



**HAL**  
open science

# Conséquences métaboliques et fonctionnelles du changement des tissus adipeux et musculaires au cours du vieillissement et de l'obésité chez l'Homme

Clément Lahaye

► **To cite this version:**

Clément Lahaye. Conséquences métaboliques et fonctionnelles du changement des tissus adipeux et musculaires au cours du vieillissement et de l'obésité chez l'Homme. Santé. Université Clermont Auvergne, 2022. Français. NNT : 2022UCFAC074 . tel-04098542

**HAL Id: tel-04098542**

**<https://theses.hal.science/tel-04098542v1>**

Submitted on 16 May 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

## THESE

Présentée pour obtenir le grade de

**DOCTEUR D'UNIVERSITE**

*Spécialité : Biologie Santé*

Par

LAHAYE Clément, né le 26 Octobre 1984 à Maisons-Alfort (94)

**Conséquences métaboliques et fonctionnelles du  
changement des tissus adipeux et musculaires au cours du  
vieillessement et de l'obésité chez l'Homme**

Soutenue publiquement le 19 Septembre 2022

### Sous la direction de

**Mr Yves Boirie**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Service de Nutrition Clinique, CHU Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand, France - directeur de thèse

**Me Kiyoka Kinugawa Bourron**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Explorations fonctionnelles, Hôpital Charles Foix, Ivry-sur-Seine, France - co encadrante

### Membres du Jury

**Me Agathe Raynaud-Simon**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, service de Gériatrie, hôpital Bichat, Paris, France - rapporteuse

**Mr Marc Bonnefoy**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, service de Gériatrie, hôpital Lyon Sud, Pierre-Bénite, France - rapporteur

**Mr Marc Verny**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, service de Gériatrie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France - examinateur

**Me Christelle Guillet**, Maître de Conférence des Universités, Unité de Nutrition Humaine, Université Clermont-Auvergne, INRAE, Clermont-Ferrand, France - examinatrice

UMR 1019 Unité de Nutrition Humaine, Equipe ASMS, UFR Médecine





UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

## THESE

Présentée pour obtenir le grade de

**DOCTEUR D'UNIVERSITE**

*Spécialité : Biologie Santé*

Par

LAHAYE Clément, né le 26 Octobre 1984 à Maisons-Alfort (94)

**Conséquences métaboliques et fonctionnelles du  
changement des tissus adipeux et musculaires au cours du  
vieillessement et de l'obésité chez l'Homme**

Soutenue publiquement le 19 Septembre 2022

### Sous la direction de

**Mr Yves Boirie**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Service de Nutrition Clinique, CHU Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand, France - directeur de thèse

**Me Kiyoka Kinugawa Bourron**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Explorations fonctionnelles, Hôpital Charles Foix, Ivry-sur-Seine, France - co encadrante

### Membres du Jury

**Me Agathe Raynaud-Simon**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, service de Gériatrie, hôpital Bichat, Paris, France - rapporteuse

**Mr Marc Bonnefoy**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, service de Gériatrie, hôpital Lyon Sud, Pierre-Bénite, France - rapporteur

**Mr Marc Verny**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, service de Gériatrie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France - examinateur

**Me Christelle Guillet**, Maître de Conférence des Universités, Unité de Nutrition Humaine, Université Clermont-Auvergne, INRAE, Clermont-Ferrand, France - examinatrice

UMR 1019 Unité de Nutrition Humaine, Equipe ASMS, UFR Médecine

## Remerciements

D'abord, à tous les patients ayant accepté de participer aux études, malgré les contraintes et la maladie, pour nous permettre de mener ces recherches et d'améliorer jour après jour les prises en charge

A tous les membres du jury, pour avoir trouvé un moment à me consacrer dans des emplois du temps surchargés

A Yves Boirie, mon directeur de thèse et mon maître en nutrition qui m'accompagne depuis près de 10 ans maintenant, pour son enthousiasme, ses conseils et son expertise scientifique tout au long de mon parcours

A Kiyoka Kinugawa, ma co-encadrante, pour son encadrement bienveillant et son soutien lors de mon séjour sur Paris

A Agathe Raynaud-Simon, ma référence en gériatrie, pour son humanité, sa compétence et ses fous-rires libérateurs

A Marc Bonnefoy, pour son compagnonnage scientifique ces dernières années

A Marc Verny, mon référent hospitalo-universitaire, pour son accompagnement et ses conseils stratégiques depuis des années

A Christelle Guillet, pour l'animation de toutes nos discussions scientifiques, et l'écoute bienveillante de projets parfois loufoques

A Stéphane Schneider et Anne Tournadre, membres de mon comité de thèse, pour leur accompagnement et leur remarques constructives pendant ces 4 années de préparation

A Sonia Mirafzal, pour son énergie et son travail d'interprétation des données radiologiques

A Lucie Cassagnes, pour son expertise dans les analyses radiologiques et son soutien dans le service de radiologie

A l'équipe de biostatistique du CHU de Clermont-Ferrand, en particulier Bruno Pereira et Aurélien Mulliez, pour leur patience à m'expliquer et me réexpliquer les tests, leur disponibilité et leurs conseils toujours pertinents

Aux internes du service de nutrition de Clermont-Ferrand ou de gériatrie de Charles Foix, qui ont réalisé une bonne partie de la saisie des données clinico-biologiques

A Jérôme Bohatier, mon chef de pôle, pour m'avoir soutenu dans mon parcours hospitalo-universitaire depuis plus de 10 ans

A Nicolas Farigon, mon référent dénutrition, pour sa participation à la plupart des études menée dans l'obésité et surtout pour son amitié qui m'a permis de tenir quand on « en avait gros »

A Claire Gimbergues Cadet pour son amitié et son soutien indéfectible pendant toutes ces années malgré la charge de travail, .... et pour son franc parler légendaire

A mon frère et à mes parents, pour avoir compris tout le temps passé sur ces travaux, sans jamais poser de question

# Liste des abréviations

ABCA1 : ATP-binding cassette A1  
ADL : Activities of Daily Living  
AGGIR : Autonomie Gérontologie Groupe Iso Ressources  
AHA : American Heart Association  
ALM : Appendicular Lean Mass  
ASM : Appendicular Skeletal Mass  
BAT : Brown Adipose Tissue  
BIA : Bioelectrical Impedance Analysis  
BPCO : BronchoPathie Chronique Obstructive  
CCI : Charlson Comorbidity Index  
CPAP : Continuous Positive Airway Pressure  
CPP : Comités de Protection des Personnes  
CRP : C-Reactive Protein  
CT : Computed Tomography  
DER : Dépense Energétique de Repos  
DXA : Dual-energy X-ray Absorptiometry  
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes  
EWGSOP : European Working Group on Sarcopenia in Older People  
FABP4 : Fatty Acid-Binding Protein 4  
FNIH : Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia  
F13A1 : Coagulation Factor XIII A Chain  
GH : Growth Hormone  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HD-sEMG : électromyogramme de surface de haute résolution  
HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance  
HU : Unité Hounsfield  
IDF : International Diabetes Federation  
IMAT : IntraMuscular Adipose Tissue  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IPAQ : International Physical Activity Questionnaire  
ISI : Insomnia Severity Index  
HMB : beta-Hydroxy-beta-MethylButyrate

HSD : HépatoSidérose Dismétabolique  
MMSE : Mini-Mental State Examination  
MOCA : Montreal Cognitive Assessment  
MRI : Magnetic Resonance Imaging  
MRC1 : Mannose Receptor C-Type 1  
NHLBI : National Heart, Lung, and Blood Institute  
PQCT : Peripheral Quantitative Computed Tomography  
RT-PCR : Real-Time Polymerase Chain Reaction  
SAOS : Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil  
SCL11A2 : gene codant pour le divalent metal transporter 1  
SOD1 : superoxide dismutase 1  
SPPB : Short Physical Performance Battery  
TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation  
TFRC : Transferrin receptor protein  
TGM2 : Transglutaminase 2  
TUG : Timed Up and Go  
UGA : Unité de Gériatrie Aigüe  
WAT : White Adipose Tissue



## Avant-propos

Cette thèse a germé de l'idée de regrouper des travaux de recherche menés depuis mon Master 2 il y a 8 ans dans le domaine de la nutrition, en lien avec les pathologies et le vieillissement. Mon parcours riche, passant par la prise en charge de sujets atteints de syndromes métaboliques en médecine interne, de personnes obèses sévères et de patients dénutris polyopathologiques en nutrition clinique, puis de sujets âgés dénutris dépendants en gériatrie aigue et dans les EHPAD a fortement influencé le contenu de mes recherches. Cela aboutit à une thèse atypique, réunissant des thématiques parfois assez diverses, allant de la prévention chez les plus jeunes à la prise en charge de problématiques nutritionnelles multi compliquées chez des sujets âgés, mais où le métabolisme, la nutrition et le vieillissement ne sont jamais bien loin. La plupart de mes travaux ont été menés avec et grâce au Pr Boirie sur le CHU de Clermont-Ferrand (Risqoscan, Cinema, Douleur Obésité, Mephisto) mais d'autres plus récents (CHRONOS, Fall-A-Sleep) sont nés de la collaboration avec le Pr Kinugawa lors de mon passage sur Paris. Je vais donc tenter de vous guider dans les méandres de mon parcours.

Bonne traversée !

## Liste des figures

Figure 1 : Principale localisation du tissu adipeux blanc chez l'Homme

Figure 2 : Répartition des différents compartiments corporels chez un homme moyen

Figure 3 : Mesure des plis cutanés par pince Harpenden

Figure 4 : Exemple de résultats de post traitement avec le logiciel Slice-O-Matic d'une coupe de scanner abdominal

Figure 5 : Force de préhension selon le sexe et l'âge, au sein de différentes cohortes britanniques

Figure 6 : Relations entre âge et masse musculaire mesurée par IRM corps entier (A) et force musculaire de cuisse (B) chez l'homme (○) et la femme (●)

Figure 7 : Relations entre âge et masse musculaire squelettique mesurée par DEXA, en fonction de l'origine ethnique chez les femmes à gauche et chez les hommes à droite

Figure 8 : Relations entre âge et masse musculaire chez l'homme (A) et chez la femme (B) aux membres supérieurs (○) et inférieurs (●)

Figure 9 : Algorithme diagnostique de la sarcopénie selon le 2<sup>ème</sup> consensus de European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2)

Figure 10 : Prévalence de la sarcopénie selon la classe d'âge et le sexe

Figure 11 : Contenu moyen en graisse de différents muscles selon l'âge

Figure 12 : Evolution schématique de la masse et de la force musculaire selon les âges de la vie

Figure 13 : Interactions entre masse musculaire, fonction musculaire et capacités fonctionnelles avec le vieillissement

Figure 14 : Evolution de la composition corporelle avec l'âge

Figure 15 : Redistribution de la masse grasse selon l'âge

Figure 16 : Couple maximal développé par unité de surface musculaire en fonction du sexe et le degré d'infiltration lipidique mesurée par l'atténuation musculaire en Unité Hounsfield

Figure 17 : Place de la lipotoxicité dans l'obésité sarcopénique

Figure 18 : Myostéatose et risque d'insuffisance cardiaque selon le type de localisation de l'infiltrat lipidique

Figure 19 : Critères de dénutrition chez les personnes de 70 ans et plus selon les nouvelles recommandations 2021 de la Haute Autorité de Santé

Figure 20 : Facteurs influençant la balance énergétique positive faisant le terrain de l'obésité

Figure 21 : Principales localisations de graisses ectopiques au niveau ORL pouvant participer à la survenue d'un SAOS

*Figure 22 Corrélations entre le poids corporel et, A la longueur de l'axe de la langue et B l'épaisseur du tissu adipeux cervical*

*Figure 23: Infiltration adipeuse linguale et relation avec SAOS*

*Figure 24 : Relation entre l'âge et, à gauche, l'activité des muscles dilatateurs pharyngés et à droite l'épaisseur de la graisse parapharyngée*

*Figure 25 : Changement de la graisse épicaudique avec le vieillissement et les pathologies*

*Figure 26 : Degré d'atténuation en unités Hounsfield selon l'IMC ou l'âge et selon le sexe*

*Figure 27 : Prévalence de la sarcopénie en fonction du nombre de cycles pondéraux*

*Figure 28: Liens physiopathologiques entre obésité et sarcopénie favorisant la survenue d'une obésité sarcopénique*

*Figure 29 Trajectoire de déclin de la qualité musculaire selon l'âge d'entrée dans Baltimore Longitudinal Study of Aging entre le quartile le plus élevé de pourcentage de masse grasse (ligne rouge) et le reste de la population (ligne noire)*

*Figure 30 : Modifications hormonales et du métabolisme musculaire chez l'Homme en fonction des modifications du sommeil avec l'âge*

*Figure 31 : Exemple de mesures de graisse épicaudique et intrathoracique à partir d'image de coroscanner.*

*Figure 32 : Réalisation d'un examen par PQCT pour une coupe tibiale et exemple de résultats*

*Figure 33 : Comparaison de l'évolution avec l'âge de l'index de masse musculaire squelettique par DEXA et des épaisseurs musculaires et adipeuse mesurée par échographie dans l'étude Chronos*

*Figure 34 : Modèle de spirale gériatrique intégrant les problématiques nutritionnelles*

*Figure 35 : Mécanismes et conséquences des changements des compartiments musculaires et adipeux associés au vieillissement et à l'obésité.*

## Liste des tables

*Table 1 : Principales sécrétions des adipocytes et des macrophages du tissu adipeux*

*Table 2 : Points forts et limites des méthodes classiques d'exploration de la composition corporelle*

*Table 3 : Seuil de faiblesse musculaire ou de diminution de la masse maigre selon le sexe, selon la Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia*

*Table 4 : Valeurs seuils proposée par l'EWGSOP2 pour la baisse de force, de masse musculaire et de performance physique*

## Liste des annexes – Valorisation scientifique

*Chapitre Dénutrition des patients âgés en soins critiques*

*Article EMC 2019 Sarcopénie*

*Article EMC 2021 Déterminants de la fonction nutritionnelle chez le sujet âgé et prévention de la dénutrition*

# Table des matières

Résumé.....	13
Abstract.....	14
Synthèse bibliographique.....	16
Introduction .....	16
Compartiments musculaires et adipeux .....	17
Evolution des compartiments musculaires et adipeux avec le vieillissement .....	32
Pathologies fréquentes.....	54
Problématique et Objectifs .....	63
Problématique générale .....	63
Objectifs .....	63
Particularités des différentes études .....	64
Résultats.....	66
Etude RISQOSCAN.....	66
Etude DOULEUR ET OBESITE.....	84
Etude MEPHISTO.....	108
Etude CINEMA.....	118
Etude CHRONOS.....	127
Etude FALL-A-SLEEP .....	157
Discussion.....	171
Redistribution ectopique des graisses avec le vieillissement .....	171
Obésité : un modèle de vieillissement accéléré .....	173
Place des nouvelles méthodes d’exploration .....	180
Prévention multimodale et perspectives.....	188
Apports protéino-énergétiques .....	188
Apports en micronutriments.....	195
Microbiote intestinal .....	196
Activité physique .....	198
Synergie interventions nutritionnelles et activité physique .....	203
Conclusion.....	206
Bibliographie .....	208
Annexes – Valorisation scientifique.....	230
Chapitre Dénutrition des patients âgés en soins critiques.....	230
Article EMC 2020 Sarcopénie .....	249
Article EMC 2021 Déterminants de la fonction nutritionnelle chez le sujet âgé et prévention de la dénutrition .....	256

## Résumé

Le vieillissement s'accompagne de modifications majeures de la composition corporelle, tant quantitatives que qualitatives. Le tissu adipeux s'accroît en particulier dans ses localisations ectopiques tandis que la masse musculaire diminue en quantité et en qualité (sarcopénie). Ces modifications sont associées à des modifications fonctionnelles (baisse de force musculaire et des performances physiques) et métaboliques (syndrome métabolique et inflammation) qui font le terrain de pathologies telles la dénutrition, l'obésité ou les maladies cardio-vasculaires.

Ces changements des tissus adipeux et musculaires sont très progressifs et hétérogènes entre individus, ce qui pose le problème de leur évaluation en pratique clinique au lit du malade, avant le stade de complication, afin de mettre en place une prise en charge adaptée.

Les objectifs de ce travail étaient donc d'étudier les conséquences fonctionnelles et métaboliques associés à ces changements dans des populations âgées ou obèses vieillissantes, et d'évaluer la pertinence des outils innovants de détection de ces changements.

Concernant le modèle de l'obésité, nous avons montré l'importance de multiples localisations adipeuses ectopiques, notamment épigastrique, viscérale abdominale et intra-musculaire (myostéatose) y compris chez des jeunes adultes. Ces localisations s'accompagnaient de multiples conséquences cardiométaboliques (insulino-résistance et stéatose hépatique, élévation du score de Framingham et graisse épigastrique dans l'étude RISQOSCAN), inflammatoires (déficit de polarisation en Macrophage M2 anti inflammatoire dans l'étude MEPHISTO).

Concernant le vieillissement, nous avons montré la fréquence de la sarcopénie et de ses conséquences fonctionnelles dans l'étude FALL-A-SLEEP (population admise en unité de gériatrie aiguë) et dans l'étude CINEMA (résidents d'EHPAD), et l'intérêt, d'une part, de l'activité physique dans la prévention de la sarcopénie dans l'étude CHRONOS (population en bonne santé entre 25 et 75 ans) et, d'autre part, d'une meilleure adaptation de l'alimentation aux besoins énergétiques individuels dans l'étude CINEMA.

Concernant les méthodes d'explorations, nous avons montré la faisabilité et la pertinence des outils scanographiques pour l'analyse des graisses épigastrique et viscérale abdominale (étude RISQOSCAN), du PQCT pour la myostéatose (étude RISQOSCAN) et de l'échographie de cuisse ou de l'électromyogramme de surface pour la sarcopénie (étude CHRONOS).

De plus, la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil, révélatrice de localisations adipeuses ectopiques cervico-tronculaires (comme dans l'étude RISQOSCAN) constitue un facteur pronostique

défavorable (hypersensibilité à la douleur dans l'étude DOULEUR-OBESITE, inflammation, durée de séjour et surmortalité dans l'étude FALL-A-SLEEP).

En conclusion, les changements des compartiments musculaires et adipeux interviennent progressivement et de façon longtemps méconnue jusqu'à la survenue de complications. De nombreux outils de détection performants existent mais restent peu accessibles. De plus, la promotion efficace de prises en charges personnalisées, reposant notamment sur l'augmentation de l'activité physique tout au long de la vie et l'optimisation des apports protéino-énergétiques, reste une problématique non résolue.

Mots-clés : Age, vieillissement, composition corporelle, sarcopénie, graisse ectopique, myostéatose, syndrome métabolique, syndrome d'apnée du sommeil, obésité, PQCT, dépense énergétique, inflammation

## Abstract

Aging is accompanied by major changes in body composition, both quantitative and qualitative. Adipose tissue increases in particular in its ectopic locations while muscle mass decreases in quantity and quality (sarcopenia). These changes are associated with functional (reduced muscle strength and physical performance) and metabolic (metabolic syndrome and inflammation) changes that lead to pathologies such as malnutrition, obesity or cardiovascular diseases.

These changes in adipose and muscle tissues are very progressive and heterogeneous between individuals, which raise the problem of their evaluation in clinical practice at the patient's bedside, before the stage of complication, in order to set up appropriate management.

The objectives of this work were therefore to study the functional and metabolic consequences associated with these changes in aging elderly or obese populations, and to assess the relevance of innovative tools for detecting these changes.

Regarding the model of obesity, we have shown the importance of multiple ectopic adipose localizations, in particular epicardial, abdominal visceral and intramuscular (myosteatosis) including in young adults. These localizations were accompanied by multiple cardiometabolic consequences

(insulin resistance and hepatic steatosis, elevation of the Framingham score and epicardial fat in the RISQOSCAN study), inflammatory (defect of anti-inflammatory Macrophage M2 polarization in the MEPHISTO study).

Regarding aging, we showed the frequency of sarcopenia and its functional consequences in the FALL-A-SLEEP study (population admitted to an acute geriatric unit) and in the CINEMA study (nursing-home residents), and the interest, on the one hand, of physical activity in the prevention of sarcopenia in the CHRONOS study (healthy population between 25 and 75 years old) and, on the other hand, of a better adaptation of supply to individual energy needs in the CINEMA study.

Regarding exploration methods, we have shown the feasibility and relevance of CT tools for the analysis of abdominal epicardial and visceral fat (RISQOSCAN study), PQCT for myosteatosis (RISQOSCAN study) and muscular echography or surface electromyogram for sarcopenia (CHRONOS study).

In addition, the presence of a sleep apnea syndrome, revealing cervico-truncular ectopic fatty localizations (as in the RISQOSCAN study) constitutes an unfavorable prognostic factor (hypersensitivity to pain in the PAIN-OBESITY study ; inflammation , length of stay and excess mortality in the FALL-A-SLEEP study).

In conclusion, the changes of the muscle and fat compartments occur gradually and in a long unrecognized way until the onset of complications. Many powerful detection tools exist but remain insufficiently accessible. In addition, the effective promotion of personalized care, based in particular on increasing physical activity throughout life and optimizing protein-energy intake, remains an unresolved issue.

Keywords: Age, aging, body composition, sarcopenia, ectopic fat, myosteatosis, metabolic syndrome, sleep apnea syndrome, obesity, PQCT, energy expenditure, inflammation



# Synthèse bibliographique

## Introduction

Le vieillissement se définit comme un processus progressif et continu d'altération naturelle débutant dès le début de l'âge adulte (1). D'abord largement infra clinique, ce déclin devient mesurable pour de nombreuses fonctions corporelles dès la 6<sup>ème</sup> décennie et s'accroît par la suite, faisant le terrain d'un certain nombre de pathologies dites associées au vieillissement (cardio-vasculaire, néoplasiques, cognitives, articulaires...) qui sont de véritables enjeux de santé publique(2). Si l'OMS place un seuil à 65 ans, il n'existe pas de valeur seuil consensuelle pour parler de « sujet âgé » (3). En gériatrie, les sujets sont reconnus comme âgés à partir de 75 ans seulement. Quel que soit le seuil retenu, la population vieillit et ce dans toutes les régions du monde avec un doublement de la population de plus de 65 ans attendu d'ici 2050 (3).

Néanmoins, l'âge chronologique traduit mal la grande hétérogénéité dans la qualité du vieillissement d'un individu à l'autre (4). Il est classique de distinguer le vieillissement normal, en lien notamment avec, au niveau cellulaire, la sénescence répliquative, l'augmentation de la production de radicaux libres, l'accumulation d'erreurs non corrigées et de lésions ou glycations de l'ADN et au niveau général, des altérations hormonales et un syndrome inflammatoire à bas bruit (1). Ce vieillissement physiologique se manifeste par une perte de capacités fonctionnelles de différents systèmes, largement compensée par des mécanismes d'adaptation comportementaux (diminution du niveau d'activités physique et professionnelle notamment) ou techniques (port de lunettes ou d'appareil dentaire, etc), et responsable d'une altération limitée de la qualité de vie (5). A l'opposée, on observe des situations de vieillissement dit pathologique, où les manifestations du vieillissement

surviennent de façon précoce ou plus intense, souvent en association avec un nombre croissant de pathologies, et engendrant un fort retentissement sur la qualité et l'espérance de vie. Néanmoins, cette distinction reste quelque peu arbitraire à l'échelle d'un organisme pris globalement. Ainsi, chez un même individu, certains systèmes peuvent être considérés comme présentant un vieillissement pathologique alors qu'un autre pourra rester très performant, comme chez un ancien sportif de haut niveau faisant 2h de vélo par jour mais présentant des troubles cognitifs.

De plus, il existe parfois un continuum entre le déclin physiologique et le pathologique comme dans le cadre de la sarcopénie (2). En particulier, les compartiments musculaires et adipeux subissent des évolutions majeures dès le milieu de l'âge adulte, tant quantitatives (expansion du tissu adipeux aux dépens de la masse musculaire) que qualitatives (sarcopénie, localisation ectopique du tissu adipeux). Ces altérations sont à l'origine de retentissements tant métaboliques que fonctionnels et évoluent vers de véritables pathologies comme l'obésité ou la dénutrition. Néanmoins, il est observé là encore une grande hétérogénéité, expliquée en partie par la génétique mais également par le mode de vie. Ainsi, les habitudes alimentaires comme l'activité physique constituent des éléments de modulation efficaces. La mise en place de conseils individualisés pour lutter contre ces altérations insidieuses butte encore sur l'absence d'outils de détection sensibles, accessibles et bon marché, ce qui conduit à des prises en charges tardives au stade des complications.

## Compartiments musculaires et adipeux

### a. Fonctions physiologiques

Outre leurs fonctions classiques de stockage de l'énergie pour le tissu adipeux et de production de force motrice pour le tissu musculaire squelettique, ces deux compartiments assurent de multiples fonctions régulatrices systémiques affectant notamment l'inflammation, l'homéostasie énergétique et l'insulino-résistance. Sans chercher à être exhaustif, nous reviendrons sur certains éléments éclairant les chapitres suivants.

### **Compartiment musculaire**

Nous considérerons ici uniquement le muscle strié squelettique. Ce dernier est un organe innervé, densément vascularisé et fatigable permettant une contraction volontaire au prix de forts besoins énergétiques. C'est un tissu très organisé contenant plusieurs paquets de fibres musculaires (chaque fibre musculaire contenant plusieurs myofibrilles), qui s'assemblent pour former un faisceau de fibres, l'association de faisceaux formant le muscle. Chaque niveau est encapsulé dans de la matrice extracellulaire contenant des cellules satellites, des capillaires et des terminaisons nerveuses(6). La densité en cellules satellites, essentielles au renouvellement, diminue avec l'âge(7). L'action coordonnée de tous ces composants permet la contraction du sarcomère et la génération d'une force moyennant la consommation d'ATP.

On distingue 2 grands types de cellules musculaires (8). Les cellules de type 1, à contraction lente, majoritaires, à métabolisme aérobie, riches en mitochondries, fournissant une faible puissance, sont particulièrement adaptées aux exercices d'endurance. Les fibres de type 2, à contraction rapide, à métabolisme anaérobie, fournissant une contraction rapide et de forte puissance mais rapidement fatigable. Ce dernier type est important en cas d'exercice physique intense mais joue un rôle important dans la population âgée dans le maintien postural lors de la marche notamment en présence d'obstacles ou de changements de

direction, limitant le risque de chute. Le muscle squelettique présente une grande capacité d'adaptation, à la fois en volume et en type de fibre, en fonction du niveau et du type d'activité physique. Des facteurs extérieurs comme l'inflammation ou l'hormone de croissance peuvent affecter le taux de synthèse ou de dégradation des protéines contractiles. L'hypertrophie musculaire résulte à la fois de l'augmentation de la taille des myocytes et de leur nombre via le recrutement des cellules satellites. En réponse à une immobilité ou à l'inflammation au contraire, le muscle s'atrophie avec diminution de sa surface de section, de son volume et de son contenu protéique(6).

De plus, le muscle de par son activité métabolique participe à l'homéostasie de l'organisme. Les myocytes captent le glucose via leur récepteur GLUT4, un transporteur du glucose insuline dépendant, et les acides gras qui leur serviront à la génération d'ATP via respectivement la glycolyse aéro ou anaérobie et la bêta oxydation. Le type d'exercice détermine le profil métabolique : aérobie ou d'endurance en faveur de l'oxydatif, vs anaérobie de type résistance en faveur du glycolytique, le tout modulé par l'alimentation, la condition physique, le sexe et les conditions environnementales.

Enfin, le tissu musculaire a également des fonctions sécrétrices. D'une part, les myocytes eux-mêmes secrètent des cytokines, dites myokines, aux actions autocrines, paracrines et endocrines, notamment sous l'effet de l'activité physique. Ainsi, l'irisine et myostatine permettent notamment de moduler la masse musculaire en fonction de l'activité, la première participant à l'hypertrophie musculaire tandis que la seconde inhibe la croissance musculaire (9). De plus, en cas de blessure ou de maladie, le tissu adipeux peut être infiltré par des cellules immunitaires dont des macrophages, secrétant un panel de cytokines et pouvant entretenir un micro-environnement inflammatoire affectant le métabolisme et le profil de sécrétion des myocytes.

## **Compartiment adipeux**

Nous nous limiterons à rappeler les rôles du tissu adipeux blanc, le tissu adipeux brun ayant un rôle de plus en plus minime avec le vieillissement. Le tissu adipeux est constitué d'un regroupement d'adipocytes, cellule uni loculée spécialisée dans le stockage des lipides, supportés par un tissu conjonctif à la vascularisation dense(10).

Le tissu adipeux est premièrement un compartiment central du métabolisme énergétique et du stockage de triglycérides. En phase post prandiale, l'adipocyte capte les acides gras soit libres directement depuis la circulation soit après hydrolyse de triglycérides par la lipoprotéine lipase endothéliale puis les réestérifie pour former des triglycérides en son sein. Cette fonction de stockage est étroitement régulée (insuline, catécholamines, leptine). En phase post absorptive ou de besoins énergétiques élevés, il relargue les acides gras vers la circulation afin qu'ils puissent servir de substrat énergétique pour la  $\beta$  oxydation au sein des mitochondries des tissus cibles. L'adipocyte intervient également dans l'homéostasie glucidique et la sensibilité de l'organisme à l'insuline via leur captation du glucose par leur transporteur GLUT 4. En cas d'abondance énergétique, l'expansion du tissu adipeux peut se faire par hypertrophie (augmentation du volume des adipocytes existants) ou par hyperplasie (prolifération des adipocytes). Il existe un renouvellement régulier des adipocytes, concernant 10 % d'entre eux chaque année (11). Le remodelage du tissu adipeux est sous dépendance hormonale (notamment insuline et leptine). L'hypertrophie est le mécanisme d'expansion prédominant chez l'homme. Hors le volume des adipocytes affecte également leur fonction : les adipocytes de grande taille, particulièrement retrouvés dans l'obésité sont affectés par l'hypoxie, à l'origine de dysfonctions métaboliques et d'un profil sécrétoire plus inflammatoire (12,13). Le tissu adipeux assure ainsi, via la sécrétion de

multiples adipokines, un rôle dans l'inflammation, la régulation de l'appétit, la reproduction, l'angiogenèse, la coagulation sanguine et la régulation de la pression artérielle (Table 1).

*Table 1 : Principales sécrétions des adipocytes et des macrophages du tissu adipeux, d'après Stehno-Bittel (14)*

Adipokine(s)	Site of Action	Function
Leptin	Hypothalamus	Represses hunger, increases energy metabolism
	Immune system	Keeps immune system up-regulated
	Cardiovascular system	Anti-inflammatory effect
	Endocrine system	Regulates puberty and reproduction
	Skeletal muscle	Improves insulin sensitivity
Adiponectin	Immune system	Decreases release of inflammatory molecules
	Skeletal muscle	Increases fatty acid oxidation, glucose uptake, and lactate production
	Liver	Reduces levels of molecules involved in gluconeogenesis, increases free fatty acid metabolism
	Cardiovascular system	Antiatherosclerotic effect
Resistin	Immune system	Stimulates inflammation
	Cardiovascular system	Impairs vascular relaxation
Retinol-binding protein 4	Plasma	Transports vitamin A
	Skeletal muscle	Impairs insulin signaling
Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )	Skeletal muscle	Impairs insulin signaling
Visfatin	Skeletal muscle	Binds to insulin receptors and mimics insulin
	Immune system	Causes release of TNF- $\alpha$ and interleukins (inflammatory signals)
Interleukin 6	Skeletal muscle	Impairs insulin signaling
Angiotensinogen and angiotensin II	Vascular system	Induces smooth muscle cell contraction and raises blood pressure
	Adipose tissue	Pro-inflammatory effect
Free fatty acids	Skeletal muscle	Promotes insulin resistance
	Liver	Promotes insulin resistance

<sup>a</sup> Adipocytes and other cells within fat tissue release molecules that work locally or are transported throughout the body.

Le tissu adipeux héberge en effet, outre des pré adipocytes et des cellules souches, de nombreuses cellules immunitaires comme des macrophages, des lymphocytes et des mastocytes. Les macrophages M2, immunomodulateurs, prédominent chez les individus minces mais on observe une infiltration progressive par des macrophages de type M1 pro-inflammatoire avec l'obésité(15). Les macrophages M1 peuvent à leur tour induire la sécrétion de cytokines pro inflammatoires mais aussi l'augmentation de la lipolyse par les adipocytes (16). Il est classique de distinguer des territoires adipeux sous cutanées des

viscéraux (Figure 1), du fait de leur propriétés et leurs implications en pathologies, éléments sur lesquels nous reviendrons dans le chapitre suivant.

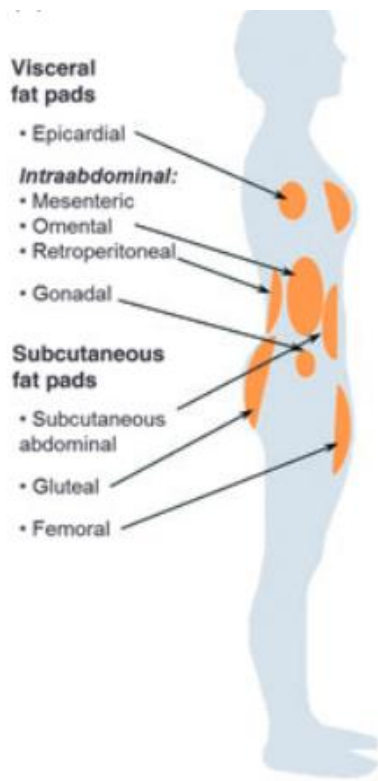


Figure 1 : Principale localisation du tissu adipeux blanc chez l'Homme, d'après Wronska et coll(10)

## b. Méthodes d'exploration de la composition corporelle

L'exploration de la masse et de la qualité musculaire pose encore de grandes difficultés en pratique clinique. Les outils sont multiples mais les variables mesurées explorent parfois des compartiments différents, rendant parfois difficile la comparabilité des résultats (17) (cf figure 2 et table 2).

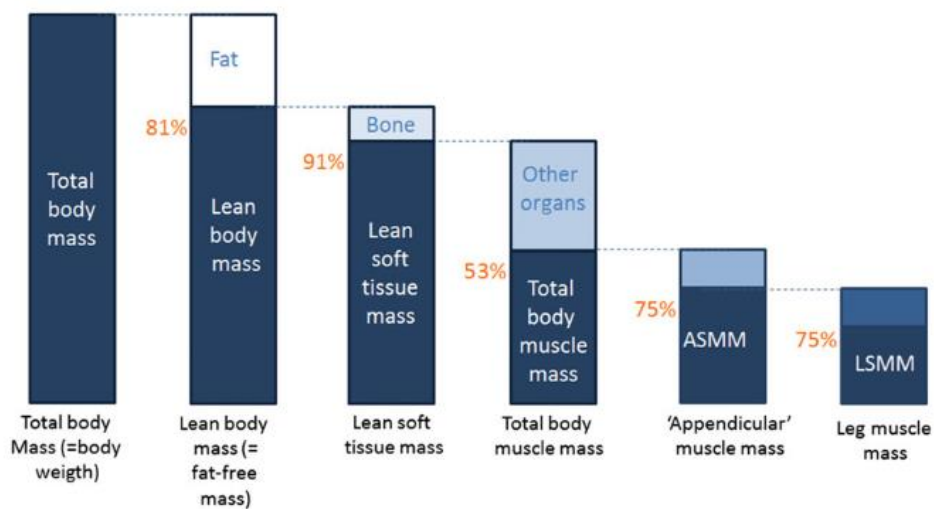


Figure 2 : Répartition des différents compartiments corporels chez un homme moyen, d'après Buckinx et coll. (17)

Certaines méthodes comme l'IMC ou l'anthropométrie sont certes facilement accessibles mais fournissent une estimation très imprécise. D'autres, telles la bio-impédancemétrie, l'imagerie scanographique ou IRM ou l'absorptiométrie biphotonique, s'avèrent quantitativement plus précises mais sont chronophages et nécessitent un matériel coûteux, souvent hospitalier, ainsi qu'un personnel formé, ce qui en limite l'utilisation (18,19). De plus, ces dernières techniques ne renseignent pas sur la qualité musculaire. Enfin, certains outils comme l'IRM et la DXA présentent des sensibilités aux variations de composition corporelle différentes (20,21).

### IMC et Anthropométrie

L'évaluation de la composition corporelle par l'IMC est par essence imprécise et ne renseigne pas sur la répartition entre masse grasse et masse non grasse et encore moins sur sa distribution. L'évaluation du tour de taille apporte déjà une information supplémentaire sur la masse grasse notamment viscérale. Ainsi, l'obésité abdominale ( $\geq 102$  cm chez



l'homme et  $\geq 88$  cm chez la femme) est un bon reflet du risque cardiométabolique (22–24). Le périmètre du mollet ou le périmètre brachial ont également été utilisés pour estimer la masse musculaire avec une facilité de mesure mais une mauvaise reproductibilité des mesures inter observateurs et globalement une mauvaise corrélation avec la masse musculaire globale. Le périmètre brachial peut également être utilisé conjointement à l'épaisseur des plis mesurés par une pince Harpenden pour déterminer masse maigre et masse grasse, avec là aussi une variabilité notable des mesures et une corrélation faible avec les méthodes de référence (figure 3).



*Figure 3 : Mesure des plis cutanés par pince Harpenden, d'après Holmes Nutrients 2021 (25)*

Le périmètre du mollet est également rendu moins fiable pour prédire la masse musculaire en situation d'œdème ou d'obésité (26) . De plus, ces périmètres renseignent sur un nombre limité de muscles, ce qui ne reflète pas nécessairement l'intégralité de la masse musculaire.

### **Bio impédancemétrie (BIA)**

La BIA exploite les différences de conductivités observées entre les différents tissus (plus grande résistance dans les tissus riches en lipides que dans les tissus riches en eau comme le

muscle squelettique). La mesure de la résistance et de la réactance permet de déterminer à partir d'une équation la masse grasse puis par différence avec le poids total, la masse non grasse, à l'échelle de l'organisme entier, du tronc ou d'un membre. De nombreuses équations ont été développées au fur et à mesure des années, pour estimer la masse maigre mais également la masse musculaire appendiculaire, néanmoins leur validité est souvent restreinte à un type de population, ce qui rend la comparabilité entre études parfois délicate (27–29). La BIA multifréquence permet aussi de mesurer précisément l'eau totale et extracellulaire, ce qui peut être utile en population âgée, souvent touchée par des variations d'hydratation (30).

La BIA a l'avantage d'être peu coûteuse et facilement transportable. Elle présente néanmoins des limites d'interprétation dans les situations aiguës et notamment en cas de troubles de l'hydratation. Dans les situations d'obésités avec  $IMC > 34$ , la BIA peut conduire à sous-estimer la masse grasse (31). De plus, il existe une grande variabilité dans les mesures, en lien avec l'impédancemètre et l'équation utilisée, la qualité et le positionnement des électrodes ou encore les conditions de température. Enfin, la concordance de mesure de masse musculaire appendiculaire avec des méthodes de référence semble faible ( $ICC = 0.37$  (95%CI: 0.25-0.48)) (32). La mesure ne concerne pas directement la masse musculaire mais la masse non grasse, incluant notamment les organes, ce qui explique une faible corrélation avec les capacités fonctionnelles (33).

### **Coupe scanographique ou IRM**

Ces imageries de coupe fournissent une analyse de la composition corporelle locale ou régionale mais peuvent également permettre pour une analyse sur corps entier (34). Le

scanner repose sur le coefficient d'absorption tissulaire de rayons X alors que l'IRM analyse la résonance d'atomes d'hydrogènes soumis à un gradient de champ magnétique. Il s'agit d'outils fiables de mesure de surface musculaire capable même d'individualiser les différents muscles voire d'évaluer leur qualité (infiltrat adipeux) via la mesure de leur densité en unités Hounsfield pour le scanner (35). Ils nécessitent néanmoins un plateau technique d'imagerie et d'un personnel formé. Cela en fait des techniques à la fois coûteuses et dont l'utilisation reste limitée aux hôpitaux et cliniques. En particulier, les coupes IRM restent essentiellement utilisées en recherche. Un des intérêts de ces techniques déjà très utilisées en pratique clinique est de pouvoir réutiliser les images précédemment acquises à visée diagnostique (bilan d'extension de cancer ou en pré interventionnel d'une chirurgie vasculaire par exemple). Ainsi, si un scanner dédié à l'évaluation nutritionnelle s'accompagne d'une faible dose d'irradiation, la réutilisation opportuniste d'images déjà acquises ne s'accompagne pas d'exposition supplémentaire. Par ailleurs, l'évaluation de la composition corporelle par ces 2 techniques ne nécessite pas l'injection de produit de contraste. L'analyse de la surface musculaire implique néanmoins un temps d'analyse supplémentaire pour le radiologue, sans doute prochainement automatisable grâce à des algorithmes (figure 4).

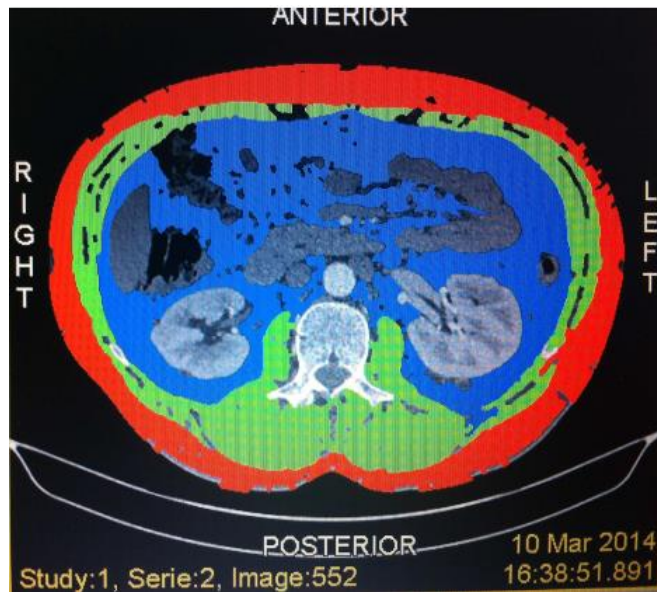


Figure 4 Exemple de résultats de post traitement avec le logiciel Slice-O-Matic d'une coupe de scanner abdominal avec détermination de la graisse sous cutanée (rouge), du muscle (vert) et de la graisse intra abdominale (bleu).

Le caractère pronostique post opératoire de ces évaluations est particulièrement établi en chirurgie vasculaire ou carcinologique (36). Concernant la mesure de masse musculaire appendiculaire, la corrélation avec la méthode de référence par DXA est très bonne qu'il s'agisse du scanner ( $r = 0.77-0.95$ ,  $P < 0.0001$ ) comme de l'IRM ( $r = 0.88$ ;  $P < 0.001$ ) (21,37,38). Pour le scanner, c'est la masse musculaire au niveau de la troisième vertèbre lombaire (coupe en L3) qui bénéficie de la littérature la plus abondante. Cette coupe en L3 est fortement corrélée à la masse musculaire totale.

#### **Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)**

La DXA repose sur l'absorptiomètre différentielle de rayons X à différents niveaux d'énergie à travers les différents tissus selon leur nature (contenu minéral, masse grasse, masse maigre) et leur épaisseur. En plus de son utilisation depuis de nombreuses années pour évaluer la densité osseuse (ostéodensitométrie), la DXA a bénéficié depuis le début des

années 2000 d'algorithmes permettant une analyse fine de la composition corporelle à l'échelle du corps entier mais aussi de façon segmentaire (38). La DXA permet d'individualiser la masse musculaire des 4 membres, dite appendiculaire, mais aussi la masse grasse centrale (thoraco abdominale) (39).

Les appareils de DXA présentent comme avantage une mesure précise et reproductible, au prix d'une exposition minimale aux radiations ( $<1 \mu\text{Sv}$ ). Ces avantages en font une technique de référence pour la recherche et l'évaluation de nouvelles techniques de mesure de la composition corporelle (17,40).

Néanmoins, l'appareil reste un appareil d'imagerie source de rayonnement et nécessitant un personnel formé à la radioprotection. De plus, les dimensions des appareils en font des équipements fixes nécessitant une pièce dédiée. Enfin, l'analyse de la composition corporelle nécessite un temps d'analyse non négligeable de l'ordre de 30 min.

La DXA peut également être utilisée pour définir l'obésité de façon moins arbitraire qu'avec l'IMC avec des seuils de masse grasse à  $\geq 25\%$  chez les hommes et  $\geq 35\%$  chez les femmes (41). La précision des mesures de masse musculaire semble toutefois plus faible en cas d'obésité sévère (37).

Méthode	Matériel	Paramètres explorés	Points forts	Limites
<b>IMC</b>	Balance + toise	Corpulence totale	Accessibilité, rapidité, coût 0	monocompartiment
<b>Anthropométrie</b>	Pince Harpenden + mètre ruban	Masse grasse Masse non grasse	Accessibilité Coût 0	Reproductibilité imprécision
<b>Bio impédancemétrie BIA</b>	Balance + toise + impédancemètre	Masse maigre, Masse non grasse, eau totale, masse musculaire estimée	Coût faible	Impact des troubles de l'hydratation Matériel dédié Variabilité des mesures Equations multiples
<b>Imagerie de coupe</b>	Scanner ou IRM	Surface ou volume de muscle squelettique, de tissu adipeux, densité musculaire	Fiabilité Précision Pas d'irradiation pour l'IRM	Coût élevé accessibilité Chronophage Irradiation modérée pour le scanner Manque de standardisation
<b>Absorptiométrie biphotonique DXA</b>	Balance + Absorptiomètre	Contenu minéral osseux, masse grasse, masse non grasse, masse maigre appendiculaire	Fiabilité, précision, technique de référence en recherche	Coût modéré Chronophage Irradiation faible Accessibilité Pas de mesure de la myostéatose

Table 2 : Points forts et limites des méthodes classiques d'exploration de la composition corporelle

### c. Méthode d'exploration des fonctions musculaires

Il est difficile d'occulter l'évolution opérée ces dernières années, plaçant au premier plan la mesure de la force musculaire et des performances physiques comme outils de détection de la sarcopénie. Cela traduit à la fois leur accessibilité plus importante que les mesures de composition corporelle et en même temps leurs très bonnes performances pronostiques dans des populations de plus de 65 ans(42). Dans les études longitudinales, la perte de force musculaire est 2 à 5 fois plus rapide que la perte de masse musculaire tant chez l'homme

que chez la femme, ce qui traduit également des altérations au niveau de la qualité musculaire(43,44).

De nombreux outils ont été utilisés dans la littérature, avec pour chacun certains avantages mais aussi des limites (matériel, normes spécifiques selon l'âge et le sexe...), et sans qu'un soit considéré comme une référence utilisable chez toutes les catégories de patients (45). Cependant, certains outils sont particulièrement recommandés en pratique quotidienne dans la population vieillissante: la force de préhension (Hand Grip Strength) ou les 5 levers de chaise pour l'évaluation de la force, la vitesse de marche sur 4 m et le SPPB (Short Physical Performance Battery) pour les performances physiques (45,46).

Après un plateau entre 20 et 60 ans, la vitesse de marche décroît ensuite rapidement. Elle est prédictive du risque de dépendance, d'hospitalisation, de re hospitalisation, d'entrée en institution (47). Elle peut être évaluée sur courte distance (souvent sur 4m mais aussi 5, 6 ou 10 m) ou sur de longues distances (400 m ou 6 minutes). La réalisation de longue distance nécessite un couloir de 20 m et représente un temps de passation de 10 à 15 min et ne sont réalisables que pour des catégories de patients encore relativement mobiles. De ce fait, les tests sur petite distance apportent une grande valeur discriminante sur le statut fonctionnel tout en présentant une relative facilité de passation, ce qui en fait un test de choix (45,48). La vitesse de marche est un bon reflet de la qualité musculaire mais peut être influencée par des facteurs mécaniques comme l'obésité (49) ou par des perturbations d'autres systèmes notamment en cas d'atteinte neurologique (50), d'insuffisance cardiaque (51) ou respiratoire(52). Ainsi, la vitesse de marche, au-delà de la fonction musculaire, est la résultante de nombreux déterminants de santé et constitue un prédicteur de l'espérance de vie particulièrement intéressant au regard de sa simplicité de passation(53).

Le test des 5 levers de chaise, ou sa variante du nombre de levers de chaise en 30 secondes, évaluent à la fois la force des membres inférieurs, l'équilibre et l'endurance. Un déclin des performances est observé pour chaque décade après 60 ans (54). Ce test présente une grande fiabilité y compris en cas d'arthroplastie de genou ou de troubles cognitifs (55,56). Une augmentation du temps de passation constitue un critère de sarcopénie probable (EWGSOP2) et est associé au risque de chute dans la population âgée à très âgée(57).

Le Short Physical Performance Battery (SPPB) intègre le test des 5 levers de chaise et la vitesse de marche décrits plus haut en association avec un test d'équilibre. Ne nécessitant pas de matériel, il représente un temps de passation significatif de l'ordre de 10 min. Le SPPB a une bonne sensibilité pour détecter une baisse de l'indice de masse maigre (58) et prédire le pronostic dans différentes situations pathologiques au-delà de 65 ans, qu'il s'agisse de chute (59), d'hospitalisation, de dépendance liée à la réduction de mobilité(60) ou de mortalité (61,62).

La mesure de la force de préhension est à la fois rapide à acquérir, nécessitant peu de moyens matériels et présente une très bonne fiabilité et peu de variabilité inter observateur même chez le sujet âgé(63). Dans une population de plus de 65 ans, la mesure de la force de préhension ou de force du membre inférieur sont de bons prédicteurs de la mortalité à 5 ans et prédisent mieux encore que la masse musculaire totale mesurée par DEXA le déclin fonctionnel (42). Dans les études transversales, les mesures de la force de préhension sont très hétérogènes quel que soit le sexe mais évoluent peu entre 25 et 55 ans puis déclinent rapidement par la suite(64).



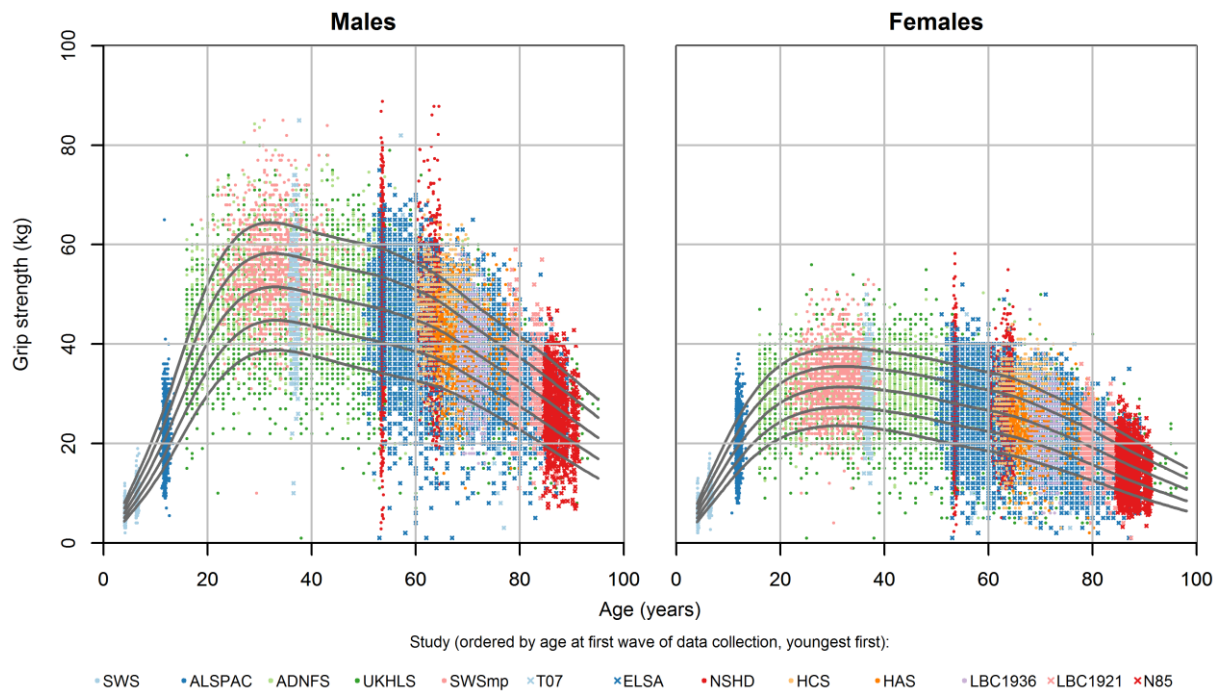


Figure 5 : Force de préhension selon le sexe et l'âge, au sein de différentes cohortes britanniques, d'après Dodds et coll PLoS ONE 2014 (64).

La mesure de force de préhension peut toutefois être influencée par les consignes de passation, par les pathologies (arthroses, canal carpien...) et par le type de dynamomètre utilisé (45).

## Evolution des compartiments musculaires et adipeux avec le vieillissement

A partir de la 7ème décennie, le poids corporel tend à diminuer. Cette modification à l'échelle d'une population traduit mal l'hétérogénéité de cette population (65). D'une part, certaines populations sont touchées par une perte de poids massive notamment dans le contexte de pathologies alors que d'autres concernent un poids relativement stable. D'autre part, même en cas de stabilité pondérale, la composition corporelle évolue de manière imperceptible avec une diminution de la masse musculaire et une augmentation de la masse

grasse(66). Nous ne développerons pas ici l'évolution de la masse maigre non musculaire globalement stable avec le vieillissement.

### a. Compartiment musculaire

- **Diminution de la masse et de la force musculaire et concept de sarcopénie**

Le vieillissement s'accompagne d'une diminution progressive de la masse et de la force musculaire mais ce de façon non linéaire, plus marquée chez l'homme que chez la femme et avec une grande hétérogénéité entre les localisations étudiées.

Dans la littérature, le déclin de masse musculaire (mesuré par IRM DEXA ou BIA) atteint 0,5 à 1%/an tandis que la force musculaire diminue de 2,5 à 4 %/an passé le pic de masse musculaire (43,67). Qu'il s'agisse de la force ou de la masse musculaire, le déclin est plus marqué chez l'homme que chez la femme (68) (figure 6).

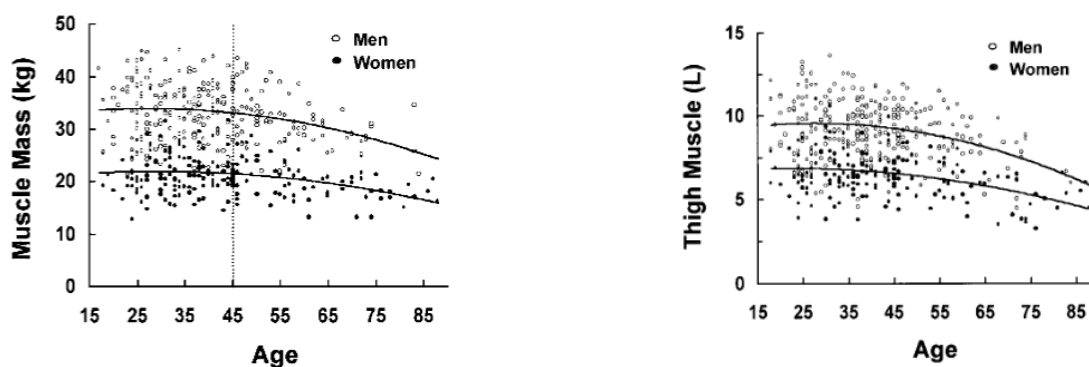


Figure 6 : Relations entre âge et masse musculaire mesurée par IRM corps entier (A) et force musculaire de cuisse (B) chez l'homme (○) et la femme (●), d'après Janssen et coll. (68)

Si le déclin de la masse musculaire s'observe en moyenne dès le milieu de l'âge adulte, les études ont montré des valeurs seuils très diverses entre 27 ans, 45 ans (68), et 60 ans (69).

Le déclin semble également s'accélérer vers les âges extrêmes (68). De plus, il est très hétérogène d'un individu à l'autre avec des particularités selon l'origine ethnique (70) (Figure 7).

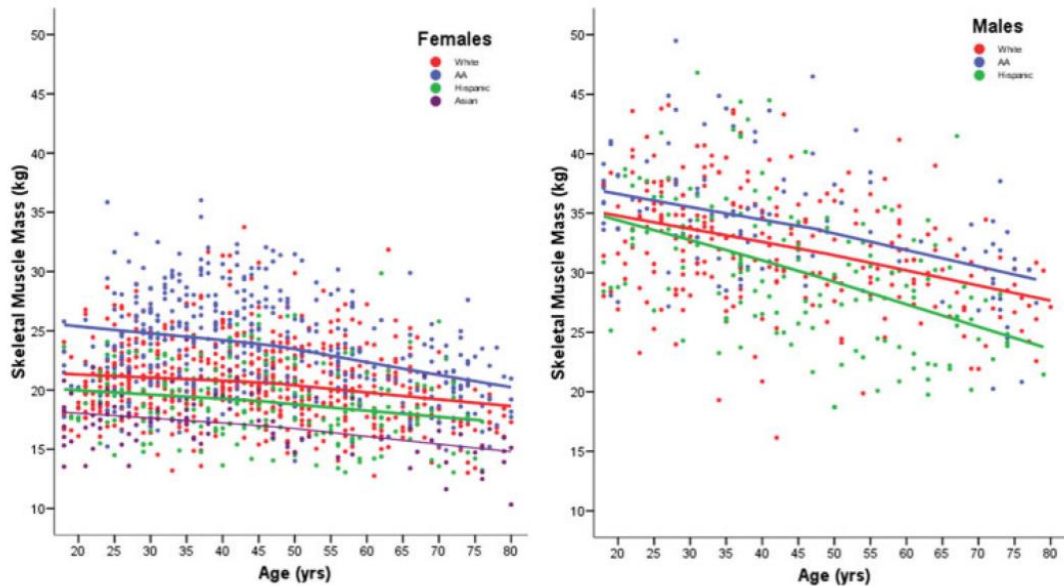


Figure 7 : Relations entre âge et masse musculaire squelettique mesurée par DEXA, en fonction de l'origine ethnique chez les femmes à gauche et chez les hommes à droite, d'après Silva et coll. (70)

De plus le déclin de masse musculaire comme de force musculaire est plus rapide aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs (68) (figure 8).

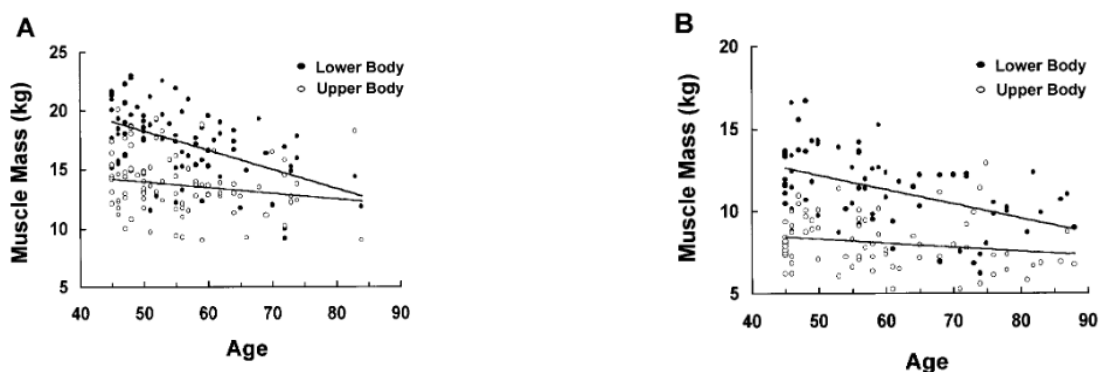


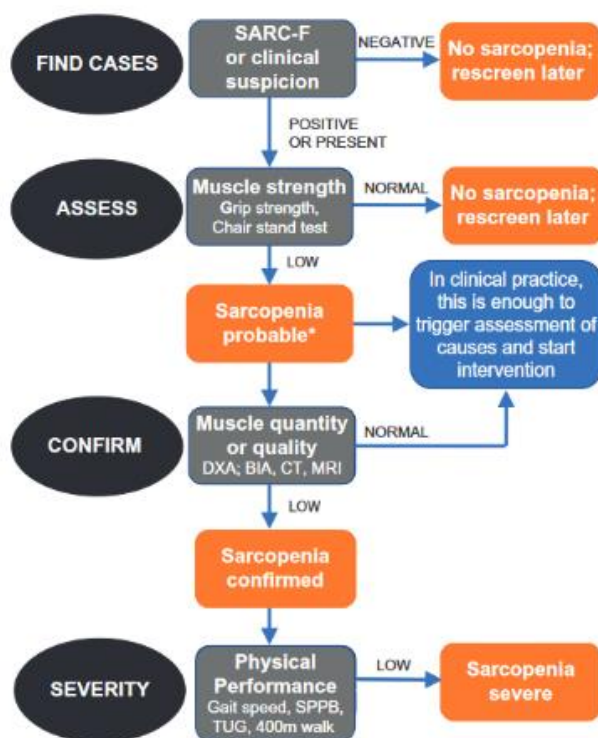
Figure 8 : Relations entre âge et masse musculaire chez l'homme (A) et chez la femme (B) aux membres supérieurs (o) et inférieurs (●), d'après Janssen et coll. (68)

Au sein d'une population de septuagénaires, la perte de masse maigre (mesurée au niveau d'une cuisse par DEXA ou IRM) est de l'ordre de 1% par an (20). A l'IRM, il est ainsi observé une diminution de la masse musculaire de 30 % au niveau du quadriceps contre seulement 18 % pour les autres muscles de la cuisse dans des populations en bonne santé de 72 ans d'âge moyen contre 22 ans (21). Cette perte de masse musculaire, objectivable par imagerie, passe souvent inaperçue cliniquement, en particulier chez l'homme, car s'effectuant à poids stable, avec une augmentation parallèle de la masse grasse(71).

Le concept de sarcopénie a été individualisé initialement en 1989 par Rosenberg comme une diminution de la masse musculaire associée à l'âge(72). Depuis, sa définition a évolué vers une véritable maladie musculaire multifactorielle avec pour caractéristique principale la diminution de force musculaire, associée à une altération de la quantité et de la qualité

musculaire, et dont la prévalence augmente avec l'âge (46,73) (figure 9).

L'importance de la sarcopénie a été consacrée par une inscription dans la classification internationale des maladies (International Classification of Diseases ou ICD-10) en 2016.



**Figure 1.** Sarcopenia: EWGSOP2 algorithm for case-finding, making a diagnosis and quantifying severity in practice. The steps of the pathway are represented as Find-Assess-Confirm-Severity or F-A-C-S. \*Consider other reasons for low muscle strength (e.g. depression, stroke, balance disorders, peripheral vascular disorders).

*Figure 9 : Algorithme diagnostique de la sarcopénie selon le 2<sup>ème</sup> consensus de European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) (46)*

*DXA : Dual-energy X-ray Absorptiometry, BIA : Bioelectrical impedance analysis, CT : Computed Tomography, MRI : Magnetic Resonance Imaging, SPPB : Short Physical Performance Battery, TUG : Timed Up and Go*

*\* rechercher d'autres causes de baisse de force musculaire comme une dépression, un AVC, des troubles de la marche, une artérite périphérique*

De nombreux seuils ont été proposés pour les index de masse musculaire, les index de masse musculaire appendiculaire ou les forces de préhension, selon les populations, les sexes voire l'origine ethnique (74). La prévalence varie donc selon la population concernée, son âge et les critères diagnostiques utilisés (40). Une première harmonisation des critères de sarcopénie a été entreprise par le Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia Projet qui a regroupé les données de 9 bases internationales de sujets âgés vivant à domicile et contenant globalement 26,625 participants (57% de femmes, âge moyen 75,2 [±6,1 SD] ans chez les hommes et 78,6 [±5,9] ans chez les femmes) (75) (table3). La baisse de la force de préhension et celle de la masse musculaire appendiculaire (mesurée par DXA) ajustée sur l'IMC ont été retenus comme critères de faiblesse musculaire et de diminution de masse musculaire.

<b>Cutpoint</b>	<b>Men</b>	<b>Women</b>
<b>Weakness</b>		
Recommended: grip strength (GSMAX)	<26 kg	<16 kg
Alternate: grip strength adjusted for BMI (GSMAX <sub>BMI</sub> )	<1.0	<0.56
<b>Appendicular lean body mass</b>		
Recommended: ALM adjusted for BMI (ALM <sub>BMI</sub> )	<0.789	<0.512
Alternate: ALM	<19.75 kg	<15.02 kg

*Notes: ALM = appendicular lean mass; BMI = body mass index.*

*Table 3 : Seuil de faiblesse musculaire ou de diminution de la masse maigre selon le sexe, selon la Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia. (75)*

Avec les critères de la FNIH dans une population masculine belges de 78+/- 3,5 ans vivant à domicile, De Buyser retrouvait une prévalence de sarcopénie de 3 à 8 % (76).

Dans une étude transversale comportant plus de 4500 volontaires, Janssen et collaborateurs ont montré une diminution du pourcentage de masse musculaire mesuré par BIA pour chaque décade au-delà de 39 ans et ce dans les 2 sexes (67) (figure 10).

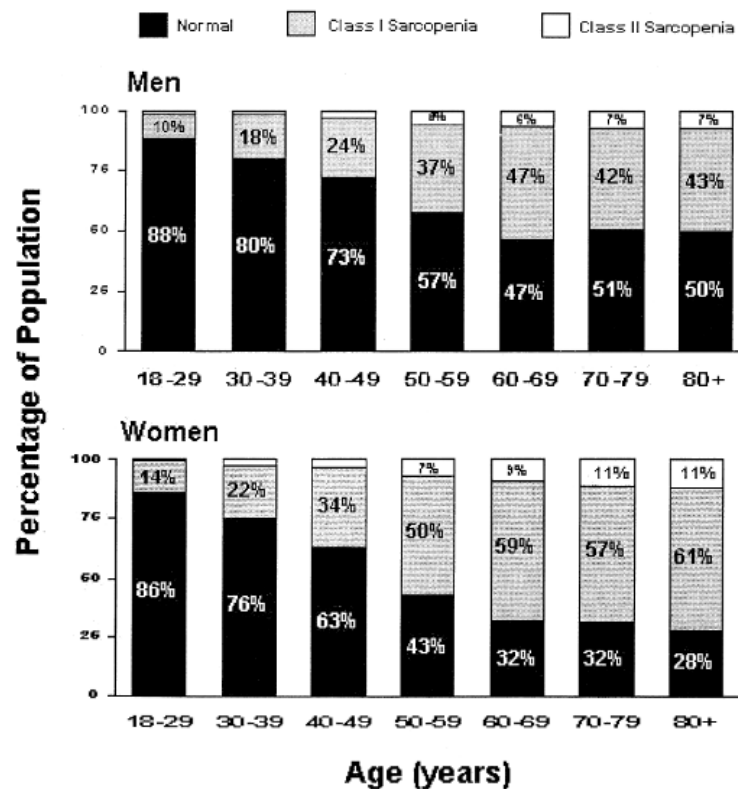


Figure 10 : Prévalence de la sarcopénie selon la classe d'âge et le sexe, d'après Janssen et coll. (67) Entre 1 et 2 déviations standards de masse musculaire pour une sarcopénie de classe 1 et < 2 DS pour une classe 2 par rapport à la classe d'âge de référence des 18-39 ans)

Parallèlement, les consensus de 2010 et 2019 de l'EWGSOP ont également contribué à normaliser les seuils retenus (46,73) (Table 4). Il persiste toutefois de grandes variations de prévalence selon les critères utilisés et la population considérée : entre 5 et 15 % en ville voire 30 % après 80 ans, 15 à 35 % des patients en gériatrie aigue et 30 à 60 % des résidents d'EHPAD (77–82).

Test	Cut-off points for men	Cut-off points for women
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low strength by chair stand and grip strength		
Grip strength	<27 kg	<16 kg
Chair stand	>15 s for five rises	
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low muscle quantity		
ASM	<20 kg	<15 kg
ASM/height <sup>2</sup>	<7.0 kg/m <sup>2</sup>	<5.5 kg/m <sup>2</sup>
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low performance		
Gait speed	≤0.8 m/s	
SPPB	≤8 point score	
TUG	≥20 s	
400 m walk test	Non-completion or ≥6 min for completion	

Table 4 : Valeurs seuils proposée par l'EWGSOP2 pour la baisse de force, de masse musculaire et de performance physique (46). ASM : Appendicular Squeletal Mass, SPPB : Short Physical Performance Battery, TUG : Timed Up and Go test

La place prépondérante donnée à la force plutôt qu'à la masse est l'évolution la plus notable de ces dernières années, traduisant à la fois la difficulté en pratique clinique de l'évaluation de la masse et de la qualité musculaire (17,19,83) mais aussi les meilleures propriétés pronostiques de la réduction de force ou de fonction musculaire par rapport à la réduction de masse isolée (84). Ainsi, si les perturbations métaboliques sont bien corrélées à la baisse de masse musculaire, la force est mieux corrélée aux altérations fonctionnelles, à la qualité de vie et à la mortalité (41,85).

De fait, si la perte de masse est bien corrélée à celle de force musculaire, la perte de masse n'explique à elle seule qu'au maximum 30 à 40% de la perte de force observée avec le vieillissement (86). Dans une étude longitudinale sur 3 ans, Goodpaster et coll. ont même montré que maintenir ou augmenter sa masse maigre ne prévenait pas le déclin de force (44). Cette dissociation traduit la présence de facteurs associés liés tant à la qualité du tissu musculaire qu'à des systèmes extra-musculaire telles le système nerveux ou les articulations. Dans le cadre des modifications qualitatives, on observe une modification du type de fibres musculaires avec une tendance à l'atrophie ou la perte de fibres de type 2, anaérobies, dites

rapides, indispensables pour développer rapidement des puissances importantes et une diminution globale des vitesses de contractions (87–89). L'architecture musculaire s'altère avec une réduction de la longueur des faisceaux musculaires, de l'angle de pennation et de l'épaisseur tendineuse (90). Le muscle vieillissant est également marqué dès le milieu de l'âge adulte par un infiltrat adipeux progressif et ce d'autant plus dans les IMC élevés et en cas de faible niveau d'activité physique, avec toutefois une grande hétérogénéité selon le muscle étudié (91) (figure 11).

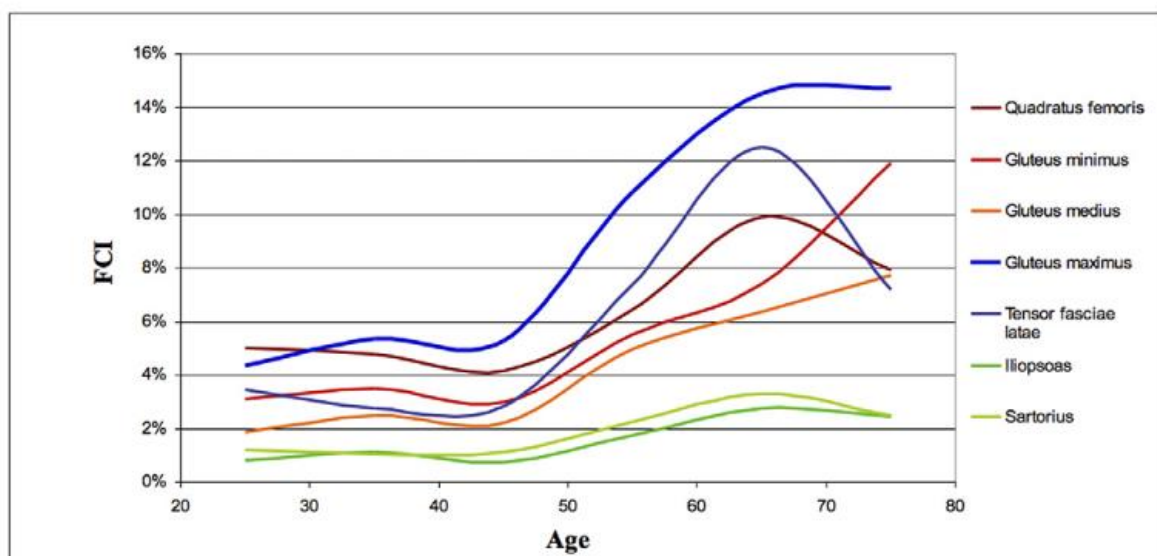


Figure 11 : Contenu moyen en graisse (FCI) de différents muscles selon l'âge, d'après Daguet et coll. (91).

On observe également des perturbations neurologiques multiples : diminution de l'excitabilité corticale et spinale, diminution de la vitesse de conduction nerveuse, et une diminution du nombre d'unités motrices notamment après 60 ans (92,93). Enfin l'arthrose, notamment aux membres inférieurs, semble associée à une réduction de force qui peut toutefois être variable selon le type de mouvement considéré (94). Certains auteurs vont



jusqu'à préférer dissocier la perte de masse, en lui conservant le terme de sarcopénie, de la perte de force musculaire, sous le terme de dynapénie (93).

La trajectoire de masse et de force musculaire dépend en fait du développement fœtal (poids de naissance) (95), de la génétique, du mode de vie (alimentation, activité physique, sommeil), et des pathologies (figure 12).

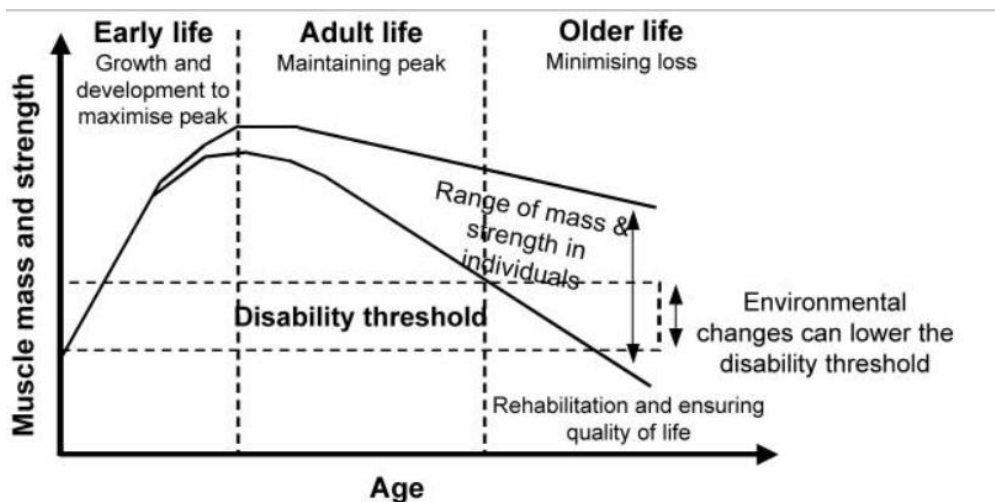


Figure 12 : Evolution schématique de la masse et de la force musculaire selon les âges de la vie, d'après Sayer et coll.(95)

De fait, il est classique de distinguer la sarcopénie primaire ou physiologique, notamment liée à l'âge, de celle, dite secondaire, liée aux pathologies. Cependant, ce découpage reste plutôt théorique, la part respective de ces 2 formes chez un même individu étant délicate à déterminer et pouvant varier au fur et à mesure du temps.

Ces évolutions peuvent s'expliquer par différents mécanismes physiologiques. D'une part, les besoins énergétiques et surtout protéiques sont plus importants en population âgée que chez l'adulte passant globalement de 25 à 30 kcal/kg/j et de 0,8 à 1-1,2 g/kg/j (96). Ces différences s'expliquent notamment par une séquestration splanchnique plus importante des acides aminés et par la diminution de la réponse anabolique post prandiale observée avec le vieillissement (97). Cette résistance anabolique est elle-même en lien avec une

baisse du stimulus anatomique qu'est l'activité physique, une augmentation de l'insulino-résistance et de l'inflammation systémique et avec, au niveau musculaire, une diminution de la vascularisation et du contenu en cellules satellites et une augmentation de l'infiltrat lipidique (98,99). Ces dérèglements peuvent être modulés par une composante génétique concernant le fonctionnement mitochondrial, les capacités oxydatives et la captation du glucose au sein du muscle squelettique (100). Hors ces besoins protéino-énergétiques accrus sont confrontés à des apports stables ou en baisse dans la population âgée, à l'origine d'un déficit chronique notamment sur la composante protéique(101,102). Il peut ainsi se constituer une baisse progressive de masse maigre sans variation pondérale significative (103).

Les pathologies favorisant le déclin musculaire regroupent toutes les pathologies chroniques d'organe, les cancers et les pathologies aiguës notamment à répétition (40). Elles s'accompagnent de signaux inflammatoires et cataboliques et d'une majoration de la résistance anabolique entraînant une insuffisance de renouvellement du stock protéique musculaire. Les troubles cognitifs eux semblent associés à une masse musculaire préservée mais à une diminution de la force et des performances musculaires, possiblement en rapport avec une altération du contrôle neuro-musculaire (104).

En tant que composante de la fragilité physique définie par Fried et coll (3 critères parmi perte de poids, faiblesse musculaire, fatigue, marche lente et faible niveau d'activité physique), la sarcopénie est aussi considérée comme un syndrome gériatrique, c'est-à-dire une association de symptômes d'origine multifactorielle mais associée à l'âge (105,106).

- **Conséquences fonctionnelles et métaboliques**

### **Fonctionnelles**

La sarcopénie s'accompagne d'une augmentation du risque de chute et de fractures (107–109), d'hospitalisations (110) ou de mortalité (76). C'est également un facteur de dépendances dans les activités du quotidien (84,111), de réduction de la mobilité (112) ou de la qualité de vie (113) et d'entrée en institution (114) (figure 13). La sarcopénie est également associée aux maladies cardiaques (115) ou respiratoire (116) et à la survenue de troubles cognitifs (117). Toutes ces conséquences participent à majorer les coûts de santé, tant hospitaliers(118) que globaux (119).

Dans une population de sujets en bonne santé de 21 à 94 ans, un contenu élevé en graisse du muscle squelettique sur coupe scanographique de hanche était associé à de plus faibles performances physiques (vitesse de marche et levers de chaise) y compris après ajustement sur la surface musculaire (91). Le lien entre force musculaire aux membres inférieurs et performances physiques à la marche peut néanmoins être différent selon les sexes : il semble ainsi plus marqué chez les femmes âgées que chez les hommes (120).

Chez des hommes de plus de 70 ans ayant perdu du poids, la participation respective de la masse maigre ou de la masse maigre appendiculaire (ALM) dans cette perte de masse influence le pronostic fonctionnel. La perte de poids concerne 38 % sur 2 ans de suivi, dont 22 % perdent majoritairement de la masse grasse, 10 % de l'ALM et 6 % perdent à la fois de l'ALM et de la masse grasse. Sur un suivi total de 8 ans, la perte de masse grasse ou de masse grasse et d'ALM se traduit par une réduction du risque de chute de 25 % alors que ceux perdant de l'ALM sans modifier leur masse grasse ont un risque de chute augmenté de 73%. Le risque de chute est encore majoré par un schéma de marche plus rigide dans la

population âgée, ce qui diminue les capacités d'adaptation en cas de situation inattendue (obstacle, animal...)(121).

Dans de larges études observationnelles rassemblant plus de 4000 volontaires de plus de 60 ans, Janssen et collaborateurs ont montré un risque 2 à 5 fois plus élevé de présenter une dépendance physique pour les activités du quotidien (basiques ou instrumentales) en cas d'indice de masse musculaire bas (mesuré par BIA, en kg/m<sup>2</sup> ou en pourcentage du poids total) (67,74). Dans le contexte chirurgical, la sarcopénie est associée aux complications post opératoires (tant infectieuses que non infectieuses), à la durée de séjour et au risque d'entrée en institution (122,123).

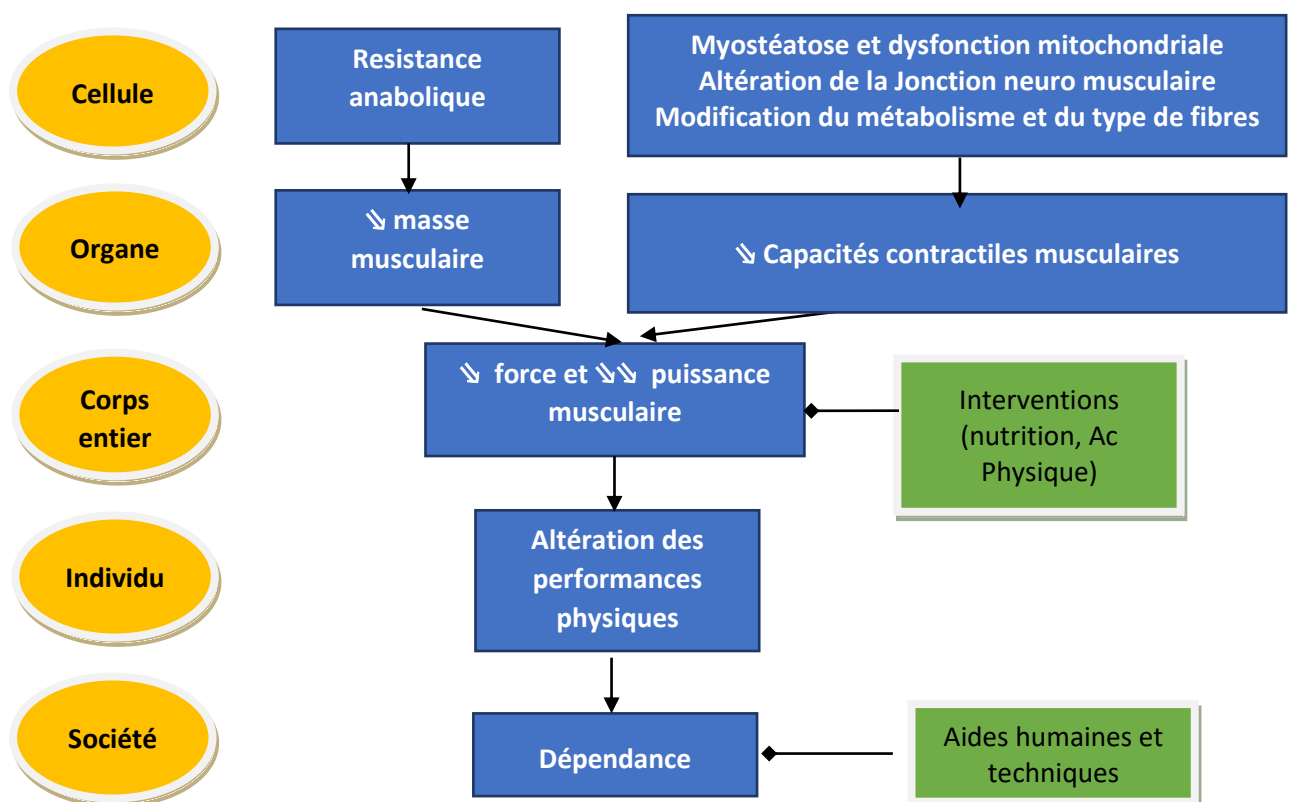


Figure 13 : Interactions entre masse musculaire, fonction musculaire et capacités fonctionnelles avec le vieillissement

## **Métaboliques**

Trois éléments composent la dépense énergétique totale : la dépense énergétique de repos (DER), la thermogénèse alimentaire (TA) et la dépense énergétique liée à l'activité physique (DEA). La DER comme la DEA tendent à diminuer avec le vieillissement (124). Cela traduit d'une part la diminution de la composante musculaire de la masse maigre, au profit d'une augmentation de la masse grasse métaboliquement moins active, et d'autre part la baisse d'activité physique particulièrement marquée après 50 ans (125–127).

La masse musculaire est un des déterminants principaux de la dépense énergétique de repos et explique le déclin de celle-ci entre la 6<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> décade, passant de 1590 à 1415 kcal/j chez les hommes et de 1241 à 1168 kcal/j chez les femmes (124,128). Le déclin plus marqué chez les hommes s'explique donc notamment par une perte plus importante de masse musculaire avec le vieillissement (124).

La diminution de l'activité physique et de la masse musculaire chez le sujet âgé s'accompagne également d'une modification de l'utilisation des substrats énergétiques. La diminution de l'oxydation des acides gras pourrait ainsi participer au dépôt de graisse ectopique (voir plus loin). Un programme d'activité physique de 16 semaines chez des sujets âgés s'accompagne d'une augmentation de la DER, proportionnelle à celle de la surface musculaire quadricipitale, sans variation sur la masse corporelle totale. Par ailleurs cette intervention s'accompagne d'une baisse du quotient respiratoire (0.90 +/- 0.01 vs. 0.82 +/- 0.01;  $p < 0.001$ ), traduisant une augmentation de l'oxydation des acides gras (42 +/- 6 vs. 81 +/- 7 g/j,  $p < 0.001$ ) au dépend d'une baisse de l'oxydation des glucides (180 +/- 14 vs. 113 +/- 10 g/j;  $p < 0.001$ ) (129).

Dans les pathologies chroniques, la sarcopénie est associée au risque de toxicité des chimiothérapies (130,131), d'encéphalopathie hépatique (132), à un profil lipidique altéré (133), à la gravité de l'insuffisance respiratoire (134).

## b. Compartiment adipeux

### ○ Hausse de la masse grasse et dépôt de la graisse ectopique

La quantité de masse grasse en pourcentage comme en valeur absolue augmente chez l'adulte à partir de la quatrième décennie (135) (figure 14).

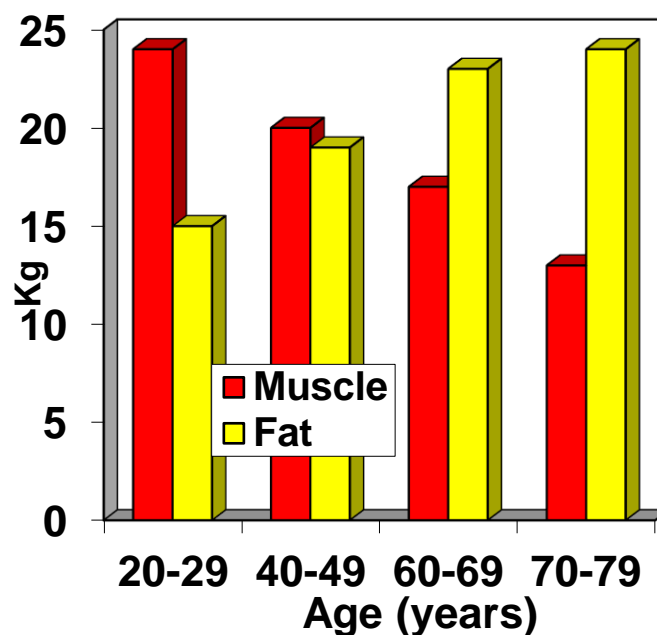
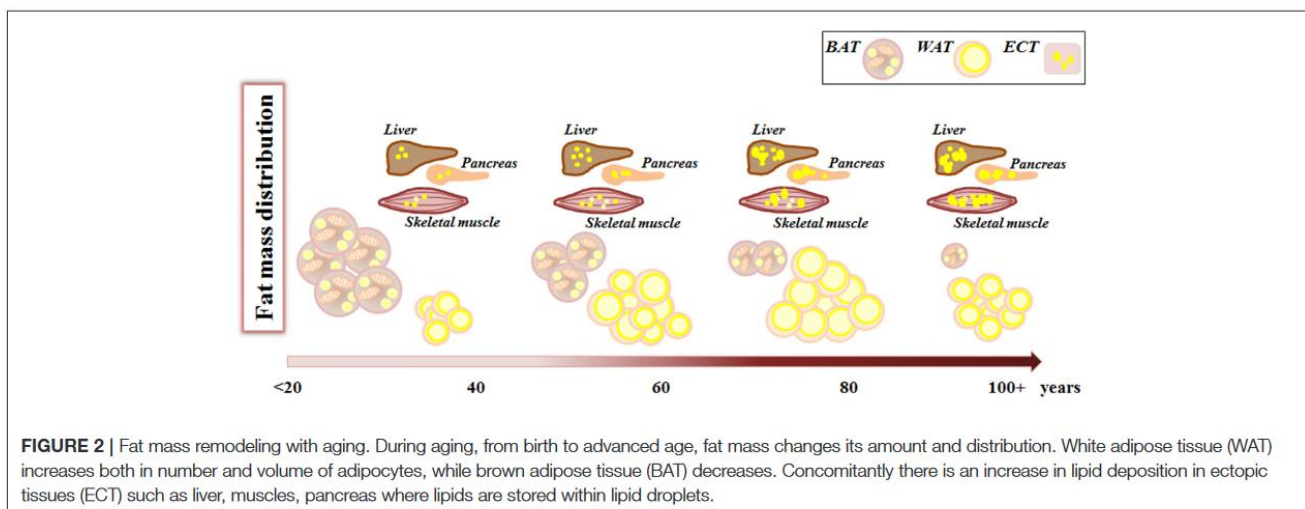


Figure 14 : Evolution de la composition corporelle avec l'âge, d'après Cohn et coll. (135).

L'augmentation de l'adiposité, implique une balance énergétique positive en lien notamment avec la baisse du métabolisme de base lui-même lié à la baisse de masse musculaire évoquée plus haut et d'une baisse de dépenses liée à l'activité physique, tout cela sans une diminution équivalente des apports (66).

Au-delà de la quantité totale de masse grasse, sa répartition évolue également avec une tendance à la redistribution depuis le territoire sous cutané vers les territoires ectopiques : de la classique graisse viscérale abdominale (évaluée depuis longtemps en pratique clinique par le tour de taille), à des localisations intra organe comme la stéatose hépatique, cardiaque, pancréatique ou musculaire squelettique (ou myostéatose) qui nécessitent des outils de mesure par imagerie(66). Dans la population adulte en bonne santé, l'index de graisse viscérale ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) croît progressivement avec l'âge dans les 2 sexes(136). La graisse viscérale indexée est toutefois toujours plus élevée chez l'homme que chez la femme. La proportion de graisse viscérale semble également atteindre un plateau après 60 ans. De plus, la graisse sous cutanée indexée croît faiblement chez la femme et diminue faiblement chez l'homme. En revanche, la myostéatose progresse même au-delà de 70 ans et constitue une des caractéristiques du vieillissement (137). Ainsi, la cohorte Health ABC incluant 1678 volontaires de 73 +/- 3 ans en bonne santé suivis pendant les 5 ans, a montré une augmentation de la graisse intra musculaire tant chez l'homme que chez la femme, d'autant plus marquée en cas de prise de poids mais présente tout de même dans une moindre mesure en cas de perte de poids (138).

Cette accumulation ectopique relève de plusieurs mécanismes. Elle traduit la capacité diminuée des adipocytes sous cutanées à stocker les acides gras avec le vieillissement (139,140). Cela aboutit à une augmentation des acides gras circulants qui s'accumulent dans d'autres localisations adipeuses voire à des dépôts au sein des organes, comme au niveau musculaire ou hépatique (141,142) (figure 15).



*Figure 15 : Redistribution de la masse grasse selon l'âge, d'après Conte et coll. (143)*

*BAT : Brown Adipose Tissue, ECT : Ectopic Tissue WAT : White Adipose Tissue*

Les mécanismes favorisant la myostéatose restent encore largement mal connus et comprennent notamment un défaut de signalisation de la leptine, l'insulino-résistance, des précurseurs fibroadipogéniques, des modifications des cellules souches musculaires ou une dysfonction mitochondriale avec diminution de la capacité d'oxydation des acides gras (144–146).

La myostéatose correspond en fait à plusieurs types de dépôts lipidiques. D'une part, il est nécessaire de distinguer le tissu adipeux intermusculaire et intra musculaire, respectivement des dépôts situés entre des groupes de muscle mais dans le fascia, et entre les fibres du muscle proprement dit (147). D'autre part, il peut exister un dépôt de lipides au sein des myocytes on parle alors de lipides intra myocellulaires. La mesure de la densité musculaire au scanner tient compte de l'ensemble de ces dépôts de graisse souvent regroupés sous le terme d'intramusculaires (Intramuscular adipose tissue IMAT) (148). Comparée à la graisse sous cutanée, la graisse intra musculaire représente une proportion



assez faible de l'ensemble de la graisse, de l'ordre de 8 % au niveau d'une cuisse, mais augmente avec le niveau d'IMC (149,150). L'IMAT s'accroît également avec l'âge. Ainsi dans une population de 70 à 79 ans suivis 5 ans, la densité musculaire de la cuisse décroît y compris chez les individus à poids stable ou en baisse. Toutefois, ceux prenant du poids accumulent plus d'IMAT (138). Certaines études suggèrent l'importance des pathologies comme le diabète de type 2 dans l'augmentation de l'IMAT (151).

Certaines particularités génétiques pourraient également expliquer la grande hétérogénéité de répartition des graisses entre individus. En étudiant la répartition de la masse grasse tronculaire et appendiculaire par DEXA chez des jumeaux homozygotes et hétérozygotes, Malis et al. ont montré la part très importante de la génétique ( $h^2$  75 à 85 % de la variance imputable) dans le taux de masse grasse mais aussi le profil de répartition (tronc/appendiculaire) (152). De plus, en étudiant des populations d'âge jeune (25 ans) ou plus âgées (60 ans), ils ont montré que cet impact semble important quel que soit l'âge. Certaines études retrouvent cependant une influence plus forte de la génétique sur la masse grasse tronculaire (viscérale) que sur la masse grasse appendiculaire (majoritairement sous cutanée) (153).

Enfin, certaines localisations ectopiques sont également augmentées en cas de pathologies chroniques. Ainsi, la myostéatose concernerait près de 80 % des patients atteints de cancers ORL(154). Elle serait également plus fréquente en cas de lombalgies chroniques ou de bronchopneumopathie chronique obstructive (155,156).

- **Conséquences fonctionnelles et métaboliques**

### **Fonctionnelles**

Certains éléments suggèrent un effet délétère d'une masse grasse en excès sur la masse musculaire. Ainsi dans une population de septuagénaires suivis pendant 5 ans, un taux de masse grasse initial élevé était associé à une perte plus importante de masse musculaire au niveau de la cuisse chez l'homme ( $R^2 = 0.677$ ;  $P < 0.003$ ) mais pas chez la femme ( $R^2 = 0.073$ ;  $P < 0.176$ ) (20). Les  $IMC > 30$  sont également associés à une limitation de la mobilité d'origine plurifactorielle.

Outre la myostéatose évoquée plus haut, certaines pathologies associées épidémiologiquement à l'obésité tels l'arthrose, l'insuffisance cardiaque ou respiratoire peuvent y participer. Sur le plan mécanique, l'accumulation de masse grasse en cas de surpoids ou d'obésité se traduit également par une augmentation des charges au niveau du pelvis et des membres inférieurs. Cela affecte le schéma de marche avec notamment une plus grande variabilité du pas, une augmentation du temps de double appui et une cadence de marche plus faible, ce qui participe à un risque augmenté de chute (157,158). Ces anomalies sont partiellement réversibles avec la perte de poids (159). La limitation de mobilité observée chez les personnes obèses contribue à la plus grande fréquence de la dépendance sur les actes de la vie quotidienne (limitation des ADL), en association avec d'autres facteurs sociaux-économiques (160).

Comme évoqué plus haut, les perturbations métaboliques et fonctionnelles passent par une augmentation de la masse grasse non pas seulement au niveau du tissu adipeux sous cutané mais aussi par la masse grasse viscérale et les dépôts ectopiques. Sur le plan fonctionnel, la myostéatose des muscles périphériques est ainsi associée à une diminution de la force et de la mobilité et à un risque augmenté de développer des limitations de

mobilité (137,148,161–163). Ainsi, la force délivrée par la cuisse ajustée par kg de masse musculaire décroît avec le degré d'infiltration lipidique au scanner dans une population de 70-79 ans et ce quel que soit le sexe (163) (figure 16).

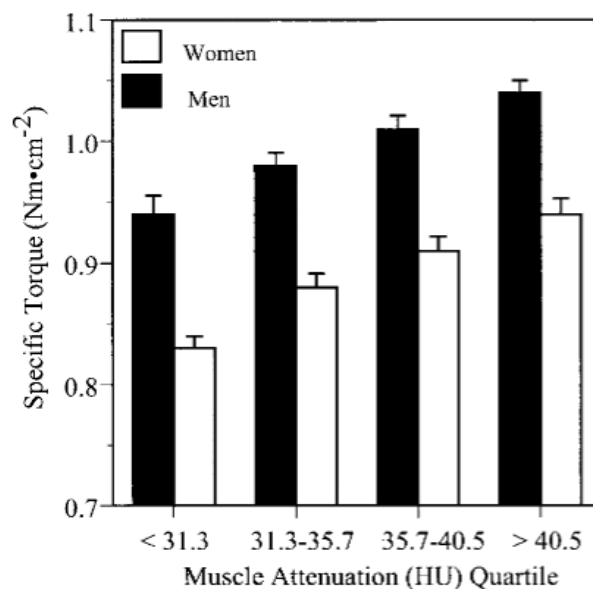


Figure 16 : Couple maximal développé par unité de surface musculaire en fonction du sexe et le degré d'infiltration lipidique mesurée par l'atténuation musculaire en Unité Hounsfield (HU), d'après Goodpaster et coll. (163)

Des niveaux élevés d'IMAT sont également associés à des performances moindres en termes de vitesse de marche ou de levers de chaise (161). Ce déclin de la force pourrait en partie être médié par un défaut d'activation musculaire en cas d'IMAT élevé (164). Les mécanismes impliqués dans ce retentissement fonctionnel de l'IMAT sont encore mal compris mais pourraient comprendre l'inflammation, la modification d'orientation des fibres (165,166). De plus, l'accumulation de lipides intra musculaire (triglycérides et céramides) s'accompagne d'une réduction des capacités de synthèse protéique musculaire(167) (figure 17).

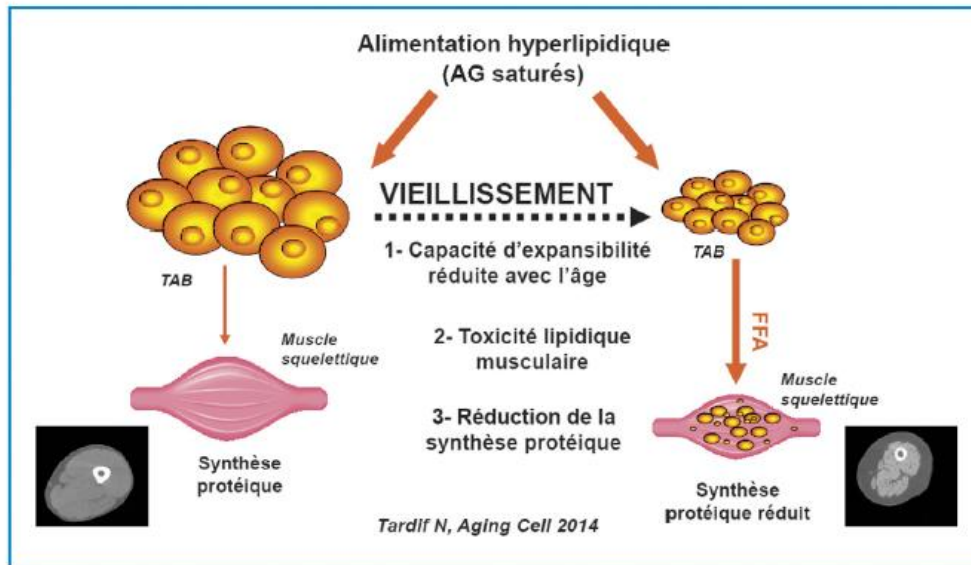


Figure 17 : Place de la lipotoxicité dans l'obésité sarcopénique, d'après Boirie et coll.(140)

Cette résistance anabolique fait partie des nombreux effets de la lipotoxicité avec la résistance à l'insuline, elle-même médiée par une dysfonction mitochondriale (168). Dans un échantillon de 3000 biopsies musculaires issues de volontaires d'âge variable, Su et collaborateurs ont montré que 957 gènes présentait un niveau d'expression associé à l'âge. Ces gènes participent à de nombreuses voies et notamment l'inflammation et les fonctions mitochondriales avec une réduction d'expression des gènes de l'ATP synthase, de la NADH déshydrogénase ou du cytochrome C réductase ou de ceux associés au métabolisme du glucose et du pyruvate (100).

Cette lipotoxicité joue un rôle important sur le risque de diabète via son action sur plusieurs organes touchés par la graisse ectopique avec outre le muscle, le foie (stéatohépatite non alcoolique), le pancréas (dysfonction des cellules Beta) (168).

## **Métaboliques**

Le concept de syndrome métabolique est né il y a une vingtaine d'années de la volonté de rassembler des perturbations métaboliques associées à un risque de développer des maladies cardio-vasculaires et un diabète de type 2. Ainsi, en cas de syndrome métabolique, le risque de développer des maladies cardiovasculaires est multiplié par 2 dans les 5 à 10 ans, et par 5 de développer un diabète de type 2 (169). Les critères du consensus IDF/AHA/NHLBI de 2009 sont particulièrement utilisés (169). 3 des 5 critères suivants permettent de définir un syndrome métabolique : tour de taille élevé ( $\geq 102$  cm/hommes  $\geq 88$  cm/femmes), triglycéridémie augmentée ( $> 1,5$  g/L) ou traitement, HDLémie basse ( $< 0,40$  g/L pour les hommes,  $< 0,50$  g/L pour les femmes), pression artérielle élevée (PAS  $> 130$  mm Hg et/ou PAD  $> 85$  mm Hg) ou traitement, glycémie à jeun élevée ( $> 1,0$  g/L) ou traitement.

Ces manifestations sont fortement associées à l'augmentation du tour de taille avec des seuils qui varient selon l'origine des populations. Cette accumulation dite androïde des graisses en situation périviscérale abdominale s'observe dès le stade de surpoids sur l'IMC et peut s'associer à d'autres localisations ectopiques notamment en intra hépatique et intra musculaire (170). Ainsi, l'accumulation de lipides intracellulaires dans les myocytes et les hépatocytes s'accompagne d'une augmentation de l'insulinorésistance tant au niveau musculaire qu'hépatique (171).

L'absence de syndrome métabolique ne signifie néanmoins pas l'absence de risque d'évolution vers des maladies cardio-vasculaire ou un diabète. Dans les études transversales, entre 20 et 40 % des patients obèses ne présentent pas de syndrome métabolique sans que les facteurs protecteurs aient été formellement identifiés (172). Néanmoins, dans les études longitudinales, même ces sujets obèses et métaboliquement « sains » avant 50 ans ont un risque multiplié par 10 de développer un diabète à l'horizon d'1 à 2 décennies par rapport à

des sujets de poids normal (173,174). Cette incidence augmentée de désordres métabolique dans la population en surpoids ou obèse par rapport à un IMC normal s'observe dès 3 ans (175).

Sur le plan métabolique, la myostéatose s'associe à l'insulino-résistance mais aussi au risque de cancer(137,176). Dans une population sédentaire d'âge moyen, l'insulino-résistance (mesurée par clamp euglycémique) est associée au faible degré d'atténuation des muscles de cuisse (traduisant une forte infiltration adipeuse), au même titre que la graisse viscérale abdominale(177). De plus, l'infiltration adipeuse (biopsies musculaires de muscles de cuisse) en cas d'obésité s'associe à une réduction des capacités d'oxydation lipidique musculaires et à une augmentation des capacités anaérobies et glycolytiques(178). L'IMAT via une sécrétion de cytokines pro inflammatoire a un rôle central dans l'insulino résistance et le risque de diabète de type 2, indépendamment du niveau d'adiposité global (179). Dans une étude issue de la cohorte Health ABC (Health, Aging and Body Composition), 2399 individus de 70 à 79 ans sans insuffisance cardiaque ont réalisé une mesure scanographique de la graisse intra et intermusculaire de cuisse (180). Après ajustement (sur âge, sexe, niveau éducatif, pression artérielle, statut tabagique, pathologie coronaire, créatininémie et glycémie à jeun), un haut niveau de graisse intramusculaire était significativement associé au risque de développer une insuffisance cardiaque, ce qui n'était pas le cas pour la graisse intermusculaire (figure 18).

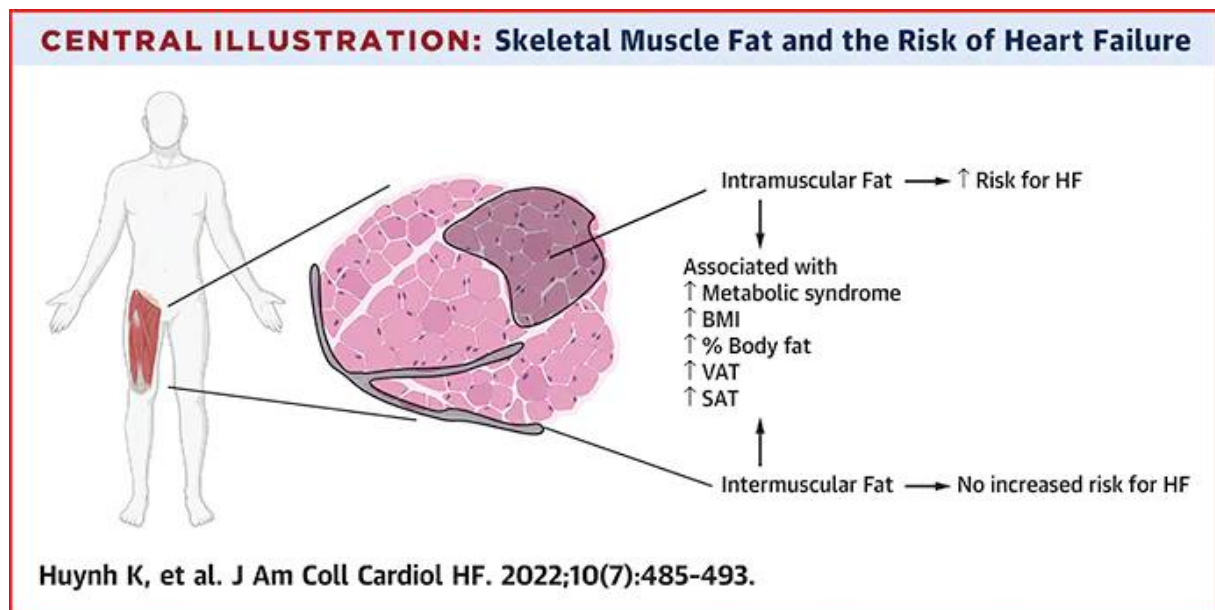


Figure 18 : Myostéatose et risque d'insuffisance cardiaque selon le type de localisation de l'infiltrat lipidique, d'après Huynh et coll. (180)

L'IMAT, au-delà de ses effets paracrines, pourrait également jouer un rôle dans l'inflammation systémique, néanmoins moins marqué que la graisse viscérale abdominale (165).

## Pathologies fréquentes

Outre la sarcopénie déjà évoquée ci-dessus, nous reviendrons rapidement sur la dénutrition et l'obésité qui concernent une part importante de nos sujets d'étude avant de développer plus en détail le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) et ses liens avec le vieillissement et l'obésité.

### a. Dénutrition

Parmi les autres syndromes gériatriques partageant de nombreux facteurs de risque avec la sarcopénie et plus fréquent avec l'âge figure la dénutrition. Selon la dernière définition de la

Haute Autorité de Santé (HAS), la dénutrition représente l'état d'un organisme en déséquilibre nutritionnel, caractérisé par un bilan énergétique et/ou protéique négatif (181). La proximité entre dénutrition et sarcopénie a été consacrée dernièrement par l'intégration de critères de sarcopénie dans les critères diagnostiques de dénutrition (figure 19).

≥ 1 critère phénotypique	+	≥ 1 critère étiologique	Sévérité
Perte de poids : <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 5 % en 1 mois</li> <li>- ou ≥ 10 % en 6 mois</li> <li>- ou ≥ 10 % par rapport au poids habituel avant le début de la maladie</li> </ul>		Réduction de la prise alimentaire ≥ 50 % pendant plus d'1 semaine, ou toute réduction des apports pendant plus de 2 semaines par rapport : <ul style="list-style-type: none"> <li>- à la consommation alimentaire habituelle</li> <li>- ou aux besoins protéino-énergétiques</li> </ul>	Perte de poids : <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 10 % en 1 mois</li> <li>- ou ≥ 15 % en 6 mois</li> <li>- ou ≥ 15 % par rapport au poids habituel avant le début de la maladie</li> </ul>
IMC < 22 kg/m <sup>2</sup>		Absorption réduite (malabsorption/maldigestion)	IMC < 20 kg/m <sup>2</sup>
Sarcopénie confirmée		Situation d'agression (avec ou sans syndrome inflammatoire) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- pathologie aiguë</li> <li>- ou pathologie chronique</li> <li>- ou pathologie maligne évolutive</li> </ul>	Albuminémie ≤ 30 g/L

Figure 19 : Critères de dénutrition chez les personnes de 70 ans et plus selon les nouvelles recommandations 2021 de la Haute Autorité de Santé.

La dénutrition concerne entre 4 et 10 % des personnes à domicile, entre 15 et 38 % en institution et entre 30 et 70 % à l'hôpital selon les critères utilisés et concerne particulièrement la population âgée (182). Elle s'accompagne d'une augmentation de la morbi-mortalité, du risque de chutes, de fractures, d'hospitalisation, d'infections nosocomiales et de dépendance (183).



## **b. Obésité**

L'obésité est définie par une accumulation excessive de masse grasse ayant des effets néfastes pour la santé. Elle est définie en pratique par un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>(184). Elle touche actuellement 17 % de la population adulte en France (185). L'obésité s'associe à une surmortalité, liée notamment au risque cardio-métabolique (maladies cardio-vasculaires, diabète et stéatose hépatique) et aux cancers(186).

Comparés aux IMC normaux, les IMC  $\geq 30$  sont associés à la polyopathie, aux limitations fonctionnelles dans une population de plus de 60 ans (187). Le niveau de limitation fonctionnelle (ADL) est minimal entre 25 et 30 d'IMC et augmente au-delà (188). L'obésité s'associe également à des désordres psychologiques (dépression, somatisation) et à une altération de la qualité de vie (189). L'obésité chez la personne âgée est associée à une altération de la qualité de vie (190), aux chutes (191), à la fragilité physique (22) et au risque de troubles cognitifs majeurs (192). Pour certains types de complications à long terme comme les troubles cognitifs, c'est l'obésité à l'âge adulte qui constitue le plus fort facteur de risque. Ainsi, l'obésité à 50 ans est associée à un sur risque de troubles neuro cognitifs majeurs (hazard ratio = 1.93; 1.35–2.75) (193).

L'obésité résulte d'un déséquilibre prolongé entre les calories dépensées et consommées. Cette rupture de l'homéostasie énergétique, d'origine multifactorielle, est le résultat d'une interaction entre des choix individuels avec des conditions environnementales d'origine sociétale (figure 20).

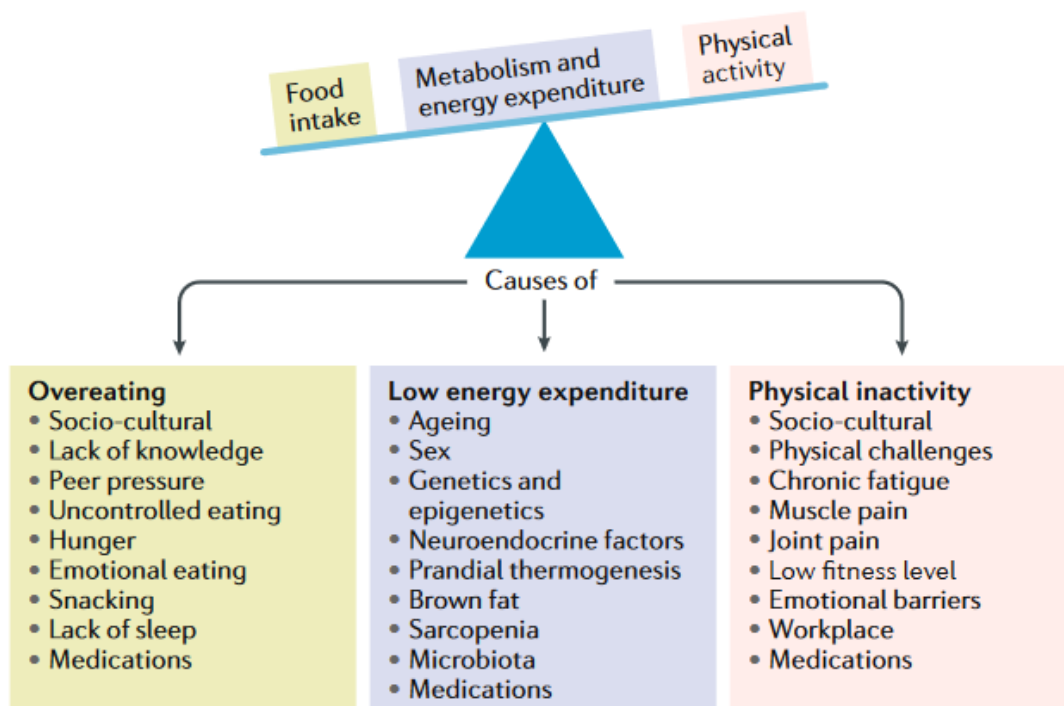


Figure 20 : Facteurs influençant la balance énergétique positive faisant le terrain de l'obésité, d'après Sharma et coll. (194)

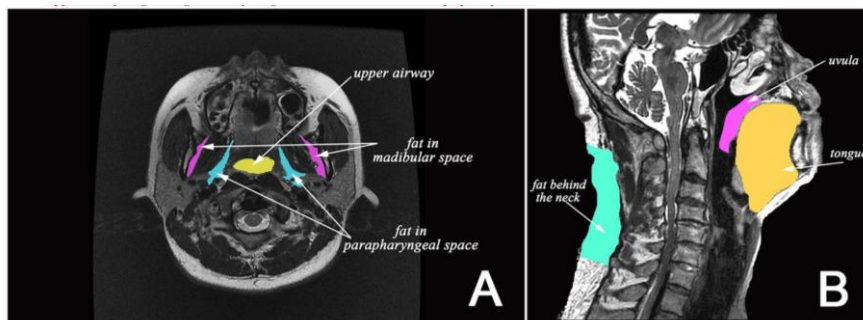
Le caractère héritable de l'obésité, traduit au-delà de la génétique, un héritage socio-culturel (195). Certains facteurs psychologiques liée au stress et à la stigmatisation liée au poids peuvent participer à un cercle vicieux (196).

### c. Syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)

Le SAOS se caractérise par une réduction ou une interruption de la ventilation pendant le sommeil survenant plus de 15 fois/h en moyenne (ou 5 fois/h en présence de symptômes ou de complications spécifiques). Cette pathologie se traduisant par des micro-réveils nocturnes, participe à l'augmentation du risque cardio vasculaire, à l'altération de la qualité de vie et au risque d'accident liés à la somnolence. Les formes graves, avec un index d'apnée hypopnée (IAH)  $\geq 30/h$  et entre 15 et 29/h associé à des pathologies

cardiovasculaires et respiratoires (comme la BPCO) ou un retentissement majeur sur le sommeil, peuvent bénéficier d'un traitement par pression positive continue visant à garantir la perméabilité des voies aériennes supérieures(197).

L'obésité est avec l'avancée en âge un facteur de risque majeur de SAOS. Ainsi, si le SAOS concerne 4 à 5 % de la population générale, sa prévalence peut atteindre 20 % des plus de 65 ans et 45 % de la population obèse (198). Toutefois, le SAOS ne concerne donc pas l'intégralité des personnes en situation d'obésité et est mal corrélé au chiffre d'IMC. Plus que la quantité totale de masse grasse, c'est la localisation du dépôt de graisse qui joue là encore un rôle important (199). L'accumulation de graisses cervicale et viscérale a particulièrement été montrée comme un facteur de risque en cas d'obésité (200) (figure 21).



*Figure 21 : Principales localisations de graisses ectopiques au niveau ORL pouvant participer à la survenue d'un SAOS, d'après Lin et coll (201)*

Un lien entre SAOS et graisse épigastrique a également été montré par Lubrano et coll dans une population obèse. Ainsi, le SAOS semble associé à augmentation de la proportion de masse grasse facio-tronculaire par rapport aux membres inférieurs et notamment à l'augmentation de la graisse épigastrique. Cela pourrait expliquer la sur représentation des hommes dans le SAOS, du fait notamment de leur répartition androïde du tissu adipeux (202,203).

De plus, d'un point de vue mécanique, l'obésité abdominale peut notamment augmenter la pression intra abdominale et limiter les volumes respiratoires en fin d'expiration.

En comparant l'IRM cervicale de sujets atteints d'obésité et de SAOS et de contrôle, Lin et al. ont montré un allongement des voies aériennes supérieures en fonction du poids ou de l'IMC, en relation avec une taille de langue augmentée par infiltration graisseuse, entraînant une descente de l'os hyoïde (201) (Figure 22). De plus, la filière est rétrécie par l'infiltration graisseuse para-pharyngée, augmentant le risque de collaber les voies aériennes. L'IAH est fortement lié à la taille de langue et à la graisse para-pharyngée, deux paramètres positivement associés au poids et à l'IMC.

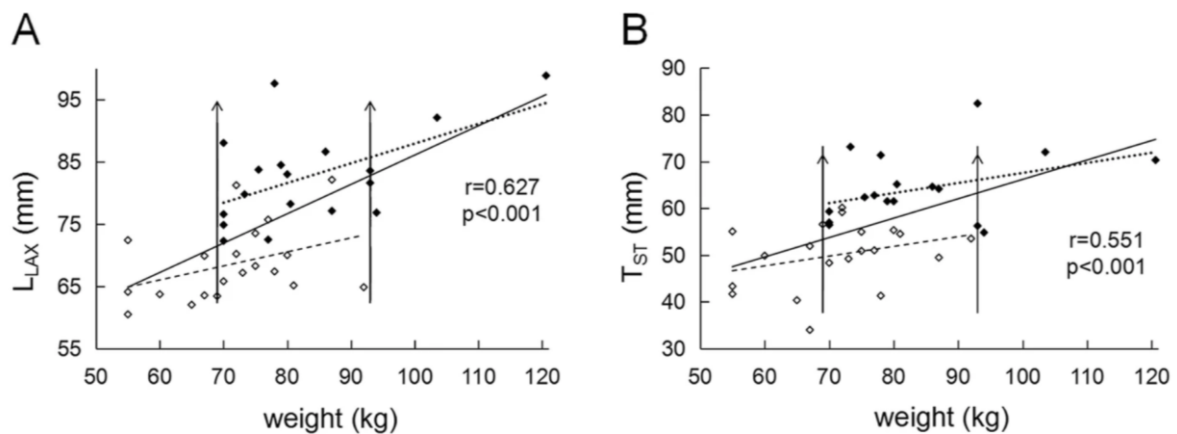


Figure 22 Corrélations entre le poids corporel et, A la longueur de l'axe de la langue et B l'épaisseur du tissu adipeux cervical  $T_{ST}$ , d'après Lin et coll. (201)

L'augmentation de l'IMC est associée à la taille de la langue, son contenu en graisse en valeur absolue et en pourcentage. Il existe une corrélation entre la masse grasse abdominale et la graisse de la langue ( $0.44$ ;  $P < 0.0001$ ) (204). L'infiltration graisseuse de la langue était corrélée à l'IAH alors que celle du muscle masséter non (figure 23).

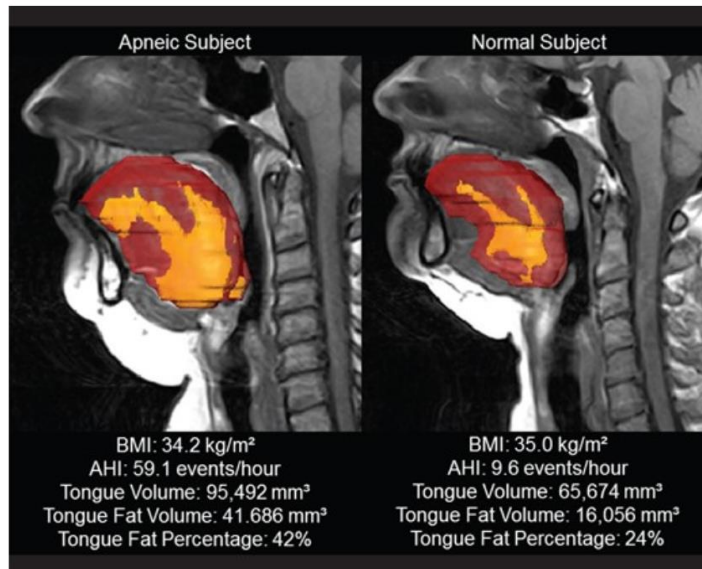


Figure 23: Infiltration adipeuse linguale et relation avec SAOS, d'après Kim et coll. (204).

La quantité et la proportion de masse grasse linguale augmentent avec l'âge et passe de 10 à 20 % entre 20 et 60 ans dans une population en bonne santé (205). De plus, le pourcentage de masse grasse est inversement proportionnel à la pression développée par la langue. Dans une cohorte de 749 volontaire d'âge moyen 67 ans et d'IMC 24, Degache et coll ont montré une corrélation entre IAH et IMC ( $r = 0.27$ ,  $P < 0.001$ ), cou de cou ( $r = 0.35$ ,  $P < 0.001$ ), et graisse centrale abdominale mesurée par DEXA ( $r = 0.23$ ,  $P < 0.001$ ).

D'un point de vue neuro-musculaire, il existe également un défaut de recrutement de muscles pharyngés permettant habituellement de lutter contre l'occlusion des voies aériennes dans le SAOS ou l'hypercapnie dans le syndrome obésité hypoventilation (206–208). Au-delà de la taille de la langue, ce sont ses capacités motrices (force et endurance) qui peuvent aussi être affectées par cette infiltration graisseuse (209).

Le vieillissement s'accompagne d'une augmentation de la prévalence du SAOS. Ce surrisque repose sur 2 modifications déjà observées dans l'obésité ; le rétrécissement de la filière pharyngée par l'accumulation de graisse para pharyngée, et le défaut d'activité neuromusculaire des muscles dilatateurs pharyngés (210) (figure 23). A noter que le dépôt

de graisse para pharyngé est observé indépendamment du taux de masse grasse global, traduisant un défaut de répartition.

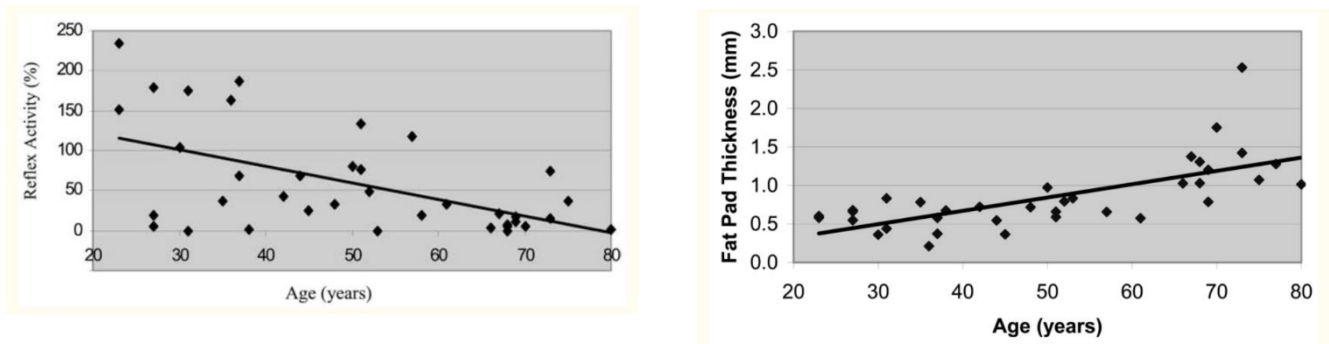


Figure 24 : Relation entre l'âge et, à gauche, l'activité des muscles dilatateurs pharyngés et à droite l'épaisseur de la graisse parapharyngée, d'après Malhotra et coll. (210)

Cependant, les facteurs de risques classiques chez l'adulte tels le sexe masculin, l'augmentation de l'IMC, la circonférence du cou ou de l'abdomen, semblent moins marqués avec l'avancée en âge (211). Ce rôle moindre de l'obésité dans la survenue du SAS chez le sujet âgé pourrait s'expliquer par la lenteur d'installation de la pathologie. Ainsi, l'IMC ou le tour de cou à 85 ans ne reflète pas forcément les fluctuations survenues pendant l'âge adulte. Une autre hypothèse serait que le SAS présente une physiopathologie différente chez le sujet âgé, avec notamment plus de cause centrale (212).

La perte de poids par méthode conservatrice dans l'obésité a montré une réduction modérée et inconstante de l'IAH. C'est surtout en cas de chirurgie bariatrique que les données sont les plus solides avec une perte de 2 points IAH observée en moyenne par perte d'1 point d'IMC (199).

La mise en place d'une CPAP en cas de SAOS sévère s'associe à une diminution de la masse grasse viscérale (mesurée au scanner) qu'il y ait ou non perte de poids à 6 mois (213). Ce traitement est également associé à une diminution des taux de leptine et à une hausse des

taux d'adiponectine ce qui peut participer d'une part à une amélioration de la qualité du sommeil et à une réduction des dérèglements métaboliques (dysglycémie, dyslipidémies, hypertension) (199).

# Problématique et Objectifs

## Problématique générale

Les changements des tissus musculaires et adipeux au cours du vieillissement ont des conséquences métaboliques (insulino-résistances, inflammation, et maladies cardiovasculaires) et fonctionnelles (perte de mobilité, dépendance) majeures et constituent donc des enjeux majeurs du bien vieillir. Mieux les comprendre et les repérer dans une population très hétérogène permettrait de mettre en place des politiques de prévention précoces et personnalisées limitant la survenue ou l'aggravation des complications. Au-delà des effets propres du vieillissement, la constitution d'une obésité ou d'un syndrome d'apnée du sommeil dès l'âge adulte, pourrait précipiter la survenue des complications et nécessiter une prise en charge spécifique.

## Objectifs

- Analyser les effets métaboliques et fonctionnels de changements des compartiments musculaires et adipeux dans des populations d'âge variable
- Etudier les particularités des compartiments musculaires et adipeux chez des populations en situation d'obésité d'âge variable
- Evaluer la pertinence d'outils d'évaluation des compartiments musculaires et adipeux, soit récemment développés soit peu utilisés en pratique clinique



## Particularités des différentes études

Les 6 études présentées dans les résultats ci-après abordent chacune avec un angle différent la problématique posée par cette thèse.

### **Concernant les conséquences fonctionnelles et métaboliques des changements de composition corporelle :**

- l'étude RISQOSCAN s'est intéressée en particulier au risque cardio-métabolique. La force musculaire et les performances physiques ont été abordées par RISQOSCAN et par FALL-A-SLEEP.
- l'étude DOULEUR ET OBESITE s'est concentrée sur la douleur, composante importante de la qualité de vie, tandis que MEPHISTO détaille des modulations de l'inflammation et du métabolisme du fer

### **Concernant l'impact de l'âge sur les capacités fonctionnelles et le métabolisme :**

- l'étude RISQOSCAN concerne une population d'âge moyen mais avec un panel d'âges important, au même titre que l'étude CHRONOS
- l'étude FALL-A-SLEEP et CINEMA se concentrent elles sur des populations très âgées, hospitalisées récemment en unité de gériatrie pour FALL-A-SLEEP ou actuellement hébergée en EHPAD pour CINEMA.

### **Concernant les outils d'évaluation de la composition corporelle :**

- les études CHRONOS et FALL-A-SLEEP utilisent la DXA comme outils de mesure de la composition corporelle, tandis que les études CINEMA et RISQOSCAN s'appuient sur la bio-impédancemétrie
- l'étude RISQOSCAN développe plus spécifiquement les différents outils de mesures scanographiques de masse grasse

**Concernant les situations pathologiques ou populations spécifiques :**

- l'étude CHRONOS explore une population sans problème de santé, active ou sédentaire
- les études RISQOSCAN et DOULEUR ET OBESITE se sont focalisées sur des populations en situation d'obésité.
- les études FALL-A-SLEEP et CINEMA se concentrent elles sur des populations polyopathologiques et dépendantes.
- les études RISQOSCAN, DOULEUR ET OBESITE et FALL-A-SLEEP ont examiné les particularités des patients présentant un SAOS.

# Résultats

## Etude RISQOSCAN

Article en cours de rédaction soumis prochainement dans The journal of nutrition, health & aging (IF 5,28)

*Fat redistribution according to age in a severely obese population*

Lahaye C, Mirafzal S, Montel F, Farigon N, Miolanne M, Muliez A, Tournadre A, Cassagnes L  
Boirie Y

Cette étude s'intéresse aux différentes méthodes d'évaluation scanographique de la répartition de la masse grasse dans une population obèse. Si l'obésité s'accompagne d'une augmentation de la masse grasse, celle-ci est très hétérogène d'un individu à l'autre tant de manière quantitative que qualitative. Si, la bio impédancemétrie renseigne sur la masse grasse totale corporelle, les examens scanographiques conventionnels ou PQCT (Peripheral Quantitative Computed Tomography) permettent de mesurer des graisses ectopiques et leurs possibles conséquences délétères. Le vieillissement s'accompagne d'une augmentation à la fois de la masse grasse totale et de la proportion de graisse ectopique, toutefois son impact dans une population obèse est mal connu.

Cette étude avait donc pour objectif de quantifier la graisse ectopique en différentes localisations dans une population obèse selon l'âge, et d'évaluer leurs liens potentiels avec des performances physiques et le risque cardio métabolique. De plus, nous avons recherché si la présence d'un SAOS constituait un facteur aggravant de dépôt de graisse ectopique.

Dans cette étude transversale, nous avons mesuré dans une population de patients avec obésité sévère (IMC  $43,8 \pm 6,1$ ) et d'âge moyen ( $45 \pm 12,8$  ans), la graisse épicaudique,

viscérale abdominale (coupe hépatique et en L3) par scanner ainsi que la graisse intra musculaire et sous cutanée (coupe tibiale) par PQCT.

Nous avons confirmé la grande hétérogénéité de répartition de la masse grasse dans cette population. Il existait une augmentation très importante de la graisse épocardique, viscérale hépatique et intra musculaire avec l'âge alors que la masse grasse totale tendait à diminuer et que la graisse sous cutanée diminuait fortement. La graisse épocardique était associée au score de Framingham, tandis que la densité musculaire était inversement corrélée à la force de préhension. Enfin, en ajustant sur l'âge et l'IMC, la graisse épocardique était augmentée en cas de SAOS par rapport à la population sans SAOS.

Cette étude met en lumière la redistribution avec l'âge de la masse grasse, des territoires physiologiques sous cutanés vers les territoires ectopiques, avec des conséquences cardio-métaboliques pour les graisses thoraciques ou abdominales mais aussi fonctionnelles pour la myostéatose.

# Fat redistribution according to age in a severely obese population

Lahaye C<sup>1,2</sup>, Mirafzal S<sup>3</sup>, Montel F<sup>4</sup>, Farigon N<sup>4</sup>, Miolanne M<sup>5</sup>, Muliez A<sup>6</sup>, Tournadre A<sup>7,2</sup>, Cassagnes L,<sup>3</sup> Boirie Y<sup>4,2</sup>

<sup>1</sup> CHU Clermont-Ferrand, Service de gériatrie, F-63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>2</sup> Université Clermont Auvergne, INRAE, Unité de Nutrition Humaine, CRNH Auvergne, F-63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>3</sup> CHU Clermont-Ferrand, Service de radiologie, F-63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>4</sup> CHU Clermont-Ferrand, Service de nutrition clinique, F-63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>5</sup> CHU Clermont-Ferrand, Service de nutrition clinique, CSO CALORIS, F-63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>6</sup> Délégation à la Recherche Clinique et à l'innovation, Hôpital Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand cedex 1

<sup>7</sup> CHU Clermont-Ferrand, Service de Rhumatologie, F-63000 Clermont-Ferrand, France

## Introduction

Obesity is characterized by an excess of fat mass associated with adverse health consequences, including cardiovascular, neoplastic, rheumatological and psychological complications [1]. This disease, which affects nearly 17% of the adult French population, alters the quality of life and, to a lesser extent, life expectancy [2]. Under the combined effects of the increase in early obesity and of the improvement in the chronic diseases management, it is no longer rare to monitor patients who have been affected for several decades [3].

In practice, the diagnosis is based on a BMI  $\geq 30$ . However, a simple BMI value is a poor predictor of the proportion of fat mass and even less of its distribution [4]. Moreover, the location of excess fat mass greatly influences its inflammatory or cardio-metabolic consequences. A distinction is thus made between physiological locations, subcutaneous, constituting a gynoid profile, presenting a limited cardio-metabolic risk, from so-called ectopic locations, constituting an android profile, marked by insulin resistance, inflammation

and dyslipidemia. Among these localizations are the well-known localizations such as hepatic steatosis or abdominal visceral fat, but also other equally pernicious ones such as epicardial fat or myosteatorosis (lipid deposit within the skeletal muscle) [5,6]. Moreover, the accumulation of cervical and abdominal fatty mass can contribute to the constitution of an obstructive sleep apnea syndrome (SAS), aggravating the cardiovascular risk [7,8]. A better understanding of the distribution dynamics of these fatty masses with advancing age could lead to improvements in the management of these patients.

The main objective of the study is therefore to measure the amount of fat mass in different locations (subcutaneous and intramuscular at the tibial level, abdominal visceral, epicardial and intrathoracic) in a obese adult population of varying ages. Our secondary objective will be to study i) the link between the quantities of fat mass and cardio-metabolic or functional complications, ii) the association between fat mass and SAS.

## **Material and methods**

### **Study design**

This monocentric case/control study was carried out between November 2014 and January 2018 in the university hospital of Clermont-Ferrand (promotor and sole funder of this study).

All patients gave free, informed and signed consent. This study was validated by the CPP Sud Est VI and registered in the clinicaltrials database (NCT03111693).

The patients included were adults, hospitalized for obesity in a specialized nutrition unit (BMI  $\geq 30$ ). The presence of ischemic heart disease, hemodynamic instability or severe psychiatric pathology, pregnancy and breastfeeding were considered as exclusion criteria.

A biological assessment (CRP, total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, triglyceride, fasting glycemia and insulinemia) as well as a measurement of blood pressure and waist circumference were carried out in order to identify the parameters of the metabolic syndrome

and calculate a Framingham score[9]. IDF/AHA/NHLBI 2009 criteria were used to determine the presence of metabolic syndrome [10].

Total body fat and lean mass was measured by impedancemetry (Bodystat Quadscan 4000, Euromix France) and a blood sample (blood count, serum creatinine, CRP, triglyceride, HDL and LDL cholesterol, fasting blood sugar) was performed. Grip strength was measured (Handgrip Jamar® dynamometer) and a SPPB (Short Physical Performance Battery) score was measured.

A CT scan centered on the cardiac area without injection of contrast product was performed to measure the calcium score, epicardial, intrathoracic fat. Abdominal visceral fat was assessed at 2 sites : at the hepatic level and at the level of the third lumbar vertebra. The measurement of the calcium score will be calculated with the SmartScore software (General Electric) and the measurement of the pericardial, visceral intrathoracic and abdominal visceral fat with the SliceOMatic v 4.3 software. A measurement of muscle surface, and subcutaneous fat was performed by PQCT (Peripheral quantitative computed tomography, XTC 3000, Stratek) at the tibial level. PQCT is based on the same technique as CT but on a smaller scale, allowing the production of 3-dimensional cross sections of the limbs. It evaluates bone mass, muscle mass and fat mass and is also able to determine fatty infiltration, in particular its intramuscular (myosteatorosis) or subcutaneous redistribution (213,214). In addition, compared to axial computed tomography, PQCT has the advantage of being very low irradiating ( $< 0.5 \mu\text{Sv}$  per radius slice,  $< 1.5 \mu\text{Sv}$  per tibia/femur slice versus  $50 \mu\text{Sv}$  for CT), and have a better quantitative precision. Muscle density, as an indirect measure of muscle fat infiltration, with higher density values representing lower fat content, was also measured [11] . Participants were seated with their dominant leg positioned inside the PQCT gantry. An additional

algorithm was used to minimize movement artefact and determine intra muscular fat, muscle density, muscle and subcutaneous fat area [12].

### **Statistical considerations**

The statistics were carried out with the Stata v12 software. All tests were two-sided and a p-value < 5% was considered statistically significant. Data are described as frequency and percentage for qualitative variables and as mean +/- standard deviation or median and [interquartile range] for quantitative variables.

The analysis of the links between the quantitative criteria (fat, age, SPPB, handgrip, etc.) was carried out using the Pearson correlation coefficient (or Spearman if normality not checked graphically and by the Shapiro-Wilk test). Comparisons according to the presence of a metabolic syndrome were carried out using the chi2 test (or Fisher's exact test if applicable) for the qualitative variables and using the Student test (or Mann and Whitney if data not normally distributed) for quantitative variables.

## **Results**

### **Population characteristics**

Ninety-six patients out of the 123 planned were included between June 2015 and July 2017. There was a female predominance (77.8%), an age of  $45.0 \pm 12.8$  years and a BMI of  $43.8 \pm 6.1$  kg/m<sup>2</sup> (table 1). Metabolic syndrome (IDF/AHA/NHLBI 2009 criteria) was present in 63 patients (65.6%).



**Table 1. Population characteristics**

	<b>Total n=96</b>	<b>Without metabolic syndrome n= 33</b>	<b>With metabolic syndrome n= 63</b>
<b>Age, years</b>	45,0 ± 12,8	40,3 ± 13,2	47,5 ± 12,0 §
<b>Women, %</b>	77,8	66,7	82,5
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	43,8 ± 6,1	44,5 ± 6,1	43,4 ± 6,2
<b>Active smoking, %</b>	25	30,3	22,2
<b>Increased waist circumference *,%</b>	100	100	100
<b>Low HDL cholesterol *,%</b>	46,9	21,2	60,3
<b>Elevated triglycerides *,%</b>	44,8	0	68,3
<b>Elevated fasting blood sugar, %</b>	34,4	0	52,4
<b>Increased systolic blood pressure*, %</b>	66,7	48,5	76,2
<b>CRP level , mg/l</b>	12,2 ± 29,0	10,8 ± 15,6	12,9 ± 34,0
<b>Framingham score, %</b>	8,5 ± 9,8	5,0 ± 4,1	10,5 ± 11,4

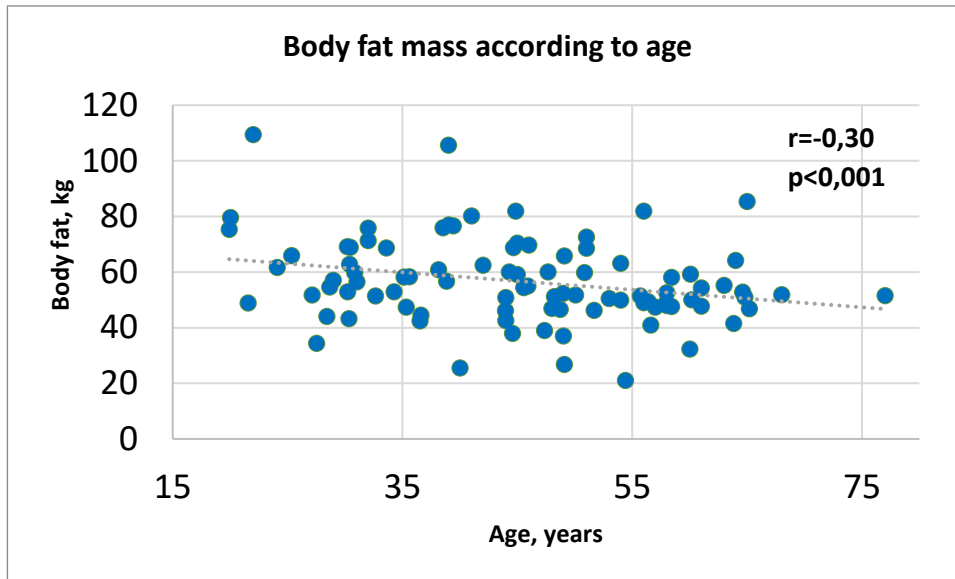
Values expressed as mean ± standard deviation

\* According to IDF/AHA/ NHLBI 2009 criteria

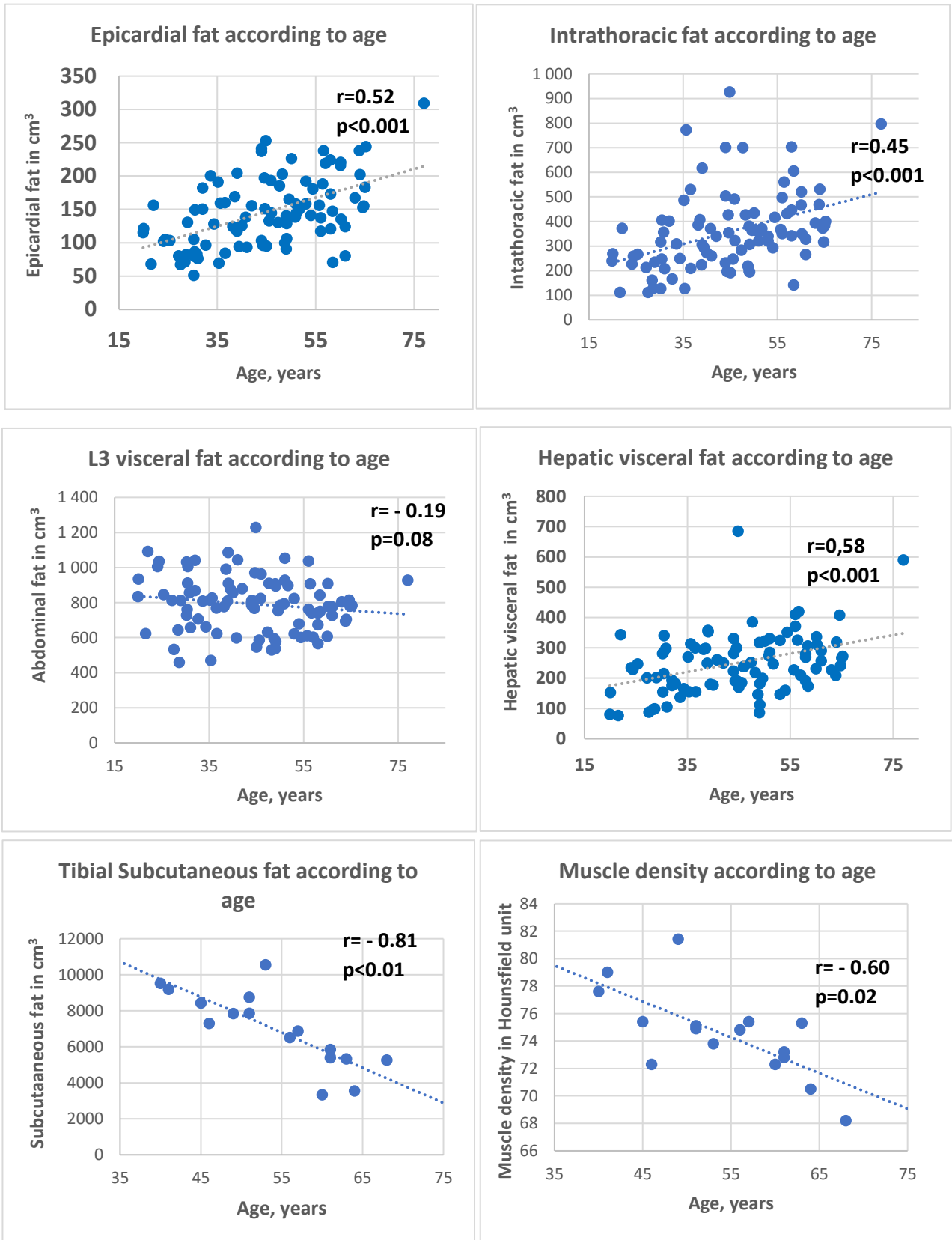
§ Significant difference between group with or without metabolic syndrome

### **Influence of age on the different fat locations**

Only 16 patients performed a PQCT. Although the patients' body fat was inversely correlated with age (Figure 1), on the contrary there was an increase in hepatic visceral fat ( $r=0.35$ ;  $p<0.001$ ), intrathoracic ( $r=0.45$ ;  $p<0.001$ ) and epicardial ( $r=0.52$ ;  $p<0.001$ ) with age (Figure 2). At the same time, tibial subcutaneous fat ( $r=-0.81$ ,  $p<0.01$ ) and tibial muscle density ( $r=-0.60$ ,  $p=0.02$ ) decreased with age. L3 visceral fat tended to decrease ( $r=-0.19$ ;  $p=0.08$ ). The calcium score was positively correlated with age ( $r=0.39$ ;  $p<0.001$ ). However, there was a strong dispersion, especially for advanced ages.

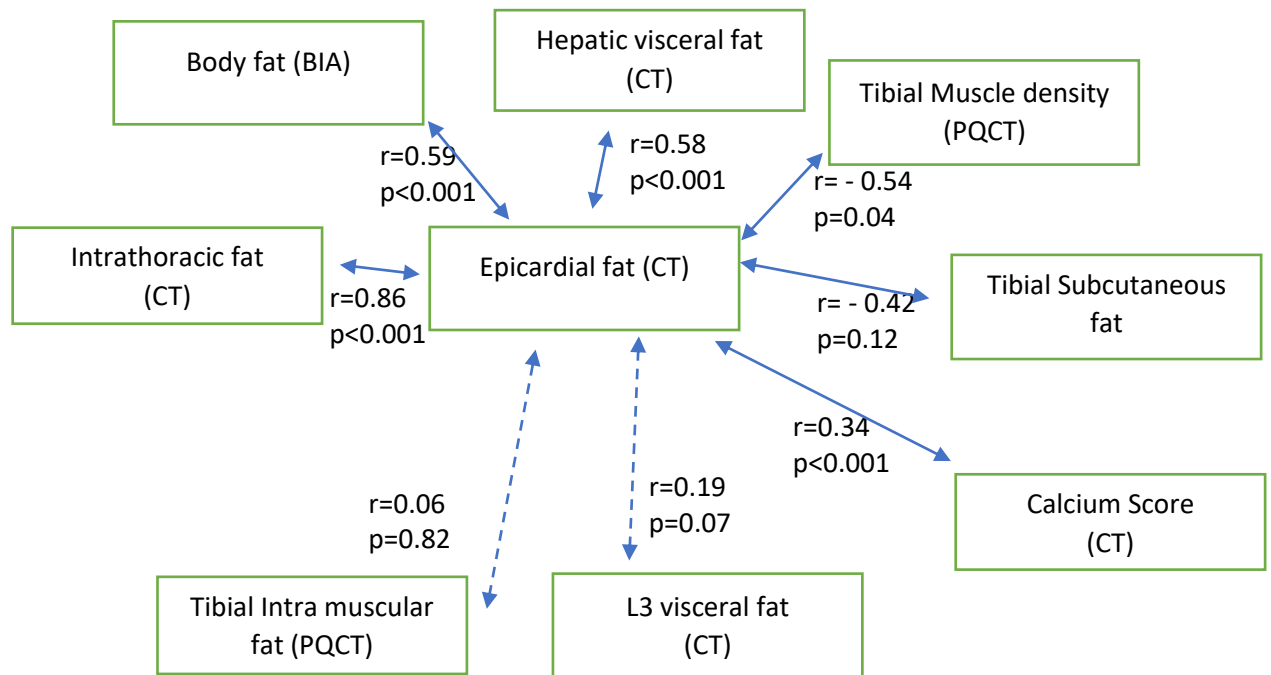


**Figure 1. Correlation between age and body fat measured by BIA**



**Figure 2. Correlation between age and the volumes (scanner) or surface area (PQCT) of the different fat locations**

Figure 3 shows the correlations between epicardial fat and the different fat locations assessed.



**Figure 3. Correlations between epicardial fat and the different fat locations assessed.**

BIA Bioelectrical Impedance Analysis, CT : Computed Tomography, PQCT : : Peripheral Quantitative Computed Tomography

### **Influence of the age of constitution of obesity**

Patients who became obese in adolescence had lower epicardial fat than those who gained weight in childhood (99 vs 142 cm<sup>3</sup>;  $p=0.0016$ ) or in adulthood (152 cm<sup>3</sup>;  $p=0.0001$ ) . A lower visceral fat was also observed for a constitution of obesity in adolescence versus in adulthood (217 vs 270 cm<sup>3</sup>;  $p=0.03$ ) but without significant difference with childhood (251;  $p= 0.15$ ). In multivariate analysis, and considering two age groups (<40 and > 40 years), there persisted a significant effect of the age of onset only in those over 40 years old with a higher epicardial fat mass in case of constitution of their obesity from childhood versus adolescence ( $p=0.049$ ).

### Correlation with cardio-metabolic risk

CT data were matched on age, sex and BMI, due to an uneven distribution between metabolic vs non-metabolic groups (Table 2). Epicardial fat, calcium score, intrathoracic fat, hepatic visceral fat and L3 visceral fat were not different between patients without and with metabolic syndrome.

**Table 2. Comparison of radiological markers according to the presence of a metabolic syndrome, after matching on age, sex and BMI**

	Without metabolic syndrome n= 31	With metabolic syndrome n= 27	p
Age, years	39,9 ± 12,2	39,0 ± 9,1	0,83
Women, %	67,7	66,7	0,93
BMI, kg/m <sup>2</sup>	43,8 ± 5,2	44,7 ± 7,4	0,78
Calcium score	11,7 ± 38,1	28,8 ± 79,2	0,84
Epicardial fat, cm <sup>3</sup> /m <sup>2</sup>	53,5 ± 18,7	50,1 ± 20,4	0,33
Intrathorac fat, cm <sup>3</sup> /m <sup>2</sup>	139 ± 65	143 ± 69	0,97
L3 visceral fat, cm <sup>3</sup> /m <sup>2</sup>	333 ± 54	334 ± 49	0,92
Hepatic visceral fat, cm <sup>3</sup> /m <sup>2</sup>	96,5 ± 44,4	102 ± 31	0,19

Values expressed as mean ± standard deviation

Only epicardial fat was correlated with the Framingham score ( $r=0.52$ ,  $p<0.001$ ). A calcium score  $> 100$ , found in 7 out of 93 patients, was associated with a higher Framingham score ( $25.5 \pm 25.2$  vs  $7.2 \pm 6.2$ ,  $p<0.001$ ). Waist circumference was correlated with L3 visceral fat ( $r=0.67$ ;  $p<0.001$ ) and hepatic visceral fat ( $r=0.49$ ;  $p<0.001$ ) but not with total fat mass, epicardial fat, intrathoracic, subcutaneous, intramuscular or calcium score. There were no correlations between glycemetic, lipid and inflammatory parameters (CRP, HOMA-IR, fasting blood glucose, triglycerides, HDL, LDL) or blood pressure and epicardial, intrathoracic, hepatic visceral, L3 visceral, tibial subcutaneous or tibial intramuscular fat. The presence of hepatic steatosis on CT (12.3% of patients) was associated with a higher HOMA-IR score ( $23.6$  vs  $6.4$ ;  $p=0.004$ ).

### **Association between fat mass and SAS**

The age of patients with SAS tended to be older SAS (AHI>10/h) was associated with increased epicardial ( $170 \pm 65$  vs  $133 \pm 48$ ,  $\text{cm}^3$ ,  $p=0.038$ ) and intrathoracic ( $496 \pm 242$  vs  $330 \pm 132$   $\text{cm}^3$ ,  $p=0.018$ ) fat mass, with a tendency for hepatic visceral fat ( $334 \pm 172$  vs  $236 \pm 80$   $\text{cm}^3$ ,  $p=0.059$ ). There was no difference in total fat mass, abdominal fat, hepatic visceral fat, subcutaneous fat or tibial muscle density regarding the SAS status.

### **Muscular and functional parameters**

Body lean mass (measured by BIA) was correlated with tibial muscle area ( $r=0.67$ ,  $p=0.01$ ). SPPB was not correlated with BMI, albumin, prealbumin, epicardial, intrathoracic, hepatic visceral, L3 visceral, tibial subcutaneous or tibial intramuscular fat. Handgrip was positively correlated with body lean mass index ( $r=0.30$ ;  $p=0.01$ ). There was no correlation with BMI, albumin, prealbumin, epicardial, intrathoracic, hepatic visceral, L3 visceral, tibial subcutaneous or tibial intramuscular fat.

### **Discussion**

We have therefore shown in a morbidly obese population major differences in the distribution of fat mass, for which age seems to play a major role. Thus, certain locations such as hepatic, epicardial, intrathoracic or tibial intramuscular visceral fat increase, while others such as L3 visceral fat or tibial subcutaneous fat decrease with age. The correlations between these different fats are globally weak and the waist circumference is insufficient to evaluate the thoracic and appendicular fat localizations. Epicardial fat and calcium score are the most predictive of cardiovascular risk. These ectopic locations are poor predictors of metabolic

syndrome or decline in muscle strength or physical performance in this population. Only epicardial and intrathoracic fat seem to be associated with SAS.

The amount of fat mass in percentage as in absolute value increases in adults from the fourth decade [13]. Beyond the total amount of fat mass, its distribution also evolves with a tendency to redistribution from the subcutaneous territory to the ectopic territories: from the classic abdominal visceral fat to intra-organ localizations such as hepatic, cardiac, pancreatic steatosis or skeletal muscle (or myosteatorsis)[14].

Several studies suggest the systemic nature of these ectopic fat deposits. Indeed, in middle-aged adults, the degree of hepatic steatosis is associated with lipid infiltration of the vertebral muscles on a CT scan centered on the 3rd lumbar vertebra [15]. The variation in epicardial fat thickness measured by ultrasound is correlated with the accumulation of intra-abdominal fat [16]. Hepatic and myocardial steatosis, measured by magnetic resonance spectroscopy, are correlated with the thickness of epicardial fat, independently of BMI [17].

Our study highlighted a particular interest of epicardial fat in the evaluation of the risk of cardiovascular events, due to its good correlation with the Framingham score, but also with SAS. Several studies have shown the relationship between epicardial fat (between the myocardium and the pericardium), and coronary artery disease (evaluated by calcium score) by a phenomenon of acceleration of atherosclerosis [18–20], especially in asymptomatic patients at intermediate risk [21]. This link between epicardial fat and calcium score could be linked to its paracrine properties such as the secretion of pro-inflammatory (IL-6, TNF) and pro-fibrotic (TGFB) factors, the release of free fatty acids or the increase in oxidative stress. [22].

In addition, epicardial fat increased with age in our patients from early adulthood, while the calcium score only increased after 40 years. This makes epicardial fat measurement a tool for

detecting early cardiovascular and metabolic risk. Thus, the progressive accumulation of ectopic fat such as the formation of the first atheroma plaques can occur from childhood, but the formation of calcifications of these plaques requires many years or even decades. [23]. The link between SAS and epicardial fat has already been shown by Lubrano et al in an obese population [24]. Thus, SAS seems to be associated with an increase in the proportion of faciotroncular fat mass compared to the lower limbs and in particular with an increase in epicardial fat.

In addition, the trend observed for less epicardial fat in patients who became obese in adolescence, compared to childhood or adulthood, raises many questions. Indeed, the absence of a linear relationship between the age of obesity and the amount of epicardial fat does not support a passive and progressive deposition. This underscores the importance of the timing of weight gain. This could correspond to a greater plasticity of the subcutaneous fatty mass in a period of rapid growth, limiting the deposits of ectopic fat.

In our population, the measurements of the different fatty localizations did not show any link with the metabolic risk and the functional impact. This differs from several studies that have shown a positive correlation between calcium score or intrathoracic fat and metabolic disorders (arterial hypertension, hyperglycemia, hypertriglyceridemia) [25,26]. The measurement of intra-abdominal fat measured on a section passing through L3 is representative of body fat composition [27]. Visceral abdominal fat have been associated with cardiometabolic risk [28]. These differences with our study may be related to several factors. On the one hand, most of these studies were carried out on a patient population of normal weight or overweight and not severely obese. On the other hand, our study suffers from a lack of power, particularly concerning peripheral locations. Only hepatic steatosis seemed to be associated with insulin resistance. This association, linked to inflammation and lipotoxicity, has already been described [29]. Hepatic steatosis has already been associated with calcified



coronary atherosclerosis, independently of abdominal visceral fat or BMI, but also with the risk of metabolic syndrome [28,30]. However, one can wonder about the sensitivity of CT detection of hepatic steatosis (10% of our population) compared to that of ultrasound or pathology, demonstrated in more than 50% of morbidly obese patients [31].

Functionally, the SPPB or the Handgrip were not correlated with fat mass or lean mass index. Indeed, the harmful effects of intramuscular lipid infiltration or myosteatorosis have previously been described in terms of loss of function, metabolic alteration and mortality [32–34]. However, myosteatorosis is not the only element influencing muscle strength, several parameters such as the distribution between type I and II fibers or the performance of neuromuscular junctions can also participate [35].

This study has several strengths. It is one of the few to study ectopic localizations of fat in a morbidly obese population. In addition, it is based on multiple exploration tools (BIA, PQCT, scanner) making it possible to draw up a broad panorama of adipose localizations. However, it suffers from a lack of power, particularly for the interpretation of PQCT data, which must be considered here as exploratory. Finally, the cross-sectional nature of the study does not allow us to conclude on the specific effect of aging. It would therefore be necessary to set up a longitudinal follow-up of a larger cohort.

## **Conclusion**

Our study showed a very heterogeneous fat distribution in a severely obese population with a redistribution observed with advancing age from subcutaneous sites to multiple ectopic sites. Epicardial fat seems to be both very age-related and related to cardiovascular risk and the presence of SAS in this population. This exploratory study would need to be continued in order to better study the metabolic and functional consequences associated with this fat redistribution in the aging obese population.

## References

- [1] Ansari S, Haboubi H, Haboubi N. Adult obesity complications: challenges and clinical impact. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2020;11:2042018820934955. <https://doi.org/10.1177/2042018820934955>.
- [2] En 2020, près d'un Français sur 2 obèse ou en surpoids. Cerin n.d. <https://www.cerin.org/breves-scientifiques/en-2020-pres-d-un-francais-sur-2-obese-ou-en-surpoids/> (accessed July 16, 2022).
- [3] Santos AL, Sinha S. Obesity and aging: Molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Ageing Res Rev* 2021;67:101268. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101268>.
- [4] Frank AP, de Souza Santos R, Palmer BF, Clegg DJ. Determinants of body fat distribution in humans may provide insight about obesity-related health risks. *J Lipid Res* 2019;60:1710–9. <https://doi.org/10.1194/jlr.R086975>.
- [5] Correa-de-Araujo R, Addison O, Miljkovic I, Goodpaster BH, Bergman BC, Clark RV, et al. Myosteatosis in the Context of Skeletal Muscle Function Deficit: An Interdisciplinary Workshop at the National Institute on Aging. *Front Physiol* 2020;11.
- [6] Iacobellis G. Aging Effects on Epicardial Adipose Tissue. *Front Aging* 2021;2.
- [7] Franco I, Reis R, Ferreira D, Xará S, Ferreira W, Bettencourt N, et al. The impact of neck and abdominal fat accumulation on the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Pulmonology* 2016;22:240–2. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2016.01.007>.
- [8] Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2008;118:1080–111. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189420>.
- [9] Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992;2:23–8.
- [10] Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>.
- [11] Cawthon PM, Fox KM, Gandra ShrivanthiR, Delmonico MJ, Chiou C-F, Anthony MS, et al. Do muscle mass, muscle density, strength and physical function similarly influence risk of hospitalization in older adults? *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1411–9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02366.x>.
- [12] Blew RM, Lee VR, Farr JN, Schiferl DJ, Going SB. Standardizing evaluation of pQCT image quality in the presence of subject movement: qualitative versus quantitative assessment. *Calcif Tissue Int* 2014;94:202–11. <https://doi.org/10.1007/s00223-013-9803-x>.

- [13] Cohn SH, Vartsky D, Yasumura S, Sawitsky A, Zanzi I, Vaswani A, et al. Compartmental body composition based on total-body nitrogen, potassium, and calcium. *Am J Physiol* 1980;239:E524-530. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1980.239.6.E524>.
- [14] Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev* 2009;8:339–48. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2009.06.001>.
- [15] Nachit M, Lanthier N, Rodriguez J, Neyrinck AM, Cani PD, Bindels LB, et al. A dynamic association between myosteatosis and liver stiffness: Results from a prospective interventional study in obese patients. *JHEP Rep* 2021;3:100323. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100323>.
- [16] Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Is Related to Anthropometric and Clinical Parameters of Metabolic Syndrome: A New Indicator of Cardiovascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5163–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030698>.
- [17] Malavazos AE, Di Leo G, Secchi F, Lupo EN, Dogliotti G, Coman C, et al. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol* 2010;105:1831–5. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.01.368>.
- [18] Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kälsch H, Bauer M, Kara K, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1388–95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.062>.
- [19] Yerramasu A, Dey D, Venuraju S, Anand DV, Atwal S, Corder R, et al. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012;220:223–30. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.041>.
- [20] Gaborit B, Sengenès C, Ancel P, Jacquier A, Dutour A. Role of Epicardial Adipose Tissue in Health and Disease: A Matter of Fat? *Compr Physiol* 2017;7:1051–82. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160034>.
- [21] Nakanishi R, Rajani R, Cheng VY, Gransar H, Nakazato R, Shmilovich H, et al. Increase in epicardial fat volume is associated with greater coronary artery calcification progression in subjects at intermediate risk by coronary calcium score: a serial study using non-contrast cardiac CT. *Atherosclerosis* 2011;218:363–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.093>.
- [22] Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2022;1–14. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9>.
- [23] McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, Blaha MJ, Post WS, Kronmal RA, et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1643–53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.035>.

- [24] Lubrano C, Saponara M, Barbaro G, Specchia P, Addressi E, Costantini D, et al. Relationships between body fat distribution, epicardial fat and obstructive sleep apnea in obese patients with and without metabolic syndrome. *PloS One* 2012;7:e47059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047059>.
- [25] Cao H-L, Chen X-B, Lu J-G, Hou Z-H, Tang X, Gao Y, et al. Metabolic syndrome and coronary artery calcification: a community-based natural population study. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:4618–23.
- [26] Thanassoulis G, Massaro JM, Hoffmann U, Mahabadi AA, Vasan RS, O'Donnell CJ, et al. Prevalence, distribution, and risk factor correlates of high pericardial and intrathoracic fat depots in the Framingham heart study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:559–66. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.110.956706>.
- [27] Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge M-P, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2004;97:2333–8. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00744.2004>.
- [28] Liu J, Musani SK, Bidulescu A, Carr JJ, Wilson JG, Taylor HA, et al. Fatty liver, abdominal adipose tissue and atherosclerotic calcification in African Americans: the Jackson Heart Study. *Atherosclerosis* 2012;224:521–5. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.042>.
- [29] Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol* 2017;960:277–304. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_12).
- [30] Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009;13:9–19.
- [31] Bedossa P, Tordjman J, Aron-Wisnewsky J, Poitou C, Oppert J-M, Torcivia A, et al. Systematic review of bariatric surgery liver biopsies clarifies the natural history of liver disease in patients with severe obesity. *Gut* 2017;66:1688–96. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312238>.
- [32] Visser M, Venrooij LMW van, Vulperhorst L, Vos R de, Wisselink W, Leeuwen PAM van, et al. Sarcopenic obesity is associated with adverse clinical outcome after cardiac surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:511–8. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.12.001>.
- [33] Mendias C, Roche S, Davis M, Lynch E, Bedi A. Patients with chronic myosteatosis have a reduction in muscle fiber force production and disrupted myofibril architecture (1163.18). *FASEB J* 2014;28:1163.18.
- [34] Miljkovic I, Zmuda JM. Epidemiology of Myosteatosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:260–4. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328337d826>.
- [35] Clark BC, Mahato NK, Nakazawa M, Law TD, Thomas JS. The power of the mind: the cortex as a critical determinant of muscle strength/weakness. *J Neurophysiol* 2014;112:3219–26. <https://doi.org/10.1152/jn.00386.2014>.

## Etude DOULEUR ET OBESITE

Article Soumis à l'European Journal of Pain en mai 2022 en cours de révision (IF 3,65)

*Enhanced pain sensitivity in obese patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome is partially reverted by treatment: an exploratory study*

Clément Lahaye, Magalie Miolanne, Nicolas Farigon, Bruno Pereira, Claude Dubray, Patricia Beudin, Annick Greil, Yves Boirie

L'étude s'intéresse à une problématique très fréquente en population atteinte d'obésité, la douleur chronique et la difficulté à la soulager. La fréquence des douleurs dans cette population est suspectée d'avoir une origine multifactorielle (état thymique, faible niveau d'activité physique...) et s'accompagne de lourdes conséquences sur la qualité de vie. L'accumulation de graisse ectopique peut concerner également la langue et les espaces parapharyngés expliquant en partie la fréquence des SAOS dans cette population. Hors certaines études ont montré un lien entre SAOS ou perturbation du sommeil et seuils de sensibilité à la douleur.

L'objectif de l'étude était donc d'évaluer dans une population obèse, l'association entre SAOS et seuil de sensibilité à la douleur.

Pour cela, nous avons étudié 85 sujets obèses (IMC moyen  $42 \pm 7.2$ ) d'âge moyen ( $40 \pm 13.2$  ans) indemnes de douleur chronique. Seize patients étaient atteints de SAOS modéré (index apnée hypopnée, IAH entre 10 et 29) et 11 d'une forme sévère (IAH  $\geq 30$ ). Les seuils de sensibilité à la douleur étaient mesurés en stimulation mécanique (appareil de Von Frey électronique) et électrique (PainMatcher®).

Les sujets apnéiques, en particulier sévères, se caractérisent par un seuil de sensibilité à la douleur diminué en modalité mécanique ( $177 \pm 120$  vs  $328 \pm 136$  g,  $p < 0.01$ ) et électrique ( $7.4 \pm 6.4$  vs  $12.9 \pm 6.7$ ;  $p = 0.03$ ) par rapport à la population sans SAOS. Par ailleurs, le traitement des apnées par un appareillage nocturne en pression positive continue (CPAP) permet à 1 mois d'obtenir une réascension des seuils douloureux en stimulation mécanique ( $298 \pm 69$  vs  $259 \pm 68$  g,  $p < 0.05$ ), mais pas en électrique ( $11.5 \pm 3.0$  vs  $12.4 \pm 3.8$ ,  $p = 0.50$ ).

Cette étude confirme donc que les sujets obèses présentant un SAOS présentent une sensibilité augmentée à la douleur, ce qui augmente le risque de douleurs chroniques et complexifie leur prise en charge. En prévention secondaire, un dépistage efficace du SAOS dans cette population et la prise en charge par CPAP permettrait de limiter les douleurs et d'améliorer la qualité de vie. En prévention primaire, la lutte contre l'obésité à l'âge adulte via notamment une alimentation équilibrée et une activité physique régulière, permet d'éviter la constitution de comorbidités comme le SAOS.

# **Enhanced pain sensitivity in obese patients with Obstructive Sleep Apnea is partially reverted by treatment: an exploratory study**

**Running title:** Pain perception in patients with obesity and sleep apnea

Clément Lahaye<sup>1,2</sup>, Magalie Miolanne<sup>3</sup>, Nicolas Farigon<sup>3</sup>, Bruno Pereira<sup>4</sup>, Claude Dubray<sup>5</sup>, Patricia Beudin<sup>6</sup>, Annick Greil<sup>7</sup>, Yves Boirie<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> CHU Clermont-Ferrand, Service de gériatrie, F-63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>2</sup> Université Clermont Auvergne, INRAE, Unité de Nutrition Humaine, CRNH Auvergne, F-63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>3</sup> CHU Clermont-Ferrand, Service de nutrition clinique, CSO CALORIS, F-63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>4</sup> CHU Clermont-Ferrand, Délégation Recherche Clinique et Innovation, F-63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>5</sup> CHU Clermont-Ferrand, Centre de Pharmacologie Clinique, INSERM CIC 501, F-63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>6</sup> CHU Clermont-Ferrand, Service d'exploration fonctionnelle du système nerveux, F-63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>7</sup> CHU Clermont-Ferrand, Service de pneumologie, F-63000 Clermont-Ferrand, France

**Institution: University Hospital (CHU) of Clermont-Ferrand, France**

## **Significance**

Severe obstructive sleep apnea in patients with obesity is accompanied by a lower pain perception threshold.

In these patients, continuous positive airway pressure therapy may help prevent or reduce chronic pain.

Screening and management of OSA in the obese population may be a tool to prevent the pain-related alteration of quality of life.

## **Abstract**

**Background** Obesity is frequently associated with Obstructive Sleep Apnea (OSA) and chronic pain. OSA as well as continuous positive airway pressure (CPAP) treatment may modulate the pain perception threshold (PT) in patients with obesity.

**Methods** In this prospective, longitudinal study, all patients admitted for obesity assessment were screened for OSA by nocturnal polygraphy (SOMNOcheck<sup>®</sup>, IAH  $\geq$  10) and performed mechanical (Von Frey electronic device) and electrical (PainMatcher<sup>®</sup>) pain tests. Those with severe OSA were retested for PT one month after initiation of CPAP therapy. Newly diagnosed patients with severe OSA (hypopnea apnea index  $\geq$  30) have been offered to start CPAP treatment.

**Results:** Among 85 patients, there were 27 OSA patients, aged between  $40 \pm 13.2$  years with a BMI of  $42 \pm 7.2$  kg/m<sup>2</sup>. Severe OSA patients showed a lower PT than non-OSA patients during mechanical ( $177 \pm 120$  vs  $328 \pm 136$  g,  $p < 0.01$ ) and electrical methods ( $7.4 \pm 6.4$  vs  $12.9 \pm 6.7$ ;  $p = 0.03$ ). An increased PT was observed one month after CPAP treatment during mechanical pain testing ( $298 \pm 69$  vs  $259 \pm 68$  g,  $p < 0.05$ ), but not during electrical pain testing ( $11.5 \pm 3.0$  vs  $12.4 \pm 3.8$ ,  $p = 0.50$ ).

**Conclusion:** In patients with obesity, the presence of an OSA is associated with a decreased PT, whereas implantation of a CPAP device tends to normalize pain perception. Sleep apnea screening and management is a major quality of life issue for patients with obesity.

**Keywords:** pain, obesity, Sleep Apnea, continuous positive airway pressure



## Introduction

Obesity affects over 650 million people worldwide (WHO, 2016) and is associated with a higher incidence of chronic pain compared to the population with a normal body mass index (BMI) (Stone and Broderick, 2012). Mechanical weight constraints (Zheng and Chen, 2015), combined with a fragile psychological context in patients with obesity, make the management of these pains particularly difficult.

The impact of sleep disorders on pain perception thresholds (PT) has been little explored. In healthy volunteers, it has been shown that deep slow sleep rebound following sleep deprivation is responsible for a significant increase in mechanical pain thresholds (Onen et al., 2001). Obstructive sleep apnea syndrome (OSA), defined as at least 10 apnea and hypopnea events per hour of sleep (apnea-hypopnea index or AHI  $\geq 10$ ) (International Classification of Sleep Disorders, 1990), induces major disturbances in stages and cycles of sleep. In obesity, fatty infiltration of the tongue and parapharyngeal spaces increases the risk of airway collapsibility (Lin et al. 2020). OSA is also associated with advancing age (Peppard et al., 2013), OSA is accompanied by cardiovascular mortality and impaired quality of life, including asthenia and disabling daytime sleepiness. Young adults with OSA have greater odds of moderate/severe pain (Athar et al., 2020). OSA has also been associated with altered responsiveness to opioids (Cosowicz et al., 2018).

Continuous positive airway pressure (CPAP) is the gold standard for OSA. Although not necessarily accompanied by an improvement in cardiovascular prognosis (Yu et al., 2017), using a CPAP device is accompanied by a clear improvement in quality of life (Kuhn et al., 2017). This effect could in part be mediated by an elevation of the PT, as has been shown in the elderly (Onen et al., 2010).

This work is based on two hypotheses: 1) OSA may generate pain perception disorders in a population with obesity, and 2) improvements in sleep afforded by CPAP treatment may

"restore" the PT. We, therefore, studied the link between the presence of OSA and PT, and the effects of CPAP therapy on PT in patients with obesity.

## **Material and methods**

### **Study design**

This prospective, monocentric, longitudinal, controlled study was conducted at the University Hospital of Clermont-Ferrand between February 2010 and February 2017. The University Hospital of Clermont-Ferrand was the promoter of this study and provided funding for an internal tender (AOI 2008 Debouit-Miolanne). Each patient completed an information and consent form. The protocol was approved by the local institutional review board (Comité de Protection des Personnes Sud-Est VI).

This trial involved patients with obesity ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) of both sexes over the age of 18 under the care of the nutrition and pulmonology departments, and who had undergone sleep recording for OSA. Patients with central sleep apnea, acute or chronic pain, neuromuscular pathology, chronic analgesic treatment, benzodiazepine, tricyclic or  $\beta$ -blocking therapy, alcohol or illegal drug abuse or dependence (DSM-IV, diagnostic and statistical manual of mental disorders), or those who were not affiliated to the Social Security system were not included. Patients unable to take part due to their involvement in another study, those who received over 4,500 euros/year due to their participation in clinical trials, pregnant or breastfeeding women, and individuals subject to a protection measure or deprivation of rights safeguards, were also excluded.

### **Study progression**

As part of their care, patients with obesity who were hospitalized in the nutrition and pulmonology departments completed a nocturnal polygraphy (measurement of peripheral

oxygen saturation, nasal flow, thoracic and abdominal movements, SOMNOcheck<sup>®</sup> effort, WEINMANN, Hamburg, Germany) to confirm or disprove the presence of OSA. Two groups of patients were created: one group without sleep apnea ( $\text{AHI} < 10$ ) and one group with apnea ( $\text{AHI} \geq 10$ ). The latter group included patients with moderate apnea ( $\text{AHI}$  between 10 and 29) and severe apnea ( $\text{AHI} \geq 30$ ).

All patients were subjected to mechanical and electrical pain tests in the week following the polygraphy. Severe OSA ( $\text{AHI} > 30$ ) was an indication for treatment with CPAP and, once they had given consent, patients with severe OSA were admitted to the pulmonology department to have the CPAP device implanted. Patients were then subjected to mechanical and electrical pain tests on the second day after CPAP treatment had begun. One month after beginning CPAP therapy, patients underwent another ambulatory nocturnal polygraphy as well as further mechanical and electrical pain tests.

Two methods for measuring the PT were studied: mechanical and electrical. Mechanical PT was determined through the pressure generated by a Von Frey electronic device (BIOSEB Ltd. - France). Constantly increasing pressure was applied to the skin using a plastic cone attached to a strain gauge to instantly measure the point pressure exerted and determine the PT. Mechanical PT was determined using the average value of 3 successive measurements taken on the inside of the forearm (on the non-dominant side). This method has already shown good intraobserver and interobserver reliability (Tena et al., 2012).

Electrical stimulation tests were performed using PainMatcher<sup>®</sup> (Cefar Medical, Lund, Sweden). This device, with built-in electrodes, was grasped between the thumb and forefinger of the left hand. The device generated single-phase pulses of 15 mA and 10 Hz. The intensity increased with the duration of monophasic pulses in increments of 4 microseconds (99 steps, up to 396 microseconds). When they reached their PT, patients let go of the electrodes to interrupt the current, thereby establishing a value between 0 and 99 (Lundi

et al., 2005). Electrical PT was determined using the average value of 3 successive measurements with this device.

All these tests were performed on subjects who were comfortably seated in an examination chair in a semi-recumbent position and in a quiet environment. From a baseline level that caused no particular sensation, the mechanical or electrical stimulus was increased at a constant rate of progression. PT, defined as the lowest stimulation intensity that the subject perceived as painful, was used when analysing the primary and secondary endpoints (Tena et al., 2012).

### **Biochemical analyses**

The International Diabetes Federation 2005 components of metabolic syndrome were used as follows: 1) abdominal obesity, defined as a waist circumference greater than 94 cm in men or greater than 80 cm in women; 2) fasting plasma glucose greater than 100 mg/dL, or high blood glucose treated with medication; 3) serum triglycerides greater than 150 mg/dL, or high triglycerides treated with medication; 4) serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) less than 0.40 mg/dL in men and less than 0.50 mg/dL in women or low HDL-C treated with medication; 5) blood pressure higher than 130/85 mmHg, or high blood pressure treated with medication (Alberti et al., 2005).

### **Evaluation criteria**

The primary outcome of the study was an inter-group comparison of PT in patients with obesity, with or without OSA, in response to electrical or mechanical nociceptive stimuli. The intra-group comparison of the same PT in patients with obesity and severe OSA before and after CPAP therapy was the secondary criterion.

## Statistical analyses

Calculation of the number of patients required was based on the prior experience of the functional nervous system exploration department in measuring pain thresholds by electrical (PainMatcher®) or mechanical (Von Frey electronics) nociceptive stimulation. We took into account the criteria that offer the greatest variability of measurements, i.e. those obtained using the Von Frey electronic device (average values in a population of healthy volunteers =  $135 \pm 40$ ). A pain threshold difference of 20% (i.e. 27) was considered clinically significant. The sample size estimate was 105 (35 and 70 in each group) for a two-sided type I error of 5%, a 90% statistical power, and an unbalanced ratio of 1:2 (OSA: Without OSA). Due to recruitment difficulties, inclusions were closed after 8 years with 85 patients (27 OSA and 58 non OSA), which corresponds to a statistical power of 80%.

The continuous variables were described according to their statistical distribution by mean  $\pm$  standard deviation or median deviation [interquartile range]. Normality was studied using the Shapiro-Wilk test. Comparisons between groups (primary comparison: non-apneic patients vs. patients with OSA, followed by secondary comparison: non-apneic patients vs. patients with severe OSA vs. patients with moderate OSA) considered the following statistical tests: (i) for quantitative variables: the ANOVA (analysis of variance) test, or the Kruskal-Wallis test (KW) when assumptions for the ANOVA test were not met ((1) normality and (2) homoscedasticity studied by the Bartlett test), and (ii) for categorical parameters: Chi-squared test or Fisher's exact test for comparisons. When appropriate (omnibus p-value less than 0.05 for comparisons between non-apneic patients, patients with severe OSA and patients with moderate OSA), post hoc tests for multiple comparisons were conducted in order to take into account the correction of the type I error: Tukey-Kramer post the ANOVA test, and Dunn after the KW test for quantitative variables, and Marascuilo post a Chi2 test procedure.

Multivariable analysis was conducted using a multiple linear regression model. The covariates were selected based on the results of univariate analysis and their clinical relevance: age, sex, BMI, and tobacco consumption. The normal distribution of residuals was studied using the Shapiro-Wilk test. The results were expressed using effect-sizes and 95% confidence intervals and were interpreted according to effect-size bounds recommended by Cohen (Cohen, 1988): small (ES: 0.2), medium (ES: 0.5), and large (ES: 0.8, “grossly perceptible and therefore large”).

Finally, paired comparisons were analysed using the Stuart-Maxwell paired test for categorical data, and paired Student or Wilcoxon tests for quantitative variables. All statistical analyses were performed using Stata software (version 13, StataCorp, College Station US). The type I error was two-sided at 5%.

## **Results**

Most of the 1,455 patients hospitalized between 2010 and 2017 had exclusion criteria such as chronic pain or interfering treatments (Fig. 1). Although only 6% of patients were included, the demographic characteristics of the 91 patients included were comparable in terms of age, BMI, and sex to all patients with obesity admitted to the nutrition department over that period. Six patients were excluded secondarily, and 85 were included in the analysis, including 27 patients who had been diagnosed as apneic ( $AHI \geq 10$ ). Only 11 patients with severe OSA ( $AHI > 30$ ) who agreed to undergo CPAP could be analysed.

The clinic-biological characteristics of the patients are shown in Table 1. Most of our patients had grade 3 obesity (90%) and metabolic syndrome (66%). Apneic patients were older ( $45.7 \pm 12.3$  vs.  $37.5 \pm 12.9$ ,  $p < 0.01$ ) and had a lower female predominance (78 vs. 52%,  $p = 0.02$ ) compared to the non-apneic patients. The Epworth score (threshold at 10/24) was

in no way discriminatory toward our population in terms of screening of apneic subjects. Cumulative time spent with Peripheral blood oxygen saturation below 90% (CT90) was higher among apneic patients  $19.44 \pm 23.7$  vs  $3.9 \pm 6.3$ ,  $p < 0.001$ ).

There was a significant negative correlation between AHI and mechanical PT ( $r = -0.239$ ,  $p = 0.03$ , Spearman) but not with electrical PT ( $r = -0.01$ ,  $p = 0.96$ , Spearman). The two modalities of PT were correlated ( $r = 0.5618$ ,  $p < 0.001$ , Spearman). To take into account possible confounders, a multivariable analysis was performed to adjust PT for age, gender, BMI, and smoking status. As CT90 was not correlated with either electrical ( $r = -0.047$ ,  $p = 0.69$ , Spearman) or mechanical PT ( $r = -0.007$ ,  $p = 0.95$ , Spearman), it was not included in the model. With respect to inter-group analyses, apneic patients had a lower PT according to the mechanical method (ES = -0.46 [-0.85; -0.08],  $t = 2.40$ ,  $p = 0.019$ ) but not the electrical method (ES = -0.30 [-0.68; 0.09],  $t = 1.54$ ,  $p = 0.12$ ) in multivariable analysis adjusted for age, gender, BMI and smoking status (Fig. 2). In addition, severe apneic subjects had a significantly lower PT than non-apneic patients when using the mechanical method (ES = -0.85 [-0.93; -0.16],  $t = 2.82$ ,  $p < 0.01$ ) and electrical (ES = -0.42 [-0.80; -0.04],  $t = 2.19$ ,  $p = 0.03$ ) stimulations (Fig. 3). On the other hand, there was no significant difference in SD between the two severity levels of OSA regardless of the method tested.

Regarding the intragroup analysis of the 11 patients who were treated with CPAP, only 7 patients had performed the pain tests at 1 month. An increase in PT was observed following CPAP therapy according to the mechanical method ( $298 \pm 69$  vs  $259 \pm 68$  g,  $t = 2.50$ ,  $p < 0.05$ ) but not with electric stimulation ( $11.5 \pm 3.0$  vs  $12.4 \pm 3.8$ ,  $t = 0.72$ ,  $p = 0.50$ ) (Figure 4).

## Discussion

The present study suggests that obesity and severe OSA are associated with a decrease in the pain perception threshold and that CPAP therapy could enhance PT in severe OSA.

### *Factors Influencing Pain Perception and Adjustment*

Many factors that may influence the frequency of chronic pain have been identified in the literature. High BMI has been associated with an increased frequency of pain whether overall pain (Stone and Broderick.(214), 2012), lower back pain (Heuch et al., 2013), or headaches (Bigal et al., 2007)(215), even once adjustments have been made for age, sex, and smoking (Stone and Broderick.(214), 2012). Beyond BMI, an increasing percentage of body fat has previously been associated with a decrease in pressure pain threshold (Tashani et al., 2017). However, these differences may be affected by the test site and by the thickness of the subcutaneous fat (waist vs thenar eminence). Here we chose a rather classical site on the internal face of the forearm, which is only moderately affected by the increase in subcutaneous fat.

Percentage of fat mass and central distribution (increased waist circumference) have been associated with back, knee, and foot pain intensity and disability (Hussain 2017, Waruna 2021). The link between inflammation, the local production of cytokines, which sensitize nociceptors, and inflammatory pain is well established and explains the analgesic efficacy of anti-inflammatory treatments (Guillot et al., 2012). Adipose tissue release numerous mediators, named adipokines, with both paracrine and systemic actions. In patients with obesity and visceral fat accumulation, the inflammatory ones (resistin, leptin, chemerin, and visfatin-1) tend to be overexpressed, while others with anti-inflammatory effects are reduced (adiponectin and omentin), leading to low-grade systemic inflammation (Azamar-Llamas 2017). Epidemiologically, an inverse relationship between the pain score (pain component of



SF36) and the nutritional quality score (Healthy Eating Index 2010) has been reported. This effect seems particularly mediated by foods with anti-inflammatory effects (rich in omega 3) (Emery et al., 2017). However, the effect on pain of low-level systemic inflammation in chronic diseases such as obesity or cancer remains controversial (Paulsen et al., 2017). Thus, the only marker of inflammation measured in our population, the C Reactive Protein level, was not higher in cases of OSA or even severe OSA, while the percentage of body fat was higher than in non-apneics.

Chronic pain is particularly common with age, affecting almost 50% of the population over 65, and particularly correlates with functional impairment (Patel et al., 2013). This frequency seems to relate to inflammation and dysregulated cytokine production (Cruz-Almeida et al., 2015). Conversely, some experimental studies show an increase in pain thresholds with age, particularly in the lower limbs (Riley et al., 2014). Differences in pain sensitivity and response to analgesics have been found between men and women in relation to genetic, hormonal, and psycho-social factors (Bartley et al., 2013). Although experimentally nicotine may have antalgic properties, epidemiological studies show on the contrary a connection between smoking and painful, chronic pathologies (Shi et al., 2010).

Chronic pain is a classic symptom in diabetes that takes several years to develop as a result of peripheral neurological involvement. In addition, there appears to be hypersensitivity to nociceptive stimuli as early as the insulin resistance stage (Zhai et al, 2016, Iftikhar et al., 2015).

Depression is associated with an increased incidence of chronic pain, particularly lower back pain (Lopez-Lopez et al., 2017) and headaches (Lampi et al., 2016). Similarly, sedentariness compared to low to moderate physical activity is associated with increased pain frequency, possibly due to the positive effects of physical activity on psychological well-being (Krøll et al., 2017, Naugle et al., 2017)(216,217). Research involving pairs of twins has

highlighted the importance of genetics in many painful pathologies beyond mood state and environmental factors (Dario et al., 2016). Some genetic or environmental factors seem able to influence the frequency of both chronic pain and depression (Pineiro et al., 2015).

The pathophysiology of these statistical associations is often too uncertain to establish causal links. To compensate for the uneven distribution of some of these factors in our different groups, an age adjustment for sex, BMI, and smoking was performed. However, the study's design did not allow for the collection of the data needed to take into account genetic or dietary factors, physical activity, or thymic state.

#### *Pathophysiological hypotheses linking pain and OSA*

Sleep disturbance has been previously linked to pain hypersensitivity. Thus, a night of poor sleep quality or difficulty falling asleep has been associated with worsening pain symptoms (Alsaadi 2014). Reciprocally, some authors suggest that pain disturbs sleep continuity/quality and poor sleep further exacerbates pain, generating a vicious circle (Alsaadi 2014, Smith 2004). Although the underlying mechanisms connecting sleep disturbance and pain hypersensitivity are unclear, some brain areas have been suggested to modulate both sleep stages and pain. Thus, the raphe nuclei are involved in the descending pain control system and the ascending reticular activating system, which is also responsible for the transition between sleep and wakefulness (Lu.2006).

Some of the previously mentioned factors explain both the reduced pain thresholds in the population with particularly severe apnea and the effectiveness of CPAP treatment on pain perception thresholds. Severe OSA has been implicated in a reduction in functional abilities (Ben Saad et al., 2015), which may itself promote a sedentary lifestyle, combined with fatigue

relating to poor quality of sleep. OSA treatment improves sleep quality (Cruz et al., 2012), daytime sleepiness (Giles et al., 2006) and overall levels of physical activity (Jean et al., 2017). Depression contributes to the quality of life in OSA patients (Stelmach-Mardas et al., 2016, Lee et al., 2016)(218,219). CPAP therapy appears to reduce symptoms of anxiety and depression (Gupta et al., 2016) as well as the quality of life (Kuhn et al., 2017)(220), particularly in severely apneic patients (Batool-Anwar et al., 2016)(221). However, it remains difficult to establish whether pain perception benefits from mood improvement, or whether it is a contributing factor. In addition, improvement in depression scores could also, at least in part, be mediated by the attention offered by health care teams to an often isolated and frail population (Newton et al., 2017). Finally, treatment with CPAP has been associated with a lasting improvement in insulin resistance (Iftikhar et al., 2015, Martínez-Cerón et al., 2016). However, this improvement is still contested (Zhu et al., 2017).

#### *Other considerations*

In our study, the effect of OSA on PT, which is observed with the mechanical method, has only been significantly demonstrated with electrical stimulation in severely apneic populations. Tashani et al. have also reported that obese individuals were more sensitive than non-obese individuals to pressure pain but not to thermal pain (Tashani et al., 2017). The different nervous pathways used by the two stimulations can explain this discrepancy. On the one hand, mechanical or thermal stimulations directly implicate peripheral nociceptive endings. On the other hand, electrical stimulations are not a physiological pain stimulus and activate various types of nerve fibre in a more undifferentiated way (Balogun, 1986, Reddy et al., 2012). Moreover, this difference may be explained by the low statistical power that resulted from the small number of patients who showed greater PT variability with the electrical method.

The link between OSA and hypertension, diabetes, and metabolic syndrome potentiates cardiovascular risk (Heinzer et al., 2015). The presence of a metabolic syndrome in 2/3 of our patients is thus consistent with the main data found in the literature. However, our small numbers of patients do not allow us to establish an overrepresentation of metabolic syndrome in apneic patients as compared to controls.

The Epworth score assesses the degree of daytime sleepiness and has been used as an OSA test for many years. However, in a population with grade III obesity, this score seems to be a very poor predictor of AHI during sleep recording (Dixon et al., 2007). The presence of obesity hypoventilation syndrome or depression is a common factor influencing the level of daytime sleepiness, regardless of the presence of OSA. In our study, the Epworth score proved to be a very poor screening tool, highlighting the importance of routine sleep recording in a population with obesity.

### **Strengths, limitations, and perspectives**

Our study was based on a properly phenotyped population with obesity. The evaluation of pain perception thresholds was carried out using two different methods with validated tools and performed by a single trained operator.

This study has several limitations. First, the estimated sample size was not reached. However, our results are based on a small size population, particularly in intervention groups, and should be considered as an exploratory investigation. Thus, our findings need to be further confirmed by larger studies in the future. Second, the level of physical activity, as a possible confounding factor, should have been assessed and reassessed one month after CPAP treatment. Third, the selected exclusion criteria have ruled out certain populations with obesity, particularly populations with painful, chronic conditions. This subpopulation may have specific PT and it would be interesting to study the impact of CPAP therapy on the

consumption of analgesics. Finally, the reduction in the pain perception threshold related to SAOS might modify eating behaviours (eating balance, compulsive eating, etc.). Thus, sleep disorders associated with OSA may be an underestimated factor in eating disturbance that could be the subject of more targeted studies in the future.

## **Conclusion**

In patients with obesity, the presence of OSA is associated with a decreased PT, particularly using mechanical stimuli and in severe OSA. This might therefore contribute to the frequency of chronic pain phenomena in this population. CPAP therapy tends to limit this discrepancy. More than ever, screening and management of OSA is therefore a major challenge in terms of quality of life for patients with obesity.

## **Acknowledgements**

We would like to thank Sylvie Eschali er from the Clinical Investigation Center (CIC) of Clermont-Ferrand for carrying out the pain assessments, and the volunteers for their participation.

We also thank the University Hospital of Clermont-Ferrand as the promoter and funder of this study (AOI 2008 Debouit-Miolanne).

## **References**

Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet* 2005;366:1059–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8).

Athar W, Card ME, Charokopos A, Akg un KM, DeRycke EC, Haskell SG, et al. Obstructive Sleep Apnea and Pain Intensity in Young Adults. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:1273–8. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201910-750OC>.

- Balogun JA. Pain complaint and muscle soreness associated with high-voltage electrical stimulation: effect of ramp time. *Percept Mot Skills* 1986;62:799–810. <https://doi.org/10.2466/pms.1986.62.3.799>.
- Batool-Anwar S, Goodwin JL, Kushida CA, Walsh JA, Simon RD, Nichols DA, et al. Impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on quality of life in patients with obstructive sleep apnea (OSA). *J Sleep Res* 2016;25:731–8. <https://doi.org/10.1111/jsr.12430>.
- Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *BJA Br J Anaesth* 2013;111:52–8. <https://doi.org/10.1093/bja/aet127>.
- Ben Saad H, Ben Hassen I, Ghannouchi I, Latiri I, Rouatbi S, Escourrou P, et al. 6-Min walk-test data in severe obstructive-sleep-apnea-hypopnea-syndrome (OSAHS) under continuous-positive-airway-pressure (CPAP) treatment. *Respir Med* 2015;109:642–55. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.03.001>.
- Bigal ME, Tsang A, Loder E, Serrano D, Reed ML, Lipton RB. Body mass index and episodic headaches: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;167:1964–70. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.18.1964>.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd ed.). Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780203771587>
- Cozowicz C, Chung F, Doufas AG, Nagappa M, Memtsoudis SG. Opioids for Acute Pain Management in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review. *Anesth Analg*. 2018 Oct;127(4):988–1001. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003549>.
- Cruz IAC, Drummond M, Winck JC. Obstructive sleep apnea symptoms beyond sleepiness and snoring: effects of nasal APAP therapy. *Sleep Breath Schlaf Atm* 2012;16:361–6. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0502-4>.
- Cruz-Almeida Y, Aguirre M, Sorenson HL, Tighe P, Wallet SM, Riley JL. Age Differences in Cytokine Expression Under Conditions of Health Using Experimental Pain Models. *Exp Gerontol* 2015;72:150–6. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.09.017>.
- Dario AB, Ferreira ML, Refshauge K, Sánchez-Romera JF, Luque-Suarez A, Hopper JL, et al. Are obesity and body fat distribution associated with low back pain in women? A population-based study of 1128 Spanish twins. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc* 2016;25:1188–95. <https://doi.org/10.1007/s00586-015-4055-2>.
- Dixon JB, Dixon ME, Anderson ML, Schachter L, O'brien PE. Daytime sleepiness in the obese: not as simple as obstructive sleep apnea. *Obes Silver Spring Md* 2007;15:2504–11. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.297>.
- Emery CF, Olson KL, Bodine A, Lee V, Habash DL. Dietary intake mediates the relationship of body fat to pain. *PAIN* 2017;158:273–7. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000754>.
- Feise RJ. Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Med Res Methodol* 2002;2:8. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-2-8>.
- Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001106. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001106.pub2>.
- Guillot X, Semerano L, Decker P, Falgarone G, Boissier M-C. Pain and immunity. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2012;79:228–36. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.10.008>.

Heuch I, Heuch I, Hagen K, Zwart J-A. Body mass index as a risk factor for developing chronic low back pain: a follow-up in the Nord-Trøndelag Health Study. *Spine* 2013;38:133–9. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3182647af2>.

Kuhn E, Schwarz EI, Bratton DJ, Rossi VA, Kohler M. Effects of CPAP and Mandibular Advancement Devices on Health-Related Quality of Life in OSA: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2017;151:786–94. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.020>.

Gupta MA, Simpson FC, Lyons DCA. The effect of treating obstructive sleep apnea with positive airway pressure on depression and other subjective symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2016;28:55–68. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.07.002>.

Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310–8. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0).

Iftikhar IH, Hoyos CM, Phillips CL, Magalang UJ. Meta-analyses of the Association of Sleep Apnea with Insulin Resistance, and the Effects of CPAP on HOMA-IR, Adiponectin, and Visceral Adipose Fat. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* 2015;11:475–85. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4610>.

Jean RE, Duttuluri M, Gibson CD, Mir S, Fuhrmann K, Eden E, et al. Improvement in Physical Activity in Persons With Obstructive Sleep Apnea Treated With Continuous Positive Airway Pressure. *J Phys Act Health* 2017;14:176–82. <https://doi.org/10.1123/jpah.2016-0289>.

Krøll LS, Hammarlund CS, Westergaard ML, Nielsen T, Sloth LB, Jensen RH, et al. Level of physical activity, well-being, stress and self-rated health in persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. *J Headache Pain* 2017;18:46. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0753-y>.

Lampl C, Thomas H, Tassorelli C, Katsarava Z, Laínez JM, Lantéri-Minet M, et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. *J Headache Pain* 2016;17:59. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0649-2>.

Lee W, Lee S-A, Ryu HU, Chung Y-S, Kim WS. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: Relationship with daytime sleepiness, sleep quality, depression, and apnea severity. *Chron Respir Dis* 2016;13:33–9. <https://doi.org/10.1177/1479972315606312>.

Lopez-Lopez D, Vilar-Fernandez JM, Calvo-Lobo C, Losa-Iglesias ME, Rodriguez-Sanz D, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R. Evaluation of Depression in Subacute Low Back Pain: A Case Control Study. *Pain Physician* 2017;20:E499–505.

Lund I, Lundeberg T, Kowalski J, Sandberg L, Budh CN, Svensson E. Evaluation of variations in sensory and pain threshold assessments by electrocutaneous stimulation. *Physiother Theory Pract* 2005;21:81–92.

Martínez-Cerón E, Barquiel B, Bezos A-M, Casitas R, Galera R, García-Benito C, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Glycemic Control in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes. A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:476–85. <https://doi.org/10.1164/rccm.201510-1942OC>.

Naugle KM, Ohlman T, Naugle KE, Riley ZA, Keith NR. Physical activity behavior predicts endogenous pain modulation in older adults. *Pain* 2017;158:383–90. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000769>.

Newton S, Braithwaite D, Akinyemiju TF. Socio-economic status over the life course and obesity: Systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2017;12:e0177151. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177151>.

Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res* 2001;10:35–42. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2001.00240.x>.

Onen S-H, Onen F, Albrand G, Decullier E, Chapuis F, Dubray C. Pain tolerance and obstructive sleep apnea in the elderly. *J Am Med Dir Assoc* 2010;11:612–6. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2010.04.003>.

Patel KV, Guralnik JM, Dansie EJ, Turk DC. Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain* 2013;154:2649–57. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.029>.

Paulsen Ø, Laird B, Aass N, Lea T, Fayers P, Kaasa S, et al. The relationship between pro-inflammatory cytokines and pain, appetite and fatigue in patients with advanced cancer. *PloS One* 2017;12:e0177620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177620>.

Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006–14. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>.

Pinheiro MB, Ferreira ML, Refshauge K, Colodro-Conde L, Carrillo E, Hopper JL, et al. Genetics and the environment affect the relationship between depression and low back pain: a co-twin control study of Spanish twins. *Pain* 2015;156:496–503. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460330.56256.25>.

Reddy KS kumar, Naidu MUR, Rani PU, Rao TRK. Human experimental pain models: A review of standardized methods in drug development. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci* 2012;17:587–95.

Riley JL, Cruz-Almeida Y, Glover TL, King CD, Goodin BR, Sibille KT, et al. Age and race effects on pain sensitivity and modulation among middle-aged and older adults. *J Pain Off J Am Pain Soc* 2014;15:272–82. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.10.015>.

Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. Smoking and pain: pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiology* 2010;113:977–92. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ebdaf9>.

Stelmach-Mardas M, Mardas M, Iqbal K, Tower RJ, Boeing H, Piorunek T. Quality of life, depression and dietary intake in Obstructive Sleep Apnea patients. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:111. <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0516-5>.

Stone AA, Broderick JE. Obesity and pain are associated in the United States. *Obes Silver Spring Md* 2012;20:1491–5. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.397>.

Tashani OA, Astita R, Sharp D, Johnson MI. Body mass index and distribution of body fat can influence sensory detection and pain sensitivity. *European Journal of Pain*. 2017;21(7):1186–96. <https://doi.org/10.1002/ejp.1019>

Tena B, Escobar B, Arguis MJ, Cantero C, Rios J, Gomar C. Reproducibility of Electronic Von Frey and Von Frey monofilaments testing. *Clin J Pain* 2012;28:318–23. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31822f0092>.

World Health Organ, Obesity and overweight. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>



Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, et al. Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2017;318:156–66. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7967>.

Zhai X, Sun C, Rong P, Li S, McCabe MF, Wang X, et al. A Correlative Relationship Between Chronic Pain and Insulin Resistance in Zucker Fatty Rats: Role of Downregulation of Insulin Receptors. *J Pain Off J Am Pain Soc* 2016;17:404–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.003>.

Zheng H, Chen C. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open* 2015;5:e007568. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007568>.

Zhu B, Ma C, Chaiard J, Shi C. Effect of continuous positive airway pressure on glucose metabolism in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath Schlaf Atm* 2017. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1554-x>.

## Tables and figures

**Table 1. Clinico-biological characteristics of patients at baseline**

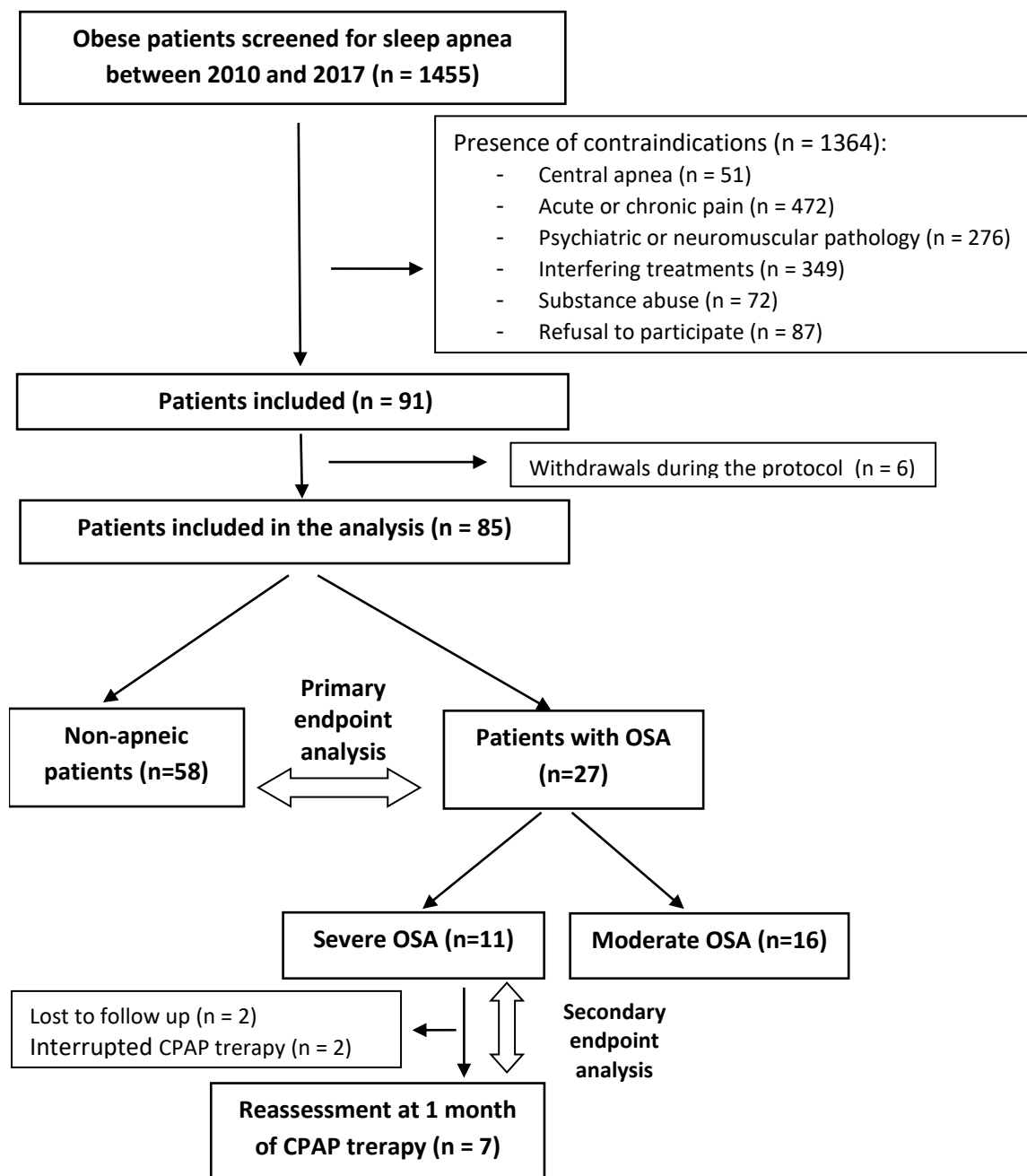
	<b>Total</b> n=85	<b>Without OSA</b> n=58	<b>OSA</b> n=27	<b>P value</b> §	<b>Moderate OSA</b> n=16	<b>Severe OSA</b> n=11
<b>Age, years</b>	40.1 ± 13.2	37.5 ± 12.9	45.7 ± 12.3	< 0.001 <sup>1</sup>	44.7 ± 13.3	47.3 ± 11.0
<b>Women, %</b>	69	78	52	0.02 <sup>3</sup>	69	27
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	42.0 ± 7.2	41.1 ± 7.5	43.9 ± 6.3	0.08 <sup>1</sup>	43.1 ± 5.6	45.1 ± 7.4
<b>Smoking, %</b>	24	22	26	0.72 <sup>3</sup>	25	27
<b>Metabolic syndrome*, %</b>	66	66	67	0.80 <sup>3</sup>	63	73
<b>Increased waist size, %</b>	100	100	100		100	100
<b>High blood pressure, %</b>	72	69	78	0.40 <sup>3</sup>	75	82
<b>Hypertriglyceridemia, %</b>	35	36	33	0.80 <sup>3</sup>	19	55
<b>Decreased HDL, %</b>	64	67	56	0.30 <sup>3</sup>	56	55
<b>Fasting hyperglycaemia, %</b>	26	21	37	0.11 <sup>3</sup>	44	27
<b>Score de Framingham</b>	7.4 ± 7.5	7.1 ± 7.3	8.0 ± 7.9	0.60 <sup>3</sup>	9.2 ± 7.5	6.3 ± 8.7
<b>CRP, mg/L</b>	6.3 ± 5.5	6.7 ± 5.9	5.4 ± 3.5	0.43 <sup>2</sup>	6.2 ± 4.7	4.8 ± 3.1
<b>Epworth score, /24</b>	7.9 ± 4.0	8.3 ± 4.2	6.9 ± 3.0	0.16 <sup>1</sup>	9.1 ± 4.3	8.9 ± 6.7
<b>AHI</b>	11.5 ± 20.1	1.8 ± 2.0	32.5 ± 24.9	<0.001 <sup>2</sup>	15.4 ± 4.1	57.5 ± 20.9
<b>CT90</b>	8.5 ± 15.6	1 [0-4]	6 [3-29]	<0.001 <sup>2</sup>	5 [2-23]	11 [5-41]

<sup>1</sup> Student or Welch test, <sup>2</sup> Mann Whitney, <sup>3</sup> Chi<sup>2</sup>

\* International Diabetes Federation 2005 criteria, § p value OSA vs. without OSA

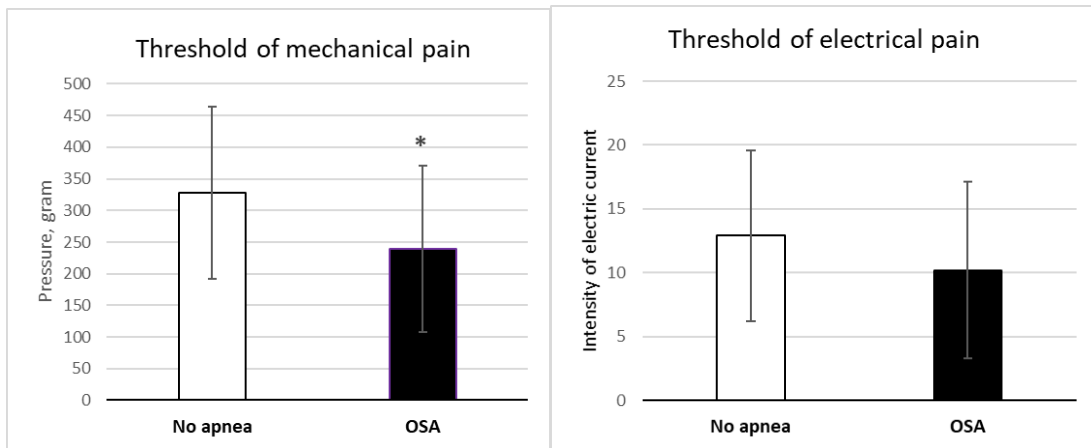
Values expressed as means ± standard deviation

AHI: apnea-hypopnea index, CT90 Cumulative time spent with Peripheral blood oxygen saturation below 90%, OSA : Obstructive sleep apnea syndrome



**Figure 1. Flow diagram of patients participating in the study and major analyses performed**

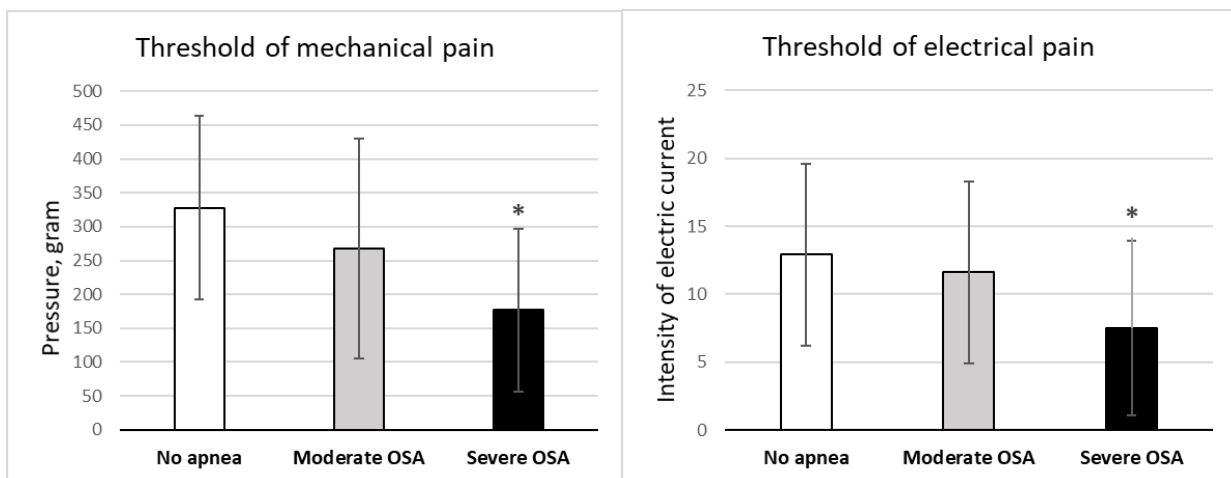
OSA: obstructive sleep apnea syndrome



**Figure 2. Comparison of pain perception thresholds for patients without apnea and patients with OSA, tested using mechanical and electrical methods.**

Values adjusted for age, sex, BMI and smoking status

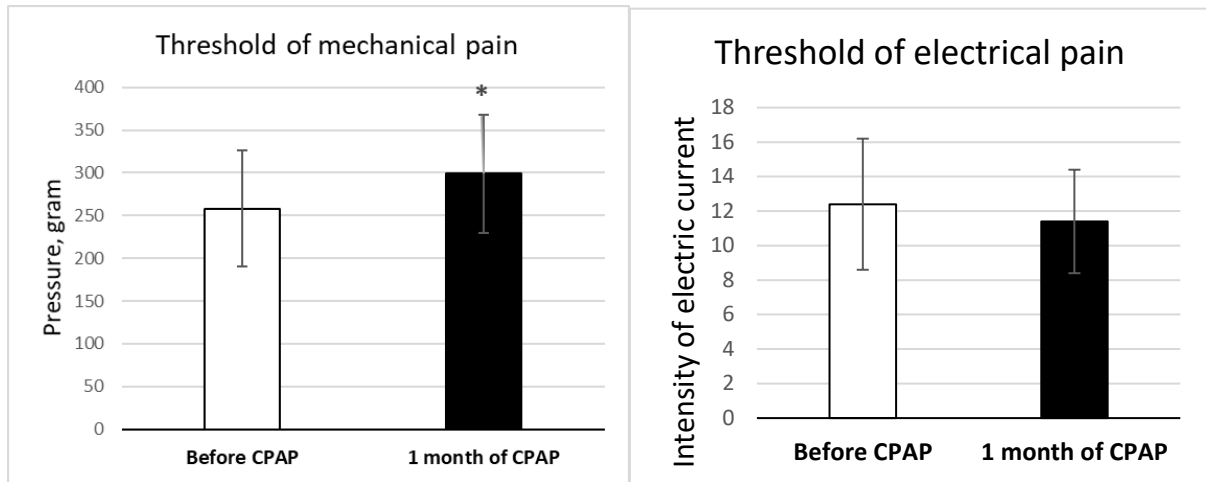
\*  $p < 0.05$



**Figure 3. Comparison of pain perception thresholds for patients without apnea, moderately apneic patients and severely apneic patients, using mechanical and electrical methods.**

Values adjusted for age, sex, BMI and smoking status

\*  $p < 0.05$  between the groups no apnea and severe OSA



**Figure 4. Comparison of pain perception thresholds before and after CPAP treatment, using mechanical and electrical methods**

Values adjusted for age, sex, BMI and smoking status

\*  $p < 0.05$

## Etude MEPHISTO

Article publié en mai 2021 dans *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* (IF 3,99)

*Does iron overload in metabolic syndrome affect macrophage profile? A case control study*

Clément Lahaye, Cécile Gladine, Bruno Pereira, Juliette Berger, Giulia Chinetti-Gbaguidi, Fabrice Lainé, Andrzej Mazur, Marc Ruivard

L'étude concerne la localisation hépatique de la graisse ectopique. Près du tiers de la population en surpoids ou obèse est concernée par un syndrome métabolique, se traduisant par un risque cardiovasculaire accru et un syndrome inflammatoire de bas grade. Un homme sur 5 atteints de syndrome métabolique présente également une surcharge en fer modérée sans autre cause identifiée, définissant ainsi l'hépatosidérose dysmétabolique (HSD). Cette surcharge, dépistée par une ferritinémie augmentée et attestée par une IRM hépatique, reste encore mal expliquée mais intervient toujours sur un foie stéatosique. Les conséquences pathologiques de l'HSD étaient également incertaines et son traitement par saignée non standardisé. Par ailleurs, la lignée mono macrophagique intervient à la fois dans le risque cardiovasculaire, l'inflammation et le métabolisme du fer.

L'objectif de l'étude était de caractériser le phénotype des monocytes et les capacités de polarisation des macrophages de population atteintes d'HSD.

Nous avons pour cela comparé 20 sujets sans syndrome métabolique, 20 sujets métaboliques sans surcharge en fer et 20 avec HSD par rapport à leur phénotype monocyttaire (déterminé par cytométrie en flux), et à leur capacité de différenciation macrophage vers un profil immuno-modulateur M2 sous l'effet d'une exposition à l'IL4 (expression de 38 gènes par Real Time Polymerase Chain Reaction , RT-PCR).

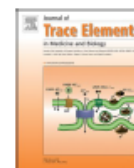
Nous n'avons pas montré de différence notable au niveau du phénotype monocytaire. De plus, les patients atteints d'HSD présentent un défaut de polarisation macrophagique en profil M2 (concernant 4 des 5 gènes caractéristiques de polarisation M2 étudiés *MRC1*, *F13A1*, *ABCA1*, *TGM2* mais pas *FABP4*), plus marqué que chez les patients métaboliques sans surcharge en fer. Cela s'associait à une inflammation systémique tendant à être plus importante chez ces patients (CRP  $2,47 \pm 3,08$  mg/l pour les HSD vs  $1,89 \pm 1,02$  en cas de syndrome métabolique vs  $0,74 \pm 0,48$  chez les sujets sains). Enfin, il était observé une augmentation d'expression de nombreux gènes impliqués dans la régulation du métabolisme du fer au niveau macrophagique : *SCL11A2* (un transporteur du fer libre, +76 %,  $p = 0.04$ ), *SOD1* (une enzyme anti oxydante, +27 %,  $p = 0.02$ ), et *TFRC* (un récepteur de la transferrine, +59 %,  $p = 0.003$ ).

La lignée mono-macrophagique montre dans cette population une grande capacité d'adaptation à cet environnement surchargé en fer sans toutefois présenter de profil cytokinique franchement inflammatoire. Cette étude rappelle les conséquences métaboliques et inflammatoires fréquemment associées à la stéatose hépatique, la surcharge en fer constituant plutôt un marqueur de gravité du syndrome métabolique. Associé à d'autres études ayant montré l'absence de bénéfice à des saignées systématiques, ce travail a permis de confirmer l'intérêt d'une prise en charge du mode de vie axée sur la nutrition et l'activité physique pour réduire le surrisque cardio-métabolique de ces patients.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Trace Elements in Medicine and Biology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jtemb](http://www.elsevier.com/locate/jtemb)

Molecular biology

## Does iron overload in metabolic syndrome affect macrophage profile? A case control study

Clément Lahaye<sup>a,\*</sup>, Cécile Gladine<sup>b,1</sup>, Bruno Pereira<sup>c</sup>, Juliette Berger<sup>d</sup>, Giulia Chinetti-Gbaguidi<sup>e</sup>, Fabrice Lainé<sup>f</sup>, Andrzej Mazur<sup>g</sup>, Marc Ruivard<sup>h</sup><sup>a</sup> Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Service de Médecine interne Hôpital Estaing, INRAE, UNH, Unité de Nutrition Humaine, CRNH Auvergne, F-63000 Clermont-Ferrand, France<sup>b</sup> Université Clermont Auvergne, INRAE, UNH, Unité de Nutrition Humaine, CRNH Auvergne, F-63000 Clermont-Ferrand, France<sup>c</sup> Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Unité de biostatistiques, F-63000 Clermont-Ferrand, France<sup>d</sup> Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Estaing, F-63000 Clermont-Ferrand, France<sup>e</sup> Université Côte d'Azur, CHU, Inserm, C3M, 06000 Nice, France<sup>f</sup> INSERM CIC 1414, and Liver Unit, CHU Rennes, 35000 Rennes, France<sup>g</sup> Université Clermont Auvergne, INRAE, UNH, Unité de Nutrition Humaine, CRNH Auvergne, F-63000 Clermont-Ferrand, France<sup>h</sup> Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Service de Médecine interne Hôpital Estaing, F-63000 Clermont-Ferrand, France

## ARTICLE INFO

**Keywords:**  
Dysmetabolic iron overload syndrome  
Metabolic syndrome  
Macrophage polarization  
Inflammation  
Ferritin

## ABSTRACT

**Aims:** Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS) is common but the clinical relevance of iron overload is not understood. Macrophages are central cells in iron homeostasis and inflammation. We hypothesized that iron overload in DIOS could affect the phenotype of monocytes and impair macrophage gene expression.

**Methods:** This study compared 20 subjects with DIOS to 20 subjects with metabolic syndrome (MetS) without iron overload, and 20 healthy controls. Monocytes were phenotyped by Fluorescence-Activated Cell Sorting (FACS) and differentiated into anti-inflammatory M2 macrophages in the presence of IL-4. The expression of 38 genes related to inflammation, iron metabolism and M2 phenotype was assessed by real-time PCR.

**Results:** FACS showed no difference between monocytes across the three groups. The macrophagic response to IL-4-driven differentiation was altered in four of the five genes of M2 phenotype (*MRC1*, *F13A1*, *ABCA1*, *TGM2* but not *FABP4*), in DIOS vs MetS and controls demonstrating an impaired M2 polarization. The expression profile of inflammatory genes was not different in DIOS vs MetS. Several genes of iron metabolism presented a higher expression in DIOS vs MetS: *SCL11A2* (a free iron transporter, +76 %,  $p = 0.04$ ), *SOD1* (an antioxidant enzyme, +27 %,  $p = 0.02$ ), and *TFR1* (the receptor 1 of transferrin, +59 %,  $p = 0.003$ ).

**Conclusions:** In DIOS, macrophage polarization toward the M2 alternative phenotype is impaired but not associated with a pro-inflammatory profile. The up regulation of transferrin receptor 1 (TFR1) in DIOS macrophages suggests an adaptive role that may limit iron toxicity in DIOS.

## 1. Introduction

Insulin resistance-associated hepatic iron overload, referred as

dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS) [1,2] affects up to 20 % of patients with metabolic syndrome (MetS) and iron could participate to the risk of cardiovascular diseases of patients with MetS. MetS promotes

**Abbreviations:** BMI, body mass index; DIOS, dysmetabolic iron overload syndrome; DMT, divalent metal transporter; FPN, ferroportin; GAPDH, glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase; HOMA-IR, homeostatic model assessment of insulin resistance; LDH, lactate dehydrogenase; MetS, metabolic syndrome; MR, mannose receptor; MRI, magnetic resonance imaging; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; PBMC, peripheral blood mononuclear cells; PPARγ, peroxisome proliferator-activated receptor gamma; ROS, reactive oxygen species; usCRP, ultra-sensitive C-reactive protein; RM, resting macrophages; TLDA, TaqMan low-density array.

\* Corresponding author at: CHU Clermont-Ferrand, Hôpital Estaing, Department of Internal Medicine, 1 Rue Lucie Aubrac, 63100 Clermont-Ferrand, France.

**E-mail addresses:** [clahaye@chu-clermontferrand.fr](mailto:clahaye@chu-clermontferrand.fr) (C. Lahaye), [cecile.gladine@inra.fr](mailto:cecile.gladine@inra.fr) (C. Gladine), [bpereira@chu-clermontferrand.fr](mailto:bpereira@chu-clermontferrand.fr) (B. Pereira), [jberger@chu-clermontferrand.fr](mailto:jberger@chu-clermontferrand.fr) (J. Berger), [chinetti.g@chu-nice.fr](mailto:chinetti.g@chu-nice.fr) (G. Chinetti-Gbaguidi), [fabrice.laine@chu-rennes.fr](mailto:fabrice.laine@chu-rennes.fr) (F. Lainé), [andre.mazur@inra.fr](mailto:andre.mazur@inra.fr) (A. Mazur), [mruivard@chu-clermontferrand.fr](mailto:mruivard@chu-clermontferrand.fr) (M. Ruivard).

<sup>1</sup> Co first authors.

<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126786>

Received 10 August 2020; Received in revised form 28 April 2021; Accepted 10 May 2021

Available online 15 May 2021

0946-672X/© 2021 Elsevier GmbH. All rights reserved.

atherosclerosis [3] and NASH [4] through low-grade inflammation; but it is not clear that iron overload in DIOS may enhance this inflammation. In MetS, the infiltration of macrophages in expanding adipose tissue and liver tissue is linked to low-grade inflammation and insulin resistance [5, 6].

Monocytes, macrophages and hepatocytes are involved in iron recycling and tissue redistribution [7]. The mesenchymal localisation of iron overload in DIOS suggests the potential involvement of monocytes-macrophages in its pathophysiology.

Monocytes and macrophages produce various inflammatory mediators and growth factors in response to the microenvironment. Macrophages exhibit a broad spectrum of polarization from the classical M1 phenotype, characterized by inflammatory, bactericidal, and pro-thrombotic properties, to the alternative macrophages M2, which specialise in immunomodulation and tissue repair [8]. M1 and M2 macrophages have been observed in various tissues including adipose tissue [9], liver tissue [10] or atherosclerotic plaques [11,12]. The ability of macrophages to switch from the M1 to M2 phenotype may drive the resolution of inflammation and limit chronic inflammation [13].

Alternatively activated macrophages have an increased capacity for heme uptake, non-heme iron release into tissues via ferroportin, and the production of anti-inflammatory mediators via heme oxygenase-dependent heme catabolism [14,15]. Macrophage iron overload triggers inflammation via the production of reactive oxygen species (ROS) and influences macrophage polarization. In humans, *ex vivo* monocyte-differentiated macrophages, raised intracellular iron [16] or iron loading [17] lead to an inflammatory phenotype.

We hypothesized that iron overload in DIOS could affect the phenotype of monocytes and macrophages, and impair macrophage polarization towards the M2 phenotype, which could participate to the potential clinical toxicity of iron in DIOS. The aim of this study was to compare the gene expression profile of M2 polarized macrophages in DIOS patients with those of patients with MetS without iron overload, and healthy volunteers.

## 2. Methods

### 2.1. Subjects

The prospective study included three groups of 20 subjects. DIOS participants had hyperferritinemia (450–1500 ng/mL); hepatic iron content >50  $\mu\text{mol/g}$  as measured by MRI [18]; and at least one criterion of MetS [19]. MetS subjects fulfilled the definition of MetS [23] and had normal serum ferritin levels. The control group (healthy volunteers) had normal serum ferritin and routine laboratory parameter levels and a BMI < 25  $\text{kg/m}^2$ . The exclusion criteria were: under 18 year-olds, pregnancy, alcohol (World Health Organization standards) or tobacco consumption, use of anti-diabetic medication, prior therapeutic phlebotomy, type 1 hereditary hemochromatosis, hemolysis (elevated LDH and reticulocytes and low haptoglobin), elevated blood concentrations of liver enzymes (transaminases >2 times the normal values), or acute inflammatory syndrome [C-reactive protein (CRP) >15 mg/L]. Subjects were matched by age ( $\pm 5$  years), gender, BMI ( $\pm 5 \text{ kg/m}^2$ ) and waist circumference ( $\pm 5$  cm) for DIOS and MetS groups.

The control and MetS subjects were recruited from a cohort of volunteers in biomedical research managed by the Clermont-Ferrand Clinical Investigation Centre (CIC). Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as revised in 1983 and received approval from the institution's human research committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Est VI, N°AU 1100). The study was sponsored by the CHU of Clermont-Ferrand and registered in a public trial registry (NCT 02,066,012).

All subjects were seen once by a medical doctor and underwent fasting peripheral blood sampling (50 mL). Blood samples were used to

perform routine laboratory analyses, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, tumour necrosis factor (TNF), IL-6 and hepcidin plasma determination by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), phenotyping of monocytes by fluorescence activated cell sorting (FACS), and isolation and differentiation of monocytes into RM or M2 macrophages.

### 2.2. Phenotypic characterisation of peripheral blood mononuclear cells (PBMC)

Phenotyping of PBMC was performed using a BD FACS Canto II cytometer equipped with Diva 7.0 software (BD Biosciences, Le Pont de Claix, France) for a multiparametric study. Labelling was carried out on whole blood, as previously described [20]. Two samples were analysed for each subject. The first sample served as a negative control, to compensate for CD14 and CD45 autofluorescence. The second sample contained cell and CD14 APC-H7 (APC-cyanine 7), V450 CD16, MR PE-CyTM 5 (Phycoerythrin cyanine 5), and CD163-PE (Phycoerythrin) antibodies. Lymphocytes were used as a negative control for mannose receptor (MR, coded by *MRC1*) and CD163 staining. To limit the overlap of emission spectra of fluorochromes, a compensation matrix was automatically calculated using capture beads with Compbeads type antibody (BD Biosciences).

Analysis of monocyte subpopulations was performed by successive windowing: by size (forward scatter) and granularity (side scatter), then in terms of CD45 (pan leukocyte marker) and graininess, and in terms of CD14 and CD16. Monocytes were selected based on their light scatters as well as CD14 and CD16 expression, and divided into sub-populations. Populations P6 (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>) and P3 (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>low</sup>) were previously reported [21,22] as classical monocytes, P4 (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>) as intermediate monocytes, and P5 (CD14<sup>-</sup>CD16<sup>++</sup>) as non-classical monocytes. Expression of CD163 and MR, two cell surface markers of monocyte/macrophage lineage, was then analysed for each of these subpopulations. CD163 is a scavenger receptor for the hemoglobin-haptoglobin complex, and MR is involved in both the innate and adaptive immune systems as well as in the clearance of circulating glycoproteins [23].

### 2.3. Macrophage culture *in vitro*

Monocytes were isolated from whole ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) blood using Ficoll gradient centrifugation (GE Healthcare, Velizy-Villacoublay, France) within 2 h of collection. Monocytes were then placed in Corning® Primaria™ 24-well plastic culture dishes (BD Falcon™, Dominique Dutscher, Brumath, France) and incubated (37 °C, 5% CO<sub>2</sub>) in serum-free Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 medium (Life Technologies, Illkirch, France). Differentiation of monocytes into resting (RM) or M2 macrophages was performed as previously described [24]. IL-4, a commonly used potent inducer of the macrophage alternative phenotype [25], was used to induce M2 polarization. After 7 days of culture, monocyte-derived macrophages (RM or M2) were recovered in Trizol (Life Technologies) for RNA extraction.

### 2.4. Macrophage RNA extraction and reverse transcription

Total RNAs were extracted from RM and M2 macrophages by Trizol (Life Technologies) in line with the manufacturer's instructions. Concentration of RNA was measured using the ND-100 Nanodrop (ThermoScientific, Wilmington, USA), and sample integrity was verified using the 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, USA). Samples with an RNA integrity number (RIN) greater than 6.5 were used for further analysis. After treatment with DNase (RNase-free DNase I Kit, Fermentas, Fisher Scientific, France), a reverse transcription of RNA into complementary DNA (cDNA) was performed using a High Capacity cDNA Reverse Transcription kit (Life Technologies) in line with the manufacturer's instructions. The obtained cDNA were stored until use at



-20 °C.

### 2.5. Gene expression in macrophages

Pre-amplified cDNA samples were amplified using the Made-to-Order Low Density Array System, TLDA (TaqMan Low Density Array, ThermoFisher Scientific, Paisley, Scotland) in line with the manufacturer's instructions. The analyses were performed on the Applied Biosystems 7900 HT system. TLDA was designed to screen for changes in the expression of 48 marker genes relating to monocytes, M2 macrophage polarization (MRC1, F13A1, FABP4, ABCA1, and TGM2), cytokines, chemokines, iron metabolism, transcription factors, lipid metabolism, oxidative stress markers and housekeeping genes (Table 1). Each sample was run in duplicate, and the results analysed using RQ Manager software (Applied Biosystems). Due to insufficient expression or excessive variability among cell donors, CCL18, CX3CR1, CXCL10, CXCL9, INFG, IL6, PPIB, SLC46A1, TNF, and CYBB were excluded from the analysis.

The relative expression of each gene was normalized to the expression level of the housekeeping gene GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) and was calculated using the  $\Delta\Delta Ct$  method. The amount of target gene relative to GAPDH was expressed as  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ . For the responsiveness of macrophages to IL-4 polarization, results were expressed as a percentage of gene expression ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ), relative to the RM macrophages in each group. For the analysis of the basal gene expression profile in RM and M2 macrophages that were assessed individually, results were expressed in MetS and DIOs groups as a percentage of gene expression ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ) relative to the control group.

### 2.6. Cytokine and hepcidin measurement in plasma

Plasma MCP-1, IL-6, and TNF concentrations were quantified using ELISA kits, in line with the manufacturer's instructions (4ABio, Beijing, China). In the absence of harmonization in the hepcidin-25 assays [26], a hepcidin assay (S-1337 Hepcidin-25 (human)-EIA Kit, Bachem, Budendorf, Germany) was carried out by the French reference laboratory for iron metabolism (INSERM UMR 991, Rennes, France).

### 2.7. Statistical analysis

The number of subjects required was based on the detection of a difference in two M2 phenotypic markers (MRC1, F13A1) between the three groups (control, MetS, DIOs) after induction with IL4. Considering first-species risk inflation  $\alpha$  of 0.017 (to compensate for multiple group comparisons) and a power of at least 80 %, the expected minimal difference D (bilateral) for the macrophage phenotypic marker MRC1 is 16.5 [standard deviation (SD) = 15.55 [24] and F13A1, D = 0.014, SD = 0.013]. In view of the results published by Bories et al., on N = 13 per group, these differences appear to be relevant [24]. In our exploratory study, the number of subjects required was calculated according to our ability to recruit and on the calculation of statistical power (assuming a normal distribution of parameters): each group included 20 patients.

Statistical analyses were performed using Stata software (version 13, StataCorp, College Station, USA) and SIMCA (version 13.0, Umetrics, San Jose, USA). Continuous data was expressed as mean  $\pm$  SD or median (interquartile range) according to statistical distribution (assumption of Gaussian distribution studied by the Shapiro-Wilk test), and compared by analysis of variance (ANOVA), or using the nonparametric Kruskal-Wallis (KW) test when assumptions of ANOVA were not met [(i) normality and (ii) homoscedasticity using the Bartlett test]. When appropriate (omnibus p-value < 0.05), these analyses were followed by a post-hoc test for multiple comparisons: Tukey-Kramer following ANOVA, and Dunn following KW. Multivariate analysis taking into account the simultaneous study of IL-4 fixed effects (yes/no), group (control, MetS, DIOs), and their interaction, were performed using

**Table 1**

List of genes analysed within the customized Taqman Low Density Array (TLDA) Card.

Gene symbol	Function	Assay	Gene name
GAPDH	Housekeeping gene	GAPDH-Hs99999905_m1	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
CD14	Monocyte marker	CD14-Hs02621496_s1	CD14 molecule
FCGR3B; FCGR3A	Monocyte marker	FCGR3B;FCGR3A-Hs00275547_m1	Fc fragment of IgG, low affinity IIIb, receptor (CD16b), Fc fragment of IgG, low affinity IIIa, receptor (CD16a) chemokine (C-C motif) receptor 2
CCR2	Monocyte marker	CCR2-Hs00704702_s1	receptor 2
SELL	Monocyte marker	SELL-Hs00174151_m1	selectin L
FTL1	Iron metabolism	FTL1-Hs01694011_s1	ferritin, heavy polypeptide 1
FTL	Iron metabolism	FTL-Hs00830226_gH	ferritin, light polypeptide
CD163	Immune system	CD163-Hs00174705_m1	CD163 molecule
TGM2	Monocyte marker	TGM2-Hs00190270_m1	transglutaminase 2
PPIB	Immune system	PPIB-Hs00160719_m1	peptidylprolyl isomerase B (cyclophilin B)
GTF2B	Transcription factor	GTF2B-Hs00976250_m1	general transcription factor IIB
MRC1	Macrophage polarization marker	MRC1-Hs00267207_m1	mannose receptor, C type 1
F13A1	Macrophage polarization marker	F13A1-Hs00173380_m1	coagulation factor XIII, A1 polypeptide
TFR1	Iron metabolism	TFR1-Hs00951003_m1	transferrin receptor 1 (p90, CD71)
LRP1	Iron metabolism	LRP1-Hs00233056_m1	low density lipoprotein receptor-related protein 1
SLC11A2	Iron metabolism	SLC11A2-Hs00167206_m1	solute carrier family 11 (proton-coupled divalent metal ion transporter), member 2
HAMP	Iron metabolism	HAMP-Hs00221703_m1	hepcidin antimicrobial peptide
SLC40A1	Iron metabolism	SLC40A1-Hs00205080_m1	solute carrier family 40 (iron-regulated transporter), member 1
HMOX1	Iron metabolism	HMOX1-Hs01110250_m1	heme oxygenase (decycling) 1
ATF1	Transcription factor	ATF1-Hs00909673_m1	activating transcription factor 1
PPARG	Transcription factor	PPARG-Hs01115513_m1	peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PPARA	Transcription factor	PPARA-Hs00947536_m1	peroxisome proliferator-activated receptor alpha
CLEC7A	Lipid metabolism	CLEC7A-Hs01902549_s1	C-type lectin domain family 7, member A
FABP4	Lipid metabolism	FABP4-Hs01086177_m1	fatty acid binding protein 4, adipocyte
ABCA1	Lipid metabolism	ABCA1-Hs01059110_m1	ATP-binding cassette, subfamily A (ABC1), member 1
NR1H3	Transcription factor	NR1H3-Hs00172885_m1	nuclear receptor subfamily 1, group H, member 3
NR1H2	Transcription factor	NR1H2-Hs01027215_g1	nuclear receptor subfamily 1, group H, member 2
IL10	Cytokine	IL10-Hs00961622_m1	interleukin 10
SOC3	Cytokine	SOC3-Hs02330320_s1	suppressor of cytokine signaling 3
HLA-DRA	Immune system	HLA-DRA-Hs00219575_m1	major histocompatibility complex, class II, DR alpha
IL1B	Cytokine		interleukin 1, beta

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Gene symbol	Function	Assay	Gene name
IL6	Cytokine	IL1B-Hs01555410_m1	interleukin 6 (interferon, beta 2)
		IL6-Hs00905639_m1	
TGFB1	Growth factor	TGFB1-Hs00990133_m1	transforming growth factor, beta 1
		CCL2-Hs00234140_m1	
CCL2	Chemokine	CCL2-Hs00234140_m1	chemokine (C-C motif) ligand 2
		CCL3-Hs00234142_m1	
CCL3	Chemokine	CCL3-Hs00234142_m1	chemokine (C-C motif) ligand 3
		GPX1-Hs0029909_gH	
GPX1	Oxidative stress	GPX1-Hs0029909_gH	glutathione peroxidase 1
		SOD1-Hs00533490_m1	
SOD1	Oxidative stress	SOD1-Hs00533490_m1	superoxide dismutase 1, soluble
		PTGS2-Hs00153133_m1	
PTGS2	Oxidative stress	PTGS2-Hs00153133_m1	prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase)
		SRA1-Hs00288796_m1	
SRA1	Lipid metabolism	SRA1-Hs00288796_m1	steroid receptor RNA activator 1

random-effects models to model between and within topic variability. When necessary, a logarithmic transformation was used to achieve normality of dependent variables, and the Wilcoxon test was applied for paired comparisons. All statistical tests were two-sided, and  $p < 0.05$  was considered significant. We chose to report all the individual  $p$ -values without systematically carrying out mathematical correction for distinct tests [27]. Particular focus was given to the magnitude of improvement and to biological relevance.

### 3. Results

#### 3.1. Demographic and biological characteristics of studied subjects

Fig. 1 shows the selection process for DIOS patients. The mean age was  $58 \pm 9$  yrs. (Table 2), and 85 % were men. Compared to the Control group, MetS and DIOS patients had a significantly higher plasma concentration of usCRP, triglycerides, alanine aminotransferase (ALAT), and lower HDL cholesterol. Insulin resistance, calculated by HOMA-IR, was higher

Table 2

Clinical characteristics of subjects in the Control, MetS, and DIOS groups ( $n = 20$  per group).

	Control	MetS	DIOS
Age (y)	$57 \pm 9$	$57 \pm 9$	$58 \pm 8$
Female (n %)	3 (15)	3 (15)	3 (15)
Systolic blood pressure (mmHg)	$120 \pm 6$	$129 \pm 12$	$131 \pm 11$
Diastolic blood pressure (mmHg)	$80 \pm 3$	$84 \pm 8$	$87 \pm 5$
Heart rate (bpm)	$66 \pm 8$	$67 \pm 7$	$70 \pm 5$
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$23.1 \pm 1.6^a$	$29.4 \pm 2.9^b$	$28.8 \pm 3.0^b$
Waist size (cm)	$86 \pm 6^a$	$103 \pm 9^b$	$102 \pm 10^b$
Liver Iron quantification by MRI ( $\mu\text{mol}/\text{g}$ )	NA	NA	$72.3 \pm 28.9$
Triglycerides (g/L)	$0.79 \pm 0.24^a$	$1.39 \pm 0.65^b$	$1.61 \pm 0.20^b$
HDL cholesterol (g/L)	$0.68 \pm 0.11^a$	$0.54 \pm 0.09^b$	$0.46 \pm 0.09^c$
LDL cholesterol (g/L)	$1.34 \pm 0.40$	$1.36 \pm 0.37$	$1.23 \pm 0.31$
ASAT (IU/L)	$24 \pm 6$	$25 \pm 6$	$27 \pm 7$
ALAT (IU/L)	$30 \pm 8^a$	$40 \pm 17^b$	$43 \pm 10^b$
Transferrin saturation (%)	$29.1 \pm 7.9$	$31.0 \pm 8.4$	$32.7 \pm 11.4$
Ferritin ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	$116 \pm 95^a$	$194 \pm 13^b$	$697 \pm 176^c$
usCRP (g/L)	$0.74 \pm 0.48^a$	$1.89 \pm 1.02^b$	$2.47 \pm 3.05^b$
HOMA-IR index	$1.08 \pm 1.22^a$	$2.20 \pm 1.66^b$	$2.60 \pm 1.55^b$

HOMA-IR: homeostatic model assessment of insulin resistance; NA: Not available; Us: ultra-sensitive, bpm (beats per minute).

Data (Mean  $\pm$  SD,) were compared using ANOVA, or the nonparametric Kruskal-Wallis (KW) tests when assumptions of ANOVA were not met. When appropriate (omnibus  $p$ -value  $< 0.05$ ), these analyses were followed by a post-hoc test for multiple comparisons: Tukey-Kramer following ANOVA, and Dunn following KW. Mean values within a row with different superscript letters are statistically different ( $P < 0.05$ ).

#### 3.2. Plasma hepcidin and cytokine concentrations

Plasma hepcidin concentration was higher in DIOS than in MetS and control groups (Table 3). Hepcidin concentrations were correlated with ferritin ( $r = 0.79$ ,  $p = 0.001$ ), BMI ( $r = 0.27$ ,  $p = 0.04$ ) and CRP ( $r = 0.27$ ,  $p = 0.04$ ). Plasma pro-inflammatory cytokines and chemokines (MCP-1, IL-6, and TNF) were not different between groups.

#### 3.3. Monocyte subtype distribution and surface markers

The distribution of all monocyte subtypes was not different across the three groups (Supplementary Fig. 1 and Supplementary Table 1).

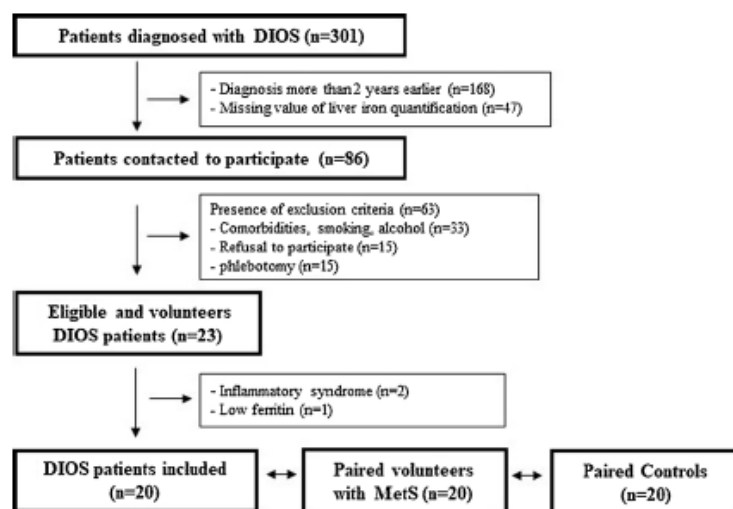


Fig. 1. Recruitment of the patients into the DIOS, MetS, and Control groups. DIOS: dysmetabolic iron overload syndrome; MetS: metabolic syndrome.

**Table 3**  
Plasma hepcidin and inflammatory cytokine concentrations in Control, MetS, and DIOS subjects (n = 20 per group).

	Control	MetS	DIOS
Hepcidin-25 (ng/mL)	25.4 ± 16.3 <sup>a</sup>	35.9 ± 24.3 <sup>b</sup>	64.4 ± 35.5 <sup>c</sup>
IL6 (ng/mL)	1.37 ± 1.01	1.29 ± 0.61	1.83 ± 1.40
TNF (ng/mL)	102 ± 171	89 ± 163	135 ± 184
MCP-1 (ng/mL)	254 ± 56 <sup>a</sup>	211 ± 56 <sup>b</sup>	267 ± 75 <sup>a</sup>

Data (Mean ± SD,) were compared using ANOVA, or the nonparametric Kruskal–Wallis (KW) tests when assumptions of ANOVA were not met. When appropriate (omnibus p-value < 0.05), these analyses were followed by a post-hoc test for multiple comparisons: Tukey–Kramer following ANOVA, and Dunn following KW. Mean values within a row with different superscript letters are statistically different (P < 0.05).

#### 3.4. Macrophage gene expression

Macrophages exposed to IL-4 showed significantly higher expression of two markers of M2 polarization compared to resting macrophages in the Control group (median value MRC1, +48 %) and F13A1, +11 %) (Fig. 2 and Supplementary Table 2) and in the MetS group (MRC1, +49 % and F13A1, +114 %). However, the induction of these M2 markers by IL-4 was not significant in the DIOS group. Other gene expression including FABP4, ABCA1, and TGM2 was modulated by IL-4, especially in the control group, where FABP4 expression increased significantly by 37 %, ABCA1 decreased by 31 %, and TGM2 increased by 84 %. Most of these effects were not observed in the MetS and DIOS groups except for IL-4 induced FABP4 in the DIOS group (+74 %). Using a mixed-effects regression model to compare IL4-induced polarization between patient groups, only F13A1 showed a difference between Control and DIOS groups. No intergroup difference was demonstrated among the 35 other genes of interest. (Supplementary Table 2).

To assess whether donor pathophysiological status affects basal macrophage gene expression, RM and M2 macrophages from the MetS and DIOS groups were compared to the Control group. The expression of several genes was significantly affected in RM in MetS and DIOS subjects (Fig. 3a-g and Supplementary Table 3). Gene expression of *ABCA1*, a cholesterol transporter, or *PPARA* (Peroxisome Proliferator-Activated receptor alpha), a transcription factor regulating fatty acid and lipoprotein metabolism, gluconeogenesis and ketogenesis, was significantly

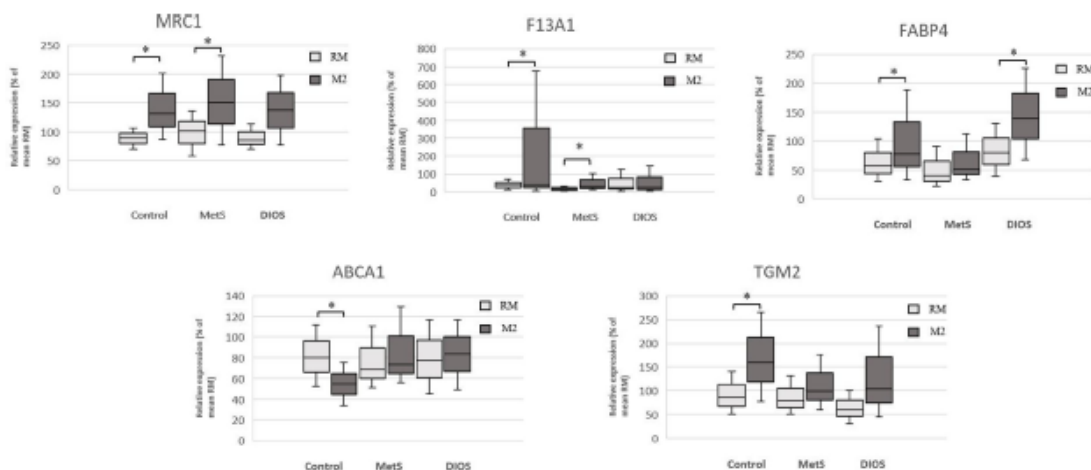
lower in the MetS group compared to the Control group (-38 % and -45 % respectively, Fig. 3a-b). In the DIOS group, the mRNA abundance of several genes (Fig. 3b-e) was different than that of control subjects: *CD163*, a scavenger receptor involved in the clearance and endocytosis of hemoglobin/haptoglobin with anti-inflammatory properties (+23 %, p = 0.06, Fig. 3C), *SCL11A2*, coding for DMT-1 (divalent metal transporter 1) (+140 %, p = 0.04, Fig. 3D). Conversely, the expression of *PPARA* (-37 %, Fig. 3B) and *CD14*, a co-receptor involved in innate immune response (-52 %, Fig. 3E), was significantly lower in the DIOS group compared to the Control group.

When the DIOS group was compared to the MetS group, several genes were significantly up-regulated: *SCL11A2* (+76 %), *SOD1* (Superoxide Dismutase 1), an important antioxidant enzyme (+27 %), and *TFRC* coding for TfR1 (Transferrin receptor 1), which is involved in iron cellular uptake (+59 %) (Fig. 3f-g).

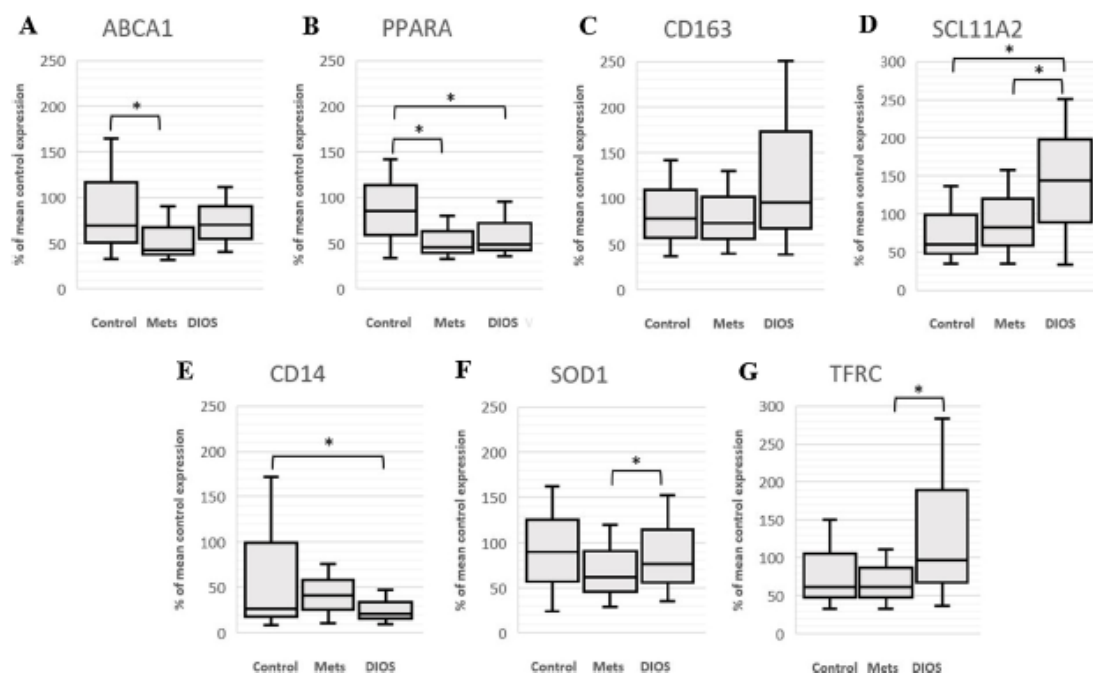
Two genes were also differently expressed between the M2 macrophages across the three groups (Fig. 4 and supplementary Table 4). M2 macrophages from the MetS group exhibited significantly higher mRNA abundance (+30 %) of *PPARγ*, a nuclear receptor involved in macrophage inflammatory and immune responses as compared to the Control group. In the DIOS group, the mRNA level of *PPARγ* (+46 %) and *TFRC* (+45 %) was significantly higher than in the Control group. There was no difference in the expression of these genes between the MetS and DIOS groups.

#### 4. Discussion and conclusion

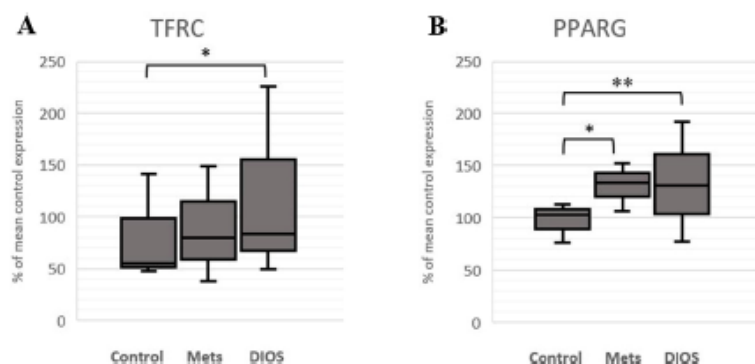
In the DIOS group, impaired induction of MRC1 and F13A1 in response to IL-4 suggests an alteration of M2 macrophages polarization. This has never been reported before in DIOS but a similar observation was made in severely obese compared to lean subjects [24]. We hypothesize that the pro-inflammatory microenvironment of DIOS monocytes, as illustrated by the high uCRP plasma concentration, affects their polarization capacity. In a recently published MS-based lipidomic profiling on the plasma samples of our volunteers, we were able to show that oxylipin profiling supports a mild but similar oxidative stress and inflammation in both MetS and DIOS subjects compared to control group [28]. The inability of macrophages to differentiate toward M2 polarization could lead to unresolved inflammation [13] and may contribute to the pathogenesis of NAFLD [29] and atherosclerosis [30]. However,



**Fig. 2.** Responsiveness to IL-4 induction of macrophages from Control, MetS and DIOS subjects (n = 20 per group). Monocytes from control, MetS or DIOS subjects were differentiated in the presence (M2 macrophages) or in the absence (RM - resting macrophages) of IL-4 (15 ng/mL) for 7 days. At the end of differentiation, mRNA was extracted and the expression of selected M2 polarization markers (MRC1, F13A1, FABP4, ABCA1, TGM2) was determined by TaqMan Low Density Arrays (TLDA). The relative expression (% of mean resting macrophage expression) of each gene was calculated and represented as median +/- interquartile and compared by Wilcoxon tests. A mixed-effects regression model was used to compare IL4-induced polarization between patient groups. Resting macrophages (RM) are shown in light grey and IL4-treated macrophages (M2) are shown in dark grey.



**Fig. 3.** Relative expression of selected genes of interest in resting macrophages from MetS and DIOS patients in comparison with control subjects (n = 20 per group). Panel A = ABCA1, panel B = PPARA, panel C = CD163, panel D = SCL11A2, panel E = CD14, panel F = SOD1, panel G = TFRC. Monocytes from control, MetS or DIOS subjects were differentiated into resting macrophages (RM) after 7 days of culture in RPMI medium. At the end of differentiation, mRNA was extracted and the expression of selected genes of interest related to cholesterol efflux (ABCA1), lipid metabolism (PPARA), iron uptake (SCL11A2, TFRC), and limitation of oxidative stress (SOD1) were analysed by TaqMan Low Density Arrays (TLDA). The relative expression (% of mean control expression) of each gene was calculated and compared by ANOVA or the nonparametric Kruskal-Wallis (KW) tests. Statistical significance is indicated by \* for  $p < 0.05$  or \*\* for  $p < 0.01$ .



**Fig. 4.** Relative expression of selected genes of interest related to iron uptake (TFRC, panel A) and inflammation (PPARG, panel B) in M2 macrophages from MetS or DIOS patients compared with control subjects (n = 20 per group). Monocytes from control, MetS or DIOS subjects were differentiated into M2 macrophages in the presence of IL-4 (15 ng/mL) for 7 days. At the end of differentiation, mRNA was extracted and expression of selected genes of interest related to iron uptake (TFRC) and inflammation (PPARG) were analysed by TaqMan Low Density Arrays (TLDA). The relative expression (% of mean control expression) of each gene was calculated and compared by ANOVA or the nonparametric Kruskal-Wallis (KW) tests. Statistical significance is indicated by \* for  $p < 0.05$  or \*\* for  $p < 0.01$ .

the impairment of M2 macrophage polarization in the DIOS group was not associated with a pro-inflammatory profile or differences in monocyte subsets. This may be due to the increased PPARG gene expression in DIOS patients that represses the inflammatory response of macrophages [31]. A proteomic study of Adipose Tissue Macrophage from obese patients, has shown a metabolically activated macrophage phenotype, distinct from M1 and M2 [32]. This dysmetabolic profile, characterized by overexpression of ABCA1, was experimentally induced by certain fatty acids such as palmitate and was dependent on the transcription factor PPARgamma. Consequently, DIOS macrophages have impaired M2 polarization but weak inflammatory response, possibly because of increased PPARG expression in a pro-inflammatory monocytes microenvironment.

Macrophages capture free iron through transporters DMT1 [33], heme iron via heme carrier protein 1 (HCP-1) and CD163 [34], or

through iron bound to transferrin (TFR1), they limit iron toxicity via the 2 enzymes heme oxygenase 1 (HO-1) superoxide dismutase 1 (SOD1), and store iron in ferritin and export it via ferroportin (FPN) [35]. Hepcidin, a small peptide produced mainly by the liver and to a lesser extent by adipocytes and macrophages, is over-expressed in cases of iron overload or inflammation (IL-6, LPS) and repressed in the case of anaemia or hypoxia [36]. Hepcidin reduces the amount of circulating iron by inducing proteasome dependent degradation of FPN [37]. Hepcidin reduces iron release by macrophages, leading to iron accumulation in macrophages. As expected, the level of circulating hepcidin was high in our DIOS patients, in relation to elevated intra-hepatic iron accumulation. We previously showed that intestinal iron uptake was reduced in DIOS patients [38], but hepcidin reduces intestinal iron absorption by enterocytes [37]. Recently, Rametta et al. suggested a subtle impairment in the ability of hepcidin to restrain iron absorption in DIOS

patients [39]. This hepcidin resistance may partly explain the accumulation of iron in DIOS. Nevertheless, our DIOS patients display an overexpression of several genes involved in iron metabolism (SCL11A2, SOD1, TFR1), without an overexpression of ferroportin (coded by SCL40A1), essential for iron export from macrophages. Surprisingly, DIOS patients showed no different expression of ferritin (FTL and FTH1, encoding the light chain and heavy chain, respectively). These elements could participate in the increase of labile intra macrophagic iron which in turn could impact macrophage polarization [16]. Unfortunately, the design of our study did not allow us to measure it directly.

Taken together, these results support the capacity of macrophages to adapt to their microenvironment, which, in the case of DIOS, results in limiting the accumulation of circulating iron and its potential toxicity. Although this was an *ex-vivo* study conducted in a limited number of volunteers with inherent inter-individual variability, our results provide new insights into the understanding of DIOS and are consistent with recent clinical trials showing no benefit to bloodletting in NAFLD and DIOS subjects. In NAFLD patients, Britton et al. found a significant inverse correlation between hepatic iron content and insulin resistance or hepatic steatosis, and venesection had no effect on the serum concentration of six major adipokines [40]. Moreover, Adams et al. showed that iron depletion failed to improve hepatic steatosis measured by MRI, serum ALT, blood glucose, HOMA-IR and insulin sensitivity index in an NAFLD patient with or without initial hyperferritinemia [41]. In a large randomized control study involving 274 non diabetic French patients with DIOS, Lainé et al. found no benefit to iron depletion by phlebotomy in liver enzymes, hepatic fat or insulin resistance venesections, compared to lifestyle and diet advice [42]. These results were confirmed in a recent meta-analysis [43].

Our study shows the adaptive capacity of macrophages in DIOS. Gene expression analysis of macrophages from a DIOS population highlights an impairment in polarization toward the M2 alternative macrophages without a pro-inflammatory profile. Moreover, macrophages from DIOS patients play a major regulatory role by overexpressing TFR1, thus potentially limiting the toxicity of iron overload. This adaptation seems in accordance with clinical trials that showed no clinical benefit in the reduction of iron overload in DIOS.

#### Author contributions

Clément Lahaye: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Supervision; Validation; Visualization; original draft; review & editing.

Cécile Gladine: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Supervision; Validation; Visualization; original draft; review & editing.

Bruno Pereira: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Methodology; Validation; Visualization; original draft; review & editing.

Juliette Berger: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; review & editing.

Giulia Chinetti-Gbaguidi: Conceptualization; Methodology; Validation; review & editing.

Fabrice Lainé: Conceptualization; Methodology; Validation; review & editing.

Andrzej Mazur: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Methodology; Project administration; Resources; Supervision; Validation; original draft; review & editing.

Marc Ruivard: Conceptualization; Data curation; Methodology; Project administration; Resources; Supervision; Validation; Visualization; original draft; review & editing.

#### Ethical approval

All the procedures performed in studies involving human participants were carried out in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964

Helsinki declaration and its later amendments, or with comparable ethical standards.

#### Funding

This study was funded by the University Hospital of Clermont-Ferrand (grant number Ruivard AOI 2013) and by the French Society of Internal Medicine (grant Marcel Simon 2014). The sponsors did not in any way participate in study design; collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication.

#### Declaration of Competing Interest

None.

#### Acknowledgements

We want to thank the entire team at the Clermont-Ferrand Clinical Investigation Center, Dominique Bayle and Séverine Thien for their technical assistance, the volunteers who participated in the study, and the UMR 991 INSERM unit for their technical expertise in measuring hepcidin.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126786>.

#### References

- [1] M.H. Mendler, B. Turlin, R. Moirand, A.M. Jouanolle, T. Sapey, D. Guyader, et al., Inulin resistance-associated hepatic iron overload, *Gastroenterology* 117 (1999) 1155–1163.
- [2] R. Moirand, A.M. Mortaji, O. Loréal, F. Paillard, P. Brizot, Y. Deugnier, A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation, *Lancet* 349 (1997) 95–97, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)06034-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)06034-5).
- [3] P. Libby, P.M. Ridker, G.K. Hansson, Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis, *Nature* 473 (2011) 317–325, <https://doi.org/10.1038/nature10146>.
- [4] N. Duarte, I.G. Coelho, R.S. Patarrão, J.I. Almeida, C. Penha-Gonçalves, M. P. Macedo, How inflammation impinges on NAFLD: a role for Kupffer cells, *Biomed. Res. Int.* (2015), <https://doi.org/10.1155/2015/984578>.
- [5] A.E. Obofield, E. Soguru, M. Thearle, A.-M. Francisco, C. Gayet, H.N. Ginsberg, et al., C-C chemokine receptor 2 (CCR2) regulates the hepatic recruitment of myeloid cells that promote obesity-induced hepatic steatosis, *Diabetes* 59 (2010) 916–925, <https://doi.org/10.2337/db09-1403>.
- [6] A. Castoldi, C. Naffah de Souza, N.O.S. Câmara, P.M. Moraes-Vieira, The macrophage switch in obesity development, *Front. Immunol.* 6 (2015) 637, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00637>.
- [7] C. Gaetano, L. Massimo, M. Alberto, Control of iron homeostasis as a key component of macrophage polarization, *Haematologica* 95 (2010) 1801–1803, <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.030239>.
- [8] G. Chinetti-Obaguidi, B. Staels, Macrophage polarization in metabolic disorders: functions and regulation, *Curr. Opin. Lipidol.* 22 (2011) 365–372, <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328334a77b4>.
- [9] K. Sun, C.M. Kuzminski, P.E. Scherer, Adipose tissue remodeling and obesity, *J. Clin. Invest.* 121 (2011) 2094–2101, <https://doi.org/10.1172/JCI45387>.
- [10] F. Tacke, H.W. Zimmermann, Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis, *J. Hepatol.* 60 (2014) 1090–1096, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.025>.
- [11] K.J. Moore, I. Tabas, Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis, *Cell* 145 (2011) 341–355, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.04.005>.
- [12] I.M. Fenyo, A.V. Gafencu, The involvement of the monocytes/macrophages in chronic inflammation associated with atherosclerosis, *Immunobiology* 218 (2013) 1376–1384, <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.06.005>.
- [13] J. Viola, O. Goehle, Atherosclerosis - A matter of unresolved inflammation, *Semin. Immunol.* 27 (2015) 184–193, <https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.03.013>.
- [14] G. Cairo, S. Recalcati, A. Mantovani, M. Locati, Iron trafficking and metabolism in macrophages: contribution to the polarized phenotype, *Trends Immunol.* 32 (2011) 241–247, <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.03.007>.
- [15] Y. Naito, T. Takagi, Y. Higashimura, Heme oxygenase-1 and anti-inflammatory M2 macrophages, *Arch. Biochem. Biophys.* 564 (2014) 83–88, <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.09.005>.
- [16] L. Valenti, P. Dongiovanni, B.M. Motta, D.W. Swinkels, P. Bonara, R. Rametta, et al., Serum hepcidin and macrophage iron correlate with MCP-1 release and

- vascular damage in patients with metabolic syndrome alterations, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31 (2011) 683–690, <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.214050>.
- [17] V. Mehta, W. Pei, G. Yang, S. Li, E. Swamy, A. Bouter, et al., Iron is a sensitive biomarker for inflammation in multiple sclerosis lesions, *PLoS One* 8 (2013), e57573, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057573>.
- [18] Y. Gandon, D. Olivie, D. Guyader, C. Aubé, P. Oberti, V. Sebille, et al., Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI, *Lancet* 363 (2004) 357–362, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15436-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15436-6).
- [19] K.G.M. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw, The metabolic syndrome—a new worldwide definition, *Lancet* 366 (2005) 1059–1062.
- [20] R.D. Abeles, M.J. McPhail, D. Sotter, C.G. Antoniadou, N. Vergis, G.K.M. Vijay, et al., CD14, CD16 and HLA-DR reliably identifies human monocytes and their subsets in the context of pathologically reduced HLA-DR expression by CD14(hi)/CD16(neg) monocytes: expansion of CD14(hi)/CD16(pos) and contraction of CD14(lo)/CD16(pos) monocytes in acute liver failure, *Cytom. J. Int. Soc. Anal. Cytol.* 81 (2012) 823–834, <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22104>.
- [21] S. Gordon, P.R. Taylor, Monocyte and macrophage heterogeneity, *Nat. Rev. Immunol.* 5 (2005) 953–964, <https://doi.org/10.1038/nri1733>.
- [22] E.F. Devèvre, M. Renovato-Martins, K. Clément, C. Gautier-Fridman, I. Cremer, C. Poitou, Profiling of the three circulating monocyte subpopulations in human obesity, *J. Immunol.* 2015 (194) (1950) 3917–3923, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402655>.
- [23] A.K. Anad, M.V.S. Rajaram, L.S. Schlesinger, Exploitation of the macrophage mannose receptor (CD206) in infectious disease diagnostics and therapeutics, *J. Cytol. Mol. Biol.* 1 (2014), <https://doi.org/10.13188/2325-4653.1000003>.
- [24] G. Borjes, R. Caiazzo, B. Derudaz, C. Copin, V. Raverdy, M. Pigeve, et al., Impaired alternative macrophage differentiation of peripheral blood mononuclear cells from obese subjects, *Diab. Vasc. Dis. Res. Off. J. Int. Soc. Diab. Vasc. Dis.* 9 (2012) 189–195, <https://doi.org/10.1177/1479164111430242>.
- [25] M.A. Bouhélil, B. Derudaz, E. Rigamonti, R. Diévar, J. Brozek, S. Haulon, et al., PPARgamma activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties, *Cell Metab.* 6 (2007) 137–143, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.06.010>.
- [26] J.J.C. Kroot, A.E. van Herwaarden, H. Tjalma, R.T.P. Jansen, J.C.M. Hendriks, D. W. Swinkels, Second round robin for plasma hepcidin methods: first steps toward harmonization, *Am. J. Hematol.* 87 (2012) 977–983, <https://doi.org/10.1002/ajh.23289>.
- [27] Feise RJ, Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Med. Res. Methodol.* 2 (2002) 8, <https://doi.org/10.1186/1471-2289-2-8>.
- [28] C. Dalle, C. Lahaye, R. Boiviel, M. Ruivard, C. Gladine, A. Mazur, MS-based lipidomic profiling of oxylipins supports mild inflammation in dysmetabolic iron overload syndrome affected patients (P08-046-19), *Curr. Dev. Nutr.* 3 (2019), <https://doi.org/10.1093/cdn/nz044.P08-046-19>.
- [29] A. Alisi, G. Carpino, F.L. Oliveira, N. Panera, V. Nobili, E. Gaudio, The role of tissue macrophage-mediated inflammation on NAFLD pathogenesis and its clinical implications, *Mediators Inflamm.* (2017), <https://doi.org/10.1155/2017/8162421>.
- [30] M. Peled, E.A. Fisher, Dynamic aspects of macrophage polarization during atherosclerosis progression and regression, *Front. Immunol.* 5 (2014), <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00579>.
- [31] E. Rigamonti, G. Chinetti-Obaguidi, B. Staels, Regulation of macrophage functions by PPAR-alpha, PPAR-gamma, and LXRs in mice and men, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23 (2003) 1050–1059, <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.150990>.
- [32] M. Kratz, B.R. Coats, K.B. Hizert, D. Hagman, V. Mutnikov, E. Peris, et al., Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages, *Cell Metab.* 20 (2014) 614–625, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.08.010>.
- [33] M.P. Mima, J.T. Prchal, Divalent metal transporter 1, *Hematol. Amst. Neth.* 10 (2005) 339–345, <https://doi.org/10.1080/10245330500093419>.
- [34] Yang H., Wang H., Levine Y.A., Gunasekaran M.K., Wang Y., Addorizio M., et al., Identification of CD163 as an antiinflammatory receptor for HMGB1-haptoglobin complexes, *JCI Insight* n.d. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.05375>.
- [35] H. Drake-Smith, E. Nemeth, T. Ganz, Ironing out ferroportin, *Cell Metab.* 22 (2015) 777–787, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.006>.
- [36] T. Ganz, Macrophages and systemic iron homeostasis, *J. Innate Immun.* 4 (2012) 446–453, <https://doi.org/10.1159/000336423>.
- [37] D. Ward, J. Kaplan, Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation, *Biochim. Biophys. Acta* 1823 (2012) 1426–1433, <https://doi.org/10.1016/j.bbasmcr.2012.03.004>.
- [38] M. Ruivard, F. Lainé, T. Ganz, G. Olbina, M. Westerman, E. Nemeth, et al., Iron absorption in dysmetabolic iron overload syndrome is decreased and correlates with increased plasma hepcidin, *J. Hepatol.* 50 (2009) 1219–1225, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.01.029>.
- [39] R. Rametta, P. Dongiovanni, S. Pelusi, P. Francione, F. Iuculano, V. Borroni, et al., Hepcidin resistance in dysmetabolic iron overload, *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 36 (2016) 1540–1548, <https://doi.org/10.1111/liv.13124>.
- [40] L. Britton, K. Bridle, J. Reiling, N. Santrampurwala, L. Wockner, H. Chung, et al., Hepatic iron concentration correlates with insulin sensitivity in nonalcoholic fatty liver disease, *Hepatol. Commun.* 2 (2018) 644–653, <https://doi.org/10.1002/hep4.1190>.
- [41] L.A. Adams, D.H. Crawford, K. Stuart, M.J. House, T.G.S. Pierre, M. Webb, et al., The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: a prospective, randomized, controlled trial, *Hepatology* 61 (2015) 1555–1564, <https://doi.org/10.1002/hep.27662>.
- [42] F. Lainé, M. Ruivard, V. Loustaud-Ratti, F. Bonnet, P. Cales, E. Bardou-Jacquet, et al., Metabolic and hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome: a randomized controlled study in 274 patients, *Hepatol. Baltim. Md* 65 (2017) 465–474, <https://doi.org/10.1002/hep.28356>.
- [43] A.R. Murali, A. Gupta, K. Brown, Systematic review and meta-analysis to determine the impact of iron depletion in dysmetabolic iron overload syndrome and non-alcoholic fatty liver disease, *Hepatol. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hepatol.* 48 (2018) E30–41, <https://doi.org/10.1111/hepr.12921>.

## Etude CINEMA

Article accepté en juillet 2022 dans *The journal of nutrition, health & aging* (IF 5,28)

*Determinants of resting energy expenditure in very old nursing home residents*

Clément Lahaye, Hélène Derumeaux-Burel, Christelle Guillet, Bruno Pereira, Yves Boirie

Cette étude concerne les résidents d'EHPAD, une population à la fois très concernée par la dénutrition du fait de son âge de sa dépendance et de ses multiples comorbidités, mais aussi très peu considérée dans les études. En particulier, les besoins énergétiques spécifiques de cette population sont particulièrement mal connus, ce qui conduit à des prises en charge nutritionnelles souvent inadaptées. De plus, la dépense énergétique de repos (DER) est une composante centrale de la dépense énergétique totale, en particulier dans cette population peu active physiquement.

Cette étude avait donc pour objectif de mesurer la DER dans une population d'EHPAD, et de déterminer les facteurs (clinique, biologique ou anthropométrique) associés à cette DER.

Nous avons donc évalué chez 72 résidents (âge moyen  $87,4 \pm 6,6$  ans) d'un EHPAD du Puy-de-Dôme, la DER par calorimétrie indirecte, la composition corporelle par bio impédancemétrie, une échelle d'autonomie (GIR), la prise alimentaire par recueil de 3 jours et un bilan biologique incluant une CRP.

Cette population, concernée pour 2/3 par la dénutrition présentait une DER faible à seulement  $1006 \pm 181$  kcal/j, et plus élevée chez les hommes que chez les femmes ( $1227 \pm 195$  vs.  $953 \pm 131$  kcal/j,  $p < 0.05$ ). En analyse multivariée ajustée sur l'âge et le sexe, leur DER était associée positivement à la masse maigre, au score GIR, à l'apport énergétique total et au niveau de CRP. Par ailleurs, les estimations de DER par les formules classiques (Harris et

Benedict, WHO, Luhrmann, Mifflin-St Jeor) s'avérait peut concordantes avec les mesures, les 3 premières surestimant la REE et la dernière la sous estimant.

Cette étude interpelle par la faible valeur de DER dans cette population traduisant en partie une adaptation à la restriction calorique observée, modulée par l'inflammation fréquente dans cette population. Le niveau d'activité physique (indirectement évalué par le score GIR) et le degré de sarcopénie ne sont actuellement pas pris en compte lors de l'évaluation des besoins d'un résident. Tous ces éléments soulignent l'importance d'une nutrition personnalisée dans une population très hétérogène afin de limiter l'aggravation d'un état nutritionnel déjà précaire.



## Determinants of Resting Energy Expenditure in Very Old Nursing Home Residents

C. Lahaye<sup>1,2</sup>, H. Derumeaux-Burel<sup>3</sup>, C. Guillet<sup>2</sup>, B. Pereira<sup>4</sup>, Y. Boirie<sup>2,5</sup>

1. CHU Clermont-Ferrand, Service de gériatrie, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France; 2. Université Clermont Auvergne, INRAE, Unité de Nutrition Humaine, CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, France; 3. Health Economic Unit of the University Hospital of Toulouse, France; 4. CHU Clermont-Ferrand, Unité de Biostatistiques, Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Clermont-Ferrand, France; 5. CHU Clermont-Ferrand, Service de nutrition clinique, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France

Corresponding Author: Dr. Clément LAHAYE, CHU Clermont-Ferrand, Department of Clinical Nutrition, Hôpital Gabriel Montpied, 58 Rue Montalembert, F-63003 Clermont-Ferrand, France, Mail: lahaye.clement@orange.fr, Telephone: 04 73 75 45 94, Fax 04 73 75 45 99

### Abstract

**OBJECTIVES:** This study aimed to measure resting energy expenditure (REE) in institutionalized old persons and to determine factors possibly related to change in REE as a basis for estimating energy requirements.

**DESIGN AND SETTINGS:** A monocentric cross-sectional study was conducted. Statistical approaches were conducted to determine independent factors associated with REE. Various published predictive equations of REE were compared to our population.

**PARTICIPANTS:** 72 residents of a nursing home, mostly women (80.5%) aged 87.4±6.6 years were included.

**MEASUREMENTS:** REE (indirect calorimetry), body composition (bio-impedance analysis), biological and anthropometric data were collected.

**RESULTS:** Mean REE was 1006±181 kcal/d and was higher in men than in (1227±195 vs. 953±131 kcal/d,  $p<0.05$ ). According to criteria adapted from the Global Leadership Initiative on Malnutrition consensus, 65.3 % of the institutionalized population were malnourished. In multivariate analysis adjusted on gender and age, REE was positively associated with calorie intake, fat-free mass (FFM), functional abilities (French Autonomie Gérontologie Groupe Iso Ressources scale), and elevated CRP level ( $> 25$  mg/l). Significant differences ( $p<0.05$ ) appeared between measured REE and predicted REE by using various published equations.

**CONCLUSION:** REE of very old nursing home residents is influenced by FFM, calorie intake, functional abilities, and CRP levels and is poorly predicted by classical equations based on age, gender, height, and weight. This suggests a metabolic adaptation to caloric restriction and inflammation and prompts to consider the level of physical activity and muscle loss when assessing caloric requirements in this population.

**Key words:** Resting energy expenditure, aging, body composition, malnutrition, inflammatory status.

### Introduction

Longevity is improving in almost every country, leading to a rapidly growing rate of elderly subjects, particularly very old, disabled, and multi-comorbid populations (1). However, advancing age is associated with profound changes in body composition (2). Many studies have reported that relative fat mass increases with age in both

genders whereas there is a decline in bone mass (osteopenia) and muscle mass and strength (sarcopenia) (3). Very few studies have reported these changes in individuals over 80 years (4). Baumgartner and collaborators have initially shown that fat-free mass, body cell mass, and appendicular skeletal muscle decreased with age in men and women (5). Beyond mass, muscle tissue is also affected by qualitative changes, both structural and metabolic, with aging (6, 7). The decline in muscle mass and function together with an increase in fat mass are related to disability, increased morbidity, and mortality and can be prevented or delayed by modifications of lifestyle and nutrition (8). Malnutrition is defined by a prolonged insufficiency of protein-energy intake compared to protein-energy needs, associated with adverse functional and clinical outcomes. It concerns 5 to 10% of free-living older people, but at least half of people in nursing homes (9). Energy requirements in elderly populations are known to be estimated at about 30 kcal/kg/day. However, these populations are very heterogeneous regarding their energy requirements in relation to their level of dependence, the burden of their pathologies or their physical activity, such as between a bedridden person and another with wandering type behavioural disorders. Interestingly, few data on determinant factors of energy requirement in well- or undernourished institutionalized old persons are currently available. Some data exist concerning energy requirements in Alzheimer's disease or other sorts of dementia (10–12).

Energy requirements are based on total energy expenditure (TEE), which is composed of resting energy expenditure (REE, i.e. basal energy costs of the processes essential for life at rest 60–80% of TEE), diet-induced thermogenesis (i.e. energy expended to digest, absorb, and convert food ~10%), and physical activities induced energy expenditure (~15–30%) (13). In free-living older women and men, REE and VO<sub>2</sub> peak appeared to be important and independent predictors of TEE (14). In nursing home older adults, the importance of the REE in energy requirement appears even more marked given the high amount of sedentary behavior and the prevalence of malnutrition and low food intake. A decline in REE with age has been recognized and estimated at a rate of 1 to 2 percent per decade. In people aged over 90 years, REE was estimated to be 1414 kcal in men and 1168 kcal in women

(15). However, factors predicting REE of a specific very old person are not well defined. In particular, it is unknown whether systemic inflammation, often present in very elderly dependent people, might impact REE as it was observed in adults (16). Therefore, the aims of the present study were i) to measure REE in very old institutionalized residents, ii) to determine factors associated with REE., iii) to compare measured REE with the values obtained using classical predictive equations of REE.

## Subjects and methods

### Population

The present study was performed in a French private nursing home with a capacity of 110 residents, medical coordination, and constant nurse monitoring. This institution is representative of the population housed in nursing homes, particularly in terms of age, disability, and polyopathy (17). All in-patients aged over 65 years were systematically included during the study period. The study period extended from November the 1st to 30th, 2003. REE, body composition, total dietary intake, anthropometric measures (weight, height, brachial and abdominal circumference), plasma albumin, and inflammatory status (CRP levels measured in the last 15 days) were determined during this period. The level of disability was assessed by the French Autonomie Gérontologie Groupe Iso Ressources scale. This scale is the most commonly used in nursing homes in France and covers both instrumental (such as cooking, medication use, finances, etc.) and fundamental dimensions (such as walking, dressing, toileting, etc.) (18). Nutritional status was based on etiologic and morphological criteria as proposed by the 2019 GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) criteria (9).

### Assessment of body composition

The assessment of body composition consisted of whole-body bioimpedance analysis (BIA) and measurements of height and weight, from which BMI was calculated. While wearing their underwear, patients were weighed on a mechanical scale that was precise to within 0.1 kg (model 150, Semur-en-Auxois, Seca France). Height was measured to the nearest 0.1 cm with a height gauge. BIA (model 101; 50 Hz; RJL System, Detroit, USA) was performed in the postabsorptive state, after 10 min of rest in a supine position and while the resident bladder was empty. These measurements were always performed by the same investigator. The algorithms used for the calculation of fat-free mass (FFM) were developed by Kyle.

### Resting Energy Expenditure measurement

An open-circuit indirect calorimetry procedure was performed for  $\geq 45$  min by using a Deltatrac II apparatus (Datex Engström, Helsinki). Before each test, the gas analysers were calibrated with a reference gas mixture (95% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub>). REE was measured after an overnight fast. The subjects were monitored during the measurements to prevent any movement

or sleeping under the hood. The first ten minutes of each study were excluded to account for environmental adjustment and gas equilibration within the hood. Then REE was calculated from oxygen consumption and carbon dioxide production by using the equation of De Weir (19).

### Dietary assessment

The menu for institutionalized patients was composed by the dietician staff. Non-ingested food was quantified every day by the nurse or the dietitian. This procedure limits undernutrition, especially by a rapid coverage of nutritional allowance by using oral complements. Quantities of food ingested by the patients were evaluated during three consecutive days. Total energy, protein, carbohydrate, and lipid intakes were determined using the Ciqual tables (20).

### Nutritional and inflammatory status

Nutritional status and malnutrition were estimated from body mass index (BMI), body composition, biological inflammation i.e. C Reactive Protein (CRP), and food intake. According to the GLIM, malnutrition requires the association of one phenotypic criterion (non-volitional weight loss, BMI<22, or reduced muscle mass) and one etiologic criterion (reduced food intake or assimilation, or inflammation or disease burden). The change in weight and the presence of chronic disease were insufficiently described in this population. Thus, only the clinically significant inflammation (CRP> 25 mg/L) or reduced caloric intake (<25 kcal/kg/d) for the etiologic criterion, and low BMI (<22 kg/m<sup>2</sup>) or reduced Fat-Free Mass Index (FFMI <17 kg/m<sup>2</sup> for men and < 15 for women) for the morphological criterion were considered (9,21). Malnutrition was defined by the presence of at least one phenotypic criterion and one etiologic criterion.

### Resting energy expenditure equations

Observed REE in kcal per day was compared with predicted values from common equations : Harris and Benedict(22) [male  $66.5+(13.75* \text{Weight}(\text{kg}))+5.003* \text{Height}(\text{cm})-(6.755* \text{age}(\text{y}))$ , female  $665.1+(9.563* \text{Weight}(\text{kg}))+1.85* \text{Height}(\text{cm})-(4.676* \text{age}(\text{y}))$ ], and WHO (15) [male  $(8.8* \text{Weight}(\text{kg}))+1.128* \text{Height}(\text{m})-1071$ , female  $(9.2* \text{Weight}(\text{kg}))+637* \text{H}(\text{m})-302$ ].

We used also 2 more recent equations, been validated in older populations: Mifflin-St Jeor (23) [ $10* \text{Weight}(\text{kg})+6.25* \text{Height}(\text{cm})-5* \text{age}(\text{y})+166* \text{Sex}(\text{female}=0, \text{male}=1)-161$ ] and Luhrmann (24) [ $757+11.9* \text{Weight}(\text{kg})-3.7* \text{age}(\text{y})+178* \text{Sex}(\text{female}=0, \text{male}=1)$ ].

### Statistical analysis

Continuous data were expressed according to statistical distribution as mean and standard deviation or median and interquartile range. The assumption of normality was assessed by the Shapiro-Wilk test. Categorical parameters were

**Table 1.** Clinical and nutritional characteristics of the 72 nursing home residents

	Total n=72	Women n=58	Men n=14
Age (y)	87.4±6.6	87.7±6.8	85.9±5.8
Age > 90y (%)	39.9	43.1	28.6
Weight (kg)	54.5±12.5	51.9±11.2	65.2±12.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.2±4.7	21.9±4.5	23.4±5.4
BC (cm)	27.2±4.2	26.7±4.4	28.9±2.9
AC (cm)	94.8±16.6	92.3±15.4	105.0±17.9
FFM (kg)	32.7±8.4	28.6±5.1	41.6±6.9
FM (%)	39.7±9.4	44.1±6.5	35.2±10.7
FFMI (kg/m <sup>2</sup> )	13.2±2.5	12.1±2.1	14.9±2.3
Albumin level (g/L)	35.5±3.5	35.3±3.6	36.4±2.7
Glomerular filtration rate <30 mL/min (%)	29.2	32.7	14.3
Major cognitive impairment (%)	63.9	60.3	78.6
High level of disability* (%)	58.3	62.1	42.8
CRP level (mg/L)	5 [3;12]	5 [3;9]	15 [4-21]
Total calorie intake (kcal/d)	1207±198	1155±148	1424±235
Protein intake (g/kg/d)	1.01±0.26	1.02±0.27	0.96±0.22
Measured REE (kcal/d)	1006±181	953±131	1227±195

AC: abdominal circumference, BC: brachial circumference, BMI: body mass index; FFM: fat-free mass; FM: fat mass, FFMI: fat-free mass index (FFM/height<sup>2</sup>), REE: resting energy expenditure. Continuous variables were expressed as mean±standard-deviation or median [interquartile range]; \* GIR 1 and 2 of the French Autonomie G erontologie Groupe Iso Ressources disability scale

compared between groups (such as malnourished vs. at risk of malnutrition) using chi-squared or Fisher's exact tests, whereas continuous variables were compared between groups by Student t-test or Mann-Whitney test when the assumptions of the t-test were not met. The homoscedasticity was analysed using the Fisher-Snedecor test.

The relationships between continuous variables were assessed using the Spearman correlation coefficient, due to the non-Gaussian statistical distribution of REE. The correlation coefficients (noted *r*) were interpreted according to the rules of thumbs proposed by Altman (25).

Then, to determine variables associated with REE, a multiple linear model was performed. For this multivariable analysis, the covariates were determined according to univariate results and to the clinical relevance (age and gender) with particular attention paid to multicollinearity. The normality of residuals was analysed using the Shapiro-Wilk test. Accordingly, a logarithmic transformation was applied to REE (dependent variable). Energy Calorie intake and FFM were treated as log-transformed continuous covariates. CRP was categorized according to data reported in the literature (21) and to sensitivity analyses conducted to determine the clinically relevant threshold and this impact on results of other covariates.

To ensure the robustness of our results, the final model was validated by a two-step bootstrapping process. In each step, 1,000 bootstrap samples with replacements were created from the training set. In the first one, using the stepwise procedure, we determined the percentage of models including each of the initial variables. In the second step, we independently estimated the linear model parameters of the final model. The bootstrap

estimates of each covariate coefficient and standard errors were averaged from those replicates. The results were expressed as bootstrapped regression coefficients and 95% confidence intervals.

To compare the accuracy of predicting REE with published equations, Lin's concordance correlation coefficient was estimated. The results were interpreted according to the following rules of thumbs: <0.4: no agreement, 0.4-7: poor agreement, >0.7: mild to high agreement (25). Bland and Altman plot was also used to measure the agreement between REE and predicted REE by WHO, Luhrmann, Harris-Benedict, and Mifflin-St Jeor equations. The measured-predicted difference was estimated and presented with a 95% confidence interval.

Statistical analysis was performed using Stata software (version 15, StataCorp LP, College Station, US). The tests were two-sided, with a type I error set at 5%.

## Results

### *Description of the epidemiological and nutritional characteristics of the population*

A total of 76 institutionalized persons were included. Four persons were excluded because of a dementia status with hyperactivity noncompatible with the various analysis (in particular the REE). A total of 72 persons were analysed, with a mean age of 87.4±6.6 years old and a BMI of 22.2±4.7 kg/m<sup>2</sup> (Table 1). Participants were mainly women (80.1%),

with major cognitive impairment (63.9%) and a high level of dependence on the acts of daily life (58.3% of group 1 or 2 of the French Autonomie Gérontologie Groupe Iso Ressources scale). The median CRP level was 5 [interquartile range 3;12] mg/l and the mean serum albumin was 35.5±3.5 g/l. Compared to men, women exhibited a significantly lower fat-free ±6.2 vs. 29.7±5.8 kg,  $p<0.05$ ) and REE (1227±195 vs. 953±131 kcal/d,  $p<0.05$ ). Total calorie intake (on average 1207±198 kcal/d) was higher in men than in women (1424±235 vs. 1155±148 kcal/d,  $p<0.05$ ) and represented 22.9 ±4.5 kcal/kg/d with 17.5% (±2.5) from protein intake (1.01±0.26 g/kg/d). Low calorie intake (below 30/kcal/d) was present in 66 resident (91.7%) and low protein intake (below 1 g/kg/d) in 38 residents (52.8%). Total calorie intake was 1.22±0.18 higher than the REE.

**Table 2.** Prevalence of malnutrition according to the 2019 GLIM criteria

	Total n=72	Women n=58	Men n=14
Malnutrition, n (%)	47 (65.3)	39 (67.2)	8 (57.1)
Phenotypic criteria n (%)	62 (86.1)	52 (89.7)	10 (71.4)
BMI <22, n (%)	34 (47.2)	29 (50)	5 (35.8)
Low FFMI, n (%)	62 (86.1)	52 (89.7)	10 (71.4)
Etiologic criteria, n (%)	56 (77.8)	45 (77.6)	11 (78.6)
Calorie intake <25 kcal/kg/d, n (%)	52 (72.2)	41 (70.7)	11 (78.6)
CRP > 25 mg/L, n (%)	7 (9.7)	5 (8.6)	2 (14.3)

FFMI: fat-free mass index (FFM/height<sup>2</sup>), BMI: body mass index; Low FFMI: according to GLIM criteria <15 for women and <17 for men

Malnutrition concerned 47 (65.3%) participants: 86.1% had only a phenotypic criterion and 77.8% only an etiological criterion (Table 2). Low FFMI (86.1%) was more sensitive to identify malnourished residents than low BMI (47.2%): no resident with low BMI had normal FFMI. Likewise, low calorie intake (72.2%) was more sensitive than high CRP (9.7%). Malnourished subjects compared to residents at risk of malnutrition (1 phenotypic criterion or 1 etiological criterion) mainly differed in their calorie intake (1155±144 vs 1306±247 kcal, respectively) (Supplementary table).

**Table 3.** Correlation coefficients between various variables and resting energy expenditure

Variables	Correlation Coefficient	
	r	p
FFM Kyle (Kg)	0.70	<0.001
Total calorie intake (kcal/d)	0.51	<0.001
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	0.44	0.001
Brachial circumference (cm)	0.40	0.005
GIR score*	0.36	0.002
Age (y)	-0.23	0.05
CRP (mg/L)	0.18	0.13

BMI: body mass index; FFM: fat-free mass; \* using the French "Autonomie Gérontologie Groupe Iso Ressources" disability scale

### Determining factors of resting energy expenditure

REE was significantly and positively correlated to FFM ( $r=0.70$ ), total energy intake ( $r=0.51$ ), BMI ( $r=0.44$ ), brachial circumference ( $r=0.40$ ) and GIR score ( $r=0.36$ ) but not with CRP level ( $r=0.18$ ) (Table 3). REE was significantly and negatively correlated with age ( $r=-0.23$ ).

In multivariate analysis adjusted on gender and age, REE was explained by FFM ( $p<0.001$ ), calorie intake ( $p=0.02$ ), GIR score ( $p=0.04$ ), and presence of high CRP level ( $p=0.03$ ) (Table 4). Due to the multicollinearity between malnutrition and calorie intake, an alternative multivariate model was built replacing calorie intake by malnutrition. REE is dependent on malnutrition ( $\beta = -0.065$ ,  $p=0.049$ ), and remains dependent on high CRP level ( $\beta=0.073$ ,  $p=0.03$ ), FFM ( $\beta = 0.382$ ,  $p<0.01$ ) and the GIR score ( $\beta = 0.035$ ,  $p=0.02$ ).

**Table 4.** Multivariate analysis for dependent variables of resting energy expenditure (kcal/d), adjusted on gender and age

Variables	Regression coefficients (kcal/d)	CI 95%	P
FFM, kg	0.335	[0.166 – 0.504]	<0.001
Calorie intake, kcal/kg/d	0.275	[0.051 – 0.499]	0.02
GIR score*	0.027	[0.001 – 0.054]	0.04
CRP > 25 mg/l	0.064	[0.054 – 0.122]	0.03

FFM: fat-free mass according to kyle's equation; \* using the French "Autonomie Gérontologie Groupe Iso Ressources" disability scale

**Table 5.** Measured and predicted resting energy expenditure according to gender calculated from various equations

Methods	Value n=72	Difference measured - predicted (95% CI)	Concordance correlation coefficient
Measured REE (kcal/d)	980 [876-1120]		
Predicted REE (kcal/d)			
WHO	1147 [1070-1273]	-178 (-425; 68)	0.461
Luhrmann	1070 [974-1255]	-117 (-380; 146)	0.629
Harris and Benedict	1015 [923-1127]	-35.3 (-290; 219)	0.694
Mifflin-St Jeor	914 [795-1102]	+47.2 (-238; 332)	0.711

Values expressed as median [interquartile range] in kcal per day.

### Predictive equations comparison

We compared measured REE to REE calculated by using various published equations. All equations studied were significantly different from measured REE (Table 5). WHO, Luhrmann, and Harris and Benedict's equation are overestimated measured REE. While Mifflin-St Jeor underestimates the expenditure. Using Bland and Altman's method (agreement analysis by plotting) and Lin's coefficients, there was poor agreement between measured REE and predicted REE (Bland and Altman between measured and predicted REE with WHO equation was illustrated in Supplementary Figure 1).

## Discussion

The present study has determined the REE of a population of institutionalized residents. The mean values were low, representing 1227 kcal/d in men and 953 kcal/d in women. In addition, we showed that calorie intakes, fat-free mass, functional abilities, and elevated CRP level were determining factors of REE. Harris and Benedict and Mifflin-St Jeor were the closest predictive equations to the measured REE.

Since institutionalized patients were very sedentary, total energy expenditure is essentially determined by REE, suggesting that REE estimation is crucial for total energy expenditure calculation (26). In the literature, REE tends to decline between the 6th to the 10th decade, from 1590 to 1415 kcal/d in men and from 1241 to 1168 kcal/d in women (15,27). This decline seems to be related to the decline in lean body mass, which is more pronounced in men (27). Thus in very old persons, energy expenditure was mainly explained by FFM as for children or adults (around 55 % of variability) (28,29).

However, diseases or age-related metabolic disturbances may interfere with basal metabolism and alter the relationship between REE and FFM. Biological inflammatory syndrome, even at low grade, has been associated with an increase in resting energy expenditure in many chronic diseases (16,30), in relation both to the immune system's expenditure and to metabolic disturbance (31, 32). It is interesting to note that these effects seem to persist even in a very old and predominantly malnourished population. Populations of various ages with severe motor and intellectual disabilities have been shown to have lower REE than anticipated by classical prediction equations (33). Voluntary calorie restriction studies in young people (29) and adults (34) have suggested that REE decreases more rapidly than expected from fat-free mass loss. Indeed, when total energy expenditure is not covered by energy intakes, an adaptation of body organ metabolism and the activity of the immune system might participate in the decrease in energy expenditure to a greater extent than FFM loss per se (35, 36). The low intakes observed in the elderly population are mainly involuntary linked to anorexia but also can be favoured by diets (in diabetes for example) or by insufficient help with meals for dependent people.

Malnutrition is known to be particularly prevalent in old institutionalized persons ranging from 15 to 60 % according to the country and the diagnostic criteria used (37, 38). In our population of institutionalized elderly subjects, we find 65% of malnourished people i.e presenting both phenotypic and etiological criteria. Age, depression, disability, cognitive impairment, and swallowing difficulty have been frequently associated with the presence of malnutrition in this population (37, 38). The precise evaluation of body composition and macronutrients intake partly explained the significant proportion of malnourished identified in our study.

The use of indirect calorimetry remains exceptional in nursing homes and is essentially limited to specific research questions. Several dozen equations have been developed over the past century to estimate the REE (39). WHO, Harris and Benedict and Mifflin-St Jeor's equations established REE with

age, weight, and height. The equation developed by Luhrmann in old patients (67 years on average) established REE with weight, age, and sex (24). Although these equations were determined in healthy adult populations several decades ago, they have since been validated by indirect calorimetry in elderly populations, most often at home or in hospitalized patients (40, 41). In addition, the criteria of age, sex, weight, and height are often insufficient to account for the heterogeneity of the elderly population, which explains why predictive equations were a good estimation of REE at a population level but not at an individual level in the aged population (42). As in our study, the Mifflin-St Jeor and Harris and Benedict equations seem to be the most accurate to estimate REE in elderly subjects (40, 42).

Our study has several strengths. First of all, it is one of the rare studies to be interested in the nutritional status and energy metabolism of nursing home residents, representing a very old, disabled, and multi-comorbid population. Then, indirect calorimetry which is very rarely used in clinical practice likely because it is a quite cumbersome and time-consuming device, gives a more precise evaluation of REE than predictive estimation formulas. Finally, the acquisition of clinical, biology, and body composition data allowed us to identify new factors associated with REE. Among these factors, it is noteworthy that the disability scale is strongly and obviously associated with energy expenditure.

This study also has certain limitations. On the one hand, there are mostly malnourished subjects among included volunteers. It would have been interesting to compare the factors identified in a control group matched for age living at home. On the other hand, it would have been relevant to integrate weight variations or the importance of chronic diseases into the analysis. Finally, body composition was estimated by using bioelectrical impedance analysis. This is a useful technique for body composition assessment in healthy individuals. Misestimation of FFM can occur in persons who suffer from dehydration or fluid retention, and we acknowledge that better accuracy of body composition measurement would have been appreciated, especially using an isotopic dilution of body water or DEXA methods (43, 44). However, it was not convenient for very old dependent persons to go to any biological or imaging center. Hence, a portable and practical device for bedside measurements such as BIA is still useful and a mono frequency BIA (50 Hz) was applied as it has been mostly validated against reference methods (45).

In conclusion, resting energy expenditure in institutionalized very old subjects is heterogeneous in relation to variable situations in terms of lean mass, functional capacities, inflammation, and food intake. The prediction equations are satisfactory on a population scale but often inaccurate on an individual scale. Considering these simple clinical factors might be beneficial for individualizing the food supply and preventing morbidity and mortality linked to malnutrition. While waiting for the emergence of personalized nutrition based on high-throughput «omics» technologies (ie, genomic, epigenomic, metabolomics), this low-tech approach remains particularly useful, especially in fragile or dependent populations (46).

**Acknowledgments and contribution:** We thank the patients for their valuable contribution to the study. No specific grant supported this study. CL contributed to data analysis, interpretation, and manuscript preparation. HDB contributed to the design of the study, data collection, data analysis and interpretation, and manuscript preparation. CG contributed to data collection, interpretation, and manuscript preparation. BP contributed to data analysis and manuscript preparation. YB was responsible for the study conception, data interpretation, and manuscript preparation.

**Conflict of interest:** None of the authors had any financial or personal conflicts of interest with this research.

**Ethical standards:** Each patient completed an information and consent form. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as revised in 1983 and received approval from the institution's human research committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Est VI). The study complies with the current French laws concerning clinical research.

## References

- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl* 2017;390:1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
- Ponti F, Santoro A, Mercatelli D, Gasperini C, Conte M, Martucci M, Sangiorgi L, Franceschi C, Bazzocchi A. Aging and Imaging Assessment of Body Composition: From Fat to Facts. *Front Endocrinol* 2020;10: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2019.00861 [Accessed April 26, 2022]
- Wilkinson DJ, Piasecki M, Atherton PJ. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Res Rev* 2018;47:123–132. doi: 10.1016/j.arr.2018.07.005
- Kyle UG, Genton L, Hans D, Karsgaard L, Slosman DO, Pichard C. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:663–672. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601198
- Baumgartner RN, Heymsfield SB, Roche AF. Human body composition and the epidemiology of chronic disease. *Obes Res* 1995; 3:73–95. doi: 10.1002/j.1550-8528.1995.tb00124.x
- Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 2001;137:231–243. doi: 10.1067/mlc.2001.113504
- Larsson L, Degens H, Li M, Salvati L, Lee YI, Thompson W, Kirkland JL, Sandri M. Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. *Physiol Rev* 2019; 99:427–511. doi: 10.1152/physrev.00061.2017
- Jennings C, Patterson E, Curtis RG, Mazzacano A, Maher CA. Effectiveness of a Lifestyle Modification Program Delivered under Real-World Conditions in a Rural Setting. *Nutrients* 2021; 13:4040. doi: 10.3390/nu13114040
- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, Baptista G, Barazzoni R, Blaauw R, Coats AJS, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10:207–217. doi: 10.1002/jcsm.12383
- Faxén-Ingving G, Basun H, Cederholm T. Nutritional and cognitive relationships and long-term mortality in patients with various dementia disorders. *Age Ageing* 2005; 34:136–141. doi: 10.1093/ageing/a6023
- Wang SY, Fukagawa N, Hossain M, Ooi WL. Longitudinal weight changes, length of survival, and energy requirements of long-term care residents with dementia. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:1189–1195. doi: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb03768.x
- Doorduyn AS, de van der Schueren MAE, van de Rest O, de Leeuw FA, Hendriksen HMA, Teunissen CE, Scheltens P, van der Flier WM, Visser M. Energy intake and expenditure in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: the NUDAD project. *Alzheimers Res Ther* 2020;12:116. doi: 10.1186/s13195-020-00687-2
- Westertep KR. Physical activity and physical activity induced energy expenditure in humans: measurement, determinants, and effects. *Front Physiol* 2013;4:90. doi: 10.3389/fphys.2013.00090
- Starling RD, Toth MJ, Carpenter WH, Matthews DE, Poehlman ET. Energy requirements and physical activity in free-living older women and men: a doubly labeled water study. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 1998;85:1063–1069. doi: 10.1152/jappp.1998.85.3.1063
- Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1985;724:1–206.
- Utaka S, Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA, Andreoni S, Cuppari L. Inflammation is associated with increased energy expenditure in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82:801–805. doi: 10.1093/ajcn/82.4.801
- Guerin O, Jeandel C. Rapport de mission: 25 recommandations pour une prise en soins adaptée des patients et des résidents afin que nos établissements demeurent des lieux de vie. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_jeandel-guerin.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_jeandel-guerin.pdf) [Accessed March 16, 2022]
- Aguilova L, Sauzéon H, Balland É, Conzel C, N'Kaoua B. [AGGIR scale: a contribution to specifying the needs of disabled elders]. *Rev Neurol (Paris)* 2014; 170:216–221. doi: 10.1016/j.neurol.2014.01.039
- Weir JBDB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol* 1949;109:1–9. doi: 10.1113/jphysiol.1949.sp004363
- Feinberg M, Favier JC, Fondation Française pour la Nutrition P (FRA), Ireland-Ripert J, CIQUAL Centre Informatique sur la Qualité des Aliments P (FRA). Répertoire général des aliments—Table de composition. Versailles: Lavoisier 1995. n. p., 200p. p.
- Pereira J, Ribeiro A, Ferreira-Coimbra J, Barroso I, Guimarães J-T, Bettencourt P, Lourenço P. Is there a C-reactive protein value beyond which one should consider infection as the cause of acute heart failure? *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:40. doi: 10.1186/s12872-018-0778-4
- Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1918;4:370–373.
- Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 1990;51:241–247. doi: 10.1093/ajcn/51.2.241
- Lührmann PM, Herbert BM, Krenn C, Neuhauser-Berthold M. A new equation especially developed for predicting resting metabolic rate in the elderly for easy use in practice. *Eur J Nutr* 2002;41:108–113. doi: 10.1007/s003940200016
- Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. CRC Press 1990;630 p.
- Leung K-CW, Sum K-WR, Yang Y-J. Patterns of Sedentary Behavior among Older Adults in Care Facilities: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18:2710. doi: 10.3390/ijerph18052710
- Cooper JA, Maniri TM, Paton CM, Yamada Y, Everhart JE, Cummings S, Mackey DC, Newman AB, Glynn NW, Tykavsky F, et al. Longitudinal change in energy expenditure and effects on energy requirements of the elderly. *Nutr J* 2013;12:73. doi: 10.1186/1475-2891-12-73
- Derumeaux-Burel H, Meyer M, Morin L, Boirie Y. Prediction of resting energy expenditure in a large population of obese children. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1544–1550. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1544
- Lazzer S, Boirie Y, Montaurier C, Vernet J, Meyer M, Vermorel M. A weight reduction program preserves fat-free mass but not metabolic rate in obese adolescents. *Obes Res* 2004;12:233–240. doi: 10.1038/oby.2004.30
- Havaoka BY, Zhao J, Heitman K, Khan F, Jarjour W, Volek J, Brock G, Gower BA. Interaction effect of systemic inflammation and modifiable rheumatoid cachexia risk factors on resting energy expenditure in patients with rheumatoid arthritis. *JCSM Clin Rep* 2022;7:12–23. doi: 10.1002/crt.45
- Buttgereit F, Burmester GR, Brand MD. Bioenergetics of immune functions: fundamental and therapeutic aspects. *Immunol Today* 2000;21:192–199. doi: 10.1016/S0167-5699(00)01593-0
- Lacourt TE, Vichaya EG, Chiu GS, Dantzer R, Heijnen CJ. The High Costs of Low-Grade Inflammation: Persistent Fatigue as a Consequence of Reduced Cellular-Energy Availability and Non-adaptive Energy Expenditure. *Front Behav Neurosci* 2018;12: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnbeh.2018.00078 [Accessed April 26, 2022]
- Hashizume N, Tanaka Y, Yoshida M, Fukahori S, Ishii S, Saikusa N, Masui D, Higashidate N, Sakamoto S, Tsuruhisa S, et al. Resting energy expenditure prediction using bioelectrical impedance analysis in patients with severe motor and intellectual disabilities. *Brain Dev* 2019;41:352–358. doi: 10.1016/j.braindev.2018.11.003
- Boys-Westphal A, Kossel E, Goelle K, Later W, Hitze B, Settler U, Heller M, Glüer C-C, Heymsfield SB, Müller MJ. Contribution of individual organ mass loss to weight loss-associated decline in resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 2009;90:993–1001. doi: 10.3945/ajcn.2008.27402
- Most J, Redman LM. Impact of calorie restriction on energy metabolism in humans. *Exp Gerontol* 2020;133:110875. doi: 10.1016/j.exger.2020.110875
- Wang H, Ye J. Regulation of energy balance by inflammation: common theme in physiology and pathology. *Rev Endocr Metab Disord* 2015;16:47–54. doi: 10.1007/s11554-014-9306-8
- Donini LM, Stephan BCM, Rosano A, Molfino A, Poggiogalle E, Lenzi A, Siero M, Muscaritoli M. What Are the Risk Factors for Malnutrition in Older-Aged Institutionalized Adults? *Nutrients* 2020;12:2857. doi: 10.3390/nu12092857
- Bell CL, Lee ASW, Tamura BK. Malnutrition in the nursing home. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:17–23. doi: 10.1097/MCO.0000000000000130
- Gregori D, Ocagli H, Lanera C, Gallipoli S, Lorenzoni G. Systematic Review of Equations for Estimating Energy Requirement in the Elderly: Results and Future Perspectives. *Curr Dev Nutr* 2020;4:28. doi: 10.1093/cdn/nzaa040\_028
- Karlsson M, Olsson E, Becker W, Karlström B, Cederholm T, Sjögren P. Ability to predict resting energy expenditure with six equations compared to indirect calorimetry in octogenarian men. *Exp Gerontol* 2017;92:52–55. doi: 10.1016/j.exger.2017.03.013
- Ocagli H, Lanera C, Azzolina D, Piras G, Soltanmohammadi R, Gallipoli S, Gafare CE, Cavion M, Roccon D, Vedovelli L, et al. Resting Energy Expenditure in the Elderly: Systematic Review and Comparison of Equations in an Experimental Population. *Nutrients* 2021;13:458. doi: 10.3390/nu13020458
- Cioffi I, Marra M, Pisanis F, Scalfi L. Prediction of resting energy expenditure in healthy older adults: A systematic review. *Clin Nutr* 2021;40:3094–3103. doi: 10.1016/j.clnu.2020.11.027

43. Cegielski J, Wilkinson DJ, Brook MS, Boereboom C, Phillips BE, Gladman JFR, Smith K, Atherton PJ. Combined in vivo muscle mass, muscle protein synthesis and muscle protein breakdown measurement: a 'Combined Oral Stable Isotope Assessment of Muscle (COSIAM)' approach. *GeroScience* 2021;43:2653–2665. doi: 10.1007/s11357-021-00386-2
44. Holmes CJ, Racette SB. The Utility of Body Composition Assessment in Nutrition and Clinical Practice: An Overview of Current Methodology. *Nutrients* 2021;13:2493. doi: 10.3390/nu13082493
45. Lupoli L, Sergi G, Coin A, Perissinotto E, Volpato S, Busetto L, Inelmen EMEM, Enzi G. Body composition in underweight elderly subjects: reliability of bioelectrical impedance analysis. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2004;23:1371–1380. doi: 10.1016/j.clnu.2004.05.005
46. Ordovas JM, Berciano S. Personalized nutrition and healthy aging. *Nutr Rev* 2020; 78:58–65. doi: 10.1093/nutrit/nuaa102

## Etude CHRONOS

Article publié en juillet 2022 dans The Journal of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences (IF 6,05)

### *High-density surface electromyography as biomarker of muscle aging*

Loubna Imrani, Sofiane Boudaoud, Clément Lahaye, Caroline Moreau, Myriam Ghezal, Safa Ben Manaa, Mohamed Doulazmi, Jérémy Laforêt, Frédéric Marin, Kiyoka Kinugawa

Cette étude s'est intéressée à la manière de détecter de façon précoce et non invasive les modifications fonctionnelles musculaires associées aux phases précoces de sarcopénie. En effet, la population n'est pas affectée de façon égale par la sarcopénie à âge chronologique égal. Certains facteurs et notamment la sédentarité pourraient induire des altérations précoces. Les électromyogrammes peuvent enregistrer, au niveau d'électrodes de surface placées sur les membres, l'activité électrique issue de différents chefs musculaires.

L'objectif de cette étude était donc de valider la capacité d'un électromyogramme de surface de haute résolution (HD-sEMG) portable à détecter à la fois le vieillissement musculaire mais aussi le vieillissement accéléré lié à la sédentarité.

Pour cela, nous avons étudié 82 sujets dépourvus de pathologie et physiquement actifs (selon le score IPAQ) répartis équitablement entre les 2 sexes et les décades entre 25 et 75 ans ainsi que 9 sujets sains mais sédentaire de 45-54 ans. La composition corporelle était évaluée par DEXA et par échographie musculaire de cuisse, la force de préhension, et les performances physiques par SPPB (Short Physical Performance Battery) et la distance de marche de 6 minutes. Les signaux du HD-sEMG étaient mesurés en regard du rectus femoris



lors d'un lever de chaise via un index d'intensité de contraction et un index de dynamique de contraction.

Les outils classiques de force de performance physique et de composition corporelle ne permettaient pas de mettre en évidence de différence significative entre les classes d'âge ou entre sédentaires et actifs. Seule l'échographie mettait en évidence une différence selon les 5 classes d'âge avec une diminution de l'épaisseur musculaire et une augmentation de l'épaisseur du tissu adipeux sous cutané, mais ne mettait pas en évidence de différence entre sédentaires et actifs. Enfin, les index de l'HD-sEMG discriminaient efficacement les classes d'âge et différaient significativement entre les sédentaires et les actifs de la classe de 45-54 ans, les profils des sédentaires de 45-54 ne différant pas d'actifs  $\geq 55$  ans.

Cette étude accrédite ainsi l'hypothèse d'un vieillissement musculaire précoce en cas de mode de vie sédentaire. Elle montre également que dans une population saine et active physiquement, les outils fonctionnels classiques (SPPB, Hand grip) peinent à montrer altération avec l'âge avant 75 ans. Enfin, elle encourage à l'utilisation d'outils comme l'échographie musculaire ou l'HD-sEMG pour détecter les modifications infra-cliniques. Cette détection précoce permet d'envisager des actions de préventions individualisées basées notamment sur l'activité physique.

## **Title: High-density surface electromyography as biomarker of muscle aging**

### **Running head: Muscle aging evaluated by HD-sEMG technique**

**Authors:** Loubna Imrani<sup>1</sup>, PhD, Sofiane Boudaoud<sup>1</sup>, PhD, Clément Lahaye<sup>2</sup>, MD, Caroline Moreau<sup>3</sup>, PhD, Myriam Ghezal<sup>3</sup>, MSc, Safa Ben Mana<sup>3</sup>, MSc, Mohamed Doulazmi<sup>4</sup>, PhD, Jérémy Laforêt<sup>1</sup>, PhD, Frédéric Marin<sup>1</sup>, PhD, Kiyoka Kinugawa<sup>3\*</sup>, MD, PhD.

<sup>1</sup>Université de Technologie de Compiègne (UTC), CNRS UMR 7338 Biomechanics and Bioengineering, Centre de Recherche de Royallieu- Alliance Sorbonne Université, - CS 60203, Compiègne, France.

<sup>2</sup>Université Clermont Auvergne, INRAE UMR 1019 Human Nutrition Research Unit, CRNH Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Geriatrics Department, F-63000 Clermont-Ferrand, France.

<sup>3</sup> Sorbonne Université, CNRS, UMR Biological Adaptation and Aging, AP-HP, Charles Foix Hospital, Functional Exploration Unit for Older Patients, F-94200 Ivry-sur-Seine, France.

<sup>4</sup>Sorbonne University, CNRS, UMR 8256 Biological Adaptation and Aging, F-75005 Paris, France.

\*Corresponding author K. Kinugawa:

mail: kiyoka.kinugawa@aphp.fr

telephone: (+33) 1 49 59 47 53

fax: (+33) 1 49 59 47 62

Main text word count (title page, abstract, and text): 5599 words

Number of data elements: 5

### **Keywords**

Sarcopenia; high-density surface electromyography; physical activity; muscle aging; sedentary lifestyle

### **Abstract**

Sarcopenia is a muscle disease with adverse changes that increase throughout lifetime, but with different chronological scale between individuals. Addressing “early muscle aging” is becoming a critical issue for prevention. Here, we demonstrated the ability of the high-density surface electromyography (HD-sEMG), a non-invasive, wireless, portable technology, to detect both healthy muscle aging and accelerated muscle aging related to sedentary lifestyle, one of the risk factors of sarcopenia. The HD-sEMG signals were analyzed in 91 healthy young, middle-aged and old subjects (25-75yrs) distributed according to their physical activity status (82 active and 9 sedentary; IPAQ) and compared with current methods for muscle evaluation including muscle mass (dual-energy X-ray absorptiometry, ultrasonography), handgrip strength, physical performance (Short Physical Performance

Battery, 6-minute walk test). The HD-sEMG signals were recorded from the rectus femoris muscle during sit-to-stand trials, and two indexes were analyzed: Muscular Contraction Intensity and Muscle Contraction Dynamics. The clinical parameters did not differ significantly across the aging and physical activity levels. Inversely, the HD-sEMG indexes were correlated to age, and were different significantly through the age categories of the 82 active subjects. They were significantly different between sedentary subjects aged 45-54 years and active ones at the same age. The HD-sEMG indexes of sedentary subjects were not significantly different from those of older active subjects ( $\geq 55$  years). Muscle thickness evaluated using ultrasonography were different significantly between the 5 age decades, but did not show a significant difference with physical activity. The HD-sEMG technique can assess muscle aging and physical inactivity-related “early aging” outperforming clinical and DXA parameters.

## **Introduction**

Muscle aging, and its related disease, sarcopenia, provoke muscle changes throughout lifetime, with loss of muscle mass and strength and increased fall risk (1) but not necessarily on the same chronological scale for each individual. This aging process is negatively impacted by sedentary lifestyle and unhealthy diet that can affect muscle quality (2,3). Preventive strategies have sought to modify these risk factors in later life such as increasing physical activity, but these modifiable factors might have a role in the development of the sarcopenia much earlier in life than previously thought. Life course prevention approach becomes important, with opportunity for earlier intervention at a younger age (mid-life and before), when lifestyle changes such as regular physical activity and optimized diet might be easier to implement. To monitor benefits of such programs, a unique evaluation tool of the muscle health should be helpful.

There is as yet no method that evaluates simultaneously muscle mass, muscle strength, and physical performance, while diagnosis of muscle aging and sarcopenia calls for the measurement of a combination of these three muscle parameters (1). Various clinical scores and tools evaluate separately these different muscle parameters, i.e. dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) or magnetic resonance imaging (MRI) for muscle mass. These imaging techniques are not easily available in everyday clinical practice. Moreover, according to the technology used, there is a large variation of sensitivity and specificity when detecting

early functional muscle decline of the population at different ages for the monitoring of preventive actions (4–7). Improving accuracy of diagnostic tests/tools to accompany therapeutic trials to prevent muscle aging changes throughout the life course is a necessity. Moreover, there is no yet integrated solution including HD-sEMG technology able to analyze muscle changes in clinical routine. In this context, specifications must include providing an ambulatory, precise and non-invasive device to monitor muscle quality and functionality. Recent non-invasive technologies dedicated to the functional evaluation of the musculoskeletal system such as the high-density surface electromyography technology (HD-sEMG) offers new applications (8), by recording several signals from a grid and outperforming classical bipolar electromyography in terms of muscle activation representativeness and reliability. This HD-sEMG technology is currently used only for research purposes to assess muscle functionality in different applications such as electromyography/force relationship analysis (9,10), muscle aging evaluation (11,12), and prosthetic control (13). Indeed, HD-sEMG grid allows the access of activation map that includes spatial information of the muscle electrical activity (8-11). This is useful and already exploited recently in several studies concerning muscle aging evaluation of the Rectus Femoris during gait or sit-to-stand trials (STS) and motor unit firing patterns of vastus lateralis at low-moderate contractions (11, 12) or, in simulation, of the relationship between muscle strength and HD-sEMG parameters (9, 10, 13). However, these studies concerned only two populations (young/older subjects). The "CHRONOS" project, funded by the European Institute of Innovation and Technology (EIT) Health, aimed to develop such a non-invasive, wireless portable medical device evaluating both muscle quantity and quality/functionality using this innovative approach based on the HD-sEMG technique. To our knowledge, there is not yet a study in the literature that evaluates muscle aging according to age categories covering young/middle-age/old subjects and physical activity level using HD-sEMG technique during Sit To Stand (STS), a daily life motion. For this purpose, the CHRONOS study proposes a multimodal analysis of muscle aging assessment in healthy individuals using HD-sEMG technique and compared to classical methods that assess functional and anatomical muscle modifications currently used in clinical practice.

The aim of the study is two-fold:

- 1) to assess the ability of the HD-sEMG technology to detect age-related muscle changes (anatomical and functional) among physically active people, divided into five age categories (25-34 years., 35-44 years., 45-54 years., 55-64 years., and 65-75 years.); we advance the hypothesis that we will observe a modification with aging.

2) to assess the ability of the HD-sEMG technology, to detect muscle changes (functional and anatomical), namely accelerated aging, related to sedentary lifestyle, by comparing a group of sedentary individuals, aged 45-54 years old with the active ones in the same age category. In addition, by comparing this group of sedentary 45-54 years old individuals with older active individuals (55-64 yrs. and 65-75 yrs.), to advance the hypothesis that a proximity of these two populations will be observed due to sedentary lifestyle.

## **Methods**

### *Participants*

The CHRONOS study recruited healthy volunteers from July 2018 to January 2019. The recruitment was done through various advertising means: posters / ads and online mailing-list through associations, universities, hospitals (AP-HP) and on social networks (Facebook, Twitter). The pre-screening phone interview enabled us to check the inclusion criteria (25 to 75 years old, autonomous walking) and non-inclusion criteria, and to evaluate their physical activity level according to the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ, long version) (14). Non-inclusion criteria were: body mass index (BMI)  $<18.5$  or  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, professional or elite sportsman/woman, any history of neurological, endocrinological (including diabetes), rheumatological and recent cancer pathologies, heart failure, severe bronchopneumopathy, myopathy and fracture or trauma affecting the hip and lower limb, active smoking, pregnancy, taking any medication affecting muscle function (corticosteroids, statin, fibrate, insulin...), dermatological pathology and allergy to adhesive dressings, subjects under guardianship or curatorship, imaging examination with or without the use of contrast media in the 7 days preceding inclusion, contraindication to performing DXA, and pacemaker. A total of 325 volunteers were interested in participating in the study, among them 46 were excluded **according** to non inclusion criteria and 188 were qualified for the study but were kept on a waiting list. Finally, a total of 91 **consecutive** volunteers aged 25 to 75 years old were included in the clinical study with data recording sessions (eFigure 1), on a 50/50 basis of women and men, evenly distributed across age groups. The participants were divided into two distinct groups according to their level of physical activity from IPAQ: "active subjects" group = "high" or "moderate" physical activity (n=82) in five age categories from 25 to 75 divided into 5 decades, and "sedentary subjects" group = "low" physical activity (n=9, age group 45-54 years old). Physical activity levels were estimated through energy expenditure in MET-minutes per week (Metabolic equivalent task = MET level x number of minutes of activity/day x number of days/week) in accordance with IPAQ

guidelines (14). Clinical and para-clinical data were collected at Charles Foix Hospital (France, AP-HP) After their hospital visit, participants were asked to complete a nutritional questionnaire on 3 weekdays to estimate their mean daily energy (kilocalories/kg/day) and protein/carbohydrate/lipid intake (g/kg/day). All participants provided written informed consent. Institutional review boards approved the CHRONOS study (Patient Protection Committee, project number 2018/31). The study was registered with ClinicalTrials.gov ID: NCT03560648. The database was declared to the French National Commission for Data Protection and Liberty (CNIL, France).

### *The Studied muscle*

Our interest has focused on lower limb muscles and more precisely the evaluation of Rectus femoris muscle (RF). The RF is a bulk of muscle located in the superior, anterior middle compartment of the thigh and is the only muscle in the quadriceps group that crosses the hip (15). It is a biarticulated muscle that contributes to 90° of knee flexion and assists iliopsoas in hip flexion. To provide reliable ultrasound images using ultrasonography technique and electrical activity measurements using HD-sEMG technique, the Rectus Femoris muscle was chosen for three reasons: i) this muscle is implicated in the most daily life motion such as walking and sit to stand; ii) the RF muscle is among the main lower limbs muscle where the decrease in muscle mass is greater with aging (16); iii) it is also the more superficial muscle of the quadriceps group, allowing to provide high quality HD-sEMG signals.

### *Clinical evaluations*

The following information for each participant was collected: age, gender, physical activity level scored by IPAQ, BMI, medical history, medications and their number, comorbidities assessed using the Charlson comorbidity index, frailty using the Rockwood score, cognition (Mini mental State Examination MMSE), depression (Geriatric Depression Scale GDS), handgrip strength using Jamar® hydraulic hand dynamometer (dominant hand, averaging over 3 trials), Short Physical Performance Battery (SPPB), and distance of 6-minute walk test.

### *Dual-energy X-ray absorptiometry*

Muscle mass was assessed using DXA (GE Lunar Prodigy) (5). We collected skeletal muscle index SMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), appendicular muscle mass AMM (kg), total lean mass LM (%) and total fat mass FM (%).

### *Muscle Ultrasonography*

A B-mode ultrasound (Siemens, Acuson Antares 5.0, Ultrasound System) with 40mm linear array probe (5-13MHZ) was used to evaluate muscle thickness MT (mm) and fat thickness FT (mm) of the rectus femoris muscle on the dominant quadriceps. Cross-sectional images of the rectus femoris were obtained at 30% proximal zone of the rectus femoris in the iliac spine line located between the iliac crest and the middle of the patella at the same placement of HD-sEMG grid (17). Participants were lying on the examination table with their thigh relaxed. The MT was measured at the midpoint of the rectus femoris. The FT was defined as the distance between its dermis and fascia (18). The pressure was reduced while scanning by suspending the linear probe on the skin surface and keeping it perpendicular to the bed to achieve a clear image (18). All measurements were performed by the same sonographer and by the same person.

### *HD-sEMG signal recording*

The high-density surface electromyography HD-sEMG signals were acquired with a semi-disposable adhesive grid (32 electrodes, 8 rows x 4 columns, Inter-Electrode Distance (IED) = 8mm, electrode diameter= 4mm) with Mobita® (TMSi, Oldenzaal, Netherlands). This technique consists in sensing the surface EMG signal corresponding to the sum of the action potentials (AP) produced by the active motor units (MUs) during a voluntary muscle contraction effort and detected on the surface of the skin (19, 20). The grid was positioned at 30% proximal zone of the rectus femoris in the iliac spine line located between the iliac crest and the middle of the patella following recommendations of (17, 21) and depicted on Figure 1. In this protocol, the 3-times sit to stand (STS, chair rising) motion were analyzed (22).

The muscle activity was quantified using two specific indexes from HD-sEMG signal analysis and related to the contraction temporal dynamics and intensity of the rectus femoris; Muscular Contraction Intensity MCI index ( $\mu\text{V}$ ), and Muscle Contraction Dynamics MCD index (Sec). These indexes were obtained after preprocessing steps such as: signal denoising by using a band pass filter in (4-400Hz) range, automatic segmentation (using Hilbert

Transform) of muscle electrical activity from the rectified HD-sEMG signal, index computation then averaging over channels and trials (3 trials to assess the reproducibility and reducing variability). The MCI and MCD indexes were computed following these equations for each subject:

$$MCI = \frac{1}{N \cdot L} \sum_{l=1}^L \sum_{i=1}^N \max(|sEMG_i|), \quad MCD = \frac{1}{N \cdot L} \sum_{l=1}^L \sum_{i=1}^N D(|sEMG_i|) \quad (1)$$

Where N=31 (one channel used for the reference) and L=3 correspond to numbers of channels and trials respectively. The rectified sEMG signal is segmented for each channel allowing the computation of its maximum value and duration D (see figure 1). Then, the obtained indexes are compared statistically following the age categories, physical activity level, and to the ultrasound scores and other key parameters. Both indexes exhibited acceptable reproducibility among the three STS trials for all the age categories (eFigures 2 and 3). These indexes, corresponding to averaged values over the grid, were chosen to provide clinicians with simple, robust, and intuitive metrics related to muscle contraction intensity and temporal dynamics. This also simplifies the statistical studies and makes it homogeneous in dimension with the other clinical parameters.

### *Statistical analysis*

The data obtained were analyzed and statistically compared to the HD-sEMG indexes, to age and to physical activity level using statistical hypothesis tests with Matlab software (R2014, Mathworks©). In addition, correlation coefficient between pairs of scores and multivariate analysis (MANOVA) was computed according to age, sex, and BMI of the subjects. The quantitative variables were analyzed using parametric tests (ANOVA analysis of variance followed by post-hoc Tukey HSD tests when there were more than two groups). Variables that do not meet the validity conditions for parametric tests (normality of the distribution, equality of variances) were analyzed with non-parametric tests (Kruskal-Wallis test followed by post hoc Nemenyi test). The results are considered to be statistically significant at a critical threshold of 1% ( $p < 0.01$ ).

## **Results**



The 91 healthy volunteers were 49% females, with a mean age of  $49 \pm 14$  years and a mean body mass index (BMI) of  $23.7 \pm 2.7$  kg/m<sup>2</sup>. Firstly, a comparative study between clinical and imaging scores was performed to show the ability of the HD-sEMG technique to detect manifestations of healthy aging. Secondly, the age category 45-54 years old, when the muscle strength begins to decline, was scrutinized to evaluate the effect of sedentary lifestyle on muscle aging.

### *Results of the aging effect on clinical, ultrasound and HD-sEMG indexes*

Among the 91 volunteers, 82 were physically active according to the IPAQ. The scores evaluating muscle changes were compared according to age group (five categories, from 25 to 75 years old divided into 5 decades). It is important to note that the 82 physically active volunteers did not show any significant difference in BMI, food ratio and protein intake, level of physical activity, Charlson comorbidity index, Rockwood score, cognition (MMSE), depression (GDS), and number of medications (Table 1). The classical muscle parameters (handgrip strength, distance of 6-minute walk test, SPPB, and DXA) did not significantly differ across age categories in healthy active volunteers (Table 1). Muscle thickness evaluated using ultrasonography showed discriminant results ( $p < 0.001$ ) with aging: the muscle thickness decreased with age from  $19.97 \pm 2.38$  mm for 25–34 years to  $15.86 \pm 1.13$  mm to 65–75 years ( $p < 0.001$ ). In contrast, fat thickness increased from 25–34 years to 65–75 years ( $3.99 \pm 1.15$  mm vs.  $6.22 \pm 1.44$  mm,  $p < 0.001$ ) (Table 1). A linear regression analysis was performed for both measured thicknesses. The results showed in Figure 2 confirmed the positive slope for fat thickness evolution (Figure 2A) and a negative one for muscle thickness evolution (Figure 2B).

The HD-sEMG indexes, Muscular Contraction Intensity MCI ( $\mu$ V) and Muscular Contraction Dynamic MCD (sec), demonstrated a significant difference (respectively  $p < 0.001$ ,  $P < 0.01$ ) between the age categories of the active subjects (Table 1). The linear regression analysis was performed (Figure 3): a high correlation value ( $R = 0.81$ ) for the MCD score was obtained indicating a clear monotonic and linear behavior with aging (Figure 3.A). This increase was also observable on the MCI score regression curve (Figure 3.B). But, it is less pronounced, with a correlation coefficient  $R = 0.58$ , compared to the MCD curve due to more subject variability.

Interestingly, a significant correlation coefficient  $R = -0.58$  was observed between MCD index and muscle thickness (see eTable 2). Fat thickness as muscle thickness were significantly different with aging ( $p < 0.001$ , Table 1).

### *Results of the physical activity level effect on clinical, ultrasound and HD-sEMG scores*

The clinical muscle parameters (handgrip strength, distance of 6-minute walk test, SPPB, and DXA) did not significantly differ across physical activity level (Table 2): in healthy subjects, these clinical parameters were not able to differentiate, in a significant manner, between sedentary and active subjects of the same decade (45-54 yrs.).

Muscle thickness evaluated by ultrasonography showed significantly different results ( $p < 0.001$ ) with aging but not a significant difference with physical activity level (Table 2). However, the HD-sEMG indexes significantly differentiate sedentary subject category from the active one of the same decade under study (MCD  $p < 0.0001$ , MCI  $p < 0.01$ ). Furthermore, the HD-sEMG indexes of the sedentary category were not significantly different from those of older active categories (two last decades: 55-64 years old or 65-75 years old) (Table 2).

Finally, a multivariate variance analysis was performed to assess the robustness of the HD-sEMG indexes from several parameters (eTable 1). The HD-sEMG index sensitivity to muscle aging manifestations were significantly independent from BMI, gender or fat thickness ( $P > 0.02$ ) in the five active age categories.

## **Discussion**

Our results showed that the HD-sEMG and ultrasound indexes were able to evaluate healthy muscle aging, unlike clinical parameters used routinely to monitor motor decline and sarcopenia (5), which failed to differentiate between five age categories of healthy physically active subjects. It confirmed the lack of sensitivity of these clinical parameters to detect subtle changes in motor functional abilities and muscle anatomy of healthy and active subjects from 25 to 75 years old.

Secondly, the HD-sEMG indexes were not only able to differentiate this healthy muscle aging but also to differentiate between active and sedentary participants. Thirdly, the HD-sEMG indexes of sedentary participants were significantly close to those of older active subjects (two last decades: 55-64 yrs. or 65-75 yrs.), suggesting that the sedentary lifestyle would tend to accelerate the muscle aging process.

Data throughout the life course showed the underlying concept of a life course approach to sarcopenia (1). Muscle mass and strength generally increase with growth in youth

and young adulthood (maximal levels reached up to ~40 years of age), are maintained in midlife and then decrease with aging. Beyond the age of 50 years, loss of leg muscle mass (1–2% per year) and loss of strength (1.5–5% per year) have been reported (23). Also, it has been shown that the lower limbs are more seriously affected by aging than the upper limbs (24, 25). The HD-sEMG results obtained suggest that the increase in the signal intensity is related to the decrease of muscle strength or an increased muscle solicitation related to the observed slowing of STS motion, demonstrated by the MCD index decrease, possibly associated with a strategy modification for rising from a chair with aging. However, the HD-sEMG signal intensity decreased in the 65–74 years age group. This can be explained by the muscle atrophy linked to the modification of the muscular typology (and validated by the ultrasound score concerning the observed atrophy); which is added to the decrease in the maximum force. In this case the subject seemed to be unable to achieve the requested intensity even if contraction duration increased. Moreover, decrease in the number of motor units is one of the processes undergoing the effects of age with the muscular typology (26). Plasticity is a reorganization of the remaining motoneuron function towards damaged muscle fibers (27). This leads to a qualitative decrease in motor function (28, 29) and de-innervation schemes related to fiber type (30, 31). These modifications highly affect the muscle explosiveness abilities during short and relatively intense motions such as STS (26, 30).

Indeed, the reduced motor abilities would indicate incapacity to generate, as observed on MCI and MCD indexes, an efficient muscle contraction (intensity and temporal dynamics) for faster rising and consequently slowing down the generation of the STS movement. This could be also explained by a possible balance disorder combined with muscular deficit of the extensors making the extension of the knees and hips difficult (32, 33). Recent observations have shown the discriminative power of scores relating to STS kinematics comparing young healthy subjects with old healthy and frailer subjects using a magneto-inertial measurement unit (22). This is in agreement with our results and confirms the usefulness of STS analysis for precise monitoring of the effect of muscle aging on lower limbs.

Physical activity influences muscle condition (2). Therefore, knowing how to earlier quantify and characterize its impact on muscle function, throughout life, is a primary need and interest of our study. Therefore, an interesting observation from our results is the effect of a sedentary lifestyle. To date, few studies (24,34,35) have compared functional and anatomical performances of different age categories including active and sedentary lifestyle. Our study demonstrated a clear and adverse effect of a sedentary lifestyle on muscle state even in healthy participants, detected earlier and more precisely with HD-sEMG indexes than

classical clinical scores. Indeed, the 45-54 years-old sedentary participants differed significantly from the active participants of the same age category, and these subtle differences related to both muscle structure and/or function were detected only by the HD-sEMG technique, according to muscle contraction intensity and temporal dynamic indexes during STS.

Moreover, the sensitivity of the HD-sEMG indexes to muscle aging manifestations were independent from BMI, gender or fat thickness as depicted in eTable1. Furthermore, both indexes were correlated to aging with a correlation coefficient of 0.58 and 0.81 for MCI and MCD indexes respectively. These observations confirm the reliability and the robustness of our results relating to muscle aging.

In this study, the classical and widely used clinical parameters (grip strength, 6-minute walking distance and SPPB) were not different between the five age groups of healthy individuals. However, according to the literature, there has been a decline in muscle strength (36,37), and physical performance (37) from the age of 40 in the general population. Indeed, according to the previously reported normative data, the grip strength decreased from 45 -55 years old in men and women (38). In our study, grip strength declined after 45 years, but not in a significant way in healthy selected participants as reported previously in community dwellers (36). Also, a linear decrease was observed in the performance of STS test from SPPB (6.2 vs 9.4 seconds between 18-19 years and 80 years and over respectively) in both genders (36). This can be partly explained by the small size of the CHRONOS database and by the highly selected healthy participants.

The database size justified the women and men mixing for the statistical studies in order to strengthen the statistical power of our results. For these clinical scores, the CHRONOS study results differ from those of the literature mainly because the participants were homogeneously selected according to strict inclusion criteria (without particular comorbidities and physically active according to the IPAQ), contrary to the previously reported data found in the community dwellers (36). Indeed, conventional tools are sensitive in detecting changes related to age or pathologies in comorbid populations over 65 yr., which may explain their poor performance in a healthy and physically active population. Then, it seems that the physical activity level and the consideration of gender mixed population are the principal factors justifying these differences with literature.

The muscle thickness evaluated by ultrasonography exhibited significant correlation with HD-sEMG indexes (see eTable 2). Indeed, they were negatively correlated with age, demonstrating also the sensitivity of the HD-sEMG indexes to muscle anatomical

modifications in addition to functional ones. Zhu et al. showed, in limb muscles, the interest of choosing muscle thickness as a discriminant parameter between young and older populations rather than the pennation angle and echogenicity parameters (39). In the CHRONOS study, the muscle thickness decreased in agreement with the literature (24,40,41). However, it is important to note that the impact of reduced physical activity was detected, in the CHRONOS study, only by HD-sEMG indexes whereas ultrasonography could not. This possibly indicates that functional modifications should appear before anatomical ones.

### *Strengths and limitations*

Sarcopenia has long been associated with aging and older people, but the onset of sarcopenia is now recognized as being earlier in life (42). Because the aging process and muscle function are intertwined throughout life, a tool that can monitor this muscle functional decline deserves special attention in order to encourage healthy lifestyle changes such as increasing physical activity, even in young people, with immediate to lifelong benefits for healthy muscle aging. However, the evidence to date supporting this approach is largely observational and trials of life course interventions are needed, with the use of efficient methodologies and accurate, non-invasive, ambulatory and large-scale use techniques. The strength of the CHRONOS study is that the HD-sEMG technique was able to detect not only healthy aging, but also the effect of sedentary lifestyle on the muscle, unlike other routinely used techniques or clinical parameters. Further studies, in a near future, could be conducted to assess also unhealthy diet impact combined to sedentary lifestyle on early muscle aging.

In some cases the physical inactivity factor alone or combined with others (pathologies, diet habits) may lead to sarcopenia. This probably happens after early muscle aging and is associated with low muscle quantity (anatomical aspects) and quality/functionality (functional aspects). These parameters are technically difficult to measure accurately with one device (5). Strengths of the proposed study are related to i) the HD-sEMG signals were recorded during the STS, a daily life motion, thus integrating functional aspects; ii) HD-sEMG indexes represented contraction intensity and temporal dynamics, reflecting also muscle functionality; iii) HD-sEMG indexes were significantly correlated with muscle thickness measured by ultrasonography, reflecting the muscle mass and anatomy. Thus, the HD-sEMG technique seems to have promising potential for a comprehensive and complete muscle assessment.

A first limitation concerns the monocentric character and the relatively small sample size of this study limiting the generalization of our results, and larger samples are definitely

needed including ethnicity and comorbidity representations. However, this was a pilot study, and it clearly demonstrated the promising capacity of this innovative technology. The HD-sEMG technique exhibits usefulness for non-invasive, comprehensive muscle mass and functionality assessment for diagnosis of both chronological and accelerated muscle aging, potentially precursor to sarcopenia. A second limitation is that, although the HD-sEMG indexes were independent of BMI or fat thickness, the study was conducted in selected healthy participants without obesity. It cannot be ruled out that the higher fat thickness in obese participants could prevent accurate muscle measurements with the surface electromyography. Further studies, related to larger and heterogeneous populations, are needed to definitively assess these complex physiological mechanisms related to muscle aging and validate the assumptions we have presented in this pilot study. A third limitation is the choice of the studied muscle that can also be criticized. Rectus Femoris muscle was chosen according to literature reviews that mentioned RF as highly faced to aging changes, among other quadriceps muscle, even with its relatively small size. However, one has to keep in mind the complex architecture of the RF (bipennate and biarticulated muscle) that complicates the physiological interpretation of the recorded HD-sEMG signals. Nevertheless, in contrast to other quadriceps muscles, the RF is the most superficial one. This important property maximizes the HD-sEMG signal quality by reducing possible crosstalk interference. Another point is that HD-sEMG recordings were done during STS motion, and the relative motion between the grid and the muscle is possible. During STS motion, the contraction is submaximal and the rectus femoris seems to show a reduced longitudinal curvature and shortening, due to its relative long length. Then, a minor grid displacement with STS motion is expected.

Even with complicated muscle anatomy and dynamic short motion like STS, we have been able to manage the inter-subject variability to provide robust and reproducible metrics (MCD, MCI) for muscle aging monitoring. At a later stage, it is envisaged to analyze information related to spatial dispersion of these parameters over the grid. In fact, in the CHRONOS database, we have already observed specific MCD and MCI dispersion within the HD-sEMG grids according to age categories and physical activity level. As a promising illustration, MCD heat maps (31 MCD values averaged over subjects from same age category) are provided in eFigure 4 (supplementary materials) where both aging and physical activity level clearly affect MCD dispersion over the grid. Interestingly, one can observe the hybrid behavior of the averaged MCD heat map of the sedentary subjects with high MCD values (proximal region) and low MCD values (distal region).

## **Conclusion**

This CHRONOS study proposed a complete and multimodal analysis of the muscle, and showed that the HD-sEMG technique on the rectus femoris was able to differentiate between the five age categories of healthy physically active subjects, and more interestingly, to differentiate between active and sedentary participants contrary to the clinical parameters and others routinely used techniques (DXA and ultrasonography). This strongly suggests that sedentary lifestyle seems to accelerate the muscle aging process at both anatomical and functional level, and this subtle accelerated process can be detected only by the HD-sEMG technique. These promising preliminary results can help to provide an interesting tool for clinicians to improve both accuracy and sensitivity of functional assessment for prevention, rehabilitation or nutrition programs to avoid the effects of unhealthy lifestyle that can potentially lead to sarcopenia.

The CHRONOS project proposes a comprehensive muscle functional measurement, during daily life motions, from high-density surface electromyography signals obtained by a wireless, portable, and non-invasive device. The final aim of this project is to develop a device with these measuring capacities combined with a data processing and decision-making software, providing innovative metrics for diagnosis and prevention strategies with a life course approach of muscle aging. The HD-sEMG technology seems to be suitable to meet these ambitious objectives in agreement with the recently updated recommendations of the European Working Group on Sarcopenia of Older People EWGSOP. This preliminary study will be enlarged, in the near future, to a bigger and heterogeneous population in order to better refine and validate the results obtained.

## **Funding**

This work was supported by European Institute of Innovation and Technology Health, Business Plan 2018 (grant number 18116).

The clinical sponsor was Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation).

## **Acknowledgments**

The authors kindly acknowledge Dr. Grosset and Dr. Letocart, from University of Technology of Compiègne, for their precious help in designing the ultrasound setup. We thank Mrs Karine Martin (Clinical Research Unit, AP-HP) for her help in administrative

procedure. We thank Mrs Stella Ghouti-Baxter for her proof reading of the final document and English language corrections.

### **Ethical standards**

Institutional review boards approved the CHRONOS study (Patient Protection Committee, project number 2018/31), and the study has therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. The study was registered with ClinicalTrials.gov ID: NCT03560648. All participants provided written informed consent. The database was declared to the French National Commission for Data Protection and Liberty (CNIL, France).

### **Conflict of Interest**

Loubna Imrani, Sofiane Boudaoud, Clément Lahaye, Caroline Moreau, Myriam Ghezal, Safa Ben Manaa, Mohamed Doulazmi, Jérémy Laforêt, Frédéric Marin, Kiyoka Kinugawa declare no current or potential conflict of interest.

### **References**

1. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *The Lancet*. 2019;393(10191):2636-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9
2. Distefano G, Goodpaster BH. Effects of Exercise and Aging on Skeletal Muscle. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(3):a029785. DOI: 10.1101/cshperspect.a029785
3. Dennison EM, Sayer AA, Cooper C. Epidemiology of sarcopenia and insight into possible therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(6):340-7. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.60
4. Correa-de-Araujo R, Harris-Love MO, Miljkovic I, Fragala MS, Anthony BW, Manini TM. The Need for Standardized Assessment of Muscle Quality in Skeletal Muscle Function Deficit and Other Aging-Related Muscle Dysfunctions: A Symposium Report. *Front Physiol* 2017;8. DOI: 10.3389/fphys.2017.00087
5. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169



6. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *J. Cruz-Gentoft et al. Age Ageing.* 2010;39(4):412-23. DOI: 10.1093/ageing/afq034
7. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 05 2016;16(1):170. doi: 10.1186/s12877-016-0349-4
8. Merletti. R and Farina. D. *Surface Electromyography: Physiology, Engineering, and Applications.* IEEE Press, J. Wiley, 2016. DOI:10.1002/9781119082934
9. Al Harrach M, Carriou V, Boudaoud S, Laforet J, Marin F. Analysis of the sEMG/force relationship using HD-sEMG technique and data fusion: A simulation study. *Comput Biol Med.* 2017;83:34-47. DOI: 10.1016/j.combiomed.2017.02.003
10. Boudaoud S, Allouch S, Harrach MA, Marin F. On the benefits of using HD-sEMG technique for estimating muscle force. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2015;18(sup1):1890-1. DOI : 10.1080/10255842.2015.1070578
11. Imrani I et al. Ageing Effect Evaluation on HD-sEMG Signals Using CCA Approach. *IRBM.* Volume 42, Issue 4, August 2021, Pages 294-299. DOI: 10.1016/j.irbm.2021.05.002
12. Watanabe K, Kouzaki M, Moritani T. Regional neuromuscular regulation within human rectus femoris muscle during gait in young and elderly men. *J Biomech.* 2016;49(1):19-25. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2015.11.010
13. Olsson, A.E., Sager, P., Andersson, E. et al. Extraction of Multi-Labelled Movement Information from the Raw HD-sEMG Image with Time-Domain Depth. *Sci Rep* 9, 7244 (2019).DOI: 10.1038/s41598-019-43676-8
14. Hagströmer M, Oja P, Sjöström M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr.* 2006;9(6):755-62. DOI: 10.1079/phn2005898
15. Drake R., Wayne Vogl A., Mitchell A. *Gray's anatomy for students* (book, 2010) ISBN: 9780323393041
16. Kern DS, Semmler JG, Enoka RM. Long-term activity in upper- and lower-limb muscles of humans. *J Appl Physiol.* 2001;91(5):2224-32. DOI: 10.1152/jappl.2001.91.5.2224.

17. Barbero M, Merletti R, Rainoldi A. Atlas of Muscle Innervation Zones: Understanding Surface Electromyography and Its Applications. Springer Milan, 2016,142 pages. ISBN: 978-88-470-2463-2
18. Ye X, Wang M, Xiao H. Echo intensity of the rectus femoris in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3007-15. DOI: 10.2147/COPD.S143645
19. Farina D, Merletti R, Enoka RM. The extraction of neural strategies from the surface EMG. *J Appl Physiol.* 2004;96(4):1486-95. DOI: 10.1152/jappphysiol.00162.2014
20. De Luca CJ. The Use of Surface Electromyography in Biomechanics. *J Appl Biomech.* 1997;13(2):135-63. DOI: 10.1123/jab.13.2.135
21. Merletti R, Hermens H. Introduction to the special issue on the SENIAM European Concerted Action. *J Electromyogr Kinesiol.* 2000;10(5):283-6. DOI: 10.1016/s1050-6411(00)00019-5
22. Lepetit K, Mansour KB, Letocart A, Boudaoud S, Kinugawa K, Grosset J-F, et al. Optimized scoring tool to quantify the functional performance during the sit-to-stand transition with a magneto-inertial measurement unit. *Clin Biomech.* 2019;69:109-14. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2019.07.012
23. Keller K, Engelhardt M. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2013;3(4):346-50. PMID: 24596700
24. Ikezoe T, Mori N, Nakamura M, Ichihashi N. Age-related muscle atrophy in the lower extremities and daily physical activity in elderly women. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;53(2):e153-7. DOI: 10.1016/j.archger.2010.08.003
25. Aagaard P, Suetta C, Caserotti P, Magnusson SP, Kjaer M. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scand J Med Sci Sports.* 2010;20(1):49-64. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2009.01084.x
26. Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks SV. Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(11):1091-6. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04752.x
27. Novotny SA, Warren GL, Hamrick MW. Aging and the Muscle-Bone Relationship. *Physiology.* 2015;30(1):8-16. DOI: 10.1152/physiol.00033.2014
28. Kaya RD, Nakazawa M, Hoffman RL, Clark BC. Interrelationship between muscle strength, motor units, & aging. *Exp Gerontol.* 2013;48(9):920-5. DOI: 10.1016/j.exger.2013.06.008

29. Doherty TJ, Komori T, Stashuk DW, Kassam A, Brown WF. Physiological properties of single thenar motor units in the F-response of younger and older adults. *Muscle Nerve*. 1994;17(8):860-72. DOI: 10.1002/mus.880170805
30. Deschenes MR. Effects of Aging on Muscle Fibre Type and Size. *Sports Med*. 2004;34(12):809-24. DOI: 10.2165/00007256-200434120-00002
31. Erim Z, Beg MF, Burke DT, de Luca CJ. Effects of aging on motor-unit control properties. *J Neurophysiol*. 1999;82(5):2081-91. DOI: 10.1152/jn.1999.82.5.2081
32. Scaglioni G, Narici MV, Maffiuletti NA, Pensini M, Martin A. Effect of ageing on the electrical and mechanical properties of human soleus motor units activated by the H reflex and M wave. *J Physiol*. 2003;548(2):649-61. DOI: 10.1113/jphysiol.2002.032763
33. Millington PJ, Myklebust BM, Shambes GM. Biomechanical Analysis of the Sit-to-Stand Motion in Elderly Persons. 1992;9. PMID: 1622314
34. McPhee JS, French DP, Jackson D, Nazroo J, Pendleton N, Degens H. Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty. *Biogerontology*. 2016;17(3):567-80. DOI: 10.1007/s10522-016-9641-0
35. Wyke S, Bunn C, Andersen E, Silva MN, Nassau F van, McSkimming P, et al. The effect of a programme to improve men's sedentary time and physical activity: The European Fans in Training (EuroFIT) randomised controlled trial. *PLOS Med*. 2019;16(2):e1002736. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002736
36. Landi F, Calvani R, Tosato M, Martone AM, Fusco D, Sisto A, et al. Age-Related Variations of Muscle Mass, Strength, and Physical Performance in Community-Dwellers: Results From the Milan EXPO Survey. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(1):88.e17-88.e24. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.10.007
37. Gross MM, Stevenson PJ, Charette SL, Pyka G, Marcus R. Effect of muscle strength and movement speed on the biomechanics of rising from a chair in healthy elderly and young women. *Gait Posture*. 1998;8(3):175-85. DOI: 10.1016/s0966-6362(98)00033-2
38. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip Strength across the Life Course: Normative Data from Twelve British Studies. *PLOS ONE*. 2014;9(12):e113637. DOI: 10.1371/journal.pone.0113637

39. Zhu S, Lin W, Chen S, Qi H, Wang S, Zhang A, et al. The correlation of muscle thickness and pennation angle assessed by ultrasound with sarcopenia in elderly Chinese community dwellers. *Clin Interv Aging*. 2019;14:987-96. DOI: 10.2147/CIA.S201777
40. Minetto MA, Caresio C, Menapace T, Hajdarevic A, Marchini A, Molinari F, et al. Ultrasound-Based Detection of Low Muscle Mass for Diagnosis of Sarcopenia in Older Adults. *PM&R*. 2016;8(5):453-62. DOI: 10.1016/j.pmrj.2015.09.014
41. Strasser EM, Draskovits T, Praschak M, Quittan M, Graf A. Association between ultrasound measurements of muscle thickness, pennation angle, echogenicity and skeletal muscle strength in the elderly. *Age Dordr Neth*. 2013;35(6):2377-88. DOI: 10.1007/s11357-013-9517-z
42. Sayer AA, Syddall H, Martin H, Patel H, Baylis D, Cooper C. The developmental origins of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(7):427-32. DOI: 10.1007/BF02982703

Table 1: Characteristics of the CHRONOS active population (n=82)

	<b>25-34 yrs. (n=16) Mean ±SD</b>	<b>35-44 yrs. (n=16) Mean ±SD</b>	<b>45-54 yrs. (n=17) Mean ±SD</b>	<b>55-64 yrs. (n=17) Mean ±SD</b>	<b>65-74 yrs. (n=16) Mean ±SD</b>	<b>P-value</b>
<b>Females (%)</b>	50	50	47	47	50	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.88±2.80	23.63±2.90	23.53±2.32	24±3.24	23.63±2.83	0.987
<b>IPAQ (Met-min/week)</b>	3986±2651	4545±3339	4433±3244	5004±4128	3107±1792	0.559
<b>Charlson score</b>	0.00±0.00	0.00±0.00	0.12±0.49	0.00±0.00	0.3±0.34	0.241
<b>Rockwood score</b>	1.25±0.45	1.31±0.70	1.12±0.33	1.12±0.33	1.25±0.68	0.824
<b>MMSE</b>	29.44±0.89	29.31±1.49	29.65±0.49	29.06±1.03	28.69±1.35	0.076
<b>Mini GDS</b>	0.18±0.40	0.19±0.54	0.41±1.00	0.18±0.39	0.13±0.50	0.868
<b>Number of medications</b>	0.62±0.62	0.38±0.50	0.24±0.44	0.59±0.87	0.31±0.87	0.149
<b>Energy intake (kcal/kg/day)</b>	26.67±7.40	27.48±7.13	28.35±5.21	26.59±7.84	25.53±7.38	0.719
<b>Protein intake (g/kg/day)</b>	1.07±0.36	1.19±0.38	0.99±0.16	1.17±0.31	1.04±0.23	0.823
<b>Muscle strength and physical performance</b>						
<b>Handgrip strength (kg)</b>	38±10.7	41.7±11.9	40.5±11.9	35.3±8.2	36±10.3	0.398
<b>Distance of 6 minute walk (m)</b>	529±57	540±88	513±50	494±56	488±88	0.179

<b>SPPB</b>	11.69±1.01	12.00±0.00	11.88±0.33	12.00±0.00	11.81±0.40	0.228
<b>DXA parameters</b>						
<b>SMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	7.36±1.02	7.90±1.14	7.48±1.45	7.29±1.38	7.09±1.22	0.465
<b>AMM (kg)</b>	22.51±4.91	23.74±5.12	21.89±5.77	21.73±5.54	<b>20.56±4.99</b>	0.424
<b>Total LM (%)</b>	66.54±8.77	70.81±8.45	70.28±7.63	67.89±9.51	66.93±7.51	0.484
<b>Total FM (%)</b>	30.57±9.28	26.06±8.99	26.76±8.13	29.39±10.1	30.46±7.84	0.464
<b>Ultrasound parameters</b>						
<b>MT (mm)</b>	19.97±2.38	18.87±2.41	17.43±2.03	17.76±3.12	15.86±1.13	<b>&lt;0.001 *</b>
<b>FT (mm)</b>	3.99±1.15	4.62±1.38	4.21±1.08	5.66± 1.65	6.22±1.44	<b>&lt;0.001 *</b>
<b>HD-sEMG indexes</b>						
<b>MCI (μV)</b>	<b>199.3±224.6</b>	<b>155.7±81.5</b>	<b>183.3±136.5</b>	<b>291.9±164.6</b>	<b>260.1±119.4</b>	<b>&lt;0.01 *</b>
<b>MCD (Sec)</b>	<b>1.60±0.63</b>	<b>1.64±0.43</b>	<b>1.84±0.35</b>	<b>2.00± 0.34</b>	<b>2.13±0.71</b>	<b>&lt;0.001*</b>

*AMM: appendicular muscle mass; BMI: body mass index; FM: fat mass; FT: fat thickness; GDS: Geriatric Depression Scale; IPAQ: International physical Activity Questionnaire; LM: lean mass; MCD: Muscle Contraction Dynamic index; MCI: Muscular Contraction Intensity index; MMSE: Mini Mental State Examination; MT: muscle thickness; SMI: skeletal muscle index; SPPB: Short Physical Performance Battery*

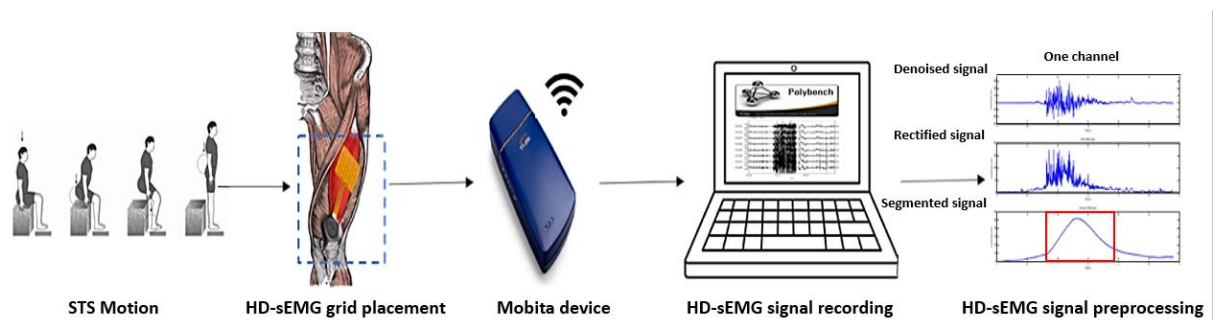
Table 2: Univariate Statistical testing for comparing clinical scores, Ultrasound and HD-sEMG indexes between active and sedentary subjects

	Sedentary	Active			Sedentary vs active		
		45-54 yrs. Mean $\pm$ SD (n=9)	45-54 yrs. Mean $\pm$ SD (n=17)	55-64 yrs. Mean $\pm$ SD (n=17)	65-75 yrs. Mean $\pm$ SD (n=16)	45-54 yrs. vs 45-54 yrs.	45-54 yrs. vs 55-64 yrs.
<b>Females (%)</b>	55	47	47	50			
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.33 $\pm$ 2.60	23.53 $\pm$ 2.32	24.0 $\pm$ 3.24	23.63 $\pm$ 2.83	0.53	0.40	0.64
<b>IPAQ (MET-min/week)</b>	334 $\pm$ 184	4434 $\pm$ 3244	5004 $\pm$ 4128	3107 $\pm$ 1792	<b>0.001*</b>	<b>0.002*</b>	<b>0.0001*</b>
<b>Charlson score</b>	0.0 $\pm$ 0.00	0.12 $\pm$ 0.49	0.00 $\pm$ 0.00	0.3 $\pm$ 0.34	0.86	-	0.73
<b>Rockwood score</b>	2 $\pm$ 0.00	1.12 $\pm$ 0.33	1.12 $\pm$ 0.33	1.25 $\pm$ 0.68	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.003*</b>
<b>MMSE</b>	28.88 $\pm$ 1.16	29.65 $\pm$ 0.49	29.06 $\pm$ 1.03	28.69 $\pm$ 1.35	0.81	0.92	0.16
<b>Mini GDS</b>	0.33 $\pm$ 0.70	0.41 $\pm$ 1.00	0.18 $\pm$ 0.39	0.13 $\pm$ 0.50	0.43	0.65	0.54
<b>Number of medications</b>	0.11 $\pm$ 0.33	0.24 $\pm$ 0.44	0.59 $\pm$ 0.87	0.31 $\pm$ 0.87	0.89	0.59	0.44
<b>Energy intake (kcal/kg/day)</b>	22.88 $\pm$ 6.52	28.35 $\pm$ 5.21	26.58 $\pm$ 7.13	25.53 $\pm$ 7.38	0.08	0.78	0.16
<b>Protein intake (g/kg/day)</b>	0.90 $\pm$ 0.20	0.99 $\pm$ 0.16	1.17 $\pm$ 0.31	1.04 $\pm$ 0.23	0.16	0.50	0.11
<b>Muscle strength and physical performance</b>							
<b>Handgrip strength (kg)</b>	30.58 $\pm$ 6.31	40.53 $\pm$ 11.88	35.29 $\pm$ 8.18	36.06 $\pm$ 10.3	0.33	0.92	0.64
<b>Distance of 6 minute walk (m)</b>	546 $\pm$ 85	513 $\pm$ 50	494 $\pm$ 56	488 $\pm$ 88	0.23	0.19	0.13
<b>SPPB</b>	12.00 $\pm$ 0.00	11.88 $\pm$ 0.33	12.00 $\pm$ 0.00	11.81 $\pm$ 0.40	0.29	-	0.49
<b>DXA parameters</b>							
<b>SMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	7.07 $\pm$ 1.03	7.48 $\pm$ 1.45	7.29 $\pm$ 1.38	7.09 $\pm$ 1.22	0.42	0.85	0.95

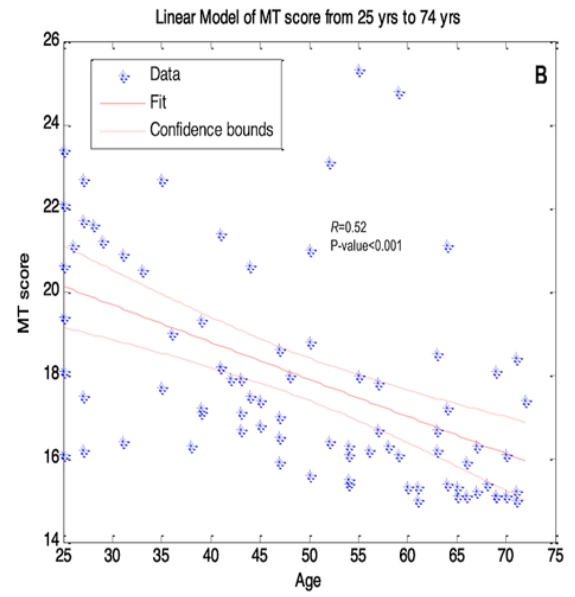
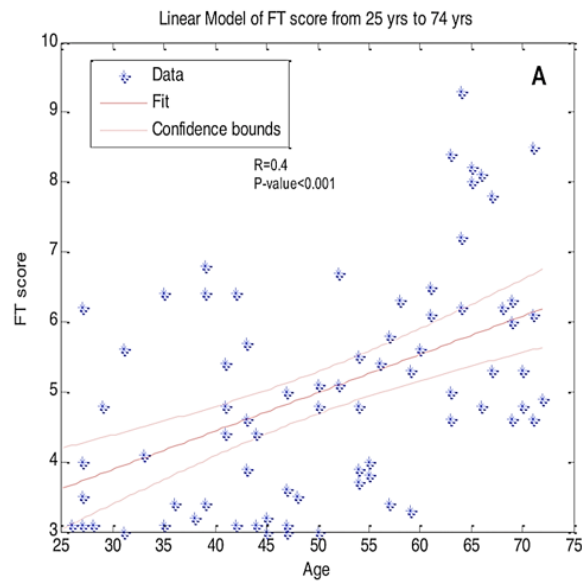
<b>AMM (kg)</b>	21.21±4.82	21.89±5.77	21.73±5.54	20.56±4.99	0.52	0.73	0.49
<b>Total LM (%)</b>	63.19±5.16	70.28±7.63	67.89±9.51	66.93±7.51	0.02	0.18	0.19
<b>Total FM (%)</b>	34.2±5.53	26.76±8.13	29.39±10.08	30.46±7.84	0.02	0.19	0.22
<b>Ultrasound parameters</b>							
<b>MT (mm)</b>	16.38±2.71	17.43±2.06	17.76±3.12	15.86±1.13	0.24	0.32	0.27
<b>FT (mm)</b>	5.41±1.57	4.22±1.08	5.66± 1.65	6.22±1.44	0.45	0.71	0.17
<b>HD-EMGs indexes</b>							
<b>MCI (uV)</b>	<b>323.7±144.5</b>	<b>183.3±136.5</b>	<b>292±164.6</b>	<b>260±119;4</b>	<b>&lt;0.01*</b>	<b>0.24</b>	<b>0.63</b>
<b>MCD (Sec)</b>	<b>1.91±0.58</b>	<b>1.84±0.35</b>	<b>2.00± 0.34</b>	<b>2.13±0.71</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>0.42</b>	<b>0.60</b>

*AMM: appendicular muscle mass; FM: fat mass; FT: fat thickness; IPAQ: International physical Activity Questionnaire; LM: lean mass; MCD: Muscle Contraction Dynamic index; MCI: Muscular Contraction Intensity index; MT: muscle thickness; SMI: skeletal muscle index; SPPB: Short Physical Performance Battery*

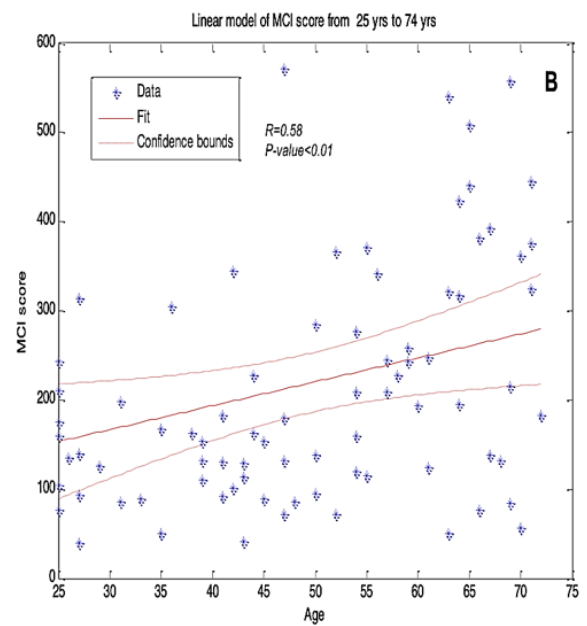
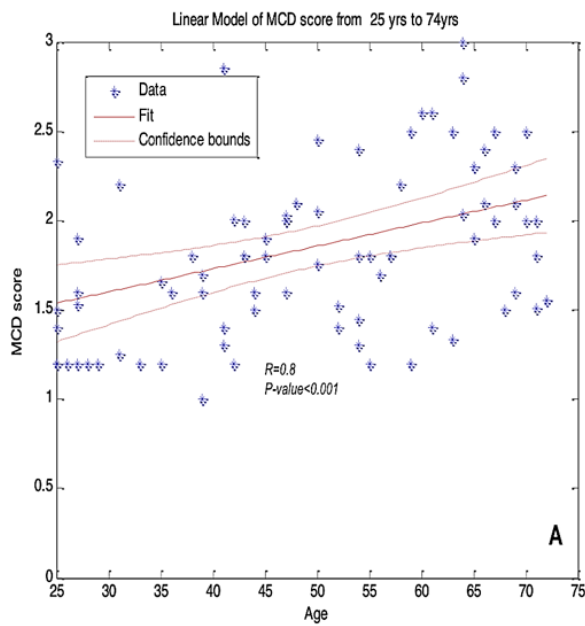
**Figure 1: HD-sEMG signal recording and preprocessing steps**



**Figure 2: Linear regression of fat thickness (A) and muscle thickness (B) measured by ultrasonography with aging. FT: fat thickness; MT: muscle thickness.**



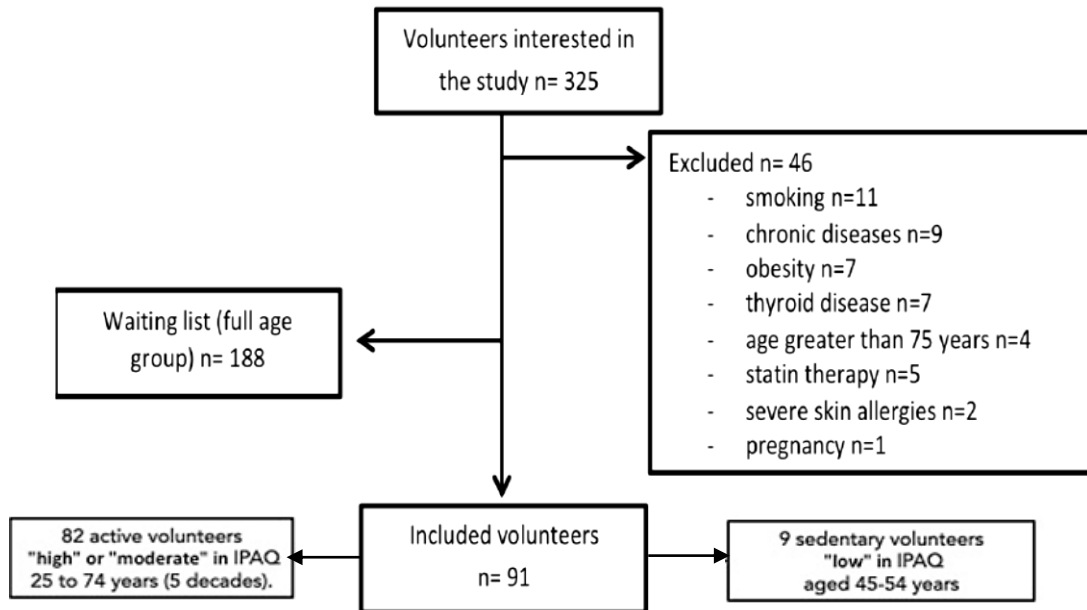
**Figure 3: Linear regression of MCD (A) and MCI (B) indexes obtained from HD-sEMG signals with aging. MCD: Muscle Contraction Dynamic index; MCI: Muscular Contraction Intensity index**



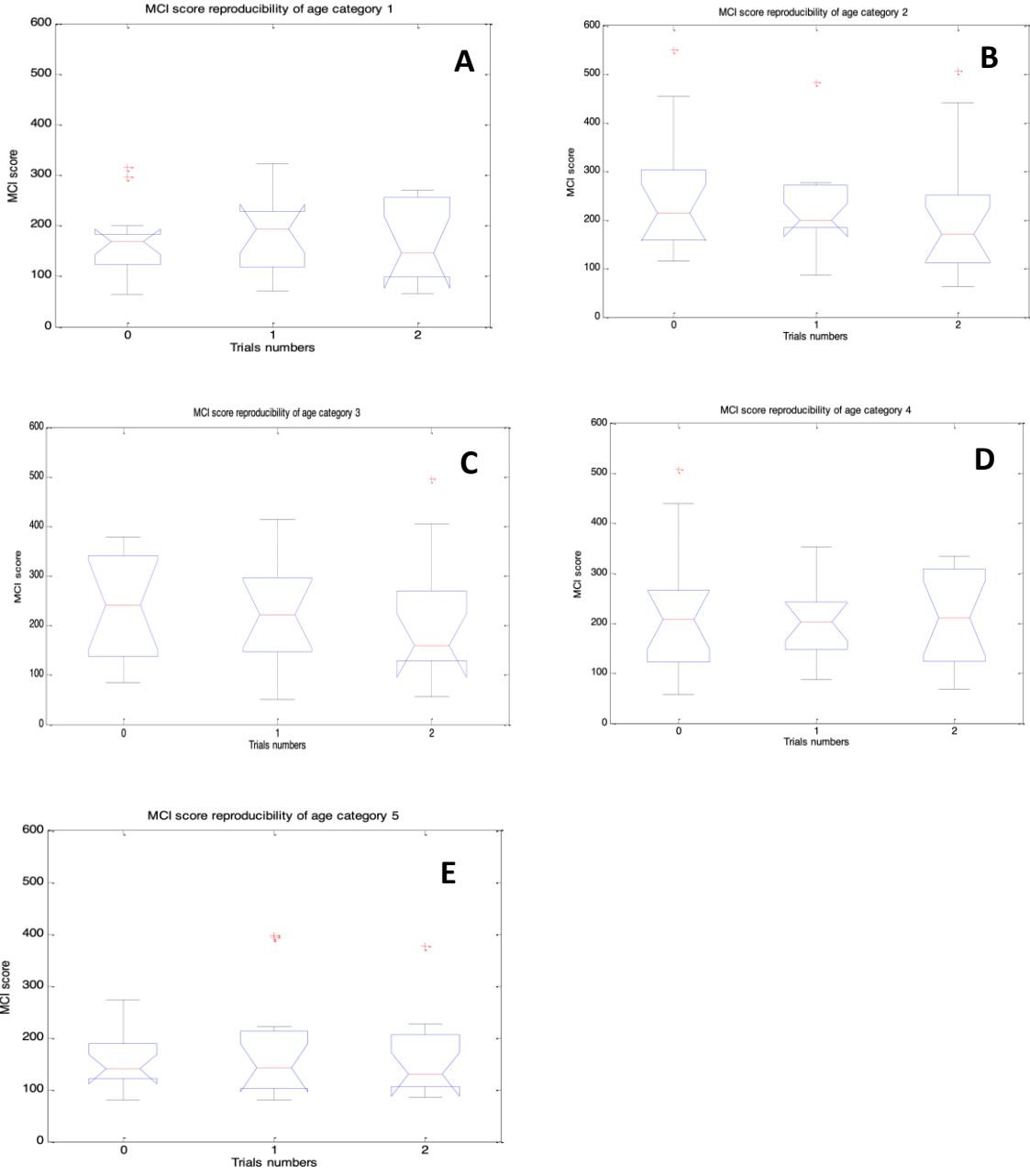


## Supplementary Materials

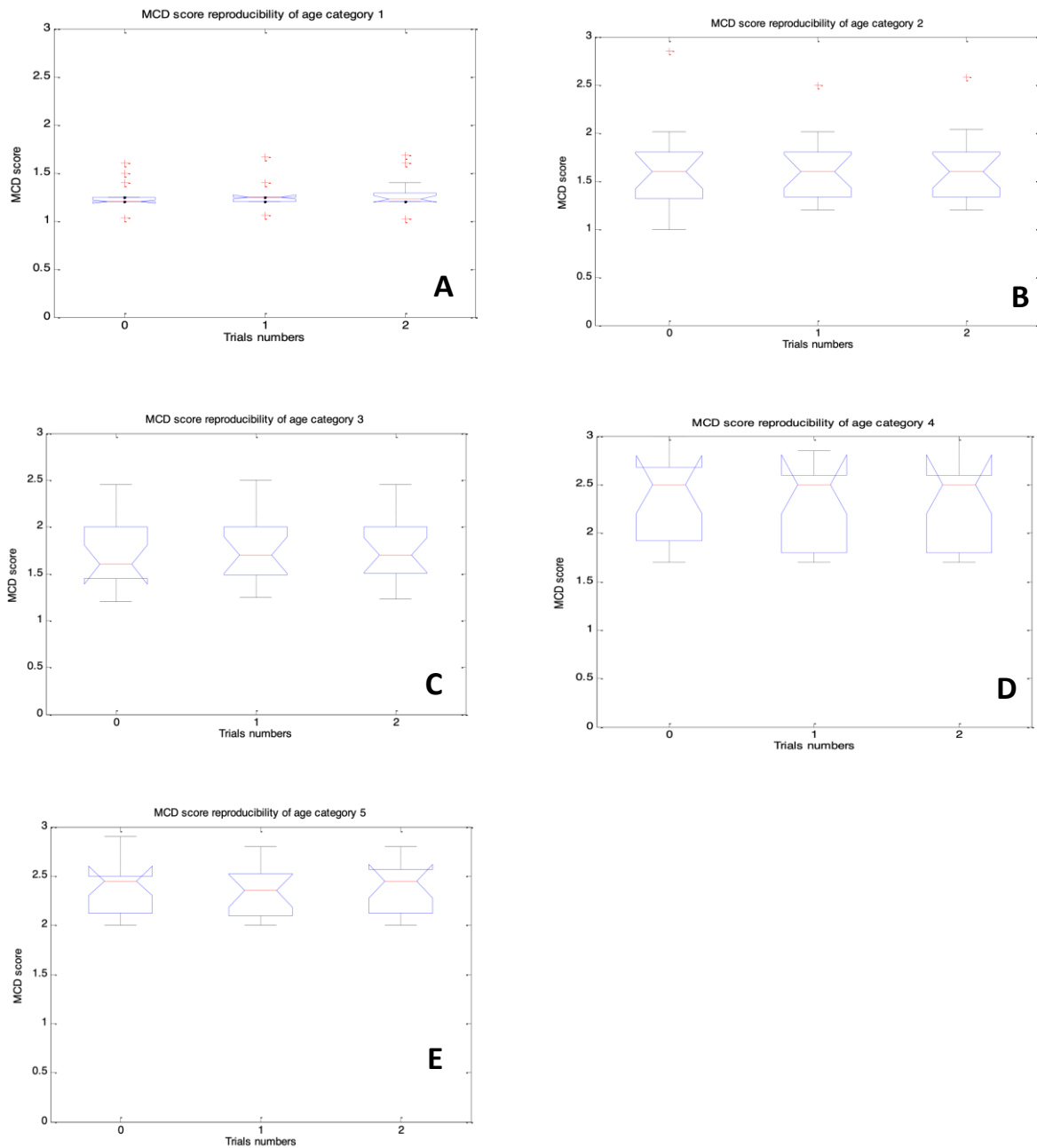
eFigure 1: Flow diagram of the participants



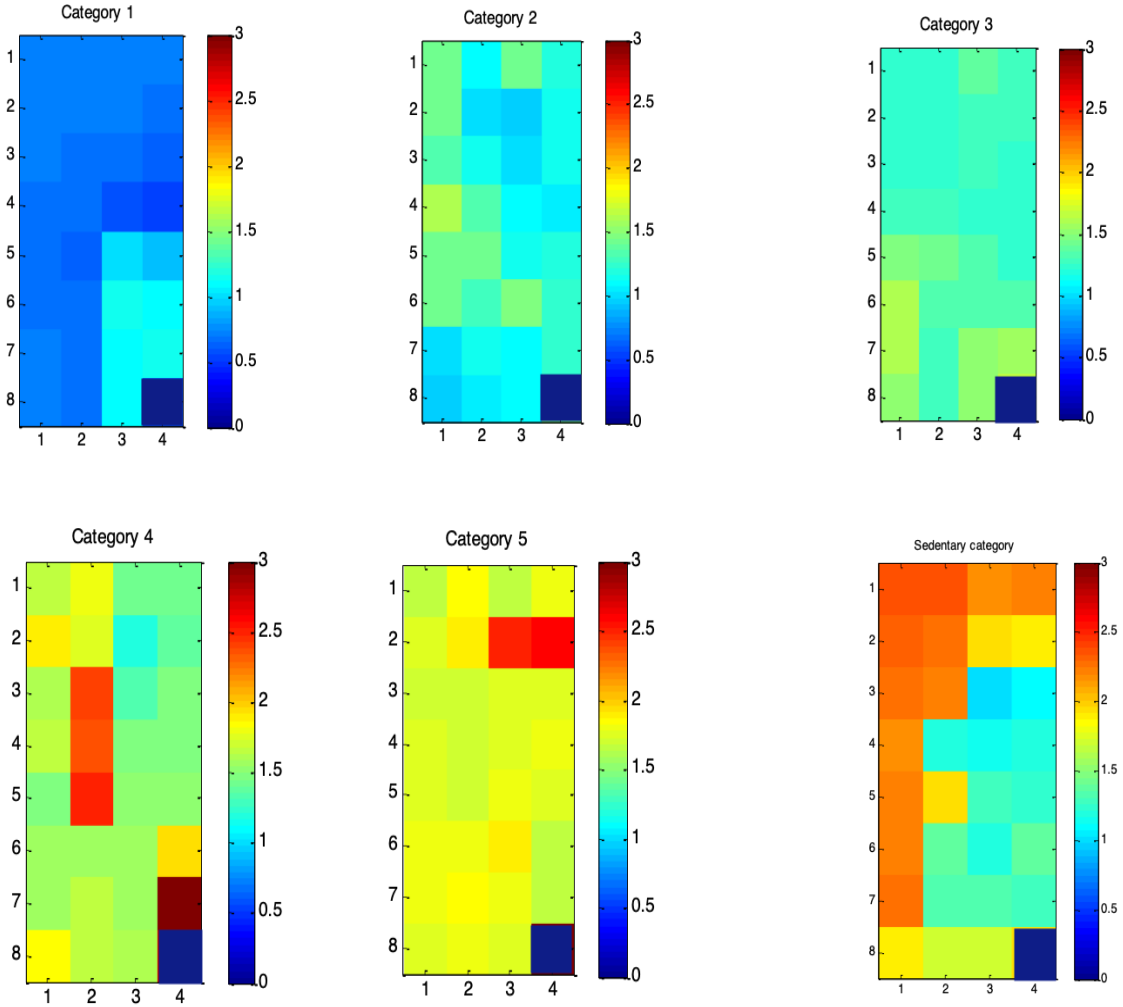
eFigure 2: Reproducibility of HD-sEMG indexes (MCI, uV) among the 3 STS trials according to age categories (A: 25-34 yrs.; B: 25-44 yrs.; C: 45-54 yrs.; D: 55-64 yr.; E = 65-75 yrs.).



eFigure 3: Reproducibility of HD-sEMG indexes (MCD, seconds) among the 3 STS trials according to age categories (A: 25-34 yrs.; B: 25-44 yrs.; C: 45-54 yrs.; D: 55-64 yrs.; E = 65-75 yrs.).



eFigure 4: Averaged MCD heat maps (32 channels, sec.) over the subjects for the 5 age categories (category1=25-34yrs., category2=35-44yrs., category3=45-54yrs., category4=55-64yrs, category5=65-75yrs.), and sedentary group 45-54 yrs. (up, proximal, down distal, left, lateral and right distal part of the grid). One channel is used as the reference (right down corner).



eTable 1: Multivariate variance analysis (MANOVA) to assess the robustness of the HD-sEMG indexes to MT, FT, Gender, and BMI parameters.

	MCI (uV)	MCD (Sec)	MT (mm)	FT (mm)
Age (yrs.)	<b>P&lt;0.01*</b>	<b>P&lt;0.001*</b>	<b>P&lt;0.001*</b>	<b>P&lt;0.001*</b>
Gender	P=0.025	P>0.05	P>0.05	P>0.05
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
FT (mm)	P>0.05	P>0.05	-	-

BMI: Body Mass Index; FT: Fat Thickness; MCD: Muscle Contraction Dynamic index; MCI: Muscular Contraction Intensity index; MT: Muscle Thickness.

eTable 2: Correlation coefficients of HD-sEMG indexes (MCD and MCI), ultrasonography indexes (MT and FT), and age (n=82).

	Age	MCI (uV)	MCD (S)	MT (mm)	FT (mm)
Age (yr.)	1	0.58	0.81	-0.52	0.4
MCI (uV)	0.58	1	0.18	-0.22	0.09
MCD (Sec)	0.81	0.18	1	-0.58	0.40
MT (mm)	-0.52	-0.22	-0.58	1	-0.47
FT (mm)	0.4	0.09	0.40	-0.47	1

FT: Fat Thickness; MCD: Muscle Contraction Dynamic index; MCI: Muscular Contraction Intensity index; MT: Muscle Thickness.

## Etude FALL-A-SLEEP

Article en cours de rédaction pour soumission dans *The journal of nutrition, health & aging* (IF 5,28)  
*Impact of sleep apnea syndrome on sarcopenia in an Elderly Population Admitted to a Geriatric Unit*

Clément Lahaye, Anne Buisson, Myriam Ghezal, Bruno Pereira, Alexandra Monti, Flora Ketz, Martin Girard-Bon, Athanasia Velentza, Lena Voisot, Mohamed Doulazmi, Eric Pautas, Kiyoka Kinugawa

Cette étude s'intéresse aux liens éventuels existant entre syndrome d'apnée du sommeil (SAS) et constitution d'une sarcopénie ainsi qu'aux conséquences fonctionnelles associées. En effet, les troubles du sommeil et l'hypoxie peuvent être à l'origine de dérèglements hormonaux avec diminution du signal anabolique de l'hormone de croissance et augmentation des signaux catabolique notamment du cortisol, et d'une majoration de l'insulino-résistance. De plus, l'asthénie liée au SAS peut participer d'une diminution de l'activité physique globale.

L'objectif était donc d'étudier les liens entre sarcopénie et SAS dans une population âgée admise en unité de gériatrie aiguë. Pour cette étude cas-témoin, nous avons réalisé une évaluation du sommeil par polygraphie nocturne (SAS défini par un index d'apnée hypopnée IAH $\geq$  15/h) et des critères EWGSOP2 de sarcopénie via la mesure de la force de préhension, du SPPB (short physical performance battery), et de la masse musculaire appendiculaire (mesurée par DEXA), chez des patients 1 mois après la fin de leur hospitalisation en court séjour gériatrique.

La population de 109 patients d'âge moyen  $86 \pm 7$  ans, majoritairement féminine (76 % de femmes) et comorbide ( $6,7 \pm 5$  traitements), était représentative de la population de patient accueillie dans les unités de gériatrie aiguë. Le SAS (IAH $\geq$  15/h) concernait 56 % des patients. La prévalence de la sarcopénie atteignait 52 % dans sa forme probable et 26% de forme confirmée, selon que la force de préhension diminuée était associée à une diminution de la masse musculaire. La population avec

SAS ne montrait pas de différence concernant la présence d'une sarcopénie (force de préhension diminuée chez 56 % des apnéiques vs 42%, temps de lever de chaise > 15s chez 22 vs 26 %) ou la baisse de l'Index de masse musculaire squelettique (39 % dans les 2 groupes). En revanche en cas de sarcopénie, celle-ci était plus fréquemment sévère avec un SPPB <9 présent chez 93 % contre 75 % (p=0,012) des patients. De plus, le SAS était associé à un syndrome inflammatoire plus marqué (CRP  $37 \pm 62$  vs  $23 \pm 52$ , p=0,03), à une durée de séjour augmentée ( $18 \pm 8$  vs  $13 \pm 5$ , p=0,002), à une moindre capacité au retour à domicile (62 % vs 81 %, p=0,05), et à une tendance à la surmortalité à 90 jours (27 vs 12 %, p=0,06).

Cette étude souligne la fréquence de la sarcopénie et du SAS dans la population gériatrique, deux situations malheureusement insuffisamment dépistées. De plus, sans pouvoir mettre en évidence de lien direct entre SAS et prévalence de sarcopénie, le SAS semble associé à des formes plus sévères de sarcopénie et constitue un facteur péjoratif pour le pronostic des patients hospitalisés.

# Impact of sleep apnea on sarcopenia in an Elderly Population Admitted to a Geriatric Unit

Clément Lahaye, Anne Buisson, Myriam Ghezal, Bruno Pereira, Alexandra Monti, Flora Ketz, Martin Girard-Bon, Athanasia Velentza, Lena Voisot, Mohamed Doulazmi, Eric Pautas, Kiyoka Kinugawa

## Abbreviations

ADL : Activities of Daily Living

AGU: Acute Geriatrics Unit

AHI : Apnea Hypopnea Index

BMI : Body Mass Index

CCI : Charlson comorbidity index

CPPC : continuous positive pressure

DEXA : Dual-energy x-ray absorptiometry

EWGSOP : European Working Group on Sarcopenia

ISI : Insomnia Severity Index

SAS : Sleep Apnea Syndrome

SPPB : Short Physical Performance Battery

## I. Introduction

Sarcopenia is defined by a loss of muscle strength and muscle mass or quality, affecting physical performance, and whose frequency increases with aging. (1). It constitutes a public health issue because of its multiple consequences in terms of falls, functional decline, reduced quality of life and risk of hospitalization and excess mortality (2–7). It concerns 17% of women and 31% of men at home over 80 according to the 2010 criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP1), 18% of patients in acute geriatric units (AGU) and up to 60% of patients in nursing homes according to the 2019 criteria (EWGSOP 2)(1,8–10).

Sleep disorders and sleep apnea syndrome (SAS) are also common in the elderly population, affecting respectively half and between 15 and 30% of individuals over 65 years of age. (11,12). SAS is defined by the recurrence of complete (apnea) or incomplete (hypopnea) obstruction of the upper airways, leading to



intermittent hypoxia and sleep fragmentation (13). The consequences of SAS are daytime drowsiness, favoring domestic and road accidents and altering the quality of life, an increase in cardiovascular risk and a deterioration in cognitive functions (12,14).

In addition, SAS is accompanied by changes in certain hormonal secretions and muscle metabolism that could promote the loss of muscle mass. (15,16). Indeed, sleep disorders and hypoxia can be the cause of hormonal imbalances with a decrease in the anabolic signal of growth hormone and an increase in catabolic signals, in particular cortisol, and an increase in insulin resistance. Finally, asthenia related to SAS can participate in a decrease in overall physical activity. Conversely, muscle weakness in sarcopenia may impact the musculature of the upper airways, it could favor the occurrence of SAS.

Patients admitted to acute geriatrics unit (AGU) are both very old and frequently affected by sarcopenia, but the prevalence of SAS in this population is poorly known. Finally, identifying the “modifiable” risk factors for sarcopenia, potentially accessible to treatment, appears important. The main objective of the study was to show the links between SAS and sarcopenia in elderly patients hospitalized in AGU. The secondary objective of the study was to determine the characteristics of sarcopenic and apneic populations in this population.

## **II. Materials and methods**

### **Study design**

We carried out a prospective observational and monocentric case-control study (ancillary of the AGER cohort) within the AGU of the Charles Foix university hospital (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris). Participation was offered to all patients over the age of 75 hospitalized in the AGU between 2016 and 2019. All participants gave informed consent before their participation in accordance with the ethical guidelines. An ADL (Activities of Daily Living) score below 5/6, protected adults, a limited life expectancy, severe cognitive disorders, long-term oxygen therapy or an history of sleep apnea were non-inclusion criteria. The Fall a-Sleep study received approval from the Ile de France VI personal protection committee in 2015.

### **Data collection**

Significant comorbidities (cardiovascular, cognitive disorders, cancer), antecedents of falls (occurrence, prolonged station on the ground, impossibility of getting up alone, traumatic consequences), usual treatments (psychotropics, anti-hypertensives, analgesics, etc.), clinical data (weight, height, BMI, waist circumference, neck circumference) were also recorded. Cognitive tests (Mini-Mental State Examination, MMSE, and Montreal Cognitive Assessment, MOCA), geriatric scores (Rockwood clinical frailty scales), a Charlson comorbidity index (CCI), and an ADL scale were performed (17,18). A biological sample was also taken on admission to AGU (albumin, CRP, creatinine, clearance according to Cockcroft and MDRD, hemoglobin, vitamin D).

About 1 month after their hospitalization, the patients carried out an evaluation of daytime sleepiness by an Epworth score, the insomnia severity index (ISI) and an ambulatory respiratory polygraphic system (CIDELEC CID 102) with measurement of the Apnea Hypopnea Index (AHI), and time spent sleeping with Oxygen saturation. Apneas were defined as cessation of airflow for at least 10 s and hypopneas were defined as a reduction of airflow to  $\leq 50\%$  of baseline for at least 10 s (14). The patients were classified as apneic in the event of  $AHI \geq 15/h$ , or severe apneic if  $AHI \geq 30/h$  (13). Body composition was then also assessed by Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA, Hologic Inc., Bedford, MA, USA) to determine bone density (T score at the femoral and rachidian level), the proportion of lean and fat mass, the Appendicular Squeletal Mass index (ASMI), and a measurement android/gynoid fat ratio.

The latest EWGSOP 2 consensus criteria were used to define (1) :

- probable sarcopenia in the presence of low muscle strength according to hand grip (dynamometer Jamar®, Sammons Preston Rolyan, canada) :  $< 27$  kg for men et  $< 16$  kg for women
- confirmed sarcopenia in the presence of low muscle strength associated with reduced muscle mass if  $ASMI < 7$  kg/m<sup>2</sup> in men and  $5.5$  kg/m<sup>2</sup> in women
- severe sarcopenia
  - o SPPB (Short Physical Performance Battery) score  $\leq 8$

Functional measurements were carried out at the end of hospitalization in order to avoid as much as possible the modifications induced by an acute pathology.

## **Statistical Considerations**

We calculated the number of subjects needed for 80% power, with a 35% prevalence of sarcopenia in acute geriatrics (19) and 50% OSAS in the general elderly population (20). The number of subjects to be included was 85 patients for each group (sarcopenic and non-sarcopenic group).

All the data collected were analyzed with the R software (version 3.5.1), the quantitative variables are analyzed using parametric tests (student test for the comparison between 2 groups). The variables that do not satisfy the validity conditions of the parametric tests (normality of the distribution, equality of the variances) are analyzed with non-parametric tests (the Mann-Whitney test). Qualitative variables were analyzed by the chi-square test or Fisher's exact test. Data are presented as mean (+/- standard deviation) for quantitative variables and as percentage (number) for qualitative variables. P was considered significant if  $< 0.05$ .

### III. Résultats

#### Population characteristics

Of the 539 patients hospitalized over the period, 109 patients were included in the analysis. Among the other 430 patients, 28% refused to participate, 53% presented non-inclusion criteria and 19% had not performed at least a ventilatory polygraphy and a grip strength test (figure 1). The 109 patients analyzed were not different in terms of gender, age, BMI and Charlson score from the population usually seen in the department (data not shown).

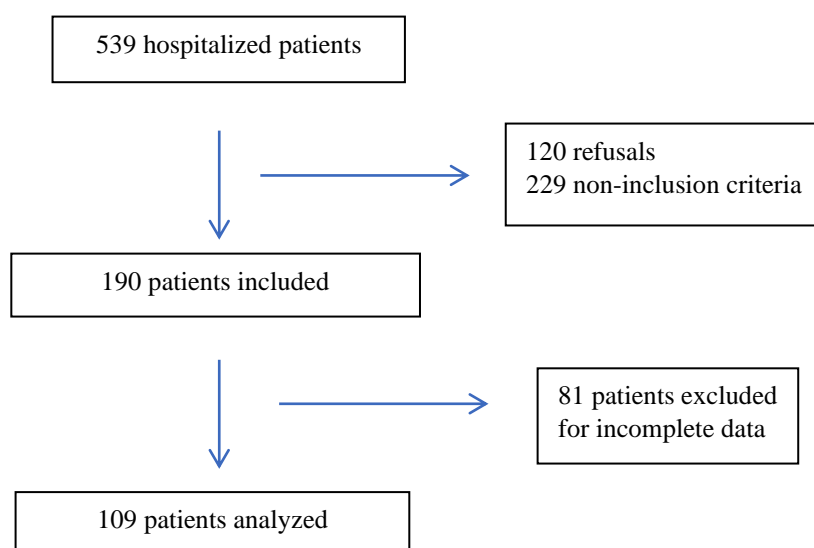


Figure 1 : Chart flow of the study

The characteristics of the 109 patients analyzed are presented in table 1. The population was predominantly female (75%) with an average age of  $86 \pm 7$  years, with a low level of disability (average ADL  $5 \pm 0.5$ ), polypathological (Charlson score  $7.3 \pm 3.2$ ) and polymedicated ( $6.7 \pm 5$  drugs). The 51% of patients with reduced hand grip and designated as "probable" sarcopenics, notably presented a higher age, a higher Charlson score, and a higher prevalence of severe chronic renal failure (Cockroft clearance  $< 30$  mL/min). There was no significant difference for vitamin D or albumin levels between probable and non-sarcopenic patients. There is no difference between the therapeutic classes prescribed in the two groups, with the exception of the beta blockers (more commonly prescribed in non-sarcopenic patients,  $p=0.03$ ). Sarcopenic patients did not present more hospital complications than non-sarcopenic patients and their mean length of stay was similar (table 1). The description of pathologies, treatments and complications is detailed in Appendix 1.

Table 1 : Clinico-biological characteristics of patients according to the presence of probable sarcopenia

	<b>Total n=109</b>	<b>Non-sarcopenic n=53</b>	<b>Probable sarcopenia n=56</b>	<b>p value</b>
Age, year	$86 \pm 7$	$85 \pm 8$	$87 \pm 4$	0.02 °
Women, %	68	64	73	0.31 \$
BMI, Kg/m <sup>2</sup>	$23,3 \pm 7$	$24,8 \pm 5$	$23,9 \pm 8$	0.41 ^
ADL	$5,5 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,5$	$5,3 \pm 1$	0.11 *
Rockwood score	$4,6 \pm 2$	$4,4 \pm 1$	$4,8 \pm 2$	0.09 *
Charlson Comorbidity Index	$7,3 \pm 3$	$6,7 \pm 3$	$7,8 \pm 3$	0.04 *
MMSE	$22,7 \pm 6$	$23,6 \pm 7$	$21,7 \pm 6$	0.09
Diabetes, %	19	16	23	0.39 \$
Cockroft $< 30$ mL/min, %	13	4	21	0.01 °
Number of treatments	$6,7 \pm 5$	$5,9 \pm 5$	$7,3 \pm 4$	0.07 ^
CRP (mg/L)	$33 \pm 30$	$36 \pm 37$	$30 \pm 24$	0.78 *
25 OH Vit D (ng/mL)	$26 \pm 13$	$22 \pm 13$	$42 \pm 15$	0.67 *
Albumine (g/L)	$35 \pm 6$	$34 \pm 5$	$35 \pm 8$	0.23*
Average length of stay, days	$15,6 \pm 10$	$14,6 \pm 8$	$16,6 \pm 9$	0.12 *

Mann-Whitney = \*, Fischer = °, Chi2 = \$, Student = ^

## Sleep characteristics

The sleep data (questionnaires and results of the ventilatory polygraphy) are described in table 2. Sleep disorders were frequent in both groups with 29% insomnia (ISI score >8). On the other hand, the Epworth score for daytime sleepiness was similar in the two groups and less than 10. The AHI was high in the two groups (mean AHI=23.6 +/- 32) as well as the frequency of SAS (83% for AHI  $\geq$  5 and 56% for AHI  $\geq$  15), with no significant difference between sarcopenic and non sarcopenic patients. The etiologies of SAS were represented by obstructive (66%), central (16%) or mixed (18%) forms with no difference in distribution between the groups. There was no correlation between AHI with BMI or with neck circumference.

Table 2 : Sleep characteristics and results of ventilatory polygraphy

	<b>Total n=109</b>	<b>Non-sarcopenic n=53</b>	<b>Probable sarcopenia n=56</b>	<b>p value</b>
Nocturnal awakening %	32	30	35	0.60 \$
Insomnia severity index	4,5 $\pm$ 8	4,2 $\pm$ 6	4,8 $\pm$ 8	0.55 *
Epworth score	5,4 $\pm$ 5	5 $\pm$ 5	5,8 $\pm$ 6	0.58 *
Sleep duration	8 $\pm$ 2,5	8,6 $\pm$ 3	7,6 $\pm$ 2	0.82 *
Sleeping pill, %	25	25	24	0.82 \$
AHI, per hours	23,6 $\pm$ 32	21 $\pm$ 31	26 $\pm$ 33	0.33*
AHI $\geq$ 15/h, %	56	49	63	0.16*
Time spent with sat<90 %	17 $\pm$ 24	19 $\pm$ 25	13 $\pm$ 14	0.46*
Average night saturation	92 $\pm$ 2	91 $\pm$ 2	92 $\pm$ 3	0.29*

Mann-Whitney = \*, Fischer = °, Chi2 = \$, Student = ^; sat : saturation, AHI : Apnea hypopnea index

## Muscle and bone data

The muscle data are presented in Table 3. The prevalence of “probable” sarcopenia for this study was 51%, including 90% of severe probable sarcopenia (SPPB<8). The results for grip strength, walking speed, total SPPB were significantly lower in probable sarcopenic patients. There was no difference in terms of fat mass, appendicular muscle mass or ASMI between the two groups. Bone mineral density was significantly lower in patients with probable sarcopenia (femoral T score at -2.1 versus T score at -1.4, p=0.03), with no difference in the prevalence of osteoporosis.

Table 3 : Muscle and skeletal characteristics

	<b>Total n=109</b>	<b>Non-sarcopenic n=53</b>	<b>Probable sarcopenia n=56</b>	<b>p value</b>
Hand Grip max, Kg	19,1 ± 10	24,3 ± 10	14,5 ± 4	<0.001*
SPPB total	4,7 ± 5)	5,7 ± 4,5	3,7 ± 3	0.001*
Muscle mass, %	63 ± 13	63% ± 9	63% ± 15	0.92 *
ASMI, kg/m <sup>2</sup>	6,5 ± 1,5	6,3 ± 1,4	6,5 ± 1,6	0,27 *
T score femur	-1,7	-1,4	-2,1	0.03 ^
T score lumbar	-1,1	-0,7	-1,5	0.19 *

*Mann-Whitney = \*, Fischer = °, Chi2 = \$, Student = ^;*

*Body composition and bone density measured by DEXA*

*ASMI : Appendicular Skelatal Mass Index, AHI : Apnea hypopnea index, SPPB : Short Physical Perfomance Battery*

Comparisons between sarcopenics and non-sarcopenics were also carried out by limiting themselves to confirmed sarcopenia (23 patients with hand grip and low ASMI), giving similar results concerning the main criterion (appendix 2).

### Characteristics of apneic patients

The characteristics of apneic patients (AHI≥15) are presented in table 4. Moderate to severe apneic patients are characterized by a lower female representation (61 vs 78 %, p=0.04), a higher CRP (37.4 ± 62.4 vs 23.8 ± 52.3 mg/l, p=0.031) and a tendency to a higher CCI (7.7 ± 2.8 vs 6.6 ± 2.1, p=0.06), less frequent home discharge (62 vs 81 %, p=0.053), longer length of stay (18.2 ± 8.5 vs 12.7 ± 5.2, p=0.002) and higher 90-day mortality (27 vs 11 %, p=0.064). Sarcopenia, whether probable or confirmed, was not more frequent, but in the presence of sarcopenia it was more often severe (SPPB<8).

*Table 4 : Characteristics of apneic patients*

	<b>Total n=109</b>	<b>AHI &lt; 15 n=48</b>	<b>AHI ≥ 15 n=61</b>	<b>p value</b>
Age, years	85.8 ± 5.4	84.6 ± 5.4	86.9 ± 5.3	0.019 *
Women, %	68	78	61	0.04 \$
BMI	24.2 ± 5.2	24.3 ± 6.1	24.3 ± 4.4	0.534 *
CRP, mg/l	31.4 ± 58.4	23.8 ± 52.3	37.4 ± 62.4	0.031 *
Charlson Comorbidity Index	7.2 ± 2.6	6.6 ± 2.1	7.7 ± 2.8	0.06 *
Neck circumference, cm	37.9 ± 4.5	37.5 ± 4.1	38.3 ± 4.7	0.521 *
Waist circumference, cm	94.6 ± 16.0	92.2 ± 18.8	96.2 ± 13.8	0.396 *
MMSE	22.7 ± 4.8	21.8 ± 4.7	23.3 ± 4.7	0.112 *
Epworth score	5.4 ± 4.0	4.7 ± 3.8	6.0 ± 4.1	0.049 *
ISI score	4.5 ± 6.8	3.3 ± 6.5	5.4 ± 6.9	0.109 *

Sleeping pill, %	8,4	8,3	8,5	0,99 °
AHI	23.8 ± 19.6	7.1 ± 5.3	36.9 ± 16.6	<0.001 *
Time spent with sat<90 %	16.8 ± 24.0	11.8 ± 19.8	20.8 ± 26.4	0.03 \$
Low grip strength, %	51	44	57	0,16 \$
SPPB <9 ; %	85	75	93	0.012 \$
ASMI, kg/m <sup>2</sup>	6.4 ± 2.5	6.0 ± 1.2	6.7 ± 3.1	0.093 *
Confirmed sarcopenia, %	39	39	39	0.98 \$
T score femur	-1.72 ± 1.37	-1.73 ± 1.55	-1.70 ± 1.20	0.747 *
T score lumbar	-1.12 ± 2.36	-1.34 ± 2.19	-0.94 ± 2.51	0.335 *
Homecoming	71	81	62	0.053 \$
Average length of stay, days	15.6 ± 7.6	12.7 ± 5.2	18.2 ± 8.5	0.002 *
90-day mortality	20	11	27	0.064 \$

*Mann-Whitney = \**, *Fischer = °*, *Chi2 = \$*, *Student = ^*

*AHI : Apnea hypopnea index, ASMI : Appendicular Skelatal Mass Index, BMI : Boby Mass Index, sat : saturation, SPPB : Short Physical Perfomance Battery*

#### IV. Discussion

We have therefore shown in a population admitted to an AGU, a prevalence of 52% probable sarcopenia, 26% of confirmed sarcopenia and 56% of SAS. The sarcopenic population did not show more sleep disturbances or SAS. In contrast, in the presence of SAS, sarcopenia was more often severe. In addition, patients with SAS presented an altered prognosis with a more marked biological inflammatory syndrome, a longer length of stay, a lower frequency of direct return home and increased mortality.

This is one of the rare studies to focus on the prevalence of these 2 pathologies in the elderly population admitted to a AGU. A similar French study from 2020 Attier-Zmudka showed an increased prevalence of moderate to severe SAS (IAH $\geq$ 15) in 76 patients admitted to an AGU by 51%, but the prevalence of sarcopenia was not measured (21). Our SAS prevalence is consistent with the literature (22,23). In a cohort of subjects aged over 60 at home, Endeshaw et al showed a prevalence of severe SAS (IAH $\geq$ 30) in 12%, and reduced grip strength in 25%. In addition, severe SAS was associated with the presence of at least 1 frailty criterion according to Fried criteria but only in women (24). Our higher prevalence of SAS can be explained by a higher age in our cohort (86 vs 77 years) and by a different AHI threshold ( $\geq$ 15 vs  $\geq$  30). The prevalence of confirmed sarcopenia (28%) was particularly high in our population, higher than in community-dwellings and this is logical given the very old and polypathological profile of our population, but also higher than in others cohorts (german and korean) okin AGU also using DEXA (18% vs 26%) (7,25). The difference with the German cohort could also be explained by a younger population (80 vs 86 years old).

We can also wonder about the diagnostic threshold for SAS (AHI  $\geq$  15/h) in our study, while the latest international classification defines SAS from  $\geq$  5 AHI/h in the presence of symptoms (13). On the one hand, such a broad definition of the threshold included 82% of our population. On the other hand, the presence of clinical signs associated with SAS were not noted. Finally, the association between SAS and probable or confirmed sarcopenia was also absent with an AHI threshold  $\geq$  5. Our results were therefore presented for an AHI threshold of  $\geq$  15, also widely used in the literature (22,23,26).

It is also noteworthy that, despite the high frequency of SAS, the ISI and Epworth scores were not significantly disturbed and therefore seem to present insufficient sensitivity in this population. This can be explained by the atypical symptomatology presented by the elderly population compared to young adults. (27).

The relationship between ectopic cervical and abdominal fat mass, described with the obstructive forms of SAS, was not found here with simple tools such as the neck and waist circumference (23,28). In a cohort of 749 volunteers with an average age of  $67.2 \pm 0.8$  years Degache et al had shown a correlation between AHI and BMI ( $r = 0.27$ ,  $P < 0.001$ ), neck circumference ( $r = 0.35$ ,  $P < 0.001$ ), and central fat mass measured by DEXA ( $r = 0.23$ ,  $P < 0.001$ ). This suggests that the association with ectopic fat mass is probably more marked in young adults than in older ones. A weaker correlation between AHI and BMI with age had already been shown in a previous study (26). This lesser role of obesity in the occurrence of SAS in the elderly could be explained by the slow onset of the pathology. Thus, BMI or neck circumference at age 85 does not necessarily reflect the fluctuations that occur during adulthood. Another hypothesis would be that SAS presents a different pathophysiology in the elderly, with in particular more central form (29).

Our study has several strengths. It is one of the few to study a complex very old and polypathological geriatric population. It thus underlines the underdiagnosis of both sarcopenia and SAS in these particularly affected populations. This is all the more damaging given the pejorative prognostic nature of SAS in our study. This lack of interest explains in particular the absence of solid literature concerning the benefit and tolerance of the use of positive pressure devices in this population (12). Our study is also based on a solid methodology by having carried out the functional tests at the end of the hospitalization, and by having called the patients back to perform a DXA and a ventilatory polygraphy at 1 month in order to limit the effects of the acute episode on the measures.



However, our study suffers from a lack of power. Thus, the number of subjects was insufficient with regard to the number of subjects to be included, which may explain the absence of association between sarcopenia and SAS. In addition, certain complications such as the frequency of falls could have been collected to better assess the severity of the sarcopenia observed. Central forms of SAS, responding to a different pathophysiology and treatment, were identified in 16% of SAS in our study but can represent up to 1/3 of the forms in elderly populations. (21). Our small number did not allow us to study the specificities of these forms.

Our study therefore did not show a significant association between sarcopenia and SAS in this comorbid elderly population. The prevalence of sarcopenia and SAS is nevertheless very high in patients admitted to acute geriatric units. Given the impact of these two pathologies and the effective therapies available, their research should therefore be encouraged.

## References

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 1 janv 2019;48(1):16-31.
2. Beudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169548.
3. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. mai 2002;50(5):889-96.
4. Bachettini NP, Bielemann RM, Barbosa-Silva TG, Menezes AMB, Tomasi E, Gonzalez MC. Sarcopenia as a mortality predictor in community-dwelling older adults: a comparison of the diagnostic criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Eur J Clin Nutr*. avr 2020;74(4):573-80.
5. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. déc 2009;13(10):881-9.
6. Beudart C, Reginster JY, Petermans J, Gillain S, Quabron A, Locquet M, et al. Quality of life and physical components linked to sarcopenia: The SarcoPhAge study. *Exp Gerontol*. sept 2015;69:103-10.
7. Reiss J, Iglseder B, Alzner R, Mayr-Pirker B, Pirich C, Kässmann H, et al. Consequences of applying the new EWGSOP2 guideline instead of the former EWGSOP guideline for sarcopenia case finding in older patients. *Age Ageing*. 1 sept 2019;48(5):719-24.

8. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. juill 2010;39(4):412-23.
9. Volpato S, Bianchi L, Cherubini A, Landi F, Maggio M, Savino E, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Sarcopenia in Community-Dwelling Older People: Application of the EWGSOP Definition and Diagnostic Algorithm. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. avr 2014;69(4):438-46.
10. Rodríguez-Rejón AI, Ruiz-López MD, Artacho Martín-Lagos R. [Diagnosis and prevalence of sarcopenia in long-term care homes: EWGSOP2 versus EWGSOP1]. *Nutr Hosp*. 17 oct 2019;36(5):1074-80.
11. Feinsilver SH, Hernandez AB. Sleep in the Elderly: Unanswered Questions. *Clin Geriatr Med*. nov 2017;33(4):579-96.
12. Glasser M, Bailey N, McMillan A, Goff E, Morrell MJ. Sleep apnoea in older people. *Breathe*. 1 mars 2011;7(3):248-56.
13. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. nov 2014;146(5):1387-94.
14. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2 sept 2008;118(10):1080-111.
15. Piovezan RD, Abucham J, Dos Santos RVT, Mello MT, Tufik S, Poyares D. The impact of sleep on age-related sarcopenia: Possible connections and clinical implications. *Ageing Res Rev*. sept 2015;23(Pt B):210-20.
16. Buchmann N, Spira D, Norman K, Demuth I, Eckardt R, Steinhagen-Thiessen E. Sleep, Muscle Mass and Muscle Function in Older People. *Dtsch Arzteblatt Int*. 15 avr 2016;113(15):253-60.
17. Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J. The Mini Mental State (MMS): French standardization and normative data [Standardisation et étalonnage français du « Mini Mental State » (MMS) version GRÉCO]. *Rev Neuropsychol*. 1 juin 2003;13:209-36.
18. Abraham P, Courvoisier DS, Annweiler C, Lenoir C, Millien T, Dalmaz F, et al. Validation of the clinical frailty score (CFS) in French language. *BMC Geriatr*. 21 nov 2019;19(1):322.
19. Bianchi L, Abete P, Bellelli G, Bo M, Cherubini A, Corica F, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Sarcopenia, Identified According to the EWGSOP Definition and Diagnostic Algorithm, in Hospitalized Older People: The GLISTEN Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 12 oct 2017;72(11):1575-81.
20. Hayley AC, Williams LJ, Kennedy GA, Holloway KL, Berk M, Brennan-Olsen SL, et al. Excessive daytime sleepiness and falls among older men and women: cross-sectional examination of a population-based sample. *BMC Geriatr*. 5 juill 2015;15:74.
21. Attier-Zmudka J, Sérot JM, Valluy J, Saffarini M, Douadi Y, Malinowski KP, et al. Sleep Apnea Syndrome in an Elderly Population Admitted to a Geriatric Unit: Prevalence and Effect on Cognitive Function. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2020 [cité 16 juill 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2019.00361>
22. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. avr 2015;3(4):310-8.

23. Degache F, Sforza E, Dauphinot V, Celle S, Garcin A, Collet P, et al. Relation of central fat mass to obstructive sleep apnea in the elderly. *Sleep*. 1 avr 2013;36(4):501-7.
24. Endeshaw YW, Unruh ML, Kutner M, Newman AB, Bliwise DL. Sleep-disordered breathing and frailty in the Cardiovascular Health Study Cohort. *Am J Epidemiol*. 15 juill 2009;170(2):193-202.
25. Kim M, Won CW. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults using the definition of the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2: findings from the Korean Frailty and Aging Cohort Study. *Age Ageing*. 1 nov 2019;48(6):910-6.
26. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 22 avr 2002;162(8):893-900.
27. Monti A, Doulazmi M, Nguyen-Michel VH, Pautas E, Mariani J, Kinugawa K. Clinical characteristics of sleep apnea in middle-old and oldest-old inpatients: symptoms and comorbidities. *Sleep Med*. 2021 Jun;82:179-185. doi: 10.1016/j.sleep.2021.04.017. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33951603.
28. Lin H, Xiong H, Ji C, Wang C, Li Y, An Y, et al. Upper airway lengthening caused by weight increase in obstructive sleep apnea patients. *Respir Res*. 19 oct 2020;21(1):272.
29. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. janv 1998;157(1):144-8.

## Discussion

Les études ont donc montré des modifications importantes des compartiments musculaires et adipeux lors du vieillissement ou en situation d'obésité avec des conséquences métaboliques et fonctionnelles variables selon les sites. Trois thématiques se détachent : les effets du vieillissement, les particularités liées à l'obésité, et les outils d'exploration. Dans une première partie, nous reviendrons sur la redistribution ectopique des graisses avec le vieillissement. Dans une deuxième partie, nous analyserons en quoi l'obésité semble constituer un modèle de vieillissement précoce des compartiments musculaires et adipeux. Dans une dernière partie, nous discuterons de la place d'outils de détection efficaces de ces changements permettant de proposer des interventions précoces concernant la nutrition ou l'activité physique.

### Redistribution ectopique des graisses avec le vieillissement

Dans Risqoscan, l'âge était clairement associé à une augmentation des graisses ectopiques (épicaudiques, viscérale abdominale et musculaires squelettiques), alors que la masse grasse totale ou sous cutanée diminuait. Cette redistribution intervenait de plus dès le début de l'âge adulte. Plusieurs études suggèrent le caractère systémique de ces dépôts de graisse ectopiques. En effet, chez l'adulte d'âge moyen, le degré de stéatose hépatique est associé à l'infiltration lipidique des muscles vertébraux sur une coupe scanographique en L3(222). La variation d'épaisseur de graisse épicaudique mesurée par échographie est corrélée à l'accumulation de graisse intra abdominale(223). Les stéatoses hépatique et myocardique mesurées par spectroscopie par résonance magnétique, sont corrélées à l'épaisseur de graisse épicaudique et ce indépendamment de l'IMC(224).

La graisse épicaudique, de par sa localisation entre le myocarde et l'épicaudique et sa vascularisation par les coronaires, est en contact direct avec le tissu cardiaque(225). De plus, elle présente des propriétés distinctes d'autres localisations adipeuses. Elle peut d'une part avoir une action protectrice : thermogénique de type graisse brune, stockage protégeant le myocarde d'un excès d'acides gras, paracrine via la sécrétion d'adipokines anti inflammatoires ou anti-athérogéniques telles l'adiponectine et l'adrénomedulline. Cependant, la graisse épicaudique évolue sous l'effet de l'âge, perdant ces fonctions type graisse brune et se voit infiltrée par une population de macrophage de polarisation préférentiellement M1 pro inflammatoires(226). Elle peut alors participer à la progression de la maladie coronaire à la fibrillation atriale et à l'insuffisance cardiaque via des sécrétions paracrines et vasocrines de facteurs pro-inflammatoires (IL-6, TNF) et pro fibrosants (TGFB), le relargage d'acides gras libres ou l'augmentation du stress oxydant (figure 25).

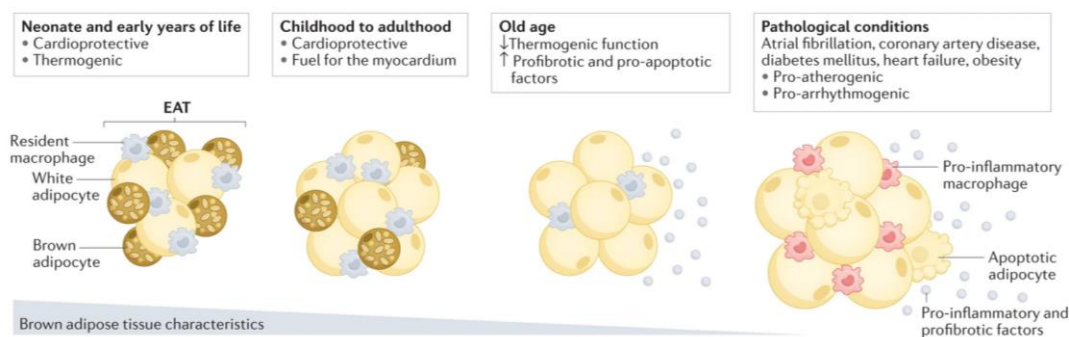


Figure 25 : Changement de la graisse épicaudique avec le vieillissement et les pathologies, d'après Iacobellis et coll. (225)

L'épaisseur de graisse épicaudique est par ailleurs corrélée à de nombreux paramètres du syndrome métabolique (tension artérielle, glycémie à jeun et tour de taille)(223). Nous n'avons néanmoins pas pu montrer de lien entre syndrome métabolique et importance de la graisse ectopique dans cette population. Cela va à l'encontre des données de la littérature montrant l'association entre

graisse ectopique (viscérale, hépatique, ou intra musculaire) et insulino-résistance(227). Cependant, ces données correspondaient généralement à des populations avec des IMC plus faibles.

De plus, la tendance observée à une moindre graisse épicaudique chez les patients ayant constitué leur obésité à l'adolescence, comparé à l'enfance ou l'âge adulte suggère l'importance de la chronologie de la prise de poids. En effet, l'absence de relation linéaire entre l'ancienneté de l'obésité et l'importance de la graisse épicaudique, ne va pas dans le sens d'un dépôt passif et progressif. Cela pourrait correspondre à une plus grande plasticité de la masse grasse sous cutanée dans une période de croissance rapide, limitant les dépôts de graisse ectopique. Cependant, cette hypothèse nécessiterait d'être confirmée par des études longitudinales.

Dans Risqoscan, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre IMAT et âge, contrairement à la densité musculaire. Cela souligne l'absence de standardisation des mesures d'IMAT par imagerie, même PQCT. La plupart des études évoquant la myostéatose utilisent en fait la densité musculaire comme marqueur indirect de l'infiltrat lipidique musculaire (148).

## Obésité : un modèle de vieillissement accéléré

En situation d'obésité, les évolutions observées avec le vieillissement se retrouvent de façon précoce avec une accumulation de graisse ectopique y compris chez des adultes jeunes (comme montré dans Risqoscan) et un déclin de la masse musculaire (définissant l'obésité sarcopénique). Le contenu lipidique musculaire (évalué par le degré d'atténuation des rayons X en unités Hounsfield par le tissu musculaire sur une coupe scanographique) augmente progressivement avec l'âge et l'IMC mais peut varier d'un chef musculaire à l'autre (163) (figure 26).

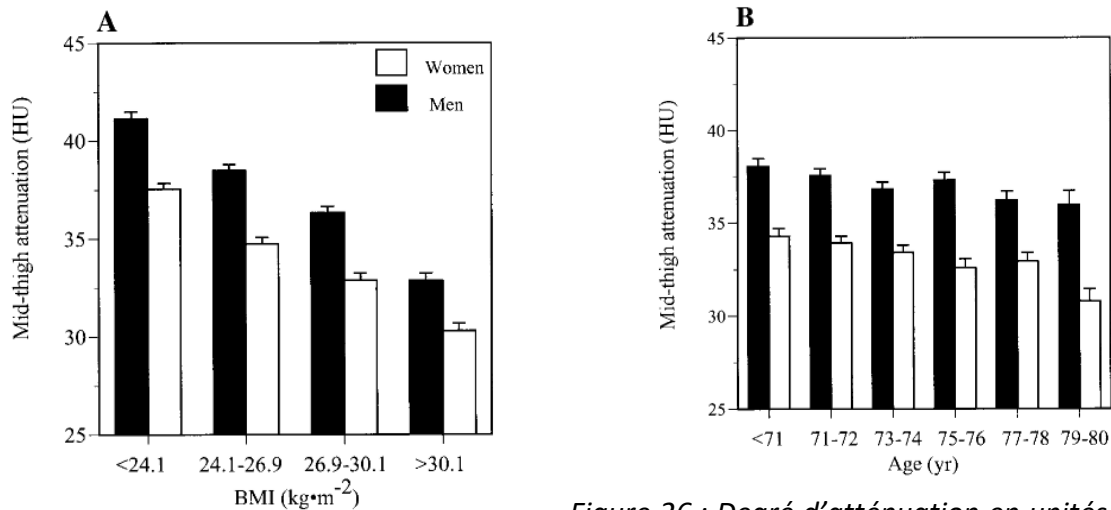


Figure 26 : Degré d'atténuation en unités Hounsfield selon l'IMC (A) ou l'âge (B) et selon le sexe, d'après Goodpaster et coll.(163)

Les personnes obèses ont pourtant une dépense énergétique de repos ou lors d'activité sédentaire supérieure à une population non obèse, différence qui disparaît après ajustement sur la masse maigre (228). Certains éléments concourent à une décroissance plus rapide de la force et de la masse musculaire et à une résistance à la perte de masse grasse dans la population obèse.

### Fluctuations pondérales

Une restriction calorique intense se traduit par une baisse durable de chacune des composantes de la dépense énergétique totale (repos, activité physique et thermogénèse alimentaire), qui favorise la reprise de poids à l'arrêt de la restriction (229). En cas de restriction calorique associée à une perte de poids d'au moins 10% du poids corporel, la dépense énergétique totale comme de repos par kg de masse maigre diminuent (230). La chirurgie bariatrique constitue un modèle expérimental de perte de poids massive et rapide. La perte de masse grasse majeure observée à un an s'accompagne également dans une moindre mesure de masse musculaire appendiculaire et de densité minérale osseuse (231). Un rebond pondéral est observé au cours de la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> année

post chirurgie et concerne essentiellement la masse grasse alors que la masse non grasse constitue un plateau (232).

Les fluctuations pondérales non chirurgicale dans une population obèse adulte sont aussi un facteur d'altération de la composition corporelle (233). Ainsi dans une population de plus 70 ans, la perte de masse maigre représente 40 à 50 % de la perte pondérale alors que lors de la phase de reprise la masse maigre de représente que 30 %. La récupération de la masse maigre n'est donc pas complète et la répétition de ces phases même à poids constant s'accompagne d'une perte progressive de masse maigre (234). Dans une population de 207 patients obèses (IMC 37,9+/-6) d'âge moyen 52,6 +/-12,4, en analyse multivarié ajustée sur l'âge et le sexe, les fluctuations pondérales importantes présentaient un risque de force de préhension bas 3,8 fois plus élevé (1,42-10,01) et de masse musculaire appendiculaire basse 6,3 fois plus élevé (1,96-20,59) comparés aux poids stables (235) (figure 27).

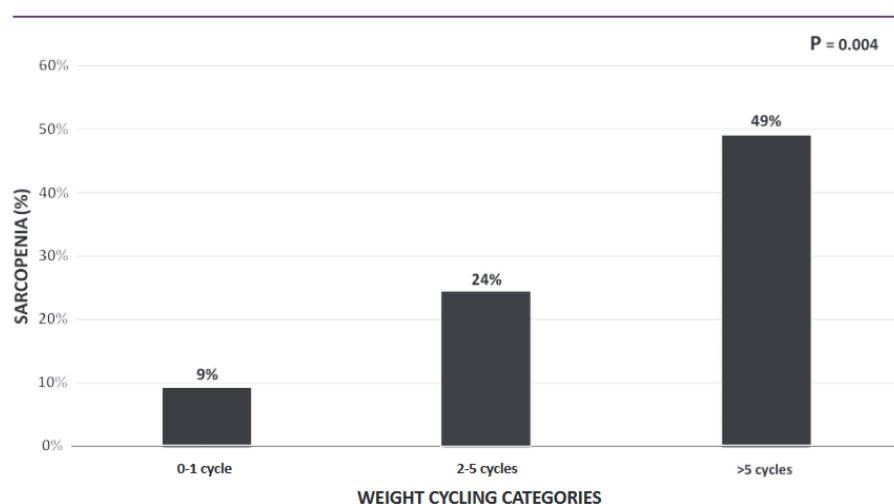


Figure 27 : Prévalence de la sarcopénie en fonction du nombre de cycles pondéraux, d'après Rossi et coll. (235)



## **Obésité sarcopénique**

Il s'agit d'une situation clinique et fonctionnelle caractérisée par l'association d'un excès de masse grasse et d'une sarcopénie(40). Cet état pathologique cumule les différentes complications associées à la sarcopénie et à l'obésité avec parfois un effet synergique notamment concernant les dyslipidémies, les hyperglycémies, les maladies cardio-vasculaires mais aussi l'ostéoporose (notamment chez l'homme), les chutes et la mortalité (236–238).

L'ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) et l'EASO (European Association for the Study of Obesity) ont récemment proposé des critères diagnostiques (40).

Il existe en fait une interaction physiopathologique bidirectionnelle entre accumulation de masse grasse et perte de force et de masse musculaire. D'une part, les dérèglements métaboliques (inflammation, stress oxydant musculaire et insulino-résistance) mais aussi la fréquence des pathologies chroniques associées à l'obésité perturbent le métabolisme musculaire et majorent le catabolisme (239). D'autre part, la sarcopénie favorise une diminution des capacités, donc de l'activité physique et de la dépense énergétique, favorisant l'accumulation supplémentaire de masse grasse (40). De plus, certaines causes comme la sédentarité favorisent à la fois l'obésité et la sarcopénie (figure 28).

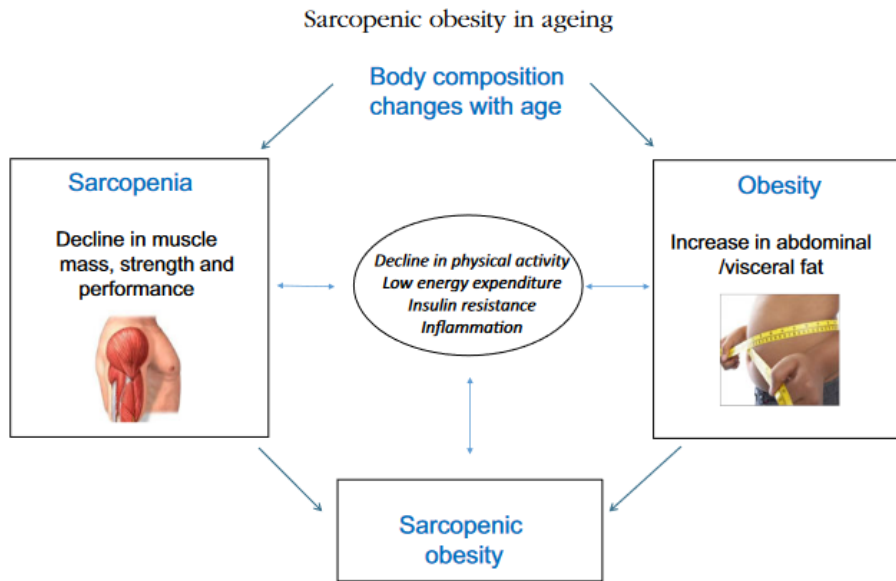


Figure 28: Liens physiopathologiques entre obésité et sarcopénie favorisant la survenue d'une obésité sarcopénique, d'après Atkins et coll. (237)

Tous ces éléments concourent à une décroissance plus rapide de la force et de la masse musculaire. Dans la Baltimore Longitudinal Study of Aging, le tertile le plus élevé de pourcentage de masse grasse était associé à un déclin 2 fois plus rapide de la qualité musculaire (exprimé en  $\text{Nm}/\text{cm}^2$ ,  $p=0.021$ ) parmi une population de 511 volontaires de  $70 \pm 10$  ans d'âge moyen et suivis en moyenne 4 ans (figure 29) (240).

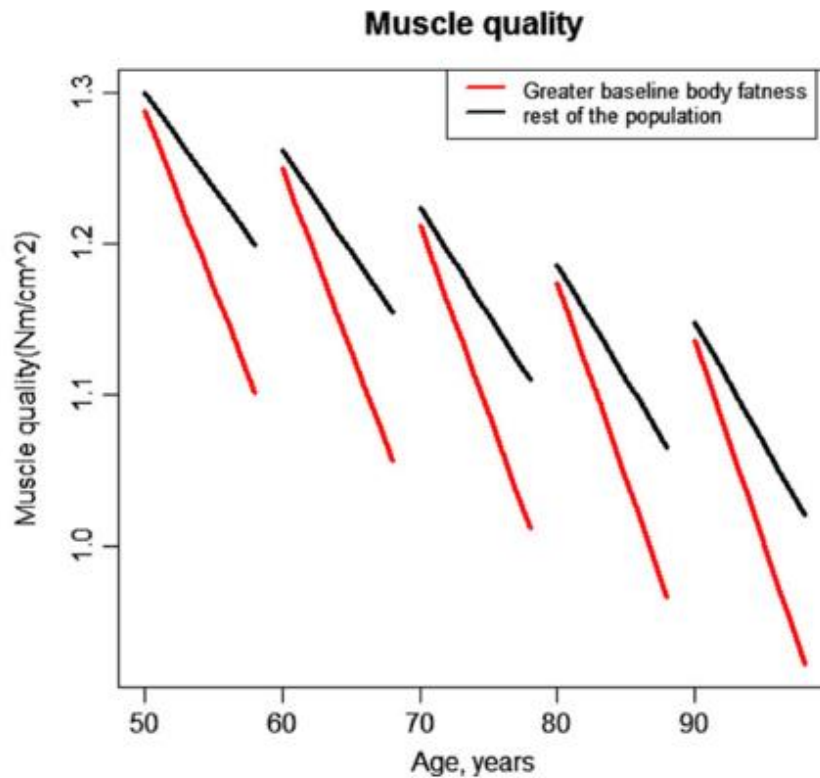


Figure 29 Trajectoire de déclin de la qualité musculaire selon l'âge d'entrée dans Baltimore Longitudinal Study of Aging entre le quartile le plus élevé de pourcentage de masse grasse (ligne rouge) et le reste de la population (ligne noire), d'après Fabbri et coll. (240)

Ainsi, il n'est pas exceptionnel d'observer l'obésité sarcopénique non pas chez les sujets âgés mais chez des adultes d'âge moyen voire de jeunes adultes (40).

### Syndrome d'apnée du sommeil associé à l'obésité

Dans Fall-A-Sleep, le syndrome d'apnée du sommeil était associé à des formes plus sévères de sarcopénie, alors que dans Risqoscan il était accompagné d'un plus grand volume de graisse épigastrique. Bien qu'elle n'ait pas été observée directement dans ces 2 protocoles, le SAOS est lié à la présence de graisse ectopique tant oropharyngée que tronculaire. Se pose dès lors la question, outre de marqueur, mais aussi d'acteur dans les altérations musculaires et adipeuses.

Ainsi le SAOS est potentiellement capable d'entretenir la dérégulation de l'appétit dans l'obésité. D'une part, le SAOS est associé à une hyperleptinémie bien supérieure à ce que ne le voudrait la masse grasse, ce qui participe à la désensibilisation de l'action de cette hormone sur l'hypothalamus. D'autre part, une privation de sommeil d'accompagne d'une augmentation de la production de ghréline nocturne pouvant conduire à une augmentation de l'appétit (199).

Enfin, le SAOS s'accompagne de modifications des certaines sécrétions hormonales et du métabolisme musculaire qui pourraient favoriser la perte de masse musculaire (241,242). Ainsi, la sécrétion de d'hormone de croissance (GH), normalement impliquée dans l'anabolisme musculaire et sécrétée pour 60-70% pendant le sommeil, est réduite tandis que le taux de cortisol, impliqué dans le catabolisme musculaire, augmente du fait de la fragmentation du sommeil. Ces multiples modifications hormonales aboutissent à une augmentation du catabolisme musculaire pouvant favoriser la sarcopénie (figure 29).

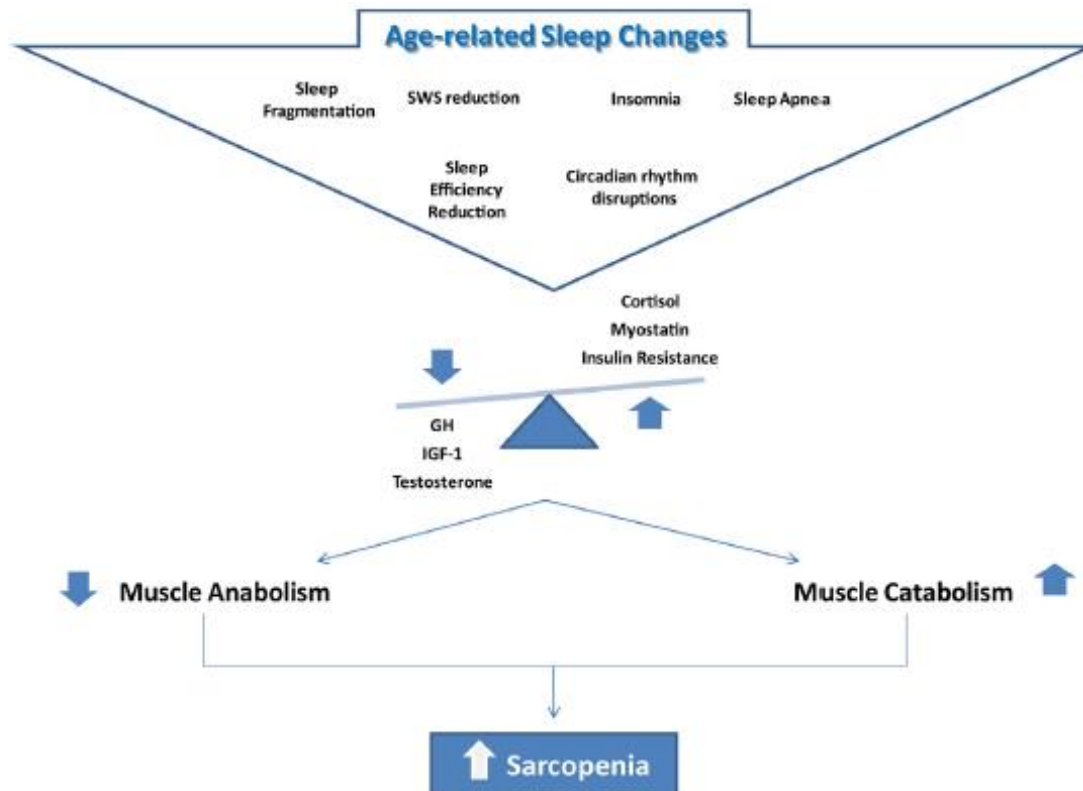


Figure 30 : Modifications hormonales et du métabolisme musculaire chez l'Homme en fonction des modifications du sommeil avec l'âge, d'après Piovezan et coll (241)

## Place des nouvelles méthodes d'exploration

Le manque d'outils d'évaluation de la composition corporelle fiable, standardisé et facilement accessible avec de seuils pathologiques consensuels génère des difficultés diagnostiques et un retard de prise en charge (243,244). Il existe donc une recherche très active de nouvelles méthodes à partir d'outils anciens comme l'échographie ou le scanner ou plus innovants comme l'électromyogramme de surface à haute résolution ou le PQCT. Néanmoins, outre des équipements ou des logiciels nouveaux et potentiellement coûteux, leur utilisation nécessitera un important effort de formation des personnels, un effort de normalisation et leur implémentation dans les recommandations de prise en charge afin d'inciter les cliniciens à s'y intéresser.

## Scanner et PQCT

Dans l'étude Risqoscan nous avons montré la faisabilité de réaliser des mesures scanographiques multiples, par scanner conventionnel ou par PQCT dans une population de patients obèses (figure 30).

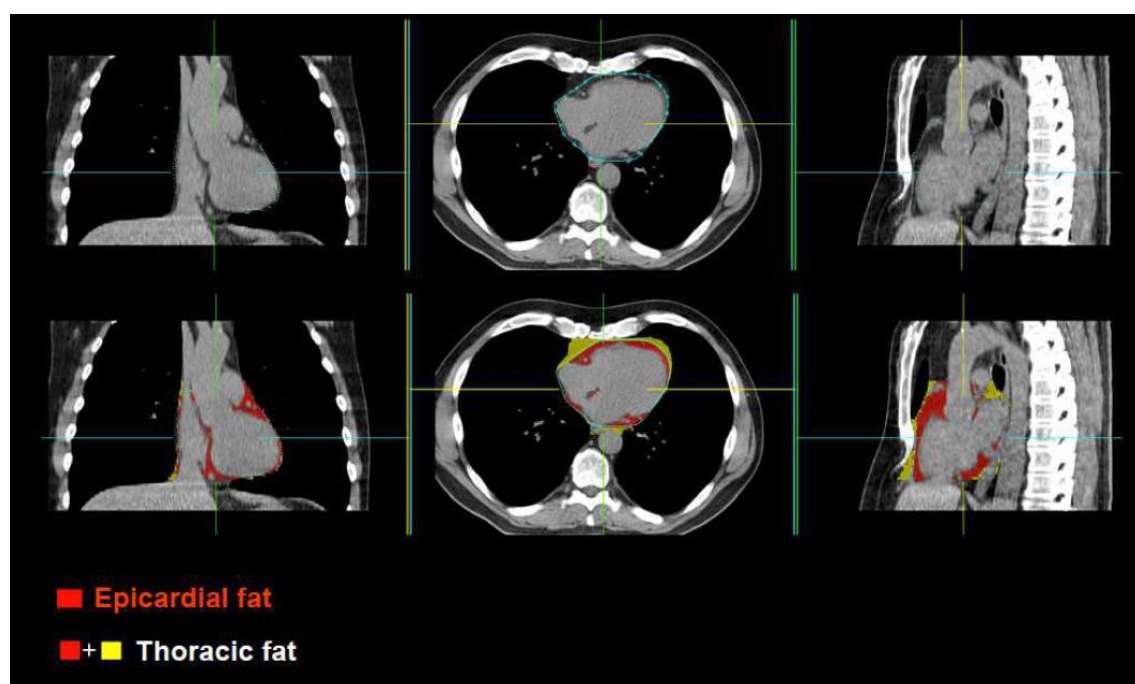


Figure 31 : Exemple de mesures de graisse épicaudique et intrathoracique à partir d'image de coroscanner. Marquage rouge pour la graisse péricardique, marquage jaune pour la graisse extra péricardique, marquage jaune+rouge pour la graisse thoracique d'après Dey et coll. (245)

En plus d'évaluer une surface ou un volume de muscle ou de tissu adipeux, le scanner peut également être utilisé pour apprécier la qualité musculaire. En effet, le degré d'atténuation des rayons X par les tissus exprimés en unités Hounsfield peut permettre d'apprécier le contenu lipidique des muscles. Il s'agit d'analyses complémentaires et donc chronophages représentant 15 à 30 min en plus du temps d'interprétation classique. De plus, le scanner conventionnel expose à une dose d'irradiation non négligeable. L'implémentation de ces techniques en pratique courante passe donc par d'une part l'automatisation des calculs de surface de volume musculaires ou adipeux et

par leur couplage à des scanners réalisés pour d'autres motifs (comme le coroscaner dans l'étude Risqoscan). Ainsi, des technique de scanner en 3 dimensions, couplés à des système d'algorithme apprenant, permette d'entrevoir ces dernières années, des mesures de composition corporelle (jusqu'à des modèles à 4 compartiment) rapides, reproductibles et très bien corrélées à des méthodes de références comme la DEXA ou le déplacement d'air par pléthysmographie (246).

La tomographie périphérique quantitative (PQCT), repose sur la même technique que scanner mais à une échelle plus réduite, permettant la réalisation de coupes transversales en 3 dimensions des membres. Elle évalue sur un même volume la masse osseuse, la masse musculaire et la masse grasse. Le PQCT est également capable de déterminer l'infiltration graisseuse en particulier sa redistribution intramusculaire (myostéatose) ou sous-cutanée (247,248). En outre, par rapport à une tomodensitométrie axiale, le PQCT a l'avantage d'être très peu irradiant ( $< 0.5 \mu\text{Sv}$  par coupe au radius,  $< 1.5 \mu\text{Sv}$  par coupe au tibia/fémur contre  $50 \mu\text{Sv}$  pour le TDM), d'avoir une meilleure précision quantitative, pour un coût bien moins élevé. Son utilisation dans l'étude Risqoscan, nous a permis d'évaluer le degré de myostéatose de muscles périphériques. Cette adaptation technique connue depuis plus de 15 ans reste largement cantonnée à la recherche, et essentiellement dans les domaines de la rhumatologie et de la pédiatrie pour évaluer la micro architecture osseuse (249,250) et façon encore plus confidentielle pour ses applications musculaires. Du fait des dimensions réduites du PQCT, il n'est parfois pas possible d'examiner tous les segments de membre en cas d'obésité comme cela a été le cas chez 1/3 des patients du protocole Risqoscan. Par ailleurs, la position assise (figure 31) avec un membre en flexion peut s'avérer difficile à tenir pour certaines populations âgées. Néanmoins, certaines études ont montré leur faisabilité dans des populations de plus de 75 ans (251). De plus, le PQCT est particulièrement pertinent pour évaluer l'entité os-muscle et le risque fracturaire (enjeu majeur en gériatrie), ses performances pour prédire le risque de fracture étant supérieure à la DEXA (251).

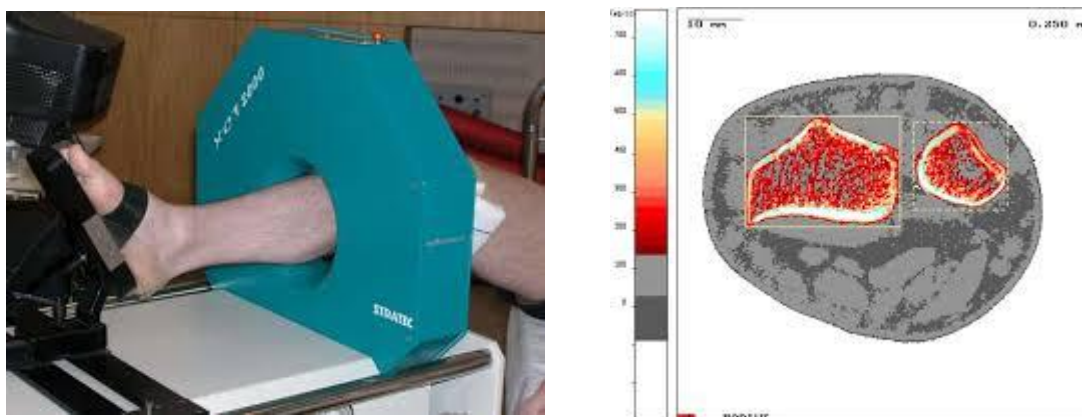


Figure 32 : Réalisation d'un examen par PQCT pour une coupe tibiale et exemple de résultats

## Echographie

Dans l'étude Chronos, l'échographie a montré les variations d'épaisseur musculaire au niveau du rectus femoris et du tissu adipeux en regard en fonction de l'âge entre 25 et 75 ans.

L'échographie permet de mesurer de façon fiable et reproductible une épaisseur de tissus adipeux, de tissu musculaire voire un volume de chef musculaire d'autant plus facilement qu'ils sont superficiels, comme un quadriceps (252). Certains paramètres comme l'angle de pennation (angle entre l'axe des fibres et l'axe des forces développées) apportent également des informations qualitatives sur le plan musculaire (253). Cette technique non invasive et ne nécessitant pas de précautions liées à la radio protection comme un scanner, se développe également grâce à l'apparition d'appareils de plus en plus compacts. Dans une cohorte de 85 ans d'âge moyen, la mesure de l'épaisseur musculaire du muscle gastrocnémien a montré une bonne corrélation avec le score MNA (254).

Néanmoins, le coût des appareils et la nécessité d'une formation spécifique pour évaluer la composition corporelle, et la nécessité d'une prise de repères anatomiques rigoureux et normalisés, restreignent encore largement leur utilisation au domaine de la recherche. Cette technique a montré son intérêt notamment dans les situation de soins intensifs ou de réanimation



pour mettre en évidence des variations rapides (en quelques jours) de masse musculaire dans les situations de stress aigu (255). Elle offre l'avantage par rapport au scanner ou la DEXA de pouvoir être réalisé au lit de malades pas toujours transportables, en gériatre comme en réanimation. De plus, par rapport à la DEXA qui estime que la masse maigre présente une hydratation constante de 73%, l'échographie s'affranchit de certaines problématiques d'hydratation, fréquentes en gériatrie (256).

Dans l'étude CHRONOS, la diminution de l'épaisseur musculaire observée à l'échographie des membres inférieurs selon les classes d'âge est en accord avec la littérature (257–259). Minetto et coll ont notamment établi dans une population de 82 ans d'âge moyen un seuil de baisse de masse musculaire pour le rectus femoris à 20 mm chez les hommes et 16 mm chez la femme, un seuil sous lequel a basculé la majorité de notre population dès 65 ans (258). L'interprétation des mesures est encore compliquée par la grande variabilité de baisse de masse musculaire observée selon le muscle considéré. De plus, parmi les différentes mesures obtenues en échographie comme l'angle de pennation ou l'échogénicité, l'épaisseur de muscle appendiculaire semble la variable la plus pertinente pour mettre en évidence les changements liés au vieillissement (260).

Il est notable que la sensibilité de la technique pour détecter ces changements a dépassé celle de méthodes de référence comme la DEXA ou de mesures fonctionnelles (force de préhension, vitesse de marche ou SPPB) (Figure 32).

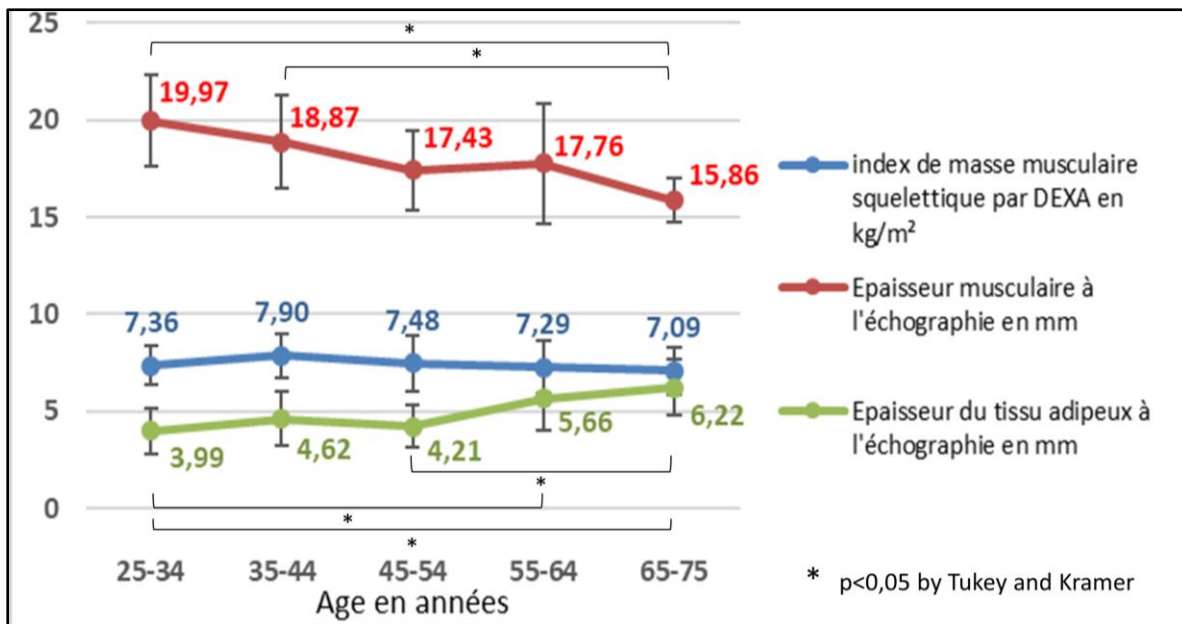


Figure 33 : Comparaison de l'évolution avec l'âge de l'index de masse musculaire squelettique par DEXA et des épaisseurs musculaires et adipeuse mesurée par échographie dans l'étude Chronos

En cela nos résultats diffèrent de nombreuses études montrant un déclin de masse musculaire (que ce soit par IRM, DEXA ou BIA) et de force musculaire dès le milieu de l'âge adulte (43,67). Néanmoins, le déclin de masse est surtout relevé après 60 ans ce qui était la limite de notre plage d'étude (43). La différence pourrait s'expliquer par les caractéristiques de la population de l'étude, en bonne santé mais surtout active physiquement tout au long de leur vie et présentant des apports protéino-énergétiques satisfaisant et équivalent selon les groupes d'âge, alors que la littérature s'est concentrée sur une population générale ou parfois pathologique, sans tenir compte du degré d'activité physique ou l'alimentation. Néanmoins, l'échographie ne s'est pas montrée capable de mettre en évidence de différence significative entre les adultes d'âge moyen actifs et sédentaires. En cela, elle s'accorde avec une autre étude analysant par échographie 10 muscles des membres inférieurs en population âgée et n'ayant montré de corrélation avec le niveau d'activité physique (life space questionnaire) et l'épaisseur musculaire que pour l'un d'entre eux (gluteus

medius) (257). Il est possible que certains facteurs confondants nutritionnels n'aient pas été pris en compte dans cette dernière étude.

### **Electromyogramme de surface à haute résolution (HDsEMG)**

Dans l'étude CHRONOS, l'HDsEMG a montré sa capacité à discriminer les différentes classes d'âge selon l'activité électrique musculaire, au même titre que l'échographie selon l'épaisseur musculaire et adipeuse. De façon notable, l'HDsEMG s'est également montré capable d'identifier des profils d'activité musculaire distincts entre des sujets sédentaires et actifs d'une même classe d'âge.

L'EMG de surface permet d'enregistrer de manière non invasive les potentiels d'action produits par les unités motrices émanant d'un chef musculaire superficiel lors d'un mouvement volontaire (261).

La mesure de l'activité électrique peut être menée tant ici aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs avec le biceps brachial par exemple (262). De nombreuses recherches ont été menées depuis une dizaine d'années pour étudier les liens entre activité électromyographiques et force musculaire (262,263). Les nouveaux appareils à haute résolution, réalisant 32 à 128 points de mesures (au lieu de 2 pour les appareils classiques) sur plusieurs centimètres carrés permettent une estimation plus exacte de la force et déterminent également une carte d'activation spatiale (264). Plus récemment, l'HDsEMG a été utilisé pour étudier le vieillissement musculaire (265,266). Notamment, Watanabe et coll ont montré un profil d'activation spatial distinct au niveau du rectus femoris dans une population âgée ( $73.8 \pm 5.9$  ans) par rapport à une population jeune ( $20.4 \pm 1.0$  ans) lors d'un exercice de marche rapide ( $> 1\text{m/s}$ ) sur tapis, mais des profils non différents en cas de marche lente (266). Par rapport à ces études comparant 2 groupes de populations jeunes vs âgées, souvent des hommes, l'étude CHRONOS a eu la particularité d'inclure un panel d'âges équitablement réparti entre 25 et 75 ans dans les 2 sexes. Cela nous a permis de montrer un profil d'activité similaire entre des sujets sédentaires de 45-54 ans et des actifs plus âgés (de 55-64 ou 65-

75 ans). Cela vient étayer l'hypothèse d'un vieillissement musculaire accéléré en cas de sédentarité, longtemps infra clinique (car non détecté par les tests fonctionnels habituels), mais qu'un outil comme l'HDsEMG est capable de mettre en évidence. C'est une des rares études non épidémiologique mettant en évidence les conséquences d'un mode de vie sédentaire sur la fonction musculaire ou cardio métabolique, et ce dès l'âge moyen (257,267).

On peut s'interroger sur l'effet perturbateur du panicule adipeux en regard de la zone d'analyse, elle-même liée à la corpulence ou le sexe. Cependant, les résultats obtenus dans notre étude étaient indépendants de l'IMC, du sexe et de l'épaisseur du tissu adipeux sous cutanée de cuisse (chez les sujets non obèses). Les index d'intensité et de cinétiques mesurés dans CHRONOS sont affectés à la fois par la masse musculaire mais aussi par sa qualité. Ainsi, la diminution de l'innervation observée avec le vieillissement peuvent affecter les fonctions contractiles, notamment en cas d'exercice intense nécessitant le recrutement d'un nombre important d'unités motrices (92,268). Il aurait été néanmoins intéressant d'étudier l'impact de la myostéatose dans les chefs musculaires enregistré, ce qui n'a pas été possible avec ce protocole.

## Prévention multimodale et perspectives

Dans cette dernière partie nous envisagerons certains outils à notre disposition pour limiter les changements délétères de composition corporelle mis en évidence dans cette thèse. La description de ces moyens variés, outils d'une prévention multimodale, sera l'occasion de présenter certaines études envisagées ou en cours dans le prolongement de cette thèse.

### Apports protéino-énergétiques

L'alimentation tient une place particulière tant en prévention primaire, afin de promouvoir un vieillissement en bonne santé que dans la prévention secondaire pour limiter les conséquences des pathologies. De nombreuses interventions nutritionnelles ont donc été testées au fil des ans notamment pour prévenir la survenue d'une sarcopénie dans les populations de plus de 65 ans(269). Ces travaux reposent sur l'hypothèse qu'un apport protéiques relatif plus élevé qu'en population adulte est nécessaire chez les sujets âgés pour stimuler la synthèse protéique musculaire (270). Dans la cohorte Health ABC, rassemblant 2066 volontaires en bonne santé de 70 à 79 ans, le quintile le plus élevé d'apports protéiques ( $1,2 \pm 0,4$  g/kg/j) perdait environ 40% de masse maigre ( $-0,501 \pm 0,106$  kg vs.  $0,883 \pm 0,104$  k,  $p < 0,01$ ) ou de masse maigre appendiculaire en moins, sur la période de suivi de 3 ans, par rapport au quintile le plus faible ( $0,8 \pm 0,3$  g/kg/j) (271). Cet effet n'est toutefois pas toujours retrouvé. Dans une population de 712 volontaires en bonne santé de 67 à 82 ans, des apports protéiques élevés (1,2 à 1,3 g/kg/j) sont associés aux masses maigres les plus élevées, notamment chez l'homme, mais ne semblent pas empêcher la perte de masse maigre à 2 ans (272). Les interventions nutritionnelles isolées, reposant sur une optimisation des apports protéiques (insuffisants chez 40 % des sujets âgés) à 1g/kg/j, ou l'apports de protéines de haute qualité (protéine de lactosérum) ou des acides aminés aux effets anaboliques (leucines,

beta-hydroxy-beta-methylbutyrate) ont montré peu d'efficacité (273,274). Ainsi dans une cohorte australienne de femmes septuagénaires aux apports protéiques insuffisants, une supplémentation pendant 2 ans par 30g quotidiens de protéines des lactosérum ne s'est traduit par aucun bénéfice tant sur la masse que la force musculaire ou les performances physiques (275). Les interventions multimodales associant également une activité physique semblent, elles, globalement efficaces pour prévenir la sarcopénie en population âgée, mais aussi augmenter la masse et la force musculaire ainsi que les performances physiques chez les sujets déjà sarcopéniques. L'efficacité des interventions est toutefois grandement modulée par l'observance des participants (269).

Les dépenses énergétiques de repos tendent à diminuer régulièrement de la 6<sup>ème</sup> à la 10<sup>ème</sup> décade, notamment chez l'homme, de même que la dépense énergétique liée à une activité physique déclinante (124,128). Néanmoins les besoins totaux varient énormément d'un individu à l'autre en relation notamment avec l'âge, le sexe, la corpulence et les pathologies éventuelles. Ainsi, tant l'obésité que la dénutrition, voire une conjonction des 2 pathologies, concerne une proportion majeure de la population âgée. Cependant, comme nous l'avons montré dans l'étude CINEMA, les équations estimant la dépense énergétique de repos, bien que capable pour certaines d'estimer assez fidèlement les besoins moyens d'une population (comme celle de Harris-Benedict ou de Mifflin St Jeor) peinent à prédire les besoins individuels dans une population âgée métaboliquement très hétérogène (276,277). Les nouvelles techniques de génétique, épigénétique et métabolomique à haut débit se développent depuis le tournant des années 2000 avec pour objectif une nutrition personnalisée basée sur des conseils sur mesure tenant compte de ce phénotypage étendu, mais restent essentiellement confinées à la recherche (278).

*L'étude METAMOB (2021-2023), réalisée en partenariat avec les collègues allemands de l'hôpital de la Charité (K.Norman), se propose d'utiliser les profils métabolomiques (spectroscopie par résonance magnétique, plateforme Axiom-MetaToul) pour construire un modèle pronostique chez des patients âgés. Ainsi, près de 500 volontaires de la cohorte allemande WONDER réaliseront à leur entrée en gériatrie un profil métabolomique mais également une évaluation clinique (avec tests fonctionnels et cognitifs, biologie standard, composition corporelle) au début et à la fin de leur prise en charge (en moyenne 3 semaines). Cela permettra de déterminer des profils métabolomiques (défavorable, moyen ou favorable) et d'identifier de potentiels nouveaux biomarqueurs associés à l'état nutritionnel ou fonctionnel et à haute valeur pronostique. Ces avancées permettront à terme de proposer un nouvel outil d'évaluation précoce permettant de guider des stratégies personnalisées de prise en charge en hospitalisation, afin notamment de limiter les durées de séjour et les réadmissions.*

La calorimétrie indirecte utilisée dans le cadre de l'étude CINEMA bien que peu coûteuse, non invasive et fournissant une mesure fiable de la dépense énergétique de repos, reste inenvisageable en pratique quotidienne car chronophage et nécessitant un personnel formé ainsi que la collaboration prolongée du patient. Les besoins protéino-énergétiques en population âgée sont donc en pratique le plus souvent assimilés aux apports recommandés, soit de l'ordre de 30 kcal/kg/j et 1 à 1,2 g/kg/j de protéines (96). En cas de dénutrition protéino-énergétique chez le sujet âgé, l'ESPEN recommande d'ajouter au moins 400 kcal et 30 g de protéines sous forme de compléments nutritionnels oraux. Toutefois, là encore, ces recommandations se basent sur des estimations des besoins à l'échelle d'une population et restent souvent éloignées des besoins réels d'un individu, impactés par de multiples facteurs tels les pathologies, le statut nutritionnel ou le niveau d'activité physique.

*L'étude METABOTYPAGE (2021-2025) se propose de réaliser un phénotypage multidimensionnel (statut nutritionnel, cognitif thymique, mobilité, microbiote, métabolomique....) afin de déterminer des métabotypes, c'est-à-dire des groupes d'individus se caractérisant par une même réponse métabolique à un ou plusieurs challenges alimentaires définis. Pour ce faire, les réponses glycémiques et lipémiques suite à des repas test seront analysées dans une population de 150 seniors de plus de 65 ans non dépendants ayant subi le phénotypage multidimensionnel. L'identification de biomarqueurs de ces métabotypes pourra ensuite permettre de construire une véritable nutrition personnalisée.*

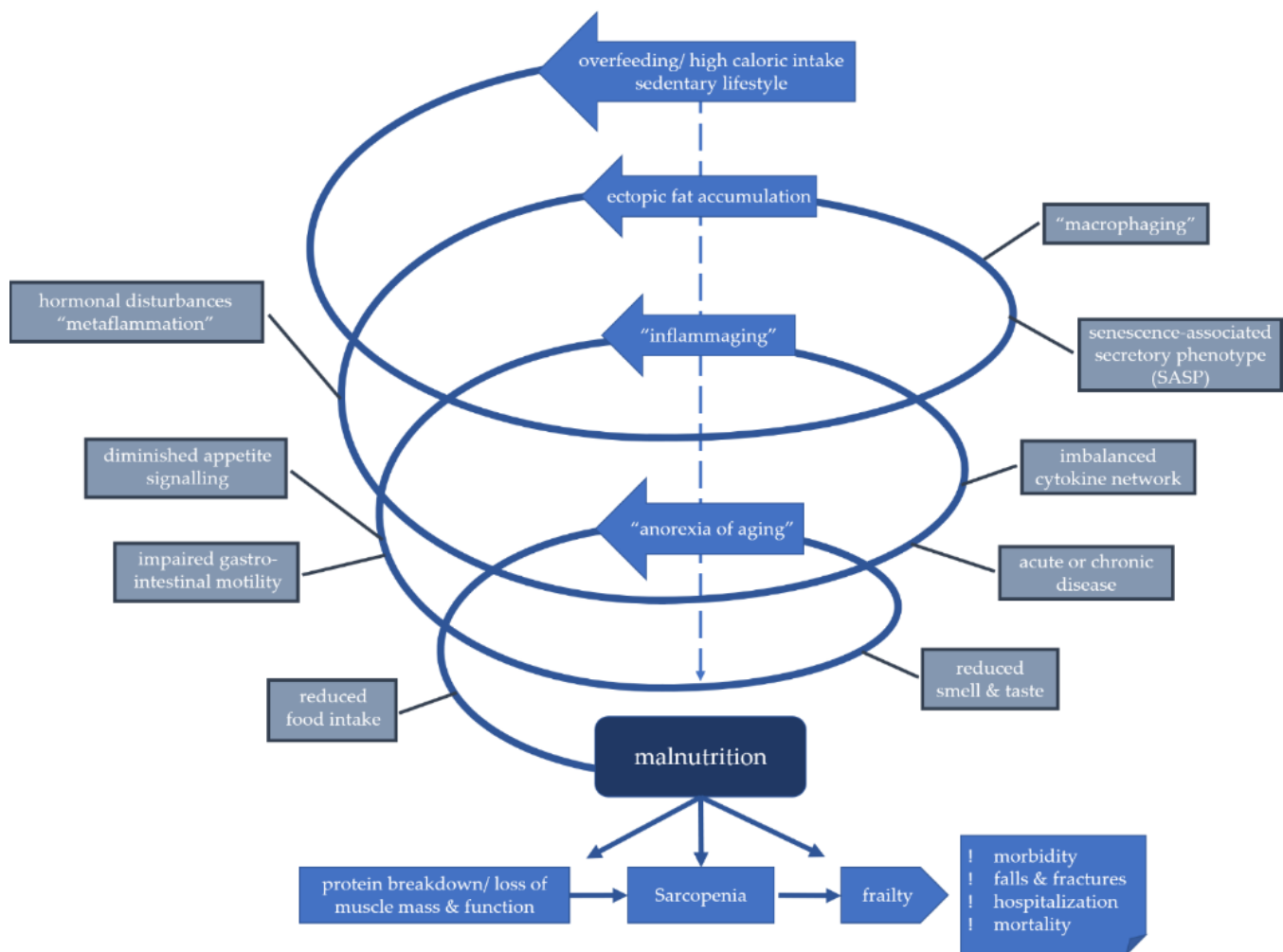
Dans l'étude CINEMA, la restriction calorique à moins de 25 kcal/kg/j concerne plus de 70% de la population en EHPAD. Les phases de restriction caloriques, qu'elles soient volontaires ou non s'accompagne d'une perte de poids à moyen long terme dont une partie sera constituée de masse musculaire. En cas de restriction calorique modérée dans une population adulte sédentaire en surpoids d'âge moyen, la perte de masse maigre est 2 fois plus importante aux membres inférieurs (masse musculaire) que sur la masse maigre corporelle totale. Néanmoins, la perte de masse maigre peut être divisée par 2 en cas de programme d'entraînement de type endurance (279). La proportion de perte musculaire en cas de perte de poids majorée avec l'âge est à prendre en compte dans la balance bénéfice/risque des réductions pondérales volontaires (234).

Cependant, la baisse des dépenses énergétiques de repos dépasse celle liée à la simple perte de masse métabolique. Cette adaptation métabolique repose notamment sur une réduction de l'insulinosécrétion, des concentrations d'hormones thyroïdienne et de leptine et d'une augmentation de l'efficacité énergétique mitochondriale (280). Ce type d'adaptation métabolique semble confirmée dans l'étude CINEMA par le caractère prédictif pour la DER de la restriction



calorique, indépendamment de la masse maigre. Ce constat est d'autant plus intéressant qu'il confirme une souplesse métabolique y compris dans cette population très âgée, habituellement peu étudiée. De plus, les adaptations métaboliques constatées au moment de la restriction calorique persistent en partie pendant plusieurs mois pouvant faciliter la reprise de poids après un épisode aigu (280).

Parallèlement, le syndrome inflammatoire biologique, retrouvé chez près de 10 % des résidents dans l'étude CINEMA, s'accompagne de désordres métaboliques, alourdissant la facture énergétique (281–283). Toutefois, une étude lyonnaise réalisée chez des patients hospitalisés en gériatrie aiguë, n'a pas montré d'augmentation significative de la dépense énergétique totale (équivalente à 1,3x la dépense énergétique de repos) ni de lien avec l'inflammation. Ces différences pourraient s'expliquer par un niveau d'activité physique particulièrement faible dans la population hospitalisée. Malheureusement, le niveau d'activité physique en unité de gériatrie aiguë comme en EHPAD sont rarement évalués pour des problèmes pratiques. Quoi qu'il en soit, la dégradation du statut nutritionnel augmente le risque d'infection global et altère la réponse à certaines stratégies de prévention comme la vaccination, soulignant la encore la nécessité d'intervenir en amont de la cascade gériatrique (284,285) (figure 33).



**Figure 1.** Model of downward spiral in the development of malnutrition in higher age.

Figure 34 : Modèle de spirale gériatrique intégrant les problématiques nutritionnelles, proposé par Norman et coll. (183)

Lors d'un séjour hospitalier, ces facteurs, associés à d'autres (pathologie aiguë, douleur, changement d'environnement, isolement social...), viennent accentuer ces déséquilibres via à la fois l'association d'un certain niveau d'hypercatabolisme et d'une anorexie. S'il ne nous a pas été possible dans FALL-A-SLEEP de mesurer les apports protéino-énergétiques, dans une étude observationnelle concernant des patients admis en unité de gériatrie aiguë et de moyen séjour, Alix et collaborateurs avaient montré des apports énergétiques faibles à 18.8 kcal/kg/j. La présence de

troubles cognitifs majeurs est particulièrement associée à des apports faibles et à des périodes de perte de poids (286,287).

*Un des freins majeurs à la prise alimentaire est constitué par la polymédication dans la population âgée et/ou dépendante. Contrairement à l'étude CINEMA qui concernait les EHPAD, l'étude DHIADDEM (Douleur Handicap IAtrogénie DENutrition Médicament) s'est concentrée sur les populations prises en charges en foyers d'accueil médicalisés (FAM) et maisons d'accueil spécialisées (MAS). L'étude visait à déterminer les liens entre douleur, dénutrition et iatrogénie à partir de l'analyse des dossiers des résidents de 3 FAM et 3 MAS du Puy-de-Dôme. L'étude, dont le recueil est d'ores et déjà terminé, a montré la faiblesse des moyens humains et matériels alloués dans ces structures à l'évaluation de l'état nutritionnel, mais également une association entre la longueur de l'ordonnance et le risque de dénutrition. Cette étude financée par l'ARS doit permettre de mettre l'accent sur des moyens de prévention basés sur l'amélioration de l'évaluation de l'état nutritionnel, l'optimisation des apports et la limitation de la polymédication.*

Au-delà de la quantité des apports protéino-énergétiques, la qualité de l'alimentation joue également un rôle dans l'accumulation de tissus adipeux. La consommation d'alimentation pro-inflammatoire (ultra transformée riche en acides gras saturés notamment) est associée à l'augmentation de la masse grasse totale, à la graisse viscérale abdominale et de la stéatose hépatique (288). Les interventions nutritionnelles ciblant certains dépôts de graisses ectopiques (comme l'ajout de maltodextrine dans la steato-hepatite non alcoolique) permettent d'obtenir une diminution certes de la stéatose hépatique mais aussi de la myostéatose, et ce après seulement 3 mois d'intervention (222).

## Apports en micronutriments

Parmi les facteurs nutritionnels non étudié dans ce travail mais connu pour influencer notamment le compartiment musculaire figure la Vitamine D. La carence en vitamine D est extrêmement fréquente dans la population générale mais peut atteindre près de 90 % d'une population gériatrique en l'absence de supplémentation (289). La baisse du temps d'exposition solaire et l'insuffisance d'apports alimentaires n'est donc pas sans conséquence sur les différents tissus cibles de ce qu'il serait plus juste de qualifier d'hormone. Au-delà de l'os, où elle intervient dans l'induction du remodelage osseux et la calcification de l'os nouvellement formé, elle influence également le système immunitaire (avec des effets anti-inflammatoires), le système cardiovasculaire (avec des effets sur le tonus des muscles lisses de la paroi et sur le remodelage cardiaque), le système nerveux (modulant la neuroplasticité et la neurotransmission notamment au niveau neuromusculaire) (8). Au niveau du muscle squelettique, elle participe également à la prolifération et à la différenciation des fibres musculaires, et limite leur dégénérescence (via un effet négatif sur l'expression de la myostatine). Une diminution de l'expression du récepteur à la vitamine D sur les cellules musculaires squelettique semble intervenir avec l'âge (290). Sur le plan épidémiologique, il existe une association entre les taux de vitamine D d'une part et le nombre de fibres de type 2 et la coordination neuro-musculaire d'autre part(8). La correction de carence en Vitamine D +/- associé à une supplémentation calcique a montré des résultats très hétérogènes : si elle ne semble pas présenter d'effet sur la masse musculaire, elle a néanmoins montrée fréquemment un effet sur l'amélioration de l'insulinorésistance, de la force musculaire, les performances physiques et la réduction du risque de chute (289,291).

Au-delà de la vitamine D, l'insuffisance en certains autres micronutriments pourraient jouer un rôle facilitateur dans l'émergence de certains désordres ou pathologies liées à l'âge comme les cancers,

l'immunosénescence ou les maladies neurodégénératives (292,293). Ces déficiences sont par ailleurs très fréquentes dans les populations occidentales âgées(294).

*Dans une nouvelle étude issue de la cohorte MicroCovAging menée avec les HCL, nous nous sommes intéressés aux liens entre taux de certains micronutriments aux propriétés antioxydantes et le pronostic des patients atteints de COVID 19. 229 patients de plus de 50 ans hospitalisés pour COVID 19 aux HCL lors de la première vague de l'épidémie ont réalisé des dosages de cuivre, zinc, sélénium, Vitamine A, E et Bêta-carotène durant les 15 premiers jours de leur séjour. Les corrélations ont été recherchées entre ces taux et l'âge des patients ainsi qu'avec le développement de formes graves de la maladie et la mortalité. Les résultats semblent montrer des taux sanguins plus faibles dans la population de plus de 70 ans et dans la population décédée par COVID19. Ces résultats suggèrent une fragilité micro nutritionnelle des populations âgées mais pourraient aussi correspondre à une consommation plus importante en micronutriments en cas de forme grave. Cela souligne néanmoins qu'au-delà de l'aspect protéino-énergétique, les carences micro-nutritionnelles et leurs effets sur le vieillissement restent largement mal connus, invitant à de futures études.*

## Microbiote intestinal

Le microbiote intestinal se compose de l'ensemble des micro-organismes présents dans le tractus digestif et se caractérise physiologiquement par une relation de symbiose avec son hôte humain. Il participe ainsi à la défense contre les pathogènes, synthétise certaines vitamines, fermente certaines fibres alimentaires en acides gras à chaîne courtes. Son équilibre fragile a donc un rôle important dans l'homéostasie et l'état de santé d'un individu. Les preuves s'accumulent pour lier la dysbiose, c'est-à-dire le changement dans la composition notamment bactérienne du microbiote (déséquilibre, appauvrissement...), à de nombreuses pathologies, des maladies inflammatoires

chroniques de l'intestin, aux maladies cardio-vasculaires ou aux cancers en passant par l'obésité ou la sarcopénie (295–297).

. Différents facteurs peuvent affecter la composition du microbiote intestinal, tels le sexe, les pathologies et leurs traitements (notamment antibiotiques et inhibiteurs de la pompe à proton), le niveau d'activité physique, la génétique et surtout l'alimentation (298). De fait, l'âge est associé à une plus grande fréquence de dysbiose avec en particulier une diminution de la diversité des espèces bactériennes (299). Ainsi, une production accrue de cytokines inflammatoire via une perméabilité intestinale accrue, une expression plus importante de myostatine, ou une dérégulation de l'axe intestin cerveau pourraient impacter les apports alimentaires, le stress oxydant, les fonctions immunitaires, l'insulino-résistance et la balance anabolisme/catabolisme et participer ainsi à la physiopathologie de l'obésité ou de la sarcopénie (300–302). La manipulation du microbiote via l'enrichissement de l'alimentation en fibres et en protéines à forte teneur en acides aminés essentiels, ou la réduction de la polymédication pourraient permettre de prévenir en partie ces pathologies (299,303). Il ne nous a pas été possible d'étudier le rôle du microbiote dans les différentes recherches présentées notamment car la prise de conscience de l'importance de ce microbiote est assez récente dans le milieu de la recherche clinique non gastro-entérologique et car l'étude du microbiote nécessite des méthodes de recueil, de conservation de d'analyse spécifiques que peu d'équipes maîtrisent.

*L'étude FRAGIBIOTE, partenariat entre le Centre d'Investigation Clinique (INSERM 1405) et l'Unité de Nutrition Humaine (UMR 1019 INRAE/UCA), étudie les liens entre microbiote intestinal et fragilité. Pour ce faire, nous allons évaluer la composition du microbiote chez 3 groupes de 10 sujets (adultes sains, âgés sains et âgés fragiles), par collection de selles, afin de rechercher des corrélations avec les aptitudes fonctionnelles musculaires, le statut inflammatoire et la composition corporelle par*

*impédancemétrie. Dans un second temps, le microbiote fera l'objet d'une transplantation ex vivo chez le rat axénique. Par ce biais nous espérons mettre en évidence certaines spécificités du microbiote associées au vieillissement réussi comme aux pathologies mais aussi développer un modèle rongeur permettant de mieux étudier les interactions hôte-microbiote.*

## Activité physique

Au-delà de l'adaptation de l'alimentation pour limiter la prise ou la perte de poids, c'est l'ensemble du mode de vie qu'il faut repenser et notamment mettre l'accent sur une réduction du temps sédentaire et une augmentation du niveau d'activité physique global (304).

L'estimation du niveau d'activité physique en population âgée n'est pas toujours simple, nécessitant de s'adapter à la population, notamment âgée (questionnaire long comme l'IPAQ dans CHRONOS, ou évaluation fonctionnelle globale comme avec le GIR dans CINEMA). Néanmoins elle constitue un facteur essentiel à prendre en compte dans la politique de prévention primaire comme secondaire de désordres comme l'obésité ou la sarcopénie (305).

Dans l'étude Chronos, nous avons été surpris par l'absence de différence notable en termes de composition corporelle et de performance physique en fonction de l'âge. Toutefois, la littérature souligne l'importance du niveau d'activité physique sur les manifestations du vieillissement. Ainsi, dans une méta-analyse d'études observationnelles, Steffl et collaborateurs ont montré une association entre faible niveau d'activité physique et sarcopénie (306). Une étude chez des jumeaux monozygotes a montré que le jumeau le moins actif durant sa vie avait une stéatose hépatique, une graisse viscérale abdominale et une myostéatose plus marquée que le jumeau le plus actif (307). Dans une étude transversale chez des athlètes de haut niveau de 40 à 81 ans ayant maintenu un haut niveau d'activité, il n'était pas mis en évidence de différence d'IMAT selon l'âge (308).

Les données de la littérature sont assez riches pour établir l'efficacité de l'activité physique dans l'amélioration des critères de fragilité physique type Fried et dans la lutte contre ses complications, comme les chutes, chez la personne âgée (309). Les protocoles en population âgée associant de manière variable activités d'endurance et contre résistance, 30 à 60 min 2 à 3 fois par semaine pendant en moyenne 6 mois, ont montré le plus souvent des bénéfices sur la force et les performances musculaires, l'équilibre et le risque de chute (310,311).

Des effets sur l'augmentation de la masse maigre et la réduction de l'infiltration graisseuse musculaire ont été observés de manière beaucoup plus inconstante. Il est intéressant de noter que ces bénéfices interviennent jusqu'à des âges très avancés (312).

Dans une étude randomisée comparant exercice de faible intensité à domicile à un programme intensif d'activité contre résistance dans une population fragile de 78 ans d'âge moyen, Binder et collègues ont montré en plus de l'augmentation de la force aux membres inférieurs, une augmentation de la masse maigre totale (DEXA), sans effet sur la masse grasse totale, tronculaire, intra abdominale ou sous cutanée (313). Dans une méta analyse concernant des sujets diabétiques de type 2 d'une cinquantaine d'années en surpoids ou obèses, la réalisation d'un programme d'activité physique de 3 à 6 mois a montré un effet sur la réduction de la masse grasse viscérale mais uniquement en modalité aérobie (ES = -0.23, 95% CI: -0.44 to -0.03; P = 0.025) sans effet pour les exercices contre résistance (ES = -0.13, 95% CI: -0.37 to 0.12; P = 0.307)(314). Cette différence d'effet, en faveur des exercices aérobies pour lutter contre la graisse viscérale était également retrouvée dans une méta-analyse en population en surpoids ou obèse(315). Dans une autre méta-analyse, les programmes d'exercice physique chez des patients atteints de stéato-hépatite non alcoolique étaient également efficaces sur la réduction du degré de stéatose hépatique (ES = -0.37, 95% CI: -0.06 to -0.69; p = 0.02), y compris pour des pertes de poids nulles ou minimales(316). Un



entraînement d'endurance ou d'endurance combinée à la résistance et de moyenne intensité sont les modalités les plus efficaces pour réduire la graisse intermusculaire chez des sujets de 18 à 65 ans atteints de pathologies chroniques (317).

En plus de l'exercice ou de la pratique de sport, il est nécessaire de prendre en compte à la fois les activités de loisir (jardinage...), les déplacements (marche...), la persistance éventuelle d'une activité professionnelle (élevage...), les tâches ménagères (passer l'aspirateur...). Dans une méta analyse d'étude observationnelles, Steffl et collaborateurs ont montré qu'un haut niveau d'activité physique à l'âge adulte permettait de réduire les risques de présenter une sarcopénie aux âges avancés (OR =0.45; IC95% 0.37-0.55) (306). Dans une étude récente, l'exercice physique associant travail de l'équilibre, en endurance et en résistance est associé à une réduction du risque de chute de 23 % (RR 0,77 ; IC95% 0,71-0.83) mais aussi de fracture, de traumatisme crânien, de plaie, de traumatisme des tissus mous et des admissions hospitalières(318). Les programmes d'exercices complets semblent également les plus efficaces sur la santé osseuse et diminuent le risque d'ostéoporose (319). Une activité physique régulière type pilates améliore les capacités physiques notamment l'équilibre dynamique (SMD= 1.10 [IC95%: 0.29-1.90]), la forme musculaire (SMD= 1.13 [IC95% : 0.30 -1.96]), la souplesse (SMD= 1.22 [IC95%: 0.39-2.04] et les capacités cardio-respiratoires (SMD= 1.48 [IC95%: 0.42-2.54 ])(320).

De plus, l'activité physique a également un effet sur les graisses ectopiques. Dans une métaanalyse récente, l'infiltration lipidique diminue et la densité musculaire augmente en réponse à des programmes d'activité physique et ce sans interaction significative avec l'âge (321). Dans une population en surpoids, 9 mois d'entraînement aérobie s'accompagnent d'une réduction du tissu adipeux intra musculaire (IMAT) comme viscéral abdominal, néanmoins plus marquée chez l'homme que chez la femme (150). De plus, l'amélioration du profil lipidique est mieux corrélée à la

diminution de l'IMAT qu'au tissu adipeux intra-abdominal. Chez les sujets en surpoids ou obèses, un programme d'activité physique intensif s'accompagnant d'une diminution d'IMC de 7 % s'est traduit d'une diminution globalement équivalente entre les graisses sous cutanées (-17%) et viscérales abdominales (-15%) mais beaucoup plus limitée en épigardique (-7%) (322).

*Afin de poursuivre le développement de l'EMG de surface haute résolution utilisé dans CHRONOS, une étude est en cours de conception dans la population atteinte d'obésité. En effet, lors de la soumission de l'article à différentes revues, les relecteurs ont à juste titre soulevé la problématique de l'impact potentiel de l'épaisseur de la graisse sous cutanée dans les population particulières (dénutries ou obèse) sur l'intensité du signal de surface capté par l'EMG. Bien que les premières analyses réalisées pour CHRONOS aient été rassurantes sur ce point, elles ont été menées sur une population en bonne santé et d'IMC normal. Il est donc prévu d'inclure cette fois-ci des patients obèses avec des âges et des niveaux d'activité physique globale variés mais avec des IMC > 30. Pour compléter le phénotypage réalisé pour CHRONOS (DEXA, échographie musculaire, SPPB, HandGrip), il sera alors nécessaire d'évaluer la myostéatose (notamment PQCT) sans doute plus importante dans cette population.*

Par ailleurs, il existe une relation dose-réponse inverse entre le volume d'activité physique (fréquence, durée ou intensité) et le risque de limitation fonctionnelle dans la population âgée (319,323). En termes de message, cela implique également que faire un peu d'activité, sans même atteindre les objectifs, sera toujours mieux que pas d'activité du tout. Chez le sujet âgé comme chez l'adulte, un des enjeux est également de réduire le temps sédentaire, c'est-à-dire passé en position assise ou couchée lors du temps d'éveil. Ce temps est en effet associé à la mortalité toute cause, par maladie cardiovasculaire, par cancer et l'incidence des maladies cardiovasculaires et au diabète

de type 2. La prévention passe par tout type d'activité y compris celles de faible intensité comme la marche.

Plus généralement, l'activité physique s'accompagne de bénéfices sur la mortalité toute cause et cardiovasculaire, l'incidence de l'hypertension, des cancers, du diabète de type 2, de l'anxiété et de la dépression (324). De plus, les risques liés à l'activité sont minimes au regard de ces bénéfices.

Les recommandations 2020 de l'OMS mettent en avant une activité régulière représentant sur la semaine (325):

- 150 à 300 min (2h30 à 5h) d'activité modérée
- Ou 75-150 min d'activité intense

Il est utile d'y associer des activités de renforcement musculaire au moins 2 jours par semaine. Le maintien des capacités physiques et la prévention des chutes passe en particulier par une alternance d'exercice de renforcement musculaire et travail de l'équilibre au moins 3 jours par semaine.

Malgré de solides données dans la littérature montrant que l'activité physique présente des risques négligeable même en population âgée fragile et offre un effet protecteur majeur vis-à-vis du risque de maladies cardio-métaboliques, d'obésité, de déclin cognitif, d'ostéoporose, de sarcopénie et de chutes, et ce même avec des activités de faible intensité, ces recommandations échouent à être appliquées dans une part très importante de la population âgée (305). Il existe là un enjeu sociétal qui nécessite la participation de nombreux acteurs au-delà des seuls personnels soignants et obligera sans doute à développer d'autres méthodes de communication issue du marketing social.

## Synergie interventions nutritionnelles et activité physique

Il existe aussi un effet synergique avec les interventions nutritionnelles. Une méta-analyse avait montré dans une population de sujets de plus de 70 ans sarcopéniques ou fragiles, un effet significatif de l'association d'une activité physique (contre résistance ou combinée 2 à 5 fois par semaine avec une intervention nutritionnelle avec 10 à 30 g de protéines de lait ou de soja/j) pendant au moins 12 semaines sur l'augmentation de la masse maigre, de la masse musculaire appendiculaire, la force aux membres inférieurs et les capacités à la marche (326). On notait par ailleurs un effet supplémentaire par rapport à des groupes témoins ne comportant que l'activité physique ou la supplémentation protéique, notamment concernant la masse maigre et la masse musculaire appendiculaire. En méta régression, l'amélioration de la force aux membres inférieurs ou de la vitesse de marche était liée à l'augmentation de la masse maigre appendiculaire. Une méta analyse récente n'a pas montré d'effet synergique d'une activité physique contre résistance en association à une intervention nutritionnelle chez le sujet âgé sarcopénique tant sur la masse ou la force musculaire (327). Les situations de chirurgies orthopédiques ou de chirurgie majeures oncologiques sont des situations de stress majeur pour les organismes âgés et s'associent fréquemment à des complications post-opératoire lourdes (confusion, chute, perte de mobilité, dénutrition....). Le recours aux évaluations standardisées permettant de proposer des actions de pré-habilitation notamment sur les aspects de nutrition et d'activité physique, se heurtent encore à un manque de moyen criant (328).

*Le futur protocole PRECOG (PREhabilitation Chirurgie Orthopedique Geriatrie), mené en partenariat avec la plateforme d'exploration de la mobilité (challenge 3 programme I-Site CAP 20-25) et le service de chirurgie orthopédique, étudiera les bénéfices spécifiques d'une prise en charge globale*

*dans la réduction du risque de complications post opératoire et l'optimisation du bénéfice fonctionnel. Pour ce faire, nous randomiserons des sujets de 75 ans et plus consultant pour chirurgie orthopédique programmée entre des conseils écrits simples d'activité physique et d'alimentation, ou une évaluation multimodale (capacités fonctionnelles, nutrition, cognition, iatrogénie) associée à une prise en charge globale (kinésithérapie, HDJ rééducation, conseils diététiques +/- compléments alimentaires, adaptations thérapeutiques). L'objectif sera d'étudier l'efficacité de cette prise en charge complémentaire sur le pronostic des patients et d'évaluer son intérêt sur le plan médico-économique afin d'obtenir des moyens pérennes pour la prévention.*

*Le futur protocole PRETAG (PREhabilitation TAVI Gériatrie), issu du partenariat depuis 10 ans avec la cardiologie interventionnelle, évaluera le bénéfice d'une prise en charge globale durant le mois précédant un remplacement valvulaire aortique par voie percutanée (TAVI) chez les patients âgés atteints de rétrécissement aortique serrés. Les patients de 75 ans et plus hospitalisés en cardiologie ambulatoire pour bilan pré TAVI seront randomisés pour recevoir soit la prise en charge habituelle (consultation cardiologue, anesthésiste, scanner vasculaire et coronarographie, consultation de cardiologie à 3 mois), soit en plus une évaluation gériatrique standardisée avec dépistage des fragilités cognitives, thymiques, nutritionnelles, de la dépendance, des traitements inappropriés et prise en charge personnalisée associée à une consultation de gériatrie à 3 mois et 1 an. L'hypothèse de ce travail est qu'une prise en charge gériatrique associé au bilan pré TAVI standard permettrait de diminuer le risque de complications post interventionnelles, le pronostic fonctionnel à 3 mois et le pronostic fonctionnel et vital à 1 an. Le but est là aussi, si l'hypothèse se confirme, d'évaluer l'intérêt médico-économique afin d'obtenir des moyens humains pour mener ces évaluations et ce suivi.*

Avant de conclure vous trouverez ci-après un schéma de synthèse des différents mécanismes et conséquences en jeu dans les changements des compartiments musculaires et adipeux développés dans cette thèse (figure 34).

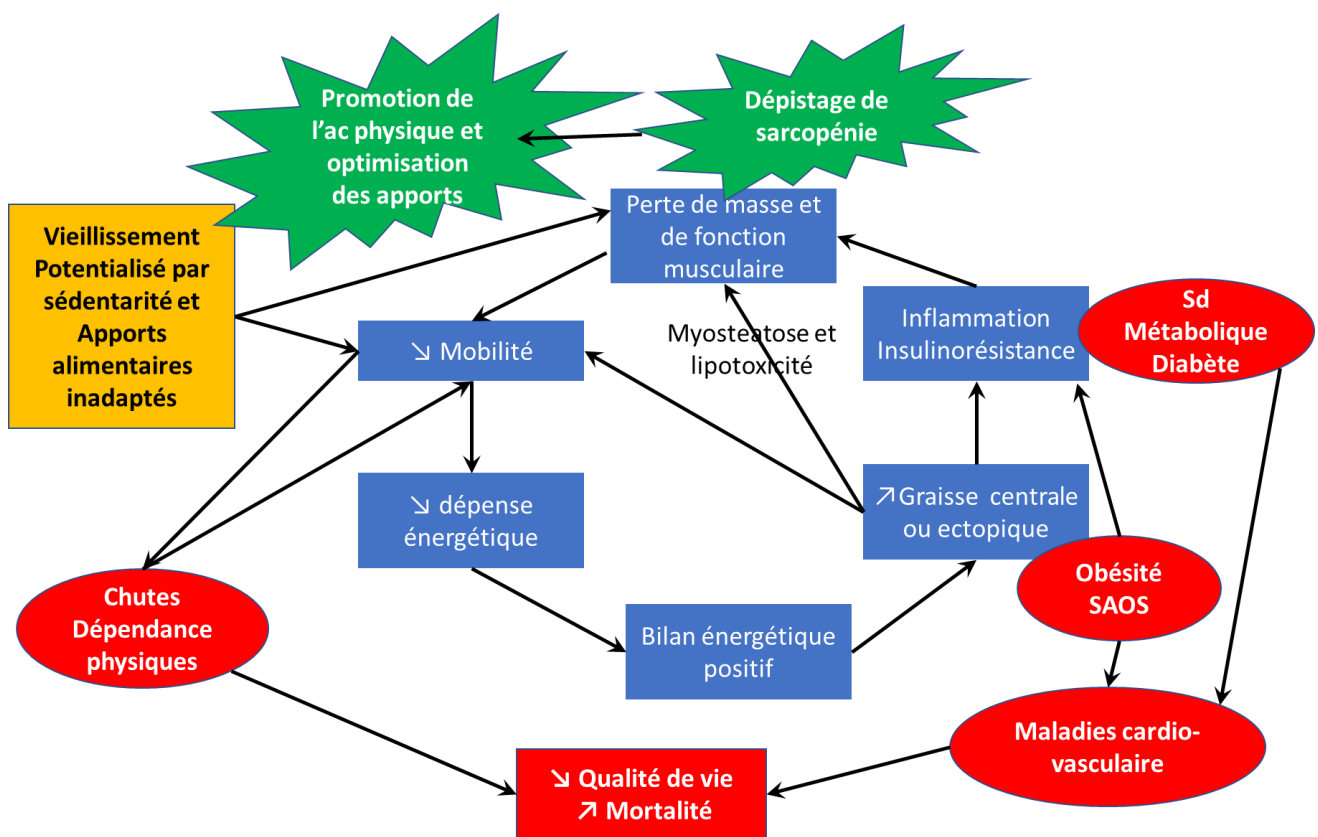


Figure 35 : Mécanismes et conséquences des changements des compartiments musculaires et adipeux associés au vieillissement et à l'obésité.

Des mécanismes physiologiques concourent à l'accumulation de graisse notamment ectopique et à la sarcopénie (en bleu). Des pathologies et complications viennent grever le pronostic et majorer les désordres métaboliques et fonctionnels (en rouge). Un dépistage précoce notamment de la sarcopénie permet d'envisager des actions notamment sur les plans de l'activité physique et de l'alimentation (en vert).

## Conclusion

Les changements des compartiments musculaires et adipeux peuvent, à tort, être considérés comme réservés aux sujets âgés, strictement quantitatifs, indépendants l'un de l'autre. Nos travaux et l'analyse de la littérature montrent en fait une survenue insidieuse dès l'âge adulte et d'autant plus tôt qu'existent certaines pathologies chroniques comme l'obésité. De plus, la dimension qualitative de ces altérations est majeure dans les 2 compartiments avec notamment la myostéatose et la redistribution ectopique du tissu adipeux. Enfin, il existe une interdépendance entre ces 2 compartiments : la baisse de masse musculaire favorisant le dépôt de graisse ectopique et les graisses ectopiques favorisant l'insulino-résistance, l'inflammation et la myotoxicité et donc la sarcopénie.

Les outils de détections, déjà nombreux, s'enrichissent de méthodes innovantes et non invasives mais qui restent souvent peu utilisés par les cliniciens par manque de formation, de temps, ou de financement. Ils permettraient néanmoins de déployer précocement des démarches de préventions multimodales efficaces reposant notamment sur l'augmentation de l'activité physique tout au long de la vie et l'optimisation des apports protéino-énergétiques. Ces méthodes ont en outre une action préventive possible sur les 2 compartiments mais impliquent des modifications durables du mode de vie.

Ces éléments soulignent que, bien que le blocage des processus à l'œuvre dans le vieillissement reste à ce jour impossible, des méthodes existent pour les ralentir et ont montré leur efficacité depuis des dizaines d'années. Bien que simples, et bien tolérées dans les études, les modifications du mode de vie se heurtent à une applicabilité limitée dans la vraie vie. Au-delà des prises en charges sanitaires et des messages de santé publique presque inaudibles, de nouvelles méthodes doivent

être inventés pour une prise de conscience sociétale de ces problématiques. C'est un enjeu majeur du bien vieillir pour des populations de plus en plus âgées.



## Bibliographie

1. Flint B, Tadi P. Physiology, Aging [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556106/>
2. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, et al. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med*. 12 mars 2018;5:61.
3. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World population ageing, 2019 highlights. 2020.
4. Ferrucci L, Kuchel GA. Heterogeneity of Aging: Individual Risk Factors, Mechanisms, Patient Priorities, and Outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(3):610-2.
5. Tseng HY, Löckenhoff C, Lee CY, Yu SH, Wu IC, Chang HY, et al. The paradox of aging and health-related quality of life in Asian Chinese: results from the Healthy Aging Longitudinal Study in Taiwan. *BMC Geriatr*. 5 mars 2020;20(1):91.
6. Mukund K, Subramaniam S. Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. janv 2020;12(1):e1462.
7. Almada AE, Wagers AJ. Molecular circuitry of stem cell fate in skeletal muscle regeneration, ageing and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. mai 2016;17(5):267-79.
8. Koundourakis NE, Avgoustinaki PD, Malliaraki N, Margioris AN. Muscular effects of vitamin D in young athletes and non-athletes and in the elderly. *Horm Athens Greece*. oct 2016;15(4):471-88.
9. Stanford KI, Goodyear LJ. Muscle-Adipose Tissue Cross Talk. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1 août 2018;8(8):a029801.
10. Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol Oxf Engl*. juin 2012;205(2):194-208.
11. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 5 juin 2008;453(7196):783-7.
12. Azamar-Llamas D, Hernández-Molina G, Ramos-Ávalos B, Furuzawa-Carballeda J. Adipokine Contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5468023.
13. Muir LA, Neeley CK, Meyer KA, Baker NA, Brosius AM, Washabaugh AR, et al. Adipose tissue fibrosis, hypertrophy, and hyperplasia: correlations with diabetes in human obesity. *Obes Silver Spring Md*. mars 2016;24(3):597-605.
14. Stehno-Bittel L. Intricacies of fat. *Phys Ther*. nov 2008;88(11):1265-78.
15. Anderson EK, Gutierrez DA, Hasty AH. Adipose Tissue Recruitment of Leukocytes. *Curr Opin Lipidol*. juin 2010;21(3):172-7.
16. Suganami T, Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J Leukoc Biol*. juill 2010;88(1):33-9.

17. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. avr 2018;9(2):269-78.
18. Rubbieri G, Mossello E, Di Bari M. Techniques for the diagnosis of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis*. sept 2014;11(3):181-4.
19. Treviño-Aguirre E, López-Teros T, Gutiérrez-Robledo L, Vandewoude M, Pérez-Zepeda M. Availability and use of dual energy X-ray absorptiometry (DXA) and bio-impedance analysis (BIA) for the evaluation of sarcopenia by Belgian and Latin American geriatricians. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. mars 2014;5(1):79-81.
20. Cameron J, McPhee JS, Jones DA, Degens H. Five-year longitudinal changes in thigh muscle mass of septuagenarian men and women assessed with DXA and MRI. *Aging Clin Exp Res*. 1 avr 2020;32(4):617-24.
21. Maden-Wilkinson TM, Degens H, Jones DA, McPhee JS. Comparison of MRI and DXA to measure muscle size and age-related atrophy in thigh muscles. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. sept 2013;13(3):320-8.
22. Crow RS, Lohman MC, Titus AJ, Cook SB, Bruce ML, Mackenzie TA, et al. Association of Obesity and Frailty in Older Adults: NHANES 1999-2004. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(2):138-44.
23. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*. 15 juill 1995;311(6998):158-61.
24. Adults (US) NOIEEP on the I Evaluation, and Treatment of Obesity in. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998.
25. Holmes CJ, Racette SB. The Utility of Body Composition Assessment in Nutrition and Clinical Practice: An Overview of Current Methodology. *Nutrients*. 22 juill 2021;13(8):2493.
26. Vasileiou AM, Bull R, Kitou D, Alexiadou K, Garvie NJ, Coppack SW. Oedema in obesity; role of structural lymphatic abnormalities. *Int J Obes* 2005. sept 2011;35(9):1247-50.
27. Walowski CO, Braun W, Maisch MJ, Jensen B, Peine S, Norman K, et al. Reference Values for Skeletal Muscle Mass - Current Concepts and Methodological Considerations. *Nutrients*. 12 mars 2020;12(3):E755.
28. Lupoli L, Sergi G, Coin A, Perissinotto E, Volpato S, Busetto L, et al. Body composition in underweight elderly subjects: reliability of bioelectrical impedance analysis. *Clin Nutr Edinb Scotl*. déc 2004;23(6):1371-80.
29. Yamada Y, Nishizawa M, Uchiyama T, Kasahara Y, Shindo M, Miyachi M, et al. Developing and Validating an Age-Independent Equation Using Multi-Frequency Bioelectrical Impedance Analysis for Estimation of Appendicular Skeletal Muscle Mass and Establishing a Cutoff for Sarcopenia. *Int J Environ Res Public Health*. 19 juill 2017;14(7):E809.
30. Vaché C, Rousset P, Gachon P, Gachon AM, Morio B, Boulier A, et al. Bioelectrical impedance analysis measurements of total body water and extracellular water in healthy elderly subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. juin 1998;22(6):537-43.

31. Becroft L, Ooi G, Forsyth A, King S, Tierney A. Validity of multi-frequency bioelectric impedance methods to measure body composition in obese patients: a systematic review. *Int J Obes* 2005. août 2019;43(8):1497-507.
32. Buckinx F, Reginster JY, Dardenne N, Croisier JL, Kaux JF, Beudart C, et al. Concordance between muscle mass assessed by bioelectrical impedance analysis and by dual energy X-ray absorptiometry: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 18 mars 2015;16:60.
33. Cawthon PM, Trivison TG, Manini TM, Patel S, Pencina KM, Fielding RA, et al. Establishing the Link Between Lean Mass and Grip Strength Cut Points With Mobility Disability and Other Health Outcomes: Proceedings of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium Conference. *J Gerontol Ser A*. 18 juin 2020;75(7):1317-23.
34. Ross R, Rissanen J, Pedwell H, Clifford J, Shragge P. Influence of diet and exercise on skeletal muscle and visceral adipose tissue in men. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. déc 1996;81(6):2445-55.
35. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, Jia G, Zheng J. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *Proc Nutr Soc*. nov 2015;74(4):355-66.
36. Tavares CAM, Gualandro DM, Cardozo FAM, Filho MO, de Mello Ando S, Calderaro D, et al. Psoas muscle area and one-year mortality in a cohort of patients undergoing vascular surgery. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. [cité 3 mai 2022];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.17743>
37. Bredella MA, Ghomi RH, Thomas BJ, Torriani M, Brick DJ, Gerweck AV, et al. Comparison of DXA and CT in the Assessment of Body Composition in Premenopausal Women With Obesity and Anorexia Nervosa. *Obes Silver Spring Md*. nov 2010;18(11):2227-33.
38. Kim J, Wang Z, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Gallagher D. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr*. août 2002;76(2):378-83.
39. Hind K, Oldroyd B. In-vivo precision of the GE Lunar iDXA densitometer for the measurement of appendicular and trunk lean and fat mass. *Eur J Clin Nutr*. déc 2013;67(12):1331-3.
40. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 23 févr 2022;1-15.
41. Batsis JA, Mackenzie TA, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Sarcopenia, sarcopenic obesity, and functional impairments in older adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 1999-2004. *Nutr Res N Y N*. déc 2015;35(12):1031-9.
42. Kim YH, Kim KI, Paik NJ, Kim KW, Jang HC, Lim JY. Muscle strength: A better index of low physical performance than muscle mass in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. mai 2016;16(5):577-85.
43. Mitchell W, Atherton P, Williams J, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, Dynapenia, and the Impact of Advancing Age on Human Skeletal Muscle Size and Strength; a Quantitative Review. *Front Physiol* [Internet]. 2012 [cité 9 mai 2022];3. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2012.00260>

44. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, et al. The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *J Gerontol Ser A*. 1 oct 2006;61(10):1059-64.
45. Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, Bauer JM, Sieber C, Cooper C, et al. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice : A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Calcif Tissue Int*. juill 2019;105(1):1-14.
46. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 1 janv 2019;48(1):16-31.
47. Fritz S, Lusardi M. White Paper: “Walking Speed: the Sixth Vital Sign”. *J Geriatr Phys Ther*. 2009;32(2):2-5.
48. Rolland YM, Cesari M, Miller ME, Penninx BW, Atkinson HH, Pahor M. Reliability of the 400-M Usual-Pace Walk Test as an Assessment of Mobility Limitation in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(6):972-6.
49. Vilaça KHC, Carneiro JAO, Ferriolli E, Lima NK da C, Paula FJA de, Moriguti JC. Body composition, physical performance and muscle quality of active elderly women. *Arch Gerontol Geriatr*. 1 juill 2014;59(1):44-8.
50. Suzuki K, Imada G, Iwaya T, Handa T, Kurogo H. Determinants and predictors of the maximum walking speed during computer-assisted gait training in hemiparetic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 1 févr 1999;80(2):179-82.
51. Tanriverdi A, Özcan Kahraman B, Acar S, Özsoy İ, Özpelit E, Şentürk B, et al. Determinants of gait speed in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Anatol J Cardiol*. sept 2021;25(9):617-22.
52. Fischer G, Queiroz F, Berton D, Schons P, Bianchi H, Coertjens M, et al. Factors influencing self-selected walking speed in fibrotic interstitial lung disease. *Sci Rep*. 14 juin 2021;11:12459.
53. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 5 janv 2011;305(1):50-8.
54. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s Chair-Stand Test as a Measure of Lower Body Strength in Community-Residing Older Adults. *Res Q Exerc Sport*. 1 juin 1999;70(2):113-9.
55. Telenius EW, Engedal K, Bergland A. Inter-rater reliability of the Berg Balance Scale, 30 s chair stand test and 6 m walking test, and construct validity of the Berg Balance Scale in nursing home residents with mild-to-moderate dementia. *BMJ Open*. 1 sept 2015;5(9):e008321.
56. Unver B, Kalkan S, Yuksel E, Kahraman T, Karatosun V. Reliability of the 50-foot walk test and 30-sec chair stand test in total knee arthroplasty. *Acta Ortopédica Bras*. août 2015;23:184-7.
57. Applebaum EV, Breton D, Feng ZW, Ta AT, Walsh K, Chassé K, et al. Modified 30-second Sit to Stand test predicts falls in a cohort of institutionalized older veterans. *PLOS ONE*. 2 mai 2017;12(5):e0176946.
58. Lee SY, Choo PL, Pang BWJ, Lau LK, Jabbar KA, Seah WT, et al. SPPB reference values and performance in assessing sarcopenia in community-dwelling Singaporeans – Yishun study. *BMC Geriatr*. 30 mars 2021;21(1):213.

59. Welch SA, Ward RE, Beauchamp MK, Leveille SG, Trivison T, Bean JF. The Short Physical Performance Battery (SPPB): A Quick and Useful Tool for Fall Risk Stratification Among Older Primary Care Patients. *J Am Med Dir Assoc.* août 2021;22(8):1646-51.
60. Volpato S, Cavalieri M, Sioulis F, Guerra G, Maraldi C, Zuliani G, et al. Predictive Value of the Short Physical Performance Battery Following Hospitalization in Older Patients. *J Gerontol Ser A.* 1 janv 2011;66A(1):89-96.
61. Pavasini R, Guralnik J, Brown JC, di Bari M, Cesari M, Landi F, et al. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 22 déc 2016;14(1):215.
62. de Fátima Ribeiro Silva C, Ohara DG, Matos AP, Pinto ACPN, Pegorari MS. Short Physical Performance Battery as a Measure of Physical Performance and Mortality Predictor in Older Adults: A Comprehensive Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 10 oct 2021;18(20):10612.
63. Bodilsen AC, Juul-Larsen HG, Petersen J, Beyer N, Andersen O, Bandholm T. Feasibility and inter-rater reliability of physical performance measures in acutely admitted older medical patients. *PLoS One.* 2015;10(2):e0118248.
64. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip Strength across the Life Course: Normative Data from Twelve British Studies. *PLOS ONE.* 4 déc 2014;9(12):e113637.
65. Manini TM, Everhart JE, Anton SD, Schoeller DA, Cummings SR, Mackey DC, et al. Activity energy expenditure and change in body composition in late life. *Am J Clin Nutr.* nov 2009;90(5):1336-42.
66. Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev.* oct 2009;8(4):339-48.
67. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* mai 2002;50(5):889-96.
68. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 2000;89(1):81-8.
69. Kyle UG, Genton L, Hans D, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. *Eur J Clin Nutr.* août 2001;55(8):663-72.
70. Silva AM, Shen W, Heo M, Gallagher D, Wang Z, Sardinha LB, et al. Ethnicity-related skeletal muscle differences across the lifespan. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Counc.* févr 2010;22(1):76-82.
71. Gallagher D, Ruts E, Visser M, Heshka S, Baumgartner RN, Wang J, et al. Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* août 2000;279(2):E366-375.
72. Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr.* 1 nov 1989;50(5):1231-3.
73. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* juill 2010;39(4):412-23.
74. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol.* 15 févr 2004;159(4):413-21.

75. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* mai 2014;69(5):547-58.
76. De Buyser SL, Petrovic M, Taes YE, Toye KRC, Kaufman JM, Lapauw B, et al. Validation of the FNIH sarcopenia criteria and SOF frailty index as predictors of long-term mortality in ambulatory older men. *Age Ageing.* sept 2016;45(5):602-8.
77. Reiss J, Iglseder B, Alzner R, Mayr-Pirker B, Pirich C, Kässmann H, et al. Consequences of applying the new EWGSOP2 guideline instead of the former EWGSOP guideline for sarcopenia case finding in older patients. *Age Ageing.* 1 sept 2019;48(5):719-24.
78. Rodríguez-Rejón AI, Ruiz-López MD, Artacho Martín-Lagos R. [Diagnosis and prevalence of sarcopenia in long-term care homes: EWGSOP2 versus EWGSOP1]. *Nutr Hosp.* 17 oct 2019;36(5):1074-80.
79. Volpato S, Bianchi L, Cherubini A, Landi F, Maggio M, Savino E, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Sarcopenia in Community-Dwelling Older People: Application of the EWGSOP Definition and Diagnostic Algorithm. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* avr 2014;69(4):438-46.
80. Bianchi L, Abete P, Bellelli G, Bo M, Cherubini A, Corica F, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Sarcopenia, Identified According to the EWGSOP Definition and Diagnostic Algorithm, in Hospitalized Older People: The GLISTEN Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 12 oct 2017;72(11):1575-81.
81. Landi F, Liperoti R, Fusco D, Mastropaolo S, Quattrociochi D, Proia A, et al. Prevalence and Risk Factors of Sarcopenia Among Nursing Home Older Residents. *J Gerontol Ser A.* 1 janv 2012;67A(1):48-55.
82. Kim M, Won CW. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults using the definition of the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2: findings from the Korean Frailty and Aging Cohort Study. *Age Ageing.* 1 nov 2019;48(6):910-6.
83. McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longev Heal.* 1 déc 2014;3:9.
84. Dos Santos L, Cyrino ES, Antunes M, Santos DA, Sardinha LB. Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* avr 2017;8(2):245-50.
85. Cheung CL, Lee GKY, Au PCM, Li GHY, Chan M, Li HL, et al. Systematic review and meta-analysis of lean mass and mortality: Rationale and study description. *Osteoporos Sarcopenia.* 1 mars 2021;7:S3-12.
86. Frontera WR, Hughes VA, Lutz KJ, Evans WJ. A cross-sectional study of muscle strength and mass in 45- to 78-yr-old men and women. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. août 1991;71(2):644-50.
87. Larsson L. Histochemical characteristics of human skeletal muscle during aging. *Acta Physiol Scand.* mars 1983;117(3):469-71.
88. Larsson L, Li X, Frontera WR. Effects of aging on shortening velocity and myosin isoform composition in single human skeletal muscle cells. *Am J Physiol.* févr 1997;272(2 Pt 1):C638-649.
89. Wilkinson DJ, Piasecki M, Atherton PJ. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Res Rev.* 1 nov 2018;47:123-32.

90. Narici M, McPhee J, Conte M, Franchi MV, Mitchell K, Tagliaferri S, et al. Age-related alterations in muscle architecture are a signature of sarcopenia: the ultrasound sarcopenia index. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. août 2021;12(4):973-82.
91. Daguët E, Jolivet E, Bousson V, Boutron C, Dahmen N, Bergot C, et al. Fat content of hip muscles: an anteroposterior gradient. *J Bone Joint Surg Am*. 19 oct 2011;93(20):1897-905.
92. Deschenes MR. Effects of aging on muscle fibre type and size. *Sports Med Auckl NZ*. 2004;34(12):809-24.
93. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia  $\neq$  dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. août 2008;63(8):829-34.
94. Vårbakken K, Lorås H, Nilsson KG, Engdal M, Stensdotter AK. Relative difference in muscle strength between patients with knee osteoarthritis and healthy controls when tested bilaterally and joint-inclusive: an exploratory cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 9 déc 2019;20(1):593.
95. Sayer AA, Syddall H, Martin H, Patel H, Baylis D, Cooper C. The developmental origins of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(7):427-32.
96. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr Edinb Scotl*. févr 2019;38(1):10-47.
97. Boirie Y, Gachon P, Beaufrère B. Splanchnic and whole-body leucine kinetics in young and elderly men. *Am J Clin Nutr*. févr 1997;65(2):489-95.
98. Morton RW, Traylor DA, Weijs PJM, Phillips SM. Defining anabolic resistance: implications for delivery of clinical care nutrition. *Curr Opin Crit Care*. avr 2018;24(2):124-30.
99. Narici MV, Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *Br Med Bull*. 2010;95:139-59.
100. Su J, Ekman C, Oskolkov N, Lahti L, Ström K, Brazma A, et al. A novel atlas of gene expression in human skeletal muscle reveals molecular changes associated with aging. *Skelet Muscle*. 2015;5:35.
101. Kuzuya M. Nutritional status related to poor health outcomes in older people: Which is better, obese or lean? *Geriatr Gerontol Int*. janv 2021;21(1):5-13.
102. Baum JI, Kim IY, Wolfe RR. Protein Consumption and the Elderly: What Is the Optimal Level of Intake? *Nutrients*. 8 juin 2016;8(6):359.
103. Park SY, Wilkens LR, Maskarinec G, Haiman CA, Kolonel LN, Le Marchand L. Weight change in older adults and mortality: the Multiethnic Cohort Study. *Int J Obes* 2005. févr 2018;42(2):205-12.
104. Kara Ö, Kara M, Kaymak B, Kaya TC, Çıtır BN, Durmuş ME, et al. Homing in on cognition with cross-sectional analysis of sarcopenia-related measurements: the SARCOG study. *Aging Clin Exp Res*. 18 mai 2022;
105. Makizako H. Frailty and Sarcopenia as a Geriatric Syndrome in Community-Dwelling Older Adults. *Int J Environ Res Public Health*. oct 2019;16(20):4013.
106. 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*. mars 2001;56(3):M146-156.

107. Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Kanis JA, Rizzoli R, Schlögl M, Staehelin HB, et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. déc 2015;26(12):2793-802.
108. Schaap LA, van Schoor NM, Lips P, Visser M. Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 10 août 2018;73(9):1199-204.
109. Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, Trappenburg MC, Lim WK, Meskers CGM, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. juin 2019;10(3):485-500.
110. Zhang X, Zhang W, Wang C, Tao W, Dou Q, Yang Y. Sarcopenia as a predictor of hospitalization among older people: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 22 août 2018;18:188.
111. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. mars 2016;7(1):28-36.
112. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc*. juill 2011;12(6):403-9.
113. Beudart C, Biver E, Reginster JY, Rizzoli R, Rolland Y, Bautmans I, et al. Validation of the SarQoL®, a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. avr 2017;8(2):238-44.
114. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, et al. Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study. *Geriatr Gerontol Int*. juill 2014;14(3):695-701.
115. Bahat G, İlhan B. Sarcopenia and the cardiometabolic syndrome: A narrative review. *Eur Geriatr Med*. 1 juin 2016;7(3):220-3.
116. Bone AE, Heggul N, Kon S, Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron Respir Dis*. févr 2017;14(1):85-99.
117. Chang KV, Hsu TH, Wu WT, Huang KC, Han DS. Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 1 déc 2016;17(12):1164.e7-1164.e15.
118. Antunes AC, Araújo DA, Veríssimo MT, Amaral TF. Sarcopenia and hospitalisation costs in older adults: a cross-sectional study. *Nutr Diet J Dietit Assoc Aust*. févr 2017;74(1):46-50.
119. Steffl M, Sima J, Shiells K, Holmerova I. The increase in health care costs associated with muscle weakness in older people without long-term illnesses in the Czech Republic: results from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *Clin Interv Aging*. 2017;12:2003-7.
120. Osawa Y, Studenski SA, Ferrucci L. Knee extension rate of velocity development affects walking performance differently in men and women. *Exp Gerontol*. 2 oct 2018;112:63-7.
121. Wilson C, Perkin OJ, McGuigan MP, Stokes KA. The Effect of Age on Technique Variability and Outcome Variability during a Leg Press. *PloS One*. 2016;11(10):e0163764.



122. Kirk PS, Friedman JF, Cron DC, Terjimanian MN, Wang SC, Campbell DA, et al. One-year postoperative resource utilization in sarcopenic patients. *J Surg Res.* nov 2015;199(1):51-5.
123. Du Y, Karvellas CJ, Baracos V, Williams DC, Khadaroo RG, Acute Care and Emergency Surgery (ACES) Group. Sarcopenia is a predictor of outcomes in very elderly patients undergoing emergency surgery. *Surgery.* sept 2014;156(3):521-7.
124. Cooper JA, Manini TM, Paton CM, Yamada Y, Everhart JE, Cummings S, et al. Longitudinal change in energy expenditure and effects on energy requirements of the elderly. *Nutr J.* 6 juin 2013;12(1):73.
125. Roberts SB, Dallal GE. Energy requirements and aging. *Public Health Nutr.* oct 2005;8(7A):1028-36.
126. Elia M, Ritz P, Stubbs RJ. Total energy expenditure in the elderly. *Eur J Clin Nutr.* juin 2000;54 Suppl 3:S92-103.
127. Johannsen DL, DeLany JP, Frisard MI, Welsch MA, Rowley CK, Fang X, et al. Physical activity in aging: comparison among young, aged, and nonagenarian individuals. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. août 2008;105(2):495-501.
128. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1985;724:1-206.
129. Treuth MS, Hunter GR, Weinsier RL, Kell SH. Energy expenditure and substrate utilization in older women after strength training: 24-h calorimeter results. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juin 1995;78(6):2140-6.
130. Huillard O, Mir O, Peyromaure M, Tlemsani C, Giroux J, Boudou-Rouquette P, et al. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *Br J Cancer.* 19 mars 2013;108(5):1034-41.
131. Cousin S, Hollebecque A, Koscielny S, Mir O, Varga A, Baracos VE, et al. Low skeletal muscle is associated with toxicity in patients included in phase I trials. *Invest New Drugs.* avr 2014;32(2):382-7.
132. Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V, et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metab Brain Dis.* juin 2013;28(2):281-4.
133. Baek SJ, Nam GE, Han KD, Choi SW, Jung SW, Bok AR, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity and their association with dyslipidemia in Korean elderly men: the 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Endocrinol Invest.* mars 2014;37(3):247-60.
134. Jeon YK, Shin MJ, Kim MH, Mok JH, Kim SS, Kim BH, et al. Low pulmonary function is related with a high risk of sarcopenia in community-dwelling older adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008-2011. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* oct 2015;26(10):2423-9.
135. Cohn SH, Vartsky D, Yasumura S, Sawitsky A, Zanzi I, Vaswani A, et al. Compartmental body composition based on total-body nitrogen, potassium, and calcium. *Am J Physiol.* déc 1980;239(6):E524-530.
136. Kong M, Xu M, Zhou Y, Geng N, Lin N, Song W, et al. Assessing Visceral Obesity and Abdominal Adipose Tissue Distribution in Healthy Populations Based on Computed Tomography: A Large Multicenter

Cross-Sectional Study. *Front Nutr* [Internet]. 2022 [cité 17 juill 2022];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.871697>

137. Correa-de-Araujo R, Addison O, Miljkovic I, Goodpaster BH, Bergman BC, Clark RV, et al. Myosteatosis in the Context of Skeletal Muscle Function Deficit: An Interdisciplinary Workshop at the National Institute on Aging. *Front Physiol* [Internet]. 2020 [cité 17 mai 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2020.00963>
138. Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, Park SW, Conroy MB, Velasquez-Mieyer P, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr*. déc 2009;90(6):1579-85.
139. Uranga AP, Levine J, Jensen M. Isotope tracer measures of meal fatty acid metabolism: reproducibility and effects of the menstrual cycle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. mars 2005;288(3):E547-555.
140. Boirie Y, Farigon N, Miolanne M, Montel F, Lahaye C, Guillet C, et al. L'obésité sarcopénique : causes et conséquences. *Cah Nutr Diététique*. 14 janv 2016;51.
141. Bachmann OP, Dahl DB, Brechtel K, Machann J, Haap M, Maier T, et al. Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. nov 2001;50(11):2579-84.
142. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. mai 2005;115(5):1343-51.
143. Conte M, Martucci M, Sandri M, Franceschi C, Salvioli S. The Dual Role of the Pervasive « Fattish » Tissue Remodeling With Age. *Front Endocrinol*. 2019;10:114.
144. Farup J, Madaro L, Puri PL, Mikkelsen UR. Interactions between muscle stem cells, mesenchymal-derived cells and immune cells in muscle homeostasis, regeneration and disease. *Cell Death Dis*. 23 juill 2015;6:e1830.
145. de Mello AH, Costa AB, Engel JDG, Rezin GT. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Life Sci*. 1 janv 2018;192:26-32.
146. Ebadi M, Tsien C, Bhanji RA, Dunichand-Hoedl AR, Rider E, Motamedrad M, et al. Myosteatosis in Cirrhosis: A Review of Diagnosis, Pathophysiological Mechanisms and Potential Interventions. *Cells*. 4 avr 2022;11(7):1216.
147. Vettor R, Milan G, Franzin C, Sanna M, De Coppi P, Rizzuto R, et al. The origin of intermuscular adipose tissue and its pathophysiological implications. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. nov 2009;297(5):E987-98.
148. Addison O, Marcus RL, LaStayo PC, Ryan AS. Intermuscular Fat: A Review of the Consequences and Causes. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:309570.
149. Goodpaster BH, Thaete FL, Kelley DE. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. avr 2000;71(4):885-92.
150. Durheim MT, Slentz CA, Bateman LA, Mabe SK, Kraus WE. Relationships between exercise-induced reductions in thigh intermuscular adipose tissue, changes in lipoprotein particle size, and visceral adiposity. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. août 2008;295(2):E407-12.

151. Tuttle LJ, Sinacore DR, Cade WT, Mueller MJ. Lower physical activity is associated with higher intermuscular adipose tissue in people with type 2 diabetes and peripheral neuropathy. *Phys Ther.* juin 2011;91(6):923-30.
152. Malis C, Rasmussen EL, Poulsen P, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, et al. Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins. *Obes Res.* déc 2005;13(12):2139-45.
153. Bouchard C, Pérusse L. Heredity and body fat. *Annu Rev Nutr.* 1988;8:259-77.
154. Findlay M, White K, Brown C, Bauer JD. Nutritional status and skeletal muscle status in patients with head and neck cancer: Impact on outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* déc 2021;12(6):2187-98.
155. Roig M, Eng J, MacIntyre D, Road J, Reid WD. Deficits in muscle strength, mass, quality, and mobility in people with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011;31(2):120-4.
156. Hicks GE, Simonsick EM, Harris TB, Newman AB, Weiner DK, Nevitt MA, et al. Cross-sectional associations between trunk muscle composition, back pain, and physical function in the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* juill 2005;60(7):882-7.
157. Ranavolo A, Donini LM, Mari S, Serrao M, Silveti A, Iavicoli S, et al. Lower-limb joint coordination pattern in obese subjects. *BioMed Res Int.* 2013;2013:142323.
158. Gill SV. The impact of weight classification on safety: timing steps to adapt to external constraints. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* mars 2015;15(1):103-8.
159. Gill SV, Walsh MK, Pratt JA, Toosizadeh N, Najafi B, Travison TG. Changes in spatiotemporal gait patterns during flat ground walking and obstacle crossing 1 year after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* juin 2016;12(5):1080-5.
160. Armour BS, Courtney-Long E, Campbell VA, Wethington HR. Estimating disability prevalence among adults by body mass index: 2003-2009 National Health Interview Survey. *Prev Chronic Dis.* 2012;9:E178; quiz E178.
161. Visser M, Kritchevsky SB, Goodpaster BH, Newman AB, Nevitt M, Stamm E, et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* mai 2002;50(5):897-904.
162. Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Newman AB, Nevitt M, Rubin SM, et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* mars 2005;60(3):324-33.
163. Goodpaster BH, Carlson CL, Visser M, Kelley DE, Scherzinger A, Harris TB, et al. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juin 2001;90(6):2157-65.
164. Yoshida Y, Marcus RL, Lastayo PC. Intramuscular adipose tissue and central activation in older adults. *Muscle Nerve.* nov 2012;46(5):813-6.
165. Beasley LE, Koster A, Newman AB, Javaid MK, Ferrucci L, Kritchevsky SB, et al. Inflammation and race and gender differences in computerized tomography-measured adipose depots. *Obes Silver Spring Md.* mai 2009;17(5):1062-9.

166. Gerber C, Schneeberger AG, Hoppeler H, Meyer DC. Correlation of atrophy and fatty infiltration on strength and integrity of rotator cuff repairs: a study in thirteen patients. *J Shoulder Elbow Surg.* déc 2007;16(6):691-6.
167. Tardif N, Salles J, Guillet C, Tordjman J, Reggio S, Landrier JF, et al. Muscle ectopic fat deposition contributes to anabolic resistance in obese sarcopenic old rats through eIF2 $\alpha$  activation. *Aging Cell.* déc 2014;13(6):1001-11.
168. Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:277-304.
169. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 20 oct 2009;120(16):1640-5.
170. Tamura Y. Ectopic fat, insulin resistance and metabolic disease in non-obese Asians: investigating metabolic gradation. *Endocr J.* 28 janv 2019;66(1):1-9.
171. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med.* 18 sept 2014;371(12):1131-41.
172. Donini LM, Merola G, Poggiogalle E, Lubrano C, Gnessi L, Mariani S, et al. Disability, Physical Inactivity, and Impaired Health-Related Quality of Life Are Not Different in Metabolically Healthy vs. Unhealthy Obese Subjects. *Nutrients.* 25 nov 2016;8(12):E759.
173. Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2006;91(8):2906-12.
174. Arnlöv J, Sundström J, Ingelsson E, Lind L. Impact of BMI and the metabolic syndrome on the risk of diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care.* janv 2011;34(1):61-5.
175. Bobbioni-Harsch E, Pataky Z, Makoundou V, Laville M, Disse E, Anderwald C, et al. From metabolic normality to cardiometabolic risk factors in subjects with obesity. *Obes Silver Spring Md.* oct 2012;20(10):2063-9.
176. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev.* mai 2017;35:200-21.
177. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes.* oct 1997;46(10):1579-85.
178. Simoneau JA, Colberg SR, Thaete FL, Kelley DE. Skeletal muscle glycolytic and oxidative enzyme capacities are determinants of insulin sensitivity and muscle composition in obese women. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* févr 1995;9(2):273-8.
179. Miljkovic I, Zmuda JM. Epidemiology of Myosteatosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* mai 2010;13(3):260-4.
180. Huynh K, Ayers C, Butler J, Neeland I, Kritchevsky S, Pandey A, et al. Association Between Thigh Muscle Fat Infiltration and Incident Heart Failure. *JACC Heart Fail.* juill 2022;10(7):485-93.

181. reco368\_recommandations\_denutrition\_pa\_cd\_20211110\_v1.pdf [Internet]. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/reco368\\_recommandations\\_denutrition\\_pa\\_cd\\_20211110\\_v1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/reco368_recommandations_denutrition_pa_cd_20211110_v1.pdf)
182. Traité de nutrition de la personne âgée [Internet]. Librairie Lavoisier. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/traite-de-nutrition-de-la-personne-agee-nourrir-l-homme-malade/hebuterne/descriptif\\_2047782](https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/traite-de-nutrition-de-la-personne-agee-nourrir-l-homme-malade/hebuterne/descriptif_2047782)
183. Norman K, Haß U, Pirlich M. Malnutrition in Older Adults—Recent Advances and Remaining Challenges. *Nutrients*. 12 août 2021;13(8):2764.
184. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 28 mars 2009;373(9669):1083-96.
185. En 2020, près d'un Français sur 2 obèse ou en surpoids [Internet]. Cerin. [cité 16 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.cerin.org/breves-scientifiques/en-2020-pres-d-un-francais-sur-2-obese-ou-en-surpoids/>
186. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. mai 2019;15(5):288-98.
187. Lynch DH, Petersen CL, Fanous MM, Spangler HB, Kahkoska AR, Jimenez D, et al. The relationship between multimorbidity, obesity and functional impairment in older adults. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. [cité 2 mai 2022];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.17683>
188. Al Snih S, Ottenbacher KJ, Markides KS, Kuo YF, Eschbach K, Goodwin JS. The effect of obesity on disability vs mortality in older Americans. *Arch Intern Med*. 23 avr 2007;167(8):774-80.
189. Donini LM, Rosano A, Di Lazzaro L, Lubrano C, Carbonelli M, Pinto A, et al. Impact of Disability, Psychological Status, and Comorbidity on Health-Related Quality of Life Perceived by Subjects with Obesity. *Obes Facts*. 2020;13(2):191-200.
190. Payne ME, Porter Starr KN, Orenduff M, Mulder HS, McDonald SR, Spira AP, et al. Quality of Life and Mental Health in Older Adults with Obesity and Frailty: Associations with a Weight Loss Intervention. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1259-65.
191. G R Neri S, S Oliveira J, B Dario A, M Lima R, Tiedemann A. Does Obesity Increase the Risk and Severity of Falls in People Aged 60 Years and Older? A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 17 avr 2020;75(5):952-60.
192. Ma Y, Ajnakina O, Steptoe A, Cadar D. Higher risk of dementia in English older individuals who are overweight or obese. *Int J Epidemiol*. 1 août 2020;49(4):1353-65.
193. Singh-Manoux A, Dugravot A, Shipley M, Brunner EJ, Elbaz A, Sabia S, et al. Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. févr 2018;14(2):178-86.
194. Sharma AM, Padwal R. Obesity is a sign - over-eating is a symptom: an aetiological framework for the assessment and management of obesity. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. mai 2010;11(5):362-70.
195. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med*. 24 mai 1990;322(21):1483-7.

196. Hebebrand J, Albayrak Ö, Adan R, Antel J, Dieguez C, de Jong J, et al. « Eating addiction », rather than « food addiction », better captures addictive-like eating behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* nov 2014;47:295-306.
197. Apnées du sommeil : de nouvelles recommandations de prise en charge des patients [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1761160/fr/apnees-du-sommeil-de-nouvelles-recommandations-de-prise-en-charge-des-patients](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1761160/fr/apnees-du-sommeil-de-nouvelles-recommandations-de-prise-en-charge-des-patients)
198. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* août 2015;7(8):1311-22.
199. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea. *Chest.* mars 2010;137(3):711-9.
200. Franco I, Reis R, Ferreira D, Xará S, Ferreira W, Bettencourt N, et al. The impact of neck and abdominal fat accumulation on the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Pulmonology.* 1 juill 2016;22(4):240-2.
201. Lin H, Xiong H, Ji C, Wang C, Li Y, An Y, et al. Upper airway lengthening caused by weight increase in obstructive sleep apnea patients. *Respir Res.* 19 oct 2020;21(1):272.
202. Ledoux M, Lambert J, Reeder BA, Després JP. Correlation between cardiovascular disease risk factors and simple anthropometric measures. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 1 juill 1997;157 Suppl 1:S46-53.
203. Legato MJ. Gender-specific aspects of obesity. *Int J Fertil Womens Med.* juin 1997;42(3):184-97.
204. Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, et al. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1 oct 2014;37(10):1639-48.
205. Nakao Y, Yamashita T, Honda K, Katsuura T, Hama Y, Nakamura Y, et al. Association Among Age-Related Tongue Muscle Abnormality, Tongue Pressure, and Presbyphagia: A 3D MRI Study. *Dysphagia.* juin 2021;36(3):483-91.
206. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc.* 15 févr 2008;5(2):185-92.
207. Pillar G, Malhotra A, Fogel RB, Beauregard J, Slamowitz DI, Shea SA, et al. Upper airway muscle responsiveness to rising PCO<sub>2</sub> during NREM sleep. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. oct 2000;89(4):1275-82.
208. Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. févr 2007;102(2):547-56.
209. Eckert DJ, Lo YL, Saboisky JP, Jordan AS, White DP, Malhotra A. Sensorimotor function of the upper-airway muscles and respiratory sensory processing in untreated obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* déc 2011;111(6):1644-53.
210. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Jakab M, et al. Aging Influences on Pharyngeal Anatomy and Physiology: The Predisposition to Pharyngeal Collapse. *Am J Med.* janv 2006;119(1):72.e9-72.14.

211. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 22 avr 2002;162(8):893-900.
212. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* janv 1998;157(1):144-8.
213. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in Intra-Abdominal Visceral Fat and Serum Leptin Levels in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome Following Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *Circulation.* 17 août 1999;100(7):706-12.
214. Stone AA, Broderick JE. Obesity and pain are associated in the United States. *Obes Silver Spring Md.* juill 2012;20(7):1491-5.
215. Bigal ME, Tsang A, Loder E, Serrano D, Reed ML, Lipton RB. Body mass index and episodic headaches: a population-based study. *Arch Intern Med.* 8 oct 2007;167(18):1964-70.
216. Krøll LS, Hammarlund CS, Westergaard ML, Nielsen T, Sloth LB, Jensen RH, et al. Level of physical activity, well-being, stress and self-rated health in persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. *J Headache Pain.* déc 2017;18(1):46.
217. Naugle KM, Ohlman T, Naugle KE, Riley ZA, Keith NR. Physical activity behavior predicts endogenous pain modulation in older adults. *Pain.* mars 2017;158(3):383-90.
218. Stelmach-Mardas M, Mardas M, Iqbal K, Tower RJ, Boeing H, Piorunek T. Quality of life, depression and dietary intake in Obstructive Sleep Apnea patients. *Health Qual Life Outcomes.* 27 juill 2016;14(1):111.
219. Lee W, Lee SA, Ryu HU, Chung YS, Kim WS. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: Relationship with daytime sleepiness, sleep quality, depression, and apnea severity. *Chron Respir Dis.* févr 2016;13(1):33-9.
220. Kuhn E, Schwarz EI, Bratton DJ, Rossi VA, Kohler M. Effects of CPAP and Mandibular Advancement Devices on Health-Related Quality of Life in OSA: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* avr 2017;151(4):786-94.
221. Batool-Anwar S, Goodwin JL, Kushida CA, Walsh JA, Simon RD, Nichols DA, et al. Impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on quality of life in patients with obstructive sleep apnea (OSA). *J Sleep Res.* déc 2016;25(6):731-8.
222. Nachit MY, Lanthier N, Rodriguez J, Neyrinck AM, Cani PD, Bindels LB, et al. An unsuspected link between myosteatosis and NAFLD grading in a prospective nutritional intervention study in obese patients. In: *Hepatology [Internet].* 2020 [cité 13 juill 2022]. p. 891A. Disponible sur: <https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/object/boreal:237755>
223. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Is Related to Anthropometric and Clinical Parameters of Metabolic Syndrome: A New Indicator of Cardiovascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2003;88(11):5163-8.
224. Malavazos AE, Di Leo G, Secchi F, Lupo EN, Dogliotti G, Coman C, et al. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol.* 15 juin 2010;105(12):1831-5.
225. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 16 mars 2022;1-14.

226. Sacks HS, Fain JN, Bahouth SW, Ojha S, Frontini A, Budge H, et al. Adult epicardial fat exhibits beige features. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2013;98(9):E1448-1455.
227. Chan Z, Ding C, Chooi YC, Choo J, Sadananthan SA, Sasikala S, et al. Ectopic fat and aerobic fitness are key determinants of glucose homeostasis in nonobese Asians. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(5):e13079.
228. Lazzer S, Boirie Y, Bitar A, Montaurier C, Vernet J, Meyer M, et al. Assessment of energy expenditure associated with physical activities in free-living obese and nonobese adolescents. *Am J Clin Nutr.* sept 2003;78(3):471-9.
229. Contreras RE, Schriever SC, Pfluger PT. Physiological and Epigenetic Features of Yoyo Dieting and Weight Control. *Front Genet.* 11 déc 2019;10:1015.
230. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med.* 9 mars 1995;332(10):621-8.
231. Pekař M, Pekařová A, Bužga M, Holéczy P, Soltes M. The risk of sarcopenia 24 months after bariatric surgery - assessment by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA): a prospective study. *Wideochirurgia Inne Tech Maloinwazyjne Videosurgery Miniinvasive Tech.* déc 2020;15(4):583-7.
232. Sherf-Dagan S, Zelber-Sagi S, Buch A, Bar N, Webb M, Sakran N, et al. Prospective Longitudinal Trends in Body Composition and Clinical Outcomes 3 Years Following Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* déc 2019;29(12):3833-41.
233. Mehta T, Smith DL, Muhammad J, Casazza K. Impact of weight cycling on risk of morbidity and mortality. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* nov 2014;15(11):870-81.
234. Lee JS, Visser M, Tylavsky FA, Kritchevsky SB, Schwartz AV, Sahyoun N, et al. Weight loss and regain and effects on body composition: the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* janv 2010;65(1):78-83.
235. Rossi AP, Rubele S, Calugi S, Caliari C, Pedelini F, Soave F, et al. Weight Cycling as a Risk Factor for Low Muscle Mass and Strength in a Population of Males and Females with Obesity. *Obesity.* 2019;27(7):1068-75.
236. Du Y, Wang X, Xie H, Zheng S, Wu X, Zhu X, et al. Sex differences in the prevalence and adverse outcomes of sarcopenia and sarcopenic obesity in community dwelling elderly in East China using the AWGS criteria. *BMC Endocr Disord.* 25 oct 2019;19(1):109.
237. Atkins JL, Wannamathée SG. Sarcopenic obesity in ageing: cardiovascular outcomes and mortality. *Br J Nutr.* 28 nov 2020;124(10):1102-13.
238. Peng TC, Chen WL, Chen YY, Chao YP, Wu LW, Kao TW. Associations between different measurements of sarcopenic obesity and health outcomes among non-frail community-dwelling older adults in Taiwan. *Br J Nutr.* 14 déc 2021;126(11):1749-57.
239. Hong SH, Choi KM. Sarcopenic Obesity, Insulin Resistance, and Their Implications in Cardiovascular and Metabolic Consequences. *Int J Mol Sci.* 13 janv 2020;21(2):E494.
240. Fabbri E, Chiles Shaffer N, Gonzalez-Freire M, Shardell MD, Zoli M, Studenski SA, et al. Early body composition, but not body mass, is associated with future accelerated decline in muscle quality. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(3):490-9.



241. Piovezan RD, Abucham J, Dos Santos RVT, Mello MT, Tufik S, Poyares D. The impact of sleep on age-related sarcopenia: Possible connections and clinical implications. *Ageing Res Rev.* sept 2015;23(Pt B):210-20.
242. Buchmann N, Spira D, Norman K, Demuth I, Eckardt R, Steinhagen-Thiessen E. Sleep, Muscle Mass and Muscle Function in Older People. *Dtsch Arzteblatt Int.* 15 avr 2016;113(15):253-60.
243. Han A, Bokshan SL, Marcaccio SE, DePasse JM, Daniels AH. Diagnostic Criteria and Clinical Outcomes in Sarcopenia Research: A Literature Review. *J Clin Med.* 8 avr 2018;7(4):E70.
244. Masanés F, Rojano I Luque X, Salvà A, Serra-Rexach JA, Artaza I, Formiga F, et al. Cut-off Points for Muscle Mass - Not Grip Strength or Gait Speed - Determine Variations in Sarcopenia Prevalence. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(7):825-9.
245. Dey D, Nakazato R, Li D, Berman DS. Epicardial and thoracic fat - Noninvasive measurement and clinical implications. *Cardiovasc Diagn Ther.* juin 2012;2(2):85-93.
246. Rumbo-Rodríguez L, Sánchez-SanSegundo M, Ferrer-Cascales R, García-D'Urso N, Hurtado-Sánchez JA, Zaragoza-Martí A. Comparison of Body Scanner and Manual Anthropometric Measurements of Body Shape: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 8 juin 2021;18(12):6213.
247. Baker JF, Von Feldt J, Mostoufi-Moab S, Noaiseh G, Taratuta E, Kim W, et al. Deficits in muscle mass, muscle density, and modified associations with fat in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* nov 2014;66(11):1612-8.
248. Edwards MH, Gregson CL, Patel HP, Jameson KA, Harvey NC, Sayer AA, et al. Muscle size, strength, and physical performance and their associations with bone structure in the Hertfordshire Cohort Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* nov 2013;28(11):2295-304.
249. Stagi S, Cavalli L, Cavalli T, de Martino M, Brandi ML. Peripheral quantitative computed tomography (pQCT) for the assessment of bone strength in most of bone affecting conditions in developmental age: a review. *Ital J Pediatr.* 26 sept 2016;42:88.
250. Klose-Jensen R, Tse JJ, Keller KK, Barnabe C, Burghardt AJ, Finzel S, et al. High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography for Bone Evaluation in Inflammatory Rheumatic Disease. *Front Med [Internet].* 2020 [cité 14 juill 2022];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00337>
251. Drey M, Henkel M, Petermeise S, Weiß S, Ferrari U, Rottenkolber M, et al. Assessment of Bone and Muscle Measurements by Peripheral Quantitative Computed Tomography in Geriatric Patients. *J Clin Densitom.* 1 oct 2020;23(4):604-10.
252. Thomaes T, Thomis M, Onkelinx S, Coudyzer W, Cornelissen V, Vanhees L. Reliability and validity of the ultrasound technique to measure the rectus femoris muscle diameter in older CAD-patients. *BMC Med Imaging.* 2 avr 2012;12:7.
253. Stevens DE, Smith CB, Harwood B, Rice CL. In vivo measurement of fascicle length and pennation of the human anconeus muscle at several elbow joint angles. *J Anat.* nov 2014;225(5):502-9.
254. Mateos-Angulo A, Galán-Mercant A, Cuesta-Vargas AI. Ultrasound Muscle Assessment and Nutritional Status in Institutionalized Older Adults: A Pilot Study. *Nutrients.* 31 mai 2019;11(6):E1247.

255. Sabatino A, Maggiore U, Regolisti G, Rossi GM, Di Mario F, Gentile M, et al. Ultrasound for Non-invasive Assessment and Monitoring of Quadriceps Muscle Thickness in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. *Front Nutr* [Internet]. 2021 [cité 14 juill 2022];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.622823>
256. Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* déc 1996;271(6):E941-51.
257. Ikezoe T, Mori N, Nakamura M, Ichihashi N. Age-related muscle atrophy in the lower extremities and daily physical activity in elderly women. *Arch Gerontol Geriatr.* oct 2011;53(2):e153-157.
258. Minetto MA, Caresio C, Menapace T, Hajdarevic A, Marchini A, Molinari F, et al. Ultrasound-Based Detection of Low Muscle Mass for Diagnosis of Sarcopenia in Older Adults. *PM R.* mai 2016;8(5):453-62.
259. Strasser EM, Draskovits T, Praschak M, Quittan M, Graf A. Association between ultrasound measurements of muscle thickness, pennation angle, echogenicity and skeletal muscle strength in the elderly. *Age Dordr Neth.* déc 2013;35(6):2377-88.
260. Zhu S, Lin W, Chen S, Qi H, Wang S, Zhang A, et al. The correlation of muscle thickness and pennation angle assessed by ultrasound with sarcopenia in elderly Chinese community dwellers. *Clin Interv Aging.* 2019;14:987-96.
261. Merletti R, Botter A, Barone U. Detection and Conditioning of Surface EMG Signals. In: *Surface Electromyography : Physiology, Engineering, and Applications* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cité 14 juill 2022]. p. 1-37. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119082934.ch03>
262. Al Harrach M, Carriou V, Boudaoud S, Laforet J, Marin F. Analysis of the sEMG/force relationship using HD-sEMG technique and data fusion: A simulation study. *Comput Biol Med.* 1 avr 2017;83:34-47.
263. Disselhorst-Klug C, Schmitz-Rode T, Rau G. Surface electromyography and muscle force: limits in sEMG-force relationship and new approaches for applications. *Clin Biomech Bristol Avon.* mars 2009;24(3):225-35.
264. Boudaoud S, Allouch S, Al Harrach M, Marin F. On the benefits of using HD-sEMG technique for estimating muscle force. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2015;18 Suppl 1:1890-1.
265. Imrani L, Boudaoud S, Laforêt J, Kinugawa K. Ageing Effect Evaluation on HD-sEMG Signals Using CCA Approach. *IRBM.* 1 août 2021;42(4):294-9.
266. Watanabe K, Kouzaki M, Moritani T. Regional neuromuscular regulation within human rectus femoris muscle during gait in young and elderly men. *J Biomech.* 4 janv 2016;49(1):19-25.
267. Wyke S, Bunn C, Andersen E, Silva MN, van Nassau F, McSkimming P, et al. The effect of a programme to improve men's sedentary time and physical activity: The European Fans in Training (EuroFIT) randomised controlled trial. *PLoS Med.* 5 févr 2019;16(2):e1002736.
268. Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks SV. Age-Related Changes in the Structure and Function of Skeletal Muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(11):1091-6.
269. Mareschal J, Genton L, Collet TH, Graf C. Nutritional Intervention to Prevent the Functional Decline in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. *Nutrients.* 15 sept 2020;12(9):2820.

270. Franzke B, Neubauer O, Cameron-Smith D, Wagner KH. Dietary Protein, Muscle and Physical Function in the Very Old. *Nutrients*. 20 juill 2018;10(7):E935.
271. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr*. janv 2008;87(1):150-5.
272. Farsijani S, Morais JA, Payette H, Gaudreau P, Shatenstein B, Gray-Donald K, et al. Relation between mealtime distribution of protein intake and lean mass loss in free-living older adults of the NuAge study. *Am J Clin Nutr*. sept 2016;104(3):694-703.
273. Martin-Cantero A, Reijnierse EM, Gill BMT, Maier AB. Factors influencing the efficacy of nutritional interventions on muscle mass in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 1 mars 2021;79(3):315-30.
274. Pasiakos SM, Agarwal S, Lieberman HR, Fulgoni VL. Sources and Amounts of Animal, Dairy, and Plant Protein Intake of US Adults in 2007-2010. *Nutrients*. 21 août 2015;7(8):7058-69.
275. Zhu K, Kerr DA, Meng X, Devine A, Solah V, Binns CW, et al. Two-Year Whey Protein Supplementation Did Not Enhance Muscle Mass and Physical Function in Well-Nourished Healthy Older Postmenopausal Women. *J Nutr*. 1 nov 2015;145(11):2520-6.
276. Gregori D, Ocagli H, Lanera C, Gallipoli S, Lorenzoni G. Systematic Review of Equations for Estimating Energy Requirement in the Elderly: Results and Future Perspectives. *Curr Dev Nutr*. 1 juin 2020;4(Supplement\_2):28.
277. Cioffi I, Marra M, Pasanisi F, Scalfi L. Prediction of resting energy expenditure in healthy older adults: A systematic review. *Clin Nutr*. 1 mai 2021;40(5):3094-103.
278. Ordovas JM, Berciano S. Personalized nutrition and healthy aging. *Nutr Rev*. 1 déc 2020;78(12 Suppl 2):58-65.
279. Weiss EP, Jordan RC, Frese EM, Albert SG, Villareal DT. Effects of Weight Loss on Lean Mass, Strength, Bone, and Aerobic Capacity. *Med Sci Sports Exerc*. janv 2017;49(1):206-17.
280. Most J, Redman LM. Impact of calorie restriction on energy metabolism in humans. *Exp Gerontol*. 1 mai 2020;133:110875.
281. Buttgereit F, Burmester GR, Brand MD. Bioenergetics of immune functions: fundamental and therapeutic aspects. *Immunol Today*. avr 2000;21(4):192-9.
282. Lacourt TE, Vichaya EG, Chiu GS, Dantzer R, Heijnen CJ. The High Costs of Low-Grade Inflammation: Persistent Fatigue as a Consequence of Reduced Cellular-Energy Availability and Non-adaptive Energy Expenditure. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2018 [cité 26 avr 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnbeh.2018.00078>
283. Utaka S, Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA, Andreoni S, Cuppari L. Inflammation is associated with increased energy expenditure in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr*. oct 2005;82(4):801-5.
284. Calder PC. Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. *Nutr Diabetes*. 23 juin 2021;11(1):19.

285. Schaible UE, Kaufmann SHE. Malnutrition and Infection: Complex Mechanisms and Global Impacts. *PLoS Med.* mai 2007;4(5):e115.
286. Alix E, Berrut G, Boré M, Bouthier-Quintard F, Buia JM, Chlala A, et al. Energy requirements in hospitalized elderly people. *J Am Geriatr Soc.* juill 2007;55(7):1085-9.
287. Wang SY, Fukagawa N, Hossain M, Ooi WL. Longitudinal weight changes, length of survival, and energy requirements of long-term care residents with dementia. *J Am Geriatr Soc.* oct 1997;45(10):1189-95.
288. Lozano CP, Wilkens LR, Shvetsov YB, Maskarinec G, Park SY, Shepherd JA, et al. Associations of the Dietary Inflammatory Index with total adiposity and ectopic fat through the gut microbiota, LPS, and C-reactive protein in the Multiethnic Cohort–Adiposity Phenotype Study. *Am J Clin Nutr.* 1 mai 2022;115(5):1344-56.
289. Remelli F, Vitali A, Zurlo A, Volpato S. Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. *Nutrients.* 21 nov 2019;11(12):2861.
290. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* févr 2004;19(2):265-9.
291. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev.* févr 2013;34(1):33-83.
292. Montgomery SC, Streit SM, Beebe ML, Maxwell PJ. Micronutrient Needs of the Elderly. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* août 2014;29(4):435-44.
293. Vandewoude M, Barberger-Gateau P, Cederholm T, Mecocci P, Salvà A, Sergi G, et al. Healthy brain ageing and cognition: Nutritional factors. *Eur Geriatr Med.* 1 févr 2016;7(1):77-85.
294. ter Borg S, Verlaan S, Hemsworth J, Mijnarends DM, Schols JMGA, Luiking YC, et al. Micronutrient intakes and potential inadequacies of community-dwelling older adults: a systematic review. *Br J Nutr.* 28 avr 2015;113(8):1195-206.
295. Lynch DB, Jeffery IB, O’Toole PW. The role of the microbiota in ageing: current state and perspectives. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* mai 2015;7(3):131-8.
296. Fransen F, van Beek AA, Borghuis T, Aidy SE, Hugenholtz F, van der Gaast – de Jongh C, et al. Aged Gut Microbiota Contributes to Systemical Inflammation after Transfer to Germ-Free Mice. *Front Immunol* [Internet]. 2017 [cité 8 sept 2022];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01385>
297. Zitvogel L, Daillère R, Roberti MP, Routy B, Kroemer G. Anticancer effects of the microbiome and its products. *Nat Rev Microbiol.* août 2017;15(8):465-78.
298. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O’Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* août 2012;488(7410):178-84.
299. Prokopidis K, Cervo MM, Gandham A, Scott D. Impact of Protein Intake in Older Adults with Sarcopenia and Obesity: A Gut Microbiota Perspective. *Nutrients.* 30 juill 2020;12(8):E2285.
300. van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. *J Nutr.* mai 2017;147(5):727-45.

301. Enoki Y, Watanabe H, Arake R, Sugimoto R, Imafuku T, Tominaga Y, et al. Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogen-1. *Sci Rep.* 23 août 2016;6(1):32084.
302. Ticinesi A, Nouvenne A, Cerundolo N, Catania P, Prati B, Tana C, et al. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia. *Nutrients.* 17 juill 2019;11(7):E1633.
303. Ticinesi A, Milani C, Lauretani F, Nouvenne A, Mancabelli L, Lugli GA, et al. Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients. *Sci Rep.* 11 sept 2017;7(1):11102.
304. Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux - Partie I : prise en charge médicale [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3346001/fr/obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-de-2e-et-3e-niveaux-partie-i-prise-en-charge-medicale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3346001/fr/obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-de-2e-et-3e-niveaux-partie-i-prise-en-charge-medicale)
305. McPhee JS, French DP, Jackson D, Nazroo J, Pendleton N, Degens H. Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty. *Biogerontology.* juin 2016;17(3):567-80.
306. Steffl M, Bohannon RW, Sontakova L, Tufano JJ, Shiells K, Holmerova I. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2017;12:835-45.
307. Leskinen T, Sipilä S, Alen M, Cheng S, Pietiläinen KH, Usenius JP, et al. Leisure-time physical activity and high-risk fat: a longitudinal population-based twin study. *Int J Obes* 2005. nov 2009;33(11):1211-8.
308. Wroblewski AP, Amati F, Smiley MA, Goodpaster B, Wright V. Chronic exercise preserves lean muscle mass in masters athletes. *Phys Sportsmed.* sept 2011;39(3):172-8.
309. Cadore EL, Rodríguez-Mañas L, Sinclair A, Izquierdo M. Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: a systematic review. *Rejuvenation Res.* avr 2013;16(2):105-14.
310. de Labra C, Guimaraes-Pinheiro C, Maseda A, Lorenzo T, Millán-Calenti JC. Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Geriatr.* 2 déc 2015;15(1):154.
311. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 juill 2009;(3):CD002759.
312. Cadore EL, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, Idoate F, Millor N, Gómez M, et al. Multicomponent exercises including muscle power training enhance muscle mass, power output, and functional outcomes in institutionalized frail nonagenarians. *AGE.* 1 avr 2014;36(2):773-85.
313. Binder EF, Yarasheski KE, Steger-May K, Sinacore DR, Brown M, Schechtman KB, et al. Effects of Progressive Resistance Training on Body Composition in Frail Older Adults: Results of a Randomized, Controlled Trial. *J Gerontol Ser A.* 1 nov 2005;60(11):1425-31.
314. Sabag A, Way KL, Keating SE, Sultana RN, O'Connor HT, Baker MK, et al. Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* juin 2017;43(3):195-210.
315. Ismail I, Keating SE, Baker MK, Johnson NA. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obes Rev.* 2012;13(1):68-91.

316. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 1 juill 2012;57(1):157-66.
317. Tuñón-Suárez M, Reyes-Ponce A, Godoy-Órdenes R, Quezada N, Flores-Opazo M. Exercise Training to Decrease Ectopic Intermuscular Adipose Tissue in Individuals With Chronic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther.* 1 oct 2021;101(10):pzab162.
318. Sherrington C, Fairhall NJ, Wallbank GK, Tiedemann A, Michaleff ZA, Howard K, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 janv 2019;1:CD012424.
319. Sherrington C, Fairhall N, Kwok W, Wallbank G, Tiedemann A, Michaleff ZA, et al. Evidence on physical activity and falls prevention for people aged 65+ years: systematic review to inform the WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 26 nov 2020;17(1):144.
320. Bueno de Souza RO, Marcon L de F, Arruda ASF de, Pontes Junior FL, Melo RC de. Effects of Mat Pilates on Physical Functional Performance of Older Adults: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Phys Med Rehabil.* juin 2018;97(6):414-25.
321. Ramírez-Vélez R, Ezzatvar Y, Izquierdo M, García-Hermoso A. Effect of exercise on myosteatorsis in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Physiol.* janv 2021;130(1):245-55.
322. Wu FZ, Huang YL, Wu CC, Wang YC, Pan HJ, Huang CK, et al. Differential Effects of Bariatric Surgery Versus Exercise on Excessive Visceral Fat Deposits. *Medicine (Baltimore).* févr 2016;95(5):e2616.
323. da Rosa Orssatto LB, de la Rocha Freitas C, Shield AJ, Silveira Pinto R, Trajano GS. Effects of resistance training concentric velocity on older adults' functional capacity: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Exp Gerontol.* nov 2019;127:110731.
324. DiPietro L, Buchner DM, Marquez DX, Pate RR, Pescatello LS, Whitt-Glover MC. New scientific basis for the 2018 U.S. Physical Activity Guidelines. *J Sport Health Sci.* mai 2019;8(3):197-200.
325. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* déc 2020;54(24):1451-62.
326. Liao CD, Chen HC, Huang SW, Liou TH. The Role of Muscle Mass Gain Following Protein Supplementation Plus Exercise Therapy in Older Adults with Sarcopenia and Frailty Risks: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Trials. *Nutrients.* août 2019;11(8):1713.
327. Choi M, Kim H, Bae J. Does the combination of resistance training and a nutritional intervention have a synergic effect on muscle mass, strength, and physical function in older adults? A systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 12 nov 2021;21(1):639.
328. Theissen A, Petriccione R, Evans I, Slim K, GRACE (Groupe francophone de Réhabilitation Améliorée après Chirurgie). Practices of prehabilitation prior to major surgery—A francophone survey. *Surg Open Dig Adv.* 1 mars 2022;5:100038.

# Annexes – Valorisation scientifique

## Chapitre Dénutrition des patients âgés en soins critiques

Chapitre “Malnutrition” publié en 2021 dans *The Very Old Critically Ill Patients* (éditeurs: Flaatten, Vallet, Guidet)

C.Lahaye

Keywords: malnutrition, prognosis, assessment, nutritional support

### Introduction

Malnutrition is one of the most common geriatric syndromes and patients in the intensive care unit (ICU) are particularly exposed to a degradation of their nutritional status.

Non-detection of malnutrition deprives the clinician of a central prognostic factor, which compromises the relevance of certain treatments.

Insufficient nutritional support exposes the occurrence of complications that will prolong the length of stay and reduce the functional recovery capacities and survival.

In the elderly, nutritional support is one of the cornerstones of maintaining and optimising functional status and quality of life during and after critical care.

In this chapter, we will present the definition and risk factors of malnutrition in the elderly, the different nutritional assessment methods, the impact of malnutrition on prognosis, and finally the major aspects of nutritional support.

### Learning objectives

- Understand the concept of malnutrition and metabolic disturbances at the origin of a particular nutritional risk in the elderly.
- Discuss the interest and the limits of the nutritional assessment methods concerning the elderly in critical care.
- Know the impact of malnutrition on morbidity and mortality in ICU.
- Discover the particularities of nutritional support for the elderly in intensive care.

## Definition and risk factors of malnutrition in the elderly

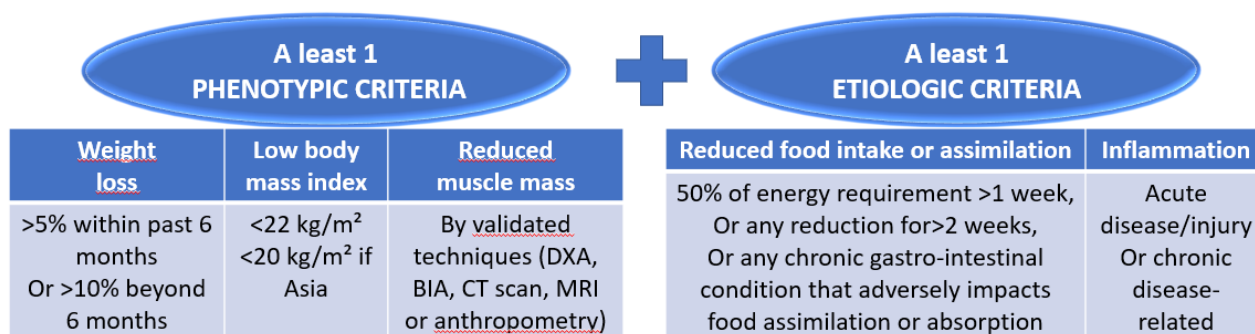
Malnutrition consists of a combination of reduced food intake or assimilation and varying degrees of acute or chronic inflammation, leading to altered body composition and diminished biological function (1)

Altered body composition manifests as a decrease in any marker of muscle mass (fat-free mass, muscle mass index, or body cell mass). Malnutrition is associated with adverse functional and clinical outcomes.

The prevalence of malnutrition in elderly ICU patients on admission is high but varies from 20 to 60 % depending on the assessment methods used (2,3) similar to the prevalence observed in other hospital wards (4,5).

In an effort of consensus between the major global clinical nutrition societies, the GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) recently proposed diagnostic criteria based on the combination of a phenotypic criterion and an etiologic criterion (1)(Figure 1).

Figure 1 Phenotypic and etiologic criteria for the diagnosis of malnutrition for patients over 70 years, according to the 2018 GLIM consensus.



DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry , BIA: Bio-electrical Impedance Analysis , CT: Computerized Tomography , MRI : Magnetic Resonance Imaging

Patients in critical care therefore naturally meet the etiologic criterion. However, the phenotypic criterion must be sought. We will see below the physiological and pathophysiological modifications that may favor the occurrence of this phenotypic criterion.

Aging is associated with a reduction in the ability to respond to acute stress. Nutritional reserves are one of the major factors limiting the body's adaptation to an acute illness.



The nutritional aspect of aging is characterized by a progressive modification of body composition linked to alterations in the control of homeostasis and metabolic adaptations.(Traité de nutrition Clinique SFNCM 2016 chapter 33).

At the macroscopic scale, fat mass increases steadily between 20 and 70 years, going from 18-25 to 35-40% in women and from 13-18 % to 30-35 % in men (6). This increase mainly concerns perivisceral and intermuscular adipose tissue and this is at the expense of lean mass. Thus, muscle mass decrease by 3 to 8% per decade from age 30 and with a faster decline beyond age 60 (7), without significant change in the overall mass of other organs. The functional loss is even more marked than the loss of muscle mass, and reflects a decrease in the number of type II fibers (with rapid contraction and glycolytic metabolism), a reduction in the number of active motor units, or myosteatosis (8–10).

Aging is accompanied by an alteration of the mechanisms regulating food intake (11).

Moreover, the frequency of chronic organ pathologies, chronic pain, depression, and cognitive disorders contribute to a decrease in appetite and premature satiation (12,13). These elements contribute to a chronic deficit in the protein-energy balance in the elderly, in particular in the case of multiple pathologies.

There are many changes at the metabolic and cellular levels. A tendency towards metabolic acidosis, especially after the age of 50, contributes to the loss of muscle and bone mass (14). Insulin resistance promoted by the decrease in physical activity and low-grade inflammation is accompanied by a decrease in the muscular capacities to oxidize fatty acids and to use glucose (15)

These changes were associated with fat accumulation in muscle and liver tissue, and mitochondrial dysfunction (16). Post-prandial protein anabolism is reduced, while there is a lack of catabolism inhibition, contributing to a gradual reduction in muscle mass (17). This loss of response to anabolic stimuli has several origins such as insulin resistance (18), low-grade inflammation (19), increased splanchnic extraction(20), or vitamin D deficiency (21).

This anabolic resistance justifies a higher daily protein intake requirements for older healthy subjects, i.e 1 to 1,2 g of protein /kg/d versus 0,8 g/kg/d in the adult population (22,23). Interestingly, physical activity, in particular resistance training, can improve muscle anabolic effect of protein intake, even in elderly subjects (24–26)

Any acute illness is accompanied by hypermetabolism and increased protein catabolism (in particular in inflammatory events) (27,28) and a decrease in anabolic signals such as food intake and physical activity. In

this context, hospitalizations in critical care rapidly alter nutritional status with depletion of both body fat and skeletal muscle proteins (27). In elderly patients, this loss occurs on a pre-existing depletion of muscle mass (22), which predisposes them to ICU acquired muscle weakness (29). In a cohort of postoperative ICU patients (mean age  $60.1 \pm 17.4$ ), the 65 patients with at least two CT scans experienced an average decrease in psoas muscle cross-sectional area ( $-9\text{mm}^2[-16,-4]$ , or about 1% per day) and density (in Hounsfield Units ( $-1.0\text{ HU} [-10.2, 7.0]$ )(2.3%) overall, or about 0.3% per day)(30). Muscle mass loss assessed by ultrasound occurs early in ICU patients (age  $55 \pm 17$  years) and the extent of the loss is typically between 14% and 21% within the first week of admittance (31). In addition to the loss of muscle mass, forced immobilization in the event of acute illness as in ICU is accompanied by further alterations in muscle metabolism and quality such as a decrease in the ability of muscles to oxidize lipids with a shift in muscle fuel utilisation from lipids towards glucose, causing accumulation of lipids in the muscle (32,33). These metabolic effects of short-term physical are less reversible on resumption of habitual physical activity in older adults than in younger people (34).

### Nutritional assessment in ICU and prognosis

Malnutrition in critically ill patients is associated with increased risk for infections, extended lengths of stay and may lead to poor quality of life, disability, and morbidities long after ICU discharge (35,36). An early assessment of nutritional status, although essential to refine the patient's prognosis and identify patients who will benefit most from an intensive nutrition strategy, is not always based on consensual criteria or threshold value. Until a specific tool has been validated, the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism recommends the use of anamnesis (weight loss or recent decrease in physical performance), physical examination, general assessment of body composition, and muscle mass and strength (35). In addition, since screening and diagnostic tools have often not been specifically evaluated in the elderly population, these recommendations apply regardless of age(37).

Weight loss and reduced energy intake are major criteria for identifying malnutrition in hospitalized patients (38). However, these criteria aren't always assessable in the event of critical care (vigilance or cognitive disorders, rapid change in hydration status...). In the same way, anthropometric measurements are often unreliable due to inter-operator variability and especially in critical care due to the presence of edema (39). Among conventional methods for nutritional assessment, BMI seems the most accessible. A J-shaped association between Body Mass Index (BMI) and all-cause mortality has been identified in populations (40). In the healthy older population, BMI range 25 to 30 is associated with the best prognosis in terms of disability-free years and life expectancy (41–43). In NutritionDay, a worldwide inpatient survey, BMI range

25-29,9 or  $\geq 30$  were associated with lower risks of in-hospital mortality, compared to normal (18,5-24,9) or low ( $<18,5$ ) BMI, even among 75+ (44). Both severe obesity (BMI  $> 35$ ) and underweight (BMI  $< 20$ ) have been reported as independent risk factors for postoperative complications in cardiac surgical ICU patients (median age 70 y) (45). In a Japanese nationwide database of ICU patients (median age 70 IQR 60–78), Sasbuchi et al found an inverse J-shaped association between BMI and in-hospital mortality. The lowest mortality was observed in subjects with a BMI of approximately 24 kg/m<sup>2</sup> in the non-ventilated group and of 23 kg/m<sup>2</sup> in the mechanically ventilated group (46).

However, BMI is a very rough estimate of nutritional status and only imperfectly reflects body composition. Thus, the use of imaging techniques is developing in particular to assess lean mass. The use of computed tomography (CT) scan, frequently performed in ICU, is a promising method to improve nutritional assessment although not yet available in current practice. In particular, skeletal muscle and adipose tissue cross-sectional quantified by single-slice CT scans at the third lumbar vertebra (L3) are strongly correlated to whole-body muscle and adipose tissue mass distribution (47,48). A CT-measured skeletal muscle cross-sectional area at L3, divided by height in meters squared (defining muscle index), was measured in a cohort of 149 injured elderly ICU patients (median age 79 y) (49). Among the 71% of patients with low muscle index (less than 38.9 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> for females and less than 55.4 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> for males(48)), 9% were underweight, 44% normal weight, and 47% overweight/obese (based on BMI). In multivariate, low muscle index was associated with mortality, decreased ventilator-free and ICU-free days. Neither BMI, serum albumin nor total adipose tissue on admission was indicative of survival, ventilator-free or ICU-free days (49). In addition to quantity, muscle quality, assessed on CT scans by analysing skeletal muscle density (SMD) or the amount of intermuscular adipose tissue (IMAT), may be an important prognostic factor. In a retrospective study including 491 mechanically ventilated critically ill adult patients (mean age 58  $\pm$  18 years), low SMD but not IMAT was independently associated with higher 6-month mortality(50).

Muscular ultrasonography allows visualization and classification of both muscle quantity (cross-sectional area, muscle layer thickness) and quality (echo intensity by grayscale and pennation angle)(51). Although this technique offers a non-invasive and easily repeatable method during hospitalization, it still suffers from problems of standardization of measurements and a lack of consensus standards according to age(52,53).

Bioelectrical impedance BIA can be used to assess body composition (fat mass or fat-free mass) but these measures are often unsuitable in ICU unstable patients with fluid compartment shifts (54). Most of the studies in ICU focuses on the use of a more reliable BIA parameter, phase angle, as a good marker of

nutritional status and prognosis of critically ill patients (55–57). As ultrasonography, BIA is not yet used in common practice.

Many malnutrition screening tools based on clinical diagnosis, biological results, physical examination, anthropometric measurements, food/nutrient intake, and functional assessment were created during the last 30 years and aim to identify patients who would most benefit from nutritional support. Some tools, such as Nutritional Risk Screening 2002 or Mini Nutritional Assessment, are commonly used in the elderly population (in or outpatients) but are often unsuitable for patients in the ICU. Other such tests have been used in ICU. Thus, moderate or severe malnourishment according to the subjective global assessment (SGA ranking B or C) is associated with higher intra-hospital mortality (58) even after 65 years (59). In a prospective cohort of 76 surgical patients admitted to ICU (mean age, 60.36±16.24 years), malnourished patients according to SGA (ranking B or C) had lower body mass index, mid-arm circumference, calf circumference, and serum albumin but higher hospital mortality compared to well-nourished patients (SGA A) (2). Some studies do not find a link between these tests and the prognosis. In another cohort, the SGA at ICU admission (73.1 +/- 5.4 years) isn't associated with serum albumin value, length of stay, or mortality (60). In a prospective cohort of 109 ICU patients (mean age, 76.5±9.6 y) in India, 1 year-mortality was associated with APACHE II score (P<.001; [OR], 1.2; 95%CI 1.1-1.3), severe risk of malnutrition (Malnutrition Universal Screening Tool score ≥2) (P=.006; OR, 0.08; 95% CI, 0.01-0.48), and delirium (P=.03; OR, 0.32; 95% CI, 0.11-0.9) (61).

Helyland et al. have developed the Nutrition Risk in the Critically Ill (NUTRIC) Score as the first nutritional risk assessment tool for ICU patients. It is based on age, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, number of comorbidities, days from hospital admission to ICU admission, and serum interleukin 6 (IL-6) level (62). In a recent review, NUTRIC score successfully predict length of stay and mortality in ICU(63). A modified NUTRIC score, composed of all variables except for IL-6 level, has shows similar performance to predict 28-day mortality (AUC 0.757 CI95% : 0.713-0.801) to the initial NUTRIC score (64). In a retrospective cohort of 136 critically ill COVID-19 patients (median 69 y, IQR: 57-77) mNUTRIC score predicted complications in the ICU such as acute respiratory distress syndrome (ARDS), shock, acute myocardial injury, secondary infection, and death in the ICU after 28 days of hospitalization (65). However, there is no consensus on the best tool to identify malnutrition in ICU and the rates of malnutrition are very variable according to the tests (66). None of these studies have compared the performance of these tools according to age groups.

Vitamin D insufficiency is the most common nutritional deficiency concerning 40% to 60% in the healthy general adult population and is also common in ICU patients (60-95% of deficient or insufficient) at any age (40-75 y) (67). Vitamin D deficient patients at ICU admission exhibit higher severity scores such as APACHE II or SOFA (68–70), more complications such as acute respiratory insufficiency, acute liver failure, or infections (71), and longer length of stay (72). In another prospective study, vitamin D insufficiency (cut of 11 ng/ml) at ICU admission is associated with mortality at 28 days and with acute kidney injury (73). Serum 25OHD levels below 20ng/ml at ICU admission are associated with 28-day mortality in septic patients (69). In a retrospective cohort of 655 surgical and nonsurgical critically ill patients (median age 65 y 23 iqr), adjusted hospital mortality is multiplied by 2 in case of low 25(OH) D status (overall less than 20 ng/ml with seasonal variations) (70). Beyond its well-known role in bone metabolism, vitamin D deficiency in the general population has been associated with a decrease in muscular performance, increased all-cause and cardiovascular mortality, and cardiovascular events (74,75). Besides, vitamin D appears to be actively involved in the immune system, both innate and adaptive (76). More than just a marker of overall health or acute disease severity, vitamin D deficiency (various cut-off between 11 to 25 ng/ml) could be a factor of complication especially infectious and length of stay (67). Under these conditions, the fragile elderly population is particularly exposed to a deterioration of its pronostic. However, there is still a lack of interventional studies to validate this hypothesis.

Albumin and transthyretin (TTR also known as prealbumin) levels are widely used in clinical practice to assess respectively nutritional status and recent nutritional intake for hospital and outpatient patients (77). However, the use of albumin level has evolved in recent years from a nutritional marker to an overall prognostic marker (35). In particular, its level is inversely proportional to the intensity of inflammation, the presence of proteinuria, or liver failure. Albumin level on admission to ICU (for sepsis or surgery) is independent risk factors for mortality (78,79) or intensive respiratory or vasopressor support (80), with variable thresholds between 24 and 30 g/L (79–81). Low TTR levels at ICU admission are also independently associated with higher in-hospital mortality, more infectious complications, longer total hospital length of stay (LOS), and ICU LOS (82). Thanks to their prognostic performance, albumin and prealbumin levels remain the most widely used “nutritional” biological markers (83). However, calorie and/or protein delivery in the ICU is not associated with changes in serum albumin (84). TTR and Retinol-Binding Protein (RBP), as rapid turnover proteins, have an interest in monitoring nutritional therapy lasting more than a week and are correlated with energy intake and nitrogen balance in ICU (85,86). Higher TTR levels over time were independently associated with lower in-hospital mortality, fewer infectious complications, shorter total hospital and ICU LOS, and fewer ventilator days (82). Nevertheless, the normal values of the TTR decrease after 50 years in connection with the evolution of the lean mass (87). Moreover, these studies included only

a few elderly subjects. Efficient and accessible biomarkers of the nutritional risk or the efficacy of a nutritional intervention in elderly ICU patients still have to be identified (88).

As ICUs take care of populations with increasing age and BMI, the coexistence of obesity and malnutrition tends to be more frequent (89). Determining nutritional status is even more difficult in the obese population (BMI  $\geq 30$ ), leading to missed or delayed detection of malnutrition and therefore to inadequate care.

### Nutritional intervention in critically ill older adults

Nutritional support is one of the cornerstones of maintaining and optimising functional status and quality of life in critically ill older adults.

Oral diet and oral nutrition supplements remain the first-line intervention for the non-ventilated patient when permitted by the clinical condition and level of vigilance (35). However, energy intake is likely to be suboptimal in elderly ICU patients (90), due to decreased appetite, alterations in taste and smell, gastrointestinal symptoms, weakness, delirium, or abulia (91,92). Dietary monitoring is essential to assess inadequate oral intakes and decide without delay when to implement artificial nutrition. Particular attention should be paid to screening for swallowing disorders that are particularly present in the elderly population during an acute phase and texture-adapted food must then be proposed.

If oral intake is not possible or insufficient, ESPEN guideline on clinical nutrition in ICU recommend a nutritional support within 48 hours for enteral nutrition (EN) or within 3-7 days for parenteral nutrition (PN) in case enteral nutrition is not possible(35). The use of EN over PN in elderly patients with an intact gastrointestinal tract is recommended in particular to reduce complications particularly frequent in the elderly such as infection, or thrombosis (23). In a meta-analysis comparing enteral vs parenteral feeding strategy in ICU, enteral was not associated with significantly reduced overall mortality but reduce rates of ICU-induced infection and length of stay(93).

While a calorie target of 70 to 100 % of REE is usually recommended with a gradual increase during the acute phase (first week), the optimal amount of calories and timing is also controversial. Indirect calorimetry is the recommended tool to assess REE but remains rarely available in practice. Calculation by the respirators of REE from the measurement of the carbon dioxide production (VCO<sub>2</sub>) or oxygen consumption (VO<sub>2</sub>) seems to be a reliable method for ventilated patients. Some equations have been determined to estimate REE with

basic clinical informations such as weight height and age. The Harris and Benedict equation, which has been validated on a cohort of healthy elderly subjects aged 70 to 98 years, is the most widely used in practice (94,95). However, these predictions are difficult to extrapolate to heterogeneous hospitalized elderly population and are often inaccurate in ICU (96–98). In the absence of indirect calorimetry or VCO<sub>2</sub> measurements, simple weight-based equations (such as 20-25 kcal/kg/d during the acute phase and 30-35 kcal/kg/d thereafter) can also be used to prevent under or overfeeding (35,99).

Recent observations suggest that the risk for hyperglycemia and overfeeding warrants a reduced caloric load of 15 kcal/kg/d for hypercatabolic patients during their first week in ICU (100). In a retrospective cohort of 1171 ICU patients (median age 60 years), Zusman et al (101) found that a calorie intake equivalent to 70% of the REE is associated with the lowest mortality, length of stay, and ventilation in ICU patients. Normocaloric enteral nutrition (100 % of REE,  $19.7 \pm 5.7$  kcal/k) was associated with less frequent nosocomial infection compared to hypocaloric (50 % of REE  $11.3 \pm 3.1$  kcal/kg) nutrition (11.1%, vs 26.1% respectively) without effect on ICU mortality in a cohort of 100 ICU patients (mean age  $65.8 \pm 11.6$  years) (102). In a meta-analysis including 2517 patients (mean age  $53 \pm 5$  years), there was no difference in the risk of acquired infections, hospital mortality, ICU length of stay, or ventilator-free days between patients receiving intentional hypocaloric as compared to normocaloric feeding (103). However, no studies have been specifically conducted in an elderly population. Thus, hypocaloric diet, aiming to achieve 70-80 % of REE during the acute phase , with progression to isocaloric when appropriate/feasible has been recently proposed for the older critically ill adult to avoid complications of overfeeding (104).

Most of the studies highlighting the deleterious effects of high-calorie intake (above 100-110 % of REE) implicate a possible refeeding syndrome. Refeeding syndrome is a potentially fatal condition, characterised by hydroelectrolyte disturbances (hypophosphataemia, hypokaliemia...) fluid retention, and metabolic and clinical complications (dysglycemia, dyspnea..). Elderly malnourished patients are particularly at risk of this syndrome caused by rapid initiation of refeeding after a period of undernutrition (70). This is explained by the decrease of physiological reserves with aging, by the frequency of certain comorbidities (diabetes, cancer) and of certain treatments (diuretics, antacids), and by the severity of the acute illness. In a prospective cohort of 109 Malaysian ICU patients (mean age  $51 \pm 16$ y), the 44 (42.6%) patients that experienced refeeding hypophosphataemia had similar age, higher SOFA score, and lower serum albumin (71). Prevention is based on daily clinical and biological monitoring, initially limited caloric intake (10 kcal / kg/j), the correction of hydroelectrolytic imbalance, and a polysupplementation in vitamins and trace elements (See Chapter 4.5).

Protein intake seems to be a crucial prognostic factor, especially in the acute phase. Recommendations for adult dietary protein intake are based on nitrogen balance i.e the difference between nitrogen intake (food or artificial nutrition) and loss (urinary urea nitrogen excretion plus a constant of 4 g/day) (22,105). Thus, a negative nitrogen balance reflects a loss of total body protein and a catabolic state. Healthy elderly people tend to need higher protein intakes to balance their nitrogen balance (106). Even under nutritional support, the majority of critically ill patients are affected by a negative nitrogen balance with an average loss of 11g/d (107). The protein deficit during the first 7 days impacts muscle quality with a decrease in muscle density on CT scan (30) and is associated with longer ICU stay and fewer ventilator-free days (108).

Moreover, most of the studies suggest that high protein intake (1,2-2 g/kg/d) could improve nitrogen balance and prognosis in critically ill patients (109,110). In a prospective cohort of 113 ICU patients (mean age  $59 \pm 17.2$  y), a higher mean protein intake (1,5g/kg/d vs. 1,1 g/kg/d or 0,8/kg/d) is associated to a lower nitrogen imbalance (-2,6 g/day vs. 4,6 g/day vs. - 6,6 g/day) and a lower mortality in-ICU mortality (16 % vs. 24 % vs. 27 %) (110). However, the provision of energy was not related to survival. In a cohort of 54 ICU older patients (> 65 y), Dickerson et al found that protein intakes of 1.5 to 2.5/kg/d are necessary to significantly improve nitrogen balance, with a considerable variability in nitrogen balance response to incremental increases in protein intake (105). In the Critically Ill International Nutrition Surveys, a large cohort on 4040 ICU patients (mean age  $60 \pm 17$  y), achieving  $\geq 80\%$  of prescribed protein intake was associated with reduced 60-day mortality and time to discharge alive but  $\geq 80\%$  of prescribed energy intake has no significant impact on these factors (111).

These elements are at the origin of recent recommendations of ESPEN proposing 1.3 g protein/kg/d during critical illness (35) while the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) and the Society of Critical Care Medicine nutrition guidelines recommend 1.2–2.0-g protein/kg/d(99).

Some articles also underline the important gap between prescription and effective protein-energy intake, which represents 60 to 70% of the prescribed dose (111). This difference may be even more marked in the elderly population due to physiologically slowed gastric emptying. In order to decrease gastric feeding intolerance, intravenous erythromycin (preferable to metoclopramide) may be used transitorily as prokinetic therapy while monitoring the risk of QT prolongation and cardiac arrhythmias.

Classical enteral isocaloric (1kcal/kg/d) normoprotidic (15% of total energy intake related to proteins) formula are not suitable to achieve reduced energy but high protein goals and could lead to insufficient



protein intake (112). New commercial formulas have therefore been developed over the past 5 years to maximize protein intake while limiting excessive caloric intake (113).

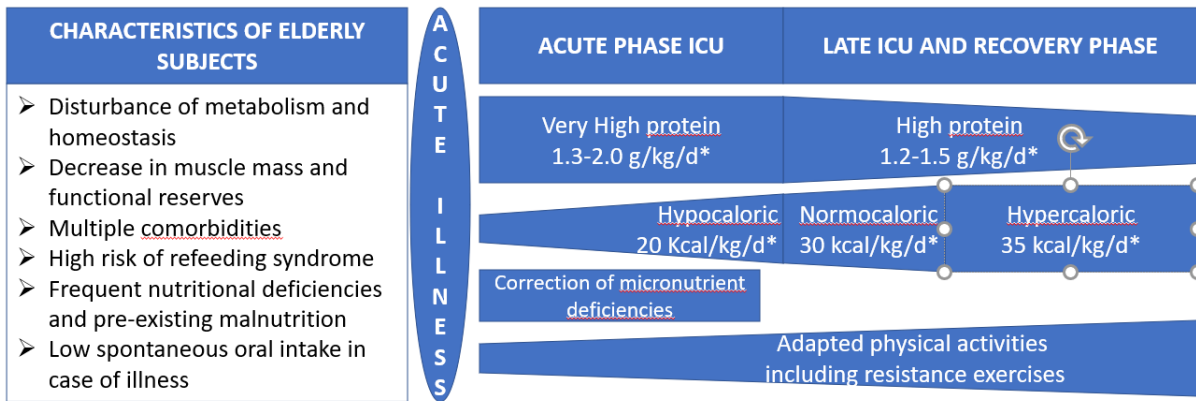
Physical activity is recommended to improve the beneficial effects of nutritional therapy (35).

Early exercise training (passive or active cycling) in ICU survivors enhanced recovery of functional exercise capacity, and muscle force at hospital discharge (114). In a cohort of 200 surgical ICU patients (mean age 65 years), early mobilisation shortened patient length of stay in the ICU, and improved patients' functional mobility at hospital discharge (115). However, a physical rehabilitation program started in ICU fails to prove a benefit on quality of life at 12 months (116). A Cochrane review, analysing early intervention (mobilization or active exercise) commenced in the ICU, concluded on poor evidence of benefit on physical function or performance, muscle strength, or health-related quality of life (117)

Micronutrient intakes (vitamins and trace elements) at least equal to the daily requirements are recommended in critical care (35,118). This is the case with at least 1500 Kcal of enteral nutrition administered per day, but this requires a specific contribution in case of parenteral nutrition. Furthermore, deficiencies in certain micronutrients (iron copper selenium, vitamins D, B1, B6, or C) are common in cases of malnutrition and may be further aggravated by the increased needs during acute illness or by refeeding. Questioning for risk factors (alcoholism, previous bariatric surgery, or restrictive diet...) and targeted biological dosages must determine which vitamins or trace elements will require specific supplementation beyond the recommended daily allowance. As in general elderly population, ICU patients with measured low plasma levels(25-hydroxy-vitamin D<12.5 ng/ml, or 50 nmol/l), could benefit from supplementation. Randomized supplementation trials in ICU have shown mortality reduction when compared to placebo even with a six-months follow up (119,120). No particular side effects have been observed with doses between 200 000 to 540 000 units administered by the enteral, intramuscular, or intravenous routes. ESPEN recommends a high dose of vitamin D3 (500,000 UI) as a single dose within a week after admission (35).

As in other areas, caregivers can be auxiliary to nutritional care in addition to healthcare professionals. Family-Centered Intervention based on nutrition education sessions and nutrition diary may also improve nutrition in the recovery phase after a critical illness (121) (see chapter 7).

Figure 2: Main characteristics of the elderly population and principles of nutritional support according to the ICU phase



\* indicative values that need to be modulated according to the level of hypercatabolism, and previous nutritional status

## Conclusion

Malnutrition is common in critically ill patients, especially in the elderly population which cumulates many risk factors.

Severe illness and intensive care constitute major metabolic challenges for elderly organisms and contribute to degrading their nutritional status.

Malnutrition is accompanied by more frequent hospital complications, an increase in the length of stay, a prolonged impairment of functional capacities, and a decrease in survival

Usual methods of investigating nutritional status have serious limitations in critical care.

Nutritional interventions based on a standard protein-energy intake have evolved to adapt to very heterogeneous needs, particularly in elderly subjects.

Associated therapies such as physical activity and correction of vitamin D deficiency have significant synergistic effects.

The need for new studies is important to better take into account the specificities of the elderly population which is increasingly represented in ICU.

## Take Home Messages

Malnutrition is accompanied by a deterioration of survival but also functional prognosis, in particular in the elderly population.

An early nutritional assessment (by any available means) is mandatory for defining an individualized scope of care.

High protein but normocaloric nutrition, resistance training, and vitamin deficiency supplementation are the main elements of nutritional care.

## References

1. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(1):207–17.
2. Gattermann Pereira T, da Silva Fink J, Tosatti JAG, Silva FM. Subjective Global Assessment Can Be Performed in Critically Ill Surgical Patients as a Predictor of Poor Clinical Outcomes. *Nutr Clin Pract*. 2019 Feb;34(1):131–6.
3. Sheean PM, Peterson SJ, Chen Y, Liu D, Lateef O, Braunschweig CA. Utilizing multiple methods to classify malnutrition among elderly patients admitted to the medical and surgical intensive care units (ICU). *Clin Nutr*. 2013 Oct;32(5):752–7.
4. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 Feb;8(2):514–27.
5. Elia M, Zellipour L, Stratton RJ. To screen or not to screen for adult malnutrition? *Clin Nutr*. 2005 Dec;24(6):867–84.
6. Cohn SH, Vartsky D, Yasumura S, Sawitsky A, Zanzi I, Vaswani A, et al. Compartmental body composition based on total-body nitrogen, potassium, and calcium. *Am J Physiol*. 1980 Dec;239(6):E524-530.
7. Fleg JL, Lakatta EG. Role of muscle loss in the age-associated reduction in VO<sub>2</sub> max. *J Appl Physiol* (1985). 1988 Sep;65(3):1147–51.
8. Brooks SV, Faulkner JA. Skeletal muscle weakness in old age: underlying mechanisms. *Med Sci Sports Exerc*. 1994 Apr;26(4):432–9.
9. Lexell J. Evidence for nervous system degeneration with advancing age. *J Nutr*. 1997 May;127(5 Suppl):1011S-1013S.
10. Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, Park SW, Conroy MB, Velasquez-Mieyer P, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr*. 2009 Dec;90(6):1579–85.
11. Hetherington MM. Taste and appetite regulation in the elderly. *Proc Nutr Soc*. 1998 Nov;57(4):625–31.
12. Donini LM, Savina C, Cannella C. Eating habits and appetite control in the elderly: the anorexia of aging. *Int Psychogeriatr*. 2003 Mar;15(1):73–87.
13. MacIntosh C, Morley JE, Chapman IM. The anorexia of aging. *Nutrition*. 2000 Oct;16(10):983–95.
14. Frassetto L, Sebastian A. Age and systemic acid-base equilibrium: analysis of published data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1996 Jan;51(1):B91-99.
15. Rimbert V, Boirie Y, Bedu M, Hocquette J-F, Ritz P, Morio B. Muscle fat oxidative capacity is not impaired by age but by physical inactivity: association with insulin sensitivity. *FASEB J*. 2004 Apr;18(6):737–9.
16. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. 2003 May 16;300(5622):1140–2.
17. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging*. 2008 Sep;12(7):433–50.
18. Guillet C, Prod'homme M, Balage M, Gachon P, Giraudet C, Morin L, et al. Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB J*. 2004 Oct;18(13):1586–7.

19. Balage M, Averous J, Rémond D, Bos C, Pujos-Guillot E, Papet I, et al. Presence of low-grade inflammation impaired postprandial stimulation of muscle protein synthesis in old rats. *J Nutr Biochem*. 2010 Apr;21(4):325–31.
20. Volpi E, Mittendorfer B, Wolf SE, Wolfe RR. Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher first-pass splanchnic extraction. *Am J Physiol*. 1999 Sep;277(3):E513-520.
21. Salles J, Chanet A, Giraudet C, Patrac V, Pierre P, Jourdan M, et al. 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> enhances the stimulating effect of leucine and insulin on protein synthesis rate through Akt/PKB and mTOR mediated pathways in murine C2C12 skeletal myotubes. *Mol Nutr Food Res*. 2013 Dec;57(12):2137–46.
22. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-Based Recommendations for Optimal Dietary Protein Intake in Older People: A Position Paper From the PROT-AGE Study Group. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013 Aug 1;14(8):542–59.
23. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2018 Jun 18;
24. Biolo G, Tipton KD, Klein S, Wolfe RR. An abundant supply of amino acids enhances the metabolic effect of exercise on muscle protein. *Am J Physiol*. 1997 Jul;273(1 Pt 1):E122-129.
25. Endo Y, Nourmahad A, Sinha I. Optimizing Skeletal Muscle Anabolic Response to Resistance Training in Aging. *Front Physiol* [Internet]. 2020 Jul 23 [cited 2021 Apr 17];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7390896/>
26. Yang Y, Breen L, Burd NA, Hector AJ, Churchward-Venne TA, Josse AR, et al. Resistance exercise enhances myofibrillar protein synthesis with graded intakes of whey protein in older men. *Br J Nutr*. 2012 Nov 28;108(10):1780–8.
27. Monk DN, Plank LD, Franch-Arcas G, Finn PJ, Streat SJ, Hill GL. Sequential changes in the metabolic response in critically injured patients during the first 25 days after blunt trauma. *Ann Surg*. 1996 Apr;223(4):395–405.
28. Biolo G. Protein metabolism and requirements. *World Rev Nutr Diet*. 2013;105:12–20.
29. Phillips SM, Dickerson RN, Moore FA, Paddon-Jones D, Weijs PJM. Protein Turnover and Metabolism in the Elderly Intensive Care Unit Patient. *Nutr Clin Pract*. 2017 Apr;32(1\_suppl):112S-120S.
30. Yeh DD, Ortiz-Reyes LA, Quraishi SA, Chokengarmwong N, Avery L, Kaafarani HMA, et al. Early nutritional inadequacy is associated with psoas muscle deterioration and worse clinical outcomes in critically ill surgical patients. *J Crit Care*. 2018 Jun;45:7–13.
31. Gruther W, Benesch T, Zorn C, Paternostro-Sluga T, Quittan M, Fialka-Moser V, et al. Muscle wasting in intensive care patients: ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. *J Rehabil Med*. 2008 Mar;40(3):185–9.
32. Stein TP, Wade CE. Metabolic consequences of muscle disuse atrophy. *J Nutr*. 2005 Jul;135(7):1824S-1828S.
33. Casaer MP, Langouche L, Coudyzer W, Vanbeckevoort D, De Dobbelaer B, Güiza FG, et al. Impact of early parenteral nutrition on muscle and adipose tissue compartments during critical illness. *Crit Care Med*. 2013 Oct;41(10):2298–309.
34. Bowden Davies KA, Pickles S, Sprung VS, Kemp GJ, Alam U, Moore DR, et al. Reduced physical activity in young and older adults: metabolic and musculoskeletal implications. *Therapeutic Advances in Endocrinology*. 2019 Jan 1;10:2042018819888824.
35. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019 Feb;38(1):48–79.
36. Wieske L, Dettling-Ihnenfeldt DS, Verhamme C, Nollet F, van Schaik IN, Schultz MJ, et al. Impact of ICU-acquired weakness on post-ICU physical functioning: a follow-up study. *Crit Care*. 2015 Apr 27;19:196.
37. Tatucu O, Lambell K, Ridley E. Nutritional Management of the Critically Ill Older Adult. 2020 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://research.monash.edu/en/publications/nutritional-management-of-the-critically-ill-older-adult>
38. Vest MT, Papas MA, Shapero M, McGraw P, Capizzi A, Jurkovic C. Characteristics and Outcomes of Adult Inpatients With Malnutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018 Aug;42(6):1009–16.

39. Cheng AT, Plank LD, Hill GL. Prolonged overexpansion of extracellular water in elderly patients with sepsis. *Arch Surg*. 1998 Jul;133(7):745–51.
40. Bhaskaran K, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018 Dec 1;6(12):944–53.
41. Al Snih S, Ottenbacher KJ, Markides KS, Kuo Y-F, Eschbach K, Goodwin JS. The effect of obesity on disability vs mortality in older Americans. *Arch Intern Med*. 2007 Apr 23;167(8):774–80.
42. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013 Jan 2;309(1):71–82.
43. Oreopoulos A, Kalantar-Zadeh K, Sharma AM, Fonarow GC. The Obesity Paradox in the Elderly: Potential Mechanisms and Clinical Implications. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2009 Nov 1;25(4):643–59.
44. Cereda E, Klersy C, Hiesmayr M, Schindler K, Singer P, Laviano A, et al. Body mass index, age and in-hospital mortality: The NutritionDay multinational survey. *Clin Nutr*. 2017 Jun;36(3):839–47.
45. Zittermann A, Becker T, Gummert JF, Börgermann J. Body mass index, cardiac surgery and clinical outcome. A single-center experience with 9125 patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Feb;24(2):168–75.
46. Sasabuchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Lefor AT, Horiguchi H, Fushimi K, et al. The Dose-Response Relationship Between Body Mass Index and Mortality in Subjects Admitted to the ICU With and Without Mechanical Ventilation. *Respiratory Care*. 2015 Jul 1;60(7):983–91.
47. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge M-P, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol*. 2004 Dec;97(6):2333–8.
48. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008 Oct;33(5):997–1006.
49. Moisey LL, Mourtzakis M, Cotton BA, Premji T, Heyland DK, Wade CE, et al. Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients. *Crit Care*. 2013 Sep 19;17(5):R206.
50. Looijaard WGPM, Dekker IM, Stapel SN, Girbes ARJ, Twisk JWR, Oudemans-van Straaten HM, et al. Skeletal muscle quality as assessed by CT-derived skeletal muscle density is associated with 6-month mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2016 Dec 1;20(1):386.
51. Formenti P, Umbrello M, Coppola S, Froio S, Chiumello D. Clinical review: peripheral muscular ultrasound in the ICU. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2019 May 17 [cited 2021 Apr 17];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6525229/>
52. Mourtzakis M, Parry S, Connolly B, Puthuchery Z. Skeletal Muscle Ultrasound in Critical Care: A Tool in Need of Translation. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Oct;14(10):1495–503.
53. Nakanishi N, Tsutsumi R, Okayama Y, Takashima T, Ueno Y, Itagaki T, et al. Monitoring of muscle mass in critically ill patients: comparison of ultrasound and two bioelectrical impedance analysis devices. *Journal of Intensive Care*. 2019 Dec 16;7(1):61.
54. Savalle M, Gillaizeau F, Maruani G, Puymirat E, Bellenfant F, Houillier P, et al. Assessment of body cell mass at bedside in critically ill patients. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2012 May 29;303(3):E389–96.
55. Kuchnia A, Earthman C, Teigen L, Cole A, Mourtzakis M, Paris M, et al. Evaluation of Bioelectrical Impedance Analysis in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Prospective Study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2017;41(7):1131–8.
56. Lee Y, Kwon O, Shin CS, Lee SM. Use of Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Nutritional Status in Critically Ill Patients. *Clinical Nutrition Research*. 2015 Jan 1;4(1):32–40.
57. Reis de Lima e Silva R, Porto Sabino Pinho C, Galvão Rodrigues I, Gilde de Moura Monteiro Júnior J. [Phase angle as an indicator of nutritional status and prognosis in critically ill patients]. *Nutr Hosp*. 2014 Sep 12;31(3):1278–85.

58. Bector S, Vagianos K, Suh M, Duerksen DR. Does the Subjective Global Assessment Predict Outcome in Critically Ill Medical Patients? *J Intensive Care Med*. 2016 Aug;31(7):485–9.
59. Giannasi SE, Venuti MS, Midley AD, Roux N, Kecskes C, San Román E. Mortality risk factors in elderly patients in intensive care without limitation of therapeutic effort. *Med Intensiva*. 2018 Nov;42(8):482–9.
60. Atalay BG, Yagmur C, Nursal TZ, Atalay H, Noyan T. Use of subjective global assessment and clinical outcomes in critically ill geriatric patients receiving nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2008 Aug;32(4):454–9.
61. Tripathy S, Mishra JC, Dash SC. Critically ill elderly patients in a developing world—mortality and functional outcome at 1 year: A prospective single-center study. *Journal of Critical Care*. 2014 Jun 1;29(3):474.e7-474.e13.
62. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care*. 2011;15(6):R268.
63. Reis AMD, Fruchthenicht AVG, Moreira LF. NUTRIC score use around the world: a systematic review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(3):379–85.
64. Jeong DH, Hong S-B, Lim C-M, Koh Y, Seo J, Kim Y, et al. Comparison of Accuracy of NUTRIC and Modified NUTRIC Scores in Predicting 28-Day Mortality in Patients with Sepsis: A Single Center Retrospective Study. *Nutrients*. 2018 Jul 17;10(7).
65. Zhang P, He Z, Yu G, Peng D, Feng Y, Ling J, et al. The modified NUTRIC score can be used for nutritional risk assessment as well as prognosis prediction in critically ill COVID-19 patients. *Clinical Nutrition*. 2021 Feb 1;40(2):534–41.
66. Coltman A, Peterson S, Roehl K, Roosevelt H, Sowa D. Use of 3 tools to assess nutrition risk in the intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015 Jan;39(1):28–33.
67. de Haan K, Groeneveld ABJ, de Geus HRH, Egal M, Struijs A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014 Dec 5;18(6):660.
68. Anwar E, Hamdy G, Taher E, Fawzy E, Abdulattif S, Attia MH. Burden and Outcome of Vitamin D Deficiency Among Critically Ill Patients: A Prospective Study. *Nutr Clin Pract*. 2017 Jun;32(3):378–84.
69. Chen Z, Luo Z, Zhao X, Chen Q, Hu J, Qin H, et al. Association of vitamin D status of septic patients in intensive care units with altered procalcitonin levels and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb;100(2):516–23.
70. Amrein K, Zajic P, Schnedl C, Waltensdorfer A, Fruhwald S, Holl A, et al. Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit Care*. 2014 Mar 24;18(2):R47.
71. Gomes TL, Fernandes RC, Vieira LL, Schincaglia RM, Mota JF, Nóbrega MS, et al. Low vitamin D at ICU admission is associated with cancer, infections, acute respiratory insufficiency, and liver failure. *Nutrition*. 2019 Apr;60:235–40.
72. Lr M, Y A, Kl W, Dd G, Ok D. Worsening severity of vitamin D deficiency is associated with increased length of stay, surgical intensive care unit cost, and mortality rate in surgical intensive care unit patients. *American journal of surgery [Internet]*. 2012 Jul [cited 2021 Apr 3];204(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22325335/>
73. Zapatero A, Dot I, Diaz Y, Gracia MP, Pérez-Terán P, Climent C, et al. Severe vitamin D deficiency upon admission in critically ill patients is related to acute kidney injury and a poor prognosis. *Med Intensiva*. 2018 May;42(4):216–24.
74. Hollick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
75. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008 Jun 23;168(12):1340–9.
76. Hewison M. Vitamin D and innate and adaptive immunity. *Vitam Horm*. 2011;86:23–62.
77. Dellièrè S, Cynober L. Is transthyretin a good marker of nutritional status? *Clin Nutr*. 2017 Apr;36(2):364–70.

78. Basile-Filho A, Lago AF, Meneguetti MG, Nicolini EA, Rodrigues LA de B, Nunes RS, et al. The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(26):e16204.
79. Kendall H, Abreu E, Cheng A-L. Serum Albumin Trend Is a Predictor of Mortality in ICU Patients With Sepsis. *Biol Res Nurs*. 2019 May;21(3):237–44.
80. Wi YM, Kim JM, Peck KR. Serum albumin level as a predictor of intensive respiratory or vasopressor support in influenza A (H1N1) virus infection. *Int J Clin Pract*. 2014 Feb;68(2):222–9.
81. Yin M, Si L, Qin W, Li C, Zhang J, Yang H, et al. Predictive Value of Serum Albumin Level for the Prognosis of Severe Sepsis Without Exogenous Human Albumin Administration: A Prospective Cohort Study. *J Intensive Care Med*. 2018 Dec;33(12):687–94.
82. Haltmeier T, Inaba K, Durso J, Khan M, Siboni S, Cheng V, et al. Transthyretin at Admission and Over Time as a Marker for Clinical Outcomes in Critically Ill Trauma Patients: A Prospective Single-Center Study. *World J Surg*. 2020 Jan;44(1):115–23.
83. Ferrie S, Tsang E. Monitoring Nutrition in Critical Illness: What Can We Use? *Nutr Clin Pract*. 2018 Feb;33(1):133–46.
84. Yeh DD, Johnson E, Harrison T, Kaafarani HMA, Lee J, Fagenholz P, et al. Serum Levels of Albumin and Prealbumin Do Not Correlate With Nutrient Delivery in Surgical Intensive Care Unit Patients. *Nutr Clin Pract*. 2018 Jun;33(3):419–25.
85. Parent B, Seaton M, O’Keefe GE. Biochemical Markers of Nutrition Support in Critically Ill Trauma Victims. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018 Feb;42(2):335–42.
86. Casati A, Muttini S, Leggieri C, Colombo S, Giorgi E, Torri G. Rapid turnover proteins in critically ill ICU patients. Negative acute phase proteins or nutritional indicators? *Minerva Anestesiol*. 1998 Aug;64(7–8):345–50.
87. Ingenbleek Y. Plasma Transthyretin as A Biomarker of Sarcopenia in Elderly Subjects. *Nutrients*. 2019 Apr 21;11(4).
88. Stoppe C, Wendt S, Mehta NM, Compher C, Preiser J-C, Heyland DK, et al. Biomarkers in critical care nutrition. *Crit Care*. 2020 Aug 12;24(1):499.
89. Mauldin K, O’Leary-Kelley C. New Guidelines for Assessment of Malnutrition in Adults: Obese Critically Ill Patients. *Crit Care Nurse*. 2015 Aug;35(4):24–30.
90. Chapple L, Gan M, Louis R, Yaxley A, Murphy A, Yandell R. Nutrition-related outcomes and dietary intake in non-mechanically ventilated critically ill adult patients: A pilot observational descriptive study. *Australian Critical Care*. 2020 May 1;33(3):300–8.
91. Bryczkowski SB, Lopreiato MC, Yonclas PP, Sacca JJ, Mosenthal AC. Risk factors for delirium in older trauma patients admitted to the surgical intensive care unit. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014 Dec;77(6):944–51.
92. Reid MB, Allard-Gould P. Malnutrition and the critically ill elderly patient. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2004 Dec;16(4):531–6.
93. Elke G, van Zanten ARH, Lemieux M, McCall M, Jeejeebhoy KN, Kott M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016 Apr 29;20(1):117.
94. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1918 Dec;4(12):370–3.
95. Melzer K, Laurie Karsegard V, Genton L, Kossovsky MP, Kayser B, Pichard C. Comparison of equations for estimating resting metabolic rate in healthy subjects over 70 years of age. *Clin Nutr*. 2007 Aug;26(4):498–505.
96. Neelemaat F, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Thijs A, Seidell JC, Weijs PJM. Resting energy expenditure in malnourished older patients at hospital admission and three months after discharge: predictive equations versus measurements. *Clin Nutr*. 2012 Dec;31(6):958–66.
97. Zusman O, Kagan I, Bendavid I, Theilla M, Cohen J, Singer P. Predictive equations versus measured energy expenditure by indirect calorimetry: A retrospective validation. *Clin Nutr*. 2019 Jun;38(3):1206–10.
98. Segadilha NLAL, Rocha EEM, Tanaka LMS, Gomes KLP, Espinoza REA, Peres WAF. Energy Expenditure in Critically Ill Elderly Patients: Indirect Calorimetry vs Predictive Equations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017 Jul;41(5):776–84.

99. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Feb;40(2):159–211.
100. Rugeles SJ, Ochoa Gautier JB, Dickerson RN, Coss-Bu JA, Wernerman J, Paddon-Jones D. How Many Nonprotein Calories Does a Critically Ill Patient Require? A Case for Hypocaloric Nutrition in the Critically Ill Patient. *Nutr Clin Pract.* 2017 Apr;32(1\_suppl):72S-76S.
101. Zusman O, Theilla M, Cohen J, Kagan I, Bendavid I, Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2016 Nov 10;20(1):367.
102. Petros S, Horbach M, Seidel F, Weidhase L. Hypocaloric vs Normocaloric Nutrition in Critically Ill Patients: A Prospective Randomized Pilot Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Feb;40(2):242–9.
103. Marik PE, Hooper MH. Normocaloric versus hypocaloric feeding on the outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016 Mar;42(3):316–23.
104. McKendry J, Thomas ACQ, Phillips SM. Muscle Mass Loss in the Older Critically Ill Population: Potential Therapeutic Strategies. *Nutrition in Clinical Practice.* 2020;35(4):607–16.
105. Dickerson RN. Nitrogen Balance and Protein Requirements for Critically Ill Older Patients. *Nutrients.* 2016 Apr 18;8(4):226.
106. Morse MH, Haub MD, Evans WJ, Campbell WW. Protein requirement of elderly women: nitrogen balance responses to three levels of protein intake. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Nov;56(11):M724-730.
107. Dickerson RN, Pitts SL, Maish GO, Schroepfel TJ, Magnotti LJ, Croce MA, et al. A reappraisal of nitrogen requirements for patients with critical illness and trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Sep;73(3):549–57.
108. Yeh DD, Fuentes E, Quraishi SA, Lee J, Kaafarani HMA, Fagenholz P, et al. Early Protein Inadequacy Is Associated With Longer Intensive Care Unit Stay and Fewer Ventilator-Free Days: A Retrospective Analysis of Patients With Prolonged Surgical Intensive Care Unit Stay. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018 Jan;42(1):212–8.
109. Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, Bailey M, Davies A, Nyulasi I, et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition.* 2003 Dec;19(11–12):909–16.
110. Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, Espersen K, Hartvig Jensen T, Wiis J, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr.* 2012 Aug;31(4):462–8.
111. Nicolo M, Heyland DK, Chittams J, Sammarco T, Compher C. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Jan;40(1):45–51.
112. Berger MM, Soguel L, Charrière M, Thériault B, Pralong F, Schaller MD. Impact of the reduction of the recommended energy target in the ICU on protein delivery and clinical outcomes. *Clin Nutr.* 2017 Feb;36(1):281–7.
113. ApSimon M, Johnston C, Winder B, Cohen SS, Hopkins B. Narrowing the Protein Deficit Gap in Critically Ill Patients Using a Very High-Protein Enteral Formula. *Nutr Clin Pract.* 2020 Jun;35(3):533–9.
114. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med.* 2009 Sep;37(9):2499–505.
115. Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, Edrich T, Grabitz SD, Gradwohl-Matis I, et al. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016 Oct 1;388(10052):1377–88.
116. Cuthbertson BH, Rattray J, Campbell MK, Gager M, Roughton S, Smith A, et al. The PRaCTICaL study of nurse led, intensive care follow-up programmes for improving long term outcomes from critical illness: a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ.* 2009 Oct 16;339:b3723.
117. Doiron KA, Hoffmann TC, Beller EM. Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2018 [cited 2021 Apr 17];(3). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010754.pub2/full>



118. Lefrant J-Y, Hurel D, Cano NJ, Ichai C, Preiser J-C, Tamion F, et al. [Guidelines for nutrition support in critically ill patient]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014 Mar;33(3):202–18.
119. Zajic P, Amrein K. Vitamin D deficiency in the ICU: a systematic review. *Minerva Endocrinol.* 2014 Dec;39(4):275–87.
120. Putzu A, Belletti A, Cassina T, Clivio S, Monti G, Zangrillo A, et al. Vitamin D and outcomes in adult critically ill patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care.* 2017 Apr;38:109–14.
121. Marshall AP, Lemieux M, Dhaliwal R, Seyler H, MacEachern KN, Heyland DK. Novel, Family-Centered Intervention to Improve Nutrition in Patients Recovering From Critical Illness: A Feasibility Study. *Nutr Clin Pract.* 2017 Jun;32(3):392–9.



## Sarcopénie

A. Tournadre, C. Lahaye, Y. Boirie

**Résumé :** La sarcopénie est une maladie musculaire caractérisée par une altération de la fonction musculaire et une diminution de la masse musculaire. Initialement utilisée pour désigner la perte musculaire liée à l'âge, sa définition actuelle s'étend aux pathologies chroniques, aux situations d'inactivité ou de perte de mobilité, de malnutrition. Elle doit être distinguée de la cachexie qui associe à la perte de muscle, une perte de poids et une anorexie. Ses mécanismes sont complexes et interdépendants incluant l'âge, l'inactivité, l'atteinte neuromusculaire, la résistance anabolique post-prandiale, l'insulinorésistance, la lipotoxicité, des facteurs endocrines, le stress oxydant, une dysfonction mitochondriale, l'inflammation. Sa prévalence varie de 7 à 11 % selon les critères utilisés après 65 ans mais sous-estimée dans les maladies chroniques. Les conséquences fonctionnelles, métaboliques, l'impact sur la morbidité et les coûts de santé sont importants : handicap, altération de la qualité de vie, chute, ostéoporose, dyslipémie, risque cardiovasculaire, syndrome métabolique, immunosuppression. C'est d'autant plus problématique qu'à la perte musculaire s'associe une augmentation de la masse grasse définissant l'obésité sarcopénique. Le diagnostic repose sur une mesure de la force musculaire et de la masse musculaire. La sévérité peut être précisée par des tests fonctionnels évaluant les performances musculaires (marche, équilibre). Il n'existe pas à l'heure actuelle de biomarqueur spécifique. Sa prise en charge est multimodale associant des stratégies nutritionnelles ciblées sur la qualité des apports protéiques et des acides gras, la vitamine D, l'activité physique et la lutte contre la sédentarité, les thérapeutiques anti-inflammatoires. Les traitements anabolisants musculaires, modulateurs sélectifs des androgènes et anticorps antimyostatine, sont en cours d'évaluation.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Sarcopénie ; Muscle ; Cachexie ; Obésité

### Plan

■ Définition	1
■ Mécanismes	1
Vieillesse musculaire	1
Résistance anabolique post-prandiale	2
Insulinorésistance et lipotoxicité, facteurs endocrines	2
Stress oxydant et dysfonction mitochondriale	3
Inflammation	3
■ Épidémiologie et impact de la sarcopénie sur la santé	3
■ Diagnostic	3
■ Prise en charge	5
Nutrition	5
Activité physique	5
Anti-inflammatoires et anticytokiniques	5
Traitements anabolisants	6
■ Conclusion	6

### ■ Définition

La sarcopénie est actuellement définie comme une perte progressive de force et de masse musculaire associée à des conséquences délétères sur la santé [1]. Le terme a été initialement utilisé pour désigner une perte musculaire liée à l'âge. Sa définition actuelle s'étend aux pathologies chroniques, aux situations d'inactivité ou de dysmobilité, de malnutrition. Certains auteurs distinguent sarcopénie primaire du vieillissement et sarcopénie

secondaire associée à une pathologie chronique [2] mais il est en pratique difficile de faire la distinction, le vieillissement étant le plus souvent associé à de multiples comorbidités.

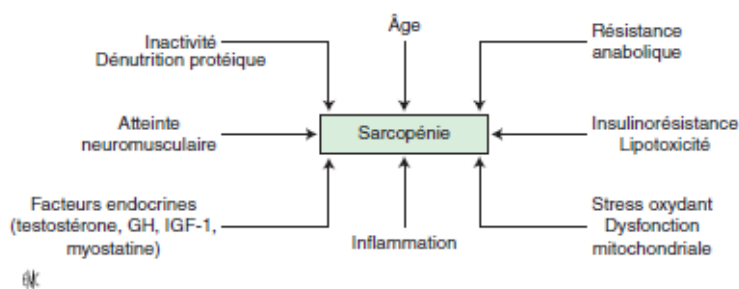
La cachexie se différencie par son critère principal qui est la perte de poids incluant une perte musculaire et fréquemment une perte de masse grasse, des désordres métaboliques et une anorexie. Elle traduit un état d'hypercatabolisme avec une inflammation de haut grade et la sarcopénie n'est qu'un des éléments [3].

### ■ Mécanismes

Le muscle est un organe contractile biomécanique qui exerce des contraintes osseuses et permet la locomotion. Au-delà de son rôle moteur, il est le garant d'un bon équilibre métabolique en régulant le métabolisme glucidique, l'oxydation des lipides, la libération d'acides aminés et la production d'énergie. Il intervient indirectement dans la réponse immunitaire en tant que « réservoir » d'acides aminés rapidement disponibles pour les cellules immunocompétentes. Les mécanismes de la sarcopénie sont complexes et interdépendants incluant l'âge, l'inactivité, l'atteinte neuromusculaire, la résistance anabolique post-prandiale, l'insulinorésistance, la lipotoxicité, des facteurs endocrines, le stress oxydant, une dysfonction mitochondriale, l'inflammation (Fig. 1).

### Vieillesse musculaire

L'âge est associé à une perte de masse musculaire affectant principalement les fibres rapides de type II (glycolytiques). Le déclin médian de la masse musculaire au cours de la vie est de 0,37 %



**Figure 1.** Mécanismes de la sarcopénie. IGF-1 : *insuline-like growth factor 1* ; GH : *growth hormone*.

par an chez la femme, 0,45 % par an chez l'homme, et atteint 0,70 % par an chez la femme et 0,90 % chez l'homme de plus de 75 ans [4]. Cette perte de masse musculaire au cours du vieillissement s'explique par une diminution progressive de la synthèse des protéines musculaires, y compris des protéines de l'appareil contractile et des mitochondries, mais aussi par un moindre contrôle de la protéolyse. Néanmoins, cette atteinte quantitative ne suffit pas à expliquer à elle seule la perte de fonction observée. La perte de force (dynapénie) est deux à cinq fois plus rapide que la perte de masse musculaire [4], suggérant que la capacité du muscle à générer de la force (qualité musculaire) est altérée précocement du fait des modifications de composition corporelle et de l'augmentation de la masse grasse [5].

L'atteinte de l'unité neuromusculaire lors du vieillissement contribue à la perte musculaire que ce soit par l'atrophie du cortex moteur, l'altération des neurotransmetteurs, une dysfonction mitochondriale et synaptique, une diminution des facteurs neurotrophiques [6,7]. Ces éléments conduisent à une réduction du nombre d'unités motrices avec un découplage excitation-contraction [8], au ralentissement de la vitesse de conduction [9] et de la contraction [10] et à la baisse de force et de masse musculaires [11].

L'inactivité accélère le processus. La masse musculaire diminue de 1 kg après dix jours d'immobilisation au lit [12] et la force au quadriceps diminue de 9 % dès le cinquième jour même chez des sujets jeunes [13]. Chez des personnes âgées, un alitement de dix jours, en dehors de tout contexte pathologique, peut s'accompagner d'une perte de masse maigre totale de 3,2 %, atteignant 6,3 % aux membres inférieurs mais surtout d'une baisse de 15,6 % de la force musculaire [12].

La présence de comorbidités, de plus en plus fréquentes avec l'âge (insuffisances d'organes, cancers, pathologies inflammatoires chroniques, endocrinopathies) potentialise le déclin fonctionnel musculaire via notamment l'inflammation et l'insulinorésistance. Comme d'autres fonctions de l'organisme, ce déclin insidieux est accéléré lors des épisodes aigus (infections, fractures, épisodes iatrogènes) au point d'atteindre un seuil de défaillance. Dès lors, l'autonomie est compromise et des complications propres, telles les chutes, peuvent survenir amorçant un cercle vicieux, difficile à contrer.

## Résistance anabolique post-prandiale

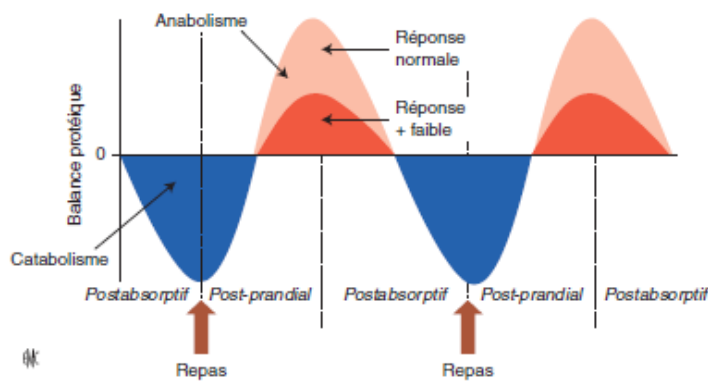
La diminution de la masse de protéines musculaires est le résultat d'un déséquilibre entre protéosynthèse (anabolisme) et protéolyse (catabolisme). La synthèse des protéines exige des apports adéquats en acides aminés, qu'ils proviennent de l'alimentation ou de leur recyclage à la suite de la protéolyse. La signalisation intracellulaire qui va déclencher l'anabolisme passe principalement par la voie de signalisation de l'insuline et par le récepteur à l'insuline *insuline-like growth factor 1* (IGF-1) (IGF-1/Akt/*mammalian target of rapamycin* [mTOR]) et, simultanément il inhibe la dégradation des protéines. Le catabolisme met en jeu de nombreuses voies protéolytiques spécifiques, notamment le complexe ubiquitine-protéasome adénosine triphosphate (ATP)-dépendant sous l'influence de nombreux facteurs (apports nutritionnels inadéquats, inactivité physique, insuffisances hormonales, cytokines pro-inflammatoires).

La sarcopénie s'accompagne d'une moindre réponse anabolique à la prise alimentaire définissant la résistance anabolique post-prandiale (Fig. 2). À jeun, le bilan protéique est négatif en raison d'un niveau de synthèse inférieur à celui de la protéolyse. À l'inverse, le bilan protéique post-prandial est positif avec une synthèse protéique augmentée et un catabolisme diminué lors de la prise d'aliments, notamment lorsqu'ils sont riches en protéines. La capacité de réponse de la synthèse protéique à différents facteurs nutritionnels (protéines alimentaires, acides aminés, insuline) est altérée au cours du vieillissement mais aussi au cours de l'obésité ou en situations d'inflammation chronique [14,15]. Cela se traduit par un bilan protéique négatif et une perte quotidienne régulière du capital protéique.

## Insulinorésistance et lipotoxicité, facteurs endocrines

L'insuline est un régulateur essentiel du métabolisme protéique en stimulant le transport des acides aminés dans les tissus et la synthèse protéique, tout en inhibant la protéolyse. Son efficacité musculaire semble réduite au cours du vieillissement et chez l'obèse insulinorésistant [16,17]. De façon intéressante, le renouvellement des protéines musculaires est inversement corrélé à la masse grasse ce qui pose la question d'un effet délétère de la masse grasse sur la synthèse des protéines musculaires [17]. La perte de masse musculaire s'accompagne d'une réduction du métabolisme de repos et des capacités oxydatives lipidiques, favorisant une augmentation concomitante de la masse grasse. Cette augmentation de la masse grasse s'observe même chez des sujets âgés en bonne santé avec un bon niveau d'activité physique [18,19]. La réduction des capacités d'expansibilité et donc de stockage du tissu adipeux au cours du vieillissement sont responsables d'une augmentation de l'adiposité viscérale et intramusculaire (myostéatose). Cette accumulation ectopique de lipides toxiques (céramides et diglycérides) dans le muscle squelettique favorise l'insulinorésistance et la résistance anabolique musculaires, définissant la lipotoxicité musculaire [20,21]. Cette lipotoxicité altère également la fonction musculaire et lors d'études longitudinales, l'accumulation de lipides intramusculaires est associée à une perte de force musculaire et de mobilité [11,22].

Outre l'insuline, d'autres facteurs hormonaux intervenant sur la trophicité musculaire et l'adipogenèse sont affectés par le vieillissement [23]. La diminution de l'activité anabolique de l'IGF-1 liée à la réduction progressive de la production hypophysaire d'hormone de croissance est associée à une augmentation de la masse grasse. La diminution de production des estrogènes chez la femme et dans une moindre mesure de la testostérone chez l'homme est accompagnée d'une augmentation de la masse grasse en particulier abdominale [24]. Le vieillissement s'accompagne également de perturbations du rythme nyctéméral du cortisol avec un pic plus précoce le matin et des concentrations plus élevées en fin de journée. De plus, l'augmentation d'activité de la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (11 $\beta$ HSD1) dans certains tissus comme la peau ou les muscles favorise la transformation en forme active du cortisol et s'associe à une diminution de la force musculaire [25]. Un précurseur des corticoïdes, la déhydroépiandrostérone, associé à la fonction et à la force musculaire voit également ses taux diminuer. Enfin, la production de vitamine D



**Figure 2.** Concept de résistance anabolique post-prandiale : le pic d'anabolisme post-prandial est plus faible en cas de résistance anabolique, ce qui se traduit par un bilan protéique négatif.

au niveau cutané diminue avec l'âge et sa transformation rénale en forme active (1,25 OH-vitamine D) est réduite. Ce déficit s'accompagne d'une diminution de la densité osseuse et d'une faiblesse musculaire [26]. La correction des carences en vitamine D participe à l'augmentation de la force musculaire, à la diminution du risque de chute et de fracture en association avec des apports calciques adaptés.

### Stress oxydant et dysfonction mitochondriale

La sarcopénie est associée à une diminution du contenu musculaire en mitochondries et enzymes mitochondriales, à des mutations de l'acide désoxyribonucléique (ADN) mitochondrial et in fine à une altération du fonctionnement de la  $\beta$ -oxydation des acides gras et de la chaîne respiratoire mitochondriale permettant la production d'énergie sous forme d'ATP. La moindre capacité oxydative mitochondriale favorise l'accumulation lipidique intramusculaire et l'accumulation de radicaux libres qui altèrent le fonctionnement des myofibrilles, des motoneurons, du réticulum sarcoplasmique et la régénération musculaire [4].

### Inflammation

Des taux élevés de *C reactive protein* (CRP), d'interleukine 6 (IL-6), de *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) sont corrélés chez le sujet âgé sain à une diminution de force et de masse musculaires [27]. Chez la souris, l'injection de TNF- $\alpha$  et la surexpression de l'IL-6 activent les voies protéolytiques, induisent une atrophie musculaire et une altération de la fonction musculaire [28, 29]. L'inhibition de l'IL-6 dans la polyarthrite rhumatoïde ou la cachexie cancéreuse est associée à une augmentation de la masse musculaire [30]. Parmi les facteurs hormonaux, la myostatine est régulée au cours de l'inflammation chronique et pourrait ainsi être impliquée dans la sarcopénie inflammatoire par son action catabolique [31].

## ■ Épidémiologie et impact de la sarcopénie sur la santé

La prévalence de la sarcopénie peut varier selon les populations, les définitions, les seuils utilisés de 3 à 24 % chez les sujets de plus de 65 ans [32]. Si l'on prend les critères et seuil définis par le consensus européen de la sarcopénie du sujet âgé *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) [33], qui ont la meilleure performance pour prédire le risque de chute [32], elle est de 7,1 % pour la définition composite associant perte de masse et de fonction musculaires et de 11 % si seul le critère de masse musculaire est rempli [32].

Bien qu'elle soit reconnue depuis 2016 au sein de la classification internationale des maladies comme une maladie musculaire à part entière (M62.84) [34], la sarcopénie reste méconnue du grand public et sous-diagnostiquée par les professionnels. La coexistence d'une augmentation pathologique de la masse grasse associée à

une baisse de la masse musculaire constitue une situation de plus en plus fréquente notamment avec l'avancée en âge des populations touchées par l'épidémie d'obésité [35]. Elle définit l'obésité ou l'adiposité sarcopénique qui met en échec bien des critères de sarcopénie classiques, et ne bénéficie pour le moment pas de définition consensuelle, expliquant un retard diagnostique [36]. L'association de ces deux conditions pathologiques, obésité et sarcopénie, vient potentialiser la morbidité et la perte d'autonomie de chacune d'entre elles [37].

Les conséquences fonctionnelles, métaboliques et l'impact de la sarcopénie sur la morbidité sont importants : handicap fonctionnel, altération de la qualité de vie, chute, ostéoporose, dyslipémie, risque cardiovasculaire, syndrome métabolique, immunosuppression. Ainsi une diminution à la fois de la masse musculaire et de la fonction musculaire multiplie la mortalité par 3,7 [38], le risque de chute par 2 [32] et augmente le risque de dépendance [37]. La sarcopénie augmente le risque d'hospitalisation de 50 %, la durée de l'hospitalisation de 20 jours et le coût de l'hospitalisation de 34 à 58 % [39, 40].

## ■ Diagnostic

Afin d'améliorer son dépistage, le consensus européen de la sarcopénie du sujet âgé EWGSOP2 a récemment révisé les critères diagnostiques [1]. La sarcopénie est maintenant considérée comme une maladie du muscle affectant d'abord la fonction et principalement la force, facilement accessible en pratique clinique qui est maintenant le critère d'entrée vers le diagnostic de sarcopénie considérée alors comme probable. Le diagnostic est confirmé lorsqu'il s'y associe une diminution de la masse ou une altération de la qualité musculaire. La sarcopénie est sévère si une altération des performances physiques est associée (Tableau 1).

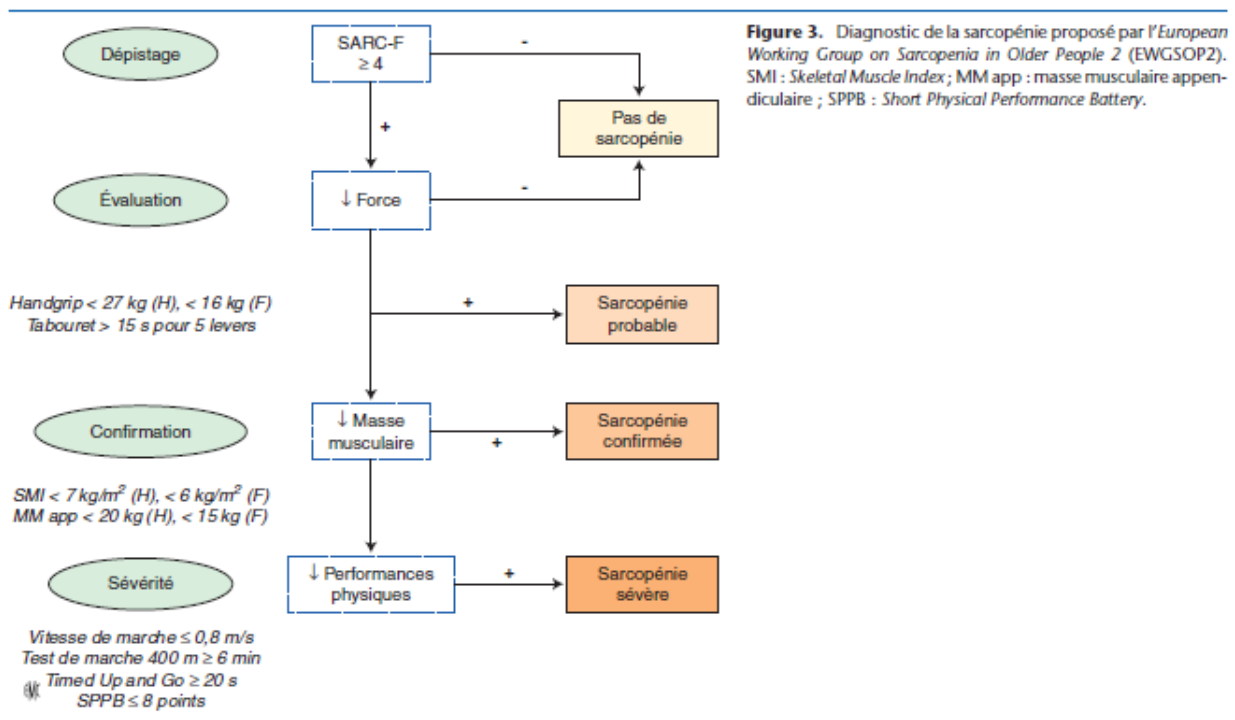
L'EWGSOP2 a également proposé un algorithme diagnostique (Fig. 3) [1]. Le questionnaire SARC-F est proposé en première intention pour dépister la sarcopénie. Ce questionnaire comprend cinq questions évaluant les difficultés à soulever une charge, à traverser une pièce, à se lever d'un lit ou d'une chaise, à monter dix marches et le nombre de chutes durant l'année passée. Si celui-ci est normal (score < 4), le diagnostic de sarcopénie est exclu et il n'est pas utile de poursuivre les explorations de force ou de masse musculaire. Si le SARC-F est positif (score  $\geq$  4), il faut effectuer une mesure de la force soit par dynamométrie (Handgrip) à la main dominante (seuil < 27 kg pour les hommes, < 16 kg pour les femmes), soit au test du tabouret (seuil > 15 s pour cinq levers) et si possible confirmer le diagnostic par une mesure de la masse musculaire appendiculaire, au mieux par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) (seuil *skeletal muscle index* [SMI] < 7 kg/m<sup>2</sup> pour les hommes, < 6 kg/m<sup>2</sup> pour les femmes et masse maigre appendiculaire < 20 kg pour les hommes, < 15 kg pour les femmes). L'estimation de la masse musculaire peut aussi être effectuée par bio-impédancemétrie, méthode basée sur les propriétés électriques et de conductivité des différents milieux et qui permet de déduire, grâce à des équations de conversion calibrée sur une

**Tableau 1.**

Critères révisés 2018 de la sarcopénie par l'European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2).

	Force Handgrip < 27 kg (H), < 16 kg (F) Tabouret > 15 s pour 5 levers	Masse SMI < 7 kg/m <sup>2</sup> (H), < 6 kg/m <sup>2</sup> (F) MM app < 20 kg (H), < 15 kg (F)	Performances Vitesse de marche ≤ 0,8 m/s Test de marche 400 m ≥ 6 min Timed Up and Go ≥ 20 s SPPB ≤ 8 points
Probable	↓		
Certaine	↓	↓	
Sévère	↓	↓	↓

H : homme ; F : femmes ; SMI : *Skeletal Muscle Index* – masse musculaire appendiculaire/taille 2 mesurée en absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) ; MM app : masse musculaire appendiculaire ; SPPB : *Short Physical Performance Battery*.

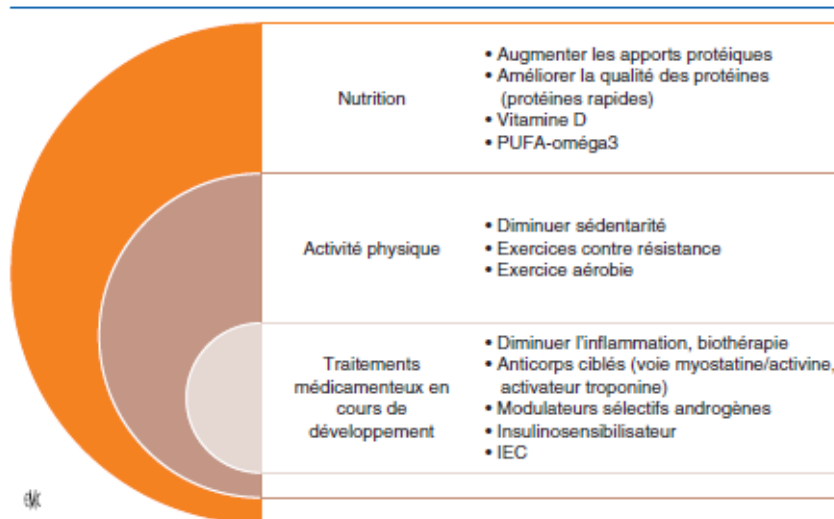


référence de masse maigre mesurée par DXA, l'indice de masse musculaire et de masse non grasse. Cette technique a l'avantage par rapport à la DXA d'être facilement disponible, rapide et portable. Toutefois, les estimations de la masse musculaire peuvent différer selon les marques, les équations de prédiction utilisées, les populations de référence ou l'état d'hydratation. Les seuils suivants (recommandés par la Haute Autorité de santé [HAS] pour le diagnostic de la dénutrition en 2019) pourraient être proposés : indice de masse non grasse inférieur à 17 kg/m<sup>2</sup> pour les hommes et inférieur à 15 kg/m<sup>2</sup> pour les femmes ou SMI inférieur à 7 kg/m<sup>2</sup> pour les hommes et inférieur à 6 kg/m<sup>2</sup> pour les femmes à partir de référence DXA (équation de Kyle 2003), soit SMI inférieur à 10,76 pour les hommes et inférieur à 6,76 kg/m<sup>2</sup> pour les femmes validés à partir de l'IRM (équation de Janssen 2000) [33].

La sévérité de la sarcopénie peut ensuite être évaluée avec les tests de performances physiques qui intègrent une évaluation musculaire mais également neurologique et de l'équilibre (vitesse de marche, test de marche sur 400 m, Timed Up and Go Test au tabouret ou batterie de tests physiques *Short Physical Performance Battery* [SPPB]) [31]. La vitesse de marche sur 4 m avec le seuil de 0,8 m/s est proposée comme une mesure de performance physique tout comme le test de marche 400 m qui permet non seulement d'évaluer les capacités de marche mais aussi d'endurance, le Timed

Up and Go et le SPPB (Tableau 1). Le choix du test est fonction du patient et des possibilités de mise en œuvre. La vitesse de marche sur 4 m est la plus simple, corrélée au handicap, au risque de chute, aux troubles des fonctions supérieures et à la mortalité. Le SPPB qui combine l'équilibre, la vitesse de marche, et le test de lever de chaise est également un bon marqueur de mortalité mais sa mise en œuvre est plus longue, et peut être plus compliquée chez des patients avec des troubles des fonctions supérieures ou de l'équilibre. Le test de marche sur 400 m nécessite un corridor d'au moins 20 m.

La physiopathologie de la sarcopénie, complexe et multifactorielle, rend difficile l'identification d'un marqueur biologique spécifique, facilement accessible et reflétant à la fois la masse et la fonction musculaires. Les marqueurs les plus communément cités sont les marqueurs inflammatoires et nutritionnels (hémoglobine, albumine, vitamine D, CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ ), du stress oxydatif (carbonylation des protéines, *low density lipoprotein* [LDL] oxydés), hormonaux (testostérone, IGF-1, déhydroépiandrostérone, myostatine) mais aucun n'est spécifique. Un taux bas de créatininémie, reflet de la masse musculaire chez les sujets à fonction rénale normale, est associé à une augmentation de la mortalité [41]. La masse musculaire peut être estimée par dilution isotopique, en utilisant la créatine- (méthyl-d3) monohydrate par voie orale, suivie d'une mesure de l'enrichissement à l'état d'équilibre dans l'urine [42].



**Figure 4.** Prise en charge de la sarcopénie. PUFA : *polyunsaturated fatty acids* ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

## ■ Prise en charge

Les apports alimentaires et l'activité physique sont les éléments essentiels de la balance énergétique et des modifications de la composition corporelle. L'inflammation, l'insulinorésistance, la sédentarité favorisent les dépôts lipidiques musculaires, la résistance anabolique et la lipotoxicité dans le muscle sarcopénique. La prise en charge de la sarcopénie doit donc être multimodale s'appuyant sur une stratégie nutritionnelle qui cible apports et qualité des nutriments, la sédentarité, et sur les thérapeutiques anti-inflammatoires et anabolisantes (Fig. 4).

### Nutrition

Dans la sarcopénie du sujet âgé, les apports protéiques recommandés journaliers doivent être augmentés au-delà de 65 ans de 0,8 g/kg par jour à 1-1,2 g/kg par jour [43]. L'efficacité de l'apport protéique est améliorée par un enrichissement en leucine, contenue dans les protéines animales, qui rapidement digérée et absorbée permet de lever la résistance anabolique et stimule la synthèse protéique musculaire post-prandiale [44]. La vitesse de digestion et d'absorption, les modalités d'administration des protéines au cours de la journée (fractionnement) et leur synergie avec l'exercice physique ou d'autres nutriments, sont des facteurs déterminants de l'efficacité de l'apport protéique [45]. Dans le cadre de l'obésité sarcopénique, les régimes hypocaloriques doivent être associés à une augmentation des apports en protéines et en micronutriments ainsi qu'à de l'activité physique adaptée afin de limiter la fonte musculaire qui atteint près de 25 % de la perte de poids totale. La coexistence fréquente de comorbidités et de dénutrition dans cette population lors de l'avancée en âge rend même souvent délétère le régime hypocalorique et l'objectif même de perte de poids.

La vitamine D diminue la lipotoxicité et améliore la synthèse protéique musculaire chez le rat déficient [46]. Combinée avec des protéines rapides riches en leucine issues du lactosérum lors du petit déjeuner, elle augmente la synthèse protéique post-prandiale et la masse musculaire chez le sujet âgé [47].

Les acides gras polyinsaturés « anti-inflammatoires » doivent être privilégiés en diminuant les graisses saturées ce qui permet de réduire l'insulinorésistance et la lipotoxicité musculaire qui sont des déterminants majeurs de la qualité musculaire et de la sarcopénie. Deux essais randomisés chez le sujet âgé ont montré qu'un apport en oméga-3 était associé à une augmentation de la synthèse protéique ainsi que de la masse et de la fonction musculaires [48, 49].

Les effets d'une supplémentation en créatine sont controversés. Combinée à l'exercice physique, elle pourrait avoir un effet bénéfique sur la masse musculaire et la force [50].

Des stimulants de l'appétit ont été testés plus spécifiquement dans la cachexie parmi lesquels l'acétate de mégestrol, un dérivé progestatif, seul ou associé avec la L-carnitine, le thalidomide, la ghreline.

### Activité physique

Une activité physique même légère en luttant contre la sédentarité améliore le risque cardiovasculaire, l'insulinorésistance et la mortalité [51, 52]. Elle diminue la lipotoxicité en augmentant la  $\beta$ -oxydation mitochondriale des acides gras par les cellules musculaires, et augmente la synthèse protéique musculaire. L'exercice physique améliore la force et les performances mais pas toujours la masse musculaire [44]. Idéalement, un programme d'entraînement physique doit combiner l'exercice contre résistance qui est le plus efficace pour lutter contre la perte musculaire du sujet âgé et travail aérobie pour améliorer la fonction mitochondriale et les fonctions oxydatives, la densité capillaire du muscle, les fonctions cardiorespiratoires et la composition corporelle [35, 53]. Les modalités d'exercice ainsi que la population cible restent encore à préciser. Il est conseillé de pratiquer les exercices contre résistance au moins deux jours par semaine non consécutifs avec un jour de repos entre chaque séance, en utilisant huit à dix exercices faisant travailler les différents groupes musculaires pour l'ensemble du corps. Trente minutes d'exercice aérobie d'intensité modérée, c'est-à-dire avec accélération sensible de la fréquence cardiaque (marcher d'un pas vif, danser, jardiner, travaux ménagers et domestiques, chasse et cueillette, bricolage, etc.), cinq fois par semaine, sont recommandées et il est indispensable pour tout exercice aérobie d'endurance de maintenir une durée minimale de dix minutes.

### Anti-Inflammatoires et anticytokiniques

Les effets des anti-inflammatoires et anticytokiniques sur la masse musculaire et la masse grasse sont controversés et restent à préciser en intégrant des données sur la force et la fonction musculaires, la dépense énergétique, l'activité physique et les apports alimentaires. Deux études ont rapporté l'intérêt des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (piroxicam et célécoxib) en gériatrie pour limiter la perte de masse et de fonction musculaires en situation d'hospitalisation et d'infection aiguë contrôlée [54]. Néanmoins, les effets secondaires potentiels sur le tube digestif et le risque infectieux sous-jacent empêchent leur utilisation en pratique clinique. Les effets métaboliques et sur l'anabolisme musculaire des anticytokiniques sont controversés et restent à préciser par des études contrôlées et randomisées. L'inhibition spécifique de l'IL-6 pourrait être une voie intéressante dans la

cachexie du cancer ou de la polyarthrite rhumatoïde [30]. Sous anti-TNF- $\alpha$ , il ne semble pas exister de variation de la composition corporelle à court terme mais une augmentation de masse grasse a été constatée après deux ans de traitement [55-57].

## Traitements anabolisants

Une supplémentation en testostérone n'a qu'une faible efficacité sur la masse musculaire sans effet sur la fonction au prix d'effets secondaires cardiovasculaires, urologiques et de virilisation [58]. Les estrogènes sont peu efficaces et n'ont aucun effet musculaire chez la femme de plus de 60 ans. L'hormone de croissance (GH) est décevante chez le sujet âgé, elle augmente la masse musculaire mais aussi la rétention hydrosodée sans augmentation de la force [59]. Les modulateurs sélectifs des androgènes (SARM) semblent bien plus intéressants car ils ont un effet anabolique sur l'os et le muscle mais pas sur les autres tissus. Dans des études de phase II, chez le sujet âgé et dans la cachexie du cancer [60, 61], ils améliorent la masse et la fonction musculaires et sont en cours d'étude en phase III (NCT01355484).

L'inhibition de la myostatine, qui régule la croissance musculaire, par un anticorps monoclonal pourrait être une thérapie ciblée de la sarcopénie [62]. Une injection sous-cutanée mensuelle améliore la masse musculaire, la vitesse de marche et diminue la masse grasse. Néanmoins, les résultats sur la fonction sont dissociés et il ne semble pas exister de bénéfice sur la survie dans la cachexie du cancer du pancréas. D'autres essais cliniques sont en cours, notamment avec la metformine (NCT02308228) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ISRCTN90094835), en association avec soit l'activité physique, soit la leucine.

## Conclusion

La sarcopénie est maintenant identifiée comme une maladie musculaire reconnue avec un code diagnostique. Sa prévalence augmente avec l'âge et les pathologies chroniques, et pourrait donc devenir dans le futur une des maladies les plus fréquentes. Ses conséquences sur la morbidité sont importantes et les modifications de composition corporelle associées, en particulier le phénotype d'obésité sarcopénique, pourraient rendre compte à la fois du handicap fonctionnel et de l'augmentation des comorbidités cardiométaboliques. Le dépistage repose en pratique courante sur un autoquestionnaire qui reste à valider en français, et sur la mesure de la force à la main ou aux membres inférieurs facilement réalisables.

Préserver ou améliorer la masse et la fonction musculaire est donc un objectif essentiel pour maintenir les capacités fonctionnelles et améliorer la qualité de vie au cours de la vie et au cours des pathologies chroniques. Cela nécessite d'explorer les mécanismes de la sarcopénie dans différentes conditions, d'identifier précocement les patients à risque par des biomarqueurs accessibles et non invasifs non encore disponibles, de valider des cibles

thérapeutiques et de développer des stratégies préventives et thérapeutiques combinant nutrition, activité physique et traitements de fond ciblés.

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16-31.
- [2] Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr* 2014;33:737-48.
- [3] Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489-95.
- [4] Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength: a quantitative review. *Front Physiol* 2012;3:260.
- [5] Fabbri E, Chiles Shaffer N, Gonzalez-Freire M, Shardell MD, Zoli M, Studenski SA, et al. Early body composition, but not body mass, is associated with future accelerated decline in muscle quality. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:490-9.
- [6] Marzetti E, Leeuwenburgh C. Skeletal muscle apoptosis, sarcopenia and frailty at old age. *Exp Gerontol* 2006;41:1234-8.
- [7] Nilwik R, Snijders T, Leenders M, Groen BB, van Kranenburg J, Verdijk LB, et al. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Exp Gerontol* 2013;48:492-8.
- [8] Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Studenski SA, Ferrucci L. The neuromuscular junction: aging at the crossroad between nerves and muscle. *Front Aging Neurosci* 2014;6:208.
- [9] Rivner MH, Swift TR, Malik K. Influence of age and height on nerve conduction. *Muscle Nerve* 2001;24:1134-41.
- [10] Song S, Geyer H. Predictive neuromechanical simulations indicate why walking performance declines with ageing. *J Physiol* 2018;596:1199-210.
- [11] Reid KF, Doros G, Clark DJ, Patten C, Carabello RJ, Cloutier GJ, et al. Muscle power failure in mobility-limited older adults: preserved single fiber function despite lower whole muscle size, quality and rate of neuromuscular activation. *Eur J Appl Physiol* 2012;112:2289-301.
- [12] Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA* 2007;297:1772-4.
- [13] Wall BT, Dirks ML, Snijders T, Senden JM, Dolmans J, van Loon LJ. Substantial skeletal muscle loss occurs during only 5 days of disuse. *Acta Physiol* 2014;210:600-11.
- [14] Guillet C, Prod'homme M, Balage M, Gachon P, Giraudet C, Morin L, et al. Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB J* 2004;18:1586-7.
- [15] Dardevet D, Sornet C, Balage M, Grizard J. Stimulation of in vitro rat muscle protein synthesis by leucine decreases with age. *J Nutr* 2000;130:2630-5.
- [16] Boirie Y, Gachon P, Cordat N, Ritz P, Beaufrère B. Differential insulin sensitivities of glucose, amino acid, and albumin metabolism in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:638-44.
- [17] Guillet C, Delcourt I, Rance M, Giraudet C, Walrand S, Bedu M, et al. Changes in basal and insulin and amino acid response of whole body and skeletal muscle proteins in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3044-50.
- [18] Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Singh MA. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr* 2002;76:473-81.
- [19] Raguso CA, Kyle U, Kossovsky MP, Royette C, Paoloni-Giacobino A, Hans D, et al. A 3-year longitudinal study on body composition changes in the elderly: role of physical exercise. *Clin Nutr* 2006;25:573-80.
- [20] Tardif N, Salles J, Guillet C, Tordjman J, Reggio S, Landrier J-F, et al. Muscle ectopic fat deposition contributes to anabolic resistance in obese sarcopenic old rats through eIF2 $\alpha$  activation. *Aging Cell* 2014;13:1001-11.
- [21] Smeuninx B, Mckendry J, Wilson D, Martin U, Breen L. Age-related anabolic resistance of myofibrillar protein synthesis is exacerbated in obese inactive individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3535-45.
- [22] Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, Park SW, Conroy MB, Velasquez-Mieryer P, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1579-85.

## “Points essentiels

- La sarcopénie est une maladie musculaire caractérisée par une altération de la fonction musculaire et une diminution de la masse musculaire
- Elle augmente la morbidité ce d'autant qu'il s'associe à la perte musculaire une augmentation de la masse grasse (obésité sarcopénique)
- Le diagnostic repose d'abord sur une évaluation de la force et est confirmé par la diminution de la masse musculaire en DXA ou impédancemétrie
- Sa prise en charge associe nutrition ciblée sur la qualité des protéines et des acides gras, vitamine D, activité physique, traitements anti-inflammatoires et anabolisants musculaires en cours d'évaluation

- [23] van den Beld AW, Kaufman J-M, Zillikens MC, Lamberts SW, Egan JM, van der Lely AJ. The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;**6**:647–58.
- [24] He Z, Rankinen T, Leon AS, Skinner JS, Tchernof A, Bouchard C. Plasma steroids, body composition, and fat distribution: effects of age, sex, and exercise training. *Int J Obes* 2018;**42**:1366–77.
- [25] Kilgour AH, Gallagher IJ, MacLulich AM, Andrew R, Gray CD, Hyde P, et al. Increased skeletal muscle 11βHSD1 mRNA is associated with lower muscle strength in ageing. *PLoS ONE* 2013;**8**:e84057.
- [26] Skaaby T, Thuesen BH, Linneberg A. Vitamin D sarcopenia and aging. *Vitam Clin Med* 2018;**50**:177–88.
- [27] Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med* 2006;**119**:526.e9-17.
- [28] Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, Yano M, Kominami E, Suzuki K, et al. Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J Clin Invest* 1996;**97**:244–9.
- [29] Mangner N, Linke A, Oberbach A, Kullnick Y, Gielen S, Sandri M, et al. Exercise training prevents TNF-α induced loss of force in the diaphragm of mice. *PLoS One* 2013;**8**:e52274.
- [30] Tournadre A, Pereira B, Duthéil F, Giraud C, Courteix D, Sapin V, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;**8**:639–46.
- [31] Camporez J-P, Petersen MC, Abudukadier A, Moreira GV, Jurczak MJ, Friedman G, et al. Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;**113**:2212–7.
- [32] Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Kanis JA, Rizzoli R, Schögl M, Staehelin HB, et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. *Osteoporos Int* 2015;**26**:2793–802.
- [33] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;**39**:412–23.
- [34] Cao L, Morley JE. Sarcopenia is recognized as an independent condition by an International Classification of Disease, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) Code. *J Am Med Dir Assoc* 2016;**17**:675–7.
- [35] Trouwborst I, Verreijen A, Memelink R, Massanet P, Boirie Y, Weijts P, et al. Exercise and nutrition strategies to counteract sarcopenic obesity. *Nutrients* 2018;**10**:605.
- [36] Barazzoni R, Bischoff SC, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic obesity: time to meet the challenge. *Clin Nutr* 2018;**37**:1787–93.
- [37] Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res* 2004;**12**:1995–2004.
- [38] Cheung C-L, Lam KS, Cheung BM. Evaluation of cutpoints for low lean mass and slow gait speed in predicting death in the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;**71**:90–5.
- [39] Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster J-Y, Bruyère O. Health outcomes of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;**12**:e0169548.
- [40] Sousa AS, Guerra RS, Fonseca I, Pichel F, Ferreira S, Amaral TF. Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs. *Eur J Clin Nutr* 2016;**70**:1046–51.
- [41] Lien Y-HH. Looking for sarcopenia biomarkers. *Am J Med* 2017;**130**:502–3.
- [42] Shankaran M, Czerwieńiec G, Fessler C, Wong P-Y, Killion S, Turner SM, et al. Dilution of oral D3-Creatine to measure creatine pool size and estimate skeletal muscle mass: development of a correction algorithm. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;**9**:540–6.
- [43] Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Boly-Westphal A, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr* 2014;**33**:929–36.
- [44] Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 2014;**43**:748–59.
- [45] Gryson C, Ratel S, Rance M, Penando S, Bonhomme C, Le Ruyet P, 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**:958.e1-9.
- [46] Chanet A, Salles J, Guillet C, Giraudet C, Berry A, Patrac V, et al. Vitamin D supplementation restores the blunted muscle protein synthesis response in deficient old rats through an impact on ectopic fat deposition. *J Nutr Biochem* 2017;**46**:30–8.
- [47] Chanet A, Verlaan S, Salles J, Giraudet C, Patrac V, Pidou V, et al. Supplementing breakfast with a Vitamin D and leucine-enriched whey protein medical nutrition drink enhances postprandial muscle protein synthesis and muscle mass in healthy older men. *J Nutr* 2017;**147**:2262–71.
- [48] Smith GI, Atherton P, Reeds DN, Mohammed BS, Rankin D, Rennie MJ, et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;**93**:402–12.
- [49] Smith GI, Jullian S, Reeds DN, Sinacore DR, Klein S, Mittendorfer B. Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. *Am J Clin Nutr* 2015;**102**:115–22.
- [50] Chilibeck P, Kaviani M, Candow D, Zello GA. Effect of creatine supplementation during resistance training on lean tissue mass and muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Open Access J Sports Med* 2017;**8**:213–26.
- [51] Khoja SS, Almeida GJ, Chester Wasko M, Terhorst L, Piva SR. Association of light-intensity physical activity with lower cardiovascular disease risk burden in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2016;**68**:424–31.
- [52] Matthews CE, Moore SC, Sampson J, Blair A, Xiao Q, Keadle SK, et al. Mortality benefits for replacing sitting time with different physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 2015;**47**:1833–40.
- [53] Peterson MD, Gordon PM. Resistance exercise for the aging adult: clinical implications and prescription guidelines. *Am J Med* 2011;**124**:194–8.
- [54] Alturki M, Beyer I, Mets T, Bautmans I. Impact of drugs with anti-inflammatory effects on skeletal muscle and inflammation: a systematic literature review. *Exp Gerontol* 2018;**114**:33–49.
- [55] Marcora SM, Chester KR, Mittal G, Lemmey AB, Maddison PJ. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2006;**84**:1463–72.
- [56] Engvall I-L, Tengstrand B, Brismar K, Hafström I. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomised study over 21 months. *Arthritis Res Ther* 2010;**12**:R197.
- [57] Marouen S, Barnetche T, Combe B, Morel J, Dafen CI. TNF inhibitors increase fat mass in inflammatory rheumatic disease: a systematic review with meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2017;**35**:337–43.
- [58] Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;**363**:109–22.
- [59] Liu H, Bravata DM, Olkin I, Nayak S, Roberts B, Garber AM, et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med* 2007;**146**:104–15.
- [60] Dalton JT, Barnette KG, Bohl CE, Hancock ML, Rodriguez D, Dodson ST, et al. The selective androgen receptor modulator GTR-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;**2**:153–61.
- [61] Dobs AS, Boccia RV, Croot CC, Gabrail NY, Dalton JT, Hancock ML, et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;**14**:335–45.
- [62] Becker C, Lord SR, Studenski SA, Warden SJ, Fielding RA, Recknor CP, et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:948–57.

A. Tournadre (atournadre@chu-clermontferrand.fr).

Service de rhumatologie, Hôpital Gabriel-Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France.

Unité de nutrition humaine, Unité mixte de recherche (UMR) 1019, Institut national de la recherche agronomique (INRA)/Université Clermont-Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France.

C. Lahaye.

Service de nutrition clinique, Hôpital Gabriel-Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France.



# Article EMC 2021 Déterminants de la fonction nutritionnelle chez le sujet âgé et prévention de la dénutrition

Article « Déterminants de la fonction nutritionnelle chez le sujet âgé et prévention de la dénutrition » publié en 2021 dans EMC endocrinologie nutrition

C. Lahaye



■ 10-308-D-20

## Déterminants de la fonction nutritionnelle chez les sujets âgés et prévention de la dénutrition

C. Lahaye

**Résumé :** Le comportement alimentaire évolue avec le vieillissement en lien avec une combinaison de changements à la fois socioenvironnementaux, physiologiques, métaboliques et pathologiques. Les apports en protéines, en énergie et en micronutriments, tendent à diminuer face à des besoins équivalents, voire supérieurs à ceux des sujets jeunes. Ce déséquilibre est à l'origine d'une augmentation du risque de carences, de sarcopénie, de déshydratation et de dénutrition avec de lourdes conséquences en termes de qualité de vie et de morbidité. Sont présentés ici les différents facteurs liés à l'âge affectant le comportement alimentaire et les façons de prévenir les déséquilibres et leurs complications.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Vieillesse ; Personnes âgées ; Comportement alimentaire ; Environnement ; Physiologie

### Plan

■ Introduction	1
■ Modifications socioenvironnementales	1
■ Modifications physiologiques	2
Altérations buccodentaires	2
Altérations sensorielles	2
Dysrégulation de l'appétit	3
Perturbation du fonctionnement digestif et satiété	3
■ Modifications métaboliques	3
Métabolisme de l'eau	3
Métabolisme des glucides	4
Métabolisme protéique	4
■ Modifications liées aux pathologies	4
Perturbations liées aux médicaments	4
Perturbations liées aux pathologies aiguës ou chroniques	4
Perturbations lors des hospitalisations	5
■ Prévention des complications	5
Enjeux nutritionnels	5
Moyens de prévention	5
■ Conclusion	6

### ■ Introduction

L'alimentation est un déterminant central de l'état de santé à tous les âges de la vie. Au-delà de son rôle métabolique indispensable pour permettre le développement puis l'homéostasie de l'organisme et donc sa survie, elle affecte également la qualité de vie via le plaisir alimentaire et les échanges sociaux qu'elle suscite. Le comportement alimentaire s'acquiert dès l'enfance en intégrant ces différentes dimensions et évolue par la suite au gré des changements socioculturels et environnementaux. L'alimentation revêt donc des valeurs symboliques très fortes. Elles peuvent être positives telles que l'intégration à une communauté

ou la solidarité entre générations, ou bien négatives telles que la gravité d'une maladie ou le déperissement.

Les profonds changements sociétaux depuis le XX<sup>e</sup> siècle (augmentation du niveau de vie, quasi-disparition du risque de famine, nouvelles organisations du travail, multiculturalisme, etc.) ont profondément modifié nos comportements alimentaires. Ces changements alimentaires ont participé à la fois à la formidable augmentation de l'espérance de vie mais aussi à l'explosion des pathologies chroniques sans toutefois faire disparaître le risque de dénutrition [1]. L'alimentation est maintenant au cœur de l'enjeu sociétal du « bien-vieillir » et est un axe majeur de prévention en gériatrie [2-5].

Avec l'avancée en âge, la consommation alimentaire tend à diminuer quantitativement mais évolue également qualitativement. Ces évolutions ont de multiples origines : un vieillissement physiologique, l'accumulation de pathologies chroniques, l'isolement social, les idées reçues sur l'alimentation [6]. Il est cependant important de considérer la grande hétérogénéité de cette population, entre le jeune retraité randonneur et le centenaire en maison de retraite. Il est donc nécessaire de s'adapter à ces parcours de vie très différents qui ont façonné une variété importante de comportements alimentaires [3].

Seront considérées successivement les modifications socioenvironnementales, physiologiques et métaboliques avant de donner quelques pistes pour lutter contre leurs effets délétères.

### ■ Modifications socioenvironnementales

Les évolutions sociales et environnementales associées à l'avancée en âge impactent fortement le mode de vie des personnes âgées, ce qui tend à diminuer la quantité et la qualité de l'alimentation. Certaines sont la conséquence des capacités fonctionnelles et pathologiques propres de la personne, d'autres sont liées à la place des sujets âgés dans la société et à la qualité du lien social [7].

Les pathologies fréquentes en populations âgées comme l'arthrose, la sarcopénie, les insuffisances cardiaques ou respiratoires ou les maladies neurologiques (accidents vasculaires cérébraux [AVC], maladie de Parkinson, etc.), s'accompagnent d'une diminution des capacités fonctionnelles [8]. Cela se traduit par une diminution de la vitesse et du périmètre de marche, des difficultés pour porter des charges, une station debout prolongée douloureuse, une moindre habileté manuelle, diminuant ainsi la capacité à réaliser seul ses courses ou à cuisiner et, par voie de conséquence, affectant le plaisir alimentaire et la diversité de l'alimentation [9]. Les portages de repas, bien que garantissant une certaine diversité et un équilibre alimentaire, ne respectent pour autant pas toujours les goûts de la personne et transforment les repas en contrainte, ce qui réduit la part réellement consommée par la personne âgée. À ces aspects physiques souvent manifestes, s'ajoutent des altérations sensorielles visuelles et auditives. L'atteinte visuelle (cataracte, dégénérescence maculaire, rétinopathie diabétique, etc.) écarte une partie de la population de la conduite automobile, transforme les lieux de ventes en milieu hostile, et complique la préparation et la prise des repas. L'atteinte auditive (presbycusie) limite les interactions sociales et la convivialité au moment des repas, induisant des conduites d'évitement.

L'arrêt de l'activité professionnelle ou le veuvage bouleverse les activités et les rythmes de vie et diminue souvent les moyens financiers disponibles, ce qui impacte les choix alimentaires [10]. Ainsi, les sujets âgés en état d'insécurité alimentaire présentent des apports diminués en macronutriments et en énergie mais également en micronutriments (vitamines A, B, D, E, zinc, calcium, magnésium et fer) [11]. Les aides sociales, comme l'allocation personnalisée d'autonomie, prennent mal en charge ce risque en étant axée sur la dépendance, et leur accès reste relativement inégalitaire, les populations les plus défavorisées étant les moins informées des dispositifs disponibles. De plus, les crises économiques à répétition et le chômage de masse ont modifié les rapports entre générations, les aînés étant souvent amenés plus ou moins volontairement à assister matériellement les jeunes générations au prix de leurs propres ressources. La moindre coexistence des générations sous un même toit, la diminution de la taille des familles et les familles monoparentales, les déménagements à la recherche d'un meilleur cadre de vie à la retraite, voire l'entrée en institution s'accompagnent d'un isolement de la population âgée vis-à-vis du reste du tissu social. Cet isolement a des effets délétères sur l'état de santé en favorisant notamment dépressions, troubles du sommeil et troubles cognitifs [12].

Les personnes âgées vivant seules font moins de repas par jour, ont une plus faible consommation de protéines et de fruits et légumes et une plus forte propension à la dénutrition que des sujets vivant en couple ou en famille [13]. Ce risque de mise à la marge de la société est encore accentué en cas de polyopathie ou de dépendance induisant des difficultés matérielles supplémentaires mais surtout un sentiment d'abandon qui font le terrain de dépressions. À ce titre, la distanciation sociale mise en place lors de la crise de la *coronavirus infectious disease* (COVID) a fragilisé les relations sociales avec des impacts négatifs sur la santé physique et mentale de nos aînés [14]. Réciproquement, les aidants (conjoint ou enfants de personnes âgées dépendantes) sacrifient outre leur temps, une partie de l'équilibre de leur alimentation [15].

Les hommes et femmes adultes diffèrent par leur comportement alimentaire, les femmes étant généralement plus soucieuses de l'équilibre alimentaire (moins de viande rouge, plus de fruits et légumes, etc.). Néanmoins, cet écart tend à se réduire avec l'âge, les hommes adoptant un comportement alimentaire plus vertueux, alors que celui des femmes se dégrade [16]. La consommation globale d'alcool tend à diminuer avec l'âge avec une forte diminution des bières, cocktails et consommations compulsives au profit d'une consommation modérée de vin [17]. Une consommation d'alcool excessive (> 100 g/semaine) est encore relevée chez 10 à 20 % des personnes âgées [18]. Si les effets sur la santé d'une consommation raisonnable sont encore sujets à controverse, la consommation excessive est associée à un moins bon équilibre alimentaire et à des carences, notamment vitaminiques [17]. L'explosion du nombre de personnes respectant un régime végétarien ou végane a surtout concerné les jeunes adultes dans les pays occidentaux. Néanmoins, le nombre de sujets âgés

suivant ce type de régime, inférieur à 5 % actuellement, est appelé à augmenter dans les prochaines décennies [19]. Ce type d'alimentation, malgré des bénéfices réels sur les risques de maladies cardiovasculaires ou de cancers, s'accompagne d'un risque augmenté de carences (fer, vitamines B<sub>12</sub>, calcium et vitamine D) en l'absence de supplémentation [20].

## ■ Modifications physiologiques

### Altérations buccodentaires

En tant que porte d'entrée du système digestif, la bouche a un impact fort sur le comportement alimentaire. L'état de santé buccodentaire et ses performances fonctionnelles s'altèrent avec le vieillissement en lien avec : une diminution de la production de salive (xérostomie), une diminution de la force de mastication (atteinte des muscles masticateurs et arthrose de l'articulation temporomandibulaire) et surtout par une diminution du nombre d'unités fonctionnelles dentaires [21, 22]. Ce dernier aspect, qui veut que la performance de la mastication est dépendante du nombre de contacts entre les dents maxillaires et mandibulaires, est le plus visible et étroitement lié à la qualité et à la précocité de la prévention buccodentaire [23, 24]. La rétraction des gencives et l'altération du collet dentaire avec le vieillissement aboutissent à des déchaussements. Cela favorise les lésions carieuses intéressant le collet et les racines dentaires dont la prévalence augmente avec l'âge [25]. Parallèlement à la réduction du nombre de dents en valeur absolue, la persistance de dents mobiles ou cassées, ou d'appareillages inadaptés, s'accompagne de douleurs [26]. Ces éléments favorisent l'éviction des aliments durs, difficile à mâcher comme la viande, ou certains fruits et légumes et provoquant une baisse des apports en protéines, en fibres alimentaires ou en certaines vitamines (B<sub>12</sub>, C, etc.) [27, 28]. Ainsi, chez des octogénaires, une édentation partielle ou complète (70 à 80 % de la population) s'accompagne d'une augmentation du risque de dénutrition par un facteur 2 à 3 par rapport à une dentition complète [29]. Il peut ainsi s'amorcer des cercles vicieux : entre les carences en vitamine C (scorbut) et l'accélération du déchaussement dentaire ou entre la dénutrition protéinoénergétique et la baisse des capacités masticatoires [30]. De plus, l'altération de l'état buccodentaire est plus fréquente en cas de pathologies chroniques, notamment neurologiques, cardiovasculaires ou de diabète, traduisant des mécanismes complexes : effet physiopathologique propre (translocation bactérienne, inflammation, etc.), ou facteurs de risque communs (moins d'intérêt porté à la prévention, consommation alcoolotabagique plus importante, etc.) [25, 31]. Les problèmes de mastication et la xérostomie favorisent également les troubles de déglutition, eux-mêmes responsables d'une adaptation alimentaire progressive et d'une augmentation du risque de dénutrition [32, 33].

### Altérations sensorielles

Plusieurs modalités sensorielles interviennent pour constituer les goûts d'un aliment : la gustation, l'olfaction, la perception des textures, la vision et l'audition. Ces sens sont tous concernés directement ou indirectement par des modifications liées au vieillissement. Le goût et l'olfaction sont des perceptions chimiques qui s'altèrent et participent aux dysrégulations de l'appétit. La diminution du nombre de bourgeons gustatifs dans les papilles, du nombre de papilles fonctionnelles et des connexions axonales est à l'origine des modifications du goût [34]. Le seuil de reconnaissance des sensations de base du goût (sucré, salé, acide, amer) et des odeurs est augmenté [35, 36]. Cette augmentation, variable selon la sensation, est moins marquée pour le sucré. La perception des variations de concentration au-delà du seuil de perception est moins efficace chez la personne âgée [37, 38]. Cette diminution de capacité discriminative est plus importante pour la sensation amère que pour la sensation sucrée [39]. La diminution du goût, variable selon les individus, est encore plus importante pour les produits à saveurs multiples et complexes [40, 41]. Cela explique une partie de l'effet anorexigène des régimes hyposodés en gériatrie : les sujets suivant un régime

sans sel strict (< 2 g/j) consomment en moyenne 250 à 400 kcal de moins qu'en l'absence de restriction [42]. Ces modifications de la perception des goûts impactent le comportement alimentaire des sujets âgés, avec notamment une appétence plus marquée pour les aliments sucrés que pour les salés. Cet apport de sucres simples intervient dans un contexte de troubles de la glycorégulation liée au vieillissement augmentant le risque d'émergence d'un diabète [43]. Néanmoins, cette appétence ne se traduit pas dans les faits puisque la consommation de glucides simples tend à diminuer avec l'avancée en âge tant en valeur absolue qu'en proportion des glucides totaux [44].

Les modifications de l'odorat au cours de la vie sont plus marquées encore que pour le goût et concernent plus de trois quarts des plus de 80 ans [45]. L'augmentation du seuil de perception commence vers 20-30 ans chez l'homme et vers 40-50 ans chez la femme. Comme pour le goût, la capacité à percevoir un changement de l'intensité d'odeur, de même que la capacité à identifier l'odeur perçue (capacité discriminatoire) diminue avec l'âge [46]. Ces modifications de perception et de discrimination des odeurs ont des conséquences sur le comportement : plus l'odeur est plaisante, plus l'envie de manger est grande. Or le plaisir provoqué par les odeurs diminue avec l'âge, et ce de façon variable selon l'odeur, cette diminution étant notamment plus marquée pour les odeurs alimentaires que pour les odeurs corporelles, participant ainsi à la baisse des consommations alimentaires et à leur monotonie chez les sujets âgés. Ces modifications sensorielles étant progressives avec l'avancée en âge, elles ne sont pas perçues par le sujet et entraînent une adaptation progressive de l'assaisonnement, ou une baisse lente et imperceptible de la consommation.

## Dysrégulation de l'appétit

L'appétit est un mécanisme finement régulé à l'âge adulte, permettant à court terme de répondre aux besoins de l'organisme et à moyen terme de garantir l'homéostasie corporelle [47]. L'âge avancé s'accompagne d'une dysrégulation de l'appétit, se traduisant par une moindre capacité d'adaptation à un stress alimentaire, ce qui aboutit à une altération progressive de la composition corporelle. À l'échelle d'une journée, cela se traduit par une incapacité de compensation d'une prise alimentaire sur l'autre. Ainsi l'ajout d'un complément alimentaire hyperénergétique avant un repas se traduit par une faible diminution de la prise alimentaire chez le sujet âgé contre une réduction proportionnelle au contenu énergétique du complément chez le sujet jeune [48]. Cette absence de compensation serait la conséquence de modification du mécanisme de satiété avec le vieillissement. La satiété précoce est plus lente à apparaître, ce qui explique une consommation alimentaire augmentée lors de prises alimentaires rapprochées. De plus, la satiété dure également plus longtemps, probablement à cause du ralentissement de la vidange gastrique et donc de la digestion qui caractérise le vieillissement digestif. Cela peut provoquer chez le sujet âgé une diminution de la consommation alimentaire globale en cas de prises espacées de 2-3 heures [49].

Lors de période de suralimentation expérimentale (+1000 kcal/j pendant 21 j), les sujets en bonne santé, âgés (60 à 80 ans) comme jeunes, prennent du poids [50]. Mais leur comportement alimentaire diffère par la suite, lors du retour à une alimentation spontanée. Là où les sujets jeunes compensent en mangeant moins qu'initialement (85 à 90 % de l'apport calorique de leur alimentation habituelle avant la période de suralimentation), les sujets âgés continuent pendant plusieurs semaines à manger plus (110 à 115 %). Ainsi, si les sujets jeunes retournent à leur poids initial en moins de 2 mois, la prise de poids pendant la phase de suralimentation persiste chez le sujet âgé. De plus, le métabolisme des acides gras augmente moins chez les sujets âgés que chez les jeunes, ce qui explique en partie une plus grande part de masse grasse dans la prise de poids des sujets âgés [51]. La répétition de phase de suralimentation au cours des années pourrait expliquer l'augmentation progressive de la masse grasse observée dans la population vieillissante. Ces anomalies de la régulation de l'appétit peuvent être mises à profit pour « forcer » l'appétit des sujets âgés et lutter contre l'anorexie [52].

À l'inverse, en cas de restriction alimentaire importante (-800 kcal/j pendant 21 j), la perte de poids est comparable chez les jeunes et chez les aînés [50]. À l'arrêt de la restriction, les sujets jeunes compensent spontanément en mangeant plus (130 % de leur ration calorique d'avant restriction) et reprennent leur poids initial en 40 à 50 jours. Au contraire, les sujets âgés retournent seulement à leur niveau d'alimentation habituel (100 % de la ration d'avant restriction) et ne reprennent pas l'intégralité du poids perdu. Les changements métaboliques observés pendant la phase de sous-alimentation (diminution du métabolisme de base, de l'effet thermogénique des aliments, de la dépense énergétique totale et variation du coefficient respiratoire) sont comparables chez les sujets jeunes et âgés [53]. Ainsi, les phases, spontanées ou non, de restriction ou de suralimentation prolongées entraînent des troubles durables de l'appétit chez les sujets âgés, même en bonne santé, ceux-ci étant incapables d'adapter leur consommation alimentaire pour compenser la variation pondérale après un stress alimentaire.

Ces modifications liées à l'âge entraînent une baisse progressive de la prise alimentaire, baisse très souvent non perçue ou considérée comme normale par le sujet âgé. Ainsi dans l'étude Nationale Nutrition santé (ENNS, 2006-2007), l'apport calorique moyen passe de 2433 kcal/j chez les 30-54 ans à 2184 kcal/j chez les 55-74 ans chez l'homme et de 1732 à 1634 kcal/j chez la femme [44]. Cette baisse des apports globaux entraîne mécaniquement des carences en micronutriments, notamment chez la femme et par exemple en cas de régime restrictif [19].

## Perturbation du fonctionnement digestif et satiété

L'apport d'aliments provoque une distension gastrique, participant à la sensation de satiété et entraînant l'arrêt de la prise alimentaire. Avec l'âge, le nombre de cellules stomacales sécrétrices d'acide chlorhydrique diminue, ce qui entraîne une augmentation du pH gastrique et un ralentissement de la vidange gastrique [53]. Ce retard s'accompagne d'une moindre activité des enzymes gastriques, comme la lipase acide, et donc d'un temps de digestion plus long et d'une satiété postprandiale prolongée. Le passage duodénal des nutriments stimule la sécrétion d'hormones peptidiques par les cellules intestinales. Certaines ont un effet anorexigène comme le *peptide tyrosine-tyrosine* (PYY), le *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), ou la cholécystokinine (CCK) alors que d'autres sont orexigènes comme la ghréline. Certaines études mettent en évidence une augmentation des hormones satiétogènes (CCK et PYY) avec le vieillissement ainsi qu'une diminution de la ghréline mais les données restent rares et parfois contradictoires dans la population âgée [54]. L'augmentation dans le sang d'autres hormones, telles la leptine ou l'insuline, secondaire à l'absorption et au passage sanguin des nutriments, déclenche une autre phase de régulation de l'appétit appelée « phase tardive » [47]. L'augmentation de ces médiateurs agit au niveau hypothalamique pour diminuer la synthèse du neuropeptide Y et inhiber l'appétit. Le retard de vidange et de digestion à l'étage gastrique impacte également les phases ultérieures comme les sécrétions enzymatiques pancréatiques [55], retardant l'absorption des nutriments. Toutefois, il n'est pas observé de véritable malabsorption, même chez le sujet très âgé, en l'absence de pathologie digestive. Le retard d'absorption des nutriments impacte cependant les sécrétions hormonales, comme celle de l'insuline, entraînant une anorexie postprandiale prolongée. Le vieillissement s'accompagne donc à la fois d'un retard de la satiété précoce et d'une prolongation de la satiété retardée (Tableau 1).

## ■ Modifications métaboliques

### Métabolisme de l'eau

L'âge s'accompagne d'une perte de masse musculaire (composée de 73 % d'eau), de 10 à 15 kg entre 20 et 70 ans, ce qui entraîne mécaniquement une diminution du volume d'eau corporelle de 7 à 12 litres à poids constant [56]. De plus, l'avance en âge est associée

**Tableau 1.**  
Impact du vieillissement physiologique sur l'alimentation.

Vieillesse physiologique	Conséquences sur l'alimentation
Altérations buccodentaires Réduction du nombre d'unités fonctionnelles, réduction de la production de salive, arthrose temporomandibulaire	Exclusion alimentaire, ralentissement de la prise alimentaire
Altérations sensorielles Diminution de la sensibilité et des capacités de discrimination du goût et de l'odorat	Anorexie Déviation de l'appétence vers les aliments sucrés
Dysrégulation de l'appétit Réduction des capacités d'adaptation à un stress alimentaire, vidange gastrique ralentie, augmentation des hormones satiétogènes	Satiété postprandiale prolongée, séquelles nutritionnelles après chaque épisode aigu
Altérations métaboliques Insulinorésistance, résistance anabolique, augmentation du volume urinaire et réduction de la sensation de soif	Majoration des besoins protéiques et nécessité d'une hydratation sans soif

à une augmentation du volume urinaire, conséquence d'une diminution de la sensibilité des néphrons à l'hormone antidiurétique et donc d'une moindre réabsorption rénale d'eau [57]. Cette augmentation du volume urinaire est également nocturne, et le sujet âgé restreint spontanément ses apports en boissons afin de limiter les levures nocturnes. Ainsi, la consommation de boissons dans la population âgée est très hétérogène, variant d'un rapport de 1 à 6, mais souvent insuffisante [56]. De plus, 20 à 30 % de l'apport hydrique vient des aliments eux-mêmes : lors d'une diminution de la prise alimentaire, il existe un risque de déshydratation rapide qui elle-même peut entretenir l'anorexie via une sécheresse buccale, une hypernatrémie ou la survenue de mycose. Ce cercle vicieux de déshydratation est également favorisé par une diminution de la sensation de soif. En cas de déshydratation, les sujets âgés déshydratés sont peu enclins à boire [58, 59]. Enfin, les médicaments diurétiques, majorant les pertes hydriques, exposent les patients âgés à une déshydratation plus rapide en cas d'épisode aigu ou de canicule. Le risque de déshydratation est donc majeur chez les sujets âgés et justifie des sollicitations extérieures régulières pour compenser ces dérèglements physiologiques.

## Métabolisme des glucides

Le sujet âgé, même non diabétique, est susceptible aux épisodes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie. L'avance en âge est associée à une insulinorésistance, un retard de la sécrétion d'insuline suite à une absorption orale de glucose, et une tendance à la diminution de sa sécrétion [60]. L'absorption du glucose est d'autant plus rapide qu'il s'agit de sucres simples et consommés à jeun. Ainsi, chez le sujet âgé, la consommation d'un verre de jus de fruit est susceptible d'induire un épisode transitoire d'hyperglycémie. De plus, l'âge s'accompagne d'une diminution du transport du glucose dans les tissus qui le stockent, foie et muscle. En effet, le transporteur musculaire du glucose, le GLUT 4, insulinodépendant, est moins actif chez le sujet âgé [61], entraînant un moindre stockage sous forme de glycogène que chez l'adulte jeune. Cela se traduit par un risque accru d'hypoglycémie à la suite d'un jeûne prolongé : après une journée sans alimentation chez un patient confus aux urgences par exemple, ou le matin après 14 heures de jeûne nocturne en institution.

## Métabolisme protéique

Le vieillissement se caractérise surtout par une diminution des capacités anaboliques musculaires postprandiales alors que le catabolisme est globalement maintenu [62]. On observe ainsi une moindre réponse aux stimulations de la synthèse protéique

musculaire habituellement induites par l'activité physique ou par un repas (augmentation des concentrations en acides aminés essentiels comme la leucine ou élévation de l'insulinémie). De plus, les acides aminés provenant de la digestion des protéines sont davantage utilisés ou « séquestrés » dans le territoire splanchnique (foie et intestin) chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes et sont donc moins disponibles pour la synthèse protéique musculaire. Les besoins protéiques des personnes âgées (1,0-1,2 g/kg/j) sont ainsi supérieurs à ceux d'adultes jeunes (0,8 g/kg/j) [1]. Ces modifications fragilisent l'homéostasie du tissu musculaire et favorisent la constitution d'une sarcopénie. Cette diminution de la masse et de la force musculaire s'accompagne fréquemment d'une baisse des performances musculaires, ce qui compromet à terme l'indépendance fonctionnelle des sujets âgés [63].

## ■ Modifications liées aux pathologies

### Perturbations liées aux médicaments

Les sujets âgés sont particulièrement concernés par les maladies chroniques et un tiers des personnes de plus de 75 ans consomment plus de dix molécules en France (rapport de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [DREES] 2017 sur l'état de santé de la population en France). Cette consommation très importante de médicaments a des impacts variés sur l'alimentation. D'une part, les médicaments sont généralement pris en début de repas à l'aide d'un ou de plusieurs verres d'eau, ce qui engendre une réplétion gastrique et limite l'appétit [42]. De plus, de nombreux médicaments modifient le goût des aliments ou ont un effet anorexigène direct (comme de nombreux antibiotiques ou certains inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) ou indirect en provoquant une sécheresse buccale (comme les diurétiques ou les anticholinergiques), une constipation ou des nausées (certains *insulin receptor substrates* (IRS), morphine, etc.) [64, 65]. Enfin, s'il existe bien des médicaments ayant des effets orexigènes (corticoïdes, certains neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques, etc.), ils présentent tous des effets indésirables notables chez la personne âgée et ne peuvent être prescrits en dehors de leur indication initiale.

### Perturbations liées aux pathologies aiguës ou chroniques

De très nombreuses pathologies peuvent induire chez le sujet âgé une anorexie temporaire dont l'intensité dépend de la gravité et de la durée de sa cause. Parmi ces facteurs, l'inflammation, notamment aiguë, est connue pour diminuer fortement les prises alimentaires [66]. Sont particulièrement concernés les patients avec une protéine C réactive (CRP) supérieure à 30 mg/l, ce qui représente près de 40 % de ceux hospitalisés en services de soins aigus [67]. De plus, les pathologies chroniques telles que le diabète, l'hypertension ou l'obésité sont accompagnées de préconisations diététiques visant à limiter leur cours évolutif ou leurs complications : pauvre en sel, pauvre en glucides simples, pauvre en potassium, etc. Ces régimes restrictifs prescrits médicalement chez l'adulte d'âge moyen tendent à s'accumuler avec le vieillissement et la polyopathie et concernent près d'un tiers des sujets âgés. Les données justifiant ce type d'alimentation sont cependant rares au-delà de 65 ans et présentent une balance bénéfice/risque préoccupante [68]. Sans conseils diététiques réguliers, toute restriction s'accompagne d'une diminution de la diversité alimentaire et des apports, augmentant le risque de dénutrition et de carences spécifiques. Parallèlement, les bénéfices sur la morbidité sont le plus souvent faibles, voire inexistantes. La diminution des apports hydriques spontanés et la diminution de l'activité physique associée au ralentissement du péristaltisme chez le sujet âgé favorisent les périodes de constipations, observées chez plus de la moitié des femmes après 80 ans. Lorsque la constipation se prolonge, notamment en cas de présence de fécalome, elle peut entraîner une diminution de l'appétit [69].

Les altérations psychocognitives touchent une proportion croissante de personnes âgées après 70 ans avec des associations fréquentes entre dépression et troubles cognitifs. Elles s'accompagnent d'une modification des apports et d'une augmentation du risque de dénutrition d'origine multifactorielle [70, 71]. Dans la dépression, sont retrouvées notamment une anhédonie, une anxiété, une indécision et une perte d'intérêt pour les contacts sociaux alors que, dans les atteintes cognitives, il s'agit plutôt de perturbations gustatives, d'hyperactivité, de sauts de repas et d'inversions du rythme nyctéméral. Les sujets âgés avec atteinte cognitive ont également une alimentation moins variée [72]. Si ces éléments induisent le plus souvent une diminution des apports chez le sujet âgé, ils peuvent aussi s'associer plus rarement à une augmentation des prises alimentaires dans le cadre d'une désinhibition ou d'une hyperoralité, voire à la consommation de produits non alimentaires. Là encore, les cercles vicieux sont fréquents puisque certaines carences en vitamines (notamment groupes B, C et D) et éléments traces (sélénium, zinc, lithium, chrome) peuvent affecter l'état thymique ou cognitif [70, 73, 74]. Dans tous les cas, ces modifications du comportement alimentaire sont un signe de gravité de la maladie et s'accompagnent d'une morbidité propre liée à la dénutrition.

## Perturbations lors des hospitalisations

L'hospitalisation pour une personne âgée est un concentré de nombreux facteurs perturbateurs du comportement alimentaire : évidemment, la présence d'une maladie aiguë (diversement associée à inflammation et douleur), la iatrogénie médicamenteuse, la diminution de l'activité physique, l'isolement vis-à-vis de ses proches, la perturbation de ses rythmes de vie et une alimentation dictée par la structure. Ainsi, si l'alimentation hospitalière apporte le plus souvent une alimentation équilibrée, elle est quantitativement adaptée pour un poids standard de 70 kg, et prend rarement en compte les goûts ou les besoins spécifiques (en cas de dénutrition notamment) par manque d'expertise diététique ou nutritionnelle disponible ou du fait des contraintes des processus de fabrication et de logistique des repas. Tous ces éléments concourent à une diminution des apports lors des hospitalisations et à une dégradation rapide de l'état nutritionnel, à l'origine d'une augmentation du risque de complication (infection, chute, retard de cicatrisation, etc.) [75]. Ainsi, plus de la moitié des sujets âgés hospitalisés ont une consommation alimentaire insuffisante et certains facteurs comme la durée d'hospitalisation, la gravité de la maladie, la diminution de la mobilité ou les régimes restrictifs augmentent ce risque [67, 76]. De plus, la diminution des apports précède souvent de plusieurs jours l'hospitalisation, notamment en cas de pathologie inflammatoire [67].

## ■ Prévention des complications

### Enjeux nutritionnels

Selon la Haute Autorité de santé (HAS), la dénutrition protéinoénergétique « résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéinoénergétiques de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires ayant des conséquences fonctionnelles délétères » [77]. Chez la personne âgée, la dénutrition entraîne ou aggrave un état de fragilité ou de dépendance, favorise la survenue de complications (infections, chutes/fractures, escarres, retard de cicatrisation, etc.), aggrave le pronostic des maladies chroniques et augmente la mortalité [78]. Selon le dernier consensus du Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM), son diagnostic repose sur la combinaison d'un critère phénotypique (perte de poids ou indice de masse corporelle [IMC] inférieur à 22 chez les plus de 70 ans ou réduction de la masse musculaire) et d'un critère étiologique (réduction de l'apport alimentaire/malabsorption ou inflammation) [79]. La dénutrition concerne près de 5 % de la population âgée à domicile, au moins 20 % des personnes âgées institutionnalisées et de 30 à 60 % des patients hospitalisés [80-82]. Au-delà de la dénutrition protéinoénergétique, une large proportion des sujets âgés présente des

**Tableau 2.**

Principaux facteurs étiologiques de dénutrition.

Survenant à tout âge	Plus fréquents chez la personne âgée
Insuffisances d'organe chroniques et sévères (cardiaque, respiratoire, rénale ou hépatique)	Dépendance, perte de mobilité Perte d'autonomie
Cancers	Troubles cognitifs
Pathologies inflammatoires chroniques	Dépression, deuil
Hospitalisations répétées	Isolement social, entrée en institution
Pathologies aiguës	Troubles buccodentaires
Douleurs aiguës ou chroniques	Troubles de la déglutition
Régimes restrictifs	Polymédication
Maldigestion, malabsorption	Escarre
Alcoolisme chronique	Constipation sévère et fécalome

apports insuffisants en vitamines ou éléments traces (vitamines A, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, C, E, fer et zinc notamment) [83]. Or les carences en micronutriments sont impliquées dans le développement ou l'aggravation de nombreuses maladies liées à l'âge comme les maladies cardiovasculaires, les cancers, les maladies neurodégénératives ou le diabète [84, 85]. Les causes de dénutrition sont souvent multiples chez la personne âgée (Tableau 1). Il est donc nécessaire d'adopter une prise en charge à la fois globale (prenant en compte les facteurs médicosychosociaux volontiers intriqués) et individualisée afin d'améliorer l'efficacité des stratégies de prévention (Tableau 2).

### Moyens de prévention (Fig. 1)

La lutte contre l'isolement passe par la lutte contre l'âgisme et par une préservation du tissu social intergénérationnel [86]. De telles évolutions sont lentes et relèvent souvent de décisions politiques. En attendant ce type de changement, les interventions sociales visant à sortir les personnes âgées de leur isolement semblent efficaces mais ont fait l'objet de peu d'études [87]. Les aides à domicile assistant les courses et/ou la préparation des repas, une présence humaine au moment des repas ou les portages de repas sont des éléments de prévention adaptables aux besoins spécifiques des personnes vivant seules et concernées par la dépendance [88, 89]. La présence de tiers familiaux dans un environnement convivial permet ainsi d'augmenter la durée du repas et la prise alimentaire globale. La pratique de collations permet également de contourner le problème de la perte d'appétit. Les restaurants de proximité ou communaux peuvent parfois permettre de maintenir un lien social et de diversifier l'alimentation pour les aînés isolés.

Les connaissances diététiques de la population âgée pourraient être améliorées afin de lutter contre certaines fausses croyances alimentaires et pour donner les moyens à chacun de faire les choix les plus adaptés pour promouvoir un vieillissement réussi [89]. Les programmes pédagogiques comme le Programme National Nutrition Santé en France permettent à la fois de toucher le grand public et les professionnels de santé, vecteurs eux aussi malgré eux de fausses croyances. Ainsi, les besoins caloriques des personnes âgées souvent considérés comme plus faibles qu'à l'âge adulte sont en fait plus importants (30 kcal/kg/j contre 25 kcal/kg/j chez l'adulte) [1]. Limiter les prises de boissons sucrées ou de desserts à jeun et encourager la consommation des sucres lents à chaque repas, en particulier les céréales complètes, ont le double avantage de limiter les épisodes d'hyperglycémie et d'augmenter l'apport en fibres notamment insuffisant, ce qui permet de lutter contre la constipation [90]. L'utilisation d'exhausteurs de goût permet non seulement d'améliorer l'appétence mais aussi le statut nutritionnel des sujets âgés [91]. Il est indispensable de maintenir des apports hydriques suffisants par tout moyen (eau mais aussi tisanes, cafés, soupes, etc.) et fractionnés sur la journée, même en l'absence de soif, pour atteindre 1,5 l/j [92]. Les recommandations

En tout lieu		
Alimentation variée et couvrant les besoins 30 kcal/kg/j et 1 à 1,2 g de protéines/kg/j		
Éducation diététique et lutte contre les idées reçues		
Hydratation régulière même sans soif		
Assouplissement des régimes restrictifs		
Soins dentaires réguliers		
À domicile	À l'hôpital	En institution
Entretien du lien social	Réévaluation de l'ordonnance	Repas en communauté dans un lieu convivial
Aides humaines aux courses et à la cuisine	Enrichissement alimentaire	Lutte contre le jeûne nocturne
Présence humaine aux repas	Prise en charge rapide des pathologies	Repas appétissant et bien assaisonné
Activité physique régulière	Mobilisations régulières	

Figure 1. Moyens de prévention des complications nutritionnelles chez le sujet âgé.

européennes ont fixé un objectif global d'apport hydrique à 1,6 l/j chez la femme âgée et 2,0 l/j chez l'homme âgé, plus élevé que chez l'adulte jeune [54]. Un appareillage dentaire adapté participe à maintenir des apports protéinoénergétiques suffisants [26, 93]. De plus, des conseils diététiques permettent parfois d'améliorer la consommation de certains aliments évités en cas de troubles buccodentaires comme les fruits et légumes [94]. Un dépistage et une prise en charge précoce des troubles de la déglutition doivent aussi permettre de limiter les restrictions alimentaires [32]. De plus, l'utilisation de couverts ergonomiques peut permettre de diminuer les difficultés liées à certains déficits moteurs ou sensitifs ou aux tremblements [95]. Enfin, les repas en commun dans des salles adaptées, conviviales et décorées ont montré un impact positif à la fois sur la qualité de vie et la quantité des prises alimentaires par rapport au repas pris seul dans sa chambre [96].

L'exercice physique en résistance et des apports protéiques suffisants (1,0 à 1,2 g/kg/j) sont les axes majeurs de lutte contre les perturbations du métabolisme glucidique et protéique [63, 97]. De plus, certaines études suggèrent l'intérêt de moduler la répartition sur la journée des apports protidiés en les concentrant sur un repas, ou de favoriser certaines sources dites « protéines de haute qualité » (comme les protéines de lactosérum) pour rééquilibrer la balance entre anabolisme et catabolisme [98]. Néanmoins, de telles modifications du profil alimentaire, théorisées il y a plusieurs années, peinent à montrer des effets probants en vie réelle car elles sont difficiles à concilier sur la durée avec les habitudes culinaires ou les goûts des individus. Le bénéfice de l'activité physique dépasse le simple effet sur l'anabolisme musculaire et entraîne des effets positifs en cascade : maintien de la mobilité, majoration des contacts sociaux, amélioration de l'état thymique, augmentation de l'appétit, etc. [99]. Une prise en charge globale intégrant éducation diététique, activité physique, assistances environnementale et sociale est la plus pertinente pour augmenter les apports mais aussi pour lutter contre la fragilité [80, 100].

Dans les institutions et à l'hôpital, la prévention passe par une organisation de l'hébergement et des soins pensés pour mieux respecter les rythmes de vie : en limitant par exemple le jeûne nocturne à moins de 12 heures via un recul de l'heure du souper ou via l'ajout de collation le soir [42, 101]. Il est nécessaire de tenir compte des effets nutritionnels des prescriptions médicamenteuses afin de limiter leurs effets anorexigènes. La révision d'ordonnance, permettant une réduction du nombre de molécules prescrites, associée à la prise des médicaments en fin de repas, peut permettre une augmentation des ingesta de 11 à 39 % [42]. Cette réévaluation par le médecin traitant doit être régulière mais les séjours hospitaliers sont des occasions, trop souvent manquées, de réfléchir à la balance bénéfice/risque de chaque traitement et des régimes restrictifs. Les vaccinations sont également un moyen de prévenir les conséquences nutritionnelles lourdes de certaines infections, notamment respiratoires chez les personnes âgées [102].

La prévention de la dénutrition liée aux pathologies aiguës repose à la fois sur une prise en charge rapide de la cause mais aussi sur une prise en charge diététique afin d'augmenter la densité protéinoénergétique de l'alimentation via un enrichissement (ajout de crème, beurre, fromage rapé, poudre de protéines, etc.)

ou des compléments alimentaires oraux. La prescription de ces derniers doit être accompagnée d'une information sur les bénéfices de l'enrichissement par des personnels de santé de confiance afin d'en améliorer l'observance [103] (Fig. 1).

## ■ Conclusion

L'alimentation, quel que soit l'âge, remplit plusieurs fonctions : couvrir les besoins de l'organisme, procurer du plaisir alimentaire et maintenir convivialité et cohésion au sein d'un groupe social. Chez le sujet âgé, la régulation de l'appétit est altérée, le plaisir alimentaire est remis en cause par les altérations sensorielles et le risque d'isolement social s'accroît. Pourtant, les conséquences d'une alimentation inadaptée, pourvoyeuse de dénutrition et de carence, sont particulièrement lourdes en termes de morbidité et de mortalité chez le sujet âgé.

Chez les aînés vivant à domicile, la prévention passe par une facilitation de l'accès aux aliments, aux boissons et aux repas. Chez les sujets âgés institutionnalisés, il faut rechercher la convivialité et le plaisir d'être à table avec les autres, respecter les rythmes alimentaires et favoriser les plats appétissants avec un assaisonnement adapté. Enfin, chez tous les aînés, il est nécessaire de promouvoir une hydratation régulière, une alimentation variée et en quantité suffisante, le moins possible de régimes restrictifs. Il est donc essentiel d'agir de façon globale pour permettre une alimentation adaptée aux besoins individualisés de chaque personne âgée, enjeu central du bien vieillir.

## “ Points essentiels

- Les modifications physiologiques et métaboliques, telles que les atteintes sensorielles, les troubles buccodentaires, la perturbation de l'appétit, l'insulinorésistance, la séquestration splanchnique et la résistance anabolique, favorisent une diminution des apports et une augmentation des besoins.
- La place de la personne âgée dans la société, caractérisée par une fragilité financière, un isolement, voire une stigmatisation, accentuent encore la réduction des apports.
- Les maladies aiguës ou chroniques, les médicaments, les régimes alimentaires participent à leur tour à un véritable cercle vicieux entre dénutrition et pathologies.
- La prévention des complications nécessite une prise en charge globale fondée sur l'éducation diététique, l'enrichissement alimentaire, l'adaptation de l'environnement, les supports sociaux et la lutte contre la iatrogénie.

**Déclaration de liens d'intérêts :** l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

## ■ Références

- [1] Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2018;**38**:10-47.
- [2] Estebani F, Dastoorpoor M, Khalifehkandi ZR, Nouri A, Mostafaei D, Hosseini M, et al. The concept of successful aging: a review article. *Curr Aging Sci* 2020;**13**:4-10.
- [3] Ordovas JM, Berciano S. Personalized nutrition and healthy aging. *Nutr Rev* 2020;**78**(12 Suppl. 2):58-65.
- [4] Friedman SM. Lifestyle (medicine) and healthy aging. *Clin Geriatr Med* 2020;**36**:645-53.
- [5] Gabrovec B, Veninšek G, Samanigo LL, Carriazo AM, Antoniadou E, Jelenc M. The role of nutrition in ageing: a narrative review from the perspective of the European joint action on frailty - ADVANTAGE JA. *Eur J Intern Med* 2018;**56**:26-32.
- [6] Scholes G. Protein-energy malnutrition in older Australians: a narrative review of the prevalence, causes and consequences of malnutrition, and strategies for prevention. *Health Promot J Austr* 2021.
- [7] Bukman AJ, Rotteletap A, Lebrun M. Interpersonal determinants of eating behaviours in Dutch older adults living independently: a qualitative study. *BMC Nutr* 2020;**6**:55.
- [8] Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Ferrucci L, Mercer SW, Marengoni A, Onder G, et al. Multimorbidity and functional impairment-bidirectional interplay, synergistic effects and common pathways. *J Intern Med* 2019;**285**:255-71.
- [9] Ibrahim NI, Davies S. Aging: physical difficulties and safety in cooking tasks. *Work* 2012;**41**(Suppl. 1):5152-9.
- [10] Kamphuis CB, de Bekker-Grob EW, van Lenthe FJ. Factors affecting food choices of older adults from high and low socioeconomic groups: a discrete choice experiment. *Am J Clin Nutr* 2015;**101**:768-74.
- [11] Zarei M, Qorbani M, Djalalinia S, Sulaiman N, Subashini T, Appanah G, et al. Food insecurity and dietary intake among elderly population: a systematic review. *Int J Prev Med* 2021;**12**:8.
- [12] Luanaigh CO, Lawlor BA. Loneliness and the health of older people. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;**23**:1213-21.
- [13] Ramic E, Pranjic N, Batic-Mujanovic O, Karic E, Alibasic E, Alic A. The effect of loneliness on malnutrition in elderly population. *Med Arh* 2011;**65**:92-5.
- [14] Wu B. Social isolation and loneliness among older adults in the context of COVID-19: a global challenge. *Glob Health Res Policy* 2020;**5**:27.
- [15] Torres SJ, McCabe M, Nowson CA. Depression, nutritional risk and eating behaviour in older caregivers. *J Nutr Health Aging* 2010;**14**:442-8.
- [16] Xu X, Inglis SC, Parker D. Sex differences in dietary consumption and its association with frailty among middle-aged and older Australians: a 10-year longitudinal survey. *BMC Geriatr* 2021;**21**:217.
- [17] Parekh N, Lin Y, Chan M, Juul F, Makarem N. Longitudinal dimensions of alcohol consumption and dietary intake in the Framingham Heart Study Offspring Cohort (1971-2008). *Br J Nutr* 2021;**125**:685-94.
- [18] Strandberg AY, Trygg T, Pitkälä KH, Strandberg TE. Alcohol consumption in midlife and old age and risk of frailty: alcohol paradox in a 30-year follow-up study. *Age Ageing* 2018;**47**:248-54.
- [19] Allès B, Baudry J, Méjean C, Touvier M, Péneau S, Hercberg S, et al. Comparison of sociodemographic and nutritional characteristics between self-reported vegetarians, vegans, and meat-eaters from the NutriNet-Santé Study. *Nutrients* 2017;**9**:1023.
- [20] Davey GK, Spencer EA, Appleby PN, Allen NE, Knox KH, Key TJ. EPIC-Oxford: lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33,883 meat-eaters and 31,546 non meat-eaters in the UK. *Public Health Nutr* 2003;**6**:259-69.
- [21] Beck JD, Watkins C. Epidemiology of non-dental oral disease in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1992;**8**:461-82.
- [22] El Osta N, Hennequin M, Tubert-Jeannin S, Abboud Naaman NB, El Osta L, Geahchan N. The pertinence of oral health indicators in nutritional studies in the elderly. *Clin Nutr* 2014;**33**:316-21.
- [23] Gotfredsen K, Walls AWG. What dentition assures oral function? *Clin Oral Implants Res* 2007;**18**(Suppl. 3):34-45.
- [24] Bert E, Bodineau-Mobarak A. Importance de l'état bucco-dentaire dans l'alimentation des personnes âgées. *Gerontol Soc* 2010;**33**:73-86.
- [25] Bailey RL, Ledikwe JH, Smiciklas-Wright H, Mitchell DC, Jensen GL. Persistent oral health problems associated with comorbidity and impaired diet quality in older adults. *J Am Diet Assoc* 2004;**104**:1273-6.
- [26] Elmståhl S, Birkhed D, Christiansson U, Steen B. Intake of energy and nutrients before and after dental treatment in geriatric long-stay patients. *Gerodontology* 1988;**4**:6-12.
- [27] Yoshida M, Kikutani T, Yoshikawa M, Tsuga K, Kimura M, Akagawa Y. Correlation between dental and nutritional status in community-dwelling elderly Japanese. *Geriatr Gerontol Int* 2011;**11**:315-9.
- [28] Sheiham A, Steele J. Does the condition of the mouth and teeth affect the ability to eat certain foods, nutrient and dietary intake and nutritional status amongst older people? *Public Health Nutr* 2001;**4**:797-803.
- [29] Kikutani T, Yoshida M, Enoki H, Yamashita Y, Akifusa S, Shimazaki Y, et al. Relationship between nutrition status and dental occlusion in community-dwelling frail elderly people. *Geriatr Gerontol Int* 2013;**13**:50-4.
- [30] Azzolino D, Passarelli PC, De Angelis P, Piccirillo GB, D'Addona A, Cesari M. Poor oral health as a determinant of malnutrition and sarcopenia. *Nutrients* 2019;**11**:2898.
- [31] Bodineau A, Boutelier C, Viala P, Laze D, Desmarest M, Jonneaux L, et al. Importance de l'hygiène buccodentaire en gériatrie. *Neurol Psychiatr Geriatr* 2007;**7**:7-14.
- [32] Capet C, Delaunay O, Idrissi F, Landrin I, Kadri N. Troubles de la déglutition de la personne âgée : bien connaître les facteurs de risque pour une prise en charge précoce. *Neurol Psychiatr Geriatr* 2007;**7**:15-23.
- [33] Takeuchi K, Aida J, Ito K, Furuta M, Yamashita Y, Osaka K. Nutritional status and dysphagia risk among community-dwelling frail older adults. *J Nutr Health Aging* 2014;**18**:352-7.
- [34] Sergi G, Bano G, Pizzato S, Veronese N, Manzato E. Taste loss in the elderly: possible implications for dietary habits. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;**57**:3684-9.
- [35] Cain WS, Reid F, Stevens JC. Missing ingredients: aging and the discrimination of flavor. *J Nutr Elder* 1990;**9**:3-15.
- [36] Enns MP, Hornung DE. Comparisons of the estimates of smell, taste and overall intensity in young and elderly people. *Chem Senses* 1988;**13**:131-9.
- [37] Cowart BJ. Relationships between taste and smell across the adult life span. *Ann N Y Acad Sci* 1989;**561**:39-55.
- [38] Murphy C, Gilmore MM. Quality-specific effects of aging on the human taste system. *Percept Psychophys* 1989;**45**:121-8.
- [39] Warwick ZS, Schiffman SS. Sensory evaluations of fat-sucrose and fat-salt mixtures: relationship to age and weight status. *Physiol Behav* 1990;**48**:633-6.
- [40] Schiffman SS. Perception of taste and smell in elderly persons. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1993;**33**:17-26.
- [41] Stevens JC, Cain WS. Changes in taste and flavor in aging. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1993;**33**:27-37.
- [42] Lesourd B, Raynaud-Simon A, Mathey MF. Comment favoriser la prise alimentaire des sujets âgés. *Nutr Clin Metabol* 2001;**15**:177-88.
- [43] Paolisso G, Scheen A, Lefebvre P. Glucose handling, diabetes and ageing. *Horm Res* 1995;**43**:52-7.
- [44] Santé publique France. *Alimentation, Apports en énergie et nutriments, adultes : tableaux de distribution ENNS*. 2019. <https://www.sante-publiquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/articles/enns-etude-nationale-nutrition-sante/alimentation-apports-energie-et-nutriments-adultes-tableaux-de-distribution-enns>.
- [45] Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Sikorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. *Science* 1984;**226**:1441-3.
- [46] Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and aging: a mini-review. *Gerontology* 2015;**61**:485-90.
- [47] Coll AP, Feroqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell* 2007;**129**:251-62.
- [48] Rolls BJ, Dimeo KA, Shide DJ. Age-related impairments in the regulation of food intake. *Am J Clin Nutr* 1995;**62**:923-31.
- [49] Mathey M-FAM, Zandstra EH, de Graaf C, van Staveren WA. Social and physiological factors affecting food intake in elderly subjects: an experimental comparative study. *Food Qual Preference* 2000;**11**:397-403.
- [50] Roberts SB, Fuss P, Heyman MB, Evans WJ, Tsay R, Rasmussen H, et al. Control of food intake in older men. *JAMA* 1994;**272**:1601-6.
- [51] Roberts SB, Fuss P, Dallal GE, Atkinson A, Evans WJ, Joseph L, et al. Effects of age on energy expenditure and substrate oxidation during experimental overfeeding in healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996;**51**:B148-57.
- [52] Olin AO, Osterberg P, Hådel K, Armyr I, Jerström S, Ljungqvist O. Energy-enriched hospital food to improve energy intake in elderly patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1996;**20**:93-7.
- [53] Soenen S, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. The ageing gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;**19**:12-8.
- [54] Moss C, Dhillo WS, Frost G, Hickson M. Gastrointestinal hormones: the regulation of appetite and the anorexia of ageing. *J Hum Nutr Diet* 2012;**25**:3-15.
- [55] Nakae Y, Onouchi H, Kagaya M, Kondo T. Effects of aging and gastric lipolysis on gastric emptying of lipid in liquid meal. *J Gastroenterol* 1999;**34**:445-9.

- [56] Masot O, Miranda J, Santamaría AL, Paraiso Pueyo E, Pascual A, Botigué T. Fluid intake recommendation considering the physiological adaptations of adults over 65 years: a critical review. *Nutrients* 2020;**12**:3383.
- [57] Schoeller DA. Changes in total body water with age. *Am J Clin Nutr* 1989;**50**(5 Suppl.):1176–81 [discussion: 1231–5].
- [58] Miller M. Aging and water metabolism in health and illness. In: Seiler WO, Stähelin HB, editors. *Malnutrition in the elderly*. Heidelberg: Steinkopff; 1999. p. 31–41.
- [59] Kenney WL, Chiu P. Influence of age on thirst and fluid intake. *Med Sci Sports Exerc* 2001;**33**:1524–32.
- [60] Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab* 2005;**31**(Spec No 2), 5S27–34.
- [61] Houmard JA, Weidner MD, Dolan PL, Leggett-Frazier N, Gavigan KE, Hickey MS, et al. Skeletal muscle GLUT4 protein concentration and aging in humans. *Diabetes* 1995;**44**:555–60.
- [62] Dillon EL. Chapter 7 - Protein metabolism in the elderly: molecular and cellular aspects. In: Dardevet D, editor. *The molecular nutrition of amino acids and proteins*. Boston: Academic Press; 2016. p. 79–97.
- [63] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;**48**:16–31.
- [64] Phillips RM. Nutrition and depression in the community-based oldest-old. *Home Healthc Nurse* 2012;**30**:462–71 [quiz: 472–3].
- [65] White R. Drugs and nutrition: how side effects can influence nutritional intake. *Proc Nutr Soc* 2010;**69**:558–64.
- [66] Sieske L, Janssen G, Babel N, Westhoff TH, Wirth R, Pourhassan M. Inflammation, appetite and food intake in older hospitalized patients. *Nutrients* 2019;**11**:1986.
- [67] Pourhassan M, Böttger S, Janssen G, Sieske L, Wirth R. The association of inflammation with food intake in older hospitalized patients. *J Nutr Health Aging* 2018;**22**:589–93.
- [68] Darmon P, Kaiser MJ, Bauer JM, Sieber ML, Pichard C. Restrictive diets in the elderly: never say never again? *Clin Nutr* 2010;**29**:170–4.
- [69] Jeong E, Kim JA, Kim BS, Lee CK, Kim M, Won CW. Functional constipation and anorexia in community-dwelling older adults: Korean Frailty and Aging Cohort Study (KFACS). *Int J Environ Res Public Health* 2021;**18**:5754.
- [70] Al-Rasheed R, Alrasheedi R, Johani RA, Alrashidi H, Almairany B, Alshalawi B, et al. Malnutrition in elderly and its relation to depression. *Int J Community Med Public Health* 2018;**5**:2156–60.
- [71] Chye L, Wei K, Nyunt MSZ, Gao Q, Wee SL, Ng TP. Strong relationship between malnutrition and cognitive frailty in the Singapore Longitudinal Ageing Studies (SLAS-1 and SLAS-2). *J Prev Alzheimers Dis* 2018;**5**:142–8.
- [72] Yin Z, Fei Z, Qiu C, Brasher MS, Kraus VB, Zhao W, et al. Dietary diversity and cognitive function among elderly people: a population-based study. *J Nutr Health Aging* 2017;**21**:1089–94.
- [73] Littlejohns TJ, Kos K, Henley WE, Kuzma E, Llewellyn DJ. Vitamin D and dementia. *J Prev Alzheimers Dis* 2016;**3**:43–52.
- [74] Osimani A, Berger A, Friedman J, Porat-Katz BS, Abarbanel JM. Neuropsychology of vitamin B12 deficiency in elderly dementia patients and control subjects. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005;**18**:33–8.
- [75] Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health* 2011;**8**:514–27.
- [76] Dupertuis YM, Kossovsky MP, Kyle UG, Raguso CA, Genton L, Pichard C. Food intake in 1707 hospitalised patients: a prospective comprehensive hospital survey. *Clin Nutr* 2003;**22**:115–23.
- [77] Raynaud-Simon A, Revel-Delhom C, Hébuterne X, French Nutrition and Health Program, French Health High Authority. Clinical practice guidelines from the French Health High Authority: nutritional support strategy in protein-energy malnutrition in the elderly. *Clin Nutr* 2011;**30**:312–9.
- [78] Posthauer ME, Collins N, Dorner B, Sloan C. Nutritional strategies for frail older adults. *Adv Skin Wound Care* 2013;**26**:128–40 [quiz: 141–2].
- [79] Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;**10**:207–17.
- [80] Roberts HC, Lim SER, Cox NJ, Ibrahim K. The challenge of managing undernutrition in older people with frailty. *Nutrients* 2019;**11**:808.
- [81] Clark AB, Reijnierse EM, Lim WK, Maier AB. Prevalence of malnutrition comparing the GLIM criteria, ESPEN definition and MST malnutrition risk in geriatric rehabilitation patients: RESORT. *Clin Nutr* 2020;**39**:3504–11.
- [82] Kiesswetter E, Colombo MG, Meisinger C, Peters A, Thorand B, Holle R, et al. Malnutrition and related risk factors in older adults from different health-care settings: an ENABLE study. *Public Health Nutr* 2020;**23**:446–56.
- [83] Sebastian RS, Cleveland LE, Goldman JD, Moshfegh AJ. Older adults who use vitamin/mineral supplements differ from nonusers in nutrient intake adequacy and dietary attitudes. *J Am Diet Assoc* 2007;**107**:1322–32.
- [84] Vandewoude M, Barberger-Gateau P, Cederholm T, Mecocci P, Salvà A, Sergi G, et al. Healthy brain ageing and cognition: nutritional factors. *Eur Geriatric Med* 2016;**7**:77–85.
- [85] Montgomery SC, Streit SM, Beebe ML, Maxwell PJ. Micronutrient needs of the elderly. *Nutr Clin Pract* 2014;**29**:435–44.
- [86] Burnes D, Sheppard C, Henderson CR, Wassel M, Cope R, Barber C, et al. Interventions to reduce ageism against older adults: a systematic review and meta-analysis. *Public Health* 2019;**109**:e1–9.
- [87] Dickens AP, Richards SH, Greaves CJ, Campbell JL. Interventions targeting social isolation in older people: a systematic review. *BMC Public Health* 2011;**11**:647.
- [88] Hoffman R. Micronutrient deficiencies in the elderly – could ready meals be part of the solution? *J Nutr Sci* 2017;**6**:e2.
- [89] Kamp BJ, Wellman NS, Russell C. Position of the American Dietetic Association, American Society for Nutrition, and Society for Nutrition Education: food and nutrition programs for community-residing older adults. *J Nutr Educ Behav* 2010;**42**:72–82.
- [90] Goljebek KD, Regulaska-Ilow B. Dietary support in insulin resistance: an overview of current scientific reports. *Adv Clin Exp Med* 2019;**28**:1577–85.
- [91] Mathey MF, Siebelink E, de Graaf C, Van Staveren WA. Flavor enhancement of food improves dietary intake and nutritional status of elderly nursing home residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;**56**:M200–5.
- [92] Picetti D, Foster S, Pangle AK, Schrader A, George M, Wei JY, et al. Hydration health literacy in the elderly. *Nutr Healthy Aging* 2017;**4**:227–37.
- [93] Marshall TA, Warren JJ, Hand JS, Xie XJ, Stumbo PJ. Oral health, nutrient intake and dietary quality in the very old. *J Am Dent Assoc* 2002;**133**:1369–79.
- [94] Bradbury J, Thomason JM, Jepson NJ, Walls AW, Allen PF, Moynihan PJ. Nutrition counseling increases fruit and vegetable intake in the edentulous. *J Dent Res* 2006;**85**:463–8.
- [95] Sabari J, Stefanov DG, Chan J, Goed L, Starr J. Adapted feeding utensils for people with Parkinson's-related or essential tremor. *Am J Occup Ther* 2019;**73**, 7302205120p1–9.
- [96] McLaren-Hedwards T, D'cunha K, Elder-Robinson E, Smith C, Jennings C, Marsh A, et al. Effect of communal dining and dining room enhancement interventions on nutritional, clinical and functional outcomes of patients in acute and sub-acute hospital, rehabilitation and aged-care settings: a systematic review. *Nutr Diet* 2021.
- [97] Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cereda E, Cruz-Jentoft A, Goisser S, et al. Management of malnutrition in older patients-current approaches, evidence and open questions. *J Clin Med* 2019;**8**:974.
- [98] Arnal MA, Mosoni L, Boirie Y, Houlier ML, Morin L, Verdier E, et al. Protein pulse feeding improves protein retention in elderly women. *Am J Clin Nutr* 1999;**69**:1202–8.
- [99] Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006;**174**:801–9.
- [100] Luger E, Dorner TE, Haider S, Kapan A, Lackinger C, Schindler K. Effects of a home-based and volunteer-administered physical training, nutritional, and social support program on malnutrition and frailty in older persons: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2016;**17**, 671.e9–671.e16.
- [101] Morley JE. Anorexia of aging: physiologic and pathologic. *Am J Clin Nutr* 1997;**66**:760–73.
- [102] Burke M, Rowe T. Vaccinations in older adults. *Clin Geriatr Med* 2018;**34**:131–43.
- [103] den Uijl LC, Kremer S, Jager G, van der Stelt AJ, de Graaf C, Gibson P, et al. That's why I take my ONS. Means-end chain as a novel approach to elucidate the personally relevant factors driving ONS consumption in nutritionally frail elderly users. *Appetite* 2015;**89**:33–40.



## Résumé

Le vieillissement s'accompagne de modifications majeures de la composition corporelle, tant quantitatives que qualitatives. Le tissu adipeux s'accroît en particulier dans ses localisations ectopiques tandis que la masse musculaire diminue en quantité et en qualité (sarcopénie). Ces modifications sont associées à des modifications fonctionnelles (baisse de force musculaire et des performances physiques) et métaboliques (syndrome métabolique et inflammation) qui font le terrain de pathologies telles la dénutrition, l'obésité ou les maladies cardio-vasculaires.

Ces changements des tissus adipeux et musculaires sont très progressifs et hétérogènes entre individus, ce qui pose le problème de leur évaluation en pratique clinique au lit du malade, avant le stade de complication, afin de mettre en place une prise en charge adaptée.

Les objectifs de ce travail étaient donc d'étudier les conséquences fonctionnelles et métaboliques associés à ces changements dans des populations âgées ou obèses vieillissantes, et d'évaluer la pertinence des outils parfois innovants de détection de ces changements.

Concernant le modèle de l'obésité, nous avons montré l'importance de multiples localisations adipeuses ectopiques, notamment épigardique, viscérale abdominale et intra-musculaire (myostéatose) y compris chez des jeunes adultes. Ces localisations s'accompagnaient de multiples conséquences cardiométaboliques (insulino-résistance et stéatose hépatique, élévation du score de Framingham et graisse épigardique dans l'étude Risqoscan), inflammatoires (défaut de polarisation en Macrophage M2 anti inflammatoire dans l'étude Mephisto).

Concernant le vieillissement, nous avons montré la fréquence de la sarcopénie et de ses conséquences fonctionnelles dans l'étude Fall-A-Sleep (population admise en unité de gériatrie aiguë) et dans l'étude Cinema (résidents d'EHPAD), et l'intérêt, d'une part, de l'activité physique dans la prévention de la sarcopénie dans l'étude Chronos (population en bonne santé entre 25 et 75 ans) et, d'autre part, d'une meilleure adaptation de l'alimentation aux besoins énergétiques individuels dans l'étude Cinema.

Concernant les méthodes d'explorations, nous avons montré la faisabilité et la pertinence des outils scanographiques pour l'analyse des graisses épigardique et viscérale abdominale (étude Risqoscan), du PQCT pour la myostéatose (étude Risqoscan) et de l'échographie de cuisse ou de l'électromyogramme de surface pour la sarcopénie (Etude Chronos).

De plus, la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil, révélatrice de localisations adipeuses ectopiques cervico-tronculaires (comme dans l'étude Risqoscan) constitue un facteur pronostic défavorable (hypersensibilité à la douleur dans l'étude Douleur-Obésité, inflammation, durée de séjour et surmortalité dans l'étude Fall-A-Sleep).

En conclusion, les changements des compartiments musculaires et adipeux interviennent progressivement et de façon longtemps méconnue jusqu'à la survenue de complications. De nombreux outils de détection performants existent mais restent peu accessibles. De plus, la promotion efficace de prises en charges personnalisées, reposant notamment sur l'augmentation de l'activité physique tout au long de la vie et l'optimisation des apports protéino-énergétiques, reste une problématique non résolue.

Mots-clés : Age, vieillissement, composition corporelle, sarcopénie, graisse ectopique, myostéatose, syndrome métabolique, syndrome d'apnée du sommeil, obésité, PQCT, dépense énergétique, inflammation