Pleiotropic Mechanisms of Action (A.Oliva)



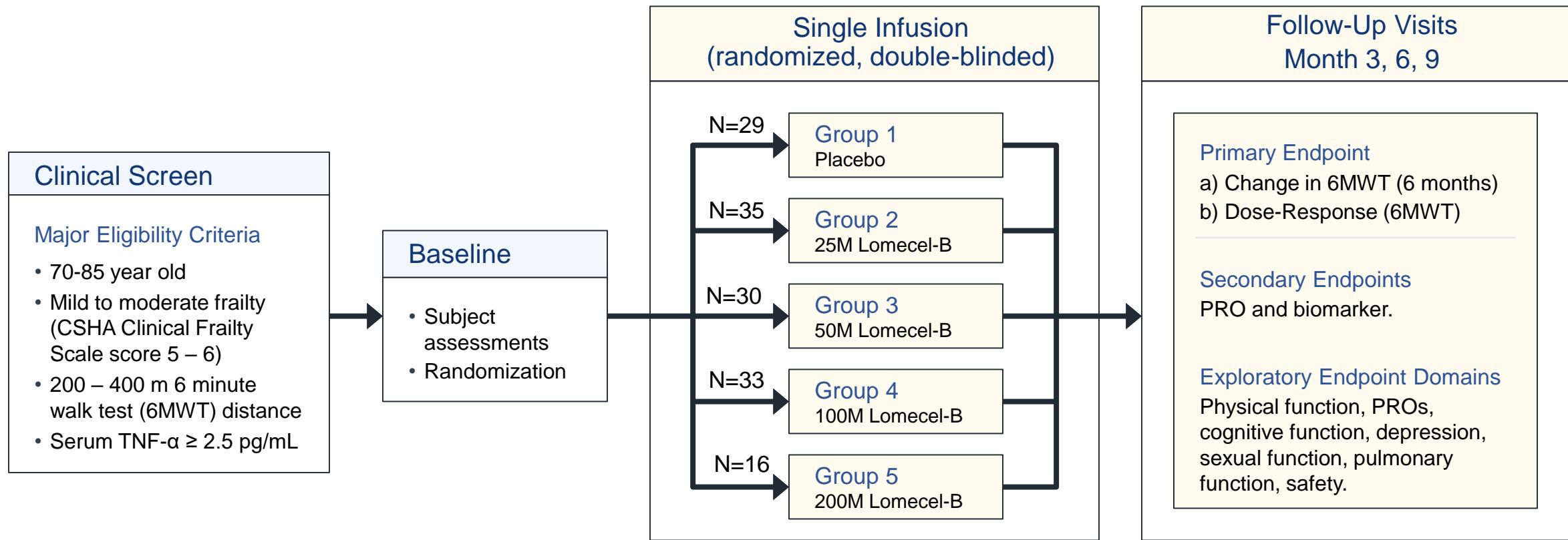
- Proprietary formulation of allogeneic bone marrow-derived MSCs
- Potential Mechanisms of Action
  - Pro-vascular
  - Anti-inflammatory
  - Anti-fibrotic
  - Stimulate intrinsic regeneration/repair

# Lomecel-B for Physical Frailty

**Physical Frailty**

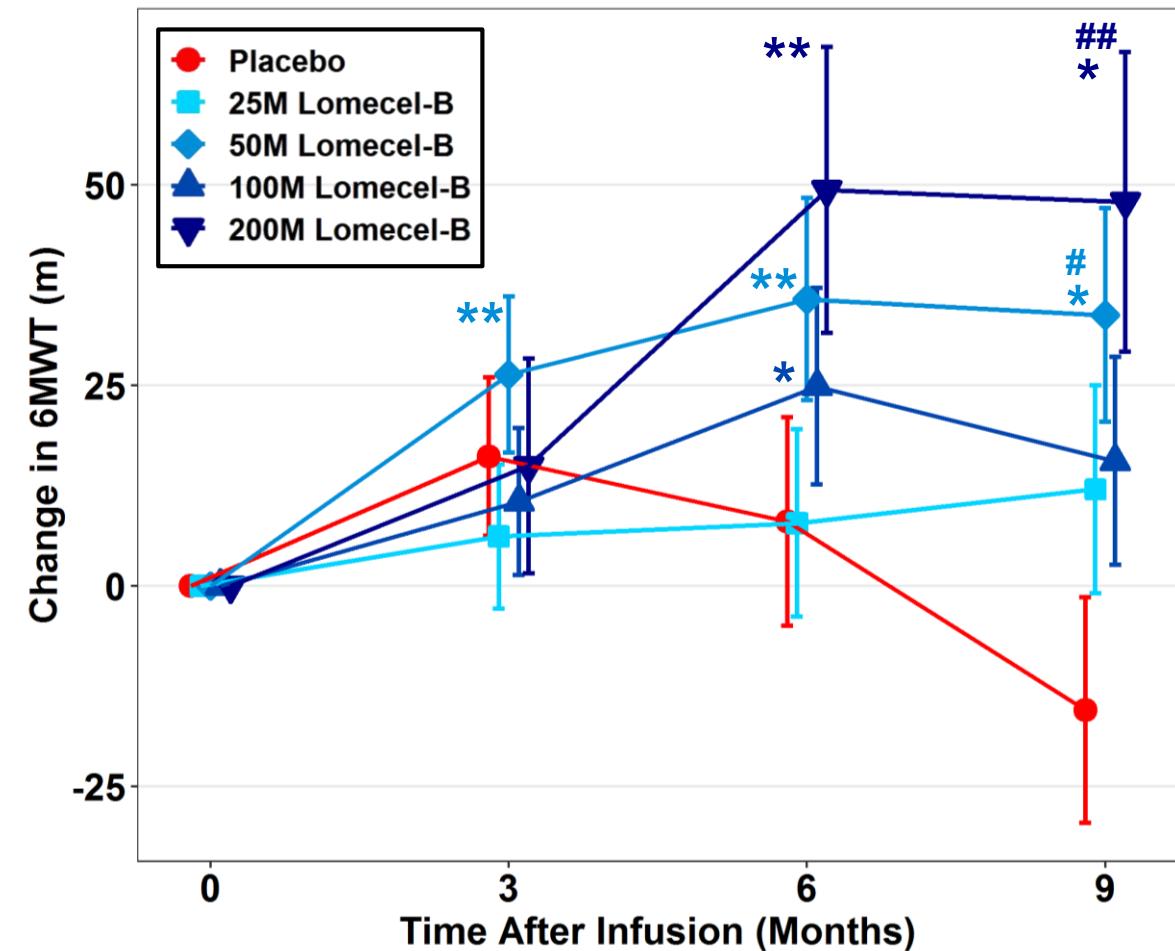


# Physical Frailty Phase 2b Trial



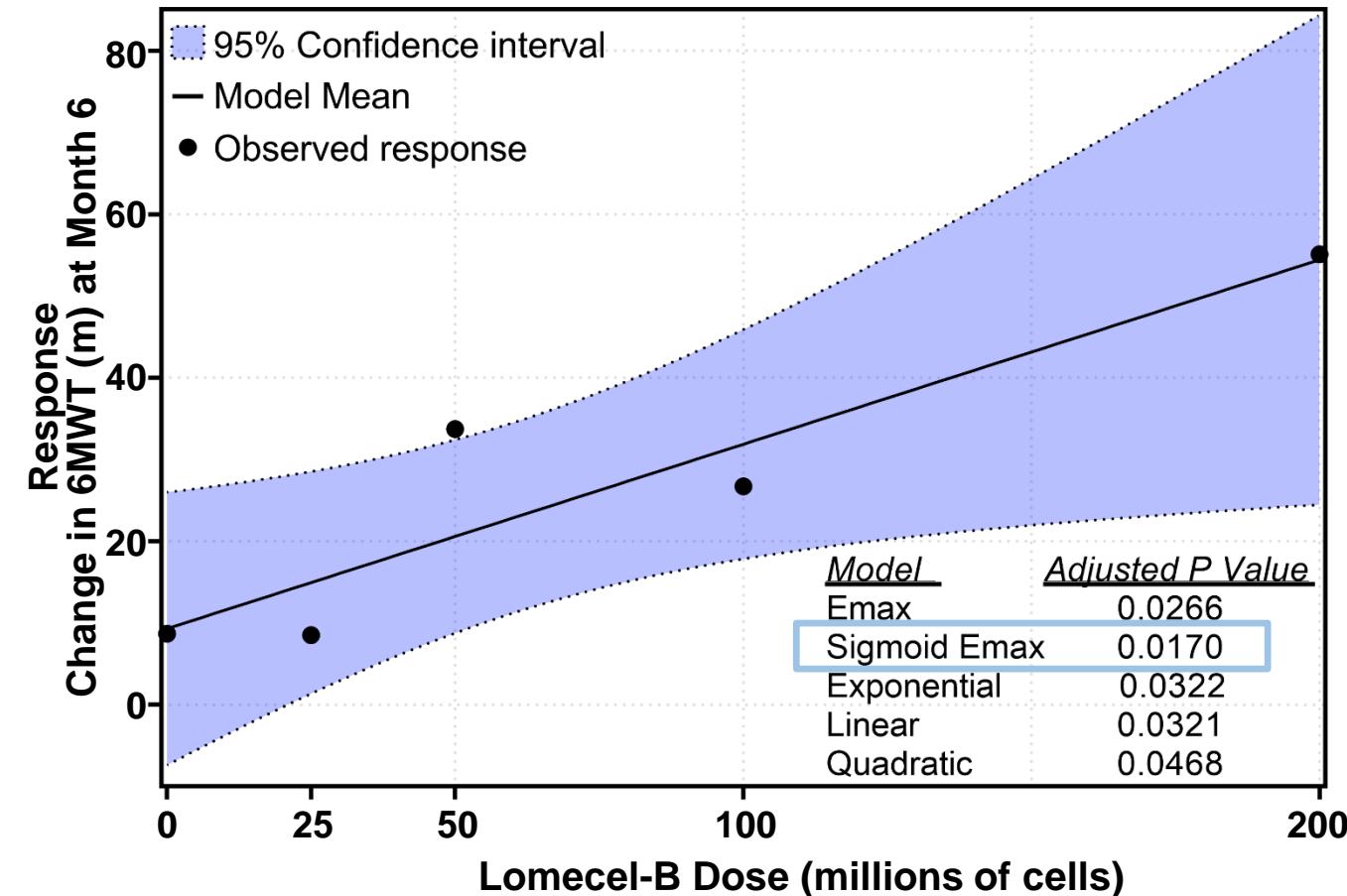
1R44AG062015-01

# 6 Minute Walk Test: Dose-Dependent Improvement

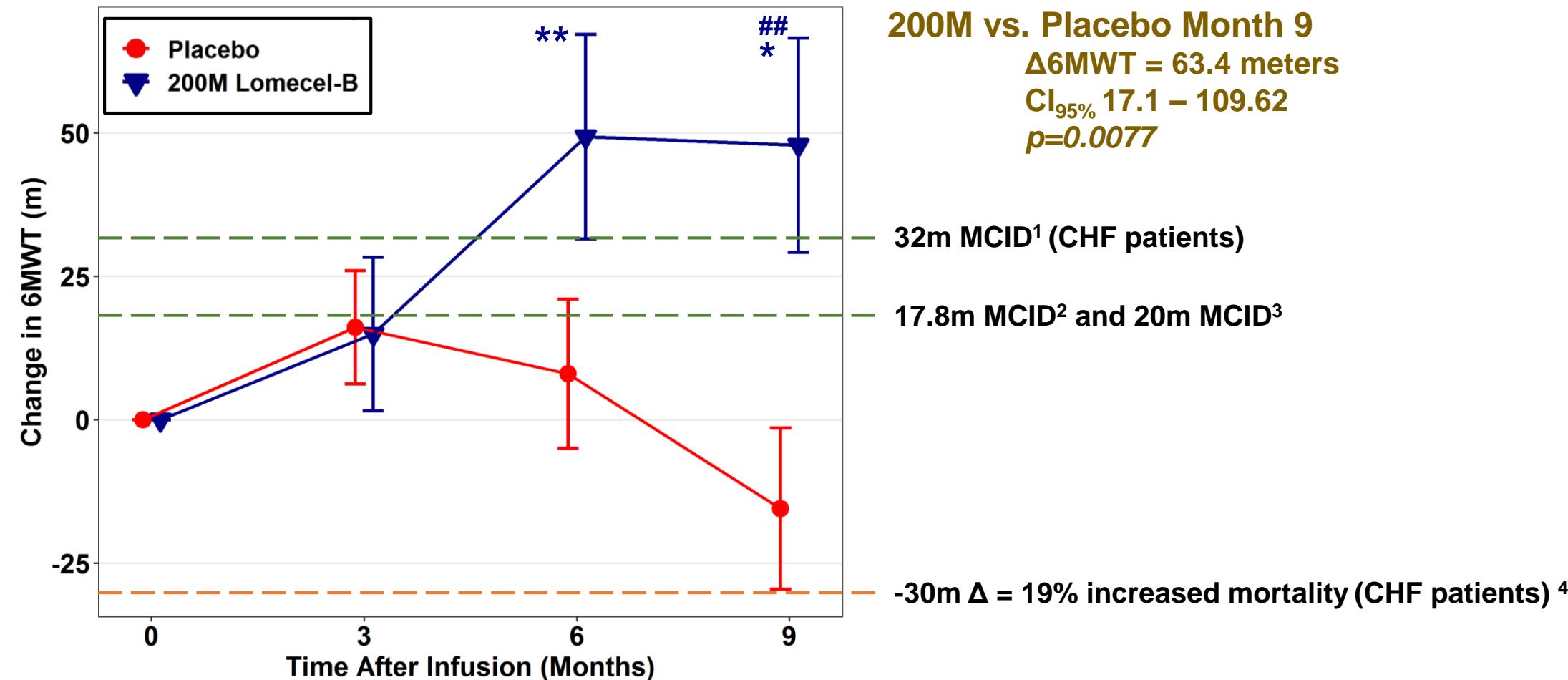


Intragroup change from baseline: \*, p<0.05; \*\*, p<0.01

Intergroup change from baseline versus placebo: #, p<0.05; ##, p<0.01



# 6 Minute Walk Test: Dose-Dependent Improvement



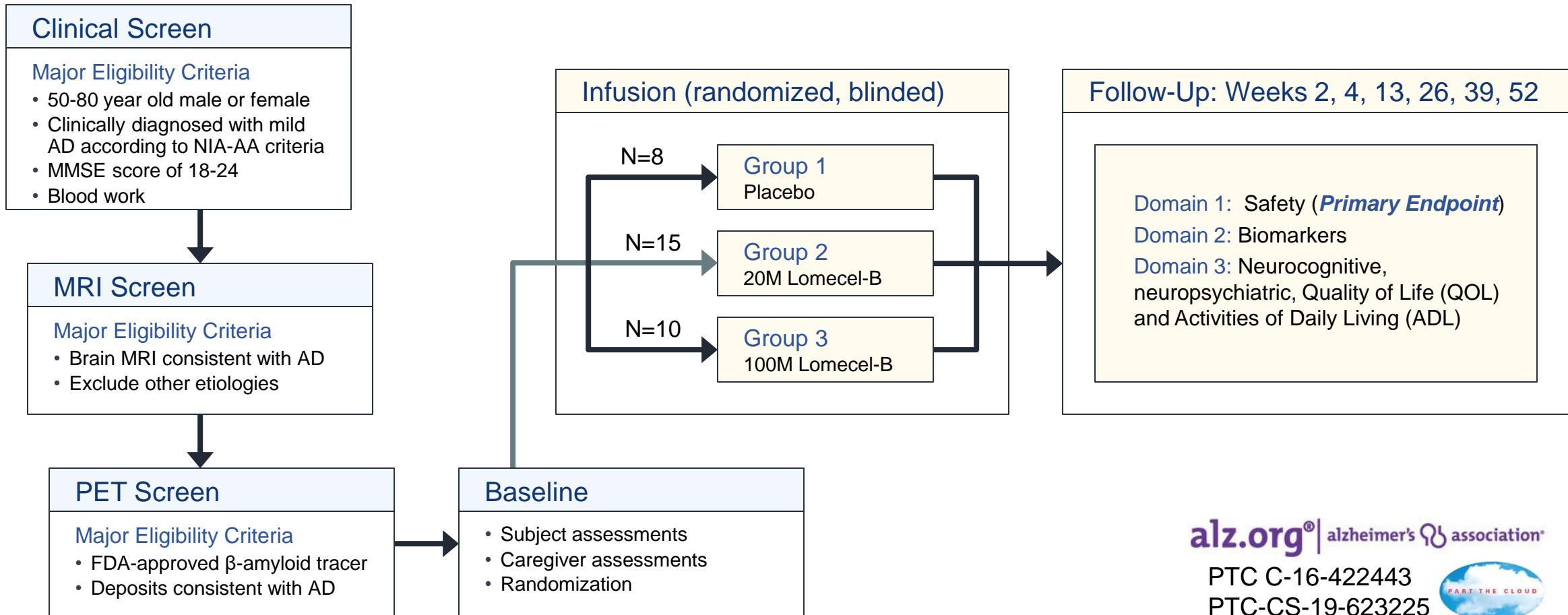
<sup>1</sup> M.J. Shoemaker, A.B. Curtis, E. Vangsnes, M.G. Dickinson. Clinically Meaningful Change Estimates for the Six-Minute Walk Test and Daily Activity in Individuals With Chronic Heart Failure (2013) *Cardiopulm Phys Ther J* 24:21.

<sup>2</sup> B.C. Kwok, Y.H Pua, K. Mamun, W.P. Wong. The minimal clinically important difference of six-minute walk in Asian older adults (2013) *BMC Geriatrics* 13:23

<sup>3</sup> S. Perera, S.H. Mody, R.C. Woodman, S.A. Studenski Meaningful Change and Responsiveness in Common Physical Performance Measures in Older Adults (2006) *J Am Geriatr Soc* 54:743.

<sup>4</sup> R. Boxer, A. Kleppinger, A. Ahmad, K. Annis, D. Hager, A. Kenny. The 6-MinuteWalk Is Associated With Frailty and Predicts Mortality in Older Adults With Heart Failure (2010) *Congest Heart Fail.* 16:208.

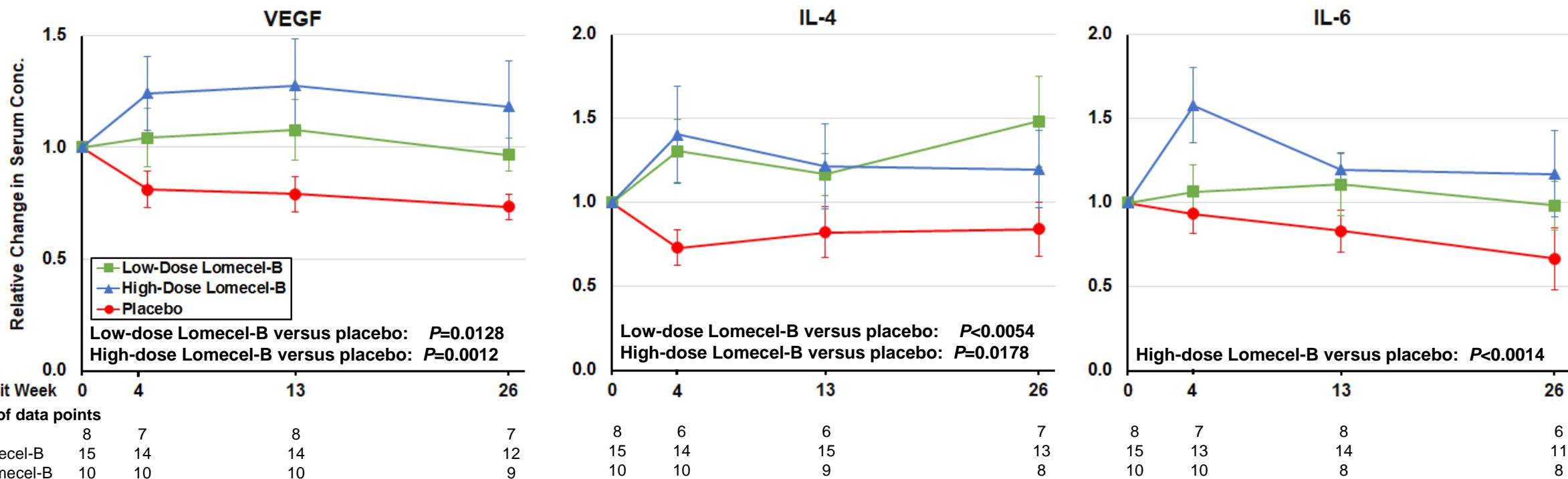
# Alzheimer's Disease Phase 1 Trial Design



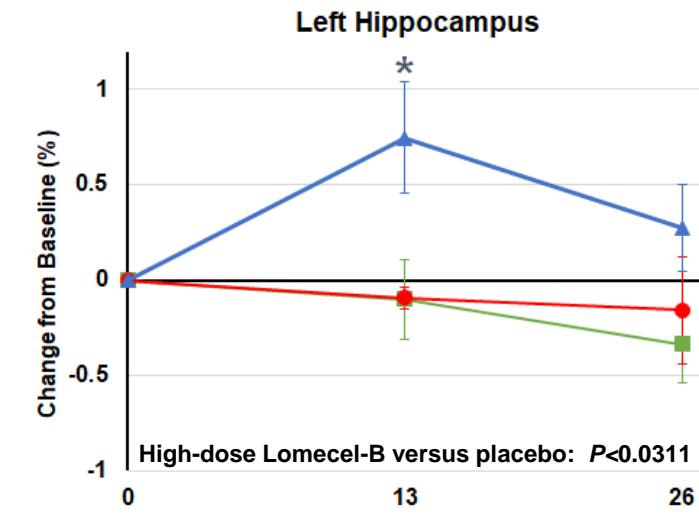
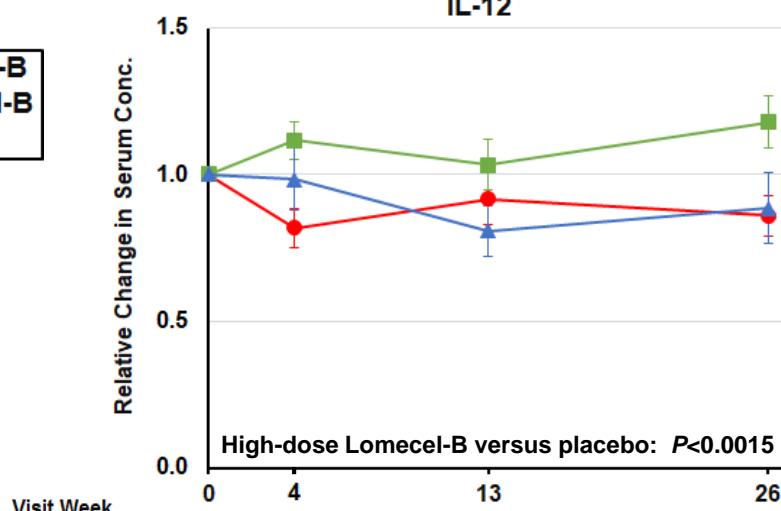
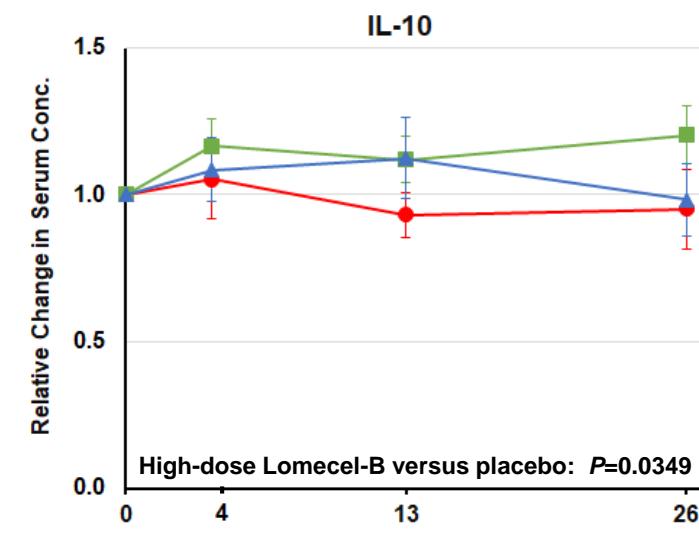
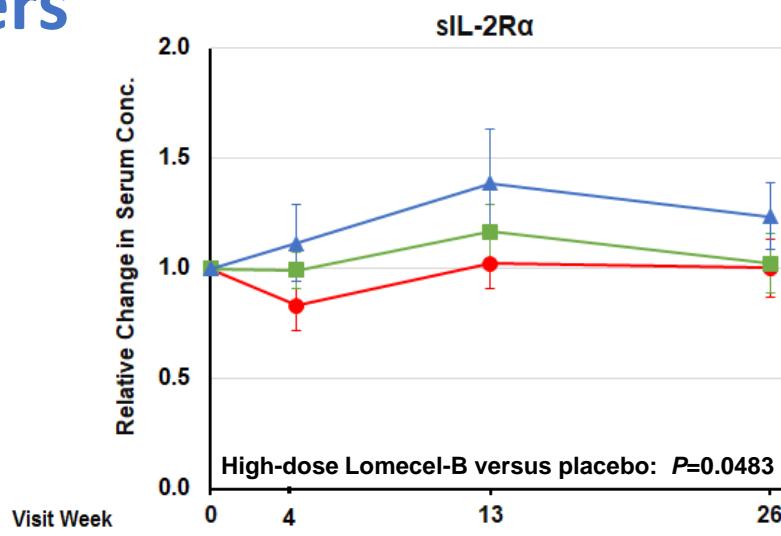
alz.org® alzheimer's association®  
PTC C-16-422443  
PTC-CS-19-623225



# Phase 1 AD Trial: Changes in Vascular and Inflammation-Related Biomarkers



# Phase 1 AD Trial: Changes in Inflammation-Related and Imaging Biomarkers



# Mitochondrial and metabolic dysfunctions

Antioxidant agents have not been successful in treating AD, partly due poor blood–brain barrier penetration.

**14 interventions targeting mitochondrial or metabolic dysfunctions** are currently in clinical trials for AD .

**CP2 is a cell-permeable** tricyclic pyrone that crosses the blood–brain barrier and accumulates in neuronal mitochondria, inhibits the mitochondrial complex I. CP2 prevents cognitive impairment in mouse models of AD (APP, PS1, and APP/ PS1) reduce amyloid plaques and phosphorylated tau.

**SS-31** is a small peptide modulate mitochondrial permeability and prevent apoptosis. Preclinical studies: prevents anesthesia-induced cognitive impairment and promotes mitochondrial and synaptic health in models of AD. Currently tested in clinical trials

# Targeting Mitochondria and Metabolic Dysfunctions

Yuko Hara et al: Neurology® 2019;92:84-93.

**Table 2** Interventions targeting mitochondrial and metabolic dysfunctions that are in clinical development for Alzheimer disease (as of July 1, 2017)<sup>6</sup>

| Intervention                                        | Mechanism of action                | Phase   | Sponsor                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AC-1204</b>                                      | Tricaprilin; ketogenic             | Phase 3 | Accera, Inc.                                                                                                                                                        |
| <b>Benfotiamine</b>                                 | Vitamin B1 derivative              | Phase 2 | Burke Medical Research Institute, Burke Rehabilitation Hospital, Columbia University, National Institute on Aging, Alzheimer's Drug Discovery Foundation            |
| <b>Exendin-4</b>                                    | GLP-1 receptor agonist             | Phase 2 | National Institute on Aging, NIH Clinical Center                                                                                                                    |
| <b>Grape seed polyphenolic extract, resveratrol</b> | Antioxidant                        | Phase 1 | Johns Hopkins University, Icahn School of Medicine at Mount Sinai                                                                                                   |
| <b>Insulin aspart</b>                               | Increased insulin signaling        | Phase 1 | Wake Forest School of Medicine, National Institute on Aging, General Electric                                                                                       |
| <b>Insulin detemir</b>                              | Increased insulin signaling        | Phase 2 | Wake Forest School of Medicine, Alzheimer's Association                                                                                                             |
| <b>Insulin glulisine</b>                            | Increased insulin signaling        | Phase 2 | HealthPartners Institute for Education and Research                                                                                                                 |
| <b>Insulin (Humulin R U-100)</b>                    | Increased insulin signaling        | Phase 3 | University of Southern California, National Institute on Aging, Alzheimer's Therapeutic Research Institute, Wake Forest School of Medicine                          |
| <b>Liraglutide</b>                                  | GLP-1 receptor agonist             | Phase 2 | Imperial College London, King's College Hospital NHS Trust, University of Oxford, University of Southampton, Avon and Wiltshire Mental Health Partnership NHS Trust |
| <b>MSDC-0160</b>                                    | mTOT modulator, insulin sensitizer | Phase 2 | Metabolic Solutions Development Company                                                                                                                             |
| <b>Nicotinamide</b>                                 | Vitamin B3                         | Phase 2 | University of California, Irvine                                                                                                                                    |
| <b>Oxaloacetate</b>                                 | Intermediate of the Krebs cycle    | Phase 1 | Russell Swerdlow, MD, University of Kansas Medical Center                                                                                                           |
| <b>Pioglitazone</b>                                 | PPAR-γ agonist                     | Phase 3 | Takeda Pharmaceutical Company, Zinfandel Pharmaceuticals Inc.                                                                                                       |
| <b>T3D-959</b>                                      | PPAR-δ/γ agonist                   | Phase 2 | T3D Therapeutics, Inc.                                                                                                                                              |

# Projet Inspire: Geroscience-Vieillissement en santé



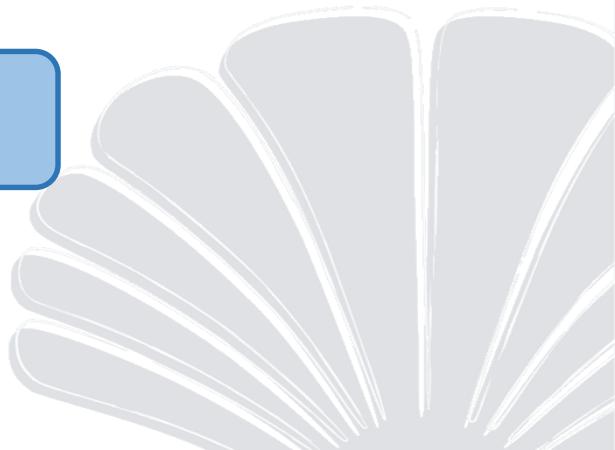
« Créer un biocampus académique et industriel de lisibilité mondiale, dédié au vieillissement en santé et la prévention de la dépendance, par le regroupement d'un ensemble d'excellence sur le site de Langlade, à proximité de l'Oncopole Toulousain »

« Aux côtés des acteurs impliqués dans le projet INSPIRE, [...] regrouper l'ensemble des forces [...] sur un site unique, Langlade. »

La Région assurera la Maitrise d'ouvrage directe de l'opération

57 M€ d'investissement sur les 10 ans du projet INSPIRE

Ouverture prévue 2026



# Le projet INSPIRE: Objectif Global

**Mettre en place en Occitanie une plateforme de ressources, de recherche et de formation sur la Géroscience et le Vieillissement en Santé, unique en Europe et au service des centres de recherche académiques et industriels**

## Constituer la Cohorte INSPIRE-T

- Mise en place d'une cohorte humaine de recherche translationnelle longitudinale de 1000 sujets sur 10 ans

## Mettre en place des cohortes animales

- Uniques par leur ampleur,(1600 souris) leur diversité (fish), leurs interactions et leur complémentarité avec les cohortes humaines

## Déployer la plateforme ICOPE

- développée par le Gérontopôle en lien avec l'ARS et l'OMS
- Alliant médecine digitale, nouvelles technologies et soins de proximité
- Objectif de diminuer d'ici 2025 de près de 15000 le nombre de sujets âgés dépendant en Occitanie.

## Structurer des programmes de recherche autour de la Géroscience

- Mieux définir les mécanismes moléculaires, cellulaires et intégrés du vieillissement, responsables de la perte des capacités de réserve et des pathologies liées à l'avance en âge

## Développer la formation à la recherche sur le vieillissement et l'attractivité

- Implémentation de l'Ecole Universitaire de Recherche (EUR) Care (Programmes Investissements d'Avenir) et création de nouveaux parcours de masters

## Participer au développement industriel en Occitanie

- Renforcer la valorisation en développant les partenariats avec les entreprises d'Occitanie, au niveau national et international dans le domaine de la Géroscience, la recherche clinique sur la perte des capacités intrinsèques et les pathologies liées au vieillissement, les nouvelles technologies et la Silver économie.

# Modélisation du bâtiment: 23 M€ d'investissement + 3,9 M€ GER sur les 10 ans du projet INSPIRE.



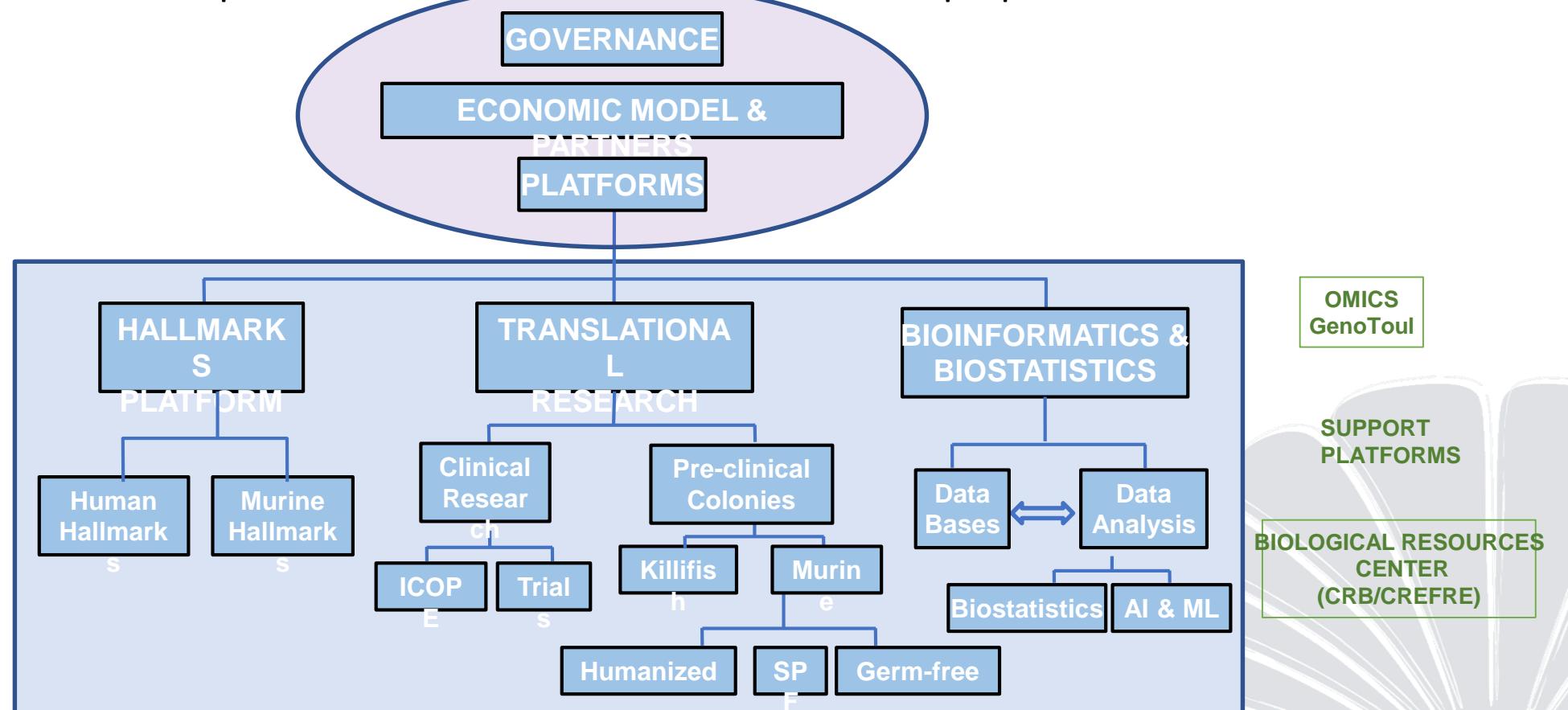
Un bâtiment à l'interface de la recherche translationnelle, clinique et de l'application des avancées à la prévention

|                                                            |                                                                                        |                                                                                                            |                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Plateformes techniques<br>1500 m <sup>2</sup>              | Centre INSPIRE de Recherche Clinique et Translationnelle - CIRCT<br>430 m <sup>2</sup> | Centre ICOPE de Recherche et de Ressources (plateforme digitale de télésuivi) - CIRR<br>390 m <sup>2</sup> | Institut du vieillissement - Gérontopôle<br>160 m <sup>2</sup><br>UMR 1295 - axe MAINTAIN (Inserm)<br>160 m <sup>2</sup> |
| Equipes de recherche en géroncience<br>2040 m <sup>2</sup> |                                                                                        | Centre de prévention ICOPE<br>420 m <sup>2</sup>                                                           |                                                                                                                          |



Recruter des équipes d'excellence extérieures : Pr Felipe Sierra (N.I.A, Washington, Pr Heike Bishop Ferrari (Zurich), Pr Bruno Conti (Scripps Res Inst San Diego)

- Poursuivre la dynamique engagée sur le projet INSPIRE à partir de 2023 et structurer les plateformes, faire venir des équipes



# Appel à projet IHU : Un IHU sur la Géroscience & ICOPE au service des Gérontopôles

- La maturité et le rayonnement acquis dans le domaine de la Géroscience et la prévention trouvera une traduction naturelle par un positionnement de ce domaine sur le prochain appel à projet IHU
- Un projet scientifique, complémentaire des axes déjà portés, est en cours de construction
  - Etendre les recherches sur les marqueurs du vieillissement
  - Promouvoir la recherche translationnelle et clinique en Géroscience
  - Valider les nouvelles thérapeutiques de 2030 (géroprotecteurs, senolytic, stems cells)
  - En lien avec le réseau des Gérontopoles qui se constitue sur le modèle de Toulouse

