

Fragilité et avance en âge : une place pour la nutrition ?

Catherine Féart, PhD

*Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center,
team LEHA, UMR 1219, Bordeaux, France*

Face au vieillissement de la population, le risque de dépendance liée à l'âge est aujourd'hui devenu une priorité pour notre société. Les années de vie gagnées seraient moins enclines à la dépendance sévère, qui recule depuis 30 ans, mais aucun changement significatif n'a été observé pour les stades moins sévères de dépendance. L'état de fragilité a été identifié en premier lieu par les gériatres comme un état intermédiaire entre robustesse et dépendance, et est devenu un concept particulièrement pertinent, car accessible à des mesures préventives et potentiellement réversibles^[1]. La fragilité est définie majoritairement comme une diminution avec l'âge des capacités de résistance au stress, liée à un épuisement des réserves fonctionnelles de multiples systèmes physiologiques^[2]. Bien qu'il n'existe pas de définition consensuelle de la fragilité à ce jour^[3], le point commun de tous les sujets âgés fragiles est un sur-risque d'événements péjoratifs comme la dépendance, l'entrée en institution, l'hospitalisation et le décès^[1].

Les processus physiopathologiques qui sous-tendent l'état de fragilité sont multiples et encore mal compris, ce qui a conduit à de nombreuses propositions de scores pour repérer les sujets fragiles^[4]. Deux courants de pensée majoritaires co-existent malgré tout dans la littérature scientifique : d'abord, la fragilité est parfois considérée comme une accumulation de déficits, y compris pathologiques, avec une approche multi-domaines^[5]; et d'autre part la fragilité peut aussi être considérée comme une atteinte physique majoritaire, dont le substratum physiologique serait la sarcopénie^[6]. Selon cette dernière hypothèse, les pathologies sont exclues de la définition, alors que la perte de masse maigre avec dénutrition, la diminution de la force musculaire, et la baisse de l'activité métabolique et physique constituent des composants d'un cercle s'auto-entretenant et par ailleurs, alimenté par des facteurs environnementaux externes défavorables^[6]. Une troisième proposition de définition privilégie également une approche multi-domaines où les composantes sociales, psychosociales et cognitives de la personne sont considérées, en plus de ses capacités physiques^[4]. Dans l'ensemble, c'est le « phénotype de fragilité » proposé par Fried et coll^[6], qui semble être le plus utilisé dans la littérature à ce jour.

Partie intégrante d'un processus dynamique multifactoriel, la fragilité est donc associée, tant dans sa part diagnostic que dans sa part

pronostic, à l'alimentation, facteur environnemental modifiable^[7]; comme le montrent les résultats d'études d'observation présentés ici.

Livre blanc sur la fragilité

Le Livre blanc sur la fragilité mis en place par le gérontopole du CHU de Toulouse dès 2015 a pour but de rassembler les connaissances disponibles sur le repérage des personnes âgées fragiles, la recherche des causes de fragilité et les actions à mettre en place afin de prévenir la dépendance. C'est un ouvrage qui propose des actions concrètes sur la prescription d'exercices physiques utiles aux personnes âgées, sur la correction de l'altération de l'état nutritionnel et sur les nouvelles aides techniques qui peuvent être utilisées. Plusieurs lieux d'action sont abordés en plus de l'hôpital général : les maisons de santé, les hôpitaux de jour de la fragilité, les consultations de fragilité, les équipes mobiles de gériatrie.

<http://www.medcomip.fr/~82/tg-formations/fragilite/livre-blanc-fragilite-2015.pdf>

Prévalence de la fragilité

La Haute Autorité de Santé propose de repérer la fragilité chez les personnes de plus de 70 ans, indemnes de maladie grave, par des outils complémentaires à l'évaluation gériatrique standardisée. Peuvent être proposés, la « *Short Physical*

Performance Battery (SPPB) » qui repose sur le test d'équilibre, la vitesse de marche et le test de lever de chaise ; le « *SOF (Study of Osteoporotic Fracture) criteria for frailty* »^[8] associant fatigue chronique, lever de chaise et perte de poids, ou la « *FRAIL scale* » qui combine fatigue, résistance musculaire, déambulation, maladies et perte de poids^[9].

Devant ces outils multiples et le manque de définition opérationnelle, les données de prévalence de la fragilité dans la communauté âgée sont très variables : dès 2012, Collard et coll. rapportaient des prévalences de l'ordre de 4 à 60 %. Dans l'ensemble, la prévalence pondérée de la fragilité dans leur analyse était de 10,7 %, parmi 21 études s'intéressant à près de 61 500 participants âgés de 65 ans et plus, avec une prévalence augmentée avec l'âge et chez les femmes, par rapport aux hommes^[10].

Statut nutritionnel des personnes âgées fragiles

La plupart des outils de repérage de la fragilité proposent de renseigner le statut nutritionnel de la personne, qui marque en effet une certaine vulnérabilité vis à vis de l'état de santé. Logiquement, on observe donc des situations de dénutrition parmi les populations fragiles, et vice versa, des prévalences fortes de fragilité au sein des populations âgées dénutries (jusqu'à 90 % selon les études)^[11-12]. De manière intéressante, un indice de masse corporelle élevé, signe de surpoids et obésité, peut être aussi associé à la fragilité, celui-ci n'étant pas la garantie d'apports nutritionnels de qualité^[7].

Apports alimentaires et fragilité

Les données relatives aux consommations alimentaires peuvent être à la fois quantitatives et qualitatives : des informations sur la fréquence de consommation de groupes alimentaires à la quantité de nutriments ingérés sont utiles pour mesurer l'exposition nutritionnelle. Parfois, des évaluations des statuts biologiques en nutriments complètent ces approches (ex. la vitamine D notamment étant apportée par l'exposition aux ultra-violets, en plus des sources alimentaires). Enfin, l'approche par profils de consommation alimentaire, qui consiste à faire des combinaisons d'aliments (avec ou sans hypothèse *a priori* sur les effets des aliments sur la santé), offre la capacité de capter d'éventuelles interactions entre nutriments. Dans le cadre de la fragilité, l'ensemble des études disponibles ont utilisé indifféremment l'une ou l'autre de ces approches pour évaluer l'exposition nutritionnelle des participants âgés et le risque de survenue d'une fragilité.

Approches par profils alimentaires

Dans un précédent travail, nous avons observé qu'une plus forte adhérence des participants âgés de la cohorte Trois-Cités (*voir encadré*) au régime méditerranéen était associée à un moindre risque de dépendance^[13]. En amont de ce processus, nous avons récemment observé que ce même régime alimentaire était aussi associé significativement à un moindre risque de fragilité (-68 %) parmi des personnes de 75 ans et plus, suggérant que même à des âges avancés ce comportement alimentaire pouvait être bénéfique^[14]. D'autres travaux ont rapporté les mêmes observations^[15-16], alors qu'une seule étude à ce jour présentait un résultat controversé^[12]. Dans l'ensemble, une méta-analyse récente montrait qu'une plus forte adhérence à ce profil alimentaire était associée à un risque de fragilité significativement diminué de 56 %^[17].

La cohorte Trois-Cités.

Trois-Cités est une étude épidémiologique prospective multicentrique qui a pour objectif général la mise en évidence du rôle des facteurs vasculaires dans la détérioration cognitive du sujet âgé. L'échantillon a été constitué de 9294 personnes de 65 ans et plus sélectionnées à l'inclusion en 1999-2000 sur les listes électorales des villes de Bordeaux (n=2104), Dijon (n=4931) et Montpellier (n=2259). À l'inclusion, et au cours des suivis, des données sociodémographiques, cliniques, relatives à l'environnement social, matériel et géographique, aux habitudes de vie, aux consommations alimentaires, aux antécédents médicaux et à l'état de santé actuel ont été recueillies. Un bilan neuropsychologique complet couvrant différents domaines cognitifs et réalisé à chaque temps permettait une recherche active des cas de démence, avec étiologie. Les suivis ont été mis en place tous les 2 à 3 ans auprès des participants bordelais ; le suivi à 17 ans ayant pris fin en décembre 2017. Une biothèque et une DNathèque (qui a permis de réaliser un Genome Wide Assessment) ont été constituées à l'inclusion et renouvelées après 10 ans de suivi. À l'inclusion, puis aux suivis à 4 et 10 ans, des examens d'imagerie cérébrale (IRM) ont été également proposés.

<http://www.three-city-study.com/>

Par une approche alternative où les profils alimentaires sont dérivés des données d'observation, nous avons observé que les femmes âgées de la cohorte Trois-Cités caractérisées par des consommations fortes de biscuits et snacking et les hommes forts consommateurs de pâtes présentaient des risques doublés de développer une fragilité dans les 12 ans de suivi de la cohorte^[18]. Dans des études menées en Espagne et en Hollande, des profils « prudents » ou « traditionnels » étaient aussi associés significativement à un moindre risque de fragilité dans les 3 à 4 ans de suivi^[19-20]. Ces profils alimentaires étant dérivés des données d'observation, ils ne sont pas strictement comparables en termes d'aliments qui les composent, et l'accumulation de connaissances dans d'autres populations âgées sera nécessaire avant d'établir des conclusions définitives.

Consommation d'aliments spécifiques et fragilité

Une des caractéristiques du régime méditerranéen est sa richesse en produits végétaux : les fruits et légumes sont les principaux aliments qui ont été étudiés dans le contexte de la fragilité, notamment par notre équipe de recherche [21]. Nous avons mis en commun les données de trois enquêtes de cohortes européennes, et étudié les relations entre fruits et/ou légumes et risque de fragilité après 2,5 ans de suivi. Trois fruits et plus par jour et deux portions de légumes et plus par jour étaient significativement associés à une diminution de 52 % et de 44 % du risque de développer une fragilité, respectivement. Combinées, ce sont les consommations de 5 portions de fruits et légumes par jour qui présentaient un bénéfice de près de 70 % de diminution du risque de fragilité [21]. Ainsi, même à près de 70 ans en moyenne, des consommations plus fortes de produits végétaux suggéraient un effet bénéfique à court-terme sur le risque de fragilité.

Autre groupe alimentaire potentiellement intéressant dans ce contexte, les produits laitiers ont fait l'objet de quelques études. À notre connaissance, une seule étude longitudinale est disponible à ce jour sur cette problématique : elle rapportait que les plus fortes consommations de lait et yaourts faibles en matière grasse étaient associées à un moindre risque de fragilité globale, à une moindre lenteur de déplacement ainsi qu'à une moindre perte de poids non volontaire dans le temps [22]. Considérant les items de la fragilité physique individuellement, de plus fortes consommations de produits laitiers, et de yaourts spécifiquement, ont été associées à de meilleures performances physiques, à une masse maigre supérieure, et à une meilleure densité osseuse chez des femmes âgées [23-24].

Énergie, nutriments et fragilité

Avec une perte d'appétit et une moindre activité physique plus fréquentes avec l'âge, les personnes âgées souffrent souvent de dénutrition protéino-énergétique qui aggrave la sarcopénie, substratum physiologique de la fragilité. Dans l'ensemble, la majeure partie des travaux soulignent que les personnes fragiles ont les plus bas apports énergétiques totaux : nous avons en effet observé un apport plus faible de 200 kcal en moyenne par jour sur notre échantillon d'étude chez les participants fragiles par rapport aux personnes robustes [25]. Un seuil a même été proposé au-delà duquel le risque de fragilité est diminué : il s'agirait d'atteindre 21 kcal/kg quotidiennement [12, 26].

En ce qui concerne les macronutriments, les protéines ont suscité un intérêt majeur : leur consommation est inversement associée à la fragilité dans la majorité des études, à l'exception d'une étude où la répartition de l'apport protéique majoritaire au déjeuner plutôt que la quantité elle-même puisse expliquer ce résultat. Dans notre cohorte, quand nous avons considéré à la fois les apports protéiques et les apports énergétiques totaux (et ajusté nos analyses

sur l'âge des participants, leur niveau d'étude, leur indice de masse corporelle, les antécédents médicaux et les traitements médicamenteux), nous avons observé que les apports protéiques de plus de 1 g/kg/j étaient associés à une moindre prévalence de fragilité ; ceci indépendamment des apports énergétiques. Dans notre étude, la source animale ou végétale des protéines ne semblait pas influencer ce résultat [25]. L'ensemble des études longitudinales confirment que les individus avec les plus faibles apports protéiques étaient les plus à risque de devenir fragiles au cours du temps. D'après des essais contrôlés randomisés, les effets combinés de l'exercice physique et de l'apport en protéines semblent les plus efficaces sur différentes fonctions physiques (dont la force musculaire), notamment chez les participants fragiles avec des apports protéiques bas [27]. Il est à noter que l'efficacité d'une protéine alimentaire donnée dépend de sa digestibilité lente ou rapide, et de la répartition de l'apport protéique sur la journée [28]. Aussi, un plus grand apport protéique serait nécessaire pour restaurer l'anabolisme postprandial du muscle chez les personnes âgées [29].

Parmi les micronutriments, la vitamine D a fait l'objet de nombreuses études en raison de la fréquente hypovitaminose D observée chez les personnes âgées notamment, du rôle de la vitamine D dans le métabolisme phosphocalcique et la minéralisation osseuse et de son intérêt pour la synthèse protéique dans les cellules musculaires squelettiques. Les études rapportent que les personnes âgées fragiles présentent des taux circulants bas de vitamine D qui sont eux-mêmes associés significativement à un sur-risque de fragilité chez les robustes [30]. Les participants âgés fragiles de la cohorte InCHIANTI en Italie déclaraient aussi de plus faibles consommations de vitamine D, E, C et folates, indépendamment de la consommation énergétique que les non fragiles [31]. Des données relatives aux statuts circulants en caroténoïdes, et vitamines A, E, et B6, étaient associés à une plus haute prévalence et à un sur-risque de fragilité [12, 26].

Comme pour les approches par profils développées à partir des consommations d'aliments, nous avons récemment investigué la relation entre profils biologiques de nutriments liposolubles et risque de fragilité auprès de 1 324 participants inclus dans quatre cohortes européennes [32]. Dans notre analyse transversale, les participants fragiles présentaient significativement les plus faibles taux circulants de vitamines E et A (profil de la seconde composante) mais, il n'y avait pas d'association entre les profils caractérisés par les taux de caroténoïdes (composante 1), ni avec les taux de vitamine D (composante 3) et la fragilité. Chez les participants robustes revus au cours des 3 ans de suivi, aucun de ces profils biologiques n'était associé au risque de fragilité dans cet échantillon, suggérant que ces profils étaient uniquement marqueurs de statut et non prédicteurs du risque de fragilité. Ces résultats mériteraient d'être répliqués car ils sont uniques à notre connaissance dans la littérature, notam-

ment, pour lever la limite possible du biais de causalité inverse (à savoir que la fragilité sous-jacente peut influencer le comportement alimentaire et les profils biologiques de nutriments plutôt que l'inverse) et pour aider à conclure définitivement sur cette relation.

Un rôle pour le microbiote ?

L'apport des probiotiques par les consommations de produits laitiers fermentés peut influencer le microbiote intestinal [33]. Des études expérimentales suggèrent un rôle des probiotiques dans la préservation de la masse musculaire, alors que l'administration d'antibiotiques en revanche favorise l'altération de la transmission neuromusculaire qui pourrait entraîner le catabolisme protéique du muscle [34]. Avec l'âge, la fragilité des personnes âgées pourrait être renforcée par l'instabilité du microbiote intestinal [34-35]. Les premiers travaux sur ce thème ont été rapportés dès 2012, dans une population de personnes âgées dans laquelle la biodiversité du microbiote intestinal était inversement corrélée au lieu de résidence et à l'alimentation [36]. Une analyse supplémentaire de cette cohorte a révélé aussi que des participants fragiles présentaient des profils microbiens similaires à des patients institutionnalisés [37]. D'autres études, résumées dans la revue de Ticinesi *et al.* [34], rapportent notamment une moindre diversité et richesse bactérienne, une moindre abondance de certains types bactériens, et une plus faible activité métabolique microbienne avec la fragilité. Une dysbiose du microbiote intestinal serait même associée à une diminution de la survie chez des personnes fragiles [38].

Conclusion

La fragilité et ses conséquences en termes de dépendance suscitent un intérêt croissant dans la communauté scientifique depuis deux décennies. Malgré de nombreuses tentatives, une définition opérationnelle standardisée de la fragilité fait défaut aujourd'hui, et identifier un sujet fragile dépend encore majoritairement du contexte. Parmi les déterminants de la fragilité, le statut nutritionnel et les consommations alimentaires semblent être des éléments clés, utiles à l'évaluation de la fragilité, mais également comme facteur environnemental modifiable et potentiellement associé à la réversibilité du statut fragile vers la robustesse [39]. Lutter contre la dénutrition protéino-énergétique et adopter des comportements alimentaires sains, de type régime méditerranéen riche en produits végétaux constitueraient des leviers d'action contre la survenue de la fragilité, même à des âges avancés. Les essais d'intervention qui pourraient apporter la preuve de ce constat ne sont pas disponibles actuellement. Les recherches doivent donc se poursuivre pour valider des outils de repérage de la fragilité et pour tester l'efficacité des interventions de prévention. Alors, nous pourrions contribuer à l'établissement de recommandations en termes de consommations alimentaires pour prévenir la fragilité et ses conséquences.

Catherine Féart, PhD

Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team LEHA, UMR 1219, Bordeaux, France

Références bibliographiques

- [1] Gill, T.M., et al., **Trajectories of disability in the last year of life.** *N Engl J Med*, 2010. 362(13): 1173-80.
- [2] Rolland, Y., et al., **[Frailty in older population: a brief position paper from the French society of geriatrics and gerontology].** *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2011. 9(4): 387-90.
- [3] Rodriguez-Manas, L., et al., **Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013. 68(1): 62-7.
- [4] Aguayo, G.A., et al., **Comparative analysis of the association between 35 frailty scores and cardiovascular events, cancer, and total mortality in an elderly general population in England: An observational study.** *PLoS Med*, 2018. 15(3): e1002543.
- [5] Rockwood, K., et al., **A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people.** *CMAJ*, 2005. 173(5): 489-95.
- [6] Fried, L.P., et al., **Frailty in older adults: evidence for a phenotype.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001. 56(3): M146-56.
- [7] Goisser, S., S. Guyonnet, and D. Volkert, **The Role of Nutrition in Frailty: An Overview.** *J Frailty Aging*, 2016. 5(2): 74-7.
- [8] Ensrud, K.E., et al., **Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women.** *Arch Intern Med*, 2008. 168(4): 382-9.
- [9] Morley, J.E., T.K. Malmstrom, and D.K. Miller, **A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans.** *J Nutr Health Aging*, 2012. 16(7): 601-8.
- [10] Collard, R.M., et al., **Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review.** *J Am Geriatr Soc*, 2012. 60(8): p. 1487-92.
- [11] Verlaan, S., et al., **High Prevalence of Physical Frailty Among Community-Dwelling Malnourished Older Adults-A Systematic Review and Meta-Analysis.** *J Am Med Dir Assoc*, 2017. 18(5): 374-382.
- [12] Lorenzo-Lopez, L., et al., **Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review.** *BMC Geriatr*, 2017. 17(1): 108.
- [13] Féart, C., et al., **Adherence to a Mediterranean diet and onset of disability in older persons.** *Eur J Epidemiol*, 2011. 26(9): 747-56.

- [14] Rahi, B., et al.,
High adherence to a Mediterranean diet and lower risk of frailty among French older adults community-dwellers: Results from the Three-City-Bordeaux Study.
Clin Nutr, 2018 doi: 10.1016/j.clnu.2017.05.020.
- [15] Bollwein, J., et al.,
Distribution but not amount of protein intake is associated with frailty: a cross-sectional investigation in the region of Nurnberg.
Nutr J, 2013. 12: 109.
- [16] Leon-Munoz, L.M., et al.,
Mediterranean diet and risk of frailty in community-dwelling older adults.
J Am Med Dir Assoc, 2014. 15(12): 899-903.
- [17] Kojima, G., et al.,
Adherence to Mediterranean Diet Reduces Incident Frailty Risk: Systematic Review and Meta-Analysis.
J Am Geriatr Soc, 2018 66(4):783-788..
- [18] Pilleron, S., et al.,
Dietary Patterns and 12-Year Risk of Frailty: Results From the Three-City Bordeaux Study.
J Am Med Dir Assoc, 2017. 18(2): 169-175.
- [19] Leon-Munoz, L.M., et al.,
Major dietary patterns and risk of frailty in older adults: a prospective cohort study.
BMC Med, 2015. 13: 11.
- [20] de Haas, S.C.M., et al.,
Dietary patterns and changes in frailty status: the Rotterdam study.
Eur J Nutr, 2018 doi: 10.1007/s00394-017-1509-9.
- [21] Garcia-Esquinas, E., et al.,
Consumption of fruit and vegetables and risk of frailty: a dose-response analysis of 3 prospective cohorts of community-dwelling older adults.
Am J Clin Nutr, 2016. 104(1): 132-42.
- [22] Lana, A., F. Rodriguez-Artalejo, and E. Lopez-Garcia,
Dairy Consumption and Risk of Frailty in Older Adults: A Prospective Cohort Study.
J Am Geriatr Soc, 2015. 63(9): 1852-60.
- [23] Radavelli-Bagatini, S., et al.,
Association of dairy intake with body composition and physical function in older community-dwelling women.
J Acad Nutr Diet, 2013. 113(12): 1669-74.
- [24] Laird, E., et al.,
Greater yogurt consumption is associated with increased bone mineral density and physical function in older adults. Osteoporos Int, 2017. 28(8): 2409-2419.
- [25] Rahi, B., et al.,
Higher Protein but Not Energy Intake Is Associated With a Lower Prevalence of Frailty Among Community-Dwelling Older Adults in the French Three-City Cohort.
J Am Med Dir Assoc, 2016. 17(7): 672 e7-672 e11.
- [26] Yannakoulia, M., et al.,
Frailty and nutrition: From epidemiological and clinical evidence to potential mechanisms.
Metabolism, 2017. 68: 64-76.
- [27] Robinson, S.M., et al.,
Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia?
Clin Nutr, 2018 doi: 10.1016/j.clnu.2017.08.016.
- [28] Boirie, Y., et al.,
Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion.
Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. 94(26): 14930-5.
- [29] Gryson, C., et al.,
Four-month course of soluble milk proteins interacts with exercise to improve muscle strength and delay fatigue in elderly participants.
J Am Med Dir Assoc, 2014. 15(12): 958 e1-9.
- [30] Artaza-Artabe, I., et al.,
The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review.
Maturitas, 2016. 93: 89-99.
- [31] Bartali, B., et al.,
Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons.
J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006. 61(6): 589-93.
- [32] Pilleron, S., et al.,
Patterns of circulating fat-soluble vitamins and carotenoids and risk of frailty in four European cohorts of older adults.
Eur J Nutr, 2018 doi: 10.1007/s00394-017-1602-0.
- [33] Perez Martinez, G., C. Bauerl, and M.C. Collado,
Understanding gut microbiota in elderly's health will enable intervention through probiotics.
Benef Microbes, 2014. 5(3): 235-46.
- [34] Ticinesi, A., et al.,
Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut-Muscle Axis?
Nutrients, 2017. 9(12) 1303.
- [35] Di Sabatino, A., et al.,
Frailty and the gut.
Dig Liver Dis, 2018 50(6):533-541.
- [36] Claesson, M.J., et al.,
Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly.
Nature, 2012. 488(7410): 178-84.
- [37] Jeffery, I.B., D.B. Lynch, and P.W. O'Toole,
Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons.
ISME J, 2016. 10(1): 170-82.
- [38] Ticinesi, A., et al.,
Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients.
Sci Rep, 2017. 7(1): 11102.
- [39] Ng, T.P., et al.,
Nutritional, Physical, Cognitive, and Combination Interventions and Frailty Reversal Among Older Adults: A Randomized Controlled Trial.
Am J Med, 2015. 128(11): 1225-1236 e1.

Cholé-doc prend soin de la planète !

Cholédoc est disponible en version numérique uniquement.

- Vous pourrez toujours le consulter sur : http://www.cerin.org/documents/chole_doc
- Et si vous souhaitez vous abonner, créez un compte sur : <http://www.cerin.org/mon-compte/> en allant sur l'onglet « Mes publications »