

L'anémie du sujet âgé : un challenge pour le clinicien...

33

Pr Emmanuel Andrès, service de Médecine interne, Diabète et Maladies métaboliques, Clinique médicale B, Hôpital Civil, CHRU Strasbourg (67).

Conflits d'intérêt: Le Pr E. Andrès est membre de la Commission Nationale de Pharmacovigilance. Les données développées ici n'engagent que son avis personnel. Il est responsable du Centre de Compétences des Cytopénies Auto-Immunes de l'Adulte au CHRU de Strasbourg. Il anime un groupe de travail sur les carences en vitamine B12 au CHRU de Strasbourg (CARE B12) et est membre du GRAMI: Groupe de recherche sur les anémies en médecine interne. Il est expert consultant auprès de plusieurs laboratoires impliqués en Hématologie (AMGEN, ROCHE, CHUGAI, GSK, VIFOR, FERRING, SCHERING, GENZYME, ACTELION) et a participé à de nombreuses études internationales ou nationales sponsorisées par ces laboratoires ou travaux académiques.

Cas clinique

Une femme de 84 ans est adressée aux urgences par son médecin pour une confusion. À l'anamnèse, on note une asthénie évoluant depuis plusieurs semaines et des difficultés à monter ses escaliers. Le matin de son admission, elle présentait des propos peu cohérents. Elle aurait présenté des selles noirâtres ces derniers jours. Elle a comme principaux antécédents : une HTA, une cardiopathie ischémique stable stentée, une ACFA, et un ancien d'ulcère à l'estomac. Elle prend comme médicaments : un bêtabloquant, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un diurétique de l'anse, de l'aspirine à petites doses (80 mg/j), un **antivitamine K** et une statine. L'examen clinique montre une tension artérielle basse, à 90 mmHg de systolique, un pouls irrégulier à 66 min, un **sub-ictère conjonctival**, une langue rouge et dépapillée, un pli cutané, de discrets troubles de la sensibilité aux membres inférieurs (pallesthésie et kinesthésie) et un signe de Babinski bilatéral. Il n'y a pas de trace de sang au TR.

A l'hémogramme, on note : une **hémoglobine à 6,5 g/dl**, un **volume globulaire moyen à 107 fl**, des globules blancs à $6 \times 10^9/L$, des plaquettes à $220 \times 10^9/L$, des **réticulocytes à $90 \times 10^3/mm^3$** . Il existe une **insuffisance rénale** avec une clairance de la créatine à 40 ml/min, une élévation des **LDH à 5 fois la normale** et de la **bilirubine libre à 1,5 fois la normale** ; le reste est sans particularité. L'INR est à 2,5.

L'ECG montre une ACFA et des séquelles d'infarctus inférieur. Au **scanner cérébral**, il est observé des signes d'accident vasculaire ischémique anciens et une certaine atrophie en rapport avec l'âge de la patiente.



MAY / BSIP



Quel est votre diagnostic ?

Il s'agit d'une anémie multifactorielle par :

- carence en vitamine B12 dans le cadre d'une maladie de Biermer
- carence en fer dans le cadre d'un saignement chronique d'origine gastrique favorisé par l'aspirine et les anticoagulants
- insuffisance rénale.

La confusion initiale, la présence des signes neurologiques (troubles de la sensibilité, signes de Babinski) en rapport avec la carence en vitamine B12 ont fait errer le diagnostic initial, tout comme le caractère hémolytique (sub-ictère, macrocytose, élévation des LDH et de la bilirubine libre).

Commentaires

L'anémie est fréquente chez le sujet âgé, et elle est source importante de co-morbidité et de surmortalité. Le tableau clinique est souvent trompeur car atypique. Les étiologies sont multiples, dominées par les maladies chroniques (souvent associées à l'insuffisance rénale et à l'inflammation), les myélodysplasies et les causes digestives, habituellement à l'origine des carences en fer, en acide folique et/ou en vitamine B12.

Quel seuil d'exploration pour l'anémie du sujet âgé ?

L'OMS définit l'anémie par la présence d'un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl chez la femme et à 13 g/dl chez l'homme. Néanmoins, le taux d'hémoglobine à partir duquel un bilan étiologique approfondi doit être mené chez les personnes âgées est loin d'être aussi bien défini.

Dans le contexte des co-morbidités et des modifications physiologiques liées à l'âge, le pourcentage de baisse du taux d'hémoglobine est un critère intéressant. Ainsi, il a été montré qu'une baisse de plus de 20 % par rapport à la valeur normale d'hémoglobine s'associait à une valeur prédictive positive de 100 % de trouver un diagnostic étiologique spécifique à l'anémie.

En pratique, il est admis qu'un taux inférieur à 10 g/dl doit être considéré comme une anomalie à part entière nécessitant un bilan étiologique complet et une prise en charge thérapeutique.

Les particularités cliniques de l'anémie du sujet âgé...

Les co-morbidités constantes, le caractère multifactoriel de l'anémie du sujet âgé sont à l'origine de tableaux cliniques, voire parfois biologiques, atypiques.

Près de la moitié des anémies du sujet âgé ont en effet au moins 2 causes principales, souvent intriquées.

La symptomatologie propre des maladies ou désordres responsables d'anémies (ulcères gastriques, maladie de Biermer, diverticulose, cancers digestifs...) rajoutée à la confusion ou à l'atypie des tableaux cliniques et/ou biologiques. L'installation insidieuse impose une vigilance accrue.

L'anémie peut se manifester uniquement par une fatigabilité inexplicable, par des signes de retentissement viscéral à type de troubles cognitifs (confusion, ralentissement idéomoteur...), de syndrome de glissement ou dépressif, ou encore par des poussées d'insuffisance cardiaque voire d'angor (pouvant être masquées par les médicaments cardiaques) ou respiratoire.

La tolérance clinique de l'anémie est moins bonne chez le sujet âgé. Il n'y a pas de proportionnalité entre la profondeur de l'anémie et la sévérité du tableau clinique. L'urgence clinique doit donc être jugée non pas sur la seule valeur de l'hémoglobine mais aussi et surtout sur la tolérance clinique.

L'anamnèse et l'examen clinique du sujet âgé doivent être orientés à la recherche d'étiologies spécifiques, notamment carencielles. La prise de médicaments gastro-toxiques, d'antiagrégants ou anticoagulants, un saignement extériorisé, des troubles trophiques (ongles cassants...), un prurit ou des anomalies morphologiques et/ou fonctionnelles œsophagiennes (syndrome de Plummer Vincent) doivent faire évoquer une carence martiale. La recherche d'une glossite ou d'anomalies neuropsychiques, de signes neurologiques périphériques (polynévrite, abolition des ROT...) est importante dans le cadre d'un déficit en vitamine B12 ou en acide folique.

Les causes de l'anémie du sujet âgé...

En condition basale, chez le sujet âgé, l'hématopoïèse est préservée mais il existe une **diminution de la réactivité médullaire qui explique l'absence fréquente de réticulocytose** significative (en rapport avec le taux d'hémoglobine) et l'apparition et/ou l'aggravation de l'anémie dans des contextes de co-morbidité ou de stress.



Comme nous l'avons vu plus haut, les étiologies de l'anémie sont en général multiples chez le sujet âgé. Les anémies d'origine digestive et/ou carentielles en représentent, avec les maladies chroniques à type d'insuffisance rénale et d'inflammation chronique, les deux principaux cadres, comme l'illustre la figure 1. Dans une grande étude du Third National Health And Nutrition Examination Survey, 34 % des patients ont un déficit en fer et/ou en vitamine B12 ou en acide folique, 12 % ont une insuffisance rénale chronique, 20 % une maladie chronique et 34 % une étiologie indéterminée (malgré un bilan complet).

Il est intéressant de distinguer le groupe des anémies carentielles ou nutritionnelles, qui sont par définition liées à une carence en un élément nutritif et donc potentiellement curables. Parmi elles, la carence en fer tient une place prépondérante de par sa fréquence.

• Les anémies ferriprives

C'est la deuxième cause d'anémie chez le sujet âgé et la principale cause des anémies d'origine digestive. Elle est d'origine hémorragique et le plus souvent chronique. Le saignement peut être d'origine tumorale, vasculaire, ulcéreuse ou inflammatoire ; il est souvent asymptomatique et occulte.

Tous les segments du tube digestif peuvent être le siège de saignement, comme l'illustre le tableau I. Dans 40 à 60 % des cas, l'origine est haute et dans 15 à 30 %, elle est colique. La présence de deux pathologies associées, haute et basse, est une situation fréquente et souligne

Tab. I: Profil étiologique chez 90 patients âgés de plus de 65 ans avec saignement digestif chronique hospitalisés dans un Service de Médecine Interne au CHRU de Strasbourg (données personnelles)

Étiologie	Prévalence (%)
Œsophagite et syndrome de Mallory Weiss	4,4
Gastrite – Maladie ulcéreuse	30
Varices œsophagiennes	9
Angiodysplasie	2,25
Diverticulose colique	4,5
Polypose colique	5,5
Cancer colo-rectal	5,5
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	2,25
Cause indéterminée	36,6

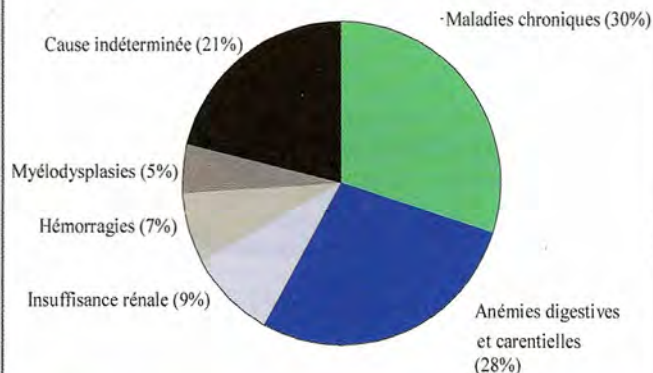


Fig. 1: Profil étiologique de l'anémie chez 300 patients âgés de plus de 65 ans hospitalisés dans un Service de Médecine Interne au CHRU de Strasbourg (données personnelles)

l'intérêt de faire une exploration endoscopique gastro-duodénale couplée à une colonoscopie devant toute anémie ferriprive, après avoir évalué le rapport bénéfice/risque de telles explorations chez le sujet âgé. L'apport de la vidéocapsule dans l'exploration d'une anémie ferriprive chez le sujet âgé semble prometteur.

Un saignement chronique peut aussi être extra-digestif. Les sites les plus fréquents sont les appareils génito-urinaire ou respiratoire qui doivent être explorés de manière systématique, notamment chez les patients sous anticoagulants.

La mal digestion et la malabsorption peuvent également être responsables d'anémie ferriprive sans saignement extériorisé. La gastrite à *Helicobacter pylori* et la gastrite atrophique en sont les deux principales causes. La maladie cœliaque n'est pas exceptionnelle chez le sujet âgé. Une dénutrition ou un régime mal équilibré sont d'autres causes à considérer. Une surconsommation de thé ou de café, qui peut altérer l'absorption du fer, est à envisager dans certaines ethnies.

• Les anémies par carence en acide folique et en vitamine B12

L'absorption des folates (vitamine B9) se fait principalement au niveau duodéno-jejunal, ce qui explique certaines carences au cours des malabsorptions digestives ou après une résection chirurgicale. En pratique, chez le sujet âgé, la principale cause d'anémie par déficit en folates est l'insuffisance d'apport alimentaire. Il convient de garder à l'esprit que certains médicaments comme le méthotrexate, le cotrimoxazole, la sulfasalazine et certains anti-épileptiques (phénobarbital...) peuvent entraîner un déficit en folates.

Tab. II: Critères diagnostiques du syndrome de maldigestion de vitamines B12 alimentaire

Critères diagnostiques du syndrome de maldigestion de vitamine B12 alimentaire

Critères nécessaires au diagnostic:
Concentration sérique de vitamine B12 < 200 pg/ml ou < 150 pmol/l
Test de Schilling standard (avec de la cyanocobalamine libre marquée au cobalt 58) normal ou test de Schilling «modifié» (utilisant de la vitamine B12 radioactive liée à des protéines alimentaires) anormal (a)
Apport nutritionnel en vitamine B12 > 2 mg/l

Existence d'un facteur prédisposant à la carence en vitamine B12:
Gastrite atrophique (b), infection chronique à *Helicobacter pylori*, gastrectomie, by-pass gastrique, Insuffisance pancréatique exocrine (éthylisme...), Prise d'anti-acides (anti-histaminiques 2, inhibiteurs de la pompe à protons) ou de biguanides (metformine), Pullulation microbienne, SIDA, Syndrome de Sjögren, sclérodémie, « Idiopathique », lié à l'âge, ou déficit congénital homozygote en haptocorrine.

(a) Tests n'étant plus disponibles en pratique par défaut de commercialisation.
 (b) Facteur associé dans environ 40 % des cas.

Anciennement dominée par l'anémie de Biermer, l'anémie par carence en vitamine B12 (cobalamine) est le plus souvent, chez le sujet âgé, en rapport avec un syndrome de maldigestion. Les critères définissant ce syndrome sont présentés dans le tableau II.

Il s'agit d'un désordre lié à une incapacité gastrique à assurer la dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses et/ou de l'alimentation. Or, cette dissociation est indispensable pour permettre la liaison de la vitamine B12 au facteur intrinsèque et, dans un second temps, l'absorption au niveau de l'iléon terminal.

Toutes les pathologies gastriques, surtout antrales, s'accompagnant d'hypochlorhydrie peuvent être à l'origine de maldigestion, notamment la gastrite atrophique, présente chez environ 40 % des patients de plus de 80 ans. Le syndrome de maldigestion est favorisé par la présence d'*H. pylori* mais aussi par toute pullulation microbienne intestinale. Le diagnostic positif d'une non-dissociation est affirmé lorsque l'apport alimentaire est jugé inadéquat et que les anticorps anti-facteur intrinsèque et la gastroscopie sont dans les normes. En pratique, la non-dissociation est un diagnostic d'exclusion.

Les autres étiologies sont représentées par les défauts d'apport exogène, les malabsorptions, les résections digestives étendues, l'insuffisance pancréatique, certaines prises médicamenteuses comme les anti-acides, les anti-secrétoires et les biguanides ainsi que la surconsommation d'alcool. Une gastroscopie avec biopsies multiples permet d'assurer ou de documenter le diagnostic de gastrite atrophique (liée ou non à *H. pylori*) ou de maladie de Biermer.

Quel bilan d'orientation devant une anémie du sujet âgé ?

Le diagnostic de certitude d'une anémie est biologique. Comme pour tout individu, le diagnostic étiologique repose sur les données de la numération sanguine. En effet, selon le volume globulaire moyen (VGM) on distinguera les anémies microcytaires, normocytaires et macrocytaires (fig. 2). Toutefois, chez le sujet âgé, étant donné le caractère multifactoriel de l'anémie, la situation est plus complexe et un bilan systématique complet peut être utile, comme l'illustrent plusieurs travaux récents de notre équipe.

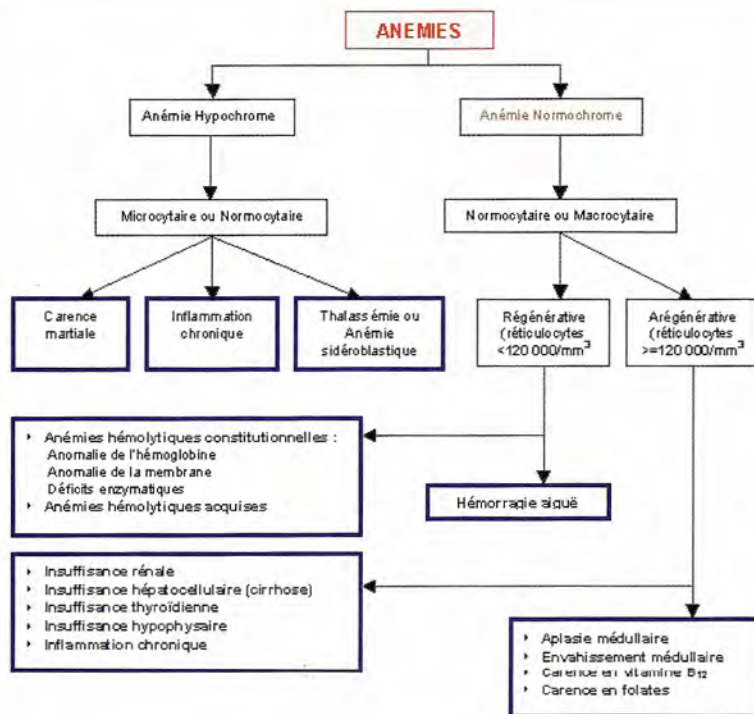


Fig. 2: Classification étiologique des anémies en fonction des données de l'hémogramme

Tab. III: Éléments du bilan étiologique d'une anémie du sujet âgé

	Examens de 1 ^{re} intention	Conduite à tenir en fonction de l'orientation initiale et des données issues du bilan systématique
Maladies chroniques (inflammatoires, infectieuses, néoplasiques...)	CRP, fibrinogène, Créatinine, clairance de la créatinine MDRD, Ferritine, pourcentage de saturation de la sidérophiline (transferrine), Folate, vitamine B12, Frottis sanguin, réticulocytes.	Recherche de l'étiologie
Insuffisance rénale		Avis néphrologique
Carence en fer		Gastro- et colonoscopie, vidéocapsule, Ac anti-endomysium (anti-transglutaminase), enquête nutritionnelle
Carence en vitamines B9 et B12		Homocystéine, AC anti-facteur intrinsèque, gastroscopie avec biopsies, enquête nutritionnelle
Myélodysplasie		Avis hématologique avec réalisation d'un myélogramme et d'un caryotype

Le tableau III reprend les données du bilan que nous préconisons d'emblée chez tout sujet âgé présentant une anémie et cela, en étant un peu provoquant, quels que soient les éléments d'orientation, anamnestiques et cliniques, et les données issues de l'analyse de l'hémogramme.

Les principes du traitement de l'anémie du sujet âgé...

La prise en charge de l'anémie chez le sujet âgé passe obligatoirement et prioritairement par l'évaluation du degré d'urgence et du risque vital. La prise en charge est avant tout symptomatique: elle consiste à transfuser des culots globulaires avec un rythme adapté à chaque patient, en fonction de leur tolérance de l'anémie, elle-même fonction des pathologies associées.

La supplémentation en fer s'impose dans les anémies ferriprives. La posologie recommandée est de 300 mg de sulfate ferreux par jour. Un apport parentéral peut s'avérer nécessaire dans les syndromes de malabsorption sévères ou quand la réponse à la voie orale est incomplète. La durée

du traitement est habituellement de 3 à 6 mois mais doit être prolongée tant que la cause n'a pas été traitée.

La supplémentation en vitamine B12 peut être faite aussi bien par voie orale que par voie parentérale. La dose préconisée *per os* est de 1000 à 2000 µg/jour comme dose d'attaque, suivie d'un relais à la posologie de 125 à 1000 µg/jour. Quand la vitamine B12 est administrée par voie intra-musculaire, la dose d'attaque est de 1000 µg/jour et celle d'entretien de 1000 µg/mois. La durée de la supplémentation dépend de l'étiologie. Elle est à vie dans la maladie de Biermer. La prescription d'une dose d'acide folique de 1 à 5 mg/jour pendant une durée de 3 à 6 mois est généralement suffisante. Chez la personne âgée, une supplémentation préventive est parfois nécessaire.

En présence d'une myélodysplasie, les traitements diffèrent selon qu'il s'agit de bas grade ou de haut grade. Dans les myélodysplasie de bas grade, des essais thérapeutiques sont en cours chez le sujet âgé pour évaluer l'efficacité de différentes érythropoïétines, associées ou non à des facteurs de croissances des neutrophiles (*G-CSF*). Des molécules comme le lénalidomide ont montré leur efficacité dans les syndromes 5q-, tout comme l'azacytidine ou les agents hypométhylants (décibabine) dans les myélodysplasie de haut grade. ➔

Références bibliographiques

- Andrès E, Serraj K. Anémies macrocytaires carenciales de l'adulte et du sujet âgé. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-001-A-10, 2011.
- Andrès E, Serraj K, Federici L, Schlienger JL. Carences et excès en vitamine. In: Rousset H, Vital Durand D, Dupond JL, Pavic M. *Diagnostiques difficiles en Médecine Interne*. Paris: Eds Maloine; 2008, pp 951-965.

- Terrier B, Resche-Rigon M, Andrès E, Bonnet F, Hachulla E, Marie I, Rosenthal E, Cacoub P; on behalf of the Groupe de Recherche sur les Anémies en Médecine Interne (GRAMI) Prevalence, characteristics and prognostic significance of anemia in daily practice: results from a French nationwide cross-sectional and prospective longitudinal study. *QJM* 2011.
- Petrosyan I, Blaison G, Andrès E, Federici L. Anemia in the elderly: etiologic profile in a prospective cohort of 95 hospitalized patients. *Eur J Intern Med* 2012.