



Sarcopénie : nouveau thème d'actualité en gériatrie

Rev Med Suisse 2009; 5: 2200-4

J.-P. Michel
P. O. Lang
A. J. Cruz-Jentoft

Pr Jean-Pierre Michel
Dr Pierre Olivier Lang
Département de réhabilitation
et gériatrie
Faculté de médecine et HUG
1211 Genève 14

Dr Alfonso J. Cruz-Jentoft
Service de gériatrie
Hospital Universitario Ramón y Cajal
28034 Madrid, Espagne

Sarcopenia: a new geriatric hot topic

Highly prevalent in the population older than 65 years, and leading to poor outcomes (functional decline and its related consequences), sarcopenia does not benefit yet either of a clear understanding of its patho-physiology. Its origin, its risk factors, its clinical presentation will be detailed. The diagnosis of sarcopenia imposes a clear identification of the risk factors, a specific muscular assessment, a pragmatic clinical approach. The treatment is based on nutritional supplements and/or drugs which to be active need to be associated to physical exercises of moderate intensity. Geriatricians are expecting new therapy to delay the consequences of sarcopenia, e.g. frailty and inability in daily living.

Hautement prévalente chez les personnes âgées de plus de 65 ans et conduisant à des graves altérations fonctionnelles avec l'avancée en âge, la sarcopénie n'est pas encore parfaitement comprise sur le plan physiopathologique. Les origines du terme, l'historique de la succession des définitions proposées et les causes de cette condition médicale sont détaillés de même que l'éventail des conséquences de la sarcopénie, couvrant la fragilité, les incapacités physiques et la mort. La reconnaissance de la sarcopénie nécessite d'identifier les facteurs de risque, d'implémenter une approche clinique pragmatique et d'envisager une adaptation nutritionnelle ou un traitement médicamenteux qui n'agiront que si des exercices physiques modérés leur sont associés.

INTRODUCTION

Le corps humain contient 600 muscles squelettiques majoritairement dévolus à la motricité des membres inférieurs. Ils constituent à eux seuls 45 à 55% de la masse corporelle et représentent 50% de l'ensemble des protéines corporelles.¹ Les muscles ont des rôles essentiels: a) fonctionnel, ils génèrent de la force; b) dynamique, ils produisent de la chaleur et de l'énergie pour maintenir la température corporelle; c) stockage des acides aminés, des lipides et des hydrates de carbone;

d) métabolique, ils contribuent au maintien du métabolisme de base et e) endocrinien, ils participent à la régulation glycémique.² Avec l'avancée en âge, la masse musculaire se réduit et les fonctions musculaires s'altèrent. Les conséquences sont cliniques et fonctionnelles induisant une dégradation de la qualité de vie des aînés et augmentant la consommation des ressources de santé.³

En 1989, lors d'un symposium de recherche à Albuquerque, consacré aux relations entre la santé, la nutrition et les maladies liées à l'âge, IH Rosenberg affirmait qu'il n'y avait pas «déclin structurel et fonctionnel plus dramatique que celui de la masse maigre et donc de la masse musculaire squelettique au cours des décennies de vie». Il a proposé de dénommer cette condition «sarcopénie» à partir des termes grecs «sarx» la chair et «penia» la perte.⁴ Les questions soulevées à cette époque restent encore d'une brûlante actualité: 1) la sarcopénie fait-elle partie du vieillissement physiologique ou est-elle un processus normatif lié à l'âge? 2) quand la sarcopénie devient-elle une maladie? et 3) est-il possible d'influencer ce processus et d'éviter ses complications fonctionnelles? Et, si oui, par quel(s) moyen(s)?

Toutes ces interrogations ont servi de base de réflexion pour la rédaction de cet article car, si certains progrès ont été faits dans le domaine de la sarcopénie, beaucoup d'efforts restent encore à faire.

ÉVOLUTION DES DÉFINITIONS DE LA SARCOPIÉNIE

La définition initiale proposée par IH Rosenberg (1989), simple et univoque, reste toujours valable,⁴ même si elle a quelque peu été complétée par le même



auteur dans les années qui ont suivi: «perte involontaire de la masse musculaire survenant avec l'avancée en âge». ⁵ La définition du concept a été par la suite enrichie au gré des découvertes scientifiques dans le domaine: 1) la perte de la masse musculaire a été associée à la diminution de la force musculaire et de la qualité fonctionnelle du muscle; ^{6,7} 2) l'atrophie musculaire a été reliée à la diminution de la synthèse protéique qui affecterait principalement les fibres musculaires de type II (les plus rapides à répondre à un quelconque stimulus); ⁸ 3) les conséquences de la sarcopénie étaient le déclin fonctionnel, les troubles de la mobilité, puis les incapacités dans la vie quotidienne précédant la perte d'indépendance et même la mort; ⁹ enfin plus récemment 4) il a été affirmé que la sarcopénie était un processus d'origine multifactorielle favorisé par une vie sédentaire et une nutrition non adéquate. ¹⁰ Cependant, jusqu'à aujourd'hui, la sarcopénie, qui est considérée comme «davantage qu'un signe vital» en gériatrie, ¹¹ ne bénéficie toujours pas d'une définition consensuelle et opérationnelle.

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA SARCOPÉNIE

En dépit d'importantes variations individuelles, ¹² le pic de masse musculaire est atteint vers l'âge de 30 ans. Il décroît ensuite approximativement de 3 à 8% par décennie avec une vitesse de déclin accélérée après l'âge de 60 ans. La prévalence de la sarcopénie est de l'ordre de 30% dans la population des plus de 65 ans et atteindrait 50% au-delà de 80 ans. ^{13,14} La sarcopénie est plus fréquente et plus sévère chez la femme et cela à tous les âges de la vie. ¹³ La sarcopénie n'est pas l'exclusivité des personnes de poids normal ou bas, elle touche aussi les sujets obèses posant de multiples problèmes diagnostiques (syndrome d'obésité-sarcopénie) et est alors associée à un pronostic plus sévère. ¹⁵⁻¹⁷

FACTEURS DE RISQUE DE LA SARCOPÉNIE

Les facteurs de risque de ce syndrome si fréquent sont maintenant fort bien identifiés:

- les facteurs constitutionnels incluent le sexe féminin, un faible poids de naissance ¹⁸ ainsi qu'une certaine susceptibilité génétique. Ils ont été bien démontrés chez le *C. elegans*, ¹⁹ mais restent à démontrer chez l'humain.
- Les habitudes de vie délétères: malnutrition, pauvre apport protéique, ^{20,10} abus d'alcool, tabagisme et surtout sédentarité, ¹⁴ sont bien reconnues.
- Les conditions défavorables de vie: jeûne ou alitement prolongés, ²¹ immobilité, ²² vie en apesanteur, ^{23,24} sont aussi à hautement considérer.
- Le processus du vieillissement intervient aussi sur le système musculo-squelettique en: 1) modifiant le métabolisme protéique – une inversion du rapport catabolisme/anabolisme protéique au profit du catabolisme; ²⁵ 2) facilitant l'apoptose des cellules musculaires et altérant le bon fonctionnement mitochondrial; ²⁶⁻²⁸ 3) réduisant les stimulations nerveuses du fait de la perte de motoneurons alpha et de la disjonction des plaques neuromusculaires ^{29,30}; 4) augmentant directement ou indirectement une inflam-

mation chronique, mais modérée; ^{31,32} 5) réduisant le flux vasculaire périphérique et 6) dérégulant la production hormonale: baisse de la sécrétion de l'hormone de croissance, de l'IGF1, de la testostérone, des œstrogènes, de la DHEA et de la 1,25 dihydroxy-vitamine D, une augmentation de la résistance à l'insuline et une tendance à l'hyperthyroïdie. ^{33,34}

- Enfin, beaucoup de pathologies dont l'incidence augmente avec l'âge interfèrent avec le métabolisme protéique et ainsi influent sur la masse musculaire squelettique: les troubles cognitifs, ³⁵ la dépression, ³⁶ le diabète sucré, les insuffisances cardiaque, hépatique, rénale et/ou respiratoire. ^{37,38}
- Les relations entre sarcopénie et maladies cancéreuses ou maladies inflammatoires chroniques posent l'immense problème de la différenciation entre sarcopénie et cachexie (voir plus bas).
- Il faut ajouter à cette longue liste les médicaments favorisant le catabolisme protéique avec en tête de liste les corticostéroïdes.

LES ENTITÉS VOISINES DE LA SARCOPÉNIE SONT IMPORTANTES À DIFFÉRENCIER

Chez la personne âgée, les pertes de poids volontaires, bien que rares, sont consécutives à une restriction alimentaire ou à une intense augmentation de l'activité physique. Les pertes involontaires sont par contre beaucoup plus fréquentes et induites par des causes qu'il est primordial de savoir identifier et différencier:

- la *malnutrition protéino-calorique* et les carences alimentaires associées sont fréquentes, surtout en institutions gériatriques. Elle est essentiellement liée à une alimentation globalement insuffisante ou alors à une carence spécifique en protéines. Elle entraîne une réduction de la masse maigre mais aussi de la masse grasse. ^{39,40}
- La *cachexie* est consécutive à un état pathologique débilisant sévère et prolongé tel qu'un cancer ou une immunodéficience. Elle correspond à un syndrome complexe comportant à la fois une anorexie, un apport alimentaire insuffisant, une faiblesse globale, une perte de poids supérieure à 10% due à un important hypermétabolisme et des signes inflammatoires systémiques importants (CRP > 10 mg/l). ⁴¹ Dans les cas de cachexie, la perte de poids importante est liée à une réduction tant de la masse maigre que de la masse grasse s'associant de plus à une anémie et une hypoalbuminémie. ⁷
- La *sarcopénie*, quant à elle, se distingue des deux conditions susnommées par une perte de poids inconstante. En effet, dans la sarcopénie, la diminution de la masse maigre est le plus souvent compensée par une augmentation de la masse grasse. Par ailleurs, elle n'est classiquement pas accompagnée de syndrome inflammatoire patent, d'anémie et/ou d'hypoalbuminémie. ⁷

CONSÉQUENCES DE LA SARCOPÉNIE

La sarcopénie a été associée à une augmentation du risque de chutes, une plus grande vulnérabilité aux traumatismes, un déclin fonctionnel accéléré conduisant à la dépendance et à la mort. ^{42,43} Ces conséquences seraient



encore plus marquées chez les diabétiques de type II, les obèses, les insuffisants cardiaques ou présentant une ostéoporose.¹¹

Les relations entre sarcopénie (mesurée par bio-impédancemétrie) et incapacités fonctionnelles (auto-évaluées) ont bien été démontrées par Jansen et coll.⁴³ Durant huit années, les auteurs ont suivi 5063 participants non institutionnalisés inclus de l'étude «Cardio-vascular health survey». Pour les degrés les plus sévères de sarcopénie, le risque de développer une dépendance fonctionnelle chez les plus de 65 ans est multiplié par deux chez les hommes et par trois chez les femmes.⁴³ Cet état de dépendance physique a été associé à une dégradation de la qualité de vie, une augmentation des entrées en institution gériatrique et de la consommation des ressources de santé.³

NOUVELLES APPROCHES DIAGNOSTIQUES DE LA SARCOPÉNIE

L'augmentation de la fréquence de la sarcopénie avec l'avancée en âge, ses causes potentiellement réversibles et ses dramatiques conséquences expliquent pourquoi l'attention se porte de plus en plus sur les méthodes de dépistage et de diagnostic.

En pratique clinique, un inventaire minutieux des possibles facteurs de risque apparaît essentiel : âge et qualité du vieillissement, conditions et styles de vie (en particulier alimentation et activité physique) et existence de maladies associées. La suspicion clinique devient grande quand le malade se plaint de faiblesse musculaire, de fatigue ou de mauvaise tolérance à l'effort. La suspicion est encore renforcée lorsqu'il coexiste une diminution de la vitesse de marche, une mobilité altérée ou déjà des difficultés à réaliser certains actes de la vie quotidienne. Devant ces éléments, le diagnostic de sarcopénie doit émerger. Des tests simples pourront alors être réalisés afin d'accroître la présomption diagnostique. Les deux principaux actuellement proposés, et réalisables en cabinet de consultation sont : 1) la mesure de la vitesse de marche sur une distance de quatre mètres ; normalement cette vitesse doit être supérieure à 0,8 m/sec et 2) l'impossibilité de se lever d'une chaise, cinq fois de suite, sans l'aide des bras.

Si la suspicion clinique est forte, la réalisation d'une bio-impédancemétrie permettra d'évaluer le ratio masse maigre/masse grasse et de poser un diagnostic avec une forte probabilité : 1) la diminution du ratio avec baisse de la masse maigre avec une masse grasse normale ou élevée sera en faveur d'une sarcopénie et 2) un rapport normal par baisse concomitante des masses maigre et grasse évoquera davantage une cachexie d'autant plus qu'il existera des signes biologiques d'inflammation marquée associée ou non à une maladie débilante sévère.

Afin d'aller plus avant encore dans la précision du diagnostic, une densitométrie ou une imagerie à résonance magnétique des muscles de la cuisse peuvent être réalisées. Ces techniques ne sont cependant actuellement pas disponibles en pratique courante et sont uniquement utilisées en recherche. Il reste cependant encore des doutes concernant le meilleur examen paraclinique à réaliser afin d'affirmer le diagnostic de sarcopénie. Faut-il se contenter

d'apprécier la masse musculaire ou bien ne faudrait-il pas également considérer la force musculaire (force d'extension de la jambe) et/ou les capacités fonctionnelles dans la réalisation des activités de la vie quotidienne ? La question est encore ouverte aujourd'hui. Cependant, des réponses pourraient arriver rapidement en raison du développement de nouveaux produits destinés à la prévention et au traitement de la sarcopénie dont il va bien falloir étudier l'efficacité.

EST-IL POSSIBLE DE PRÉVENIR LA SARCOPÉNIE ?

Comme cela a été précisé auparavant, la masse musculaire optimale est atteinte vers l'âge de 30 ans. Plus ce pic de masse musculaire est élevé plus la vitesse de son déclin pendant les décennies suivantes de vie dépend de la poursuite ou non des exercices physiques d'intensité modérée. Cependant, il faut savoir que la sarcopénie n'épargne pas les grands sportifs âgés, car le processus du vieillissement n'est pas le seul en cause dans la survenue de la sarcopénie. Le sexe, des facteurs génétiques, les conditions et le style de vie interviennent également au même titre que de nombreuses maladies et traitements.

Ce qu'il est cependant important de comprendre, c'est que les muscles sont composés à la fois : 1) de cellules musculaires post-mitotiques peu ou pas renouvelables et 2) de cellules dites satellites, appelées cellules « progénitrices du muscle squelettique de l'adulte » dont la capacité d'hypertrophie est grande en cas de traumatisme, de stress mais aussi au cours des exercices physiques.^{44,45} Cette capacité des cellules satellites explique pourquoi, il est possible à tous les âges de la vie d'hypertrophier (ou d'augmenter – moins péjoratif à mon avis) sa masse musculaire par la pratique d'un exercice physique contre résistance.

APPROCHES THÉRAPEUTIQUES À VENIR

La récente visite du site internet www.ClinicalTrials.gov qui inventorie toutes les études cliniques randomisées atteste qu'il y a actuellement 40 essais répertoriés dont seuls 18 sont terminés. A part trois études essentiellement observationnelles, les autres concernent des approches thérapeutiques différentes (n = nombre d'essais) :

- exercices physiques (n = 3).
- Electrothérapie ou stimulation mécanique (n = 2).
- Suppléments diététiques à base d'acides aminés ou autres (n = 15).
- Traitements hormonaux substitutifs ou agonistes hormonaux (n = 17).

Les premiers résultats font état qu'aucune approche n'apparaît être supérieure à une autre et surtout qu'aucune approche, qu'elle soit nutritionnelle ou médicamenteuse, ne semble efficace si elle n'est pas associée à des exercices physiques de moyenne intensité.

CONCLUSION

Le concept de sarcopénie s'affirme et se précise de plus en plus au point de pouvoir être considéré comme un syndrome gériatrique à part entière. Les chutes (avec ou sans



lésions traumatiques), le déclin immunitaire, la perte d'autonomie fonctionnelle, l'entrée dans la dépendance, l'institutionnalisation et même la mort sont quelques-unes de ces complications. Ce « syndrome gériatrique » majeur pourrait rendre compte à lui seul des symptômes, signes cliniques et conséquences du processus de fragilité.⁴⁶

L'identification d'une perte de masse et de force musculaire squelettique apparaît primordiale au vu du regard

de la possibilité d'approches préventives nutritionnelles et physiques. L'énergie et les investissements faits pour trouver le supplément diététique et/ou le traitement médicamenteux contribuant à réduire la sarcopénie font espérer une solution à court terme. La seule vraie question aujourd'hui est de savoir si les exercices physiques seront toujours nécessaires pour que ces moyens soient actifs, ce qui semble pour l'instant toujours le cas. ■

Bibliographie

- 1 Frontera W, Lexell J. Assessment of human muscle function. In: De Lisa J, Gans BM et Walsh NE, ed. *Physical Medicine and Rehabilitation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;139-54.
- 2 Wilmore JH, Costill DC. *Physiology of exercises*. Champaign, Illinois: Human Kinetics, 1999.
- 3 Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:80-5.
- 4 Rosenberg I. Summary comments. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1231-3.
- 5 Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127:990S-1.
- 6 Schwartz RS. Sarcopenia and physical performance in old age: Introduction. *Muscle Nerve* 1997;5(Suppl):S10-2.
- 7 Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 2001;137:231-43.
- 8 Greenlund LJ, Nair KS. Sarcopenia – consequences, mechanisms, and potential therapies. *Mech Ageing Dev* 2003;124:287-99.
- 9 Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:1059-64.
- 10 Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, Volpi E, Wolfe RR. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1562S-6.
- 11 Bortz WM II. A conceptual framework of frailty: A review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M283-8.
- 12 Holloszy JO. The biology of aging. *Mayo Clin Proc* 2000;75(Suppl):S3-8;discussion S-9.
- 13 * Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-63.
- 14 Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M772-7.
- 15 Pahor M, Kritchevsky S. Research hypotheses on muscle wasting, aging, loss of function and disability. *J Nutr Health Aging* 1998;2:97-100.
- 16 Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, et al. Sarcopenia: Its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 2008;12:433-50.
- 17 Cesari M, Pahor M, Lauretani F, et al. Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:377-84.
- 18 Sayer AA, Syddall HE, Martin HJ, et al. Falls, sarcopenia, and growth in early life: Findings from the Hertfordshire cohort study. *Am J Epidemiol* 2006;164:665-71.
- 19 Herndon LA, Schmeissner PJ, Dudaronek JM, et al. Stochastic and genetic factors influence tissue-specific decline in ageing *C. elegans*. *Nature* 2002;419:808-14.
- 20 * Dreyer HC, Volpi E. Role of protein and amino acids in the pathophysiology and treatment of sarcopenia. *J Am Coll Nutr* 2005;24:140S-5.
- 21 Kortebein P, Symons TB, Ferrando A, et al. Functional impact of 10 days of bed rest in healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:1076-81.
- 22 Zhang P, Chen X, Fan M. Signaling mechanisms involved in disuse muscle atrophy. *Med Hypotheses* 2007;69:310-21.
- 23 di Prampero PE, Narici MV. Muscles in microgravity: From fibres to human motion. *J Biomech* 2003;36:403-12.
- 24 LeBlanc AD, Spector ER, Evans HJ, Sibonga JD. Skeletal responses to space flight and the bed rest analog: A review. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7:33-47.
- 25 Roubenoff R. The pathophysiology of wasting in the elderly. *J Nutr* 1999;129:256S-9.
- 26 Combaret L, Dardevet D, Bechet D, et al. Skeletal muscle proteolysis in aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:37-41.
- 27 Gautel M. The sarcomere and the nucleus: Functional links to hypertrophy, atrophy and sarcopenia. *Adv Exp Med Biol* 2008;642:176-91.
- 28 Huang JH, Hood DA. Age-associated mitochondrial dysfunction in skeletal muscle: Contributing factors and suggestions for long-term interventions. *IUBMB Life* 2009;61:201-14.
- 29 Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve* 2002;25:17-25.
- 30 Ventadour S, Attaix D. Mechanisms of skeletal muscle atrophy. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:631-5.
- 31 Jensen GL, Roubenoff R. Introduction: Nutrition and inflammation. Research makes the connection – Intersociety research workshop. Chicago: February 8-9, 2008. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;32:625.
- 32 Roubenoff R. Catabolism of aging: Is it an inflammatory process? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:295-9.
- 33 Cappola AR, Bandeen-Roche K, Wand GS, Volpato S, Fried LP. Association of IGF-I levels with muscle strength and mobility in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4139-46.
- 34 Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, et al. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. *Thyroid* 2006;16:375-80.
- 35 Auyeung TW, Kwok T, Lee J, et al. Functional decline in cognitive impairment – the relationship between physical and cognitive function. *Neuroepidemiology* 2008;31:167-73.
- 36 Lenze EJ, Schulz R, Martire LM, et al. The course of functional decline in older people with persistently elevated depressive symptoms: Longitudinal findings from the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:569-75.
- 37 Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood* 2005;105:2294-9.
- 38 Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med* 2002;162:2269-76.
- 39 Keller HH. Malnutrition in institutionalized elderly: How and why? *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1212-8.
- 40 * Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: Examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr* 2007;26:389-99.
- 41 Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: Effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345-50.
- 42 Rantanen T. Muscle strength, disability and mortality. *Scand J Med Sci Sports* 2003;13:3-8.
- 43 * Janssen I. Influence of sarcopenia on the development of physical disability: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:56-62.
- 44 Gros J, Manceau M, Thome V, Marcelle C. A common somitic origin for embryonic muscle progenitors and satellite cells. *Nature* 2005;435:954-8.
- 45 Relaix F, Rocancourt D, Mansouri A, Buckingham M. A Pax3/Pax7-dependent population of skeletal muscle progenitor cells. *Nature* 2005;435:948-53.
- 46 Lang PO, Michel JP, Zekry D. Frailty syndrome: A transitional state in a dynamic process. *Gerontology* 2009;55:539-49.

* à lire

** à lire absolument