

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022/2023

N° : 11

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Médecine Générale

PAR

Nom et prénoms : AIT GHEZALA Paul, Belaïd

Date et lieu de naissance : 5 avril 1990 à Strasbourg

ÉTUDE DE LA CORRÉLATION ENTRE CARENCE EN FOLATES
ET ISOLEMENT SOCIAL CHEZ LA PERSONNE AGÉE

Président de thèse : Monsieur le Professeur Thomas VOGEL

Directeur de thèse : Madame le Docteur Catherine JEHL

- **Président de l'Université**
 - **Doyen de la Faculté**
 - **Premier Vice-Doyen de la Faculté**
 - **Doyens honoraires :** (2003-2008)
(2009-2014)
(2015-2018)
(2019-2021)
 - **Chargé de mission auprès du Doyen**
 - **Responsable Administratif**
- M. DEMEKEN Michel
 - M. SIMLA Jean
 - M. DENELLE Philippe
 - M. WARTZ Jean-Marie
 - M. VINCENDON Guy
 - M. GERLINGER Pierre
 - M. LIGES Bertrand
 - M. VICENTE Gilbert
 - M. STENHAMM Geoffrey



HORTAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général (M. GUY MCHAÏ)

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaîné "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2001)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHAM Shomak Immunologie biologique
COLLUS Hélène Génétique clinique

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	Cl.	Services hospitaliers au sein de / localisation	Section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRP CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'hospitalisation des urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIT Charif	NRP CS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	MD CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Embryologie, Diabétologie (NAMED) - Service de médecine interne, Diabète et Maladies métaboliques/IC	55.01 Option : Médecine interne
BARBERA Mathieu	NRP NCS	- Pôle Tête et Cou-CETJ - Service de Neurologie (hôpital de Hautepierre)	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Nora Clotilde	NRP CS	- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre - Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTON Delphine	NRP	- Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICMS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
AIRAUD Laurent	NRP NCS	- Pôle RHÉUM - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
SACHLLES Philippe	RPO CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
SARAZH Shomak	NRP CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'hématologie et d'immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
SAUMERT Thomas	NRP CS	- Pôle Hépatogastro-Intestinal de l'Hôpital Civil - Institut de recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques/IC	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie Option : hépatologie
Mme SEAU-FALLER Michèle	NRP NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJOUR Rémy	NRP CS	- Pôle d'Imagerie - OMI / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BECHER François	NRP NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNARD Fabrice	NRP CS	- Pôle de psychiatrie, santé mentale et addictologie - Service de psychiatrie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'adultes
BERTSCHY Gilles	RPO CS	- Pôle de psychiatrie et de santé mentale - Service de psychiatrie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BERRY Guillaume	NRP NCS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuro-radiologie-Imagerie Ostéo-articulaire-Médicaments	43.03 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPO CS	- Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences Médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRP NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRP NCS	- Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Maxillo-faciale, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONHEMANS Laurent	NRP NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalité 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONCHET François	NRP CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre Inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOUDIER Tristan	NRP NCS	- Pôle de Spécialités Médicales-Ophthalmologie / OMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers au Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIE Patrice	NRPB CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité (du Samedi) / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRISANO Cécile	NRPB NCS	- Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.03 Chirurgie générale
BRUMY-RODER Catherine	NRPB CS	- Pôle de l'appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-Faciale / HP	50.04 Optien : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CALLARD-DILMANN Sylvie	NRPB NCS	- Pôle de spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-biases et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPB NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.03 Réanimation
CHARPE Isidre	NRPB CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale - NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Optien : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPB NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie II / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLIER Anne	NRPB NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARRIER Anne	NRPB NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHEBARD-REU Marie-Pierre	NRPB CS	- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPB CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie Traumatologie du Membre Supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPB NCS	- Pôle d'Anesthésie / Interventions chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPB NCS	- Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
COBBER Bernard	NRPB CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAY Priscille	NRPB CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPB CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	NRPB CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DEBUELLE Philippe	NRPB NCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTHAM Hélène	NRPB CS	- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
ELINGER Mathieu	NRPB NCS	- Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme ENTZ-MERLE Natacha	NRPB NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie II / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sylvie	NRPB CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS-Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAR-ROEMER Samira	NRPB CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Biologie / ICM-HUJ et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FATOT François	NRPB NCS	- Pôle de Pathologie Digestives, Hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emanuel	NRPB NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FIZENBOK Luc-Mathieu	NRPB NCS	- Pôle d'Hémo-hématologie - Service d'Hématologie / ICMS	47.01 Hématologie ; transfusion Option : Hématologie
GALLIE Benoît	NCS	- IRU - Institut Hospitalo-universitaire - Hôpital Civil	43.03 Radiologie et Imagerie médicale
GANGU Afonso	NRPB CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie à Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
GARNON Juliette	NRPB NCS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie à Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
GAUCIER David	NRPB NCS	- Pôle des spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard	NRPB CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GERRO Yannick	NRPB NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Optien : chirurgie vasculaire
GAZDAR Philippe	NRPB CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BOUCHOT Bernard	NRPB CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MAREU) - Service de Médecine Interne et de Nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria	NRPB CS	- Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTEBERG Jacques-Eric	NRPB CS	- Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (NRMED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	10.01 Rhumatologie
HAMEDOUCHE Thierry	NRPB CS	- Pôle de Spécialités médicales – Ophtalmologie / GMD - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	12.03 Néphrologie
HANSMANN Yves	RPG NCS	- Pôle de spécialités médicales – Ophtalmologie / GMD - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / NHC	43.03 Ophtal / Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPB NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine intensive-réanimation
HROCK Edouard	NRPB NCS	- Pôle Tête et Cou - CEYS - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMBERALE Alessia	NRPB NCS	- Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICMS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HUBERT Marie-Eve	RPO CS	- Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JOLIVAC Benoît	NRPB CS	- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PDM HGS et Faculté	45.01 Ophtal / Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDREUX Nathalie	NRPB CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (NRMED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	14.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESU-MOELL Laurence	NRPB NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	11.03 Cardiologie
SALTERRACI Georges	RPO CS	- Pôle de Gériatrie - Service de Médecine interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation – Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	13.01 Ophtal / gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Lauricne	NRPB NCS	- Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (NRMED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Adiposité/ M&C R / HC	14.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Sylvain	NRPB NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	11.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRPB NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	11.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGARDY Anne-Sophie	NRPB CS	- Pôle de Spécialités médicales – Ophtalmologie / GMD - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option-clinique)
KREHER Stéphanie	NRPB CS	- Pôle d'imagerie - Service Imagerie II – Neuro-radiologie orthopédique – Médecine / NF	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPB CS	- Pôle médico-chirurgical de Néphrologie - Service de Néphrologie et Réanimation néonatale (Néphrologie néon.)	14.01 Néphrologie
KURTZ Man-Emmanuel	RPO NCS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Hématologie / ICMS	47.02 Ophtal - Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPB CS	- Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	48.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (option : Addictologie)
LAWG Hervé	NRPB NCS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGE Vincent	RPO CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	14.03 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPB NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	11.04 Ophtal / Chirurgie vasculaire
LE MINCH Jean-Marie	NRPB NCS	- Pôle d'imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Orthopédique et Interventionnelle/ND	42.01 Anatomie
LESTINGES Jean-Marc	RPG CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.05 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSBERG Sam	NRPB NCS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVEMEAUX Philippe	RPO NCS	- Pôle de Traumatologie-Orthopédie - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	10.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPB NCS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Onco-hématologie / ICMS	47.02 Cancérologie ; radiothérapie Ophtal / Cancérologie
MARK Renaud	NRPB NCS	- Pôle de Biologie - Département Génétique fonctionnelle et cancer / IGSMC	14.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option Biologique)
MARTIN Thierry	NRPB NCS	- Pôle de Spécialités médicales – Ophtalmologie / GMD - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option-clinique)
Mme MACCAUX Céline	NRPB NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	11.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHIEUX Corine	NRPB CS	- Pôle de Gynécologie-obstétricale - Unité de Gynécologie / ICMS	14.03 Gynécologie-obstétricale ; Gynécologie Médicale
MAUNTEUX Laurent	NRPB CS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique – Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Ophtal-Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	11.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.03 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUS - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / HEC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRP6 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HEC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRP6 NCS	• Pôle de santé publique et santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	48.04 Statistiques, informatique médicale et technologies de communication (option biologique)
MEDANI Farhat	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolion - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Réanimation
MINACCIO Laurent	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacologie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire - EA7286 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	11.02 Cardiologie
MOULIN Bruno	NRP6 CS	• Pôle de spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / HEC	52.03 Néphrologie
MUTTON Didier	RPR NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Hépatique et Digestive / HEC	52.02 Chirurgie digestive
NAMES IDIE Jacques	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICMS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICMS	47.02 Cancérologie ; radiothérapie option radiothérapie biologique
NOEL Eric	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUS - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - H1	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Imagerie vasculaire et cardio-vasculaire / HEC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
OLSHANSKI Patrick	RPR CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	11.03 Cardiologie
OMI OLLAND Anne	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	11.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
OMI PALLARD Catherine	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie II / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
OSACCIA Thierry	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUS - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgence
Mme PERBETTA Sylvie	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Hépatique et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRP6 CS	• Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Hépatique et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PETIT Thierry	COJ	• ICMS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIROT Xavier	NRP6 NCS	• ICMS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTEBIER Julien	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUS - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Dialysologie (NEM6) - Service de Médecine Interne et Nutrition / Hôpital de Hautepierre	44.04 Nutrition
PROUET François	NRP6 CS	• Pôle tête et cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Dr RAUL Jean-Sébastien	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Corrélation d'urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté en HEC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REAUDE Jean-Marie	NRP6 NCS	• Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'hépatogastro-entérologie et d'assistance nutritionnelle / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Dr RICO Roméo	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / ISMPC	44.01 Biocellule et Biologie moléculaire
ROHR Serge	NRP6 CS	• Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAN Benoît	NRP6 NCS	• Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSENEU-BERNAUD Sylvie	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Imagerie vasculaire et cardio-vasculaire / HEC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt. clinique)
SAMARES Nicolas	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPE NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / IMAO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	15.02 Ophtalmologie
SALLAM/ K'BE -MOÏSE	NRPE NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au Travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil - Diagnostics et Informatique / Faculté de Médecine / HC	46.26 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option Biologique)
SAUBINY Christian	RPD CS	- Pôle d'Orlogie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHAFF Claude	NRPE CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / IMAO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	15.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Carole	NRPE NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (Option Biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPE CS	- Pôle Urgences - Examens médicaux / Centre antipolion - Service de Médecine médicale / Hôpital de Hautepierre	49.02 Aberration
Mme SCHÖDER Carmen	NRPE CS	- Pôle de Psychiatrie et de Santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Psychiatrie / Adolécologie
SCHULTZ Philippe	NRPE NCS	- Pôle Tête et Cou - CETO - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SEBASTY Lawrence	NRPE CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'hépto-gastro-entérologie et d'assistance nutritionnelle	52.01 Gastro-entérologie / Hépatologie / Adolécologie Option : Hépatologie
SEREA Jean	NRPE NCS	- Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MREED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.00 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPE CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiaque vasculaire - Service des Maladies vasculaires et Pharmacologie (Clinique/MRC)	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme STRANDART Christine	NRPE CS	- Pôle Tête et Cou - CETO - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VELLON Francis	NRPE CS	- Pôle d'imagerie - Service d'imagerie : - imagerie vasculaire, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPE NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au Travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil - Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique / HC / Faculté	65.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option Biologique)
VETTER Denis	NRPE NCS	- Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MREED) - Service de Médecine interne, diabète et maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIGALHET Pierre	NRPE CS	- Pôle de Psychiatrie et de Santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liens et de psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
WILLE Stéphane	NRPE NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Dermatologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option Biologique)
VOGEL Thoma	NRPE CS	- Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	61.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPE CS	- Pôle de spécialités médicales - Ophtalmologie / IMAO - Service de Médecine interne / Nouvel Hôpital Civil	43.01 Option : Médecine interne
WOLF Philippe	NRPE NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et de transplantations multigènes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	52.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPE CS	- Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.03 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - DTN : Réseau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non chef de service hospitalier) - CSM : Chef de service par intérim - CSJ : Chef de service proforma (un/2)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

PR : Pôle PR (responsable de Pôle) ou NRPE (Non responsable de Pôle)

CHS : Consultation hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

44 - PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CAVET Laurent	NRPE CS	- Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / IMAO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER Francis	CS	- Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SAYAT Eric	CS	- Pôle Tête-Cou - Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur / HP	49.04 Thérapeutique, Médecine de la Douleur, Adolécologie

B1 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services hospitaliers au Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		- Pôle d'imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme AUME-DETHOU Estelle		- Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie Clinique / Faculté de Médecine	49.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; éthnicologie Option : pharmacologie fondamentale
BENOTMARE Ilies		- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	32.03 Néphrologie
Mme BOMCALOVA Valérie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		- Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUTSES Olivier		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		- Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme BRU Valérie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BURD Caroline		- Pôle d'imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARARIT Raphaël		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Gilberte		- Pôle d'imagerie - Service d'imagerie à interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène		- Pôle tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	40.02 Neurochirurgie
CERAILLE Jocelyn		- Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / ISBMC	47.02 Cancérologie ; radiothérapie (option biologique)
CHERBER Thomas		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHUQUET Philippe		- Pôle d'imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLEBE MHL Raphaël		- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolion - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CORDOARI Elena Mihaela		- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HYA-Pharmacologie Clinique / NHC	31.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-KOUCEY Ahmed Nassir		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANON François		- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DELORME Jean-Baptiste		- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	33.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DIBALLACHER Véronique		- Pôle tête et Cou - CDTI - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	40.01 Neurologie
DOULÉ Pascal		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme EMACHE Irina		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / ISBMC	44.02 Physiologie
Mme FANRUGIA-JACMIN Audrey		- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté de Médecine - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		- Pôle tête et Cou - CDTI - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXA / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FELJETTI Denis	CS	- Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack		- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	44.03 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre		- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
SARINNE Margherita		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
SEIX Vincent		- Pôle de spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
SEILLON Antoine		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Zone-section du Conseil National des Universités
GUEBIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUYOTY Aurélien		• Pôle de spécialités médicales - Ophtalmologie / SNC - Service de Médecine Interne et d'Immunologie clinique / HNC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-KASTEL Laura		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICARE	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBBLE Fabrice		• Pôle d'imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICARE - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / HNC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		• Pôle de Biologie - Département génomique fonctionnelle et cancer / USMNC	47.04 Génétique (option Biologique)
Mme KEMMEL Virginie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRADNY-RACINE Agnès		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / CERMENOR	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUCH Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	43.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option Biologique)
LAVALL Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lina		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de gynécologie-obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale option : gynécologie-obstétrique
LEGERMAND Céline		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LEHMITE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGLET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et HNC	44.03 Biologie cellulaire (type méde - biologique)
Mme MOUTOU Céline Ep. GUNTHER	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schœlgenheim	54.06 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme RECOLME Aïna		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	43.03 Anatomie et Cytologie pathologiques (option Clinique)
Mme MOURVY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Maladies du travail / IIC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option Clinique)
PERCREACH Erwan		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / HNC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PIAFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / DTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme POTH Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / HNC	47.04 Génétique (option biologique)
POF Raoul		• Pôle d'imagerie - Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option Clinique)
Mme PORTER Louise		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type Clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / DTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / HNC - Service de Chirurgie / ICARE	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme ROU Marlaine		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / HNC	44.02 Physiologie (option Clinique)
ROGUE Patrick (Et. AZ)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / HNC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Béatrice		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.11 Hématologie ; transfusion (type méde - hématologie)
Mme BURROGH Elisabeth		• Pôle Tête et Cps - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / IIC	49.01 Neurologie
Mme SARDU Aïna		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / DTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDTNER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers de l'Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / ITM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SZLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORBET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MARNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-BEROUX Emille		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / ITM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Szony		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALOW Isabelle		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schillingheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie biologique
Mme VELAY-RIJSC Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / ITM HUS et Fac.	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAÏ Christian POISE	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
--------------------------	---	-----	---

B3 – MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABBAK Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	66.	Neurosciences
M. BELLESEGLI Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	66.	Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Linaël	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	66.	Neurosciences
Mme MIRALLES Cécile	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

CE - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr ASS. DIMAS Claire
Pr ASS. GHIS/MAH-LUI
Pr ASS. GROS-BERTHOZ Anne
Pr ASS. GUILLOU Philippe
Pr ASS. HILD Philippe
Pr ASS. ROUGERE Fabien

CE - MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dr CHAMBRE Juliette
Dr LORENZO Mathieu

CE - MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr DELACOUR Chloé
Dr GIACOMINI Antoine
Dr HOLLANDER David
Dr SANDELAIR Anne-Elisabeth
Dr SHARITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Néonatalie • Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr BERNAICH Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie • Service d'Oncologie Médicale / ICAM
Mme Drs SOUREUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr BACHEL RAYOL	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Soins de Suite de Longue Durée et d'Hébergement gériatrique / CHAD / Robertsau
Dr UFFENBER Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMC) • Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr NIKRKE GABRIEL	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au Travail • Service de Santé Publique - SPM / Hôpital Civil
Mme Drs PETIT Florie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMC) • UCSA
Dr RIBELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique • Service de Gynécologie-Obstétrique / CHCO
Dr REY DAVID	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMC • «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Drs BONDE DUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Lacrotia • Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Drs BONGIBRES Catharina	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique • Centre Clinico Biologique IFAHR / CHC
Dr YCHONNAUX Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie • Service des Urgences Médico-chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Drs MEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU - Médecine Intensive et Réanimation • SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membres de l'Institut)
 - JAMON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MADEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 ou 21 août 2023)**
 - BELLECO Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DIESTMANN Corine (Maladies infectieuses et tropicales)
 - DUBON Jean-Marie (Psychiatrie)
 - STRUCKE Daniel (Physique biologique)
 - REMPE Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - MOFFESQWITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
 - MALES André (Centre d'Évaluation et de Traitement de la tumeur)
 - BOUL Gérard (Cardiologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 ou 22 août 2024)**
 - BANCY Anne (Pédiopsychiatrie, addictologie)
 - BEMUNGH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBERT Pascal (Hématologie)
 - STER Jean-Paul (Chirurgie de rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 ou 23 août 2025)**
 - ANNE QUON Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOVER Luc : (CM-33) (WAD)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Dr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KIMIZ NAJEM	(2020-2020)
Pr LAND Walter IL	(2019-2020)
Dr MARE Antoine	(2020-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Doc ROUVIERES Catherine	(2019-2020)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ALLIST Michel (Chirurgie digestive) / 01.08.34	BLANCHARD Franck (Généraliste) / 01.08.07
ALLON Jorge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.08.21	BLATT Daniel (Neurologie) / 01.08.08
ALLIAT Jean-Christophe (Gynécologie obstétricale) / 01.08.21	BLAU Céline (Orthopédie et traumatologie) / 01.08.89
ALLON Pierre (Cardiologie) / 01.08.17	BLANCHARD Bruno (Gynécologie) / 01.11.18
ALLONCHOUX André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	BLAY Jean-Marc (Néphrologie) / 01.10.91
ALLONCHOUX René (Généraliste-Gastro-entérologie) / 01.08.38	BLONDIN Jean (Physiologie) / 01.08.20
ALLONCHOUX Jean-Marc (Cardiologie) / 01.08.38	BLONZEL Fabrice (Généraliste) / 01.08.18
ALLONCHOUX Marc (Généraliste) / 01.08.28	BLONZEL Claude (Anatomie normale) / 01.08.09
ALLONCHOUX Michel (Généraliste) / 01.08.28	BLONZEL Michel (Biochimie et Biol. Moléculaire) / 01.08.13
ALLONCHOUX Jean-François (Médecine Interne) / 01.08.17	BLONZEL Jean-Louis (Cardiologie) / 01.08.18
ALLON Pierre (Cardiologie) / 01.10.05	BLONZEL Pierre (Médecine Interne) / 01.10.14
ALLON-BOUQUET Hedy (Névrologie) / 01.08.03	BLONZEL Jean-Christophe (Cardiologie) / 01.08.18
ALLONAT Pierre (Cardiologie) / 01.08.03	BLONZEL Jean-Christophe (Chirurgie digestive) / 01.08.14
ALLONNIER Pascal (Pharmacologie) / 01.08.03	BLONZEL Jean-Christophe (Biochimie et Biologie cellulaire) / 01.08.28
ALLONNIER Claude (Généraliste) / 01.07.95	BLONZEL Jean (Médecine) / 01.08.07
ALLONNIER Jean-Philippe (Généraliste-Gastrologie) / 01.08.18	BLONZEL Christian (Chirurgie générale) / 01.08.11
ALLONNIER Dany (Pharmacologie) / 01.10.04	BLONZEL Pierre (Biochimie, Chimie analytique méd. / 01.08.10
ALLONNIER Claude (Névrologie) / 01.08.14	BLONZEL Jean-Marc (Cardiologie) / 01.08.05
ALLONNIER Jean (Médecine et Santé au Travail) / 01.08.15	BLONZEL Raphaël (Généraliste-Gastrologie) / 01.08.18
ALLONNIER Jean-Marc (Névrologie) / 01.08.25	BLONZEL Pierre (Généraliste) / 01.08.11
ALLONNIER Hélène (Généraliste) / 01.10.05	BLONZEL Jean-Louis (Chirurgie générale) / 01.08.11
ALLONNIER Michel (Cardiologie) / 01.08.08	BLONZEL Jean-Louis (Chirurgie générale) / 01.08.11
ALLONNIER Isabelle (Généraliste-généraliste) / 01.08.20	BLONZEL Michel (Psychiatrie) / 01.08.11
ALLONNIER Jacques (Chirurgie générale) / 01.08.12	BLONZEL Catherine (Généraliste) / 01.08.11
ALLONNIER Jean-Michel (Chirurgie interne) / 01.10.08	BLONZEL Michel (Psychiatrie) / 01.08.11
ALLONNIER Jacques (Neurologie) / 01.08.00	BLONZEL Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.08.18
ALLONNIER André (Anatomie et Médecine nucléaire) / 01.08.11	BLONZEL Stéphane (Chirurgie générale) / 01.08.28
ALLONNIER Jean-Louis (Cardiologie) / 01.08.17	BLONZEL Jean (Généraliste-Gastrologie) / 01.08.08
ALLONNIER Michel (Gastro-entérologie) / 01.08.17	BLONZEL Yves (Généraliste) / 01.08.10
ALLONNIER Bernard (Hépatologie-Histologie) / 01.08.18	BLONZEL Guy (Physiologie) / 01.08.14
ALLONNIER Franck (Généraliste) / 01.08.10	BLONZEL Stéphane (Généraliste-médecin) / 01.08.20
ALLONNIER Jean Pierre (Anesthésiologie-Hépat. Dig.) / 01.08.13	BLONZEL Paul (Chirurgie interne) / 01.08.04
ALLONNIER Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.08.15	BLONZEL Guy (Gynécologie-Généraliste) / 01.08.01
ALLONNIER Michel (Gynécologie et Obstétrique) / 01.08.02	BLONZEL Jean-Louis (Médecine interne) / 01.08.11
ALLONNIER Michel (Généraliste) / 01.10.04	BLONZEL Simon (Névrologie) / 01.08.02
ALLONNIER Jacques (Généraliste) / 01.08.08	BLONZEL Jean-François (Médecine) / 01.08.05
ALLONNIER Gérard (Hépatologie-Gastro-entérologie) / 01.08.17	BLONZEL Aranka (Anesthésiologie) / 01.08.14
ALLONNIER Jean-Pierre (Névrologie) / 01.08.14	BLONZEL Jean-Luc (Généraliste) / 01.08.08
ALLONNIER Michel (Médecine nucléaire) / 01.08.18	BLONZEL Claude (Généraliste) / 01.08.08
ALLONNIER Georges (Hématologie-Généraliste) / 01.08.04	BLONZEL Françoise (Névrologie) / 01.08.11
ALLONNIER (Dermatologie) / 01.08.04	BLONZEL Daniel (Médecine Interne) / 01.08.01
ALLONNIER Marie-Cécile (Généraliste) / 01.08.08	BLONZEL Jean-Daniel (Médecine nucléaire) / 01.08.08
ALLONNIER Didier (Névrologie) / 01.08.17	BLONZEL Jean (Névrologie) / 01.08.02
ALLONNIER Daniel (Chirurgie générale) / 01.08.11	BLONZEL Stéphane (Médecine physique et réadaptation) / 01.08.08
ALLONNIER Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.08.14	BLONZEL Jean-Louis (Anatomie) / 01.08.14
ALLONNIER Jean-Luc (Anatomie) / 01.08.14	BLONZEL Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.08.08
ALLONNIER Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.08.08	BLONZEL Michel / 01.08.18
ALLONNIER Michel / 01.08.18	BLONZEL Jean-Gérard (Chirurgie vasculaire) / 01.08.18
ALLONNIER Jean-Gérard (Chirurgie vasculaire) / 01.08.18	BLONZEL Jean (Neurologie) / 01.08.07
ALLONNIER Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.08.08	BLONZEL Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.08.08

Adresses des services

UCL - Faculté de Médecine - 4, rue Kirchwegger - F - 67083 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 88 39 31 20 - Fax : 03 88 39 31 28 ou 03 88 39 34 57

HOPITAL UNIVERSITAIRE DE STRASBOURG (HUS) :

- **HUS - Avenue Hôpital** (Généraliste) - 8F 420 - F - 67083 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 88 39 37 04

- **HUS - Hôpital Civil** - 1, Place de l'Espérance - 8F 401 - F - 67081 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 88 31 17 38

- **HUS - Hôpital de Neuchâtel** / Avenue Molière - 8F 40 - F - 67088 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 88 32 80 00

- **Hôpital de La Mulotterie** - 83, rue Himmelsch - F - 67023 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 88 11 05 10

- **Hôpital de France** / 13, rue Cranach - 87200 Strasbourg - Tél. : 03 88 11 07 30

RAMO - Hôpital de Cardiologie Strasbourg / 17 rue Albert Carrel - 67100 Strasbourg - Tél. : 03 88 39 67 57

OMED - Centre Médico-Chirurgical et Diagnostique - 15, rue Louis Pasteur - 8F 100 - 67081 Strasbourg - Tél. : 03 88 32 85 00

C.C.M.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main - 10, Avenue Kauffman - 8F 14 - F - 67402 Reichstett (Strasbourg) Cedex - Tél. : 03 88 39 20 08

S.F.S. - Etablissement Ophtalmologique - 10, rue Spielmann - 8F 116 - 67083 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 88 23 25 25

ABC - Institut Universitaire de Néphrologie (Chirurgie) - 140 de Strasbourg et 154200 (Union pour le Santé des Dialysés) des Caisins à Neuchâtel (Suisse)

41 Boulevard Clemenceau - 67067 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**



SERMENT D'HIPPOCRATE

(version proposée en 2012 par le Conseil National de l'Ordre des Médecins)

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Remerciements

Au Dr Catherine Jehl, je te remercie pour la qualité absolue de ton encadrement, toujours sympathique et chaleureux en prime, ainsi que pour ta patience et l'immense travail que tu as engagé pour voir aboutir cette thèse. L'extrême pertinence de tes remarques sur le plan méthodologique comme scientifique m'a aidé à m'élever, dans ce travail comme au cours de mon internat. Je constate que parmi les thésards, nul ne semble ignorer l'importance d'avoir un(e) bon(ne) directeur(trice) de thèse, c'est pourquoi, il n'y aura aucun « merci » suffisant pour exprimer ma gratitude.

Au Pr Thomas Vogel, votre enseignement médical et votre approche pédagogique ont été un moteur pour moi, et cela ne signifie pas rien pour qui partage la passion de l'automobile. Je vous remercie de m'avoir mis sur le chemin de ce sujet, votre bienveillance et votre intérêt sincère à l'égard des étudiants que vous recevez sont exemplaires, je suis honoré d'avoir compté parmi les vôtres et particulièrement de vous avoir comme président de jury.

Au Pr Georges Kaltenbach, merci de l'intérêt que vous portez pour mon travail de thèse, je suis heureux de vous compter parmi les membres du jury.

Au Pr Nathalie Jeandidier, merci de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de découvrir ce travail et composer mon jury de thèse.

Au Dr François Lefebvre, pour votre accompagnement dans mon travail de thèse, de sa conception à sa réalisation : vos conseils et vos analyses statistiques ont fait de nos données brutes un langage clair, et je vous en remercie sincèrement.

Au Dr. Saïd Chayer et à Mme Hanan Idrissi de la Direction de la Recherche Clinique et des Innovations pour votre travail.

À Constance, ma femme, assurément la plus belle chose qui me soit arrivée dans une bibliothèque. Près de 10 années de vie commune plus tard, nous accouchons chacun d'un bébé, et j'avoue avoir une préférence entre les deux. Merci pour ton soutien indéfectible, ton infinie complaisance aux aléas et contraintes de mes études puis de mon métier. Je prendrai soin de toi, mais je ne serai pas ton docteur : l'objectivité nécessaire à la pratique médicale se heurterait à mon amour pour toi.

À Adèle, ma fille, tu es dans mes bras lorsque j'écris ces lignes, tu nous as fait la surprise de naître quelques jours en retard, une aubaine pour finaliser ce travail de thèse ! Merci pour la joie que tu nous

apportées et la sérénité qui règne - contre toute attente - dans notre maison depuis ton arrivée. Je fais ici la promesse de réussir à conjuguer une carrière de médecin avec une carrière de père, pour que jamais nous ne regrettions de ne pas avoir passé assez de temps ensemble.

À « Maminette », pour m'avoir accueilli chez toi, préparé d'excellents repas, t'être réveillée tôt et couchée tard au gré de mes horaires universitaires. Tu as, pour cela et pour le reste : réconfort, animation de discussions politiques, corvée de linge, restaurants, conseils d'excellente cuisinière..., mon éternelle gratitude. Pour la suite « t'inquiète ».

À « Grand maman d'Algérie », sage-femme, je sais combien tu serais fière de me voir devenir docteur, je garde de toi, pour ma vie et pour ma profession : ton empathie et ta bienveillance ; aussi un épi mal placé comme témoin de mes racines.

À « Chouks », tu as été le grand-père qui nous emmenait à Kehl pour des Lego et une pâtisserie, et aussi un médecin dont je n'ai compris l'aura que plus tard. Lors de mon passage en gériatrie j'ai eu l'honneur de rencontrer un de tes amis en fin de vie, il m'a fait découvrir quelques anecdotes à ton sujet « Dédé ». Parler avec lui c'était un peu parler avec toi, puisse-t-il te témoigner de ce que je deviens.

À toi maman, c'est un « véritable changement de paradigme » qui a conduit l'enfant turbulent que j'ai été à devenir un médecin apaisé. Je mesure aujourd'hui l'importance de tes sacrifices, ceux qui ont justement conduit à ces lignes à l'intérieur d'une thèse dont je suis auteur. Te voir dans le même temps devenir grand-mère, marque bel et bien la fin d'une époque et le début d'une autre ; tu as mon éternelle reconnaissance pour ce que je suis désormais.

À toi papa, il aura fallu attendre d'avoir un fils médecin pour que tu acceptes de consulter. La médecine contemporaine étant supérieure à la chiromancie, ne te laisse pas inquiéter par des prédictions futiles. Merci de m'avoir donné le goût des études en me poussant à moi aussi devenir « docteur ».

À Michel, lors de mes études, comme dans la vie quotidienne, j'ai appris avec toi l'empathie et toute la justesse que demande le métier, je te souhaite de pouvoir prendre cette retraite méritée.

À Barbara et Didier, votre foyer réconfortant et votre oreille attentive aux petits pépins de tout cursus universitaire qui se respecte furent un soutien nécessaire pour moi. Je n'oublie pas non plus les corrections de lettres pour décrocher un stage à Heidelberg puis Tübingen, ils m'ont offert une bouffée d'oxygène dans mon cursus et de quoi baragouiner un peu d'allemand avec le côté autrichien de la famille, plaisir auquel j'aurais eu bien du mal à goûter autrement.

À Charles, mon grand-frère, pour ta participation experte dans les traductions de cette thèse, et tous les souvenirs d'enfance que nous partageons, nihi.

À Olivier, à force de redoubler, j'ai bien eu peur que tu finisses tes études avant moi, j'aurais alors perdu l'ascendant psychologique dit « complexe de Brooks ». Heureusement tu as fait le choix d'une spécialité qui semble interminable... Merci pour tes avis médicaux à la volée lorsque ça dépasse mon champ de compétences.

À Sarah, Mélissa, Pierre, je vous souhaite également du succès dans vos études.

Et à toute ma famille, en France, en Algérie, en Autriche.

Au Crew, forts de nos années lycée, nous rêvions d'avoir chacun un rôle dans cette fine équipe : « toi Paul, tu seras notre médecin ! ». Vous m'avez poussé à me dépasser et soutenu dans ce parcours long et difficile, je vous en remercie. J'accepte donc d'être votre médecin, mais je ne veux jamais vous voir malades, alors dans les excès, n'oubliez pas de prendre soin de vous !

À la Chien-maçonnerie, merci pour toutes ces barres de rires au cours de nos études et celles à venir. Nous voir tous nous épanouir dans nos parcours différents et peu à peu dans nos vies de famille est un vrai plaisir, si on m'avait dit un jour qu'on en arriverait là, j'aurais répondu « il n'y a pas de justice ! »

À Boesch, le bon côté d'avoir doublé 2 fois c'est d'être retombé sur toi, je suis fier d'être à mon tour ton témoin de mariage et de te compter comme si bel ami depuis toutes ces années.

À Anne-So, je repense à notre première journée d'internat à Saverne puis le temps passé aux urgences de Mulhouse. Heureux d'avoir partagé ces moments avec toi.

À Nils, je suis terriblement nostalgique de ces 6 mois partagés à Saint-François avec tous nos co-internes de gériatrie. Nous avons malheureusement eu à traverser une dure épreuve et il fallait au moins des gens comme vous tous pour continuer avec le moral, Jérémy Keller nous ne t'oublions pas.

Au Dr Wurtz, vous m'avez tant appris, à tout le personnel des urgences de l'Hôpital Émile Muller, au Dr Couppe, au Dr Berjaoui, au Dr Denis et à toute l'équipe de la Clinique Saint-Luc, au Dr Friedmann.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	24
LISTE DES ABRÉVIATIONS	26
INTRODUCTION	30
1^{ère} PARTIE : DENUTRITION, CARENCE EN FOLATES ET ISOLEMENT SOCIAL DE LA PERSONNE AGÉE.....	32
1. Dénutrition de la personne âgée	32
1.1. Prévalence de la dénutrition de la personne âgée	33
1.2. Besoins nutritionnels du sujet âgé (calories, protéines, lipides, glucides, minéraux, vitamines, oligo-éléments et eau).....	34
1.2.1. Besoins énergétiques	35
1.2.2. Besoins protéiques	36
1.2.3. Besoins lipidiques	36
1.2.4. Besoins glucidiques	38
1.2.5. Besoins en minéraux, vitamines et oligo-éléments : définitions.....	38
1.2.6. Besoins en minéraux : phosphore, calcium et magnésium.....	39
1.2.7. Besoins vitaminiques	41
1.2.8. Besoins en oligo-éléments : fer, zinc	43
1.2.9. Besoins hydriques.....	44
1.3. Facteurs de risque de dénutrition du sujet âgé, dénutrition exogène et endogène.....	45
1.3.1. Facteurs physiologiques	45
1.3.2. Facteurs extérieurs psychosociaux et environnementaux	46
1.3.3. Facteurs pathologiques.....	47
1.3.3.1 Pathologies aiguës.....	47

1.3.3.2. Pathologies chroniques.....	48
1.3.4. Prise médicamenteuse	48
1.3.5. Régimes alimentaires	49
1.3.6. Facteurs de risque de dénutrition du sujet âgé : synthèse	50
1.4. Conséquences de la dénutrition du sujet âgé	50
1.4.1. Anorexie, asthénie, apathie et amaigrissement.....	51
1.4.2. Déficit immunitaire et risque infectieux	51
1.4.3. Sarcopénie.....	52
1.4.4. Ostéoporose	53
1.4.5. Troubles de la glycorégulation	53
1.4.6. Déshydratation.....	54
1.4.7. Troubles cicatriciels	54
1.4.8. Troubles cardiaques	55
1.4.9. Troubles cognitifs.....	55
1.5. Évaluation de l'état nutritionnel.....	57
1.5.1. Surveillance de la prise alimentaire, enquête alimentaire.....	57
1.5.2. Marqueurs physiques : perte de poids, Indice de Masse Corporelle (IMC) et mesures anthropométriques ..	58
1.5.3. Marqueurs biologiques : albumine, préalbumine	59
1.5.4. Index multiparamétriques adaptés au sujet âgé : MNA, Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)	60
1.6. Prévention de la dénutrition : identification des situations à risques et conseils diététiques.....	67
1.6.1. Identification des situations à risque	67
1.6.2. Conseils diététiques.....	68
1.6.3. Surveillance	70
1.7. Prise en charge de la dénutrition.....	72

1.7.1. Renutrition orale : enrichissement, compléments nutritionnels oraux (CNO)	72
1.7.2. Nutrition entérale.....	73
1.7.3. Nutrition parentérale	74
1.7.4. Limites et dimension éthique chez la personne âgée	75
1.8. Troubles neurocognitifs et dénutrition	76
2. Folates et acide folique	77
2.1. Généralités	77
2.1.1. Aspect historique : Lucy Wills, pionnière de la recherche médicale	77
2.1.2. Aspect historique : de l'isolement à la synthèse de l'acide folique	80
2.1.3. Structure chimique	81
2.1.4. Propriétés physicochimiques	82
2.1.5. Métabolisme : absorption, biodisponibilité, transport, captation cellulaire, stockage et excrétion	82
2.1.5.1. Absorption.....	82
2.1.5.2. Biodisponibilité	85
2.1.5.3. Transport, captation cellulaire et stockage	86
2.1.5.4. Excrétion	86
2.2. Sources en folates alimentaires	87
2.3. Besoins en folates et RNP.....	88
2.4. Carence en folates	90
2.4.1. Définition.....	90
2.4.2. Épidémiologie	91
2.4.3. Étiologies des carences en folates	92
2.4.3.1. Par carence d'apports.....	92
2.4.3.2. Par malabsorption.....	93

2.4.3.3. Par augmentation des besoins	93
2.4.3.4. Par interaction médicamenteuse	93
2.4.3.5. Autres causes	94
2.4.4. Conséquences de la carence en folates.....	94
2.4.4.1. Conséquences biologiques : atteintes hématologiques.....	94
2.4.4.2. Conséquences cliniques.....	95
2.4.4.3. Atteintes neurologiques	95
2.4.4.4. Atteintes digestives.....	96
2.4.4.5. Atteintes cutanéomuqueuses.....	96
2.4.4.6. Autres conséquences	96
2.4.5. Diagnostic de la carence en folates	97
2.4.6. Prévention et traitement de la carence en folates.....	97
2.4.6.1. Prévention.....	97
2.4.6.2. Supplémentation des carences et traitement d'entretien.....	97
2.4.6.3. Surveillance du traitement	99
3. Isolement social	99
3.1. Définitions.....	99
3.1.1. Solitude.....	99
3.1.2. Isolement social	100
3.2. Épidémiologie de l'isolement social.....	101
3.3. L'isolement social, un risque pour la santé.....	105
3.3.1. Principaux risques pour la santé.....	107
3.3.1.1. Maladies cardio-vasculaires : infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque	108
3.3.1.2. Troubles cognitifs.....	109

3.3.1.3. Perte d'indépendance fonctionnelle, diminution de la mobilité et activités de la vie quotidienne (AVQ) ...	110
3.3.1.4. Troubles métaboliques : dyslipidémie, diabète de type II	110
3.3.1.5. Troubles anxio-dépressifs, troubles du sommeil.....	111
3.3.1.6. Maltraitance	111
3.3.1.7. Consommation de toxiques, addiction	112
3.3.1.8. Dénutrition.....	112
3.3.2. Mécanismes de causalité plausibles.....	112
3.3.2.1. Mécanismes physiopathologiques et comportementaux	113
3.3.2.2. Programmation biologique	113
3.4. Évaluation de l'isolement social.....	114
3.4.1. LSNS-6	116
3.4.2. Auto-questionnaire LSNS-6	117
3.5. Troubles cognitifs et isolement social.....	118
2^{ème} PARTIE : ETUDE.....	120
1. Objectifs.....	120
1.1. Objectif principal	120
1.2. Objectifs secondaires	120
2. Matériel et méthode	121
2.1. Type d'étude.....	121
2.2. Population d'étude.....	121
2.3. Critères d'inclusion	121
2.4. Critères de non inclusion	122
2.5. Déroulement de l'étude	122
2.6. Critères de jugement principaux.....	123

2.6.1. Vitamine B9 plasmatique	123
2.6.2. Isolement social LSNS-6.....	123
2.7. Critères de jugement secondaires.....	124
2.7.1. Mode de vie	124
2.7.2. État nutritionnel	124
2.7.3. Données biologiques	125
2.7.4. Survie à 10 ans selon l'indice de comorbidité de Charlson	125
2.7.5. Traitements médicamenteux.....	125
2.7.6. Troubles cognitifs.....	125
2.7.7. Indépendance fonctionnelle	126
2.7.8. Caractéristiques d'hospitalisation	126
2.7.8.1. Motif d'hospitalisation.....	126
2.7.8.2. Durée d'hospitalisation.....	126
2.7.8.3. Orientation sociale à la sortie.....	127
2.7.8.4. Majoration du plan d'aides à la sortie	127
3. Analyses statistiques	127
4. Aspects médicaux légaux	129
5. Résultats.....	130
5.1. Caractéristiques de la population étudiée	130
5.2. Caractéristiques générales.....	130
5.2.1. Caractéristiques de l'hospitalisation.....	134
5.2.2. Statut cognitif	135
5.2.3. Dépendance.....	135
5.2.4. Comorbidités.....	135

5.2.5. Traitements	136
5.2.6. État nutritionnel	136
5.2.7. Données biologiques	136
5.3. Carence en folates	137
5.4. Isolement social.....	137
5.5. Comparaison sujets carencés en folates / sujets non carencés.....	137
5.6. Corrélation entre taux de vitamine B9 et score LSNS-6.....	143
5.6.1. Corrélation entre taux de vitamine B9 et score du sous-groupe famille du LSNS-6.....	143
5.6.2. Corrélation entre taux de vitamine B9 et score du sous-groupe amis du LSNS-6.....	144
5.6.3. Corrélation entre taux de vitamine B9 et score LSNS-6 total	144
5.7. Analyses secondaires.....	146
6. Discussion	147
6.1. Caractéristiques de la population étudiée	147
6.2. Prévalence de la carence en folates	147
6.3. Définition de la carence en folates	148
6.4. Isolement social.....	149
6.5. Fourniture des repas	151
6.6. État nutritionnel	151
6.7. Ferritinémie.....	152
6.8. Durée de séjour hospitalier.....	153
6.9. Points forts de l'étude	153
6.10. Points faibles de l'étude.....	154
6.11. Perspectives.....	155
6.11.1. Pour améliorer notre travail.....	155

6.11.2. Pistes de réflexion.....	157
CONCLUSION.....	159
ANNEXES.....	163
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	173

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableaux

Tableau 1 - Besoins nutritionnels du sujet âgé	34
Tableau 2 - Situations à risque de dénutrition	50
Tableau 3 - Consensus européen (EWGSOP 2019) définissant la sarcopénie confirmée comme l'association d'une réduction de la force et de la masse musculaire	64
Tableau 4 - Diagnostic de la dénutrition de l'adulte	65
Tableau 5 - Repères alimentaires du PNNS pour les personnes âgées	69
Tableau 6 - Stratégie de prise en charge nutritionnelle d'une personne âgée	71
Tableau 7 - Aliments riches en folates, teneur moyenne et intérêt	88
Tableau 8 - Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B9	89
Tableau 9 - Concentrations sériques et érythrocytaires de folates permettant d'évaluer le statut en folates dans tous les groupes d'âges, en utilisant l'anémie macrocytaire comme indicateur hématologique	90
Tableau 10 - Valeur seuil indicatrice d'une carence en folates applicable dans tous les groupes d'âges, fondée sur les concentrations d'homocystéine comme indicateur métabolique	91
Tableau 11 - Caractéristiques de la population étudiée : variables qualitatives	130
Tableau 12 - Caractéristiques de la population étudiée : variables quantitatives	133
Tableau 13 - Comparaison sujets carencés en folates / sujets non carencés : variables qualitatives .	137
Tableau 14 - Comparaison sujets carencés en folates / sujets non carencés : variables quantitatives	139
Tableau 15 - Comparaison sujets déficients modérés puis légers en folates / sujets non déficients et isolement social	146
Tableau 16 - Comparaison sujets dénutris / non dénutris et carence en folates et taux de vitamine B9	147

Figures

Figure 1 - L'hommage de Google à Lucy Wills.....	79
Figure 2 - Structure de l'acide ptéroyl-glutamique (acide folique).....	81
Figure 3 - Absorption des folates dans la partie proximale du jéjunum	83
Figure 4 - Cycle de l'homocystéine et métabolisme des unités monocarbonées	84
Figure 5 - Pourcentage de personnes en situation d'isolement selon l'âge.....	102
Figure 6 - Mode de cohabitation selon l'âge et le sexe en pourcentage.....	103
Figure 7 - Association entre la diversité sociale et le risque de maladies et de mortalité prématurée .	105
Figure 8 - Degré d'intégration sociale et mortalité dans 5 études prospectives	107
Figure 9 - Conséquences de l'isolement social et de la solitude sur la santé.....	108
Figure 10 - Comparaison des questionnaires multi-items sur un diagramme à 2 dimensions	115
Figure 11 - Lubben Social Network Scale-6 en langue originale	117
Figure 12 - Lubben Social Network Scale 6 traduit en français et soumis dans l'étude en 2 ^{ème} PARTIE	118
Figure 13 - Corrélacion entre taux de vitamine B9 et score du sous-groupe famille du LSNS-6	143
Figure 14 - Corrélacion entre taux de vitamine B9 et score du sous-groupe amis du LSNS-6	144
Figure 15 - Corrélacion entre taux de vitamine B9 et score LSNS-6 total	145

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AFTN	Anomalie de fermeture du tube neural
AGPI	Acide gras poly-insaturé
AGS	Acide gras saturé
ANC	Apport nutritionnel conseillé
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé
APA	Allocation personnalisée d'autonomie
ARN	Acide ribonucléique
AS	Apport suffisant
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVQ	Activités de la vie quotidienne
BNM	Besoins nutritionnels moyens
CESE	Conseil économique, social et environnemental
CHU	Centre hospitalier universitaire
CNO	Complément nutritionnel oral

CPP	Comité de protection des personnes
CRP	Protéine C-réactive
DHFR	Dihydrofolates réductase
DHF	Dihydrofolates
DRCI	Direction de la recherche clinique et de l'innovation
EHPAD	Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EWGSOP	European working group on sarcopenia in older people
FOLR1	Folate receptor alpha
FR	Folates-récepteur
GNRI	Geriatric nutritional risk index
GPI	Glycosylphosphatidylinositol
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute autorité de santé
HCSP	Haut conseil de la santé publique
HUS	Hôpitaux universitaires de Strasbourg
IADL	Instrumental activities of daily living
IDH	Indice de développement humain
IL	Interleukine

IMC	Indice de masse corporelle
INCA	Individuelle nationale des consommations alimentaires (étude)
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IR	Intervalle de référence
LSNS	Lubben social network scale
LSS	Limite supérieure de sécurité
MCO	Médecin, chirurgie, obstétrique
MMSE	Mini-mental state examination
MNA	Mini nutritional assessment
MRP	Multidrug resistance protein
MTHFR	Méthylène tétrahydrofolate réductase
NE	Nutrition entérale
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHE	Sodium proton exchange protein
NMDA	N-Methyl-D-Aspartate
NRI	Nutritional risk index
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds ratio

PABA	Acide para-aminobenzoïque
PAQUID	Personnes âgées quid
PCFT	Proton-coupled folate transporter
PNNS	Programme national nutrition santé
RNP	Référence nutritionnelle pour la population
RR	Risque relatif
SMTI	Soins médico-techniques importants
SSR	Soins de suite et de réadaptation
SSRG	Soins de suite et de réadaptation gériatrique
SUVIMAX	Supplémentation en vitamines et minéraux anti-oxydants
THF	Tétrahydrofolates
TNC	Troubles neuro-cognitifs
TNF	Tumor necrosis factor
UF	Unité fonctionnelle
USLD	Unité de soins de longue durée
VGM	Volume glomérulaire moyen

INTRODUCTION

L'isolement social est un facteur déterminant de la morbi-mortalité et constitue un risque majeur pour la santé de la personne âgée, au même titre que d'autres facteurs de mortalité.

Un soutien social et de bonnes relations interpersonnelles ont un effet protecteur sur la santé (1). Le risque de décès prématuré est 2 à 5 fois plus élevé chez la personne âgée isolée socialement, par comparaison avec la personne bien intégrée socialement (2). L'observation est la même concernant la morbidité, les chances et la durée de guérison, ainsi que le taux de complications.

L'isolement est certes loin de se limiter uniquement aux personnes âgées, mais il augmente toutefois avec l'âge. Selon l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), entre 2013 et 2014, à l'âge de 75 ans, 16,2 % des hommes vivaient seuls pour 39,2 % des femmes. Vingt pour cent des hommes et 22 % des femmes vivant à domicile se considéraient en mauvaise santé. Soixante-cinq pour cent des hommes et 62 % des femmes seuls à domicile présentaient une maladie chronique.

La dénutrition est également fréquente chez les personnes âgées. Environ 4 à 10 % des personnes âgées vivant à leur domicile sont dénutries, avec des conséquences potentiellement graves. En institution, chez les sujets plus dépendants, la prévalence est de 15 à 38 %, pour atteindre 30 à 70 % chez les malades âgés hospitalisés en court séjour (3). Les carences vitaminiques, en particulier vitamines B9 et B12, sont souvent observées en cas de dénutrition chez les personnes âgées. Ce sont des marqueurs établis de l'état nutritionnel.

Le statut nutritionnel est influencé par de nombreux facteurs, comme le statut socio-économique, la santé physique et mentale, les conditions de vie et les facteurs environnementaux.

Ainsi, avec l'avancée en âge, l'isolement social et la solitude sont des facteurs qui influencent la prise alimentaire et donc l'état nutritionnel.

Une courte observation en service de Soins de Suite et Réadaptation Gériatrique (SSRG) à l'Hôpital de la Robertsau a montré une forte prévalence de la carence en folates chez les sujets âgés de plus de 75 ans et isolés socialement.

Nous avons alors émis l'hypothèse que la carence en folates pourrait être un marqueur d'isolement social chez les personnes âgées. Nous avons réalisé une étude prospective, de cohorte, non interventionnelle, monocentrique, comparant des sujets âgés carencés en folates et des sujets âgés non carencés.

Dans la première partie de ce travail, nous ferons un rappel sur les généralités d'ordre fondamental concernant la dénutrition de la personne âgée, les folates et l'isolement social du sujet âgé.

Dans un second temps, nous exposerons la méthodologie de notre étude dont l'objectif principal était de déterminer s'il existe une association entre carence en folates (dosage de la vitamine B9 < 3.0 ng/mL) et isolement social évalué par l'échelle Lubben Social Network Scale-6 (LSNS-6). Les objectifs secondaires de notre étude étaient de déterminer, s'il existe une corrélation entre la carence en folates et les paramètres suivants : mode de vie, état nutritionnel, données biologiques, comorbidités, traitements médicamenteux, fonctions cognitives, dépendance, caractéristiques d'hospitalisation et orientation sociale à la sortie.

Enfin, nous exposerons nos résultats, les discuterons en montrant leurs limites, puis essayerons d'évoquer différentes perspectives.

1^{ère} PARTIE : DENUTRITION, CARENCE EN FOLATES ET ISOLEMENT SOCIAL DE LA PERSONNE AGEE

1. Dénutrition de la personne âgée

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la dénutrition représente l'état d'un organisme en déséquilibre nutritionnel. Le déséquilibre nutritionnel est caractérisé par un bilan énergétique et/ou protéique négatif (3).

C'est le résultat d'une inadéquation quantitative et/ou qualitative entre les apports nutritionnels et les besoins de l'organisme auxquels s'ajoutent les pertes.

On distingue les carences simples (déficits isolés en micronutriments) et les carences majeures (carences en macro et micronutriments) dont la dénutrition protéino-énergétique est la forme la plus sévère (4).

La malnutrition se définit par un déséquilibre entre les nutriments dont l'organisme a besoin et les nutriments qui lui sont apportés. La malnutrition comporte donc à la fois la dénutrition et la suralimentation (consommation excessive de calories ou d'un nutriment spécifique).

La dénutrition se manifeste par une perte de la masse maigre et souvent de la masse grasse, altérant les fonctions de l'organisme.

Quelles que soient les pathologies sous-jacentes, la dénutrition est un facteur de risque indépendant d'accroissement de la morbi-mortalité aux conséquences graves, même chez les personnes obèses ou en surpoids : elle favorise l'immunodépression, les infections, la sarcopénie, les chutes, les fractures, les retards de cicatrisation et les escarres (3).

Dans le cadre du Plan National Nutrition Santé (PNNS) de 2011-2015 (5), l'amélioration de l'état nutritionnel de la population est considérée comme un axe majeur de santé publique. Dans le contexte

de vieillissement de la population, les sujets âgés sont la population cible de cette politique de prévention du fait de leur particulière fragilité.

Un des objectifs du PNNS 4 (2019-2023) (6) est de diminuer le pourcentage de personnes âgées dénutries, qu'elles vivent à domicile ou en institution, de 15 % au moins pour les plus de 60 ans et de 30 % au moins pour les plus de 80 ans.

1.1. Prévalence de la dénutrition de la personne âgée

En France et dans les pays industrialisés, la dénutrition touche particulièrement les personnes âgées.

Selon la HAS, 2 millions de personnes souffrent de dénutrition en France, parmi elles, essentiellement des personnes âgées, qu'elles vivent à domicile, en institution ou qu'elles soient hospitalisées (3).

À domicile, environ 4 à 10 % des personnes âgées sont dénutries (3). Plus spécifiquement, le déficit en micronutriments concernerait un tiers de ces personnes (7).

En institution, la prévalence de la dénutrition est de 15 à 38 % et jusque 30 à 70 % chez les malades âgés hospitalisés en court séjour (3). Quant au déficit en micronutriments, il concernerait plus d'une personne sur deux en institution (7).

En France, dans une large population de sujets âgés vivant à domicile en région urbaine, la prévalence du risque de la dénutrition était de 14,8 % en 2014 (8). En Europe, en se basant sur le *Mini Nutritional Assessment* (MNA), la prévalence de la dénutrition communautaire était de 3,1 %, en établissement d'hébergement, elle était de 17,5 % et en unité de soins de longue durée (USLD) de 28,7 % (9).

L'incidence de la dénutrition augmente de façon continue avec l'avancée en âge

L'insuffisance d'apports alimentaires explique la moitié de ces dénutritions protéino-énergétiques (7).

1.2. Besoins nutritionnels du sujet âgé (calories, protéines, lipides, glucides, minéraux, vitamines, oligo-éléments et eau)

Contrairement à l'intuition, fondée sur des recommandations datées et non justifiées, les besoins nutritionnels du sujet âgé sont comparables à ceux du sujet adulte jeune (10).

Tableau 1 - Besoins nutritionnels du sujet âgé (10)

Sujet âgé en bonne santé	
• Apport calorique	30 à 35 kcal/kg de poids/jour dont idéalement 50 % de glucides et 30 à 40 % de lipides
• Apport protéique	1,1 à 1,2 g/kg de poids/jour
• Apport en calcium	1,2 g/jour
• Apport en vitamine D	800 à 1000 unités/jour
Dénutri ou en hypercatabolisme	
• Apport calorique	35 à 45 kcal/kg de poids/jour
• Apport protéique	1,2 à 1.5 g/kg de poids/jour
• Apport en calcium, vitamine D	Inchangé

1.2.1. Besoins énergétiques

Concernant les besoins énergétiques, ils sont estimés entre 30 kcal/kg/jour et 35 kcal/kg/jour pour un sujet âgé en bonne santé et correspondent à la dépense énergétique totale.

La dépense énergétique totale est répartie en (11) :

- métabolisme de base (ou dépense énergétique de repos) : il correspond à la dépense énergétique minimale nécessaire pour le fonctionnement et l'entretien de l'organisme dans des conditions de jeûne, de repos et à température neutre. Il représente environ 60 % de la dépense énergétique totale ;
- l'énergie dépensée pour l'activité physique : elle correspond à la dépense énergétique qui s'ajoute au métabolisme de base. Elle est produite par les mouvements engendrés par les activités de la vie quotidienne et les exercices physiques plus intenses. Elle représente 15 à 30 % de la dépense énergétique totale, elle est variable d'un individu à l'autre. L'activité physique diminue en vieillissant mais la dépense énergétique nécessaire pour assurer la même activité physique est identique voire supérieure chez le sujet âgé. Chez un sujet âgé ayant une activité physique modérée comme une heure de marche, de jardinage ou d'activité ménagère, la dépense énergétique totale est environ 1,35 fois le métabolisme de base (12) ;
- l'effet thermique des aliments. L'ensemble du processus de digestion des aliments bruts jusqu'au stockage tissulaire nécessite de l'énergie, en proportion d'environ 10 % de la dépense énergétique totale (11).

La dépense énergétique totale diminue avec l'âge (diminution du métabolisme de base et de l'activité physique), néanmoins, elle est influencée chez la personne âgée par les situations d'hypercatabolisme plus fréquentes (pathologies inflammatoires, infectieuses, néoplasiques ou traumatiques). Ainsi, en dehors des situations de bonne santé, l'apport calorique nécessaire est supérieur et estimé entre 35 et 45 kcal/kg/j.

1.2.2. Besoins protéiques

Concernant les besoins protéiques, ils sont équivalents voire supérieurs à ceux de l'adulte jeune : entre 1,1 et 1,2 g/kg/j et doivent être apportés pour 60 % par des protéines d'origine animale. Les besoins protéiques peuvent aller jusqu'à 1,5 g/kg/j dans les situations d'hypercatabolisme.

Les besoins protéiques représentent environ 12 % de la ration énergétique aussi bien chez la personne âgée que chez l'adulte jeune. Et si les apports énergétiques diminuent, ce qui est fréquent avec l'avancée en âge, la proportion de protéines contenues dans l'alimentation devrait augmenter (12).

Ces besoins supérieurs s'expliqueraient en partie par la séquestration splanchnique des acides aminés due au vieillissement. Chez la personne âgée, pour une même quantité de protéines absorbées, moins d'acides aminés arrivent dans la circulation sanguine. Cette séquestration splanchnique des acides aminés participe à la diminution de la synthèse des fibres musculaires à l'origine de la sarcopénie.

1.2.3. Besoins lipidiques

Les lipides représentent 30 à 40 % de la ration alimentaire des apports énergétiques totaux. Ils ont un rôle important car ils fournissent l'énergie la plus concentrée (9 kcal/g). Le cholestérol est le précurseur d'hormones (stéroïdes, hormones sexuelles), de la vitamine D et des sels biliaires nécessaires à l'assimilation des graisses. Il participe également à la constitution des membranes cellulaires. Les lipides se répartissent en quatre catégories : glycérides, phospholipides, sphingolipides et stérides.

Ils doivent être utilisés avec modération et diversifiés, en évitant les graisses saturées et les acides gras trans-industriels (13).

Les acides gras saturés (AGS) sont essentiellement d'origine animale : on les trouve dans les viandes, les charcuteries et les produits laitiers. La consommation conseillée en AGS est de 8 % des apports énergétiques totaux. La consommation excessive d'AGS augmente le risque de maladies cardiovasculaires et de certains cancers.

Les acides gras mono-insaturés devraient représenter 20 % des apports énergétiques totaux. On les trouve en grande quantité dans l'huile d'olive.

Les 2 acides gras polyinsaturés (AGPI) indispensables non synthétisables par l'homme sont l'acide linoléique (C18 : 2n-6) et l'acide alphalinoléique (C18 : 3n-3). Ces deux acides gras sont source d'AGPI à longue chaîne : sous l'action d'élongases et de désaturases, l'acide linoléique et l'acide alphalinoléique se transforment respectivement en acide arachidonique et acide éicosapentaénoïque, qui sont les précurseurs des prostaglandines dont le rôle est important pour le maintien d'une agrégation plaquettaire normale.

Avec l'avancée en âge, on observe une baisse de l'activité des désaturases, les acides gras à longue chaîne sont alors également considérés comme essentiels chez le sujet âgé.

Or, chez les personnes âgées, les apports alimentaires contiennent souvent trop d'acide linoléique et pas assez d'acide alphalinoléique. Ceci, ajouté à la diminution de l'activité des désaturases, favorise l'hyperagrégation plaquettaire.

Les besoins en acides gras essentiels sont de 9 à 10 g par jour chez la personne âgée, soit environ une cuillère à soupe d'huile végétale par jour.

Il est à noter que l'alimentation dans les pays occidentaux apporte 35 à 45 % de l'énergie sous forme de lipides, ce qui est considéré comme excessif. Mais il n'a pas été démontré qu'après 80 ans, l'hypercholestérolémie soit encore liée au risque vasculaire (12,14).

1.2.4. Besoins glucidiques

La ration globale en glucides devrait représenter 50 % de l'apport énergétique des sujets âgés (12), contre 50 à 55 % chez un adulte jeune (14).

Les glucides sont répartis en 2 catégories : les glucides complexes, qui proviennent surtout des produits céréaliers et des légumineuses et les glucides simples (glucose, fructose, saccharose). La consommation de ces derniers doit être raisonnable (environ 10 % des apports énergétiques totaux (14).

Les glucides sont la principale source d'énergie. Avec le vieillissement, il existe une insulino-résistance et un retard de sécrétion de l'insuline. En effet, la cinétique de la sécrétion de l'insuline est modifiée avec l'âge avec un pic précoce retardé et une amplitude réduite. De plus, si les récepteurs de l'insuline sont normaux en nombre et en affinité, le nombre de transporteurs de glucose diminue. Par conséquent, il faut privilégier les sucres complexes ou à faible indice glycémique pour prévenir les risques d'hyperglycémie après les repas. Il convient aussi d'éviter les périodes de jeûne prolongé afin de prévenir les risques d'hypoglycémie (13).

1.2.5. Besoins en minéraux, vitamines et oligo-éléments : définitions

Pour les minéraux, les vitamines et les oligo-éléments, on définit différents types de références nutritionnelles (15) :

- le Besoin Nutritionnel Moyen (BNM), qui est le besoin moyen au sein de la population, tel qu'estimé à partir de données individuelles d'apports en relation avec un critère d'adéquation nutritionnelle lors d'études expérimentales ;
- la Référence Nutritionnelle pour la Population (RNP), qui est l'apport qui couvre en théorie le besoin de presque toute la population considérée (97,5 % dans la plupart des cas), tel qu'estimé à partir des données expérimentales. La RNP est calculée à partir de l'estimation des paramètres de la distribution du besoin. Le plus souvent, on considère que la distribution du besoin dans la population suit

une loi normale. La RNP est estimée à partir du BNM auquel on ajoute 2 écart-types, pour déterminer ainsi l'apport qui couvre le besoin de 97,5 % de la population. L'écart-type étant le plus souvent estimé à 15 % du BNM, la RNP équivaut alors à 1,3 fois le BNM. Cette définition est consensuelle. Elle correspond à celle du terme « Apport Nutritionnel Conseillé » (ANC), notion qui n'est plus utilisée aujourd'hui, et qui était confondue avec l'Apport Satisfaisant (AS) ;

- l'Apport Satisfaisant (AS) est défini comme l'apport moyen d'une population ou d'un sous-groupe pour lequel le statut nutritionnel est jugé satisfaisant.

L'AS est la référence nutritionnelle retenue dès lors que :

- le BNM et donc la RNP ne peuvent pas être estimés, faute de données suffisantes ;
- la valeur de RNP peut être estimée mais n'est pas jugée satisfaisante. Lorsque des études d'observations de population à long terme montrent des effets sur la santé, comme par exemple la prévention de maladies, elles peuvent être prises en compte pour définir un AS.

- l'intervalle de référence (IR), défini comme un intervalle d'apports considérés comme satisfaisants pour le maintien de la population en bonne santé ;

- la Limite Supérieure de Sécurité (LSS), définie comme l'apport journalier chronique maximal d'une vitamine ou d'un minéral considéré comme peu susceptible de présenter un risque d'effets indésirables sur la santé de toute la population.

1.2.6. Besoins en minéraux : phosphore, calcium et magnésium

L'homéostasie du phosphore et celle du calcium sont intimement liées, sous l'influence de l'hormone parathyroïdienne et de la vitamine D.

Le phosphore existe dans l'organisme sous forme phosphatée. Environ 85 % du phosphore se trouve dans les os et les dents, 14 % dans les tissus mous : muscles, foie, cœur et reins et 1 % sous forme extracellulaire. Le phosphore est impliqué dans de nombreuses fonctions biologiques telles que la mise

en réserve et le transport de l'énergie, la régulation de l'équilibre acido-basique corporel, la signalisation cellulaire et la minéralisation osseuse et dentaire. De plus, c'est un composant essentiel de la structure cellulaire (16).

L'AS en phosphore est de 550 mg/j pour les hommes et les femmes de 18 ans et plus (15). Les principales sources de phosphore sont les produits laitiers (fromage, lait et produits ultra-frais laitiers), la viande et les abats, le pain et les produits de panification (16).

Le calcium est le minéral le plus abondamment présent dans l'organisme : 1,0 à 1,2 kg chez un adulte, dont 99 % sont contenus dans les os et les dents. Environ 1 % sous forme non-osseuse intervient dans des fonctions biologiques essentielles telles : la coagulation, la contraction musculaire, la conduction nerveuse ou la libération d'hormones (17).

La RNP pour le calcium est de 950 mg/j pour un adulte de plus de 25 ans. Le respect de ces recommandations participe au maintien du capital osseux et à la prévention de l'ostéoporose. En France, les apports moyens en calcium sont insuffisants chez les personnes âgées, environ 50 à 75 % des individus ne consomment pas les deux tiers de la RNP (18).

L'essentiel des apports en calcium provient du lait et des produits laitiers, en particulier les fromages dont les teneurs varient en fonction de leur nature. On trouve également du calcium dans les légumineuses et les fruits à coque, les produits céréaliers et certains légumes feuilles comme les choux, les bettes ou les épinards. L'eau minérale contribue pour environ 6 à 7 % aux apports calciques. Les autres aliments sont pauvres en calcium (18).

La RNP en calcium est supérieure pour les femmes âgées de plus de 55 ans et les hommes âgés de plus de 65 ans : 1200 mg/j (15).

La consommation régulière de produits laitiers riches en calcium devrait être encouragée chez les adolescentes dans un but de prévention à long terme de l'ostéoporose. Chez la personne âgée, elle devrait être associée à un apport de vitamine D pour limiter les conséquences osseuses (18).

Le magnésium est l'un des minéraux les plus abondants dans le corps humain. La moitié de la quantité de magnésium présente dans l'organisme se trouve dans le tissu osseux. C'est également un régulateur du métabolisme glucidique et lipidique des tissus musculaires, cardiaques et nerveux. Le rein est l'organe essentiel de l'homéostasie du magnésium (15).

Les principaux contributeurs aux apports de magnésium sont les produits laitiers, les poissons, le pain et les produits de panification. Les aliments les plus riches en magnésium sont les oléagineux, le chocolat noir, le café, les céréales complètes, les mollusques et les crustacés (16).

Il n'existe pas de marqueur biologique validé du statut en magnésium qui puisse être utilisé pour estimer le BNM. Néanmoins, l'AS recommandé par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) est de 380 mg/j pour l'homme et 300 mg/j pour la femme.

1.2.7. Besoins vitaminiques

Les vitamines sont impliquées dans de nombreuses fonctions biologiques.

Il y a 2 catégories de vitamines : les vitamines liposolubles (A, D, E et K) qui sont apportées en grande partie par les aliments d'origine animale et les huiles végétales, et les vitamines hydrosolubles (vitamines du groupe B, C, PP). Ces dernières (sauf la vitamine B12) n'étant pas stockées par l'organisme, elles doivent être apportées par l'alimentation (14).

Les apports recommandés en vitamines sont identiques pour les personnes âgées et pour les adultes jeunes (12). Les carences vitaminiques sont peu importantes chez les sujets âgés vivant à domicile et

bien socialisés, car ils ont en majorité une alimentation suffisante et variée, sauf en cas d'isolement social (12).

Le cas de la vitamine D est particulier : elle est très rare dans l'alimentation. Les aliments les plus riches en vitamine D sont tous les poissons gras. On en trouve de faibles quantités dans les viandes, les abats et les champignons. Elle est synthétisée dans la peau sous l'effet de la lumière solaire ou des ultra-violets. La carence en vitamine D est fréquente chez les sujets âgés confinés à domicile ou en institution. La carence en vitamine D entraîne entre autre une ostéoporose à l'origine d'une hyperparathyroïdie secondaire (12,14). Une supplémentation en vitamine est donc recommandée : 80 000 à 100 000 UI tous les 3 mois ou 800 à 1000 UI par jour (19).

Le risque de carences, notamment en vitamines B, est particulièrement élevé chez les sujets hospitalisés ou vivant en institution, à cause d'une réduction des apports vitaminiques par les aliments transportés par chaîne chaude et d'une augmentation des besoins liée à certaines pathologies (12).

Concernant la vitamine B9, les apports recommandés et les sources seront évoqués plus loin dans ce travail.

Il faut cependant noter des difficultés rencontrées lors de l'évaluation des besoins vitaminiques des sujets âgés qui sont essentiellement de deux ordres (20) :

- les premières sont consécutives aux caractéristiques mêmes de la population âgée et à la méconnaissance du métabolisme des vitamines chez le sujet âgé ;
- les secondes découlent de l'impossibilité actuelle d'évaluer précisément l'impact des vitamines en terme de morbidité, que la personne soit carencée ou en cas de supplémentation vitaminique.

Mais il semble qu'une alimentation riche en fruits et légumes et équilibrée soit suffisante pour couvrir les besoins en vitamines de l'organisme.

1.2.8. Besoins en oligo-éléments : fer, zinc

L'essentiel du fer de l'organisme provient du recyclage du fer érythrocytaire. Les apports alimentaires servent à combler les pertes (menstruelles notamment) ou répondent à l'augmentation des besoins physiologiques. Les réserves en fer dans l'organisme sont finement régulées par des systèmes complexes afin d'éviter une surcharge, délétère pour l'organisme, du fait de sa propriété pro-oxydante (16).

Le fer joue en effet un rôle prépondérant dans de nombreuses fonctions biologiques : la respiration, la fonction musculaire, la synthèse d'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) par exemple.

Les principales sources alimentaires de fer sont le foie, les viandes (quel que soit leur type), les poissons et fruits de mer, les légumineuses, les noix, les céréales, le jaune d'œuf et les légumes à feuilles vertes.

Les besoins nutritionnels ont été définis comme l'apport minimal permettant de maintenir une ferritinémie $> 15\mu\text{g/L}$, ils sont selon l'ANSES de 6 mg/j de BNM pour les hommes de 18 ans et plus avec une RNP de 11 mg/j, ces valeurs étant similaires pour les femmes ménopausées. Pour ce qui est des femmes menstruées, le BNM est de 7 mg/j avec une RNP de 11 mg/j si les pertes menstruelles sont faibles ou normales, et de 16 mg/j si les pertes menstruelles sont élevées (16).

Concernant le zinc, il est impliqué dans l'activité de très nombreuses enzymes, surtout celles qui participent à la protection contre les radicaux libres et celles qui interviennent dans la synthèse protéique (d'où son importance dans les phénomènes de renouvellement cellulaire, de cicatrisation et d'immunité) (15).

La carence en zinc est fréquente dans certaines populations faiblement consommatrices de viandes ou de poissons. En effet, les principales sources d'apport alimentaire en zinc sont la viande, les abats, le poisson, les mollusques et crustacés, le fromage, les légumes secs et les produits céréaliers (complets).

La carence en zinc est également plus fréquente chez les sujets atteints de pathologies chroniques (diabète, maladie rénale chronique, pathologie hépatique, ulcération chronique des membres inférieurs) pour lesquelles les besoins en zinc sont augmentés (21).

Selon l'ANSES, le BNM en zinc est, selon le niveau d'apport en phytates (anti oxydants présents dans les grains entiers, les légumineuses, les noix et les graines, qui peuvent se lier au zinc et ralentir son absorption), de 7,5 à 11 mg/j chez l'homme, soit une RNP de 9,4 à 14 mg/l. Pour les femmes, le BNM en zinc est de 6,2 à 8,9 mg/j, soit une RNP entre 7,5 et 11 mg/l (15).

1.2.9. Besoins hydriques

L'ANSES a publié en 2016 une actualisation du PNNS : toutes sources confondues (eau de boisson, autres boissons à base d'eau, eau contenue dans les aliments), l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) estimait en 2010 l'apport satisfaisant en eau à 2 litres/jour pour les femmes et à 2,5 litres/jour pour les hommes (16). En 2021, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a actualisé les repères alimentaires du PNNS pour les personnes âgées et la valeur de 1,5 litres/jour a été retenue (22). La moitié des besoins est couverte par l'alimentation (eau de constitution des aliments et eau produite par les réactions d'oxydation), l'autre moitié par la boisson.

Le besoin hydrique d'un sujet âgé, comme celui d'un adulte jeune, est de 35 à 45 ml d'eau/kg/j (12).

Le vieillissement entraîne une diminution de l'eau totale d'environ 41 litres à 30 ans contre 35 litres à 70 ans pour un individu de 70 kg (23).

Les sujets âgés réduisent leur consommation liquidienne par diminution de la sensation de soif. En vieillissant, on observe également une moindre capacité de concentration des urines. L'hormone antidiurétique est moins active. Les personnes âgées incontinentes, surtout celles présentant une incontinence urinaire par impériosités, ont tendance à réduire leurs apports hydriques pour éviter les

fuites urinaires. Les traitements diurétiques, fréquemment utilisés chez les sujets âgés, majorent les pertes hydriques. Il existe donc un risque de déshydratation chez les sujets âgés (12).

1.3. Facteurs de risque de dénutrition du sujet âgé, dénutrition exogène et endogène

La dénutrition est soit d'origine :

- exogène : par diminution des apports alimentaires, souvent plurifactorielle (isolement, difficultés financières, troubles physique ou psychique, polymédication par exemple) ;
- soit endogène : par augmentation des besoins en lien avec l'apparition d'une pathologie responsable d'hypercatabolisme (infectieuse, inflammatoire ou phénomènes de destruction et réparation tissulaires).

Le plus souvent, chez le sujet âgé, la dénutrition est d'origine mixte et les facteurs de risque nombreux et intriqués. Ils sont liés au vieillissement physiologique, sont environnementaux, pathologiques, en lien avec les traitements médicamenteux ou les régimes alimentaires (10).

1.3.1. Facteurs physiologiques

En vieillissant, il peut y avoir une perte des dents, ce qui peut nécessiter une modification de la texture alimentaire (10). Un appareillage dentaire inadapté peut aussi être source de déséquilibre alimentaire (7). La capacité masticatoire est altérée (denture, mâchoire, état gingival, appareillage). Or, seule une mastication indolore permet une alimentation correcte (24). Une mauvaise hygiène bucco-dentaire peut favoriser l'apparition de mycoses buccales qui peuvent gêner l'alimentation orale (10).

Le goût et l'odorat sont altérés par l'atrophie des papilles gustatives qui survient avec l'avancée en âge. Cette atrophie peut être aggravée par la prise de médicaments, certaines carences en oligo-éléments (fer) et/ou le tabac. Par rapport au reste de la population, les sujets âgés apprécient davantage les fortes concentrations en sucre ou en sel (10).

La constipation, fréquente avec l'avancée en âge, est aussi souvent associée à une alimentation insuffisante (7).

En vieillissant, on observe une augmentation des signaux de satiété provenant du tractus digestif, une augmentation des niveaux circulants de leptine (surtout chez l'homme âgé, probablement en rapport avec la réduction de la sécrétion de testostérone) et une baisse de l'action des opioïdes impliqués dans la régulation positive de l'appétit. On peut parler d'anorexie « physiologique », qui prédispose le sujet âgé au développement d'une anorexie grave en situation d'agression métabolique (infection, syndrome inflammatoire biologique avec sécrétion de cytokines : Interleukines 1 et 6 (IL-1, IL-6), Tumor Necrosis Factor (TNF)) (24).

L'allongement de la digestion, et donc de l'anorexie postprandiale, participe aussi à la perte d'appétit quand les prises alimentaires sont trop rapprochées (7).

1.3.2. Facteurs extérieurs psychosociaux et environnementaux

Sur le plan psychosocial, l'isolement, la solitude, le deuil, la perte d'indépendance fonctionnelle, le manque d'aide pour la prise alimentaire, l'organisation des repas et les courses, les situations de maltraitance et le bouleversement des habitudes de vie (entrée en institution ou hospitalisation) entraînent un désintérêt pour la cuisine et la nourriture (25) et majorent le risque de carences chez le sujet âgé (14).

Pour certains, la réinsertion d'une personne âgée dans un cercle d'activité sociale fait partie intégrante des moyens de prévention de la malnutrition (20).

Le niveau économique, en particulier les difficultés financières (qui concernent surtout les veuves et les sujets exclus des systèmes sociaux) a également un impact sur la qualité des repas et constitue un facteur de risque de dénutrition.

La méconnaissance des aides financières (Allocation Personnalisée d'Autonomie - APA - notamment), la volonté de conserver le logement du couple après un veuvage et l'épargne des moyens au profit des héritiers sont autant de restrictions qui conduisent le sujet âgé à prioriser ses dépenses. Il s'oriente dans ce contexte vers des préparations alimentaires simples, pas forcément adaptées.

Les apports énergétiques du sujet âgé vivant sous le seuil de pauvreté sont inférieurs de 10 % comparativement au sujet âgé plus aisé. Les apports en vitamine C sont, eux, jusqu'à 40 % inférieurs (20).

1.3.3. Facteurs pathologiques

1.3.3.1 Pathologies aiguës

Toute affection aiguë ou décompensation d'une pathologie chronique risque d'entraîner une dénutrition chez le sujet âgé, en particulier si elle induit une hospitalisation. Il existerait un effet additif de ces facteurs de risque chez la personne âgée polypathologique (10).

Les infarctus du myocarde, pneumopathies, accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou interventions chirurgicales par exemple, s'accompagnent d'un état d'hypercatabolisme avec majoration des besoins nutritionnels (10). L'intensité et la durée de l'hypercatabolisme dépendent de la rapidité de guérison d'une infection, de l'étendue des lésions tissulaires et de la vitesse de cicatrisation (24).

En cas d'hypercatabolisme, il y a activation des monocytes-macrophages qui sécrètent des cytokines, elles alimentent lymphocytes, phagocytes et fibroblastes en nutriments. Il y a alors baisse de la synthèse des protéines de transport (albumine, préalbumine) pour permettre la synthèse des protéines de la phase aiguë (Protéine C-Réactive (CRP), haptoglobine, orosomucoïde) (24).

Par ailleurs, certaines défaillances d'organe (insuffisance cardiaque ou respiratoire) augmentent les dépenses énergétiques (24).

Enfin, l'hyperthyroïdie, fréquente chez le sujet âgé, augmente le catabolisme.

1.3.3.2. Pathologies chroniques

Certaines pathologies chroniques ont un impact direct sur la prise alimentaire. Les troubles de la déglutition dans le cadre d'une maladie de Parkinson ou post-AVC peuvent constituer un obstacle à une alimentation correcte. Les troubles locomoteurs séquellaires peuvent être responsables de dénutrition, qu'ils touchent les membres inférieurs (diminution des possibilités d'approvisionnement) ou les membres supérieurs (non préparation des repas, difficultés techniques à s'alimenter) (24).

Les démences s'accompagnent de troubles mnésiques (oubli de s'alimenter) ou de troubles praxiques (apraxie de l'alimentation) pouvant aboutir à une dénutrition (24).

1.3.4. Prise médicamenteuse

La prise médicamenteuse est anorexigène, d'autant plus que les traitements sont habituellement pris en début de repas. La consommation de plusieurs verres d'eau pour les avaler peut aggraver cette sensation de satiété (7).

Les médicaments modifient également le goût et peuvent entraîner une sécheresse buccale. Ils modifient le transit intestinal (diarrhées sous antibiotiques ou constipation sous morphiniques), provoquent nausées et vomissements (antibiotiques), favorisent le développement de mycoses buccales (antibiotiques ou corticoïdes) et exercent un effet sédatif (psychotropes) (10).

Ainsi, la polymédication est également un facteur de risque de dénutrition.

La polymédication est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme : « *l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments* » (26).

Une revue systématique des définitions de la polymédication par l'OMS en 2019 (27) a défini un seuil numérique à la prise régulière d'au moins 5 médicaments.

Il existe cependant des imprécisions concernant la durée de traitement définissant le caractère régulier ou non et l'inclusion ou non des traitements disponibles en vente libre.

A noter que certaines situations médicales sont complexes. Lorsque les prescriptions sont optimisées, rationnelles quant aux objectifs thérapeutiques à atteindre, et fondées sur des données probantes, la polymédication semble être appropriée. Dans d'autres situations, la polymédication peut être considérée comme inappropriée, en particulier chez le sujet âgé davantage exposé à l'iatrogénie.

La polymédication est significativement associée à une hausse des interactions médicamenteuses (+ 12 à 18 % de risque à chaque nouvelle spécialité administrée), des effets indésirables, avec un risque de non efficacité et de mal observance si les schémas posologiques sont complexes.

Or, les patients les plus vulnérables à la polymédication sont aussi plus à risque de dénutrition (+ 31 à 50 %) (28).

La polymédication augmente avec la polypathologie, laquelle augmente avec l'avancée en âge. Les patients âgés polymédiqués sont donc particulièrement à risque de dénutrition.

Dans une revue de 44 études sur la polymédication en Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD), Jokanovic et al. ont trouvé une prévalence entre 38,1 et 91,2 % de polymédication avec un seuil ≥ 5 traitements. Quand le seuil retenu est ≥ 9 traitements, la prévalence varie entre 12,8 et 7,4 % ; elle varie entre 10,6 et 65,0 % quand le seuil retenu est ≥ 10 traitements (29).

1.3.5. Régimes alimentaires

Enfin, on peut noter que les régimes diététiques au long cours (sans sel, sans sucre, sans graisse, sans fibres) sont anorexigènes (7,10,14,24). Leurs effets sont d'autant plus graves chez les sujets âgés qu'ils respectent souvent scrupuleusement les prescriptions médicales.

1.3.6. Facteurs de risque de dénutrition du sujet âgé : synthèse

La HAS a établi en 2007 une synthèse des recommandations professionnelles sur la stratégie de prise en charge de la dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée (30).

Elle regroupe des situations à risque de dénutrition sans lien avec l'âge et des situations plus spécifiques à la personne âgée :

Tableau 2 - Situations à risque de dénutrition (30)

SITUATIONS À RISQUE DE DÉNUTRITION		
<ul style="list-style-type: none"> - Situations sans lien avec l'âge : cancers, défaillances d'organe chroniques et sévères, pathologies à l'origine de malabsorption et/ou de malabsorption, alcoolisme chronique, pathologies infectieuses et/ou inflammatoires chroniques, ainsi que toutes les situations susceptibles d'entraîner une diminution des apports alimentaires et/ou une augmentation des besoins énergétiques. - Situations plus spécifiques à la personne âgée (cf. ci-dessous) 		
Psycho-socio-environnementales	Toute affection aigüe ou décompensation d'une pathologie chronique	Traitements médicamenteux au long cours
<ul style="list-style-type: none"> - Isolement social - Deuil - Difficultés financières - Maltraitance - Hospitalisation - Changement des habitudes de vie : entrée en institution 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleur - Pathologie infectieuse - Fracture entraînant une impotence fonctionnelle - Intervention chirurgicale - Constipation sévère - Escames 	<ul style="list-style-type: none"> - Polymédication - Médicaments entraînant une sécheresse de la bouche, une dysgueusie, des troubles digestifs, une anorexie, une somnolence, etc. - Corticoïdes au long cours
Troubles bucco-dentaires	Régimes restrictifs	Syndromes démentiels et autres troubles neurologiques
<ul style="list-style-type: none"> - Trouble de la mastication - Mauvais état dentaire - Appareillage mal adapté - Sécheresse de la bouche - Candidose oropharyngée - Dysgueusie 	<ul style="list-style-type: none"> - Sans sel - Amaigrissant - Diabétique - Hypocholestérolémiant - Sans résidu au long cours 	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie d'Alzheimer - Autres démences - Syndrome confusionnel - Troubles de la vigilance - Syndrome parkinsonien
Troubles de la déglutition	Dépendance pour les actes de la vie quotidienne	Troubles psychiatriques
<ul style="list-style-type: none"> - Pathologie ORL - Pathologie neurologique dégénérative ou vasculaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Dépendance pour l'alimentation - Dépendance pour la mobilité 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndromes dépressifs - Troubles du comportement

1.4. Conséquences de la dénutrition du sujet âgé

Le vieillissement physiologique modifie les capacités olfactives et gustatives et entraîne des difficultés à adapter sa consommation alimentaire quand les besoins évoluent, favorisant la survenue d'une dénutrition. Les seuils de perception des odeurs et des saveurs augmentent et les capacités de discrimination des saveurs et des odeurs diminuent, le sujet âgé trouve les aliments fades et monotones et réduit sa consommation alimentaire. Au début, les signes cliniques de dénutrition sont aspécifiques :

anorexie, asthénie, apathie, amaigrissement. A un stade ultérieur, la dénutrition est responsable d'un déficit immunitaire qui favorise la survenue d'infections, elle est aussi à l'origine d'une sarcopénie, d'ostéoporose, de troubles de la glycorégulation, de déshydratation, de retards de cicatrisation, de troubles cardiaques et cognitifs (4).

1.4.1. Anorexie, asthénie, apathie et amaigrissement

Ces 4 signes révèlent une baisse de l'état général liée à une pathologie ou une cause psychique sous-jacente. L'anorexie peut être occasionnée par une prise alimentaire insuffisante ou par une carence en zinc. L'apathie et l'asthénie peuvent aussi simplement refléter une carence vitaminique. Par contre, l'amaigrissement est le signe d'une dénutrition déjà importante avec modification de la composition de l'organisme et perte d'une partie des réserves nutritionnelles (4).

1.4.2. Déficit immunitaire et risque infectieux

L'insuffisance d'apports alimentaires entraîne progressivement des carences en vitamines (vitamines B et C) et oligo-éléments antioxydants (zinc, sélénium), du fait de faibles réserves dans l'organisme.

Or, certains de ces micronutriments (zinc, sélénium, vitamines B6 et B12, folates) sont des cofacteurs enzymatiques essentiels pour la réplication des cellules. Ils interviennent dans les mécanismes de maturation et de réplication des lymphocytes T en jeu dans l'immunité à médiation cellulaire. La carence en micronutriments s'accompagne donc d'une baisse d'efficacité de l'immunité à médiation cellulaire qui s'ajoute au déficit immunitaire lié au vieillissement.

Par ailleurs, ces déficits en oligo-éléments sont responsables d'une persistance des radicaux libres intracellulaires produits au cours d'une infection. Ceux-ci altèrent les constituants et les capacités fonctionnelles de la cellule agressée. Il en résulte un déficit immunitaire dont l'intensité est corrélée à la sévérité de la dénutrition.

Ainsi, le sujet âgé carencé présente un risque infectieux accru, dont la fréquence des complications est corrélée à l'intensité de la dénutrition (4).

Pour exemple, une albuminémie à 30 g/L augmente de 40 % le risque d'infection nosocomiale chez le sujet âgé hospitalisé (31), une albuminémie à 25 g/L augmente ce risque de 70 %, alors qu'une albuminémie à 39 g/L est associée à un risque de 15 % de complications infectieuses nosocomiales.

La dénutrition entraîne un déficit immunitaire, conduisant à une augmentation de la durée des syndromes inflammatoires et une mobilisation plus longue et plus importante des réserves nutritionnelles (masse musculaire, masse calcique osseuse voire lipidique).

En effet, lors d'un épisode infectieux, les lymphocytes doivent être plus stimulés pour être efficaces, leurs fonctions étant d'autant plus diminuées qu'il existe une dénutrition. La sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, IL-1, IL-6) par les monocytes est plus importante chez le sujet âgé que chez le sujet jeune. Cette sécrétion prolongée de cytokines induit une sécrétion prolongée de protéines inflammatoires (4).

Conséquence de la dénutrition, un déficit immunitaire s'installe, source de complications infectieuses. Fragilisé, le sujet âgé entre dans un cercle vicieux : dénutrition à l'origine d'une pathologie aiguë aggravant la dénutrition, et qui favorise le développement d'une autre pathologie aiguë (chute, fracture, par exemple), laquelle aggrave à son tour l'état nutritionnel, avec une issue malheureusement souvent fatale (4).

1.4.3. Sarcopénie

L'organisme répond à toute agression sévère par un hypercatabolisme. Il est déclenché par la circulation de cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, IL-1, IL-6) sécrétées par les monocytes circulants ou les macrophages tissulaires, et responsables de la mobilisation des réserves nutritionnelles de l'organisme, dont les protéines musculaires.

Il en résulte une diminution de la masse musculaire, laquelle fournit l'apport en acides aminés nécessaires pour la néoglucogenèse.

Cette sarcopénie est une des complications majeures de la dénutrition. Il s'ensuit une perte de force musculaire, et avec celle-ci, une diminution de la fréquence et de la durée des activités physiques. On observe l'apparition de troubles de l'équilibre, associés à un risque de chute accrue, à l'origine de pathologies traumatiques. À leur tour, ces pathologies sont susceptibles d'aggraver l'état nutritionnel et responsables d'une perte d'indépendance fonctionnelle (4).

1.4.4. Ostéoporose

L'état d'hypercatabolisme induit par les cytokines pro-inflammatoires augmente la résorption osseuse, fournissant le calcium nécessaire au métabolisme des cellules activées. Or, chez le sujet âgé, les besoins calciques sont rarement couverts par l'alimentation. L'augmentation de l'activité ostéoclastique lors du processus inflammatoire est responsable d'une perte de masse osseuse de 2 à 3 % par an dès 65 ans.

L'inflammation entraîne une baisse de force musculaire comme évoqué plus haut ; celle-ci, associée à la fragilisation osseuse, majore le risque de chutes et de fractures (4).

1.4.5. Troubles de la glycorégulation

La dénutrition aggrave les troubles de la glycorégulation physiologiques : retard de sécrétion d'insuline après stimulation prandiale et majoration de l'insulino-résistance périphérique. En cas d'hypercatabolisme intense, on peut observer une hyperglycémie prolongée, avec parfois nécessité de recours transitoire à un traitement antidiabétique. A l'inverse, le sujet âgé peut présenter des hypoglycémies à jeun, les réserves en glycogène étant moindres que chez un sujet jeune.

Ces troubles de la glycorégulation peuvent être responsables de malaises, avec un risque accru de pathologie traumatique, du fait de la faiblesse musculaire et de la fragilité osseuse associées (4).

1.4.6. Déshydratation

La diminution des apports alimentaires, fournissant la moitié des besoins hydriques, s'accompagne fréquemment d'une déshydratation.

Le vieillissement physiologique a des conséquences sur le métabolisme de l'eau et sa régulation comme évoqué ci-dessus : moindre capacité de concentration des urines, responsable d'une fuite d'eau, diminution de l'eau totale (8 à 10 litres de 20 à 70 ans) et perte du signal d'alerte de déshydratation qu'est la sensation de soif.

La déshydratation est ainsi très fréquente chez le sujet âgé dénutri. Elle est souvent provoquée par une augmentation des besoins en eau au cours d'une pathologie aiguë comme une infection ou un coup de chaleur. La déshydratation est le premier motif d'hospitalisation du sujet âgé autonome ayant un accès libre à l'eau et présentant une dénutrition chronique (32). L'existence d'une déshydratation aiguë doit systématiquement faire rechercher une dénutrition chronique sous-jacente (4).

1.4.7. Troubles cicatriciels

La cicatrisation des plaies nécessite un état nutritionnel optimal.

La dénutrition diminue la résistance cutanée à la traction, altère les processus cicatriciels, à l'origine d'un retard de cicatrisation, d'une chronicisation des plaies et d'une augmentation du taux d'infection (33).

Elle est par ailleurs un facteur de risque majeur de l'apparition d'escarre. Ces escarres sont d'autant plus graves que la dénutrition est sévère (34). L'apparition d'escarres est systématiquement associée à la dénutrition (35). La dénutrition diminue la vitesse de cicatrisation des escarres (4).

Enfin, la dénutrition ralentit les autres processus de cicatrisation, en cas de fracture ou d'intervention sur l'appareil digestif.

L'état nutritionnel est un élément important qui favorise la cicatrisation chez les personnes âgées et tout processus de cicatrisation doit faire l'objet d'une prise en charge nutritionnelle adaptée.

1.4.8. Troubles cardiaques

Un déficit en vitamines du groupe B, en particulier en folates, en B12 et en B6 est associé à un risque accru de pathologies cardiovasculaires chez le sujet âgé.

La vitamine B9 et la vitamine B12 interviennent dans la re-méthylation de l'homocystéine en méthionine. La vitamine B6 est un cofacteur de la dégradation irréversible de l'homocystéine. Une élévation des concentrations en homocystéine serait un marqueur précoce d'une carence en vitamines B9, B12 et B6 (36). Une élévation de la concentration plasmatique en homocystéine serait, en outre, un facteur de risque fort et indépendant de maladies cardiovasculaires (37).

Des études observationnelles ont montré que des apports élevés de fruits et légumes, principales sources de folates, sont associés à des taux plus faibles d'accidents vasculaires cérébraux et de maladies coronariennes. Un effet protecteur des folates ou de la vitamine B6 sur les maladies cardiovasculaires est également soutenu par des études prospectives observationnelles récentes (36).

Il a aussi été montré que la dénutrition aggravait le pronostic vital en cas d'insuffisance cardiaque chez les sujets âgés (4).

1.4.9. Troubles cognitifs

Un déficit en vitamines du groupe B, en particulier en folates et vitamine B12 est associé à une diminution des fonctions intellectuelles, des signes dépressifs et des syndromes psychiatriques. La carence en vitamine B12 est fréquente chez la personne âgée, et concerne 12 % chez des sujets âgés non institutionnalisés. La carence en vitamine B9 touche jusqu'à 25 % de personnes âgées en EHPAD (38).

Chez la personne âgée, la cause la plus fréquente de carence en vitamine B12 est la non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses due à l'hypochlorhydrie gastrique développée en vieillissant. Quant à la carence en vitamine B9, elle est généralement due à une carence d'apports alimentaires.

Une carence en vitamine B9 ou en vitamine B12 peut aboutir à une augmentation de la concentration plasmatique en homocystéine, à l'origine des troubles observés (39). L'hyperhomocystéinémie est responsable d'un effet toxique sur les neurones de l'hippocampe par activation des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) (38).

L'association entre carence en vitamine B12 et « symptômes cérébraux » a été initialement évoquée chez des patients atteints de maladie de Biermer et porte parfois le nom de syndrome neuro-anémique (40). La prévalence exacte de symptômes neuropsychiatriques lors d'une carence en vitamine B12 est inconnue ; elle varie entre 4 % et plus de 50 % selon la population étudiée et la définition de la carence en vitamine B12 retenue.

Les symptômes décrits lors d'une carence en vitamine B12 sont des troubles de l'humeur avec possibilité d'agitation, de dépression ou d'états maniaques, des épisodes psychotiques à type d'accès de paranoïa et d'hallucinations visuelles ou auditives et un déclin cognitif pouvant se manifester par une fatigue, un ralentissement psychomoteur, une désorientation temporo spatiale, des troubles de la mémoire, voire une démence (41).

La carence en folates se manifeste, elle, par un syndrome dépressif, une baisse des performances cognitives, des troubles de la mémoire voire une démence.

Par ailleurs, les carences en vitamines B9 et B12 aggraveraient les troubles cognitifs de patients présentant une maladie d'Alzheimer (4).

1.5. Évaluation de l'état nutritionnel

Il existe divers outils d'évaluation de l'état nutritionnel. Pris isolément, chacun est peu sensible ou peu spécifique. C'est l'association de plusieurs marqueurs qui permet de dépister les sujets dénutris ou à risque de dénutrition.

1.5.1. Surveillance de la prise alimentaire, enquête alimentaire

Une diminution de la prise alimentaire, en particulier lorsque les apports caloriques journaliers sont inférieurs à 25 kcal/kg/j ou 1500 kcal/jour, marque une situation à risque de dénutrition.

En milieu hospitalier ou en institution, les enquêtes alimentaires recueillent des informations précises sur les ingesta du patient.

Plusieurs méthodes permettent de mener ces enquêtes :

- le rappel des 24 heures : liste les boissons et les aliments consommés pendant les 24 heures précédant l'entrevue ;
- l'histoire alimentaire : interrogatoire détaillé des habitudes alimentaires ;
- le carnet alimentaire : note les prises alimentaires de la journée, leur nature et leurs circonstances ;
- les questionnaires de fréquence : à partir d'une liste établie, ils renseignent les fréquences de consommation des aliments (14).

On réalisera le plus souvent une feuille de surveillance alimentaire : on considère la situation à risque si le sujet consomme moins de 2/3 d'un plateau repas.

Au domicile, c'est l'interrogatoire du patient sur les prises alimentaires des dernières 24 heures, ainsi que l'interrogatoire de l'entourage qui sont les plus adaptés à une évaluation de la prise alimentaire.

Pour le suivi nutritionnel, la fréquence préconisée de l'évaluation des ingesta varie de 1 semaine à 1 mois, selon que le patient présente une dénutrition sévère ou un état nutritionnel normal (30).

1.5.2. Marqueurs physiques : perte de poids, Indice de Masse Corporelle (IMC) et mesures anthropométriques

La dénutrition peut être dépistée par la mesure du poids du patient. C'est un motif de consultation fréquent et l'un des premiers indices d'une dénutrition en pratique clinique.

Une perte de poids récente et involontaire $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois marque une dénutrition modérée. Une perte de poids $\geq 10\%$ en 1 mois ou $\geq 15\%$ en 6 mois marque une dénutrition sévère (30).

A noter également qu'une mesure isolée du poids ne suffit pas à elle seule à poser le diagnostic d'une dénutrition. Le poids ne renseigne en effet pas sur la répartition entre la masse maigre et la masse grasse. En contexte pathologique, la mesure du poids peut être influencée par l'existence d'œdèmes ou d'une déshydratation. Une personne âgée peut donc être à la fois obèse et dénutrie (10).

Pour le suivi de l'état nutritionnel d'une personne âgée dénutrie, une mesure hebdomadaire du poids avec un pèse-personne adapté au patient est recommandée.

Le poids mesuré est également nécessaire pour déterminer l'IMC selon la formule :

$$- \quad \text{IMC} = \text{poids mesuré} / (\text{taille})^2$$

Poids mesuré en kilogrammes ; taille en mètres.

Chez l'adulte, on parle de dénutrition pour un IMC $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, elle est modérée entre 17 et $18,5 \text{ kg/m}^2$ et sévère si l'IMC est $\leq 17 \text{ kg/m}^2$

Chez le sujet âgé, on parle de dénutrition pour un IMC $< 22 \text{ kg/m}^2$ et de dénutrition sévère si l'IMC est $< 20 \text{ kg/m}^2$ (3). Un certain nombre d'indices anthropométriques sont également disponibles pour évaluer

l'état nutritionnel. En raison de leur faible sensibilité, ils doivent être réalisés avec une technique rigoureuse (12). Ces indices évaluent la masse grasse et la masse maigre (masse musculaire) :

- la mesure des plis cutanés tricipital et sous-scapulaire au compas de Harpenden : les valeurs sont comparées aux normes établies selon l'âge et le sexe pour évaluer la masse grasse ;
- la mesure de la circonférence brachiale ou du mollet : évalue la masse maigre ou masse musculaire. Une circonférence brachiale < à 22 cm ou du mollet < à 31 cm sont des marqueurs de risque de dénutrition (42).

La validité de ces mesures anthropométriques est limitée en cas d'IMC extrêmes (< 15 ou > 35 kg/m²), de déshydratation ou d'œdèmes. Leur précision est insuffisante à l'échelle individuelle (14) ;

- la graisse abdominale viscérale, dont l'importance peut être estimée par le tour de taille ou le rapport tour de taille / tour de hanches. Un tour de taille supérieur à 88 cm pour une femme ou 102 cm pour un homme est un facteur de risque métabolique et vasculaire indépendant (14).

1.5.3. Marqueurs biologiques : albumine, préalbumine

Les deux marqueurs biologiques les plus utilisés sont :

- l'albumine : protéine synthétisée par le foie et marqueur le plus fréquemment utilisé dans l'évaluation et le suivi de l'état nutritionnel. Sa demi-vie est de 21 jours, sa diminution n'est pas spécifique de la dénutrition (14). Le dosage de l'albumine ne peut s'interpréter de façon correcte que si on évalue aussi la réponse inflammatoire : en cas d'augmentation de la CRP, l'albumine baisse de façon proportionnelle à l'élévation de la CRP (7). Elle est également liée aux pathologies et à l'état d'hydratation du patient. De ce fait, une albuminémie basse est plus un facteur pronostique de complications qu'un marqueur de l'état nutritionnel (10). L'albuminémie est un critère de sévérité de la dénutrition. Une albuminémie < 35 g/L et > 30 g/L signe une dénutrition modérée. Une albuminémie ≤ 30 g/L signe une

dénutrition sévère. Un dosage mensuel de l'albuminémie (sauf situations particulières) est recommandé pour l'évaluation de l'efficacité de la renutrition chez un patient dénutri (30) ;

- la préalbumine (ou transthyrétine) : protéine synthétisée par le foie, elle est vectrice des hormones thyroïdiennes. Sa demi-vie de 2 jours permet de détecter précocement les situations de dénutrition infraclinique. Elle est également utilisée en suivi d'une renutrition pour en évaluer l'efficacité initiale.

Albumine et préalbumine sont parfois associées à d'autres dosages biologiques pour évaluer la réponse inflammatoire de l'organisme :

- la CRP : protéine inflammatoire, de demi-vie courte (12 heures)
- l'orosomucoïde : protéine inflammatoire de demi-vie plus longue (2,5 jours), peu utilisée en pratique.

1.5.4. Index multiparamétriques adaptés au sujet âgé : MNA, Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)

Aucun indicateur unique ne permet d'évaluer l'état nutritionnel du sujet âgé et les risques associés.

Il n'existe pas de *gold standard* et le plus souvent ces indicateurs sont combinés.

Selon la HAS en 2021 (3), le MNA est un outil de repérage du risque de dénutrition chez la personne âgée de 70 ans et plus. C'est une méthode d'évaluation simple et rapide du statut nutritionnel du sujet âgé, validée de façon internationale.

Le MNA comporte 2 parties : le dépistage qui repose sur 6 questions (A à F, qui évaluent l'appétit et/ou le niveau des apports alimentaires, l'IMC, la perte de poids, la présence de troubles de la motricité et/ou psychologiques et la survenue d'un stress aigu récent). Notées de 0 à 2 ou de 0 à 3 selon les questions, la notation maximum est de 14 points. Si le score est ≤ 11 , il faut faire le MNA complet qui comporte 12

questions supplémentaires (G à R) notées sur 16 points au total (ANNEXE 1). Lorsqu'une évaluation globale est réalisée, on obtient un score sur 30 points (43).

- MNA \geq 24 : état nutritionnel satisfaisant
- $17 < \text{MNA} < 23,5$: risque de dénutrition existant
- MNA \leq 17 : mauvais état nutritionnel

En plus du MNA qui est un outil de dépistage de la dénutrition, il existe un marqueur du risque de complications et de mortalité associées à un état de dénutrition.

En 1980, le Nutritional Risk Index (NRI) ou indice de Buzby (Gordon P. Buzby et al.), associant albuminémie et variations pondérales, est utilisé pour évaluer le risque post-opératoire en chirurgie digestive (44).

Le calcul du NRI repose sur la formule suivante :

$$\text{NRI} = 1,519 \times \text{albuminémie} + 0,417 \times (\text{poids actuel/poids habituel}) \times 100$$

Albuminémie en g/L, poids en kilogrammes.

Interprétation :

- absence de dénutrition : $> 97,5$
- dénutrition modérée : $83,5-97,5$
- dénutrition sévère : $< 83,5$

Le NRI est ensuite plus largement utilisé pour mesurer l'état nutritionnel de l'adulte hospitalisé.

Néanmoins, il connaît certaines limites chez le sujet âgé à l'hôpital : la méconnaissance de leur poids habituel pour 50 % (45) de ces patients - significativement plus fréquente au-delà de 70 ans (46) - et la pesée souvent difficile à effectuer en milieu hospitalier.

En 2005, Bouillanne et al. proposent dans l'American Journal of Clinical Nutrition (47) un nouvel index pour évaluer la morbi-mortalité liée à la dénutrition du sujet âgé : le GNRI. Ils suggèrent de remplacer le poids habituel dans la formule du NRI par le poids idéal calculé selon la Formule de Lorentz.

Formule de Lorentz

- Femme : poids idéal = taille – 100 – (taille – 150)/2,5

- Homme : poids idéal = taille – 100 – (taille – 150)/4

Poids idéal en kilogrammes ; taille en centimètres.

Le GNRI est un indicateur simple, précis, reproductible et prédictif de la morbi-mortalité associée à la dénutrition du sujet âgé hospitalisé.

Formule GNRI

- $GNRI = 1,489 \times \text{albuminémie} + 41,7 \times \text{poids actuel/poids idéal théorique}$

Albuminémie en g/L ; poids en kilogrammes ; poids idéal théorique calculé selon la Formule de Lorentz, en kilogrammes.

Interprétation

- GNRI < 82 : risque majeur

- 82 < GNRI < 92 : risque modéré

- 92 < GNRI < 98 : risque bas

- GNRI > 98 : pas de risque

Il existe donc divers outils d'évaluation de l'état nutritionnel.

Selon la HAS, la surveillance nutritionnelle est recommandée chez toutes les personnes âgées et doit être effectuée :

- en ville : une fois par mois à domicile et à chaque consultation ;
- à l'hôpital (court séjour et soins de suite et réadaptation (SSR)) : à l'entrée puis au moins une fois par semaine et à la sortie ;
- en EHPAD et USLD : à l'entrée puis au moins une fois par mois (30).

En cas d'évènement clinique intercurrent ou de diminution de l'appétit ou des consommations alimentaires, il est recommandé de rapprocher la surveillance nutritionnelle à au moins une fois par semaine (poids, appétit et consommations alimentaires) en ville, en USLD ou en EHPAD (3).

Le repérage de la dénutrition repose sur la recherche de situations à risque de dénutrition, l'estimation de l'appétit et/ou des apports alimentaires, la mesure du poids, l'évaluation de la perte de poids par rapport au poids antérieur et le calcul de l'IMC (30).

Dans son document de 2021 sur le diagnostic de la dénutrition chez la personne de 70 ans et plus (3), la définition retenue par la HAS pour la dénutrition chez les personnes de 70 ans et plus, est la présence d'au moins un critère phénotypique et un critère étiologique.

Les critères phénotypiques sont les suivants (1 seul critère suffit) :

- perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ou $\geq 10\%$ par rapport au poids habituel avant le début de la maladie ;
- IMC $< 22 \text{ kg/m}^2$;
- sarcopénie confirmée (cf. tableau 3).

Tableau 3 - Consensus européen (EWGSOP 2019) définissant la sarcopénie confirmée comme l'association d'une réduction de la force et de la masse musculaire (3)

	Femme	Homme
Réduction de la force musculaire (au moins 1 critère)		
5 levers de chaise en secondes	> 15	
Force de préhension (dynamomètre) en kg	< 16	< 27
ET réduction de la masse musculaire (au moins 1 critère)*		
Masse musculaire appendiculaire en kg	< 15	< 20
Index de masse musculaire appendiculaire en kg/m ²	< 5,5	< 7

Les critères étiologiques sont les suivants (1 seul critère suffit) :

- réduction de la prise alimentaire ≥ 50 % pendant plus d'une semaine, ou toute réduction des apports pendant plus de 2 semaines par rapport :
 - à la consommation alimentaire habituelle,
 - ou aux besoins protéino-énergétiques ;
- absorption réduite (malabsorption/maldigestion) ;
- situation pathologique (avec ou sans syndrome inflammatoire) :
 - pathologie aiguë,
 - ou pathologie chronique,
 - ou pathologie maligne évolutive.

Si, au cours du suivi, il y a une disparition du critère étiologique (reprise de l'alimentation, guérison d'une maladie par exemple), le diagnostic de dénutrition persiste tant que le critère phénotypique persiste.

Lorsque le diagnostic de dénutrition est établi, il est recommandé d'en évaluer la sévérité.

On parle de dénutrition sévère si 1 des critères suivants est présent (1 seul critère suffit) :

- IMC < 20 kg/m² ;

- perte de poids : $\geq 10\%$ en 1 mois ou $\geq 15\%$ en 6 mois ou $\geq 15\%$ par rapport au poids habituel avant le début de la maladie ;
- albuminémie ≤ 30 g/L.

Le diagnostic de dénutrition est donc exclusivement clinique et repose sur l'association d'un critère phénotypique et d'un critère étiologique chez l'enfant comme chez l'adulte jeune et les personnes âgées de plus de 70 ans. L'albuminémie n'est pas un critère diagnostique mais un critère de sévérité de la dénutrition.

Pour rappel, le diagnostic de la dénutrition chez l'adulte (≥ 18 ans et < 70 ans) se fait selon le diagramme suivant établi en 2019 par la HAS. Tout comme pour les personnes âgées de 70 ans et plus, une fois la dénutrition diagnostiquée, il faut en évaluer la sévérité (48).

Il est important de distinguer les formes sévères de dénutrition, quel que soit l'âge du patient. Ces formes étant associée à une morbi-mortalité plus importante, elles nécessitent une prise en charge nutritionnelle rapide (30).

Tableau 4 - Diagnostic de la dénutrition de l'adulte (48)

<p>Une dénutrition est-elle présente ?</p> <p>Critères pour le diagnostic de dénutrition : présence d'au moins 1 critère phénotypique et 1 critère étiologique.</p> <p>Critères phénotypiques (1 seul critère suffit)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ou perte $\geq 10\%$ par rapport au poids habituel avant le début de la maladie • IMC $< 18,5$ kg/m² • Réduction quantifiée de la masse et/ou de la fonction musculaire <p>Critères étiologiques (1 seul critère suffit)</p>
--

- Réduction de la prise alimentaire $\geq 50\%$ pendant plus d'1 semaine, ou toute réduction des apports pendant plus de 2 semaines par rapport :
 - à la consommation alimentaire habituelle quantifiée
 - ou aux besoins protéino-énergétiques estimés
- Absorption réduite (maldigestion/malabsorption)
- Situation d'agression (hypercatabolisme protéique avec ou sans syndrome inflammatoire) :
 - pathologie aiguë
 - pathologie chronique évolutive ou
 - pathologie maligne évolutive

↓ OUI

↓ NON

Lorsque le diagnostic de dénutrition est établi, il faut déterminer sa sévérité.

Une dénutrition est soit modérée soit sévère.

Un seul critère de dénutrition sévère prime sur un ou plusieurs critères de dénutrition modérée.

<u>Dénutrition modérée (1 seul critère suffit)</u>	<u>Dénutrition sévère (1 seul critère suffit)</u>	<u>Patient non dénutri</u> En ambulatoire : <i>Réévaluation à chaque consultation</i> En cas d'hospitalisation : • en Médecine, Chirurgie, Obstétrique (MCO) : réévaluation une fois par semaine • en SSR : réévaluation toutes les 2 semaines
<ul style="list-style-type: none"> • $17 < \text{IMC} < 18,5$ kg/m² • Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ou $\geq 10\%$ par rapport au poids habituel avant le début de la maladie • Mesure de l'albuminémie par immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie > 30 g/L et < 35 g/L. 	<ul style="list-style-type: none"> • $\text{IMC} \leq 17$ kg/m² • Perte de poids $\geq 10\%$ en 1 mois ou $\geq 15\%$ en 6 mois ou $\geq 15\%$ par rapport au poids habituel avant le début de la maladie • Mesure de l'albuminémie par immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie ≤ 30 g/L 	

1.6. Prévention de la dénutrition : identification des situations à risques et conseils diététiques

1.6.1. Identification des situations à risque

La prévention de la dénutrition se fait tout d'abord par la recherche et l'identification de situations à risque de dénutrition. Elle nécessite une évaluation clinique globale du patient. On s'intéresse au contexte psychosocial et environnemental du patient, à ses dépendances, ses comorbidités et ses traitements en cours (49). On recherche les situations à risque de dénutrition plus spécifiques à la personne âgée, résumées dans le paragraphe 1.3.6.

Ensuite, la prise en charge de chacun des facteurs identifiés est nécessaire en matière de prévention de la dénutrition, par exemple : traitements des pathologies chroniques pour éviter qu'elles ne décompensent, correction des troubles bucco-dentaires, adaptation du régime alimentaire à l'état de la dentition, mise en place d'aides techniques ou humaines pour l'approvisionnement et la préparation des repas et éventuellement la distribution des repas (49).

Puis, l'interrogatoire recherche des modifications récentes de l'appétit et une diminution des apports alimentaires. Il n'existe pas de manière validée d'évaluer l'appétit : son évaluation se fait par des questions simples ou l'utilisation d'une Échelle Visuelle Analogique graduée d'« absence d'appétit » à « appétit normal » sur la face présentée au patient, et de 0 à 10 sur la face visible du soignant. Un score inférieur à 7 traduit une anorexie (49).

Enfin, il faut noter qu'une évaluation précise des ingesta est difficile à réaliser en pratique clinique et nécessiterait une consultation diététique spécifique. Néanmoins, avec des questions simples adressées au patient ou son entourage proche, il est possible d'identifier une baisse des apports alimentaires ou des conduites à risque comme le fait de sauter un repas ou d'éviter certains aliments.

1.6.2. Conseils diététiques

Devant une situation à risque de dénutrition, des conseils diététiques peuvent être donnés et visent à augmenter les apports alimentaires :

- augmenter la fréquence des repas : les apports doivent être répartis en 3 repas et 1 à 2 collations par jour, proposées entre les repas ;
- la répartition des repas ne doit pas laisser de jeûne nocturne prolongé au-delà de 12 heures ;
- on privilégiera des produits caloriques et/ou riches en protéines, voire une alimentation enrichie, en respectant les repères du PNNS ci-après ;
- la composition des repas doit être adaptée aux goûts de la personne et la texture à ses capacités de mastication et de déglutition. Il ne faut pas hésiter à relever le goût des plats par des aromates, des épices et des condiments ;
- la prise alimentaire se fait dans un cadre agréable et convivial avec une présentation appétissante. Aussi, la nature et les parfums de ces préparations doivent être variés régulièrement pour lutter contre un effet de lassitude ;
- si besoin, une aide technique et/ou humaine est nécessaire pour pallier les dépendances et encourager le sujet.

La stimulation de l'appétit passe par l'activité physique régulière et la lutte contre la sédentarité. La sédentarité induit une perte de masse maigre et de masse osseuse nuisible à la santé physique comme psychique. Les conséquences sont particulièrement délétères sur le vieillissement.

L'activité physique, en plus de son effet sur l'appétit, préserve l'indépendance fonctionnelle du sujet âgé. On recommande au moins 30 minutes d'une activité physique développant l'aptitude cardio-respiratoire d'intensité modérée par jour, type marche ou toute autre activité de la vie quotidienne comme le jardinage par exemple, si possible en plein air, au moins 5 jours par semaine (50).

Par ailleurs, la régularisation du transit et un bon état d'hydratation sont également requis pour conserver un bon appétit et sont souvent sous-estimés.

De plus, les traitements antidépresseurs (Miansérine ou Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine) peuvent être utiles mais leur effet n'apparaît qu'après plusieurs semaines de traitement (7).

Le PNNS établit des repères alimentaires pour les personnes âgées (51), révisés en 2021 (22) et résumés dans le tableau suivant :

Tableau 5 - Repères alimentaires du PNNS pour les personnes âgées (22)

Fruits et légumes	Au moins 5 par jour
Produits céréaliers complets et peu raffinés	Tous les jours
Lait et produits laitiers	2 à 3 produits laitiers par jour
Viandes, volailles, poissons et produits de la pêche, œufs	Au moins 1 fois par jour
Matières grasses ajoutées	Sans en abuser
Produits sucrés	Sans en abuser
Boissons	1,5 litres/jour, privilégier l'eau (22)
Activité physique	Bouger chaque jour le plus possible

Il est à noter que le régime alimentaire type méditerranéen semble le plus adapté : consommation importante de fruits, de fruits oléagineux, de légumes et légumineuses, consommation modérée d'œufs, de produits laitiers et de vin, consommation faible de viandes, en favorisant les viandes blanches, consommation de poissons - au moins deux fois par semaine - et consommation préférentielle d'acides gras insaturés avec l'utilisation d'huile d'olive comme principale source de lipides (52).

Il convient également d'éviter de fumer et de consommer de l'alcool.

L'établissement de conseils diététiques passe aussi par la recherche d'erreurs diététiques ou de régimes injustement prescrits, ou que le sujet s'impose lui-même.

Globalement, les régimes diététiques restrictifs ne sont pas indiqués passé 70 ans. Au long court, ils sont jugés abusifs voire dangereux, la perte de masse grasse s'accompagnant systématiquement d'une perte de masse maigre chez le sujet âgé. La prescription d'un régime doit toujours être limitée dans le temps (53).

Le praticien doit également être attentif au régime hypocalorique visant à l'amaigrissement, par exemple avant la pose d'une prothèse articulaire, au régime sans fibre dans la colopathie fonctionnelle, au régime sans sel strict prolongé inutilement au-delà des situations d'insuffisances cardiaques décompensées, au régime hypocholestérolémiant ainsi qu'au régime diabétique strict pouvant ne plus suffire à couvrir les besoins glucidiques (20,54).

1.6.3. Surveillance

La HAS propose la stratégie suivante de surveillance et de prise en charge nutritionnelle du sujet âgé en fonction de ses apports alimentaires spontanés (normaux, diminués ou très diminués) et de son état nutritionnel (normal, dénutrition ou dénutrition sévère).

Quel que soit le statut nutritionnel, la surveillance comporte la mesure du poids, le calcul de l'IMC, l'évaluation de l'appétit, l'évaluation de la consommation alimentaire et la force musculaire (3).

Tableau 6 - Stratégie de prise en charge nutritionnelle d'une personne âgée (30)

		Statut nutritionnel		
		Normal	Dénutrition	Dénutrition sévère
Apports alimentaires spontanés	Normaux	Surveillance	Conseils diététiques, alimentation enrichie Réévaluation à 1 mois	Conseils diététiques, alimentation enrichie et CNO Réévaluation à 15 jours
	Diminués, mais supérieurs à la moitié de l'apport habituel	Conseils diététiques, alimentation enrichie Réévaluation à 1 mois	Conseils diététiques, alimentation enrichie Réévaluation à 15 jours et si échec : CNO	Conseils diététiques, alimentation enrichie et CNO Réévaluation à 1 semaine et si échec : NE
	Très diminués, inférieurs à la moitié de l'apport habituel	Conseils diététiques, alimentation enrichie Réévaluation à 1 semaine et si échec : CNO	Conseils diététiques, alimentation enrichie et CNO Réévaluation à 1 semaine et si échec : NE	Conseils diététiques, alimentation enrichie et NE d'emblée Réévaluation à 1 semaine

CNO = complément nutritionnel oral ; NE = nutrition entérale ; La réévaluation comporte : le poids et le statut nutritionnel, la tolérance et l'observance du traitement, l'évolution de la (des) pathologie(s) sous-jacente(s), l'estimation des apports alimentaires spontanés (ingesta).

En institution, la mesure mensuelle du poids et la surveillance des apports alimentaires sont recommandées dans le cadre du dépistage de la dénutrition (30).

1.7. Prise en charge de la dénutrition

Le traitement de la dénutrition doit être débuté dès que celle-ci est identifiée et être d'autant plus progressif que la dénutrition est sévère, afin d'éviter le syndrome de renutrition inappropriée (caractérisée par une hypophosphorémie, une hypomagnésémie, une hypocalcémie et une hypokaliémie).

La prise en charge de la dénutrition a pour but d'interrompre la perte de poids en phase aiguë et de restaurer le capital tissulaire protéique et adipeux en phase de convalescence (14).

1.7.1. Renutrition orale : enrichissement, compléments nutritionnels oraux (CNO)

La renutrition orale est recommandée en première intention. Elle se fait par enrichissement de l'alimentation et/ou adjonction de CNO.

L'enrichissement de l'alimentation habituelle est recommandé dès que les besoins nutritionnels sont majorés ou les apports réduits. L'objectif est d'augmenter, par divers aliments, l'apport énergétique et/ou protéique d'une préparation sans en augmenter le volume (30).

On privilégie les aliments les plus riches :

- l'enrichissement en énergie vise à limiter la perte de poids (ou permet d'en reprendre), il se fait par l'addition de beurre, margarine ou crème fraîche, de mayonnaise, d'huile, de fromage, de fritures, de charcuterie, de miel, confiture, sucre, sirop, ou coulis de fruit, de chantilly, chocolat, crème de marron ou caramel ;
- l'enrichissement en protéines a pour but de limiter la perte de masse maigre (ou permet d'en reprendre). Il se fait par addition de viande, de poisson, d'œufs, de fromage, de produits laitiers ou de poudre de lait écrémé / poudre de protéines (55).

Les CNO sont des aliments de haute densité énergétique et/ou protéique administrables par voie orale. Disponibles sur prescription médicale, ils ont pour objectif d'apporter 400 kcal/jour et/ou 30 g/jour de protéines pour la personne âgée.

Les CNO sont consommés comme collations 1 à 3 fois par jour, de préférence à distance d'au moins 2 heures des repas. Comme pour les repas, ils doivent varier en texture et en goût afin de ne pas induire un effet de lassitude. Ils sont aussi adaptés aux handicaps du sujet : préhension, vision ou troubles de la déglutition. Ils ne doivent en aucun cas remplacer l'alimentation habituelle du patient : comme leur nom l'indique, ils sont prescrits en complément de l'alimentation.

Les produits recommandés contiennent plus de 1,5 kcal/ml et plus de 7 g/100ml de protéines.

1.7.2. Nutrition entérale

La nutrition entérale est envisagée en cas d'échec, d'insuffisance ou de contre-indication à la renutrition orale : troubles sévères de la déglutition ou dénutrition sévère avec très faibles apports alimentaires oraux (30).

Les mélanges nutritifs se substituent à l'alimentation orale et se présentent sous diverses formules enrichies en énergie, en protéines ou en fibres.

Différentes voies d'abord sont possibles selon la durée prévisible : nasogastrique (< 2 semaines), gastrostomie ou jéjunostomie (> 2 semaines). La nutrition pourra être continue ou discontinue. Le débit est régulé par une pompe (30).

Son initiation se fait au cours d'une hospitalisation pour mise en place de la sonde de nutrition, évaluation de la tolérance (reflux gastro-œsophagien, inhalation, distension abdominale, troubles du transit, troubles de la glycorégulation, allergies) et éducation thérapeutique du patient et de son entourage (30).

La nutrition entérale pourra être poursuivie à domicile en coordination entre le service hospitalier, le médecin traitant, l'infirmier ou l'Hospitalisation A Domicile (HAD) et un prestataire spécialisé. Le patient et son entourage peuvent être inclus dans la prise en charge de la nutrition entérale (30).

La HAS recommande une prescription initiale de 14 jours puis une prescription de suivi pour 3 mois renouvelable. En suivi, la surveillance de l'état nutritionnel, du poids, de la tolérance et de l'observance de la nutrition entérale, de l'évolution de la pathologie et des apports alimentaires oraux s'ils existent sera faite tous les 3 mois par le médecin prescripteur ou le médecin traitant.

1.7.3. Nutrition parentérale

La nutrition parentérale est définie par l'apport intraveineux de nutriments. À la différence des autres modes de renutrition, elle n'utilise pas les voies physiologiques de la digestion. Elle est indiquée dans 3 situations (30) :

- les malabsorptions sévères anatomiques ou fonctionnelles ;
- les occlusions intestinales aiguës ou chroniques ;
- l'échec d'une renutrition entérale bien conduite par mauvaise tolérance.

Elle se fait par voie intraveineuse, via un cathéter périphérique ou central, le débit est régulé par une pompe à perfusion. La voie périphérique ne supporte pas des osmolalités > 800 mOsm. La voie centrale doit être privilégiée quand on envisage une nutrition parentérale au-delà de 15 jours (7).

La nutrition parentérale se substitue en partie ou en totalité à la nutrition orale ; elle est mise en place au cours d'une hospitalisation dans le cadre d'un projet thérapeutique cohérent.

Elle permet de couvrir rapidement les besoins nutritionnels et réduit le risque de reflux, d'inhalation, de troubles du transit. Néanmoins, les complications potentielles sont graves : septiques, mécaniques, hydroélectrolytiques, affections hépatobiliaires et osseuses, troubles de la glycorégulation, syndrome de

renutrition inappropriée. En conséquence, sa mise en place et son suivi demandent d'être menés par une équipe expérimentée (7,30).

La surveillance comporte une évaluation quotidienne de l'état clinique du patient (essentiellement les changements de comportements), des dosages de la CRP, de la préalbumine ainsi que de l'ionogramme sanguin 2 fois par semaine, une surveillance des points cutanés d'appui et un dosage hebdomadaire de l'albumine et des ingesta per os éventuels. La quantité de nutrition parentérale sera réévaluée au minimum une fois par semaine (7).

De nombreuses préparations iso ou hypercaloriques, iso ou hyperprotéiques sont disponibles. Il faudra ajouter des minéraux, des vitamines ou oligo-éléments en fonction de la situation clinique (7,14).

1.7.4. Limites et dimension éthique chez la personne âgée

L'alimentation est un acte fondamental de la vie, façonné par la culture du patient et la société dans laquelle il évolue.

Dans les situations de dénutrition grave, où les pathologies responsables altèrent sévèrement l'autonomie (comme les démences), l'alimentation artificielle n'a pas montré de bénéfice en termes de survie.

Dans certaines situations moins bien documentées, la mise en place d'une nutrition est une décision médicale à dimension éthique. Elle met en balance le devoir du soignant : traiter par tous les moyens existants, d'une part ; et d'autre part, l'obligation de respecter l'autonomie et la dignité du patient.

La décision tient compte des souhaits du patient, du pronostic de la pathologie, des difficultés techniques inhérentes à la nutrition entérale ou parentérale, du confort du malade et de sa qualité de vie.

En situation de fin de vie, l'efficacité nutritionnelle n'est plus un objectif raisonnable. L'alimentation doit être recentrée sur le plaisir, le confort, la convivialité et vise la qualité de vie. Il ne faut pas non plus oublier

la prise en charge de l'hygiène buccodentaire et le soulagement des symptômes qui peuvent altérer l'envie ou le plaisir de s'alimenter (douleur, nausées, glossite et sécheresse buccale) (24).

1.8. Troubles neurocognitifs et dénutrition

Les troubles neurocognitifs (TNC) sont une réduction acquise, significative et évolutive des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs (mémoire, langage, praxies, gnosies, fonctions exécutives). Ils peuvent être associés à des troubles de la perception, du raisonnement, du jugement ou du comportement. Les TNC sont majeurs s'ils entraînent une répercussion sur les activités de la vie quotidienne (56). Les TNC majeurs étaient anciennement appelés démence.

En 2003, la prévalence des TNC majeurs chez les personnes de plus de 75 ans était évaluée à 17,8 % selon l'étude de cohorte PAQUID (Personnes Âgées Quid) (57).

La première cause de TNC majeurs est la maladie d'Alzheimer (79,6 % des cas de TNC majeurs selon l'étude PAQUID), suivie par la démence vasculaire. Néanmoins, la plupart des démences sont de causes mixtes, associant origine dégénérative à des lésions cérébrales d'origines variées : traumatiques, neuro-vasculaires ou toxiques.

Ces TNC majeurs sont à l'origine de difficultés de gestion du budget, de réalisation des courses, de planification et de préparation des repas, voire de troubles praxiques ou psycho comportementaux qui altèrent l'état nutritionnel. Les troubles psycho-comportementaux sont souvent exacerbés lors des repas et peuvent être source de conflit entre l'aidant et la personne dépendante.

À un stade avancé, l'acte de porter l'aliment à la bouche et la déglutition peuvent être difficiles à réaliser (58).

Aux troubles précédemment décrits peut également s'ajouter une perte du lien social, qui peut elle aussi être à l'origine d'une baisse de la consommation alimentaire chez les personnes atteintes de TNC majeurs.

De ce fait, les TNC majeurs sont une cause de dénutrition, d'autant plus importante que les troubles sont sévères.

2. Folates et acide folique

2.1. Généralités

L'acide folique, aussi appelé folates ou vitamine B9, est une vitamine hydrosoluble.

Le terme « vitamine » provient du latin *vita* - qui signifie « la vie » - et du suffixe « amine », qui est le nom d'un radical en chimie, bien que la vitamine B9 ne fasse pas partie de la classe des amines.

Par définition, selon le dictionnaire Larousse de la langue française, les vitamines sont des « substances organiques actives, vitales, indispensables en infime quantité à la croissance et au bon fonctionnement de l'organisme, qui ne peut en effectuer lui-même la synthèse ».

On attribue le terme de « folates » à l'ensemble des molécules qui ont une activité biologique vitaminique B9, c'est-à-dire capables d'activer les gènes et voies métaboliques qui nécessitent de la vitamine B9 pour fonctionner. Le terme « acide folique » renvoie à sa forme synthétique thérapeutique.

2.1.1. Aspect historique : Lucy Wills, pionnière de la recherche médicale

Lucy Wills, née en 1888 à Sutton Coldfield (région de Birmingham) fait figure de femme pionnière dans la recherche médicale. Elle est la première à s'intéresser à cette substance, plus tard identifiée comme l'acide folique.

Née dans une famille de scientifiques depuis 3 générations, elle bénéficie des rares opportunités d'éducation dans le domaine des sciences, apportées par les réformes de la condition féminine à l'époque victorienne (fin du 19^{ème} siècle).

Elle s'inscrit 1903 au *Cheltenham Ladies's College*, une école scientifique privée pour femmes. Puis elle étudie la botanique et la géologie au *Newham College* de Cambridge en 1911. Bien qu'elle soit autorisée à se présenter aux examens, elle ne peut, en tant que femme, être éligible au diplôme de l'Université de Cambridge. Elle perd son père et sa sœur aînée cette même année.

En 1913, à des fins familiales, elle se rend avec sa mère au Sri Lanka, puis en 1914, alors que la première guerre mondiale éclate, travaille comme infirmière en Afrique du Sud. Elle rentre finalement en Angleterre en 1915 et poursuit ses études à la *London School of Medicine for Women*. Fondée en 1874, il s'agit de la première école de médecine ouverte aux étudiantes. Diplômée fin 1920, elle développe un intérêt pour l'hématologie. Elle travaille au sein du *Royal Free Hospital* de Londres, annexé à l'école de médecine depuis 1877, dans un service dédié aux pathologies de la grossesse.

De 1928 à 1933, Lucy Wills s'installe en Inde et étudie les anémies. Elle en décrit une forme macrocytaire, particulièrement grave, affectant les femmes de la région de Bombay.

Ces femmes sont toutes ouvrières pauvres dans l'industrie textile et vivent dans les conditions de *Purdah* (qui signifie « rideau » en hindou). Il s'agit d'une pratique religieuse imposant la ségrégation entre sexes et exigeant des femmes la dissimulation de leurs corps sous un voile intégral.

Cette pratique était associée à un régime alimentaire pauvre en fruits et légumes verts, renforcé par la précarité ouvrière.

Lucy Wills émet l'hypothèse que c'est le régime alimentaire de ces femmes qui est la cause de l'anémie macrocytaire. Ces femmes, une fois enceintes, ont des enfants à naître qui présentent de graves malformations du tube neural.

Elle commence alors à les traiter avec une pâte à tartiner « Marmite », bon marché, fabriquée depuis la fin du 19^{ème} siècle à base de levure de bière. Il semble exister dans cette préparation un principe actif, alors surnommé « *Will's Factor* », capable de guérir cette anémie macrocytaire.

En 1931, elle déclare dans le *British Medical Journal* (59) :

« Pour l'instant, il est seulement possible d'affirmer que dans "Marmite", et probablement dans d'autres extraits de levures, il semble y avoir un agent curatif contre cette maladie redoutable. »

À partir de ces levures de bière, elle identifie un nouveau facteur de croissance hématopoïétique qui s'avèrera plus tard être l'acide folique.

Lucy Wills travaille de façon acharnée jusque pendant la seconde guerre mondiale où elle retourne exercer aux urgences du *Royal Free Hospital* de Londres. Elle prend sa retraite en 1947, mais continue de voyager et poursuit ses travaux sur l'anémie à travers le monde. Elle décède en 1964 et le *British Medical Journal* lui rend hommage dans un faire-part de décès (60).

Le 10 Mai 2019, c'est le géant américain Google qui met à l'honneur l'hématologue britannique à travers un « *doodle* » largement visible à travers le monde. Il illustre cette femme scientifique avec de la pâte à tartiner dans son laboratoire, et souligne son travail sur l'anémie macrocytaire associée à la grossesse.

Figure 1 - L'hommage de Google à Lucy Wills.



Illustration à partir du « *doodle* » de Google du 10 mai 2019. Capture d'écran.

2.1.2. Aspect historique : de l'isolement à la synthèse de l'acide folique

L'acide folique est finalement isolé pour la première fois en 1941 à partir de feuilles d'épinard par Herschel K. Mitchell et son équipe de l'Université du Wisconsin.

Il publie *The concentration of Folic Acide* dans le « *Journal of the American Chemical Society* » (61). À partir de 4 tonnes de ces feuilles, Mitchell et son équipe parviennent à isoler un nouvel acide sous forme hautement concentrée. Cet acide agit comme un facteur de croissance pour *Streptococcus lactis R* et *Lactobacillus casei*. Il est retrouvé dans une grande variété de tissus animaliers : le foie et le rein, mais aussi dans les champignons, les levures et dans les légumes à feuilles vertes.

L'étymologie provient du latin *folium* qui signifie « feuille ».

Plusieurs facteurs aux propriétés proches ont également été préparés à partir d'extraits de foie, de levures et de lait et étaient capables de corriger des anémies expérimentales chez le singe et le poussin. Plus tard, ces facteurs ont été rassemblés dans la famille des vitamines du groupe B.

L'acide folique est le précurseur métabolique d'une coenzyme, le tétrahydrofolate (THF, FH₄ ou THF₄), impliqué notamment dans la synthèse des bases nucléiques, purines et pyrimidines, constituant les acides désoxyribonucléiques (ADN) et les acides ribonucléiques (ARN). Le THF intervient également dans la synthèse d'acides aminés tels que la méthionine, l'histidine et la sérine. Le métabolisme de la vitamine B9 est étroitement lié à celui de la vitamine B12.

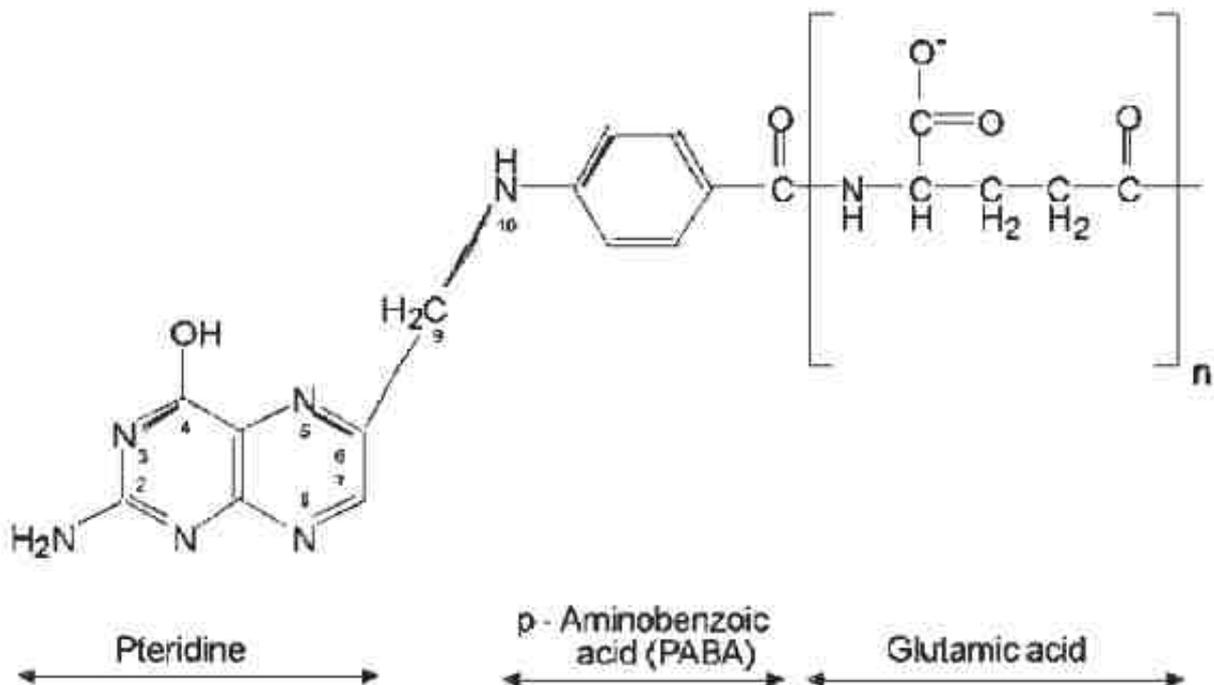
Par le rôle de la vitamine B9 dans de nombreuses séquences métaboliques, la carence en folates a des répercussions sur les tissus à renouvellement rapide, en particulier le tissu hématopoïétique.

La vitamine B9 joue un rôle dans la maturation cellulaire des globules rouges - l'érythropoïèse - et également la thrombopoïèse et la leucopoïèse. Dès 1945, l'acide folique est utilisé chez l'homme pour traiter des leucopénies après radiothérapie (62).

La structure chimique est également identifiée en 1945 (63) et l'acide folique est synthétisé par Robert Angier (64) et son équipe des laboratoires Lederle à New York et la Division Chimique Calco, filiales de l'American Cyanamid Company.

2.1.3. Structure chimique

Figure 2 - Structure de l'acide ptéroyl-glutamique (acide folique) (65)



L'acide folique est l'acide ptéroyl-monoglutamique. La structure moléculaire de l'acide folique comprend :

- une base ptéridine : composé aromatique bi-cyclique, cofacteur de réactions enzymatiques. C'est le composé clé du transfert biochimique de groupements méthyl ;
- un acide para-aminobenzoïque (PABA).

L'ensemble base ptéridine + PABA forme un acide ptéroïque.

- un acide glutamique : c'est un acide aminé, donc caractérisé par la présence d'un groupe amine et d'un groupe carboxyle – COOH. Il est l'acide aminé le plus abondant dans l'alimentation naturelle.

2.1.4. Propriétés physicochimiques

L'acide folique se présente sous forme de poudre de cristaux jaunâtres à jaune-orangés ; sa formule brute est $C_{19}H_{19}N_7O_6$, sa masse molaire de $441,4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; son point de fusion se situe à 250°C . L'acide folique est hydrosoluble et également soluble dans la pyridine, l'éthanol et l'acide acétique (66).

L'acide folique est sensible à la lumière, aux oxydants et à la chaleur, surtout en milieu aqueux ; l'ébullition en détruit donc une grande partie.

2.1.5. Métabolisme : absorption, biodisponibilité, transport, captation cellulaire, stockage et excrétion

2.1.5.1. Absorption

L'acide folique est donc un acide ptéroyl-monoglutamique. L'adjonction de nouveaux acides glutamiques produit des acides ptéroyl-polyglutamiques.

Ces composés polyglutamiques forment l'ensemble des dérivés désignés sous le terme « folates ». Dans la nature, 90 % des folates alimentaires sont apportés sous cette forme polyglutamique.

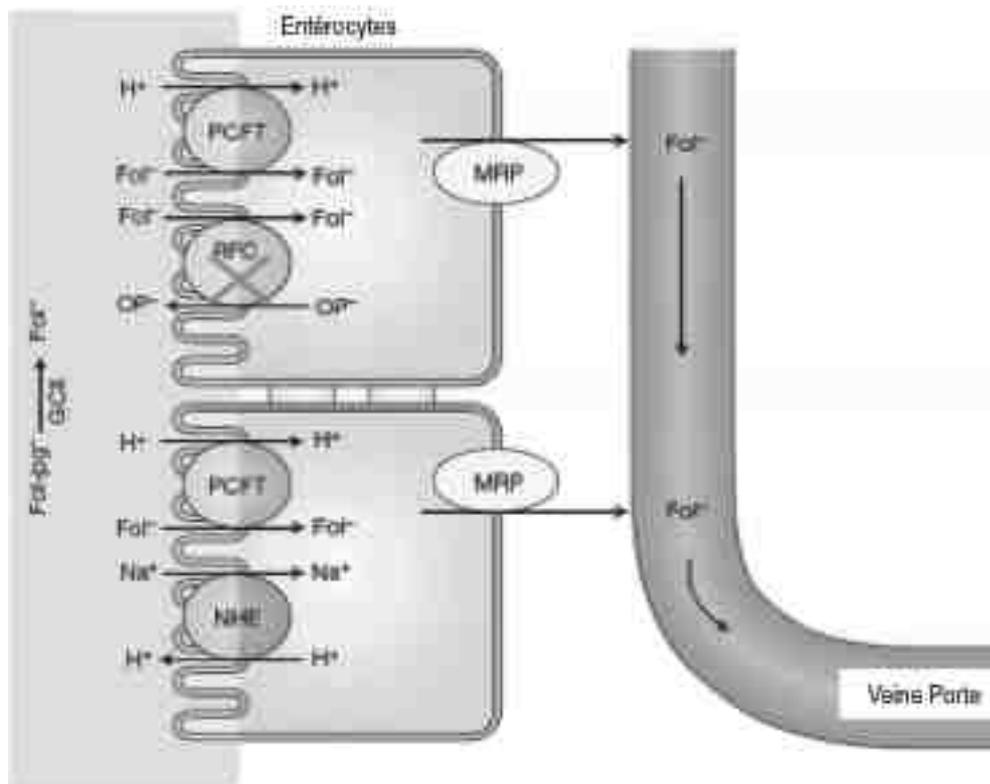
Une fois ingérés, dans la lumière intestinale, les folates sont partiellement déconjugués en monoglutamates par des glutamylcarboxypeptidases de la flore bactérienne.

L'absorption s'effectue ensuite au niveau du jéjunum proximal : ils pénètrent les entérocytes par transport actif, sensible au pH, saturable et faisant intervenir des protéines de transport appelées « folates carriers » ou PCFT. Ces transporteurs sont couplés au système d'échange Na^+/H^+ . Il coexiste un mécanisme passif, non saturable au niveau de l'iléon dont les capacités sont presque illimitées (67).

La sécrétion des folates dans la circulation est assurée par le transporteur non spécifique « Multidrug Resistance Protein » ou MRP 3, ils rejoignent la circulation porte où ils sont transportés jusqu'au foie.

Au niveau hépatique, les folates sont soit polyglutamylés pour être stockés, soit envoyés vers les organes cibles via la circulation entéro-hépatique (68).

Figure 3 - Absorption des folates dans la partie proximale du jéjunum (69)



PCFT : Protein-coupled Folate Transporter ; MRP : Multidrug Resisting Protein ; NHE : Sodium Proton Exchange Protein

À l'intérieur de l'entérocyte : une première réaction de réduction par la dihydrofolates réductase (DHFR) transforme l'acide folique en dihydrofolates (DHF), une 2^{ème} réaction similaire transforme les DHF en tétrahydrofolates (THF) (70).

Les DHF et les THF sont les composés actifs.

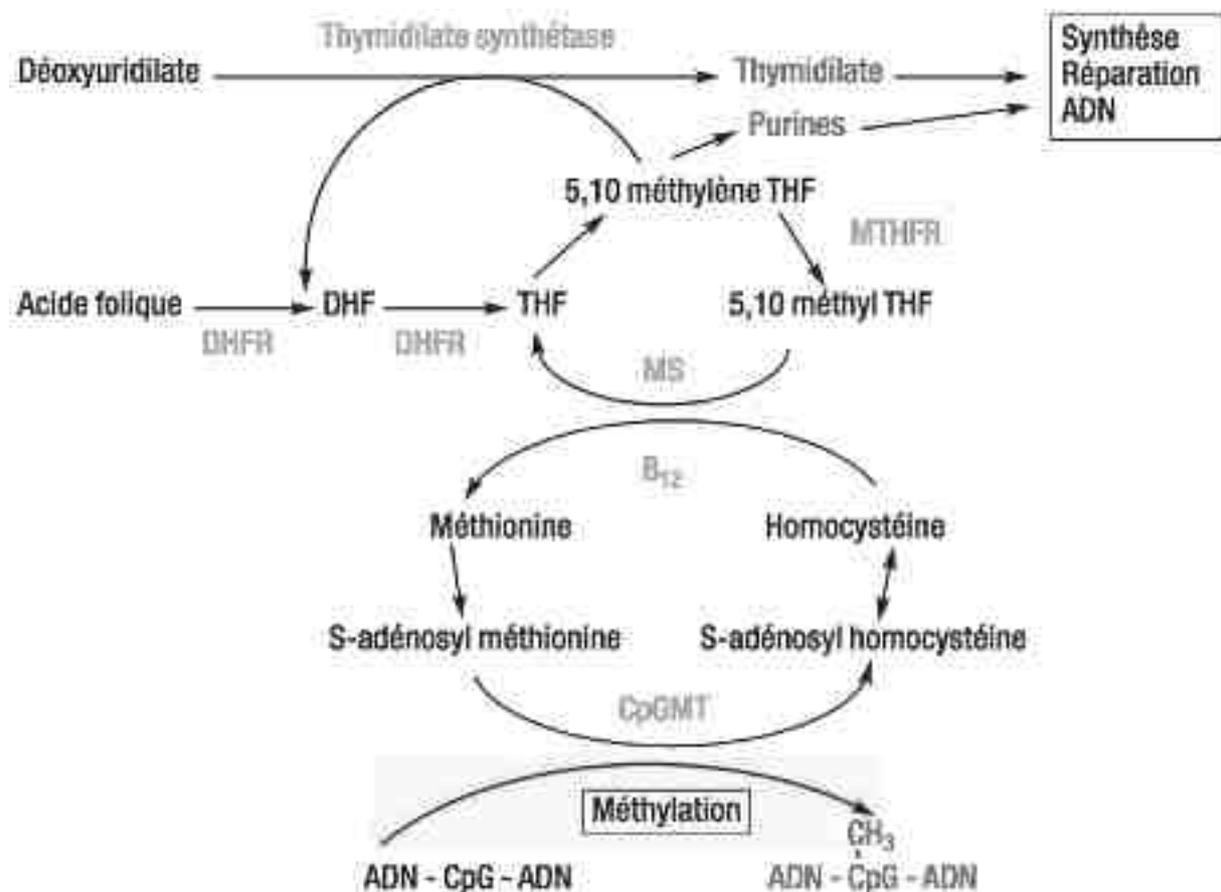
Le THF, à l'état réduit, sert d'accepteur et de donneur d'unités monocarbonées. Le 5-méthyl-THF, sous l'action de la méthionine synthase, donne son groupement méthyle à l'homocystéine et est à l'origine de la méthionine et du THF.

Le transfert du méthyle provenant du 5-méthyl-THF est assuré par la méthylcobalamine qui est l'une des deux formes coenzymatiques de la vitamine B12.

La méthionine est alors convertie en S-adénosylméthionine, le principal donneur de méthyles, radicaux indispensables à la synthèse de neuromédiateurs et à la méthylation de l'ADN, qui intervient dans la régulation de l'expression des gènes.

Le THF est le précurseur du 5,10-méthylène-THF qui joue le rôle de coenzyme dans la synthèse de la thymidine et, de ce fait, dans la synthèse et la réparation de l'ADN. Le 5,10-méthylène-THF est aussi transformé en 5-méthyl-THF sous l'action de l'enzyme méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR). Enfin, le 10-formyl THF est nécessaire à la synthèse des bases puriques (71).

Figure 4 - Cycle de l'homocystéine et métabolisme des unités monocarbonées (71)



CpG : zone de l'ADN riche en paires de nucléotides cytosine et guanine ; CpGMT : CpG méthyltransférase ; DHF : dihydrofolate ; DHFR : dihydrofolate réductase ; MS : méthionine synthase ; MTHFR : méthylène tétrahydrofolate réductase ; THF : tétrahydrofolate.

La concentration maximale d'acide folique plasmatique est atteinte 1 heure après le repas. La principale forme circulante est le 5-méthyl-THF.

Il faut noter que les vitamines B9 et B12 ont un lien très étroit. La vitamine B12 est responsable de l'activation de l'acide folique : c'est une coenzyme de la conversion du 5-méthyl-THF en THF. Le déficit en vitamine B12 bloque les folates dans leur forme inactive, privant ainsi les voies de synthèse de l'ADN d'un cofacteur essentiel (72). Une carence en folates et/ou vitamine B12 entraîne également une accumulation d'homocystéine (71).

2.1.5.2. Biodisponibilité

La biodisponibilité des folates est définie comme la proportion de folates alimentaires ingérés disponibles pour le métabolisme ou le stockage.

Selon l'OMS, la faible biodisponibilité des folates alimentaires est la principale source de carences. En effet, elle serait bien inférieure à celle de l'acide folique de synthèse, et varierait entre 10 et 98 % selon les études (73). Ces variations dans les études mettent en évidence une grande difficulté à évaluer la biodisponibilité des folates alimentaires, notamment parce qu'il n'est pas possible de déterminer si les écarts sont dus à des différences d'absorption des dérivés ou à des différences post-absorption.

En 2004, McNukty et Pentevia publient dans leur étude sur la biodisponibilité des folates (73) une liste de facteurs qui pourraient contribuer à cette biodisponibilité variable :

- conditions de pH intestinal nécessaires au bon fonctionnement des glutamylcarboxypeptidases (pH 6 à 7) pouvant être influencées par l'acidité de la matrice alimentaire. L'ingestion concomitante de jus d'orange (pH 3,7 environ) ou de citron diminue par exemple la biodisponibilité des acides heptaglutamiques (74) ;
- nature de la matrice alimentaire : les folates sont liés voire encapsulés à d'autres macromolécules pouvant empêcher la bonne diffusion des folates sur l'ensemble de l'épithélium du tube digestif, limitant ainsi leur bio accessibilité. Deux études indépendantes ont ainsi démontré que la biodisponibilité des folates provenant d'épinards émincés, hachés ou liquéfiés est supérieure à celle des feuilles d'épinards entières (75,76) ;

- sensibilité à l'oxydation des folates : la quantité de folates ingérés est fortement influencée par la nature de l'aliment et par la préparation et la cuisson. Par exemple, l'ébullition de feuilles d'épinards entraînerait des pertes en folates de 51 % par rapport à leur forme crue (77).

Par ailleurs, il semblerait que l'absorption des folates sous forme monoglutamate (acide folique de synthèse) soit plus élevée que sous forme polyglutamate (folates alimentaires) (78).

2.1.5.3. Transport, captation cellulaire et stockage

Les folates plasmatiques circulent sous forme libre pour 1/3, le reste circule sous forme liée à l'albumine et l'alpha-2-macroglobuline qui sont des ligands de faible affinité. Ils amènent les folates de façon préférentielle vers certains tissus (placenta, fœtus). Une très faible quantité de folates est liée à des ligands de haute affinité, dont le rôle n'est pas clairement défini (Folates Receptor Derived Binding Proteins).

A la surface des cellules cibles, il existe des folates-récepteurs (FR), liés à une ancre glycosylphosphatidylinositol (GPI), qui permettent d'internaliser le méthyl-THF. Il est à noter que certains de ces FR n'ont pas d'ancre GPI et sont libérés pour participer au transport des folates sanguins (67).

La vitamine B9 est stockée au niveau hépatique, les réserves représentent 10 à 15 mg, soit les besoins pour 3 mois environ (67).

Le faible stockage hépatique s'explique par le cycle entéro-hépatique : la vitamine B9 est absorbée par les voies digestives, circule dans le sang sous forme méthylée jusqu'au foie, est excrétée dans le liquide biliaire puis réabsorbée par l'intestin.

2.1.5.4. Excrétion

L'excrétion est biliaire, faible, en raison d'une réabsorption partielle lors du cycle entéro-hépatique. Elle est aussi urinaire par filtration glomérulaire, minime, en raison de la réabsorption au niveau des tubules proximaux. L'élimination se fait également par la sueur (79).

2.2. Sources en folates alimentaires

Chez l'homme, l'apport en folates est nécessairement exogène, par l'alimentation.

L'étude INCA 2 (étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires, Lionel Lafay, 2009) de l'ANSES s'intéresse aux habitudes alimentaires des français en 2006-2007 : il s'agit d'une étude prospective de cohorte sur 4079 individus qui suit les consommations moyennes de personnes résidant en France pendant 7 jours consécutifs.

Selon ce rapport : un homme consommait en moyenne 306,9 µg/j et une femme 268,1 µg/j de vitamine B9. Ces apports augmentaient avec l'âge, + 18 % en moyenne dans la classe d'âge des 55-79 ans par rapport aux 18-34 ans ($p < 0,001$). Les apports augmentaient également avec le niveau d'éducation.

Les légumes frais (hors pomme de terre) étaient la plus grande source de vitamine B9 : 57,7 µg/jour et 20,1 % des apports ; suivis des pains et panifications (les produits boulangers, riches en levures, en céréales) avec 29,9 µg/jour et 10,4 % des apports ; puis des fruits frais : 26,9 µg/jour et 9,4 % des apports ; enfin des fromages et ultra-frais laitiers (80).

Certains aliments sont à haute teneur en folates, néanmoins ils sont consommés en faible quantité comparativement à d'autres produits à plus faible teneur. Il s'agit par exemple des abats (le foie, organe de stockage des folates) et des légumes secs (les pois-chiches en particulier) (68).

Cependant, si ces produits à haute teneur sont consommés après cuisson, la qualité nutritionnelle est dégradée par effet thermique ou par dilution.

Les principaux aliments riches en vitamine B9 sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 7 - Aliments riches en folates, teneur moyenne et intérêt (81)

TENEUR en µg/100g		ALIMENT en µg/100g	INTERET
Très forte*	>1000	levure	REDUIT Car riche en concentrations de folates.
forte	100-200	épinards, cresson, chicharée, pissenlit, mâche, melon	RELATIF Car riche en concentrations de folates en state petites proportions.
	100-150	graines (noix, châtaigne, pois chiche,...) fromages affinés (brie, bleus, chèvre...)	
moyenne	50-100	autres légumes à feuille (laitue, endive, choux, poireau, artichaut), haricots verts, petits pois, radis, asperges, betteraves, courgettes, avocat, lentilles,	TRES IMPORTANT Car tous consommés régulièrement l'un ou l'autre en une abondance et dans des proportions assez élevées.
	30-60	carottes, tomates, oignon, potiron, maïs, poivron, agrumes, banane, kiwi, fruits rouges, dattes, figues, oeufs, autres fromages, frites, pains.	
faible	5-30	concombre, céleri, aubergine, champignons, olives, pommes de terre, riz, pâtes, laitages frais, viandes, poissons,	IMPORTANT Car tous consommés régulièrement ces aliments même si leur apport en folates est plus réduit.
	4-20	pommes, poires, prunes, pêches, ananas.	

2.3. Besoins en folates et RNP

Le besoin minimum en folates a été évalué à 50 µg/jour chez l'homme adulte, correspondant à la quantité minimale quotidienne à absorber pour compenser les pertes métaboliques et maintenir les réserves (20). Ces besoins moyens connaissent néanmoins d'importantes variations interindividuelles en fonction de l'âge, du sexe, du poids, de la taille et de l'activité métabolique, et des variations individuelles selon la période de la vie.

Les besoins sont minimaux de la naissance à la puberté et maximaux à l'âge adulte et chez la femme en période péri-conceptionnelle (15) :

Tableau 8 - Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B9 (15)

Groupe de population	BNM	RNP	AS
Nourrissons de moins de 6 mois			65
Nourrissons de 6 mois et plus			80
Enfants de 1 à 3 ans	90	120	
Enfants de 4 à 6 ans	110	140	
Enfants de 7 à 10 ans	160	200	
Adolescents de 11 à 14 ans	210	270	
Adolescents de 15 à 17 ans	250	330	
Hommes et femmes de 18 ans et plus	250	330	
Femmes enceintes ou susceptibles de le devenir			600
Femmes allaitantes	380	500	

Valeurs exprimées en µg EFA/j ; EFA = équivalent folates alimentaires ; 1 µg d'EFA équivaut à 1 µg de folates et à 0,6 µg d'acide folique ; concernant la femme enceinte, pour les deuxième et troisième trimestres de grossesse les valeurs sont possiblement surestimées mais inférieures à la LSS.

Par ailleurs, en 2017, l'étude SU.VI.MAX (Supplémentation en Vitamine et Minéraux Antioxydants) a permis de comparer les apports alimentaires de différents nutriments avec l'évolution de marqueurs biologiques (82).

Concernant les folates, le marqueur utilisé était l'homocystéine plasmatique. L'homocystéine est un acide aminé dont les concentrations dans le sang sont directement influencées par les taux plasmatiques des vitamines du groupe B (83).

L'homocystéine est considérée comme un facteur de risque indépendant des maladies cardiovasculaires. Ce risque cardiovasculaire augmenterait pour des valeurs d'homocystéine plasmatique supérieures à 15 $\mu\text{mol/L}$ et serait minimal pour des valeurs inférieures à 10 $\mu\text{mol/L}$.

La valeur médiane des apports en folates permettant de rester en-dessous du seuil d'homocystéine < 10 $\mu\text{mol/L}$ était de 330 $\mu\text{g/j}$ pour les hommes et de 276 $\mu\text{g/j}$ pour les femmes (15).

Enfin, l'ANSES a publié une actualisation des références nutritionnelles françaises en vitamines et minéraux en 2021. Ainsi, le BNM en vitamine B9 pour les hommes et les femmes de 18 ans et plus est de 250 $\mu\text{g/j}$ et la RNP de 330 $\mu\text{g/j}$ (15).

2.4. Carence en folates

2.4.1. Définition

Dès 1968, la carence en folates est définie par l'OMS par des concentrations sériques (ou plasmatiques) et érythrocytaires susceptibles d'entraîner l'apparition d'une anémie macrocytaire :

Tableau 9 - Concentrations sériques et érythrocytaires de folates permettant d'évaluer le statut en folates dans tous les groupes d'âges, en utilisant l'anémie macrocytaire comme indicateur hématologique (84)

Taux sériques / plasmatiques de folates ng/mL (nmol/L) ^{a,b}	Taux érythrocytaires de folates ng/mL (nmol/L) ^{a,b}	Interprétation
>20 (15-45,3)		Excès
6-20 (13,5-43,3)		Intervalle normal
3-5,9 (6,8-13,4)		Carence possible
<3 (<6,8)	<100 (<225,5)	Carence

Facteur de conversion en acide folique : 1 ng/mL = 2,265 nmol/L.
Adapté avec l'autorisation d'ANSES.

Une concentration plasmatique comprise entre 3,0 et 5,9 ng/ml est interprétée comme une carence possible. Une concentration sérique inférieure à 3,0 ng/ml définit une carence en folates.

En 2005, ces seuils ont été révisés suite à l'enquête *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III), réalisée par le *National Center of Health Statistics* aux Etats-Unis. L'homocystéine est utilisée comme indicateur métabolique de la carence en folates définissant un nouveau seuil < 4,0 ng/ml de vitamine B9 plasmatique, seuil à partir duquel les concentrations en homocystéine commencent à augmenter (84).

Le dosage des folates sériques est sensible et spécifique, mais la concentration sérique varie en fonction des apports alimentaires ou de la prise de médicaments interférant avec le métabolisme de la vitamine B9.

La concentration érythrocytaire est un marqueur plus fiable des réserves tissulaires mais son analyse nécessitant des techniques plus complexes et onéreuses, elle est peu utilisée en routine. Les globules rouges sont 10 à 30 fois plus riches en folates que le sérum (20). Si on prend les folates érythrocytaires, le seuil à partir duquel les concentrations en homocystéine commencent à augmenter est inférieur à 151 ng/mL (84).

Tableau 10 - Valeur seuil indicatrice d'une carence en folates applicable dans tous les groupes d'âges, fondée sur les concentrations d'homocystéine comme indicateur métabolique (84)

Indicateur folates	Valeurs seuils indicatrices d'une carence en folates ng/mL [nmol/L] ^{a,b}
Taux sérique/plasmatique de folates	<3 (<10)
Taux érythrocytaire de folates	<151 (<340)

^a Facteur de conversion en acide folique : 1 ng/mL = 2,268 nmol/L

^b Mesuré par dosage radio-immunologique. Dans cet ensemble de données, les mesures obtenues par dosage radio-immunologique doivent être corrigées pour être comparables à celles du dosage immuno-biologique (10).

2.4.2. Épidémiologie

Le déficit en folates est l'une des carences vitaminiques les plus fréquentes. Elle est très répandue dans les pays à faible Indice de Développement Humain (IDH) (85). Elle est également répandue dans des

pays développés : en effet, jusqu'en 1998, 16 à 22 % de la population générale aux États-Unis présentaient une carence en folates. Depuis, les farines alimentaires y sont systématiquement enrichies avec de l'acide folique, ce qui a permis de réduire la prévalence de ce déficit aux États-Unis (71).

En France, 70 % des hommes et 84 % des femmes consomment moins de 300 µg/j de folates (86). Concernant la population âgée, les apports moyens sont nettement insuffisants, entre 50 et 150 µg/j (20). En revanche, le choix fait par d'autres pays, comme les États-Unis, de réaliser un enrichissement généralisé des farines alimentaires en acide folique n'est pas suivi en France : un enrichissement de ce type relèverait d'une décision européenne, notamment en raison de l'origine géographique variée des farines (87).

Bien qu'on observe des apports globalement insuffisants, seules 3 % des personnes âgées vivant à leur domicile ont une folatémie < 3,0 ng/ml (87).

En 2011, selon l'OMS, la carence en folates touchait 10 % de la population mondiale.

2.4.3. Étiologies des carences en folates

Elles sont classées en 4 grands groupes (71,88) :

2.4.3.1. Par carence d'apports

- Apports insuffisants en aliments riches en folates (légumes verts, abats)
- Cuisson poussée des aliments
- Hébergement en EHPAD
- Dépression
- Consommation d'alcool
- Abus d'autres substances toxiques (amphétamine, cocaïne)

2.4.3.2. Par malabsorption

Certains états pathologiques diminuent l'absorption des folates :

- gastrectomie
- résections intestinales étendues
- maladie cœliaque
- maladies chroniques inflammatoires de l'intestin : maladie de Crohn
- alimentation parentérale non supplémentée en folates
- syndrome de l'anse borgne

2.4.3.3. Par augmentation des besoins

Physiologiques :

- grossesse
- allaitement

Pathologiques, responsables d'un turn-over cellulaire important :

- anémies hémolytiques chroniques
- maladies néoplasiques

2.4.3.4. Par interaction médicamenteuse

Certains médicaments ont des propriétés antimétabolites « antifolates » : Méthotrexate, Pyriméthamine, anticonvulsivants ou Sulfasalazine par exemple.

On peut également observer une carence en folates chez les femmes sous contraceptifs oraux, ou des pertes en folates lors des séances d'hémodialyse (67).

2.4.3.5. Autres causes

Enfin, il existe des causes génétiques extrêmement rares à l'origine d'un blocage métabolique responsable d'un tableau de déficit congénital (malabsorption congénitale des folates, homocystinurie due à des mutations du gène MTHFR, carence cérébrale en folates induite par la mutation du gène Folate Receptor Alpha (FOLR1) qui code le transporteur impliqué dans la capture des folates par le cerveau) (89).

2.4.4. Conséquences de la carence en folates

Par son rôle dans de nombreuses séquences métaboliques, la carence en folates a des répercussions sur les tissus à renouvellement rapide.

La méconnaissance de ses principales manifestations clinico-biologiques peut aboutir à un retard diagnostique, donc des conséquences pronostiques graves chez les patients âgés. D'autant plus que le tableau initial peut être banal et insidieux.

Les conséquences hématologiques et les atteintes neurologiques sont les plus fréquentes (90).

Il est à noter que les signes de carence peuvent survenir rapidement, car les réserves sont limitées (67).

2.4.4.1. Conséquences biologiques : atteintes hématologiques

Les conséquences de la carence en folates sur le plan hématologique sont globalement similaires à celles de l'hypovitaminose B12.

Les atteintes hématologiques s'étendent de la macrocytose simple à la pancytopenie grave. Classiquement, la carence en folates réalise un tableau d'anémie macrocytaire normochrome arégénérative avec mégaloblastose médullaire (91).

D'un point de vue physiopathologique : un défaut de synthèse de l'ADN contenu à l'intérieur du noyau cellulaire provoque un allongement de la phase S de la mitose. Cet allongement excessif conduit à un

asynchronisme entre le noyau « immature » et le cytoplasme « mature ». Cette différenciation aboutit à une moelle hyperplasique, riche en cellules géantes (mégaloblastose médullaire).

Ces mégalo blastes sont fragiles ; peu arrivent à maturité du fait de phénomènes d'apoptose et de fragmentation du cytoplasme (fragments prenant l'aspect de schizocytes, évocateurs d'une hémolyse intramédullaire) (67).

Il peut exister une atteinte des autres lignées, moins fréquente mais plus précoce : les granulocytes augmentent également en taille (métamyélocytes), la lignée mégacaryocytaire est elle aussi atteinte. Il peut exister une relative neutropénie, une thrombopénie, voire une pancytopenie.

2.4.4.2. Conséquences cliniques

Le tableau clinique est vaste, il se caractérise principalement par des troubles neurologiques, digestifs et des atteintes cutanéomuqueuses. On note également des signes généraux comme une asthénie, une irritabilité et des troubles du sommeil.

2.4.4.3. Atteintes neurologiques

- Polyneuropathie des 4 membres : polynévrite essentiellement sensitive et symétrique
- Sclérose combinée de la moelle : associe un syndrome cordonal postérieur (altération de la sensibilité proprioceptive, ataxie, trouble du tact épicrotique et signe de Lhermitte) à un syndrome pyramidal
- Déclin cognitif : baisse des performances cognitives, troubles mnésiques, voire démence
- Psychose
- Anxiété
- Syndrome dépressif

(71,91).

Par ailleurs, une carence en folates dans les premières semaines de grossesse peut favoriser une anomalie de fermeture du tube neural (AFTN) chez le fœtus (71). Une supplémentation par acide folique débutée avant la conception diminue de 72 % l'incidence des anomalies de fermeture du tube neural (anencéphalie, *spina bifida*, encéphalocèle) chez les femmes à risque d'AFTN (92).

2.4.4.4. Atteintes digestives

- Anorexie
- Nausées
- Diarrhées

2.4.4.5. Atteintes cutanéomuqueuses

- Gingivite, saignement des muqueuses, dermites d'aspect variable (herpétiforme, eczématiforme, exfoliatrice, rosacée)
- Glossite de Hunter : la langue est rouge vif, lisse et décapillée, le patient se plaint de brûlures à l'alimentation chaude ou épicée
- Purpura
- Pâleur cutanée, voire peau jaune citron lorsque l'anémie est associée à un ictère secondaire à la dysérythropoïèse (ictère hémolytique)
- Chute de cheveux

(20,90,91,93).

2.4.4.6. Autres conséquences

À cause de l'hyperhomocystéinémie induite, un rôle possible de la carence en folates a été évoqué dans la survenue de pathologies ischémiques ou de thrombophilie. En effet, de nombreuses études épidémiologiques ont montré qu'une hyperhomocystéinémie était associée de façon indépendante et

proportionnelle à une augmentation du risque d'AVC, d'infarctus du myocarde, d'artériopathie périphérique et de thrombose veineuse (94).

Mais des essais randomisés de prévention secondaire n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique de la diminution de l'homocystéinémie sur la survenue de complications (71).

De même, le rôle potentiel des folates dans la prévention des cancers a fait l'objet de plusieurs études : une supplémentation en acide folique à doses modérées semble protéger du cancer colorectal mais l'administration de doses très élevées ou tardives serait délétère et favoriserait la carcinogenèse au lieu de l'inhiber (71).

2.4.5. Diagnostic de la carence en folates

Le statut en folates doit être exploré systématiquement devant un tableau clinique évocateur, chez les patients à risque de carence et devant une macrocytose isolée inexpliquée ou une hyperhomocystéinémie dans un contexte de thrombophilie.

Le dosage effectué en pratique courante est celui des folates plasmatiques. Dans le cas d'une anémie macrocytaire, il faut doser les folates et la vitamine B12 (89).

2.4.6. Prévention et traitement de la carence en folates

2.4.6.1. Prévention

La prévention du déficit en vitamine B9 repose sur une alimentation équilibrée, riche en folates.

2.4.6.2. Supplémentation des carences et traitement d'entretien

En cas de carence, le traitement est avant tout étiologique.

La supplémentation en acide folique se fait préférentiellement par voie orale. Une dose comprise entre 1 et 5 mg par jour permettrait de reconstituer les réserves en 4 à 5 semaines. Une dose de 100 µg par jour d'acide folique permet d'obtenir une réponse hématologique optimale (71).

Hesecker et Schmitt (1987) ont montré que la concentration en vitamine B9 plasmatique atteignait un plateau à 4 semaines avec des doses de 1 mg par jour (95). Malinow et al. (1998) suggéraient qu'une plus faible dose d'acide folique (127 µg/j) pendant 5 semaines serait relativement plus efficace pour augmenter la concentration en vitamine B9 plasmatique (68). Enfin, en 2002, Venn et al. mettaient en évidence que la prise régulière de faibles doses d'acide folique (100 µg/j) était suffisante pour abaisser le taux d'homocystéine (96).

Ainsi, des apports oraux faibles et réguliers se montreraient suffisants et plus adéquats pour améliorer le statut en folates.

Ces doses orales de 1 à 5 mg sont généralement suffisantes en cas de malabsorption. Un traitement parentéral n'est justifié qu'en cas de malabsorption sévère ou de traitement par antifolique.

Une fois les réserves reconstituées, la prescription d'un traitement d'entretien dépend de la cause de la carence. Si la cause ne peut pas être corrigée, un traitement d'entretien par 0,4 mg par jour d'acide folique est nécessaire et suffisant.

Les malades traités par médicaments anti-foliques, inhibiteurs la DHFR (Methotrexate, Triméthoprime) doivent être supplémentés par apport d'acide folinique (71), forme métaboliquement active de l'acide folique qui ne nécessite pas de conversion enzymatique.

La prévention des anomalies de fermeture du tube neural en période péri-conceptionnelle se fait par 0.4 mg/j d'acide folique pendant les 2 mois avant la grossesse, puis durant le premier trimestre (89).

A noter que l'administration d'acide folique seul, en cas de carence en vitamine B12 associée, peut aggraver les troubles neurologiques et créer des dommages irréversibles. En l'absence d'un dosage simultané des vitamines B9 et B12, on supplémentera les deux vitamines (97).

2.4.6.3. Surveillance du traitement

La surveillance se fait par la réalisation d'un hémogramme entre 6 et 8 semaines après le début du traitement. Il recherche une normalisation de l'hémoglobine. Un bilan martial est utile pour corriger une éventuelle carence martiale associée (97).

3. Isolement social

3.1. Définitions

Il faut distinguer la solitude de l'isolement social (98).

3.1.1. Solitude

Par définition, la solitude est l'état de quelqu'un qui est seul, momentanément ou habituellement, physiquement ou psychologiquement. La solitude est subjective, c'est un état psychologique (98). Elle peut être choisie : conçue comme une démarche positive, un besoin, de celui qui souhaite s'isoler pour réfléchir, se recueillir ou créer, par exemple. Elle peut aussi s'imposer, elle est alors vécue comme une expérience pénible et délétère.

Elle peut être :

- transitoire : suite à des événements extérieurs, des transitions majeures de la vie (déménagement, séparation, décès, perte d'emploi par exemple) ;
- chronique ou persistante : plus problématique, elle renvoie au fonctionnement relationnel inadéquat des individus.

3.1.2. Isolement social

L'isolement social est un état factuel (98). C'est un état de fait causé par l'absence de relations interpersonnelles significatives.

Selon le Conseil Économique, Social et Environnemental (CESE) il s'agit d'une « situation dans laquelle se trouve la personne qui, du fait de relations durablement insuffisantes dans leur nombre ou leur qualité, est en situation de souffrance et de danger » (118).

L'isolement social traduit un échec dans l'établissement et le maintien de liens avec d'autres ou dans l'intégration à des groupes. La Fondation de France, qui publie un rapport annuel sur les solitudes compte 5 formes de réseau social (99) :

- familial
- professionnel
- amical
- affinitaire
- de voisinage.

L'isolement social fait donc référence à un appauvrissement des relations interpersonnelles. C'est un paramètre objectif qui peut être mesuré en évaluant si la personne vit seule, son statut conjugal, la taille de son réseau social et sa participation ou non à des activités de groupes.

La solitude pourrait être considérée comme le versant « psychologique » de l'isolement social : ce n'est pas seulement la quantité de contacts interpersonnels mais surtout une insatisfaction face à la qualité des rapports sociaux qu'une personne entretient. Ainsi, une personne peut souffrir de solitude tout en étant entourée d'un réseau d'amis et, à l'inverse, une personne peut ne pas se sentir seule même si elle vit de façon isolée (100).

3.2. Épidémiologie de l'isolement social

En 2014, le rapport annuel « Les Solitudes en France » (99) établit le constat d'un isolement accentué. Parmi la population des plus de 18 ans :

- environ 1 Français sur 8 (12 %) est seul, soit 5 millions de personnes. Selon la Croix Rouge Française, en 2019, 6 millions de personnes étaient touchées par l'isolement social (99) ;
- environ 1 Français sur 3 (30 %) n'a accès qu'à un seul réseau social : un mono-réseau ne suffit pas à pérenniser le lien social et constitue un risque d'exclusion de la personne.

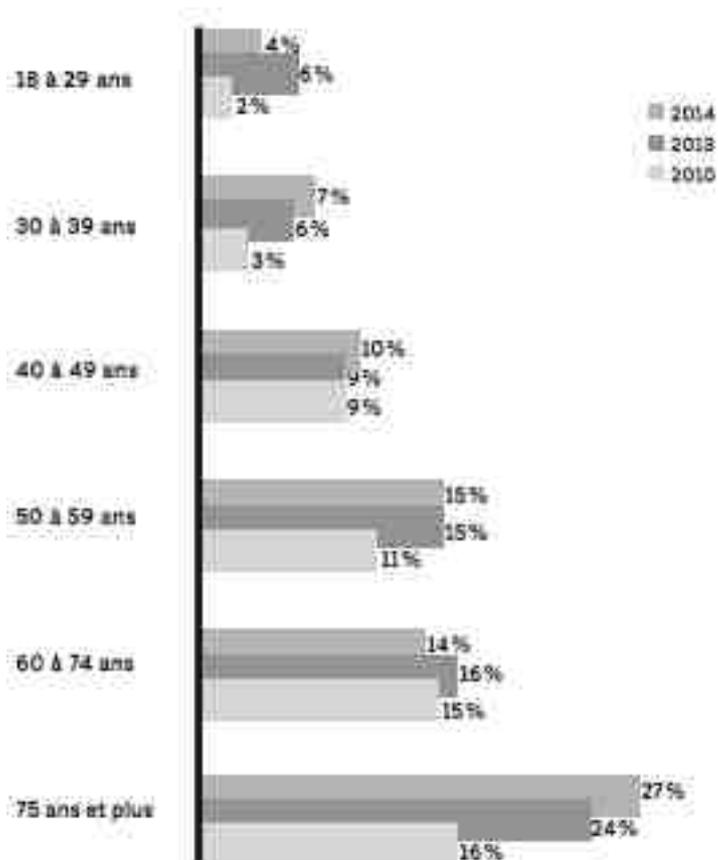
Bien que l'isolement s'aggrave également chez les jeunes, la génération des plus de 75 ans est la plus impactée par la montée de l'isolement : en 2010, 16 % des personnes âgées étaient seules ; en 2014, 27 % des plus de 75 ans étaient concernés.

Or, la difficulté à diversifier le réseau est également plus forte après 75 ans : dans cette classe d'âge, 50 % n'ont plus de réseau amical actif, 79 % n'ont pas ou peu de contact avec leurs frères et sœurs, 41 % avec leurs enfants, 52 % avec leurs petits-enfants, 52 % n'ont plus de relation avec le voisinage et 64 % n'ont aucune activité affinitaire (clubs ou associations).

Toutes ces valeurs sont en progression par rapport à 2010.

De plus, l'existence de réseaux sociaux virtuels ne compenserait pas les réseaux physiques et semblerait, selon ce rapport, être l'apanage de personnes disposant déjà d'un capital social important.

Figure 5 - Pourcentage de personnes en situation d'isolement selon l'âge (99)

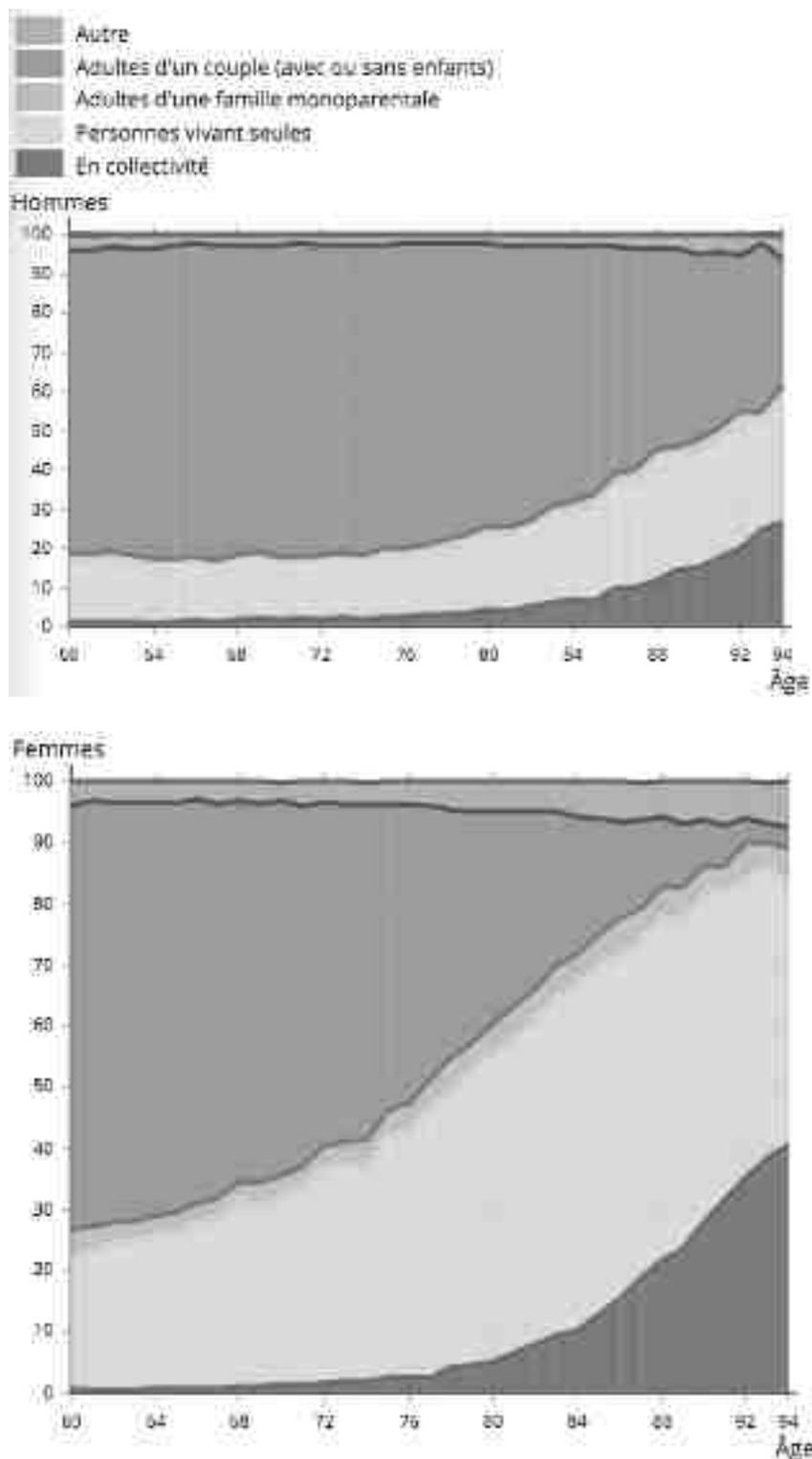


Toutes classes d'âge confondues, l'isolement progresse plus vite dans les grandes agglomérations (plus de 100 000 habitants) : passé de 8 à 13 % de 2010 à 2014 contre 9 à 11 % pour les communes rurales (99).

Ce même phénomène est particulièrement visible chez les plus de 75 ans. L'isolement social progressant de 28 à 33 % dans les grandes agglomérations, il est stable à 21 % en communes rurales. De plus, en 2014, 56 % des personnes isolées provenaient de communes de plus de 100 000 habitants (47 % en 2013) (99).

Dans le Grand Est, l'INSEE a fait paraître en mars 2017 une analyse de l'isolement, de l'état de santé et des conditions de logement des personnes âgées de plus de 60 ans (101).

Figure 6 - Mode de cohabitation selon l'âge et le sexe en pourcentage (101)



Selon ces données : après 75 ans, 1 femme sur 2 (50,1 %) vit seule contre 1 homme sur 4 (24,2 %) environ. Les femmes vivent plus longtemps (+4,6 ans d'espérance de vie à l'âge de 60 ans) et sont en

moyenne plus jeunes que leur époux : après 75 ans, 9 femmes sur 10 sont veuves contre 7 hommes sur 10 (101).

Avec l'avancée en âge, l'indépendance fonctionnelle diminue : dès 60 ans, 1 femme sur 2 sans conjoint dispose d'une voiture, contre 3 hommes sur 4. Ainsi, passé 75 ans, 57 % des femmes contre 51 % des hommes déclarent se sentir limitées dans les activités quotidiennes. Cinquante et un pour cent d'entre-elles déclarent être aidées par leur entourage contre à peine plus d'un tiers (35 %) des hommes. De même, le recours à une aide professionnelle chez les femmes de plus de 75 ans est largement supérieur (37 %) à celui des hommes (22 %) (101).

Au-delà de l'aide humaine, 17 % des femmes ont recours à une aide technique (cane, déambulateur, fauteuil roulant par exemple), contre 11 % des hommes de plus de 75 ans. Et 14 % des femmes déclarent avoir réalisé des aménagements en vue d'adapter le domicile à la perte d'indépendance fonctionnelle, contre 8 % des hommes (101).

Avec l'augmentation de la dépendance, le maintien à domicile est parfois impossible, d'autant plus qu'il n'y a pas d'entourage, par exemple : les plus de 75 ans isolés sont composés à 53 % de personnes dont les enfants ne résident pas dans la même commune ou département ; 36 % des plus de 75 ans se déclarent isolés au décès du conjoint et 17 % au décès d'un proche (99). Ainsi, le rétrécissement du cercle familial et/ou amical ne permet plus d'actionner une solidarité de proximité. Au-delà de 75 ans, 11,6 % des femmes vivent en collectivité, contre seulement 5,9 % des hommes.

Par ailleurs, lorsque ces personnes âgées ne peuvent pas vivre seules et que l'hébergement en collectivité n'est pas la solution retenue, d'autres modes d'hébergement sont possibles : les femmes sont alors hébergées dans 1 cas sur 2 par leurs enfants, contre seulement 2 cas sur 10 pour les hommes.

Ainsi, l'isolement est fréquent chez le sujet âgé. La perte d'indépendance fonctionnelle et la maladie, plus fréquentes dans cette classe d'âge, impactent négativement les liens sociaux et sont des freins au développement et à l'entretien des relations sociales. Le manque de diversité des réseaux et l'aggravation

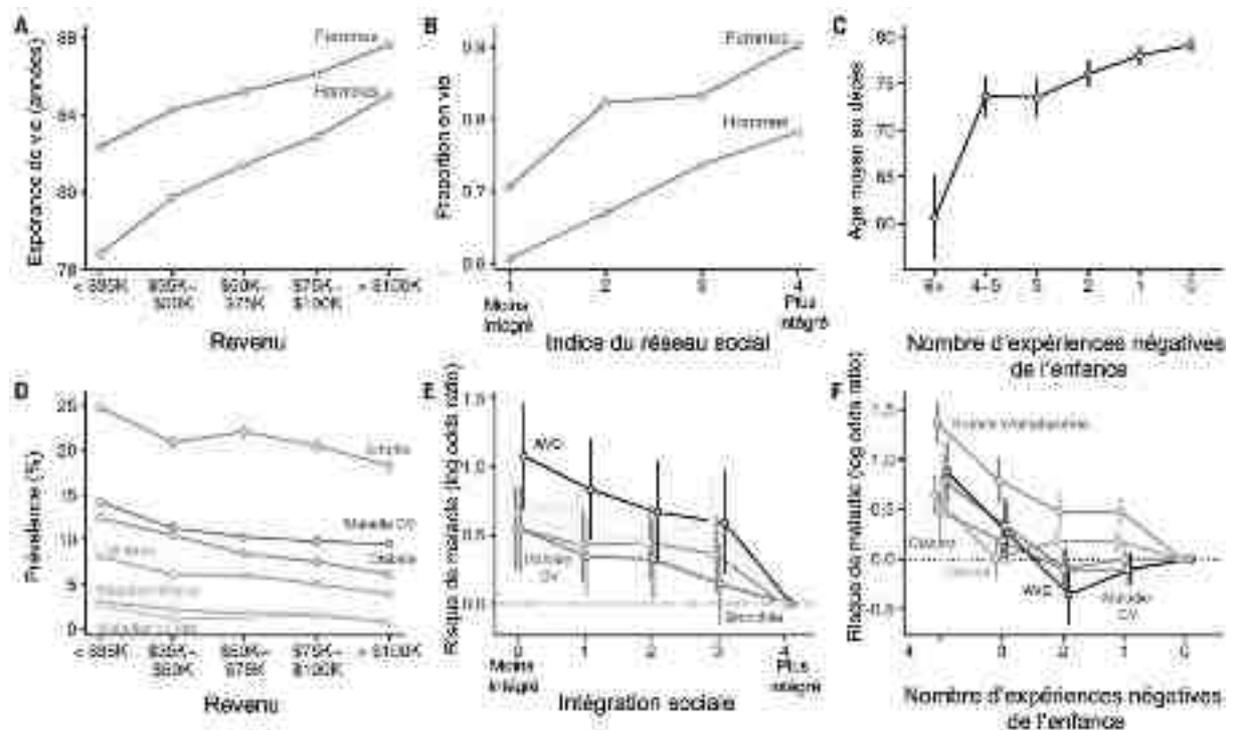
potentiellement brutale à la disparition du conjoint ou des amis, rendent ce lien social particulièrement fragile, parfois sans que le sujet n'ait même conscience de sa vulnérabilité. Cet isolement est un risque majeur pour la santé de la personne âgée (102).

3.3. L'isolement social, un risque pour la santé

Depuis 1979, l'OMS reconnaît la prévention de l'isolement social comme nécessaire à la bonne santé. Le risque associé à l'isolement social est considéré comparable à celui associé au tabac ou à d'autres facteurs de risques biomédicaux et psychosociaux bien connus tels que l'hypertension artérielle, l'obésité ou la sédentarité.

Le haut niveau d'intégration sociale augmente de 30 à 80 % l'espérance de vie ; à l'inverse l'isolement social est associé à une hausse de mortalité globale d'environ 50 % (103).

Figure 7 - Association entre la diversité sociale et le risque de maladies et de mortalité prématurée (103)



(A) Espérance de vie à 40 ans pour les hommes et femmes américaines selon le revenu annuel.

(B) Proportion des sujets en vie après un suivi de 9 ans en fonction de l'indice du réseau social (quantité et qualité des relations sociales) (n = 6298 personnes).

(C) Age moyen au décès en fonction de nombre d'expériences négatives qui se sont produites durant l'enfance (n = 17,337 personnes).

(D) Prévalence de diverses maladies chez les adultes américains en fonction de leur revenu annuel (n = 242,501 personnes).

(E) Risque de maladie selon le niveau d'intégration sociale chez les adultes américains (n = 18,716 personnes).

(F) Risque de maladie selon le nombre d'expériences négatives de l'enfance (n = 9508 personnes).

Le risque de décès prématuré est 2 à 5 fois plus élevé chez la personne âgée isolée socialement, en comparaison avec la personne bien intégrée socialement (2). L'observation est la même concernant la morbidité, les chances et la durée de guérison, ainsi que le taux de complications.

L'étude de Mortimore et al. portant sur l'association entre les relations sociales et la mortalité après fracture de hanche chez les sujets âgés (104) a suggéré que les relations sociales peuvent influencer la mortalité post-opératoire chez la personne âgée (6734 sujets, âge moyen 81,1 ans). Il a observé que de plus faibles relations sociales avant une fracture de hanche, conduisaient à une mortalité à 2 ans supérieure : le risque relatif était de 2,3 à 5 fois plus élevé selon qu'il existait ou non un contact quotidien avec de la famille ou des amis.

L'absence de contact avec ses amis semble plus déterminante qu'avec sa famille. Dans l'étude de Mortimore et al. (104), le risque de décès après une fracture de hanche était 5 fois plus élevé en l'absence de contact avec ses amis, et 2 fois plus élevé en l'absence de contact avec sa famille. Il semble exister une relation dose-effet entre la quantité de contacts sociaux avec ses amis et le risque de décès après une fracture de hanche, qui n'a pas été observée avec les contacts familiaux. L'étude a aussi démontré que l'isolement social, en particulier le fait d'avoir peu d'amis, pouvait être associé à des niveaux de mortalité particulièrement élevés.

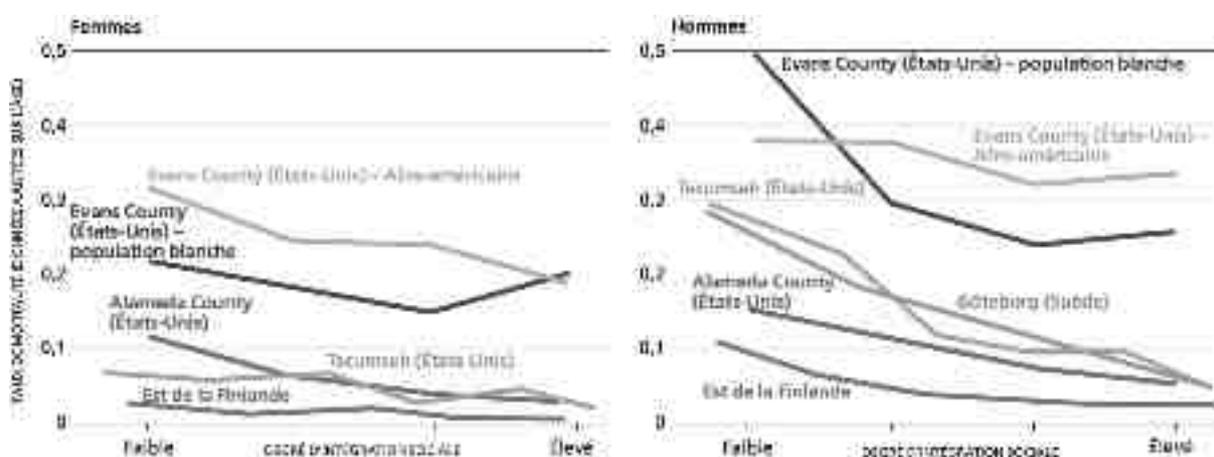
L'isolement et l'exclusion sont également associés à une diminution des chances de survie après un infarctus du myocarde, un cancer, une maladie infectieuse et une maladie immunologique. L'effet de l'absence de contacts sociaux avec des amis était plus prononcé que la présence de 4 maladies concomitantes (2).

Inversement, un soutien social et de bonnes relations interpersonnelles ont un effet protecteur sur la santé (1).

Il existe des preuves solides que l'isolement social augmente la mortalité (105). Ces corrélations s'expliqueraient en particulier par l'action protectrice des relations sociales vis-à-vis des maladies cardiovasculaires, du déclin cognitif ou psychomoteur et des activités de la vie quotidienne.

Enfin, l'isolement social est un facteur de risque de violence et d'abus à l'encontre des personnes âgées (106).

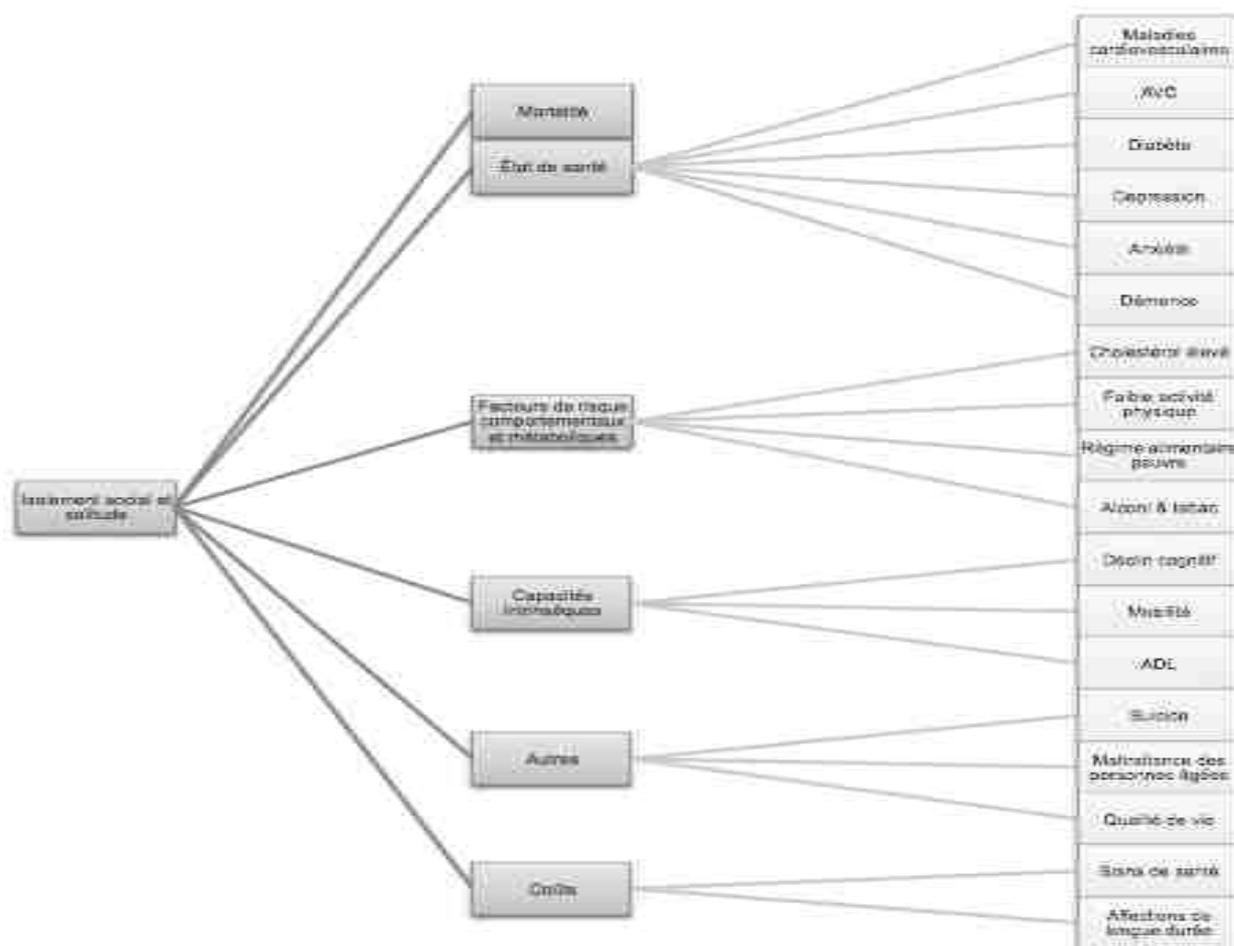
Figure 8 - Degré d'intégration sociale et mortalité dans 5 études prospectives (1)



3.3.1. Principaux risques pour la santé

Les principaux risques de l'isolement social et de la solitude pour la santé sont résumés dans la figure suivante :

Figure 9 - Conséquences de l'isolement social et de la solitude sur la santé (106)



3.3.1.1. Maladies cardio-vasculaires : infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque

L'isolement social est associé à un risque relatif de 1,43 de faire un infarctus du myocarde et de 1,39 de faire un AVC dans l'étude de Hakulinen et al., publiée en 2018 portant sur la cohorte UK Biobank (479 054 sujets inclus) (107). Dans cette cohorte, incluant 15 000 individus atteints de maladies cardiovasculaires chroniques, vivre seul était associé à un risque plus élevé de décéder de cause cardiaque (107).

Dans l'étude « *Perceived Social Isolation and Outcomes in Patients With Heart Failure* » de Mannemann et al. (108) sur 2003 patients d'âge moyen de 73 ans, les sujets souffrant d'insuffisance cardiaque et déclarant un haut niveau de solitude avaient un risque 3,74 fois plus élevé de décès que ceux ayant déclaré un niveau de solitude moyen ou faible. Ces mêmes sujets avaient 68 % de risques

supplémentaires d'être hospitalisés. Dans ce contexte, l'étude conclut qu'un outil d'évaluation simple de l'isolement social pourrait permettre d'identifier les patients aux pronostics les plus sévères (108).

D'un point de vue physiopathologique, l'isolement social exerce un impact négatif sur plusieurs paramètres : il entraîne une hausse de la pression artérielle et du taux de fibrinogène et active des processus inflammatoires (100). L'isolement social est perçu par le corps comme une forme d'agression et est à l'origine de l'activation de mécanismes physiologiques impliqués dans la réponse au stress, comme la sécrétion de cortisol et d'adrénaline. En effet, des études ont montré que des relations sociales inadéquates étaient associées à une augmentation des taux urinaires d'adrénaline, à un rythme cardiaque au repos plus élevé et à une hausse exagérée de la pression artérielle et du rythme cardiaque en réponse au stress, suivie d'une récupération plus lente. Les individus socialement isolés sont également plus à risque de présenter une hypertrophie du ventricule gauche (100). De plus, certains marqueurs d'un réseau social réduit comme le veuvage ou le célibat sont associés à une augmentation du degré de calcifications des artères, un marqueur d'athérosclérose (100). Enfin, des études ont mis en évidence que des individus ayant un réseau social développé tendent à être plus actifs physiquement et à adopter de meilleures habitudes de vie, contribuant à diminuer le risque de maladies cardiovasculaires et améliorer l'espérance de vie (100).

3.3.1.2. Troubles cognitifs

L'isolement social est associé au risque de déclin cognitif et de démence chez la personne âgée. En 2015, Kuiper et al. publient « *Social relationships and risk of dementia : A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies* » portant sur 19 cohortes de patients (109). Cette méta-analyse a démontré que le faible engagement social augmentait de plus de 50 % le risque de démence et qu'il constituait un facteur de risque de démence comparable à la sédentarité, la dépression ou le faible niveau d'éducation.

3.3.1.3. Perte d'indépendance fonctionnelle, diminution de la mobilité et activités de la vie quotidienne (AVQ)

Il existe des preuves d'un lien fort entre isolement social et AVQ.

Chez la personne âgée, les mécanismes sont intriqués et agissent comme un cercle vicieux : une mauvaise santé génère davantage d'isolement et les personnes souffrant de maladies chroniques - plus fréquentes avec l'âge - sont aussi particulièrement vulnérables à l'isolement social. La diminution des interactions sociales entraîne une limitation des mobilités. Ces difficultés de mobilité (marche, préhension, transferts) aggravent le sentiment de solitude et la dépendance pour les AVQ. La sédentarité induite est un facteur de risque pour la santé.

L'étude « *The importance of activities of daily living and social contact for loneliness : a survey among residents in nursing homes* » de J. Drageset (110), portant sur 113 patients entre 65 et 101 ans vivant en EHPAD a montré un lien significatif entre dépendance dans les AVQ et isolement social.

Néanmoins, l'étude « *The oldest old, ADL, social network, and loneliness* » de Bondevik et al. portant sur 221 individus de plus de 80 ans également résidant en EHPAD donnait des résultats plus nuancés : la dépendance dans les AVQ n'était pas nécessairement associée à l'isolement social. Paradoxalement, la dépendance pour les AVQ pouvait aussi faciliter les contacts sociaux et réduire le sentiment de solitude (111).

3.3.1.4. Troubles métaboliques : dyslipidémie, diabète de type II

L'isolement social entraîne un désintérêt pour la nourriture et oriente le sujet vers des préparations simples, peu variées, pauvres en nutriments. De plus, la diminution de l'activité physique fait de l'isolement social un facteur de risque de troubles métaboliques. Les principales conséquences sont : un cholestérol élevé (106), une augmentation du risque de diabète de type II (81) et des carences, vitaminiques en particulier (74).

En 2017, Richard et al. publient « *Loneliness is adversely associated with physical and mental health and lifestyle factors : Results from a Swiss national survey* » (113), portant sur les données de 20 007 patients. L'étude révélait que la solitude était associée à un risque majoré de 31 % d'avoir un cholestérol élevé et de 40 % d'avoir un diabète.

3.3.1.5. Troubles anxio-dépressifs, troubles du sommeil

Plusieurs études transversales, évaluées dans « *Impact of social isolation on behavioral health in elderly: Systematic review* » (Choi et al.) ont révélé que l'isolement social était un facteur de risque de dépression, d'anxiété, d'idées suicidaires et de troubles du sommeil (114). L'isolement social augmenterait les problèmes d'estime de soi et les comportements autodestructeurs (99).

Dans l'étude suisse de Richard et al. (114), la solitude était associée à un risque relatif de dépression de 2,78 et un risque de détresse psychologique (modérée à élevée) de 3,74.

3.3.1.6. Maltraitance

L'isolement social est un facteur de risque de maltraitance envers les personnes âgées (115).

Elles sont particulièrement concernées dans ces situations de vulnérabilité : vivre seul, être isolé socialement, être affaibli psychologiquement ou physiquement du fait d'une perte d'indépendance fonctionnelle (116).

L'OMS définit la maltraitance comme un acte isolé ou répété ou l'absence d'intervention appropriée qui se produit dans toute relation de confiance et cause un préjudice ou une détresse chez la personne âgée (117) :

- les violences physiques : en plus des violences corporelles, elles comprennent l'enfermement chez soi, la sur-médication ou l'usage de médicaments à mauvais escient ;
- les abus sexuels : les attentats à la pudeur, les agressions sexuelles ;
- les violences psychologiques : les humiliations, le harcèlement ou le chantage par exemple ;

- les abus financiers : vols, démarchages abusifs, rédaction de testaments, fraudes ;
- les négligences : abandons, privations, prises de risques inconsidérées.

3.3.1.7. Consommation de toxiques, addiction

L'isolement social aurait un impact sur la prise d'alcool, de tabac et d'autres substances psychoactives, en induisant des comportements à risque - consommation excessive - et en limitant les comportements bénéfiques à la santé - limitation de la consommation d'alcool ou de tabac par exemple (113,118). L'isolement social est un facteur de risque d'entrée en consommation addictive et, inversement, les addictions sont sources d'isolement (118).

3.3.1.8. Dénutrition

Sur le plan psychosocial, l'isolement entre autres facteurs, engendre un désintérêt pour la cuisine et la nourriture (25) et majore le risque de dénutrition chez le sujet âgé (14).

Une étude sur l'état nutritionnel de 579 résidents de 9 EHPAD de Nouvelle-Aquitaine avant et après confinement lié à la pandémie de COVID-19 mettait en évidence un retentissement négatif de la période de confinement sur l'état nutritionnel des personnes âgées. On observait 11 % de dénutrition et dénutrition sévère avant confinement et 19,7 % après, augmentation significative. Cette dégradation était en rapport avec des modifications d'alimentation, mais aussi avec des perturbations importantes d'un point de vue psychologique, dues aux modifications de l'organisation de la vie quotidienne et à l'isolement imposé aux résidents par les mesures de confinement (119).

3.3.2. Mécanismes de causalité plausibles

L'environnement social façonne la santé humaine, produisant des relations fortes entre intégration ou isolement social et morbi-mortalité (120).

Pour autant, les mécanismes de causalité ne sont pas toujours bien déterminés.

3.3.2.1. Mécanismes physiopathologiques et comportementaux

Selon le rapport de l'OMS intitulé « *Social Isolation and Loneliness Among Older People : advocacy brief* », (106) actuellement 3 mécanismes plausibles de causalité sont proposés :

- premièrement, le soutien social produirait un effet tampon face à l'exposition à divers stress environnementaux. Tandis que l'isolement ou la solitude conduiraient à une hyperréactivité physiologique à ces stress ;
- deuxièmement, l'isolement social réduirait l'efficacité des dispositifs de récupération et de réparation des tissus. En particulier par son activité péjorative sur le sommeil, dont la quantité et la qualité sont déterminantes sur la mortalité (121) ;
- troisièmement, l'isolement social est un facteur de risque comportemental : diminution des comportements bénéfiques à la santé (alimentation équilibrée, hygiène de vie, activité physique) et augmentation des psycho-comportements à risque (mauvaise observance thérapeutique, consommation excessive d'alcool, tabagisme). À l'inverse, de bonnes relations sociales exerceraient une forme de contrôle social encourageant des comportements favorables pour la santé (102,118).

Un autre mécanisme évoqué par House (102) est que l'intégration sociale de personnes dans des réseaux facilite l'accès à diverses ressources favorables à la santé : réseaux de professionnels qualifiés, éducation des patients, insertion professionnelle, aides matérielles et financières par exemple.

3.3.2.2. Programmation biologique

Selon Aristote, « L'homme est un animal social ».

L'effet de l'intégration sociale sur la santé pourrait être biologiquement programmé. Des effets similaires sont observés chez un grand nombre de mammifères avec des processus sociaux analogues (primates, rongeurs, baleines, chevaux).

Bien que toutes les facettes des déterminants sociaux ne puissent être comparées efficacement entre l'homme et ces autres mammifères sociaux, l'existence de tels processus sociaux suggère que certains aspects sociaux de la santé ont une profonde racine évolutive et seraient une caractéristique fondamentale de la vie de plusieurs espèces, y compris la nôtre (103,120).

3.4. Évaluation de l'isolement social

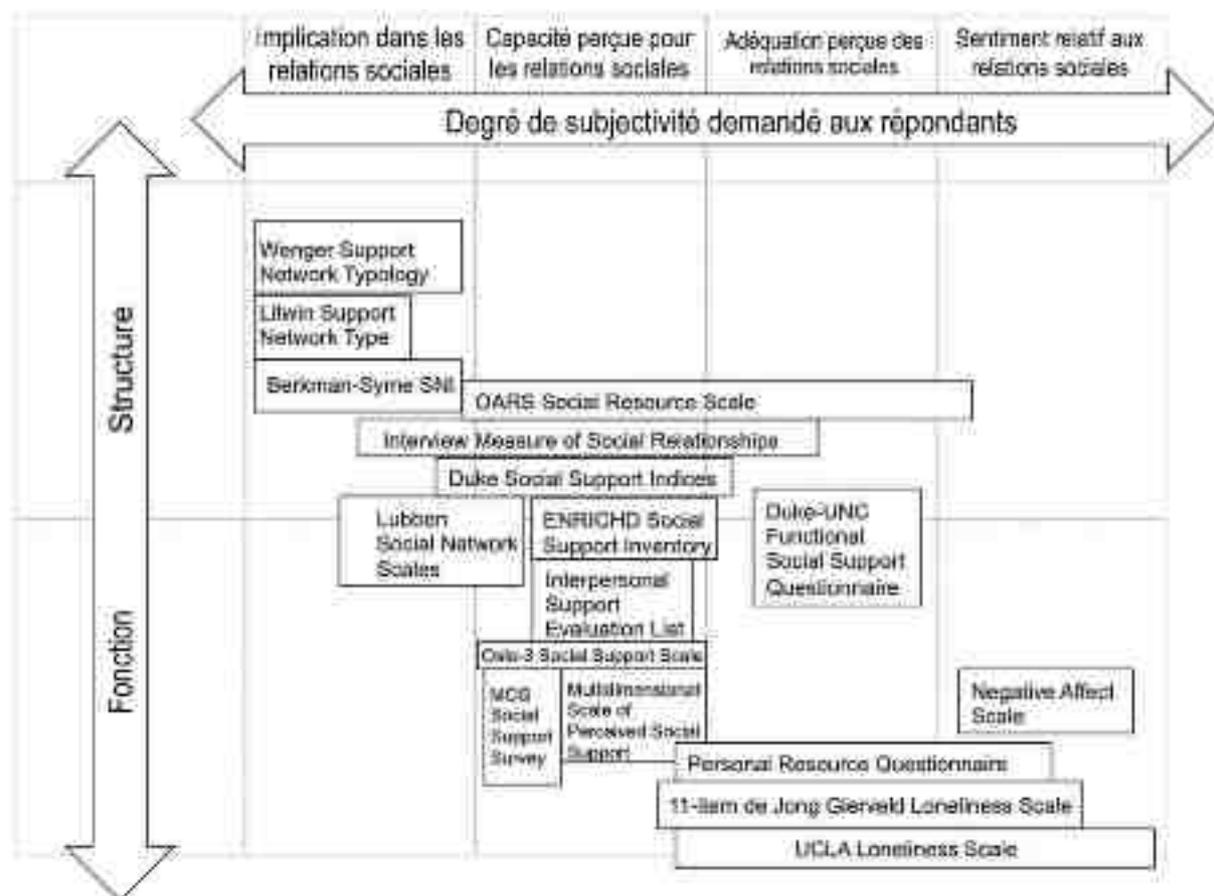
La mise au point d'outils d'évaluation de l'isolement social est un défi et une nécessité pour la prévention de ses conséquences sur la santé.

Selon les études, il existe une multiplicité de définitions du concept d'isolement social. Les termes d'isolement social et de solitude sont souvent confondus, plus ou moins teintés d'éléments objectifs d'engagements, d'intégration, de réseau social et d'éléments subjectifs de lien social et de sentiment de solitude.

En 2016, Valtorta et al. publient « *Loneliness, social isolation and social relationships: what are we measuring? A novel framework for classifying and comparing tools* » (122). Ils identifient 54 outils de mesures de la qualité et/ou de la quantité des relations sociales. Selon les auteurs, les outils mesurant la solitude sont davantage basés sur des questions subjectives, alors que les indices mesurant l'isolement social ont tendance à utiliser des mesures plus objectives. Ces outils sont ensuite classés selon qu'ils évaluent la structure ou la fonction des relations sociales et selon le degré de subjectivité qu'ils demandent.

Cette classification est résumée dans la figure suivante :

Figure 10 - Comparaison des questionnaires multi-items sur un diagramme à 2 dimensions (122)



Parmi ces outils, le *Lubben Social Network Scale* (LSNS) mesure les relations sociales de la personne âgée. C'est un auto-questionnaire développé en 1988 par James E. Lubben, professeur assistant dans le domaine du bien-être social à l'Université de Californie (123).

Cette échelle a largement été utilisée en recherche clinique pour évaluer l'intégration sociale et dépister l'isolement social de la personne âgée.

Cet outil semble répondre au besoin d'objectivité des méthodes scientifiques et évalue à la fois la structure et la fonction des relations sociales. Simple et rapide à faire passer, il a été validé en plusieurs langues et appliqué à des populations âgées d'horizons culturels différents.

Cette échelle permet de décrire la distribution du réseau social de quelqu'un et la perception qu'il a sur le nombre de personnes qui composent son réseau familial ou amical et de savoir s'il a des relations de

soutien mutuel. L'échelle permet aussi d'estimer la grandeur du réseau actif, du réseau intime et la fréquence des contacts avec les différentes personnes.

3.4.1. LSNS-6

Face à l'émergence en recherche clinique de questionnaires simplifiés basés sur le LSNS, Lubben et Gironde proposent en 2004 une version abrégée à 6 items (LSNS-6) (124).

En 2006, dans « *Performance of an abbreviated version of the Lubben Social Network Scale among three European community-dwelling older adult populations* » (125), Lubben et al. démontrent que la version abrégée est, en pratique clinique, plus adaptée pour dépister l'isolement social :

- la version à 6 items présente un meilleur coefficient de cohérence interne à 0,83 (125), contre 0,55 à 0,70 selon les études (126) pour la version originale à 12 items ;
- parmi les 6 items, 3 questions évaluent les relations familiales et 3 les relations amicales. Les sous-catégories « famille » et « amis » présentent également un coefficient de cohérence interne élevé.

Chacun des 6 items est gradué de 0 à 5. Le score LSNS-6 est la somme des 6 items et varie entre 0 et 30 points. Plus le score est élevé, plus la personne est entourée. Un score LSNS-6 inférieur à 12 définit un isolement social.

L'utilisation d'un seuil inférieur, à 10 points, diminuait la cohérence interne ; quant à un seuil supérieur à 14 points, il augmentait significativement la prévalence de l'isolement de 19 % à 31 %, soit au-delà de la valeur attendue dans la population (125). Le seuil retenu a donc été de 12.

Deux limites sont relevées par Goetz et al. (127) :

- premièrement, les données proviennent d'auto-questionnaires. Cependant, d'après cette étude, il existe une bonne corrélation entre les données issues d'auto-questionnaires et celles récoltées avec un investigateur (fidélité inter-évaluateur $\kappa = 72\%$ [0,36-1]) (127) ;

- deuxièmement, l'absence de *test-retest*. Cependant, dans une étude antérieure, l'auto-questionnaire habituellement administré une seule fois, était à nouveau réalisé ultérieurement (6 ± 2 jours), la comparaison des valeurs entre le « test » et le « retest » a montré une bonne fidélité du LSNS-6 et donc une reproductibilité dans le temps (fidélité inter-évaluateur $\kappa = 64\%$, [0,45-0,83]) (127).

En conclusion, c'est la version LSNS-6 qui devrait être utilisée dans le cadre de protocoles de recherche clinique en gériatrie (125). C'est donc l'auto-questionnaire LSNS-6 que nous avons choisi pour notre étude.

3.4.2. Auto-questionnaire LSNS-6

Figure 11 - Lubben Social Network Scale-6 en langue originale (125)

LUBBEN SOCIAL NETWORK SCALE—6-Item Version

LSNS-6

FAMILY: Considering the people to whom you are related either by birth or marriage ...

1. How many relatives do you see or hear from at least once a month?
0 = none 1 = one 2 = two 3 = three or four 4 = five thru eight 5 = nine or more
2. How many relatives do you feel close to such that you could call on them for help?
0 = none 1 = one 2 = two 3 = three or four 4 = five thru eight 5 = nine or more
3. How many relatives do you feel at ease with that you can talk about private matters?
0 = none 1 = one 2 = two 3 = three or four 4 = five thru eight 5 = nine or more

FRIENDSHIPS: Considering all of your friends including those who live in your neighborhood ...

4. How many of your friends do you see or hear from at least once a month?
0 = none 1 = one 2 = two 3 = three or four 4 = five thru eight 5 = nine or more
5. How many friends do you feel close to such that you could call on them for help?
0 = none 1 = one 2 = two 3 = three or four 4 = five thru eight 5 = nine or more
6. How many friends do you feel at ease with that you can talk about private matters?
0 = none 1 = one 2 = two 3 = three or four 4 = five thru eight 5 = nine or more

LSNS-6 total score is an equally weighted sum of these six items. Scores range from 0 to 30.
Family and Friend Subscores are an equally weighted sum of their three items respectively.
Subscales scores range from 0 to 15.

Figure 12 - Lubben Social Network Scale 6 traduit en français et soumis dans l'étude en 2^{ème} PARTIE



QUESTIONNAIRE LSNS-6

LA FAMILLE : Les personnes avec qui vous êtes lié(e) de naissance, via un mariage, une adoption, etc.

1. Combien de membres de votre famille voyez-vous ou vous donnent des nouvelles au moins une fois par mois ?

0 = aucun, 1 = un, 2 = deux, 3 = trois ou quatre, 4 = entre cinq et huit, 5 = neuf ou plus

2. Avec combien de membres de votre famille vous sentez-vous à l'aise pour parler de sujets privés ?

0 = aucun, 1 = un, 2 = deux, 3 = trois ou quatre, 4 = entre cinq et huit, 5 = neuf ou plus

3. Avec combien de membres de votre famille vous sentez-vous suffisamment proche pour leur demander de l'aide ?

0 = aucun, 1 = un, 2 = deux, 3 = trois ou quatre, 4 = entre cinq et huit, 5 = neuf ou plus

LES AMIS : L'ensemble de vos amis, y compris dans le voisinage.

4. Combien de vos amis voyez-vous ou vous donnent des nouvelles au moins une fois par mois ?

0 = aucun, 1 = un, 2 = deux, 3 = trois ou quatre, 4 = entre cinq et huit, 5 = neuf ou plus

5. Avec combien de vos amis vous sentez-vous à l'aise pour parler de sujets privés ?

0 = aucun, 1 = un, 2 = deux, 3 = trois ou quatre, 4 = entre cinq et huit, 5 = neuf ou plus

6. Avec combien de vos amis vous sentez-vous suffisamment proche pour leur demander de l'aide ?

0 = aucun, 1 = un, 2 = deux, 3 = trois ou quatre, 4 = entre cinq et huit, 5 = neuf ou plus

TOTAL SUR 30 : |_|_|

3.5. Troubles cognitifs et isolement social

Dans leur étude publiée en 2020 traitant de l'association entre isolement social, solitude et troubles cognitifs chez les sujets âgés, Hugues et al. ont inclus 1982 sujets d'âge moyen 77,65 ans, dont 569 patients présentant des troubles cognitifs. Les personnes âgées ayant de plus faibles liens sociaux et un sentiment de solitude plus élevé étaient plus susceptibles de souffrir de troubles cognitifs (respectivement OR = 1,48 et OR = 1,38) (128). Ces résultats soulignent l'effet préventif du maintien des interactions sociales sur le déclin cognitif.

En 2019, une méta-analyse impliquant les données de 37 339 personnes, étudiait l'association entre solitude et démence. La solitude était associée de façon positive à un risque accru de démence (RR = 1,26) (129).

Par ailleurs, lorsqu'un patient est atteint d'une pathologie démentielle, la perte d'autonomie fonctionnelle, les troubles de la mémoire, les troubles de la communication, voire l'agitation peuvent aboutir à un isolement progressif de la personne vis-à-vis de ses amis et de sa famille. Or, il est primordial de maintenir un lien social et affectif le plus longtemps possible chez des personnes présentant des troubles cognitifs afin de prévenir les conséquences de l'isolement social (130).

Ainsi, l'isolement social et la solitude ont des effets délétères sur la santé et peuvent être la cause ou la conséquence de troubles cognitifs chez les personnes âgées. Maintenir un bon niveau d'intégration sociale pourrait représenter une stratégie de lutte contre l'apparition d'une démence et ses conséquences sociales.

2^{ème} PARTIE : ETUDE

L'isolement social est un risque majeur pour la santé des personnes âgées et il augmente avec l'avancée en âge. La dénutrition est également fréquente chez les personnes âgées. Le statut nutritionnel est influencé par de nombreux facteurs liés aux conditions de vie et à l'environnement. L'isolement social et la solitude influencent la prise alimentaire et de ce fait l'état nutritionnel.

Une courte observation effectuée en service de SSRG à l'Hôpital de la Robertsau à Strasbourg avait montré une forte prévalence de la carence en folates chez des sujets âgés de plus de 75 ans et isolés socialement. Ceci nous a amenés à émettre l'hypothèse que la carence en folates pourrait être un marqueur d'isolement social chez les personnes âgées et à effectuer l'étude présentée ci-dessous.

1. Objectifs

1.1. Objectif principal

Déterminer s'il existe une corrélation entre carence en folates et isolement social.

1.2. Objectifs secondaires

Déterminer s'il existe une corrélation entre carence en folates et mode de vie, état nutritionnel, données biologiques, comorbidités, traitements médicamenteux, fonctions cognitives, dépendance et caractéristiques d'hospitalisation.

2. Matériel et méthode

2.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude prospective de cohorte, non interventionnelle, monocentrique, comparant des sujets âgés de plus de 75 ans carencés et non carencés en folates, hospitalisés en SSRG aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS).

2.2. Population d'étude

Le Pôle de Gériatrie des HUS regroupe un service de Médecine Interne Gériatrique, un service de SSRG, un service d'hébergement (une USLD et un EHPAD) et un service d'évaluation (consultations externes, hôpital de jour, unité mobile de gériatrie, unité verte).

Notre étude a porté sur les patients des services de SSRG.

Le service de SSRG regroupe 5 unités fonctionnelles (UF) sur le site de l'Hôpital de la Robertsau. Trois se situent dans le pavillon Schutzenberger : l'Unité Cognitivo-Comportementale (UF 7116) est localisée au rez-de-chaussée et comprend 10 lits ; le SSRG3 (UF 7167) et le SSRG4 (UF 7166), respectivement aux 3^{ème} et 4^{ème} étages du pavillon Schutzenberger, comprennent tous les deux 28 lits. Les SSRG SF 2 (UF 7177) et SF 3 (UF 7179) sont localisés respectivement aux 2^{ème} et 3^{ème} étages du Pavillon Saint-François et comprennent 28 lits pour l'UF 7177 et 24 lits pour l'UF 7179. L'UF 7116 est exclue de cette étude.

2.3. Critères d'inclusion

- Patient hospitalisé en SSRG aux HUS sur le site de l'Hôpital de la Robertsau

- Âge supérieur à 75 ans
- Parlant et lisant le français
- Affilié à un régime de sécurité sociale
- Ayant signé la notice de non-opposition pour participer à l'étude

2.4. Critères de non inclusion

- Maladies inductrices de malabsorption digestives : gastrectomie, résections intestinales étendues, maladie cœliaque, maladie de Crohn, alimentation parentérale
- Éthylisme chronique connu
- Prise d'un traitement influençant le taux de folates plasmatiques : anticonvulsivants (hydantoïnes), sulfamides (Triméthoprim), Méthotrexate
- Hémodialyse
- Sujet sous sauvegarde de justice, curatelle ou tutelle
- Impossibilité de donner au sujet des informations éclairées (situation d'urgence, difficultés de compréhension)
- Refus de participer à l'étude

2.5. Déroulement de l'étude

Tous les patients admis à partir du 21/01/2020 dans une unité de SSRG des HUS pouvaient être inclus s'ils répondaient à l'ensemble des critères d'inclusion et ne présentaient pas de critères de non inclusion.

Chacun de ces patients répondant aux critères d'éligibilité a reçu une notice d'informations et de non-opposition à sa participation à l'étude lors de son admission dans le service d'hospitalisation. Une information orale exhaustive était également délivrée au sujet, un délai de réflexion de 48 heures était respecté, pendant lequel le sujet avait pu obtenir toutes les réponses à ses questions. Le patient devait ensuite compléter la notice de non-opposition recueillie par l'investigateur principal.

Les dosages biologiques étaient réalisés systématiquement sur prélèvement veineux périphérique à l'admission du patient en service de SSRG, les analyses étaient réalisées par le laboratoire de biologie médicale des HUS, et les résultats consultés en ligne sur le serveur de résultats des HUS.

Concernant les données non biologiques : les antécédents médico-chirurgicaux, les traitements, les caractéristiques d'hospitalisation et les données sociales figuraient dans le dossier médical rempli à l'admission et les autres évaluations citées ci-dessous (nutritionnelles, cognitives et de l'autonomie fonctionnelle) ont été faites tout au long du séjour hospitalier. Ces données étaient consultées dans le dossier médical et paramédical du patient sur le logiciel DxCare des HUS.

L'investigateur s'est entretenu avec les sujets inclus, durant leur séjour hospitalier, pendant une durée de 20 minutes environ, afin de leur faire compléter l'auto-questionnaire d'évaluation de l'isolement social LSNS-6.

2.6. Critères de jugement principaux

2.6.1. Vitamine B9 plasmatique

Le taux de folates plasmatique était évalué par dosage de la vitamine B9 plasmatique sur prélèvement veineux périphérique. La carence en folates était définie par un taux < 3.0 ng/ml.

2.6.2. Isolement social LSNS-6

L'isolement social était évalué par le score LSNS-6 sur 30 points.

Le questionnaire est traduit et validé dans plusieurs langues. Nous avons traduit la version originale en français (ANNEXE 2) et l'avons utilisée dans cette étude.

L'usage de l'échelle LSNS-6 est gratuit et requiert le remplissage d'un formulaire d'information pour autorisation sur le lien internet suivant, ce que nous avons effectué :

https://www.bc.edu/schools/gssw/lubben/permission_to_usescales.html

2.7. Critères de jugement secondaires

2.7.1. Mode de vie

Le mode de vie du patient correspondait sur le plan humain à son statut marital : marié, divorcé, veuf ou célibataire.

On précisait : si le sujet vivait seul ou non, le nombre d'enfants vivants du patient, si le sujet vivait à son domicile personnel ou non, auquel cas on précisait : EHPAD, USLD, foyer logement ou résidence sénior.

L'origine géographique du patient était également relevée : ville ou campagne.

Sur le plan logistique, on étudiait le mode de fourniture des repas et des courses : repas livrés par un service traiteur à domicile ou fournis par la structure d'hébergement le cas échéant, courses réalisées par un tiers proche (famille, amis) ou par le patient lui-même.

2.7.2. État nutritionnel

L'état nutritionnel était évalué par :

- des paramètres biologiques :
 - albumine, en g/l
 - préalbumine, en g/l
 - vitamine B12, en ng/ml
- des mesures anthropomorphiques :
 - mesure du poids, exprimée en kg
 - mesure de la taille, exprimée en cm
 - calcul de l'IMC, exprimé en kg/m².

Ces paramètres biologiques et ces mesures anthropomorphiques permettaient l'évaluation du GNRI.

2.7.3. Données biologiques

- Taux d'hémoglobine : exprimé en g/dl
- Volume Glomérulaire Moyen (VGM) : exprimé en fl
- Taux de CRP : exprimé en mg/l
- Taux de ferritine : exprimé en µg/l

2.7.4. Survie à 10 ans selon l'indice de comorbidité de Charlson

L'indice de comorbidité de Charlson (ANNEXE 3) permet de quantifier le risque de mortalité à 1 et 10 ans sur la base de l'analyse des comorbidités. Plus le score est élevé, plus le risque de mortalité est élevé.

Il a été calculé en utilisant l'outil en ligne disponible sur le site du Registre de Dialyse Péritonéale de Langue Française & Hémodialyse à Domicile (131) ; à partir de ce score, les résultats sont donnés en pourcentage de survie à 10 ans.

2.7.5. Traitements médicamenteux

Bien que l'établissement d'un seuil numérique de définition de la polymédication soit discuté, nous avons retenu le seuil de l'OMS : était considéré polymédiqué un patient traité strictement par plus de 4 spécialités médicamenteuses à domicile.

Étaient également relevés les traitements médicamenteux à domicile, inducteurs des effets indésirables suivants : anorexie, dysgueusie, sécheresse buccale ou troubles digestifs et somnolence. Nous nous sommes également intéressés à la prise de corticoïdes au long cours.

2.7.6. Troubles cognitifs

Nous avons relevé l'existence d'une démence, connue ou non, définie par un score au *Mini-Mental State Examination* (MMSE) inférieur à 24/30.

Le type de démence était également noté : maladie d'Alzheimer, maladie à corps de Lewy, démence vasculaire, dégénérescence lobaire fronto-temporale.

2.7.7. Indépendance fonctionnelle

L'évaluation de la dépendance était également établie selon 2 scores : l'échelle *Activities of Daily Living* (ADL) de Katz sur 6 points (ANNEXE 4), l'échelle *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) de Lawton sur 5 points pour les hommes et sur 8 points pour les femmes (ANNEXE 5).

Les scores étaient soit relevés dans le dossier médical du patient, soit calculés par les investigateurs à partir des données qui s'y trouvaient.

2.7.8. Caractéristiques d'hospitalisation

2.7.8.1. Motif d'hospitalisation

Le motif d'hospitalisation était étudié et classé en :

- pathologie médicale aiguë inaugurale
- évolution aiguë d'une pathologie chronique connue
- pathologie accidentelle
- hospitalisation justifiée par un problème social exclusif : maintien à domicile difficile ou impossible.

On précisait également la capacité du patient à pouvoir alerter les secours. L'existence d'une station au sol prolongée était interprétée comme une incapacité à alerter.

2.7.8.2. Durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation était également notée :

- durée de séjour en unités d'urgences et de post-urgences

- durée de séjour en SSRG : lorsque le patient était entré en admission directe ou suite à un passage en unité post-urgences
- durée totale du séjour hospitalier.

2.7.8.3. Orientation sociale à la sortie

Nous avons relevé l'orientation à la sortie :

- retour au domicile personnel
- retour au domicile d'un membre de la famille
- entrée en EHPAD
- entrée en USLD
- entrée dans un foyer logement
- entrée en résidence sénior
- décès avant la sortie d'hospitalisation.

2.7.8.4. Majoration du plan d'aides à la sortie

Nous avons également noté si une majoration des aides humaines, techniques ou financières avait été mise en œuvre à la sortie d'hospitalisation.

3. Analyses statistiques

L'analyse statistique a comporté une partie descriptive et une partie inférentielle.

L'analyse statistique descriptive des variables quantitatives s'est faite en donnant pour chaque variable :

- les paramètres de position : moyenne, médiane, minimum, maximum, premier et troisième quartiles
- les paramètres de dispersion : variance, écart-type, étendue, écart interquartile.

Le caractère gaussien des données a été testé par le test de Shapiro-Wilk et par des diagrammes quantiles-quantiles.

Le descriptif des variables qualitatives s'est fait en donnant les effectifs et proportions de chaque modalité dans l'échantillon. Chaque fois que cela a été utile, des tableaux croisés ont été donnés avec les effectifs, les proportions par ligne, les proportions par colonne et les proportions par rapport au total, pour chaque case du tableau.

L'analyse inférentielle pour les variables qualitatives s'est faite soit avec un test du χ^2 soit avec un test exact de Fisher, selon les effectifs théoriques des tableaux croisés.

Les comparaisons de variables quantitatives entre groupes ont été réalisées soit par un test de Student (lorsque la variable d'intérêt était gaussienne), avec correction éventuelle pour tenir compte de l'hétérogénéité des variances (test de Welsh), soit par un test non-paramétrique dans le cas contraire (test de Mann-Whitney-Wilcoxon).

Les associations entre les variables quantitatives ont été calculées avec le coefficient de corrélation de Pearson.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R dans sa version 4.0.2 ainsi qu'avec tous les progiciels requis pour mener à bien les analyses.

Un effectif nécessaire de 60 personnes (soit environ 30 personnes sans carence en folates et 30 personnes avec carence) a été défini afin de mettre en évidence avec une probabilité de 85 % une différence de 4 points sur 30 entre les deux groupes, en supposant que l'écart-type est de 5 sur 30 dans chacun des deux groupes et avec un risque alpha de 5 %.

Il n'y a pas de niveau de significativité statistique en bayésien. Toutefois, les intervalles de crédibilité ont été calculés à 95 %. Un effet a été considéré comme présent si la probabilité a posteriori que l'effet soit supérieur à la valeur de référence était supérieure à 0,975 ou inférieure à 0,025.

Les données manquantes ont été imputées directement dans les modèles via les régressions bayésiennes.

4. Aspects médicaux légaux

Conformément à la Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, concernant la recherche impliquant la personne humaine : le protocole de recherche a été transmis pour avis au Comité de Protection des Personnes (CPP) et pour information à l'ANSM.

Le Président du CPP du CHU de Grenoble, Dr Daniel ANGLADE, a rendu un avis favorable le 23/09/2019 après consultation des rapporteurs et examen par le comité à la séance du 10/09/2019 (ANNEXE 6). Suite à la modification du protocole de recherche portant sur la période d'inclusion, cet avis reste favorable en date du 13/02/2020 (ANNEXE 7).

L'ANSM a été informée le 17/10/2019 (ANNEXE 8).

Cette étude observationnelle n'a généré aucun surcoût et a bénéficié du soutien de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHU de Strasbourg en matière d'élaboration du protocole de recherche, des documents de l'étude et de la réalisation des soumissions réglementaires.

L'ensemble des données a été consigné dans un cahier d'observation approuvé par le CPP Sud Est V le 23/09/2019 et stocké sur le site informatique des HUS.

L'étude a été enregistrée sous le numéro RIPH3 2019 HUS N°7483.

5. Résultats

5.1. Caractéristiques de la population étudiée

Comme cela a été dit plus haut, tous les patients admis à partir du 21/01/2020 dans une unité de SSRG des HUS pouvaient être inclus s'ils répondaient à l'ensemble des critères d'inclusion et ne présentaient pas de critères de non inclusion.

Nous avons exclu au total 94 patients : 56 patients en raison d'une impossibilité de donner aux sujets des informations éclairées (51 présentaient des troubles cognitifs majeurs, 5 ne parlaient pas le français), 10 patients qui étaient sous protection juridique, 10 qui prenaient une supplémentation en acide folique, 9 qui étaient âgés de moins de 75 ans, 4 qui présentaient un éthyisme chronique, 4 patients sous Méthotrexate et 1 patient hémodialysé.

Onze patients ont refusé de participer à l'étude.

Nous avons inclus dans l'étude 61 patients ; 1 patient est décédé entre son inclusion et sa participation à l'étude, il n'a pas pu être évalué pour les critères de jugements principaux, pour cette raison 60 patients ont été évalués. Pour le reste, l'ensemble des sujets a été inclus dans les analyses. Il y avait environ 4 % de données manquantes sur les 2989 données analysées.

5.2. Caractéristiques générales

Tableau 11 - Caractéristiques de la population étudiée : variables qualitatives

Variables	Effectifs		IC95	
	Présents	Proportions (%)	Manquants	Proportions (%)
<u>Sexe</u>				
Hommes	14	22,95		[13,15 ; 35,5]
Femmes	47	77,05		[64,50 ; 86,85]
Total	61	100	0	0

<u>Vit seul</u>				
Oui	39	65		[51,60 ; 76,87]
Non	21	35		[23,13 ; 48,40]
Total	60	98,36	1	1,64
<u>Statut marital</u>				
Marié	15	25		[14,72 ; 37,86]
Veuf	35	58,33		[44,88 ; 70,93]
Célibataire	7	11,67		[4,82 ; 22,57]
Divorcé	3	5		[1,04 ; 13,92]
Total	60	98,36	1	1,64
<u>A des enfants</u>				
Oui	49	81,67		[69,56 ; 90,48]
Non	11	28,33		[9,52 ; 30,44]
Total	60	98,36	1	1,64
<u>Lieu de résidence</u>				
Domicile personnel	58	96,67		[88,47 ; 99,59]
EHPAD	1	1,67		[0,04 ; 8,94]
Résidence sénior	1	1,67		[0,04 ; 8,94]
Total	60	98,36	1	1,64
<u>Origine géographique</u>				
Ville	46	76,67		[63,96 ; 86,62]
Campagne	14	23,33		[13,38 ; 36,04]
Total	60	98,36	1	1,64
<u>Fourniture des repas</u>				
Livraison traiteur	10	16,67		[8,29 ; 28,52]
Structure d'hébergement	1	1,67		[0,04 ; 8,94]
Tiers proche	31	51,67		[38,39 ; 64,77]
Patient	18	30		[18,85 ; 43,21]
Total	60	98,36	1	1,64
<u>Motif d'hospitalisation</u>				
Accidentel	27	45		[32,12 ; 58,39]
Problème social	3	5		[1,04 ; 13,92]
Pathologie chronique	5	8,33		[2,76 ; 18,39]
Pathologie aiguë	25	41,67		[29,07 ; 55,12]

Total	60	98,36	1	1,64
<u>Incapacité à alerter</u>				
Oui	14	23,33		[13,38 ; 36,04]
Non	46	76,67		[63,96 ; 86,62]
Total	60	98,36	1	1,64
<u>Démence</u>				
Pas de démence	51	86,44		[75,02 ; 93,96]
Maladie d'Alzheimer	1	1,69		[0,04 ; 9,09]
Maladie à corps de Lewy	1	1,69		[0,04 ; 9,09]
Démence vasculaire	5	8,47		[2,81 ; 18,68]
Démence non étiquetée	1	1,69		[0,04 ; 9,09]
Total	59	98,36	2	3,28
<u>Polymédication</u>				
Oui	44	73,33		[60,34 ; 83,93]
Non	16	26,67		[16,07 ; 39,66]
Total	60	98,36	1	1,64
<u>Effets indésirables</u>				
Anorexie	6	10		[3,76 ; 20,51]
Pas d'anorexie	54	90		[79,49 ; 96,24]
Total	60	98,36	1	1,64
Troubles digestifs	20	33,33		[21,69 ; 46,69]
Pas de troubles digestifs	40	66,67		[53,31 ; 78,31]
Total	60	98,36	1	1,64
Somnolence	28	46,67		[33,67 ; 60]
Pas de somnolence	32	53,33		[40 ; 66,33]
Total	60	98,36	1	1,64
<u>Corticothérapie</u>				
Corticothérapie	2	3,33		[0,41 ; 11,53]
Pas de corticothérapie	58	96,67		[88,47 ; 99,59]
Total	60	98,36	1	1,64
<u>Sortie de l'étude</u>				
Oui	1	1,64		[0,04 ; 8,8]
Non	60	98,36		[91,2 ; 99,96]
Total	61	100	0	0

<u>Orientation à la sortie</u>				
Décès	4	6,56		[1,82 ; 15,95]
Domicile personnel	48	78,69		[66,32 ; 88,14]
Retour en famille	3	4,92		[1,03 ; 13,71]
EHPAD	5	8,2		[2,72 ; 18,1]
USLD	1	1,64		[0,04 ; 8,8]
Total	61	100	0	0
<u>Majoration du plan d'aides à domicile</u>				
Oui	36	69,23		[54,9 ; 81,28]
Non	16	30,77		[18,72 ; 45,1]
Total	52	85,25	9	14,75
<u>Carence en folates</u>				
Non carencé	49	81,67		[69,56 ; 90,48]
Carencé	11	18,33		[9,52 ; 30,44]
Total	60	98,36	1	1,64
<u>Isolement social</u>				
Non isolé	42	70,00		
Isolé	18	30,00		
Total	60	98,36	1	1,64

Tableau 12 - Caractéristiques de la population étudiée : variables quantitatives

Variables	Effectifs				Significativité (p)						
	Présents	Proportions (%)	Manquants	Proportions (%)	Moy.	Écart-Type	Min.	Med.	Max.	Shapiro-Wilk	Kolmonogorov-Smirnov
Âge	60	98,36	1	1,64	85,80	6,27	75,00	86,50	99,00	0,18	0,80
Nombre d'enfants	60	98,36	1	1,64	1,75	1,17	0,00	2,00	5,00	0,00	0,01
<u>Nutritionnelles</u>											
GNRI	49	80,33	12	19,67	101,64	11,74	69,87	101,67	140,59	0,16	0,86
IMC	49	80,33	12	19,67	26,30	5,99	14,22	25,69	46,95	0,02	0,42
<u>Durée de séjour</u>											
Post-urgences	60	98,36	1	1,64	18,48	16,80	13,00	14,00	102,00	0,00	0,00
SSRG	60	98,36	1	1,64	38,55	23,66	5,00	33,00	110,00	0,00	0,32
Totale	60	98,36	1	1,64	57,00	30,70	15,00	49,00	151,00	0,00	0,36
<u>Biologiques</u>											
Vit. B9	60	98,36	1	1,64	5,64	3,31	1,60	4,90	16,50	0,00	0,07
Vit. B12	60	98,36	1	1,64	0,42	0,16	0,16	0,41	0,96	0,05	0,93

Albumine	60	98,36	1	1,64	35,00	5,25	15,70	36,00	43,00	0,00	0,05
Préalbumine	48	78,69	13	21,31	0,18	0,07	0,03	0,19	0,32	0,56	0,96
Hémoglobine	60	98,36	1	1,64	11,82	2,06	6,00	11,50	19,80	0,01	0,51
VGM	60	98,36	1	1,64	92,87	5,60	80,00	92,75	108,60	0,79	0,69
CRP	60	98,36	1	1,64	57,04	74,20	2,00	28,20	356,30	0,00	0,00
Ferritinémie	50	81,97	11	18,03	268,04	298,40	5,10	179,00	1832,00	0,00	0,02
<u>Autonomie</u>											
MMSE	55	90,16	6	9,83	23,73	4,22	13,00	25,00	30,00	0,01	0,33
ADL	59	96,72	2	3,28	4,79	1,10	1,50	5,00	6,00	0,00	0,07
IADL	57	93,44	4	6,56	4,16	2,04	1,00	4,00	8,00	0,01	0,15
<u>Charlson</u>	60	98,36	1	1,64	14,18	21,16	0,00	2,00	77,00	0,00	0,00
<u>LSNS-6</u>											
Famille	60	98,36	1	1,64	8,65	3,37	0,00	9,00	15,00	0,09	0,18
Amis	60	98,36	1	1,64	5,67	3,58	0,00	6,00	12,00	0,02	0,64
Total	60	98,36	1	1,64	14,32	5,17	3,00	14,00	27,00	0,70	0,77

Nous avons inclus 47 femmes (77,05 %) et 14 hommes (22,95 %). L'âge moyen des sujets inclus était de 85,8 ans, le plus jeune avait 75 ans, le plus âgé 99 ans.

Près de 2/3 vivaient seul, 58,33 % étaient veufs, 11,67 % célibataires et 5 % divorcés ; 81,67 % avaient des enfants, 1,75 en moyenne.

L'immense majorité des sujets inclus dans notre étude vivait à domicile (96,67 % soit 58/60), nous avons 1 patient vivant en résidence sénior et 1 en EHPAD. Un peu plus que 3/4 des patients inclus résidaient en ville.

Trente pour cent des patients assuraient eux-mêmes la fourniture des repas, dans 51,67 % des cas ils étaient fournis par un tiers proche et ils étaient livrés dans 16,67 % des cas.

5.2.1. Caractéristiques de l'hospitalisation

Le motif qui a conduit à l'hospitalisation était une pathologie aiguë dans 41,67 % des cas et un problème accidentel dans 45 % des cas. Le motif social pur n'était retrouvé que dans 5 % des hospitalisations. Les 8,33 % des motifs d'hospitalisation restant étaient en rapport avec une pathologie chronique.

La durée moyenne de séjour en SSRG était de 38,55 jours, le séjour le plus court ayant duré 5 jours, le plus long 110 jours, soit près de 4 mois. La durée moyenne de séjour en post-urgences avant transfert en SSRG était de 18,48 jours, la durée moyenne totale de séjour avant SSRG + SSRG était de 57,00 jours, variant de 15 à 151 jours.

Concernant le mode de sortie après le séjour hospitalier : nous avons eu 6,56 % de décès, 78,69 % de retours à domicile, 8,2 % d'entrées en EHPAD, 1,64 % (soit 1 personne) d'entrée en SMTI et 4,92 % des personnes qui sont retournées vivre en famille.

Parmi les personnes qui sont rentrées à domicile, 69,23 % ont bénéficié d'une majoration du plan d'aides.

5.2.2. Statut cognitif

L'absence de pathologie démentielle sous-jacente prédominait largement avec 86,44 % des patients inclus qui n'avaient pas de troubles neurocognitifs. Nous notions 1 patient présentant une maladie d'Alzheimer (1,69 %), 1 démence à corps de Lewy, 1 démence non étiquetée et 5 démences vasculaires, soit 8,47 %.

Le score moyen au MMSE était de 23,73/30 avec un minimum à 13 et un maximum à 30.

Nous notions une incapacité à alerter chez 23,33 % des patients, soit près d'un quart.

5.2.3. Dépendance

Le niveau de dépendance évalué par le score ADL était en moyenne de 4,79/6 (variant entre 1,5 et 6).

Le score IADL moyen était de 4,16 (oscillant entre 1 et 8).

5.2.4. Comorbidités

La probabilité de survie à 10 ans selon le score de comorbidité de Charlson était de 14,18 % en moyenne, ce qui témoigne de patients présentant un nombre élevé de comorbidités > ou = à 3.

5.2.5. Traitements

Près de 3 patients sur 4 étaient polymédiqués.

Pour ce qui est des effets indésirables des traitements : 10 % présentaient une anorexie, 33,33 % des troubles digestifs et 46,67 %, soit près de la moitié, une somnolence attribuable aux médicaments.

Très peu (3,33 %) étaient sous corticoïdes au long cours.

5.2.6. État nutritionnel

L'albuminémie moyenne, qui témoigne de l'état nutritionnel des 3 semaines précédentes, était de 35 g/l avec des écarts variant de 15,7 à 43,0 g/l. Nous avons 25 sujets avec une albuminémie < 35 g/l, soit une prévalence de la dénutrition de 41,67 %.

A noter que l'albuminémie peut être abaissée lors d'un syndrome inflammatoire biologique, c'est pourquoi on l'interprète en la couplant au dosage de la CRP. De plus, l'hypercatabolisme induit par le syndrome inflammatoire peut être lui-même facteur de dénutrition. La CRP moyenne était de 57,04 mg/l avec des valeurs allant de 2 à 356,3 mg/l.

La préalbuminémie moyenne, quant à elle, témoigne de l'état nutritionnel récent (48 heures). Elle était de 0,18 g/l (de 0,03 à 0,32 g/l).

L'IMC moyen était à 26.30 kg/m², variant de 14,22 à 46,95 kg/m².

Le GNRI moyen était à 101,64, de 69,87 à 140,59.

5.2.7. Données biologiques

Le taux moyen de vitamine B12 était de 0,42 ng/ml (entre 0,16 et 0,96 ng/ml).

L'hémoglobine moyenne était de 11,82 g/dl, variant de 6 à 19,8 g/dl, pour un VGM moyen à 92,87 fl (80-108,6 fl).

Concernant la ferritine, le taux moyen était de 268,04 mg/l, pour un minimum à 5,1 et un maximum à 1.832 mg/l.

5.3. Carence en folates

Onze patients sur 60 soit 18,33 % étaient carencés en folates.

Le taux de vitamine B9 moyen était de 5,64 +/- 3,31 ng/ml, allant de 1,6 à 16,5 ng/ml.

5.4. Isolement social

Sur 60 patients évalués, 18 étaient isolés socialement, soit 30 %, l'isolement social étant défini par un score LSNS-6 < 12/30.

Le score total moyen au questionnaire LSNS-6 était de 14,32/30, allant de 3 à 27/30, le score de la sous-rubrique famille moyen était de 8,65 (0 à 15) et le score de la sous-rubrique amis moyen était de 5,67 (0 à 12).

5.5. Comparaison sujets carencés en folates / sujets non carencés

Tableau 13 - Comparaison sujets carencés en folates / sujets non carencés : variables qualitatives

Variables	Taux de folates >=3.0		Carence en folates		OR	IC95	Significativité (p)
	Effectifs	Proportions (%)	Effectifs	Proportions (%)			
<u>Sexe</u>							
Hommes	11	22,45	2	18,18			
Femmes	38	77,55	9	81,82	1,30	[0,217 ; 14,088]	1,00
<u>Vit seul</u>							
Oui	32	65,31	7	63,64	0,93	[0,201 ; 4,968]	1,00
Non	17	34,69	4	36,36			
<u>Statut marital</u>							
Marié	12	24,49	3	27,27			

Veuf	28	57,14	7	63,64			
Célibataire	6	12,24	1	9,09			
Divorcé	3	6,12	0	0			1,00
<u>A des enfants</u>							
Oui	40	81,63	9	81,82	1,01	[0,163 ; 11,213]	1,00
Non	9	18,37	2	18,18			
<u>Lieu de résidence</u>							
Domicile personnel	48	97,96	10	90,91			
EHPAD	1	2,04	0	0			
Résidence sénior	0	0	1	9,09			0,34
<u>Origine géographique</u>							
Ville	38	77,55	8	72,73			
Campagne	11	22,45	3	27,27	1,23	[0,189 ; 6,674]	1,00
<u>Fourniture des repas</u>							
Livraison traiteur	9	18,37	1	9,09			
Structure d'hébergement	0	0	1	9,09			
Tiers proche	26	53,06	5	45,45			
Patient	14	28,57	4	36,36			0,26
<u>Motif d'hospitalisation</u>							
Accidentel	24	48,98	3	27,27			
Problème social	2	4,08	1	9,09			
Pathologie aiguë	4	8,16	1	9,09			
Pathologie chronique	19	38,78	6	54,55			0,39
<u>Incapacité à alerter</u>							
Oui	10	20,41	4	36,36	2,20	[0,392 ; 10,901]	0,45
Non	39	79,59	7	63,64			
<u>Démence</u>							
Pas de démence	41	85,42	10	90,91			
Maladie d'Alzheimer	1	2,08	0	0			
Maladie à corps de Lewy	1	2,08	0	0			
Démence vasculaire	4	8,33	1	9,09			
Démence non étiquetée	1	2,08	0	0			1,00
<u>Polymédication</u>							
Oui	36	73,47	8	72,73	0,96	[0,191 ; 6,490]	1,00

Non	13	26,53	3	27,27					
<u>Effets indésirables</u>									
Anorexie	5	10,20	1	9,09	0,88	[0,017 ; 9,267]			1,00
Pas d'anorexie	44	89,80	10	90,91					
Troubles digestifs	18	36,73	2	18,18	0,39	[0,037 ; 2,185]			0,42
Pas de troubles digestifs	31	63,27	9	81,82					
Somnolence	23	46,94	5	45,45	0,94	[0,199 ; 4,275]			0,93
Pas de somnolence	26	53,06	6	54,55					
<u>Corticothérapie</u>									
Oui	2	4,08	0	0	0	[0,000 ; 24,385]			1,00
Non	47	95,93	11	100					
<u>Sortie prématurée de l'étude</u>									
Oui	0	0	0	0					
Non	49	100	11	100					
<u>Orientation à la sortie</u>									
Décès	3	6,12	1	9,09					
Domicile personnel	38	77,55	10	90,91					
Retour en famille	3	6,12	0	0					
EHPAD	4	8,16	0	0					
USLD	1	2,04	0	0					0,92
<u>Majoration du plan d'aides</u>									
Oui	28	66,67	8	80	1,98	[0,329 ; 21,540]			0,68
Non	14	33,33	2	20					
<u>Isolement social</u>									
Non isolé	34	69,39	8	72,73					
Isolé	15	30,61	3	27,27	0,85	[0,128 ; 4,227]			1

Tableau 14 - Comparaison sujets carencés en folates / sujets non carencés : variables quantitatives

Variables	Taux de folates $\geq 3,0$			Carence en folates			Significativité (p)		
	Effectifs	Moyenne	Écart-Type	Effectifs	Moyenne	Écart-Type	Test de Student	Test de Mann & Whitney	Modèle de poisson
Âge	49,00	86,18	6,24	11,00	84,09	6,41	0,32		
Nombre d'enfants	49,00	1,71	1,16	11,00	1,91	1,30			0,66
<u>Nutritionnelles</u>									

GNRI	42,00	101,75	12,54	7,00	101,00	5,23	0,88
IMC	42,00	25,98	6,02	7,00	28,25	5,85	0,42
<u>Durée de séjour</u>							
Post-urgences	49,00	17,59	17,72	11,00	22,46	11,74	<u>0,046</u>
SSRG	49,00	38,41	24,64	11,00	39,18	19,68	0,70
Totale	49,00	56,00	31,60	11,00	61,64	27,13	0,37
<u>Biologiques</u>							
Vit. B12	49,00	0,44	0,16	11,00	0,34	0,13	0,07
Albumine	49,00	35,34	4,99	11,00	33,46	6,33	0,32
Préalbumine	40,00	0,19	0,06	8,00	0,17	0,10	0,61
Hémoglobine	49,00	11,85	2,14	11,00	11,69	1,78	0,72
VGM	49,00	92,82	5,75	11,00	93,10	5,12	0,88
CRP	49,00	55,39	66,94	11,00	64,37	104,40	0,92
Ferritinémie	43,00	290,42	312,98	7,00	130,59	125,87	<u>0,04</u>
<u>Autonomie</u>							
MMSE	44,00	23,52	4,40	11,00	24,55	3,50	0,57
ADL	48,00	4,89	0,96	11,00	4,36	1,58	0,45
IADL	47,00	4,04	2,05	10,00	4,70	2,00	0,31
<u>Charlson</u>	49,00	13,65	20,27	11,00	16,55	25,75	0,37
<u>LSNS-6</u>							
Famille	49,00	8,33	3,04	11,00	10,09	4,48	0,12
Amis	49,00	5,59	3,62	11,00	6,00	3,52	0,77
Total	49,00	13,92	4,90	11,00	16,09	6,20	0,21

Dans notre étude, nous avons donc 11 sujets carencés en folates d'âge moyen 84,09 ans ; ils étaient plus jeunes que les sujets non carencés (86,18 ans), différence non significative ($p=0,32$).

Parmi les hommes, 15,38 % étaient carencés en folates et parmi les femmes 19,15 % étaient carencées.

Sur les 11 sujets carencés en folates, 9 étaient des femmes (81,82 %), 63,64 % vivaient seul, 63,64 % étaient veufs, 81,82 % avaient des enfants, 90,91 % vivaient à domicile, 72,73 % vivaient en ville, 36,36 % s'occupaient des repas eux-mêmes, contre 28,57 % des sujets non carencés, la différence n'étant pas

significative sur le plan statistique ($p=0,26$) ; 45,45 % se faisaient aider par un proche et 9,09 % avaient des repas livrés.

Les sujets qui vivaient à la campagne avaient 1,23 fois plus de risque d'être carencés en folates, ce qui n'était pas significatif ($p=1$).

Un peu plus de la moitié (54,55 %) était hospitalisée pour une complication d'une pathologie chronique. La durée moyenne de séjour en SSRG était de 39,18 jours.

Concernant la sortie après hospitalisation : 90,91 % des sujets carencés étaient rentrés à domicile, 80 % des personnes rentrées à domicile ayant bénéficié d'une majoration du plan d'aides.

Nous avons 90,91 % des sujets carencés qui ne présentaient pas de démence, leur score moyen au MMSE était de 24,55/30 et plus de la majorité (63,64 %) était capable d'alerter.

Le score ADL moyen évaluant la dépendance des sujets carencés était de 4,36, le score IADL moyen de 4,70.

La probabilité de survie à 10 ans selon le score de comorbidité de Charlson était de 16,55 % en moyenne.

Près de 3 sur 4 (72,73 %) étaient polymédiqués, 9,09 % avaient une anorexie, 18,18 % des effets indésirables digestifs, 45,45 % une somnolence attribuable aux traitements et aucun n'était sous corticoïdes au long cours.

Concernant l'état nutritionnel : l'albuminémie moyenne des sujets carencés était de 33,46 g/l : ils présentaient donc une dénutrition modérée selon les critères HAS, alors que le taux d'albumine moyen des sujets non carencés était de 35,34 g/l, mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,32$). Six sujets sur 11 carencés en folates soit 54,55 % avaient une albuminémie < 35 g/l et étaient dénutris contre 38,78 % des sujets non carencés en folates (19 sur 49). Ces résultats n'étaient pas significatifs ($p=0,53$) (cf. Tableau 16 plus bas dans le texte).

La préalbumine moyenne était également plus basse chez les sujets carencés à 0,17 g/l contre 0,19 g/l chez les non carencés, différence non significative ($p=0.61$).

L'IMC moyen des sujets carencés était de 28,25 kg/m², contre 25,98 kg/m² chez les non carencés ($p=0,42$) ; le GNRI moyen était à 101, contre 101,75 chez les non carencés ($p=0,88$).

Concernant les variables qualitatives et quantitatives décrites ci-dessus, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe carencé en folates et le groupe non carencé.

Il n'y avait pas non plus de différence entre les 2 groupes en termes de données biologiques (hémoglobine, VGM, CRP).

Pour ce qui est de l'isolement social, le score total LSNS-6 moyen était à 16,09 et 13,92 respectivement chez les sujets carencés et les non carencés ; le score de la sous-rubrique famille moyen à 10,09 pour les carencés, contre 8,33 pour les non carencés ; et le score de la sous-rubrique amis moyen à 6,00 (carencés) contre 5,59 (non carencés), les différences n'étant pas statistiquement significatives. Nous avons 3 sujets carencés sur 11 isolés avec un score LSNS-6 < 12 soit 27,27 % contre 15 sujets non carencés sur 49 soit 30,61 %, différence non significative sur le plan statistique ($p=1$).

Il faut cependant noter que 2 différences significatives sur le plan statistique ont été mises en évidence entre les 2 groupes :

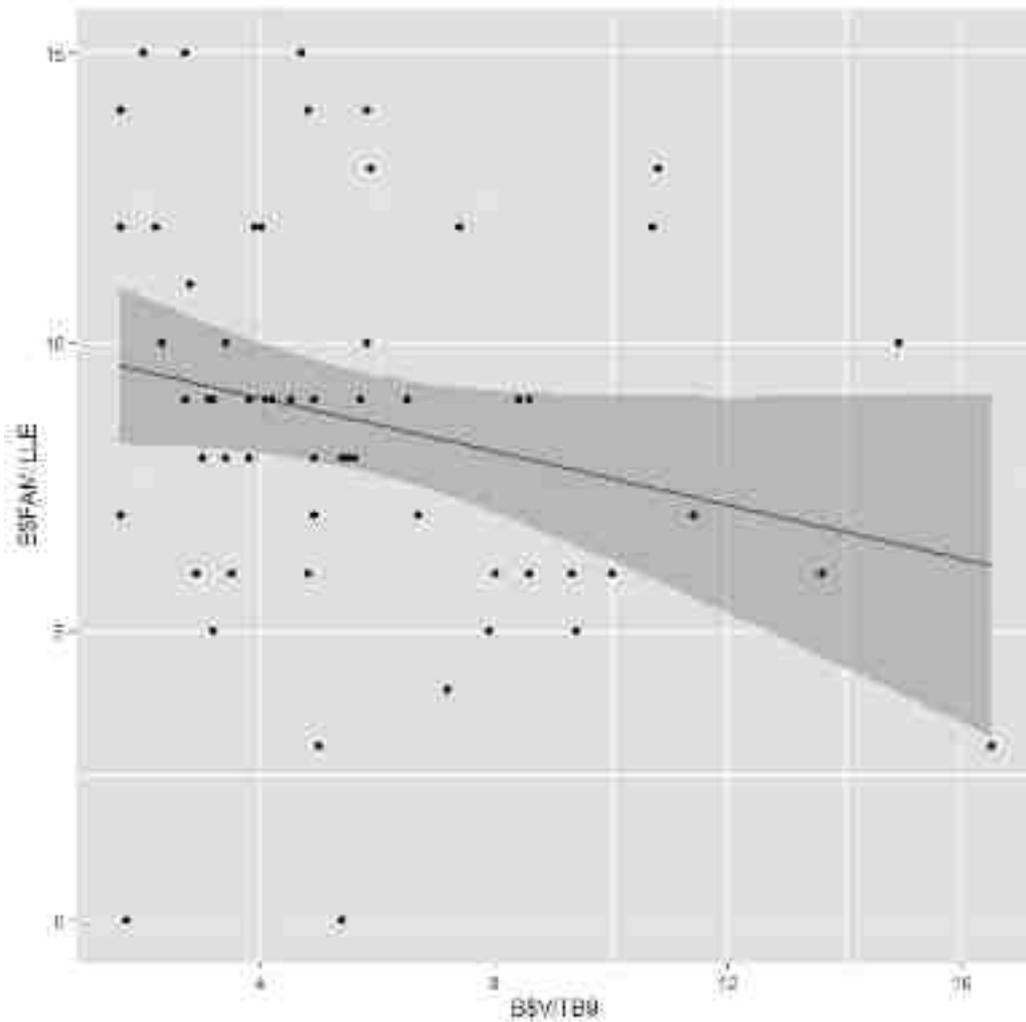
- la durée moyenne de séjour en post-urgences avant transfert en SSRG était plus longue de 4,87 jours chez les sujets carencés (22,46 jours) que chez les non carencés (17,59 jours) ($p=0,046$) ;

- la ferritinémie était plus basse chez les sujets carencés avec un taux de 130,59 mg/l en moyenne, contre 290,42 mg/l chez les non carencés ($p=0,04$).

5.6. Corrélation entre taux de vitamine B9 et score LSNS-6

5.6.1. Corrélation entre taux de vitamine B9 et score du sous-groupe famille du LSNS-6

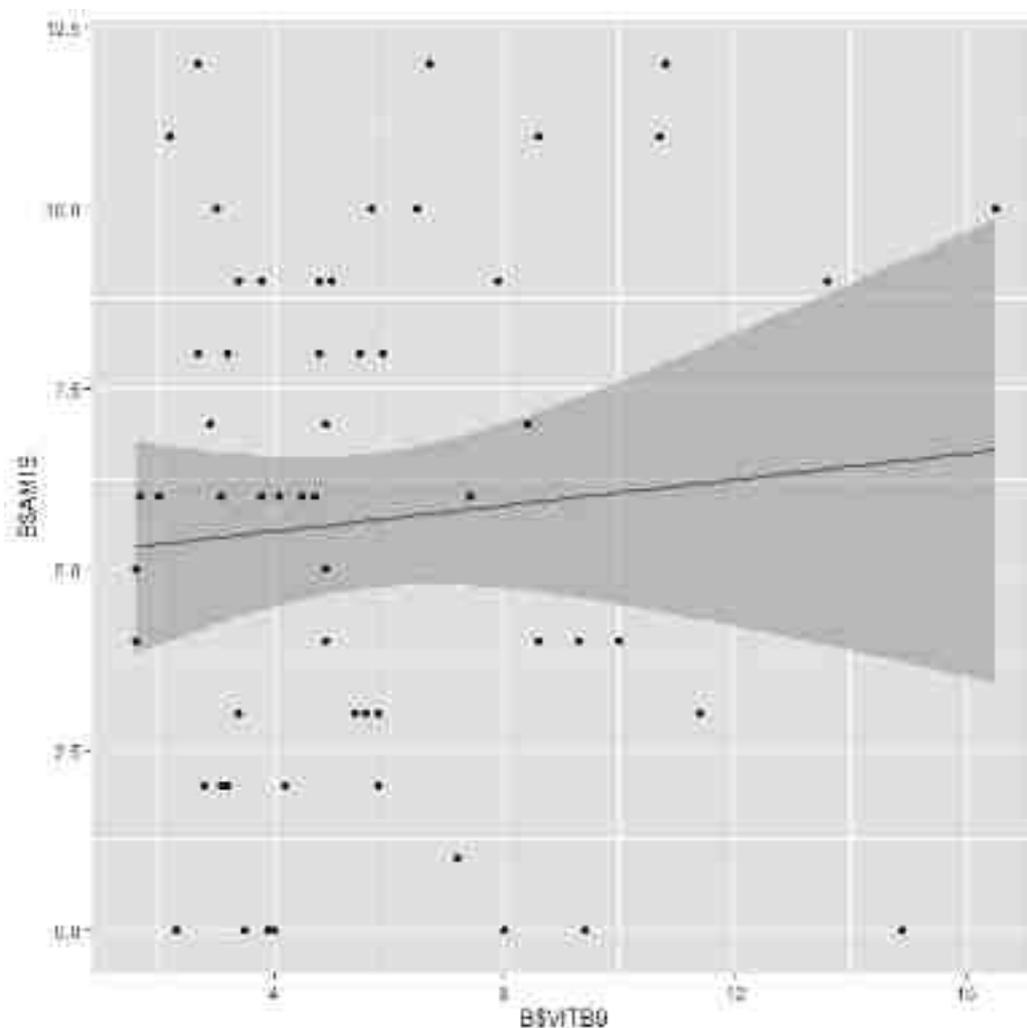
Figure 13 - Corrélation entre taux de vitamine B9 et score du sous-groupe famille du LSNS-6



Le coefficient de corrélation entre la vitamine B9 et le score du sous-groupe famille du LSNS-6 était de $r=-0,228$ $[-0,455 ; 0,028]$ ($p=0,08$). Ce qui signifie qu'il n'y avait pas d'association entre taux de vitamine B9 et score de la sous-rubrique famille du LSNS-6.

5.6.2. Corrélation entre taux de vitamine B9 et score du sous-groupe amis du LSNS-6

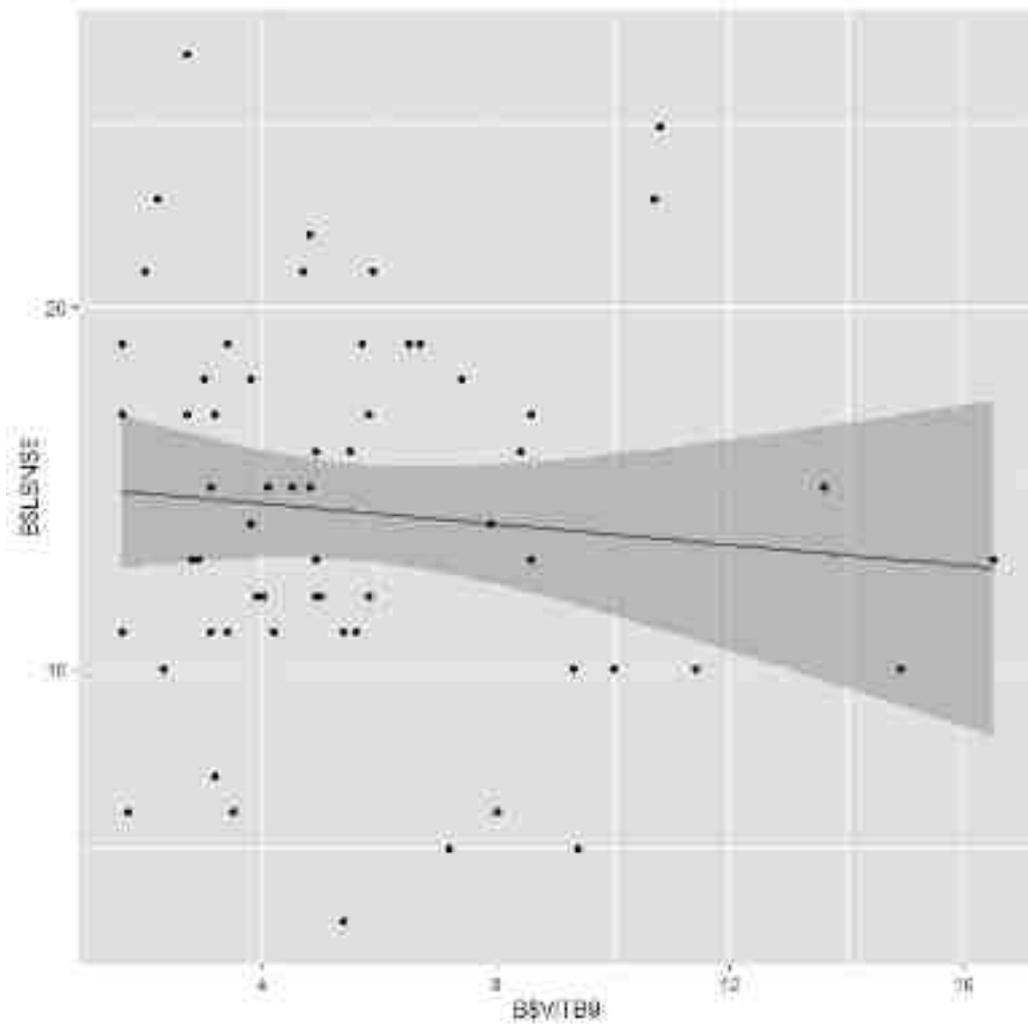
Figure 14 - Corrélation entre taux de vitamine B9 et score du sous-groupe amis du LSNS-6



Le coefficient de corrélation entre la vitamine B9 et le score de la sous-rubrique amis du LSNS-6 était de $r=0,083$ $[-0,175 ; 0,330]$ ($p=0,53$). Ce qui signifie qu'il n'y avait pas d'association entre taux de vitamine B9 et score de la sous-rubrique amis du LSNS-6.

5.6.3. Corrélation entre taux de vitamine B9 et score LSNS-6 total

Figure 15 - Corrélation entre taux de vitamine B9 et score LSNS-6 total



Le coefficient de corrélation entre la vitamine B9 et le score total du LSNS-6 était de $r=-0,09$ $[-0,337 ; 0,167]$ ($p=0,49$). Ce qui signifie qu'il n'y avait pas d'association entre taux de vitamine B9 et score total du LSNS-6.

5.7. Analyses secondaires

Tableau 15 - Comparaison sujets déficients modérés puis légers en folates / sujets non déficients et isolement social

Variables	Taux de folates ≥ 4.0			Déficience modérée			Significativité (p)
	Effectifs	Moyenne	Écart-Type	Effectifs	Moyenne	Écart-Type	Test de Student
LSNS-6							
Famille	39	8,39	3,33	21	9,14	3,48	0,41
Amis	39	5,74	3,57	21	5,52	3,67	0,82
Total	39	14,13	5,02	21	14,67	5,55	0,70

Variables	Taux de folates ≥ 6.0			Déficience légère			Significativité (p)
	Effectifs	Moyenne	Ecart-Type	Effectifs	Moyenne	Ecart-Type	Test de Student
LSNS-6							
Famille	24	8,65	3,37	36	9,22	3,29	0,11
Amis	24	5,67	3,58	36	5,78	3,30	0,77
Total	24	13,28	5,61	36	15,00	4,82	0,21

Nous avons effectué des analyses complémentaires pour essayer de mettre en évidence un éventuel lien entre déficience modérée en folates < 4 ng/ml (définition NHANES III de la carence en folates) ou déficience légère en folates < 6 ng/ml (seuil OMS de carence possible) et isolement social.

Nous avons ainsi 21 sujets (35 %) présentant une déficience modérée en folates selon la définition et 36 sujets (60 %) ayant une déficience légère.

Les sujets déficients modérés avaient un LSNS-6 total à 14,67 et les sujets déficients légers à 15,00, non significativement différents des sujets ne présentant pas de déficit en folates, qu'il soit modéré (14,13) ou léger (13,28). Nous n'avons donc pas mis en évidence d'association entre déficience modérée en folates ($p=0,70$) ou déficience légère en folates ($p=0,21$) et score au LSNS-6.

Tableau 16 - Comparaison sujets dénutris / non dénutris et carence en folates et taux de vitamine B9

Variables	Taux de folates ≥ 3.0		Carence en folates		OR	IC95	Significativité (p)
	Effectifs	Proportions (%)	Effectifs	Proportions (%)			
Dénutris	19	38,78	6	54,55			
Non dénutris	30	61,22	5	45,45	1,87	[0,412 ; 8,959]	0,53
Non dénutris		Dénutris			Significativité (p)		
	Effectifs	Moyenne	Écart-Type	Effectifs	Moyenne	Écart-Type	Test de Mann & Whitney
Vitamine B9	35	6,56	3,72	25	4,34	2,08	0,03

Nous avons également effectué des analyses complémentaires en nous intéressant cette fois-ci aux sujets dénutris avec une albuminémie < 35 g/l (25/60). Ceux-ci avaient un taux de vitamine B9 significativement plus bas à 4,34 ng/ml contre 6,56 ng/ml chez les non dénutris ($p = 0,03$).

6. Discussion

Nous avons émis l'hypothèse que la carence en folates pourrait être un marqueur d'isolement social chez des personnes âgées de plus de 75 ans. Notre étude n'a pas réussi à montrer de corrélation entre carence en folates - définie par un taux de vitamine B9 plasmatique < 3 ng/ml (définition OMS de la carence) - et isolement social.

Cependant, certains éléments peuvent être discutés.

6.1. Caractéristiques de la population étudiée

La population de notre étude est comparable à celle des patients habituellement hospitalisés en service de SSRG. Il s'agit de patients avec un âge moyen supérieur à 85 ans, une majorité de femmes, polymédiqués avec de nombreuses comorbidités.

6.2. Prévalence de la carence en folates

Nous avons trouvé une prévalence de carence en folates ($< 3,0$ ng/ml) de 18,33 %, nettement supérieure à celle habituellement rapportée dans la littérature.

En France, bien qu'on observe des apports en folates globalement insuffisants, seules 3 % des personnes âgées vivant à leur domicile ont une folatémie < 3,0 ng/ml (20). La prévalence de notre étude n'est pas superposable à celle de la population générale : nos chiffres plus élevés pourraient s'expliquer par la moyenne d'âge très élevée des personnes incluses (85,8 ans en moyenne), des sujets polypathologiques et hospitalisés.

Nos chiffres sont aussi supérieurs à ceux de l'OMS qui estimait, en 2011, que la carence en folates touchait 10 % de la population mondiale.

Par contre, notre prévalence se rapproche de celle retrouvée dans une population âgée malade ou polymédiquée, où l'on trouve 20 à 30 % de personnes carencées en folates (20).

Notre prévalence est cependant inférieure à celle d'Assantachai et al. qui ont évalué la concentration en folates érythrocytaires de sujets âgés de 60 ans et plus, et ont détecté des carences en folates dans 38.8 % de cette population (132). La prévalence plus élevée d'Assantachai et al. est probablement due au fait que la concentration érythrocytaire est un marqueur plus fiable des réserves tissulaires.

Enfin, dans notre étude, la durée moyenne de séjour hospitalier avant l'entrée en SSRG était de 18,48 jours. Durant ce séjour, le taux plasmatique de vitamine B9 aurait pu être influencé par un régime alimentaire différent à l'hôpital de celui suivi au domicile du patient. Il est cependant difficile d'estimer dans quelle mesure le régime alimentaire hospitalier pourrait influencer le taux de folates plasmatiques du fait d'une faible biodisponibilité des folates alimentaires et de leur qualité nutritionnelle dégradée par la cuisson ou la dilution.

6.3. Définition de la carence en folates

La prévalence de la carence en folates peut varier selon la définition que l'on utilise, tenant compte de modifications myéloblastiques ou du niveau d'homocystéinémie.

Dans notre étude, la définition OMS de la carence en folates (taux < 3.0 ng/ml) retrouvait une prévalence de 18,33 % de carencés, l'utilisation de la définition NHANES III de la carence en folates (taux < 4.0 ng/ml, appelée déficience modérée dans notre travail) retrouvait une prévalence de 35 % de carencés et l'utilisation du seuil OMS de carence possible < 6.0 ng/ml (déficience légère dans notre étude) retrouvait une prévalence de 60 %.

Selon la définition de carence retenue, la prévalence va bien évidemment varier, mais nos analyses secondaires n'ont pas non plus révélé de corrélation entre un taux de vitamine B9 < 4.0 ng/ml ou < 6.0 ng/ml et l'isolement social. Il ne semble donc pas que l'utilisation d'un seuil de carence en folates < à 4.0 ou < 6.0 ng/mL puisse être plus pertinent pour une étude future.

6.4. Isolement social

Nous avons trouvé une prévalence de l'isolement social défini par un score LSNS-6 < 12 de 30 %, soit 18 personnes sur 60.

Nos chiffres sont proches de ceux du rapport annuel « Les Solitudes en France » qui a montré qu'en 2014, 27 % des plus de 75 ans étaient concernés par l'isolement social, autant d'hommes que de femmes (99). L'INSEE envisage d'ici à 2070 une hausse de la population particulièrement forte pour les plus de 75 ans. Au 1^{er} janvier 2020, les plus de 75 ans représentaient 9,5 % de la population ; si les tendances démographiques se maintiennent, la France pourrait compter 76,4 millions d'habitants en 2070, et les plus de 75 ans représenteraient alors 17,9 % de la population (soit 13,7 millions d'habitants, soit une hausse de 88 % par rapport à 2020) (133). Le nombre des plus de 75 ans isolés socialement pourrait monter en flèche d'ici 2070.

Nous n'avons pas plus de sujets isolés socialement parmi les carencés (3/11 soit 27,27 %) que parmi les non carencés (15/49 correspondant à 30,61 %) (p=1).

Le score total LSNS-6 moyen était plus élevé à 16,09 chez les sujets carencés, contre 13,92 chez les sujets non carencés, avec un score de la sous-rubrique famille moyen à 10,09 pour les carencés, contre 8,33 pour les non carencés et un score de la sous-rubrique amis moyen à 6,00 (carencés), contre 5,59 (non carencés), les différences n'étant pas statistiquement significatives.

Dans nos 2 groupes, le score « famille » s'est montré plus élevé que le score « amis ». En effet, le réseau familial est devenu le premier réseau de recours selon le rapport de la Fondation de France publié en 2020 intitulé « Dix ans d'observation de l'isolement relationnel : un phénomène en forte progression » (134). Cependant, bien qu'il n'y ait pas de consensus scientifique, les relations amicales pourraient avoir un bénéfice supérieur sur la santé. En effet, les amitiés qui durent avec le temps sont généralement basées sur le partage d'expériences similaires, ces rapports amicaux pourraient exercer une influence plus grande sur le bien-être des individus et seraient de meilleure qualité que les relations familiales (135).

Il est bien démontré que le lien social est un déterminant majeur de l'état nutritionnel. Dans l'étude de Romero-Ortuno et al. portant sur 556 sujets d'âge moyen 72,5 ans, le LSNS-6 s'est avéré être l'un des facteurs prédictifs de malnutrition les plus forts (136). Le risque de malnutrition était 1,6 fois supérieur parmi les personnes âgées isolées selon le LSNS-6. Des activités sociales limitées étaient liées à un risque 2 fois plus élevé de perte de poids au cours du mois précédent (137), tandis qu'un niveau élevé d'intégration sociale et de contacts sociaux (en particulier avec les amis) influençait la variété du régime alimentaire (138) et la consommation de fruits et légumes (139,140). Ceci appuie le caractère éminemment social de l'alimentation.

Enfin, un peu plus des 3/4 des patients inclus résidaient en ville. Les sujets qui vivaient à la campagne avaient 1,23 fois plus de risque d'être carencés en folates, ce qui n'était pas significatif ($p=1$).

Concernant l'isolement social, il y a d'importantes fractures entre les territoires : il existe une idée reçue selon laquelle on souffre moins d'isolement en ville qu'à la campagne. Dans son rapport de 2019, l'association Petits Frères des Pauvres pointe un isolement urbain caractérisé par des relations de

voisinage amoindries et un manque de solidarité de proximité proportionnel à la taille de l'agglomération. À la campagne, les solidarités sont plus fortes, mais on y souffrirait davantage du manque de commerces et de services de proximité (130).

Au final, le lieu des interactions sociales, dès lors qu'elles sont régulières (avec un conjoint, d'autres parents ou des amis par exemple) est moins important que l'existence même de ces interactions sociales (102).

Si on parvenait à démontrer que la carence en folates était plus fréquente à la campagne, il n'est pas certain qu'elle serait associée à davantage d'isolement social.

6.5. Fourniture des repas

Parmi les sujets carencés en folates, 36,36 % s'occupaient eux-mêmes des repas, contre 28,57 % des sujets non carencés, la différence n'était pas significative sur le plan statistique ($p=0,26$). Les sujets carencés en folates faisaient donc moins appel à un tiers, quel qu'il soit, pour la fourniture des repas. L'absence d'aidant pour la fourniture des repas pourrait aussi se traduire par une moins bonne qualité nutritionnelle et par conséquent des taux de folates plus faibles.

6.6. État nutritionnel

Nous avons retrouvé dans notre étude une prévalence de 41,67 % de dénutrition avec 25 sujets sur 60 qui avaient une albuminémie < 35 g/l. Notre prévalence est conforme à celle que l'on retrouve chez des personnes âgées hospitalisées en court séjour, entre 30 et 70 % (3).

L'albuminémie moyenne des sujets carencés était de 33,46 g/l, alors que le taux d'albumine moyen des sujets non carencés était de 35,34 g/l, mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,32$). Six sujets carencés en folates sur 11 soit 54,55 % avaient une albuminémie < 35 g/l et présentaient donc une dénutrition. Les sujets non carencés étaient 38,78 %, soit 19 sur 49 à avoir une

albuminémie < 35 g/l. Pour rappel, l'albuminémie basse est un critère de gravité de la dénutrition de la personne âgée.

Les sujets carencés en folates avaient également une préalbuminémie plus faible à 0,17 g/l contre 0,19 g/l chez les non carencés, différence non significative ($p=0,61$).

Les sujets carencés en folates présentaient aussi des taux de vitamine B12 plus bas, non significativement, à 0,34 ng/ml contre 0,44 ng/ml pour les non carencés ($p=0,07$). L'apport alimentaire insuffisant est également une des causes, rare cependant, de carence en vitamine B12. Carences en vitamines B12 et B9 sont étroitement liées et fréquemment associées, elles doivent être recherchées conjointement.

Bien que ces résultats ne soient pas significatifs, ils sont en accord avec l'état des connaissances scientifiques : la vitamine B9 est un des marqueurs de l'état nutritionnel. Ceci est confirmé par les analyses complémentaires que nous avons effectuées, qui ont montré que les sujets dénutris avaient un taux de vitamine B9 significativement plus bas (4,34 ng/ml) que les non dénutris (6,56 ng/ml, $p=0,03$).

6.7. Ferritinémie

La ferritinémie était significativement plus basse chez les sujets carencés avec un taux à 130,59 mg/l en moyenne contre 290,42 mg/l chez les non carencés ($p=0,04$). La ferritine étant la protéine de stockage du fer, une ferritinémie plus basse pourrait s'expliquer par une consommation plus faible d'aliments riches en fer que sont les viandes et les poissons dans la population carencée en folates, d'autant plus qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative du taux de CRP entre les 2 groupes (64,37 mg/l chez les carencés contre 55,39 mg/l chez les non carencés ($p=0,92$)), l'état inflammatoire pouvant être une cause d'augmentation de la ferritine.

Une ferritinémie plus basse associée à un manque de vitamine B9 chez les sujets carencés en folates pourrait s'expliquer par une alimentation peu variée, pauvre en viandes, poissons, et légumes verts.

6.8. Durée de séjour hospitalier

La durée moyenne de séjour en post-urgences avant transfert en SSRG était de 22,46 jours chez les sujets carencés, significativement plus longue que chez les non carencés (17,59 jours, soit 4,87 jours en plus, $p=0,046$).

Ces résultats sont conformes aux données de la littérature : la carence en folates a de nombreuses répercussions (hématologiques, neurologiques, digestives) associées à des conséquences pronostiques graves pouvant se traduire par une durée de séjour hospitalier prolongée, tout particulièrement en aigu avant transfert en SSRG.

Cependant, la durée totale de séjour post-urgences + SSRG était de 61,64 jours pour les sujets carencés et de 56,00 jours pour les sujets non carencés, cette différence n'étant pas significative ($p=0,37$).

6.9. Points forts de l'étude

Nous avons pu réaliser une étude prospective, de cohorte, non interventionnelle monocentrique.

Sur les 61 patients initialement inclus, seul 1 patient n'a pas pu être analysé à cause de son décès survenu entre son inclusion et la réalisation de l'auto-questionnaire LSNS-6.

Sur les 60 patients finalement analysés, nous n'avons eu aucun perdu de vue et moins de 5 % de données manquantes.

Nos groupes de sujets carencés et non carencés en folates étaient comparables en âge et en sexe et correspondaient à la population cible.

Concernant l'évaluation de l'isolement social, le choix du LSNS-6 était justifié par son caractère reproductible dans le temps, fiable et validé auprès des personnes âgées. Il a permis d'identifier 18 sujets

sur 60 isolés socialement, soit 30 % des sujets inclus, très proche de la prévalence connue de l'isolement social en France chez les plus de 75 ans (27 %).

Toutes les autres variables étaient obtenues selon des mesures fiables, validées et utilisées quotidiennement en pratique clinique.

6.10. Points faibles de l'étude

Le nombre de sujets nécessaires était défini afin de mettre en évidence un écart de 4 points sur 30 au score LSNS-6 entre 2 groupes carencés et non carencés comparables. Le nombre de sujets à inclure dans note étude ainsi défini était de 60.

Or, les groupes carencés et non carencés n'étaient pas comparables en effectifs (49 sujets non carencés et 11 sujets carencés) et l'hypothèse d'une différence de 4 points au LSNS-6 entre ces 2 groupes ne s'est pas vérifiée. Notre étude manque donc de puissance et de ce fait, nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation significative entre carence en folates et isolement social du sujet âgé.

Nous avons voulu mettre en évidence avec une probabilité de 85 % une différence de 4 points sur 30 au score LSNS-6 entre les deux groupes. Cette différence de 4 points entre les 2 groupes était peut-être trop importante et une différence moindre aurait pu être plus pertinente.

Notre cohorte est probablement insuffisante. Si nous avions inclus un nombre plus important de sujets, nous aurions peut-être pu obtenir des groupes comparables en termes d'effectifs et potentiellement montrer un lien entre carence en folates et isolement social chez les personnes âgées.

Par ailleurs, lors d'analyses secondaires, l'utilisation de 3 seuils différents de déficience en folates (carence, déficience modérée et déficience légère) pour tenter de mettre en évidence une corrélation entre carence en folates « redéfinie » et isolement social a permis d'obtenir des groupes mieux équilibrés en effectifs, mais n'a pas permis de pallier le manque de puissance de l'étude.

Enfin, concernant l'évaluation de l'isolement social, il n'existe pas d'échelle de référence. Nous avons fait le choix du LSNS-6 pour ses qualités, nécessaires à l'objectivité scientifique, néanmoins, nous avons renoncé à étudier le sentiment subjectif de solitude, dont l'impact sur la santé pourrait être davantage déterminant (cf. paragraphe 3.3 et 6.11).

6.11. Perspectives

6.11.1. Pour améliorer notre travail

- **Le recours à d'autres marqueurs de carence en folates, en particulier le dosage érythrocytaire, pourrait être envisagé dans une future étude d'association entre carence en folates et isolement social.**

Certes, le dosage des folates sériques est sensible et spécifique, mais la concentration sérique varie en fonction des apports alimentaires récents ou de la prise de médicaments interférant avec le métabolisme de la vitamine B9. De plus, plusieurs rapports font état de patients présentant des modifications mégalo-blastiques de la moelle dues à une carence en folates malgré des valeurs normales de folatémie (44).

Par ailleurs, Lidenbaum et al. suggèrent que de nombreuses personnes âgées présentant des concentrations sériques de vitamine B9 normales seraient métaboliquement déficientes en folates (142).

Une piste pour mieux identifier les sujets carencés serait l'usage du taux de folates érythrocytaires. Contrairement aux folates plasmatiques, le dosage des folates érythrocytaires n'est pas influencé par les apports alimentaires récents et reflète davantage l'état des réserves et du métabolisme. Les concentrations érythrocytaires évoluent lentement en réponse aux carences alimentaires en folates (17 semaines) et sont donc de bons indicateurs du statut en folates à long terme (20). Même s'il n'est pas

recommandé en routine, le dosage des folates érythrocytaires reflète mieux la réserve en folates que le dosage plasmatique.

- **L'évaluation de la solitude pourrait se faire conjointement à celle de l'isolement social.**

L'étude du sentiment subjectif de solitude (dont l'impact sur la santé pourrait être davantage déterminant), associé à l'isolement social, permettrait peut-être de mettre en évidence un lien entre carence en folates et isolement social.

En 2015, une méta-analyse démontrait que l'isolement social, la solitude et le fait de vivre seul étaient liés à un risque de mortalité plus élevé : respectivement +29 %, +26 % et +32 %. Le risque était jugé comparable à la consommation de 15 cigarettes par jour, ou la présence d'un trouble de la consommation alcoolique et surpassait ceux liés à l'obésité. Que l'isolement soit objectif ou subjectif, son influence sur le risque de mortalité était comparable aux facteurs de risques les mieux connus (143).

L'étude canadienne « Isolement social et solitude : les nouveaux géants gériatriques » (144) suggère que les médecins généralistes, avec l'appui d'autres professionnels de terrain, sont bien placés pour dépister les patients isolés comme d'autres facteurs de risque (hypertension artérielle, diabète, tabac, alcool, sédentarité, obésité), les professionnels de santé intervenant à domicile étant parfois les seuls contacts sociaux du patient. Parmi les échelles validées chez la personne âgée, l'étude propose l'utilisation du LSNS-6 et du *Three-item Loneliness Scale* (ANNEXE 9). Une évaluation par une question unique : « À quelle fréquence vous sentez-vous seul (presque jamais, jamais, parfois, souvent) ? » ou « Vous arrive-t-il souvent de vous sentir seul ? (oui ou non) » est aussi possible et pourrait être pertinente en pratique clinique et notamment en ambulatoire (2) (144,145).

Dans le cas d'une étude prospective, l'administration de 2 auto-questionnaires pourrait être envisagée : par exemple le LSNS-6 et le *UCLA Loneliness Scale* (ANNEXE 10) qui dispose également de bonnes

propriétés psychométriques (coefficient de cohérence interne $\alpha=0,89$ à $\alpha=0,94$; test-retest à 1 an $r=0,73$) (146).

- **Une étude prospective, multicentrique, sur une longue durée et avec l'inclusion d'un plus grand nombre de sujets** permettrait de limiter les biais et d'augmenter la puissance du travail.

6.11.2. Pistes de réflexion

- **L'identification des individus « mono-réseau » devrait être primordiale en matière de prévention et de lutte contre l'isolement.**

En effet, il existerait un nombre élevé d'individus « mono-réseau » identifiés par la Fondation de France en 2010 (23 % de la population adulte). Ne disposant que de peu de ressources pour affronter un accident de la vie, ils sont à la frontière de l'isolement, ce qui les rend particulièrement vulnérables. Si les valeurs sont plutôt stables en 2020 (22 % de la population adulte), la Fondation de France insiste sur l'importance de diversifier les réseaux pour s'inscrire durablement dans la vie sociale (105).

À ce jour, aucun score validé, simple d'usage, ne permet d'identifier les sujets à risque d'isolement, en particulier les « mono-réseau ».

- **La lutte contre l'isolement des personnes âgées devrait être une priorité.**

À l'horizon 2050, il y aurait selon l'INSEE près de 4 fois plus de seniors de plus de 75 ans en perte d'autonomie fonctionnelle, dont 2 fois plus en perte d'autonomie fonctionnelle sévère. Les 3/4 vivraient à domicile (147). Ces paramètres font de l'isolement un véritable défi et un des nouveaux « géants » de la gériatrie (144).

En 2009, Pitkala et al. (148) ont évalué auprès de 235 Finlandais de plus de 75 ans l'impact d'interventions visant à promouvoir l'intégration sociale. Il s'agissait d'activités de groupes, orientées selon les centres d'intérêts des sujets (ateliers d'écritures, de discussions, activités physiques ou artistiques). Après 3 mois, les participants avaient significativement plus d'amis et se sentaient significativement plus utiles et en

meilleure santé. On y comparait également les coûts des prestations de santé, significativement plus bas parmi les participants aux activités de groupes. D'autres études (149) ont montré une amélioration durable du bien-être et une préservation de l'autonomie (2).

Dans tous les cas, la prise en charge est pluridisciplinaire : médico-psycho-sociale. Elle vise à préserver l'autonomie du sujet ainsi qu'à développer des liens sociaux diversifiés.

- **Vulnérabilité énergétique et isolement social pourraient-ils avoir des conséquences sur la nutrition ?**

Selon l'INSEE, depuis 2010, la réduction de la précarité énergétique est un axe majeur d'orientation des politiques sociales et environnementales en France. Lorsque la part des revenus disponibles d'un ménage consacrée aux dépenses énergétiques de logement et de mobilité dépasse environ 8 %, on parle de vulnérabilité énergétique. En France, 3 millions de ménages (14,6 % des ménages) sont concernés. Parmi ces personnes, une surreprésentation des plus de 75 ans (37 %) (150)

Les personnes seules sont naturellement plus exposées, car elles ne possèdent qu'une seule source de revenus et ne peuvent partager les dépenses de chauffage ou de mobilité. Cette réalité s'additionne à la baisse mécanique des revenus des seniors.

Les 3/4 des personnes âgées sans conjoint vivent dans un logement construit avant 1970, les exposant à des factures énergétiques potentiellement plus élevées, les premières réglementations thermiques n'arrivant qu'en 1975 (101).

Les personnes âgées isolées socialement et souffrant de précarité énergétique pourraient arriver à un point de rupture où il faudra choisir entre se chauffer, se déplacer et manger correctement : les plus de 75 ans pourraient malheureusement être contraints de se rabattre sur une alimentation pauvre et inadaptée, non sans conséquences sur leur santé.

CONCLUSION

Les personnes âgées de plus de 75 ans sont particulièrement touchées par l'isolement social et par la dénutrition, dont la prévalence augmente avec l'âge. Isolement social et dénutrition agissent en synergie comme des facteurs de risque de morbi-mortalité aux conséquences pronostiques graves pour la santé.

Les carences vitaminiques sont fréquemment associées à la dénutrition. La carence en vitamine B9 est un marqueur de l'état nutritionnel. Trois quarts des Français ont des apports insuffisants en folates et environ 3 % sont carencés. L'isolement social influence lui aussi l'état nutritionnel.

Une courte observation en service de SSRG a montré une forte prévalence de la carence en folates chez des sujets isolés socialement. Nous avons émis l'hypothèse que la carence en folates pourrait être un marqueur d'isolement social chez les personnes âgées.

Nous avons alors réalisé une étude prospective de cohorte non interventionnelle, monocentrique, comparant des sujets de plus de 75 ans, carencés et non carencés en folates hospitalisés en SSRG. Les objectifs de l'étude étaient de déterminer s'il existe une corrélation entre carence en folates définie selon le seuil OMS < 3.0 ng/ml et isolement social évalué par le LSNS-6 (objectif principal), ainsi qu'entre carence en folates et mode de vie, état nutritionnel, diverses données biologiques, comorbidités, traitements, statut cognitif, dépendance, caractéristiques d'hospitalisation et orientation sociale à la sortie (objectifs secondaires).

Nous avons évalué 60 patients d'âge moyen 85,8 ans, vivant essentiellement à domicile, seuls dans près de 2/3 des cas et assurant eux-mêmes la fourniture de leurs repas pour 30 % d'entre-eux. La plupart des sujets inclus étaient dénutris (41,67 %), polymédiqués et présentaient de nombreuses comorbidités. Trente pour cent étaient isolés socialement et 18,33 % étaient carencés en folates.

La prévalence de l'isolement social dans notre étude était conforme à ce qui est observé dans la population générale. En revanche, nous avons constaté une prévalence beaucoup plus élevée de la

carence en folates. Ceci pourrait s'expliquer par l'âge avancé des sujets inclus, par ailleurs polypathologiques, et la nécessité qu'ils soient hospitalisés.

La carence en folates était associée à une durée de séjour hospitalier en post-urgences avant transfert en SSRG plus longue de 4,87 jours ($p=0,046$), confirmant son caractère pronostique grave et justifiant l'évaluation nutritionnelle en pratique courante. La carence en folates était également associée à une ferritinémie plus basse ($p=0,04$), pouvant témoigner d'une alimentation pauvre en viandes et légumes verts. En revanche, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de lien avec l'isolement social.

On sait que le lien social est un déterminant majeur de l'état nutritionnel et le LSNS-6 un des meilleurs scores prédictifs d'un mauvais état nutritionnel. Il est tout à fait possible qu'un manque de puissance de notre étude ait pu masquer ce lien et une nouvelle étude prospective, multicentrique, sur une longue durée avec un plus grand nombre de patients inclus permettrait peut-être de limiter les biais et d'augmenter la puissance du travail.

L'utilisation de différentes échelles de mesure de l'isolement social ainsi que l'évaluation du sentiment subjectif de solitude, la prise en compte des sujets « mono-réseau » et l'usage d'un seuil de folates différent, combinés au dosage des folates érythrocytaires, permettraient peut-être de mieux identifier les sujets souffrant d'isolement et les sujets présentant véritablement une carence ou un déficit métabolique en folates.

Face aux enjeux démographiques d'une population de plus de 75 ans en augmentation, il est primordial de lutter contre l'isolement et la dénutrition des personnes âgées, d'autant plus que de nouvelles vulnérabilités pourraient apparaître, non sans conséquences sur la santé de nos aînés et le coût pour la société.

VU

Strasbourg, le 12/01/2023

Le président du jury de thèse

Professeur Thomas VOGEL

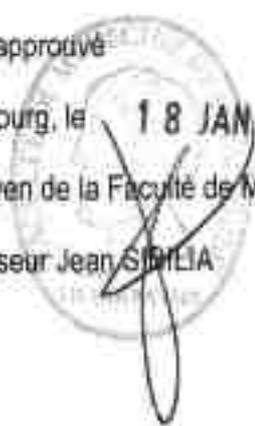
VOGEL

VU et approuvé

Strasbourg, le 18 JAN 2023

Le Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBLIA



ANNEXES

Annexe 1 - Mini Nutritional Assessment (151–154)

Mini Nutritional Assessment
MNA®

Nestlé
Nutrition Institute

Name: _____ Sex: _____

DATE: _____ HGT: _____ FWT: _____ V. SCL: _____ CCA: _____

By using this assessment scale, you consent to the use of the information you provide for the purpose of the research project. The information you provide will be used for research purposes only and will not be shared with other researchers.

1. Appetite

A. Do you lose interest in food or have a reduced appetite?
1 = No, not at all
2 = Yes, a little
3 = Yes, quite a bit

B. How much weight have you lost in the last 3 months?
1 = Less than 1 kg
2 = 1 to 2 kg
3 = More than 2 kg

C. How much weight have you lost in the last 6 months?
1 = Less than 1 kg
2 = 1 to 2 kg
3 = More than 2 kg

D. How much weight have you lost in the last 12 months?
1 = Less than 1 kg
2 = 1 to 2 kg
3 = More than 2 kg

2. Mobility

A. Do you have any difficulty walking?
1 = No, not at all
2 = Yes, a little
3 = Yes, quite a bit

B. Do you have any difficulty standing up?
1 = No, not at all
2 = Yes, a little
3 = Yes, quite a bit

3. Mental status

A. Do you have any difficulty understanding what is going on around you?
1 = No, not at all
2 = Yes, a little
3 = Yes, quite a bit

B. Do you have any difficulty remembering things?
1 = No, not at all
2 = Yes, a little
3 = Yes, quite a bit

4. Self-perception of health

1 = Excellent
2 = Good
3 = Fair
4 = Poor
5 = Very poor

5. Nutrition intake

A. Do you eat less than 1/3 of your usual food intake?
1 = No, not at all
2 = Yes, a little
3 = Yes, quite a bit

B. Do you eat less than 1/3 of your usual food intake?
1 = No, not at all
2 = Yes, a little
3 = Yes, quite a bit

6. NUTRITION RISK INDEX (NRI)

1 = 0-1
2 = 2-3
3 = 4-5
4 = 6-7
5 = 8-9
6 = 10-11
7 = 12-13
8 = 14-15
9 = 16-17
10 = 18-19
11 = 20-21
12 = 22-23
13 = 24-25
14 = 26-27
15 = 28-29
16 = 30-31
17 = 32-33
18 = 34-35
19 = 36-37
20 = 38-39
21 = 40-41
22 = 42-43
23 = 44-45
24 = 46-47
25 = 48-49
26 = 50-51
27 = 52-53
28 = 54-55
29 = 56-57
30 = 58-59
31 = 60-61
32 = 62-63
33 = 64-65
34 = 66-67
35 = 68-69
36 = 70-71
37 = 72-73
38 = 74-75
39 = 76-77
40 = 78-79
41 = 80-81
42 = 82-83
43 = 84-85
44 = 86-87
45 = 88-89
46 = 90-91
47 = 92-93
48 = 94-95
49 = 96-97
50 = 98-99
51 = 100-101
52 = 102-103
53 = 104-105
54 = 106-107
55 = 108-109
56 = 110-111
57 = 112-113
58 = 114-115
59 = 116-117
60 = 118-119
61 = 120-121
62 = 122-123
63 = 124-125
64 = 126-127
65 = 128-129
66 = 130-131
67 = 132-133
68 = 134-135
69 = 136-137
70 = 138-139
71 = 140-141
72 = 142-143
73 = 144-145
74 = 146-147
75 = 148-149
76 = 150-151
77 = 152-153
78 = 154-155
79 = 156-157
80 = 158-159
81 = 160-161
82 = 162-163
83 = 164-165
84 = 166-167
85 = 168-169
86 = 170-171
87 = 172-173
88 = 174-175
89 = 176-177
90 = 178-179
91 = 180-181
92 = 182-183
93 = 184-185
94 = 186-187
95 = 188-189
96 = 190-191
97 = 192-193
98 = 194-195
99 = 196-197
100 = 198-199
101 = 200-201
102 = 202-203
103 = 204-205
104 = 206-207
105 = 208-209
106 = 210-211
107 = 212-213
108 = 214-215
109 = 216-217
110 = 218-219
111 = 220-221
112 = 222-223
113 = 224-225
114 = 226-227
115 = 228-229
116 = 230-231
117 = 232-233
118 = 234-235
119 = 236-237
120 = 238-239
121 = 240-241
122 = 242-243
123 = 244-245
124 = 246-247
125 = 248-249
126 = 250-251
127 = 252-253
128 = 254-255
129 = 256-257
130 = 258-259
131 = 260-261
132 = 262-263
133 = 264-265
134 = 266-267
135 = 268-269
136 = 270-271
137 = 272-273
138 = 274-275
139 = 276-277
140 = 278-279
141 = 280-281
142 = 282-283
143 = 284-285
144 = 286-287
145 = 288-289
146 = 290-291
147 = 292-293
148 = 294-295
149 = 296-297
150 = 298-299
151 = 300-301
152 = 302-303
153 = 304-305
154 = 306-307
155 = 308-309
156 = 310-311
157 = 312-313
158 = 314-315
159 = 316-317
160 = 318-319
161 = 320-321
162 = 322-323
163 = 324-325
164 = 326-327
165 = 328-329
166 = 330-331
167 = 332-333
168 = 334-335
169 = 336-337
170 = 338-339
171 = 340-341
172 = 342-343
173 = 344-345
174 = 346-347
175 = 348-349
176 = 350-351
177 = 352-353
178 = 354-355
179 = 356-357
180 = 358-359
181 = 360-361
182 = 362-363
183 = 364-365
184 = 366-367
185 = 368-369
186 = 370-371
187 = 372-373
188 = 374-375
189 = 376-377
190 = 378-379
191 = 380-381
192 = 382-383
193 = 384-385
194 = 386-387
195 = 388-389
196 = 390-391
197 = 392-393
198 = 394-395
199 = 396-397
200 = 398-399
201 = 400-401
202 = 402-403
203 = 404-405
204 = 406-407
205 = 408-409
206 = 410-411
207 = 412-413
208 = 414-415
209 = 416-417
210 = 418-419
211 = 420-421
212 = 422-423
213 = 424-425
214 = 426-427
215 = 428-429
216 = 430-431
217 = 432-433
218 = 434-435
219 = 436-437
220 = 438-439
221 = 440-441
222 = 442-443
223 = 444-445
224 = 446-447
225 = 448-449
226 = 450-451
227 = 452-453
228 = 454-455
229 = 456-457
230 = 458-459
231 = 460-461
232 = 462-463
233 = 464-465
234 = 466-467
235 = 468-469
236 = 470-471
237 = 472-473
238 = 474-475
239 = 476-477
240 = 478-479
241 = 480-481
242 = 482-483
243 = 484-485
244 = 486-487
245 = 488-489
246 = 490-491
247 = 492-493
248 = 494-495
249 = 496-497
250 = 498-499
251 = 500-501
252 = 502-503
253 = 504-505
254 = 506-507
255 = 508-509
256 = 510-511
257 = 512-513
258 = 514-515
259 = 516-517
260 = 518-519
261 = 520-521
262 = 522-523
263 = 524-525
264 = 526-527
265 = 528-529
266 = 530-531
267 = 532-533
268 = 534-535
269 = 536-537
270 = 538-539
271 = 540-541
272 = 542-543
273 = 544-545
274 = 546-547
275 = 548-549
276 = 550-551
277 = 552-553
278 = 554-555
279 = 556-557
280 = 558-559
281 = 560-561
282 = 562-563
283 = 564-565
284 = 566-567
285 = 568-569
286 = 570-571
287 = 572-573
288 = 574-575
289 = 576-577
290 = 578-579
291 = 580-581
292 = 582-583
293 = 584-585
294 = 586-587
295 = 588-589
296 = 590-591
297 = 592-593
298 = 594-595
299 = 596-597
300 = 598-599
301 = 600-601
302 = 602-603
303 = 604-605
304 = 606-607
305 = 608-609
306 = 610-611
307 = 612-613
308 = 614-615
309 = 616-617
310 = 618-619
311 = 620-621
312 = 622-623
313 = 624-625
314 = 626-627
315 = 628-629
316 = 630-631
317 = 632-633
318 = 634-635
319 = 636-637
320 = 638-639
321 = 640-641
322 = 642-643
323 = 644-645
324 = 646-647
325 = 648-649
326 = 650-651
327 = 652-653
328 = 654-655
329 = 656-657
330 = 658-659
331 = 660-661
332 = 662-663
333 = 664-665
334 = 666-667
335 = 668-669
336 = 670-671
337 = 672-673
338 = 674-675
339 = 676-677
340 = 678-679
341 = 680-681
342 = 682-683
343 = 684-685
344 = 686-687
345 = 688-689
346 = 690-691
347 = 692-693
348 = 694-695
349 = 696-697
350 = 698-699
351 = 700-701
352 = 702-703
353 = 704-705
354 = 706-707
355 = 708-709
356 = 710-711
357 = 712-713
358 = 714-715
359 = 716-717
360 = 718-719
361 = 720-721
362 = 722-723
363 = 724-725
364 = 726-727
365 = 728-729
366 = 730-731
367 = 732-733
368 = 734-735
369 = 736-737
370 = 738-739
371 = 740-741
372 = 742-743
373 = 744-745
374 = 746-747
375 = 748-749
376 = 750-751
377 = 752-753
378 = 754-755
379 = 756-757
380 = 758-759
381 = 760-761
382 = 762-763
383 = 764-765
384 = 766-767
385 = 768-769
386 = 770-771
387 = 772-773
388 = 774-775
389 = 776-777
390 = 778-779
391 = 780-781
392 = 782-783
393 = 784-785
394 = 786-787
395 = 788-789
396 = 790-791
397 = 792-793
398 = 794-795
399 = 796-797
400 = 798-799
401 = 800-801
402 = 802-803
403 = 804-805
404 = 806-807
405 = 808-809
406 = 810-811
407 = 812-813
408 = 814-815
409 = 816-817
410 = 818-819
411 = 820-821
412 = 822-823
413 = 824-825
414 = 826-827
415 = 828-829
416 = 830-831
417 = 832-833
418 = 834-835
419 = 836-837
420 = 838-839
421 = 840-841
422 = 842-843
423 = 844-845
424 = 846-847
425 = 848-849
426 = 850-851
427 = 852-853
428 = 854-855
429 = 856-857
430 = 858-859
431 = 860-861
432 = 862-863
433 = 864-865
434 = 866-867
435 = 868-869
436 = 870-871
437 = 872-873
438 = 874-875
439 = 876-877
440 = 878-879
441 = 880-881
442 = 882-883
443 = 884-885
444 = 886-887
445 = 888-889
446 = 890-891
447 = 892-893
448 = 894-895
449 = 896-897
450 = 898-899
451 = 900-901
452 = 902-903
453 = 904-905
454 = 906-907
455 = 908-909
456 = 910-911
457 = 912-913
458 = 914-915
459 = 916-917
460 = 918-919
461 = 920-921
462 = 922-923
463 = 924-925
464 = 926-927
465 = 928-929
466 = 930-931
467 = 932-933
468 = 934-935
469 = 936-937
470 = 938-939
471 = 940-941
472 = 942-943
473 = 944-945
474 = 946-947
475 = 948-949
476 = 950-951
477 = 952-953
478 = 954-955
479 = 956-957
480 = 958-959
481 = 960-961
482 = 962-963
483 = 964-965
484 = 966-967
485 = 968-969
486 = 970-971
487 = 972-973
488 = 974-975
489 = 976-977
490 = 978-979
491 = 980-981
492 = 982-983
493 = 984-985
494 = 986-987
495 = 988-989
496 = 990-991
497 = 992-993
498 = 994-995
499 = 996-997
500 = 998-999
501 = 1000-1001
502 = 1002-1003
503 = 1004-1005
504 = 1006-1007
505 = 1008-1009
506 = 1010-1011
507 = 1012-1013
508 = 1014-1015
509 = 1016-1017
510 = 1018-1019
511 = 1020-1021
512 = 1022-1023
513 = 1024-1025
514 = 1026-1027
515 = 1028-1029
516 = 1030-1031
517 = 1032-1033
518 = 1034-1035
519 = 1036-1037
520 = 1038-1039
521 = 1040-1041
522 = 1042-1043
523 = 1044-1045
524 = 1046-1047
525 = 1048-1049
526 = 1050-1051
527 = 1052-1053
528 = 1054-1055
529 = 1056-1057
530 = 1058-1059
531 = 1060-1061
532 = 1062-1063
533 = 1064-1065
534 = 1066-1067
535 = 1068-1069
536 = 1070-1071
537 = 1072-1073
538 = 1074-1075
539 = 1076-1077
540 = 1078-1079
541 = 1080-1081
542 = 1082-1083
543 = 1084-1085
544 = 1086-1087
545 = 1088-1089
546 = 1090-1091
547 = 1092-1093
548 = 1094-1095
549 = 1096-1097
550 = 1098-1099
551 = 1100-1101
552 = 1102-1103
553 = 1104-1105
554 = 1106-1107
555 = 1108-1109
556 = 1110-1111
557 = 1112-1113
558 = 1114-1115
559 = 1116-1117
560 = 1118-1119
561 = 1120-1121
562 = 1122-1123
563 = 1124-1125
564 = 1126-1127
565 = 1128-1129
566 = 1130-1131
567 = 1132-1133
568 = 1134-1135
569 = 1136-1137
570 = 1138-1139
571 = 1140-1141
572 = 1142-1143
573 = 1144-1145
574 = 1146-1147
575 = 1148-1149
576 = 1150-1151
577 = 1152-1153
578 = 1154-1155
579 = 1156-1157
580 = 1158-1159
581 = 1160-1161
582 = 1162-1163
583 = 1164-1165
584 = 1166-1167
585 = 1168-1169
586 = 1170-1171
587 = 1172-1173
588 = 1174-1175
589 = 1176-1177
590 = 1178-1179
591 = 1180-1181
592 = 1182-1183
593 = 1184-1185
594 = 1186-1187
595 = 1188-1189
596 = 1190-1191
597 = 1192-1193
598 = 1194-1195
599 = 1196-1197
600 = 1198-1199
601 = 1200-1201
602 = 1202-1203
603 = 1204-1205
604 = 1206-1207
605 = 1208-1209
606 = 1210-1211
607 = 1212-1213
608 = 1214-1215
609 = 1216-1217
610 = 1218-1219
611 = 1220-1221
612 = 1222-1223
613 = 1224-1225
614 = 1226-1227
615 = 1228-1229
616 = 1230-1231
617 = 1232-1233
618 = 1234-1235
619 = 1236-1237
620 = 1238-1239
621 = 1240-1241
622 = 1242-1243
623 = 1244-1245
624 = 1246-1247
625 = 1248-1249
626 = 1250-1251
627 = 1252-1253
628 = 1254-1255
629 = 1256-1257
630 = 1258-1259
631 = 1260-1261
632 = 1262-1263
633 = 1264-1265
634 = 1266-1267
635 = 1268-1269
636 = 1270-1271
637 = 1272-1273
638 = 1274-1275
639 = 1276-1277
640 = 1278-1279
641 = 1280-1281
642 = 1282-1283
643 = 1284-1285
644 = 1286-1287
645 = 1288-1289
646 = 1290-1291
647 = 1292-1293
648 = 1294-1295
649 = 1296-1297
650 = 1298-1299
651 = 1300-1301
652 = 1302-1303
653 = 1304-1305
654 = 1306-1307
655 = 1308-1309
656 = 1310-1311
657 = 1312-1313
658 = 1314-1315
659 = 1316-1317
660 = 1318-1319
661 = 1320-1321
662 = 1322-1323
663 = 1324-1325
664 = 1326-1327
665 = 1328-1329
666 = 1330-1331
667 = 1332-1333
668 = 1334-1335
669 = 1336-1337
670 = 1338-1339
671 = 1340-1341
672 = 1342-1343
673 = 1344-1345
674 = 1346-1347
675 = 1348-1349
676 = 1350-1351
677 = 1352-1353
678 = 1354-1355
679 = 1356-1357
680 = 1358-1359
681 = 1360-1361
682 = 1362-1363
683 = 1364-1365
684 = 1366-1367
685 = 1368-1369
686 = 1370-1371
687 = 1372-1373
688 = 1374-1375
689 = 1376-1377
690 = 1378-1379
691 = 1380-1381
692 = 1382-1383
693 = 1384-1385
694 = 1386-1387
695 = 1388-1389
696 = 1390-1391
697 = 1392-1393
698 = 1394-1395
699 = 1396-1397
700 = 1398-1399
701 = 1400-1401
702 = 1402-1403
703 = 1404-1405
704 = 1406-1407
705 = 1408-1409
706 = 1410-1411
707 = 1412-1413
708 = 1414-1415
709 = 1416-1417
710 = 1418-1419
711 = 1420-1421
712 = 1422-1423
713 = 1424-1425
714 = 1426-1427
715 = 1428-1429
716 = 1430-1431
717 = 1432-1433
718 = 1434-1435
719 = 1436-1437
720 = 1438-1439
721 = 1440-1441
722 = 1442-1443
723 = 1444-1445
724 = 1446-1447
725 = 1448-1449
726 = 1450-1451
727 = 1452-1453
728 = 1454-1455
729 = 1456-1457
730 = 1458-1459
731 = 1460-1461
732 = 1462-1463
733 = 1464-1465
734 = 1466-1467
735 = 1468-1469
736 = 1470-1471
737 = 1472-1473
738 = 1474-1475
739 = 1476-1477
740 = 1478-1479
741 = 1480-1481
742 = 1482-1483
743 = 1484-1485
744 = 1486-1487
745 = 1488-1489
746 = 1490-1491
747 = 1492-1493
748 = 1494-1495
749 = 1496-1497
750 = 1498-1499
751 = 1500-1501
752 = 1502-1503
753 = 1504-1505
754 = 1506-1507
755 = 1508-1509
756 = 1510-1511
757 = 1512-1513
758 = 1514-1515
759 = 1516-1517
760 = 1518-1519
761 = 1520-1521
762 = 1522-1523
763 = 1524-1525
764 = 1526-1527
765 = 1528-1529
766 = 1530-1531
767 = 1532-1533
768 = 1534-1535
769 = 1536-1537
770 = 1538-1539
771 = 1540-1541
772 = 1542-1543
773 = 1544-1545
774 = 1546-1547
775 = 1548-1549
776 = 1550-1551
777 = 1552-1553
778 = 1554-1555
779 = 1556-1557
780 = 1558-1559
781 = 1560-1561
782 = 1562-1563
783 = 1564-1565
784 = 1566-1567
785 = 1568-1569
786 = 1570-1571
787 = 1572-1573
788 = 1574-1575
789 = 1576-1577
790 = 1578-1579
791 = 1580-1581
792 = 1582-1583
793 = 1584-1585
794 = 1586-1587
795 = 1588-1589
796 = 1590-1591
797 = 1592-1593

Annexe 2 - Auto-questionnaire LSNS-6 soumis aux patients



QUESTIONNAIRE LSNS-6

LA FAMILLE : Les personnes avec qui vous êtes lié(e) de naissance, via un mariage, une adoption, etc.

1. Combien de membres de votre famille voyez-vous ou vous donnent des nouvelles au moins une fois par mois ?

0 = aucun, 1 = un, 2 = deux, 3 = trois ou quatre, 4 = entre cinq et huit, 5 = neuf ou plus

2. Avec combien de membres de votre famille vous sentez-vous à l'aise pour parler de sujets privés ?

0 = aucun, 1 = un, 2 = deux, 3 = trois ou quatre, 4 = entre cinq et huit, 5 = neuf ou plus

3. Avec combien de membres de votre famille vous sentez-vous suffisamment proche pour leur demander de l'aide ?

0 = aucun, 1 = un, 2 = deux, 3 = trois ou quatre, 4 = entre cinq et huit, 5 = neuf ou plus

LES AMIS : L'ensemble de vos amis, y compris dans le voisinage.

4. Combien de vos amis voyez-vous ou vous donnent des nouvelles au moins une fois par mois ?

0 = aucun, 1 = un, 2 = deux, 3 = trois ou quatre, 4 = entre cinq et huit, 5 = neuf ou plus

5. Avec combien de vos amis vous sentez-vous à l'aise pour parler de sujets privés ?

0 = aucun, 1 = un, 2 = deux, 3 = trois ou quatre, 4 = entre cinq et huit, 5 = neuf ou plus

6. Avec combien de vos amis vous sentez-vous suffisamment proche pour leur demander de l'aide ?

0 = aucun, 1 = un, 2 = deux, 3 = trois ou quatre, 4 = entre cinq et huit, 5 = neuf ou plus

TOTAL SUR 30 : [][]

Annexe 3 - Score de comorbidité de Charlson pondéré par l'âge (155)

Comorbidité	Maladie présente	Interprétation										
1	Insuffisance cardiaque congestive	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Score</th> <th>Mortalité à 1 an</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>13%</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>3-4</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>≥ 5</td> <td>53%</td> </tr> </tbody> </table>	Score	Mortalité à 1 an	0	13%	1-2	26%	3-4	32%	≥ 5	53%
	Score		Mortalité à 1 an									
	0		13%									
	1-2		26%									
	3-4		32%									
	≥ 5		53%									
	Insuffisance cardiaque congestive											
	Sémiologie d'insuffisance des ventricles latéraux											
	Accident vasculaire cérébral											
	Démence											
Artérite périphérique chronique												
Diabète												
Maladie ulcéreuse gastroduodénale												
Douleur												
Hémorragie Mucocœliacale ou autre												
2	Insuffisance rénale chronique à terminalité uraïque > 30 mg/dL	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Score</th> <th>Mortalité à 10 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>28%</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>48%</td> </tr> <tr> <td>≥ 3</td> <td>52%</td> </tr> </tbody> </table>	Score	Mortalité à 10 ans	0	28%	1	33%	2	48%	≥ 3	52%
	Score		Mortalité à 10 ans									
	0		28%									
	1		33%									
	2		48%									
	≥ 3		52%									
	Douleur chronique											
	Tumeur solide											
	Leucémie											
	Lymphome											
3	Cancer hépatocœliacal ou de la vésicule biliaire	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Score</th> <th>Mortalité à 10 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>28%</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>48%</td> </tr> <tr> <td>≥ 3</td> <td>52%</td> </tr> </tbody> </table>	Score	Mortalité à 10 ans	0	28%	1	33%	2	48%	≥ 3	52%
	Score		Mortalité à 10 ans									
	0		28%									
	1		33%									
	2		48%									
≥ 3	52%											
Tumeur solide métastatique												
Sépsis à VIH (avec ou sans hépatite)												
ESRD avec	= 1											
ESRD sans	= 2											
ESRD avec	= 3											
ESRD sans	= 4											
ESRD avec	= 5											

Annexe 4 - Échelle de Katz (ADL) (156)

Hygiène corporelle	Autonome	1
	Aide partielle	0,5
	Dépendant	0
Habillage	Autonomie pour le choix des vêtements et de l'habillage	1
	Autonomie pour le choix des vêtements et de l'habillage mais nécessite de l'aide pour se chausser	0,5
	Dépendant	0
Aller aux toilettes	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller puis se rhabiller	1
	Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller	0,5
	Ne peut aller aux toilettes seul	0
Locomotion	Autonomie	1
	A besoin d'aide (cane, déambulateur, accompagnant)	0,5
	Grabataire	0
Contenance	Continent	1
	Incontinence occasionnelle	0,5
	Incontinent	0
Repas	Se sert et mange seul	1
	Aide pour se servir, couper la viande ou peler un fruit	0,5
	Dépendant	0

Score = /6. Un score de 6 témoigne d'une autonomie totale. Un score inférieur à 3 révèle une dépendance de la personne.

Annexe 5 - Échelle de Lawton (IADL) (157)

Capacité à utiliser le téléphone

1 : Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros, ...

1 : Je compose un petit nombre de numéros bien connus

1 : Je réponds au téléphone, mais n'appelle pas

0 : Je suis incapable d'utiliser le téléphone

- Capacité à utiliser les moyens de transport

1 : Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture)

1 : Je commande et utilise seul(e) le taxi

0 : Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e)

0 : Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné(e)

0 : Je ne me déplace pas du tout

- **Responsabilité pour la prise des médicaments**

1 : Je prends mes médicaments seul(e) et de façon responsable

0 : Je peux les prendre de moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance

0 : Je suis incapable de les prendre de moi-même

- **Capacité à gérer son budget**

1 : Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures)

1 : Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (planifier les grosses dépenses)

0 : Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le

Jour

- **Capacité à faire ses courses**

1 : Achète seul(e) la majorité des produits nécessaires

0 : Fait peu de courses

0 : Nécessite un accompagnement lors des courses

0 : Incapable de faire ses courses

QUESTIONS UNIQUEMENT POSEES AUX FEMMES

- **Cuisine**

1 : Prévoit et cuisine les repas seule

0 : Cuit les repas après préparation par une tierce personne

0 : Fait la cuisine mais ne tient pas compte des régimes imposés

0 : Nécessite des repas préparés et servis

Ce test évalue la capacité du patient à réaliser des gestes de la vie quotidienne et à utiliser certains matériels, L'échelle va de 0 à 5 pour les hommes et 8 pour les femmes, 0 désignant une dépendance totale et 5 ou 8 une personne totalement autonome.

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
Sud Est V

Grenoble le, 23/09/2019

Président :
Dr Daniel ANGLADE

Vice-Président :
A-M. BENOIT-BALLANSAT

Secrétaire Général :
Dr Arnaud SEIGNEURIN

Secrétaire Général Adjoint :
Dr Dominique CHARLETY

Trésorière :
Mme S. CALVINO-GUNTHER

Site internet
<http://www.cppsudest5.fr>

Secrétariat :
cppsudest5@chu-grenoble.fr

F. LUCZAK
N. CESTARO
Tel : 04 76 76 57 83
Fax : 04 76 76 51 77
GSM : 06 50 85 79 26

Domiciliation :

 **CHU de Grenoble**
Comité de Protection des
Personnes

Adresse postale :
CS 10217
38043 GRENOBLE Cedex 9

Adresse géographique :
R.C. Haut
Hall Vercors
Bd de la Chantourne
38700 LA TRONCHE

N° SIRET : 130 016 017 00019
N° APE : 8412Z

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
DRCI
Madame Hanan IDRISSE
ARC
1 place de l'hôpital
67091 Strasbourg Cedex

64. Réf. CPP : 19-STRA-03

Ref Etude : RIPH3 2019 – HUS n°7483
N° SI CNRIPH : 19.07.18.61125
N° ID RCB : 2019-A02029-48

Documents fournis
Protocole v1.1 du 15/07/2019
Lettre d'information au patient
Notice de non opposition adulte du v1.1 du 15/07/2019
Formulaire de demande d'avis
Bordereau d'enregistrement RCB
Liste des investigateurs v1.1 du 15/07/2019 + CV
Résumé v1.1 du 15/07/2019
Cahier d'observation v1.1 du 15/07/2019
Récépissé de la MR003

Promoteur : HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG – 1 place de l'Hôpital –
B.P. 426 – 67091 STRASBOURG Cedex
Investigateur Principal : Dr. JEHL Catherine
Type Recherche Biomédicale : TYPE 3

Objet : **Avis favorable**

Madame,

Le Président du Comité a donné un avis **FAVORABLE** en date du **10 Septembre 2019**, pour le protocole, reçu le 18/07/2019 via le Si de la CNRIPH, intitulé :

Etude de l'association entre carence en folates et isolement social chez la personne âgée

après consultation des rapporteurs et examen par le Comité à la séance du 10/09/2019.

Le promoteur est : HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG – 1, place de l'Hôpital – B.P. 426 – 67091 STRASBOURG Cedex

L'investigateur principal est le Dr. JEHL Catherine - Service de Soins de Suite et de Réadaptation Gériatrique (SSRG) - Hôpital de la Robertsau - 83 rue Himmerich - 67091 STRASBOURG Cedex
N° RPPS: 10004433024

Les personnes ayant délibéré sur le projet sont :

1er collège :

1 - Recherche biomédicale

Titulaires : Dr ANGLADE Daniel

Dr SEIGNEURIN Arnaud

Suppléants : Mme NDONGO-THIAM Ndiémé

Dr PIN Isabelle

2 - Médecin généraliste :

Titulaire : Mme PARADIS Sabrina

3 - Pharmacien hospitalier

Titulaire : Mme CHARLETY Dominique

4 - Infirmier :

Titulaire : M. DUJARDIN Pierre-Philippe

Suppléant : Mme CALVINO GÜNTHER Sylvia

2ème collège :

5 - Personnes qualifiées "éthique"

Titulaire : M. BASSET Pierre

Suppléant : Mme LOPEZ Méline

6 - Psychologue

Suppléant : M. BOUATI Noureddine

7 - Travailleur social

Néant

8 - Personnes qualifiées "juridique"

Titulaires : Mme BENOIT-BALLANSAT Anne-Marie

Mme DALL'AGLIO BRAMBILLA Géraldine

Suppléant :

9 - Représentants d'association agréée de malades et d'usagers du système de santé

Titulaire : Mme DAYNES Pascale

Aucun membre délibérant du comité n'est affecté par un conflit d'intérêt

Je vous prie de croire, **Madame**, à l'expression de mes salutations distinguées.

Le Président
Dr Daniel ANGLADE



COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
Sud Est V

Président :
Dr Daniel ANGLADE

Grenoble, le 13/02/2019

Vice-Présidente :
Mme AM. BENOIT-BALLANSAT

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
DRCI

Secrétaire Général :
Dr Arnaud SEIGNEURIN

Madame Hanan IDRISSE
ARC

Secrétaire Général Adjoint :
Dr Dominique CHARLETY

1 place de l'hôpital
67091 Strasbourg Cedex

Trésorier :
Mme S. CALVINO GÜNTHER

Modif. Subst.20-21 / Réf. CPP : 19-STRA-03

Ref Etude : RIPH3 2019 – HUS n°7483

N° SI CNRIPH : 19.07.18.61125

N° ID RCB : 2019-A02029-48 / 1

Site internet
<http://www.cppsudest5.fr>

Documents fournis :

Protocole : V2.1 du 02/12/2019

Lettre d'information au patient : V2.1 du 02/12/2020

Résumé du protocole V2.1 du 02/12/2019

Cahier d'observation v2.1 du 17/01/2019

Tableau comparatif

Secrétariat :
cppsudest5@chu-grenoble.fr

Promoteur : HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG

Investigateur Principal : Dr C. JEHL - Hôpital de la Robertsau -
STRASBOURG

Type Recherche Biomédicale : TYPE 3

F. LUCZAK
N. CESTARO
Tel : 04 76 76 57 83
Fax : 04 76 76 51 77
GSM : 06.50.85.79.26

Objet : **Avis – Modification Substantielle**

Domiciliation :

 **CHU de Grenoble**
Comité de Protection des
Personnes

Madame,

Le Comité a bien reçu le 17/01/2019 les modifications du protocole intitulé :

Adresse postale :
CS 10217
38043 GRENOBLE Cedex 9

Etude de l'association entre carence en folates et isolement social chez la personne âgée

Adresse géographique :
R.C. Haut
Hall Vercors
Bd de la Chantourne
38700 LA TRONCHE

pour lequel le Comité avait donné un avis favorable en date du 10/09/2019

N° SIRET : 13 016 017 00019
N°APE : 8412Z

Cette modification substantielle porte sur la prolongation de la durée de la période d'inclusion du patient qui passerait de 6 semaines à 6 mois pour des raisons logistiques.

Ajout d'un critère de sortie (voir cahier d'observation v2.1 du 17/01/2020)

Compte tenu des modifications apportées au protocole, après avis des rapporteurs, et après renvoi en séance plénière du 13/02/2020, cet avis reste **FAVORABLE** en date du **13 Février 2020**.

Les personnes ayant délibéré sur le projet sont :

1er collège :

1 - Recherche biomédicale

Titulaires : Dr ANGLADE Daniel

M. BELLIER Alexandre

Dr SEIGNEURIN Arnaud

Suppléants : Dr DAVID-TCHOUDA Sandra

Mme NDONGO-THIAM Ndiémé

Dr PIN Isabelle

2 - Médecin généraliste :

NEANT

3 - Pharmacien hospitalier

NEANT

4 - Infirmier :

Titulaire : M DUJARDIN Pierre-Philippe

Suppléant : Mme CALVINO GÜNTHER Sylvia

2ème collège :

5 - Personnes qualifiées "éthique"

Titulaire : M. BASSET Pierre

Suppléant : Mme LOPEZ Mélanie

6 - Psychologue

Suppléant : M. BOUATI Nouredine

7 - Travailleur social

NEANT

8 - Personnes qualifiées "juridique"

Titulaires : Mme BENOIT-BALLANSAT Anne-Marie

Mme DALL'AGLIO-BRAMBILLA Géraldine

Suppléant : Mme BARTHE-BOUGENAUX Dominique

9 - Représentants d'association agréée de malades et d'usagers du système de santé

Suppléant : Mme AUZIMOUR Renée

Aucun membre délibérant du comité n'est affecté par un conflit d'intérêt

Je vous prie de croire, **Madame**, à l'expression de mes salutations distinguées.

**Le Président
Dr Daniel ANGLADE**





RÔLE AFFAIRES MÉDICALES, RECHERCHE, QUALITÉ ET
PHARMACOVIGILANCE TERRITORIALE
Direction de la Recherche Clinique et des Innovations

Dr. Anne JAC
Sébastien CHAVIN – Chef de Pôle
sebastien.chavin@unistra.fr
Téléphone : 03 88 11 66 31

Assistante de recherche clinique
Hanna DUBAS – ANIC
hanna.dubas@unistra.fr
Téléphone : 03 88 11 66 34

N° ID RCT – 2019-AN2019-08
N° d'agr. RIPHG 2019 – n°11 n° 7083

Objet : information de mise en œuvre d'une recherche (catégorie 3)

Et : Ass. territoriale CP Sud Est V de «...»
– Mandat de protection VLS du 28/07/2019

Madame, Monsieur,

Conformément à la réglementation en vigueur, je vous informe de la mise en œuvre de la recherche impliquant la personne humaine, promue par les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, intitulée :

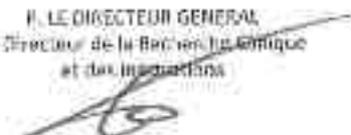
« ETUDE DE L'ASSOCIATION ENTRE CARENÉS EN FOLATES ET DÉSORDRE MOOD CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE »

dont l'investigateur principal est le Docteur JPHL Catherine, Service de Soins de Suite et de Réadaptation Gériatrique - Hôpital de la Robertsau - 83 rue Himmelfich - 67091 STRASBOURG Cedex.

Vous trouverez ci-joint l'avis favorable délivré par le CP Sud Est V le 21/09/2019, ainsi que le résumé du protocole.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, en l'assurance de ma considération distinguée.

F. LE DIRECTEUR GÉNÉRAL
Le Directeur de la Recherche Clinique
et des Innovations


ERIC DERONSANT

Annexe 9 - Three-item Loneliness Scale (145)

QUESTION	PREQUE JAMAIS	PARFOIS	SOUVENT
À quelle fréquence ressentez-vous que vous manquez de compagnie?	1	2	3
À quelle fréquence ressentez-vous que les autres vous laissent de côté?	1	2	3
À quelle fréquence vous sentez-vous isolé des autres??	1	2	3

Participants answered these questions on about a 30-minute interval (different for period of study). For each question, answer how often you feel this way. Scores range from 0-9, with higher scores indicating greater loneliness.

Annexe 10 - UCLA Loneliness Scale (158)

Scale:

INSTRUCTIONS: Indicate how often each of the statements below is descriptive of you.

C indicates "I often feel this way"
 S indicates "I sometimes feel this way"
 R indicates "I rarely feel this way"
 N indicates "I never feel this way"

- | | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. I am unhappy doing so many things alone | O | S | R | N |
| 2. I have nobody to talk to | O | S | R | N |
| 3. I cannot tolerate being so alone | O | S | R | N |
| 4. I lack companionship | O | S | R | N |
| 5. I feel as if nobody really understands me | O | S | R | N |
| 6. I find myself waiting for people to call or write | O | S | R | N |
| 7. There is no one I can turn to | O | S | R | N |
| 8. I am no longer close to anyone | O | S | R | N |
| 9. My interests and ideas are not shared by those around me | O | S | R | N |
| 10. I feel left out | O | S | R | N |
| 11. I feel completely alone | O | S | R | N |
| 12. I am unable to reach out and communicate with those around me | O | S | R | N |
| 13. My social relationships are superficial | O | S | R | N |
| 14. I feel starved for company | O | S | R | N |
| 15. No one really knows me well | O | S | R | N |
| 16. I feel isolated from others | O | S | R | N |
| 17. I am unhappy being so withdrawn | O | S | R | N |
| 18. It is difficult for me to make friends | O | S | R | N |
| 19. I feel shut out and excluded by others | O | S | R | N |
| 20. People are around me but not with me | O | S | R | N |

Scoring:

Make all O's =3, all S's =2, all R's =1, and all N's =0. Keep scoring continuous.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Marmot M, Wilkinson R. Les déterminants sociaux de la santé : les faits. 2^{ème} édition. World Health Organization; 2004. ISBN 92 890 2370 8.
2. Wettstein A, Dyntar D, Kälin M. L'isolement, à risque pour la santé chez le sujet âgé. Le nouveau droit de la protection de l'adulte, une opportunité pour le dépistage au cabinet médical. Forum Med Suisse. 2014;4(47):877-80.
3. Haute Autorité de Santé. Diagnostic de la dénutrition chez la personne de 70 ans et plus. Recommandations de bonnes pratiques. Paris : HAS; 2021.
4. Raynaud-Simon A, Lesourd B. Conséquences cliniques : Dénutrition du sujet âgé. Presse Medicale. 2000;29:2183-90.
5. Programme National Nutrition Santé 2011-2015. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. 2011. DICOM n° S-11-047.
6. Programme National Nutrition Santé 2019-2023. Ministère des Solidarité et de la Santé.
7. Lesourd B. Troubles nutritionnels chez le sujet âgé. Rev Prat. 2004;6:2041-46.
8. Torres MJ, Dorigny B, Kuhn M, Berr C, Barberger-Gateau P, Letenneur L. Nutritional status in community-dwelling elderly in France in urban and rural areas. PLoS One. 2014;9(8):e105137. DOI: 10.1371/journal.pone.0105137. PMID: 25133755; PMCID: PMC4136808.
9. Granic A, Mendonça N, Hill TR, Jagger C, Stevenson EJ, Mathers JC, et al. Nutrition in the Very Old. Nutrients. 2018;10(3):269.
10. Hamon-Vilcot B, Bouillanne O. La dénutrition, fréquente chez les sujets âgés, a des conséquences graves. Pour la dépister, on dispose du MNA réduit, de la surveillance du poids et du calcul de l'IMC. Rev Prat. 2007;21:544-6.
11. Collège des Enseignants de Nutrition. La dépense énergétique. Université Médicale Virtuelle Francophone. 2010-2011. [Internet][cité 17 mai 2021] Disponible sur : <https://moodle.umontpellier.fr/pluginfile.php/465485/course/overviewfiles/poly-nutrition.pdf?forcedownload=1>
12. Collège national des enseignants de gériatrie. Troubles nutritionnels chez le sujet âgé. Elsevier Masson; 2014. [Internet][cité 22 août 2022] Disponible sur :

<https://www.seformeralageriatrie.org/chapitre8cneg>

13. Chaplain D. La dénutrition des personnes âgées de plus de 75 ans : étude du dépistage en ambulatoire par le Mini Nutritional Assessment dans un pôle de santé rural en Basse-Normandie. Médecine humaine et pathologie; 2018. dumas-01870296.
14. Jacobi D, Couet C. Besoins nutritionnels et apports alimentaires de l'adulte - Évaluation de l'état nutritionnel - Dénutrition. Rev Prat. 2007;57:99-106.
15. Anses. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux. Avis de l'Anses, rapport d'expertise collective. Anses Éditions; 2021 [Internet][cité 30 mai 2022] Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0238Ra.pdf>
16. Anses. Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles. Avis de l'Anses, rapport d'expertise collective; 2017.
17. Anses. Le calcium. Présentation, sources alimentaires et besoins nutritionnels. Alimentation et Nutrition Humaine; 2013 [Internet][cité 16 mai 2022] Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/le-calcium>
18. Gueguen L. Nutrition phosphocalcique et prévention de l'ostéoporose. Gerontol Soc. 1997;2083(4):41-52.
19. Raynaud-Simon A, Rolland Y, Souberbielle JC. Vitamine D chez la personne âgée : pourquoi ? Quand ? Comment ? Société francophone nutrition clinique et métabolisme (SFNCM). 2014;28(2);123-29 [Internet][cité 22 août 2022] Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/901788/vitamine-d-chez-la-personne-agee -pourquoi -quand>
20. Nadège Dyen. Les besoins en vitamines chez le sujet âgé. Sciences pharmaceutiques. 1998:109. dumas01639588.
21. Regal F. Zinc et sujet âgé. Sciences pharmaceutiques. 2001. dumas-01242869.
22. Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à la révision des repères alimentaires pour les personnes âgées; 2021.
23. Ferry M, Alix E. Métabolisme de l'eau et besoins hydriques de la personne âgée. Traité de nutrition de la personne âgée. Springer, Paris; 2009. https://doi.org/10.1007/978-2-287-98117-3_7 ISBN : 978-2-287-79927-3.

24. Constans T. Dénutrition des personnes âgées. Rev Prat. 2003;53:275-79
25. Dénutrition des personnes âgées : la repérer et la prévenir. Portail national d'information pour les personnes âgées et leurs proches; 2022 [Internet][cité 29 mars 2021] Disponible sur : <https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/denuitrition-des-personnes-agees-la-reperer-et-la-prevenir>
26. Monégat M, Sermet C. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. IRDES. Questions d'économie de la Santé. 2014;(8):204.
27. World Health Organisation. Medication safety in Polypharmacie : technical report. WHO-UHC-SDS. 2019;(11).
28. Polymédication chez les personnes âgées : l'IRDES et « Que Choisir » sonnent l'alerte. Le Quotidien du médecin; 2015 [Internet][cité 16 mars 2021] Disponible sur : <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/medicament/polymedication-chez-les-personnes-agees-lirdes-et-que-choisir-sonnent-lalerte>
29. Jokanovic N, Tan ECK, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Bell JS. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: a systematic review. J Am Med Dir Assoc. 2015;16(6):535.e1-12.
30. Haute Autorité de Santé. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Synthèse des recommandations professionnelles. Paris : HAS; 2007.
31. Sullivan DH, Walls RC. The risk of life-threatening complications in a select population of geriatric patients: the impact of nutritional status. J Am Coll Nutr. 1995;14(1):29-36.
32. Culp, Kenneth et al. Dehydration as a Precipitating Factor in the Development of Acute Confusion in the Frail Elderly. Hydration and Aging. Paris: Springer, 1998. 83–100. Print.
33. Stechmiller JK. Understanding the Role of Nutrition and Wound Healing. Nutr Clin Pract. 2010;25(1):61-8.
34. Fouassier P. Escarre et soins palliatifs. Rapport d'expert pour la conférence de consensus de l'Anaes; 2001.
35. Pinchcofsky-Devin G. Nutrition and wound healing. J Wound Care. 1994;3(5):231-4.
36. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Brattström L, Ueland PM. Total homocysteine and cardiovascular

- disease. *J Intern Med.* 1999;246(5):425-54.
37. Andria G. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. 1997. oai:repository.ubn.ru.nl:2066/24666.
 38. Smach MA, Naffeti S, Charfeddine B, Ben Abdallah J, Othmen LB, Letaef A, et al. Homocystéine, vitamine B12 et acide folique dans le déclin cognitif chez les personnes âgées. *Pathol Biol.* 2013;61(5):184-92.
 39. Vogel T, Kaltenbach G, Geny B, Andrès E. Vitamine B9, vitamine B12, homocystéine, et fonctions cognitives. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 2013;13(76):225-31.
 40. Berri MA, Taous A, Boulahri T, Traibi I, Rouimi A. Les troubles neurologiques secondaires à une carence en vitamine B12 : analyse de 29 cas. *Pan Afr Med J.* 2019;32:108.
 41. Goebels N, Soyka M. Dementia associated with vitamin B12 deficiency: presentation of two cases and review of the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12(3):389-94.
 42. Derycke B, Blonde-Cynober F, Ballanger E, [et al.]. Evolution des pratiques d'évaluation de l'état nutritionnel des patients en soins de suite et de réadaptation et amélioration de la prise en charge. *Rev Gériatrie.* 2003;28(5):24-5.
 43. Hugonot-Diener L. Présentation du MNA ou MINI nutritional assessment™. Un outil de dépistage et de suivi de la dénutrition, *Gérontologie et société.* 2010;33(134):133-141. DOI: 10.3917/gs.134.0133.
 44. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg.* 1980;139(1):160-7.
 45. Robbins LJ. Evaluation of weight loss in the elderly. *Geriatrics.* 1989;44(4):31-4, 37.
 46. Kuczmarski MF, Kuczmarski RJ, Najjar M. Effects of age on validity of self-reported height, weight, and body mass index: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Am Diet Assoc.* 2001;101(1):28-34; quiz 35-6.
 47. Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent JP, Nicolis I, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(4):777-83.

48. Haute Autorité de Santé. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. Recommandations de bonne pratique. 2019.
49. Patry C, Raynaud-Simon A. La dénutrition : quelles stratégies de prévention ? *Gerontol Soc.* 2010;33(134):157-70.
50. Anses. Actualisation des repères du PNNS - Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité. Avis de l'Anses, rapport d'expertise collective. 2016.
51. Santé Publique France. Le guide nutrition pour les aidants des personnes âgées. Publié le 26 novembre 2019. Mis à jour le 23 septembre 2020 [Internet]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/import/le-guide-nutrition-pour-les-aidants-des-personnes-agees>
52. Godman H. Adopt a Mediterranean diet now for better health later. *Harvard Health.* Harvard Medical School. 2013 [Internet]. Disponible sur : <https://www.health.harvard.edu/blog/adopt-a-mediterranean-diet-now-for-better-health-later-201311066846>
53. Ferry M. Les besoins nutritionnels lors du vieillissement. Unité d'épidémiologie Nutritionnelle. CRNH Ile de France, UFR SMBH Université Paris XIII. *Innovations Agronomiques.* 2013;(33):1-13 [Internet]. Disponible sur : <https://www6.inrae.fr/ciag/content/download/5200/40674/file/Vol33-1-Ferry.pdf>
54. Ferry M et al. Nutrition de la personne âgée. Aspect fondamentaux, cliniques et psycho-sociaux. 4ème édition, Elsevier Masson; 2012.
55. Enrichir son alimentation. Guide destiné aux patients. Élaboré par le Réseau Régional de Cancérologie Hauts de France, à partir du carnet de conseils alimentaires de l'AFSOS et d'alimentation et cancer : comment s'alimenter pendant les traitements ?" de La Ligue Contre le Cancer; 2018.
56. Haute Autorité De Santé. Troubles cognitifs et troubles neurocognitifs. Parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée; 2018.
57. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte PAQUID. 2003;961(4);371-469. ISSN 0035-3787, <http://dx.doi.org/RN->

58. Barberger-Gateau P, Rullier L, Féart C, Bouisson J. Alimentation et vieillissement cérébral : une relation complexe. *Gerontol Soc.* 2010;33/n°134(3):107-21.
59. Wills L. Treatment of "pernicious anaemia of pregnancy" and "tropical anaemia". *Br Med J.* 1931;1(3676):1059-64. DOI: 10.1136/bmj.1.3676.1059. PMID: 20776230; PMCID: PMC2314785.
60. Lesage N. Qui est Lucy Wills, l'hématologue mise à l'honneur dans le Doodle de Google ? *Numerama.* 2019 [Internet]. Disponible sur : <https://www.numerama.com/sciences/512011-qui-est-lucy-wills-lhematologue-mise-a-lhonneur-dans-le-doodle-de-google.html>
61. Mitchell HK, Snell EE, Williams RJ. The concentration of « folic acid » by Herschel K. Mitchell, Esmond E. Snell, and Roger J. Williams. *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 63, 1941. *Nutr Rev.* 1988;46(9):324-5.
62. Rigal C. Contribution à l'histoire de la recherche médicale : autour des travaux de Jean Bernard et de ses collaborateurs sur la leucémie aiguë, 1940-1970. Philosophie. Université Paris-Diderot. Paris VII; 2003. NNT:tel-00004194
63. Angier RB, Boothe JH, Hutchings BL, Mowat JH, Semb J, Stokstad EL, et al. Synthesis of a compound identical with the I. casei factor isolated from liver. *Science.* 1945;102(2644):227-8.
64. Angier RB, Stokstad ELR. Synthesis of pteroylglutamic acid. *J Am Chem Soc.* 1948;70(1):25.
65. McNulty H, Pentieva K, Hoey L, Strain Jj, Ward, M. Nutrition Throughout Life: Folate. *International journal for vitamin and nutrition research. Journal international de vitaminologie et de nutrition.* 2012;82(5):348-54.
66. Gomez G. Les vitamines. Abécédaire de chimie organique. Académie de Montpellier. Mise à jour 2022 [Internet]. Disponible sur : <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille4/VITAMINES.htm>
67. Zandecki M, Michelon H. Métabolisme de la vitamine B12 et de l'acide folique. *Hématologie Biologique.* Faculté de Médecine - CHU 49000 Angers, France. octobre 2004. [Internet][cité 3 mars 2021]. Disponible sur : <http://storage.canalblog.com/45/10/473184/31380432.pdf>
68. Delchier N. Devenir des folates au cours de la transformation des végétaux verts : identification des points clés et des mécanismes. *Alimentation et Nutrition.* Université d'Avignon; 2012.

69. Zhao R, Matherly LH, Goldman ID. Membrane transporters and folate homeostasis : intestinal absorption and transport into systemic compartments and tissues. *Expert Rev Mol Med.* 2009;11:e4. DOI: 10.1017/S1462399409000969
70. Faure P. L'acide folique : mise au point d'une méthode de dosage par CLHP dans les mélanges polyvitaminiques. *Sciences pharmaceutiques.* 1993. dumas-03205771.
71. Guillard JC, Aimone-Gastin I. Vitamine B9. *Rev Prat.* 2013;63:1079-84.
72. Angoulvant T, Le Tilly O. Vitamine B12 et acide folique. Collège National de Pharmacologie Médicale; 2022. [Internet]. [Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/vitamine-b12-et-acide-folique>
73. McNulty H, Pentieva K. Folate bioavailability. *Proc Nutr Soc.* 2004;63(4):529-36.
74. Tamura T, Shin YS, Buehring KU, Stokstad EL. The availability of folates in man: effect of orange juice supplement on intestinal conjugase. *Br J Haematol.* 1976;32(1):123-33.
75. Castenmiller JJ, van de Poll CJ, West CE, Brouwer IA, Thomas CM, van Dusseldorp M. Bioavailability of folate from processed spinach in humans. Effect of food matrix and interaction with carotenoids. *Ann Nutr Metab.* 2000;44(4):163-9.
76. Van Het Hof KH, Tijburg LB, Pietrzik K, Weststrate JA. Influence of feeding different vegetables on plasma levels of carotenoids, folate and vitamin C. Effect of disruption of the vegetable matrix. *Br J Nutr.* 1999;82(3):203-12. PMID: 10655967.
77. McKillop D, Pentieva K, Daly D, McPartlin J, Hughes J, Strain J, et al. The effect of different cooking methods on folate retention in various foods that are amongst the major contributors to folate intake in the UK diet. *Br J Nutr.* 2003;88:681-8.
78. Ohrvik VE, Witthoft CM. Human folate bioavailability. *Nutrients.* 2011;3(4):475-90.
79. Johnson BC, Hamilton TS, Mitchell HH. The excretion of « folic acid » through the skin and in the urine of normal individuals. *J Biol Chem.* 1945;159(2):425-9.
80. Anses. INCA 2 : les résultats d'une grande étude. Étude individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires; 2006-2007. [Internet][cité 7 juin 2021]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/inca-2-les-r%C3%A9sultats-du-ne-grande-%C3%A9tude>

81. PNNS. Les folates, n'attendez pas d'être enceinte pour les inviter à table ! [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guidefolates.pdf>
82. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Denis Malvy, Roussel AM et al. he SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med.* 2004;164(21):2335-42.
83. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2015. CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub4.
84. OMS. Concentrations sériques et érythrocytaires de folates permettant d'évaluer le statut en folates dans les populations. *Système d'informations nutritionnelles sur les vitamines et les minéraux.* Genève, Organisation mondiale de la Santé; 2012. [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur : http://www.who.int/iris/bitstream/10665/77738/1/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_fre.pdf
85. McLean E, De Benoist B, Allen LH. Review of the Magnitude of Folate and Vitamin B₁₂ Deficiencies Worldwide. *Food and Nutrition Bulletin.* 2008;(29):2(suppl 1):38-51.
86. Garry PJ, Goodwin JS, Hunt WC. Folate and Vitamin B12 Status in a Healthy Elderly Population. *J Am Geriatr Soc.* 1984;32(10):719-26.
87. Afssa. Czernichow S, Blacher J, Ducimetière P. Enrichissement de la farine en vitamines B en France. Proposition d'un programme-pilote. 2003 [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-vitamineB.pdf>
88. Chatelier A. Macrocytose et carence en acide folique et en vitamine B12. Savez-vous toujours bien les distinguer ? *Formation continue. La formule Sanguine. Le Médecin du Québec,* octobre 2013;38(10):62-71 [Internet] [cité 3 mars 2021]. Disponible sur : https://pdfhall.com/macrocytose-et-carence-en-acide-folique-et-en-pdfhallcom_5a5e3f1a1723dd6c062f01c2.html
89. Carence en vitamine B9. Retour sur l'article "Vitamine B9" de Guillard JC, Aimone-Gastin I paru dans la revue du praticien d'octobre 2013. *Rev Prat Med gen.* 2015;29(951):801-2.
90. Serraj K, Federici L, Ciobanu E, Andrès E. Les carences vitaminiques : du symptôme au traitement. *Médecine Thérapeutique.* 2007;13(6):411-20.
91. Maury E, Bigé N, Alves M, Galbois A, Ait-Oufella H, Baudel JL, et al. Syndromes carenciels sévères. *Réanimation.* 2013;22(S2):417-27.

92. Wald N, Sneddon J. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet Lond Engl.* 1991;338(8760):131-7. ISSN 0099-5355.
93. Jacqueline Zittoun, Anémies macrocytaires carentielles. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. 2002. ISSN 1155-1984.
94. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Brattström L, Ueland PM. Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Intern Med.* 1999;246(5):425-54.
95. Hesecker H, Schmitt G. Effect of long-term supplementation of folate on folate status in plasma and erythrocytes. *J, Nutr Sci Vitaminol.* 1987;33:163-8. DOI: 10.3177/jnsv.33.163
96. Venn BJ, Mann JI, Williams SM, Riddell LJ, Chisholm A, Harper MJ, et al. Assessment of three levels of folic acid on serum folate and plasma homocysteine: a randomised placebo-controlled double-blind dietary intervention trial. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(8):748-54.
97. Les carences en acide folique. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. Faculté de Médecine; 2011. [Internet]. [cité le 01 décembre 2022]. Disponible sur : <https://hematocell.fr/globules-rouges-et-leur-pathologie/les-carences-en-acide-folique>
98. Moisi L, Thomas C. Rompre la solitude du sujet âgé. *Rev Prat Med gen.* 2017;31(981):384-5
99. Fondation de France. Les solitudes en France; 2014. [Internet][cité 11 janv 2022]. Disponible sur : <https://www.fondationdefrance.org/images/pdf/les-solitudes-en-france-en-2014.pdf>
100. Juneau DM. L'isolement social, un important facteur de risque de mortalité prématurée [Internet]. Observatoire de la prévention. Institut de cardiologie de Montréal; 2017 [cité 21 mars 2022]. Disponible sur : <https://observatoireprevention.org/2017/05/03/lisolement-social-important-facteur-de-risque-de-mortalite-prematuree/>
101. Auger E, Ducharme T, Villaume S, Insee. Isolement, état de santé, conditions de logement : des risques de fragilité plus élevés pour les femmes après 60 ans. *Insee Analyses Grand Est.* 2017;(36) [Internet] [cité 6 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2647692#documentation>
102. House JS. Social isolation kills, but how and why ? *Psychosom Med.* 2001;63(2):273-4. DOI : 10.1097/00006842-200103000-00011. PMID: 11292275.

103. Juneau DM. L'isolement social, essentiel à la santé mentale et physique. Institut de cardiologie de Montréal; 2015 [Internet] [cité 18 janv 2022]. Disponible sur : <https://observatoireprevention.org/category/isolement-social/>
104. Mortimore E, Haselow D, Dolan M, Hawkes WG, Langenberg P, Zimmerman S, et al. Amount of Social Contact and Hip Fracture Mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(6):1069-74.
105. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Social Isolation and Loneliness in Older Adults: Opportunities for the Health Care System. The National Academies Press; 2020:316p [Internet] [cité 21 janv 2022] Disponible sur : <https://www.nap.edu/catalog/25663/social-isolation-and-loneliness-in-older-adults-opportunities-for-the>
106. Social isolation and loneliness among older people: advocacy brief. World Health Organization. Geneva; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-003074-9
107. Hakulinen C, Pulkki-Råback L, Virtanen M, Jokela M, Kivimäki M, Elovainio M. Social isolation and loneliness as risk factors for myocardial infarction, stroke and mortality: UK Biobank cohort study of 479 054 men and women. *Heart Br Card Soc.* 2018;104(18):1536-42.
108. Manemann SM, Chamberlain AM, Roger VL, Griffin JM, Boyd CM, Cudjoe TKM, et al. Perceived Social Isolation and Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11):e008069.
109. Kuiper JS, Zuidersma M, Oude Voshaar RC, Zuidema SU, van den Heuvel ER, Stolck RP, et al. Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev.* 2015;22:39-57.
110. Drageset J. The importance of activities of daily living and social contact for loneliness: a survey among residents in nursing homes. *Scand J Caring Sci.* 2004;18(1):65-71.
111. Bondevik M, Skogstad A. The oldest old, ADL, social network, and loneliness. *West J Nurs Res.* 1998;20(3):325-43.
112. Brinkhues S, Dukers-Muijers NHTM, Hoebe CJPA, van der Kallen CJH, Dagnelie PC, Koster A, et al. Socially isolated individuals are more prone to have newly diagnosed and prevalent type 2 diabetes mellitus - the Maastricht study -. *BMC Public Health.* 2017;17:955.
113. Richard A, Rohrmann S, Vandeleur CL, Schmid M, Barth J, Eichholzer M. Loneliness is adversely associated with physical and mental health and lifestyle factors: Results from a Swiss national

- survey. PLoS One. 2017;12(7):e0181442. DOI: 10.1371/journal.pone.0181442.
114. Hanbyul Choi, Michael R Irwin, Hyong Jin Cho. Impact of social isolation on behavioral health in elderly: Systematic review. *World J Psychiatr.* 2015;5(4):432-8.
 115. Les dangers de l'isolement sur la santé. Les Petits Frères. La grande famille des personnes âgées seules. 2015. [Internet] [cité 2 févr 2022]. Disponible sur : <https://www.petitsfreres.ca/grands-amis/les-dangers-de-lisolement-sur-la-sante/>
 116. Abus de faiblesse des personnes âgées : dans quelles situations ? Portail national d'information pour les personnes âgées et leurs proches. Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie. 2008 [Internet]. [cité 2 févr 2022]. Disponible sur : <https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/preserver-son-autonomie-s-informer-et-anticiper/les-mesures-de-protection/abus-de-faiblesse-des-personnes-agees-dans-quelles-situations>
 117. Les maltraitance financières à l'égard des personnes âgées. Un fléau silencieux. Rapport de mission. Mission d'information présidée par Koskas A, Psycho-gérontologue président de la FIAPA et de la Fédération 3977 contre la maltraitance. Fait à la demande de Boistard P, secrétaire d'Etat chargée des Personnes Agées et de l'Autonomie [Internet] [cité 2 févr 2022]. Disponible sur : https://www.hcfea.fr/IMG/pdf/2018_01_29_-_Rapport_Mission_Mal_Financiere-2.pdf
 118. CESE. Serres JF. Combattre l'isolement social pour plus de cohésion et de fraternité. Avis du conseil économique, social et environnemental. 2017:186.
 119. Desport JC, Villemonteix C, Bousageon M, Guitard M, Humbert L, Ballussaud C, Varrier C, Fayemendy P, Jésus P. Évolution de l'état nutritionnel de 579 résidents de 9 établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) avant/après confinement, 2021 Publié par Elsevier Masson SAS. 2021;7308(1);e1-e2, ISSN 0985-0562, DOI: 10.1016/j.nupar.2021.01.024
 120. Snyder-Mackler N, Burger JR, et al. Social determinants of health and survival in humans and other animals. *Science.* 2020;368(6493); DOI: 10.1126/science.aax9553
 121. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep Duration and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Sleep.* 2010;33(5):585-92.
 122. Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, et al. Loneliness, social isolation and social relationships: what are we measuring? A novel framework for classifying and comparing tools. *BMJ Open*

2016;6:e010799. DOI:10.1136/bmjopen-2015- 010799

123. Lubben JE. Assessing social networks among elderly populations. *Fam Community Health*. 1988;11(3):42-52.
124. Lubben J, Gironde M. *Measuring Social Networks and Assessing their Benefits Social Networks and Social Exclusion: Sociological and Policy Perspectives*. Burlington, VT Ashgate Publishing Company. 2004.
125. Lubben J, Blozik E, Gillmann G, Iliffe S, von Renteln Kruse W, Beck JC, et al. Performance of an Abbreviated Version of the Lubben Social Network Scale Among Three European Community-Dwelling Older Adult Populations. *The Gerontologist*. 2006;46(4):503-13.
126. Tate R. Lubben Social Network Scale (LSNS). [Internet][cité 7 févr 2022]. Disponible sur : <http://movingahead.psy.unsw.edu.au/documents/research/outcome%20measures/adult/Family%20Environment/Website%20LSNS.pdf>
127. Goetz S, Stuck A, Hirschi A, Gillmann G, Dapp U et al. A new multidimensional assessment instrument in German for prevention in older persons: Comparison of the selfadministered with the interviewer-administered version. *Medecine Sociale et Preventive; Solothurn*. 2000;45(3):134-146. DOI:10.1007/BF01299284
128. Hughes TF, Fang F, Jacobsen EP, Snitz BE, Ganguli M. Social isolation, loneliness, and cognitive impairment in late life: The MYHAT study. *Alzheimers Dement*. 2020;16(S10):e047706. <https://doi.org/10.1002/alz.047706>
129. Lara E, Martín-María N, De la Torre-Luque A, Koyanagi A, Vancampfort D, Izquierdo A, et al. Does loneliness contribute to mild cognitive impairment and dementia? A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Ageing Res Rev*. 2019;52:7-16.
130. Dauriac MC. L'isolement social de la personne âgée démente. *Soins Gériatrie*. 2012;17(94):22.
131. Registre de dialyse péritonéale de langue française. Calculateur : Index de comorbidité de Charlson. [Internet] [cité 8 févr 2022]. Disponible sur : <https://www.rdplf.org/calculateurs/pages/charlson/charlson.html>
132. Assantachai P, Lekhakula S. Epidemiological survey of vitamin deficiencies in older Thai adults: implications for national policy planning. *Public Health Nutr*. 2007;10(1):65-70.

133. Insee. Tableaux de l'économie française. Édition 2020. Insee références; 2020. [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291>
134. Fondation de France. Berhuet S, Mansencal LB, Étienne L, Guisse N, Hoibian S. 10 ans d'observation de l'isolement relationnel : un phénomène en forte progression. Les solitudes en France. 2020:186p
135. Nguyen AW, Chatters LM, Taylor RJ, Mouzon DM. Social Support from Family and Friends and Subjective Well-Being of Older African Americans. *J Happiness Stud.* 2016;17(3):959-79.
136. Romero-Ortuno R, Casey AM, Cunningham CU, Squires S, Prendergast D, Kenny RA, et al. Psychosocial and functional correlates of nutrition among community-dwelling older adults in Ireland. *J Nutr Health Aging.* 2011;15(7):527-31.
137. Sorbye LW, Schroll M, Finne Soveri H, Jonsson PV, Topinkova E, Ljunggren G, et al. Unintended weight loss in the elderly living at home: the aged in Home Care Project (AdHOC). *J Nutr Health Aging.* 2008;12(1):10-6.
138. Conklin AI, Forouhi NG, Surtees P, Khaw KT, Wareham NJ, Monsivais P. Social relationships and healthful dietary behaviour: Evidence from over-50s in the EPIC cohort, UK. *Soc Sci Med.* 2014;100(100):167-75.
139. Boulos C, Salameh P, Barberger-Gateau P. Social isolation and risk for malnutrition among older people: Social isolation and malnutrition. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(2):286-94.
140. Nieminen T, Prättälä R, Martelin T, Härkänen T, Hyyppä MT, Alanen E, et al. Social capital, health behaviours and health: a population-based associational study. *BMC Public Health.* 2013;13(1):613.
141. Petits Frères Des Pauvres. Non à l'isolement de nos aînés, Rapport Annuel; 2019.
142. Lindenbaum J, Rosenberg I, Wilson PWF, Stabler S, Allen R. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population¹³. *Am J Clin Nutr.* 1994;60:2-11.
143. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M, Harris T, Stephenson D. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect Psychol Sci J Assoc Psychol Sci.* 2015;10(2):227-37.
144. Freedman A, Nicolle J. Isolement social et solitude : les nouveaux géants gériatriques. *Can Fam*

- Physician. 2020;66(3):e78-85. French. PMID: 32165477; PMCID: PMC8302349.
145. Hughes ME, Waite LJ, Hawkey LC, Cacioppo JT. A Short Scale for Measuring Loneliness in Large Surveys: Results From Two Population-Based Studies. *Res Aging*. 2004;26(6):655-72.
 146. Russell DW. UCLA Loneliness Scale (Version 3): reliability, validity, and factor structure. *J Pers Assess*. 1996;66(1):20-40.
 147. Baktavatsalou R, Chaussy C, Sui-seng S, Insee. Trois fois plus de seniors en perte d'autonomie en 2050. Projections de personnes âgées en perte d'autonomie à la Réunion. Insee analyses Réunion. 2020;(45) [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4643075>
 148. Pitkala KH, Routasalo P, Kautiainen H, Tilvis RS. Effects of psychosocial group rehabilitation on health, use of health care services, and mortality of older persons suffering from loneliness: a randomized, controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(7):792-800.
 149. Albrecht K, Oppikofer S. Das Projekt "more...". Wohlbefinden und soziale Kompetenz durch Freiwilligentätigkeit. Universität Zürich. Zentrum für Gerontologie. 2004;(1). ISSN 1660-7651. [Internet] [cité 19 août 2022]. Disponible sur : https://www.zfg.uzh.ch/publikat/zfg/schriften/more_probe.pdf
 150. Brendler J, Hurard C, Silvestre É (Insee), Dardaillon B (Direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement). La vulnérabilité énergétique touche un ménage normand sur six. *Insee Analyses Normandie*. octobre 2019;(67). [Internet][cité 20 août 2022]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4222207#tableau-figure2>
 151. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA®-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 2009;13:782-8.
 152. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). *J. Geront*. 2001;56:366-377.
 153. Vellas B, Villars H, Abellan G et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. *J Nutr Health Aging*. 2006;10:456-65.
 154. Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us?

- J Nutr Health Aging. 2006;10:466-87.
155. De Decker L. L'indice de co-morbidité de Charlson. *Ann Gerontol.* 2009;2(3):159-60.
 156. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc.* 1983;31(12):721-7.
 157. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist.* 1969;9(3):179-86.
 158. UCLA loneliness scale. Self Report Measures for Love and Compassion Research: Loneliness and Interpersonal Problems. Fetzer Institute [Internet][cité 18 août 2022] Disponible sur : https://fetzer.org/sites/default/files/images/stories/pdf/selfmeasures/Self_Measures_for_Loneliness_and_Interpersonal_Problems_UCLA_LONELINESS.pdf

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine
maïeutique et sciences de la santé
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : RIT GUEZALA Prénom : Paul

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir pris connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

À Dupinghem, le 13 avril de 23

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.