

ANEMIE DU SUJET AGE

Eric PAUTAS

**Hôpital Charles Foix (AP - HP)
Ivry-sur-Seine**



Epidémiologie

- L'anémie est fréquente chez le sujet âgé : prévalence

15% chez les hommes > 65 ans

10% chez les femmes > 65 ans

> 20% chez les plus de 85 ans

*Guralnik JM, et al. Blood 2004
Beghé C, et al. Am J Med 2004*

25 à 40% en institution

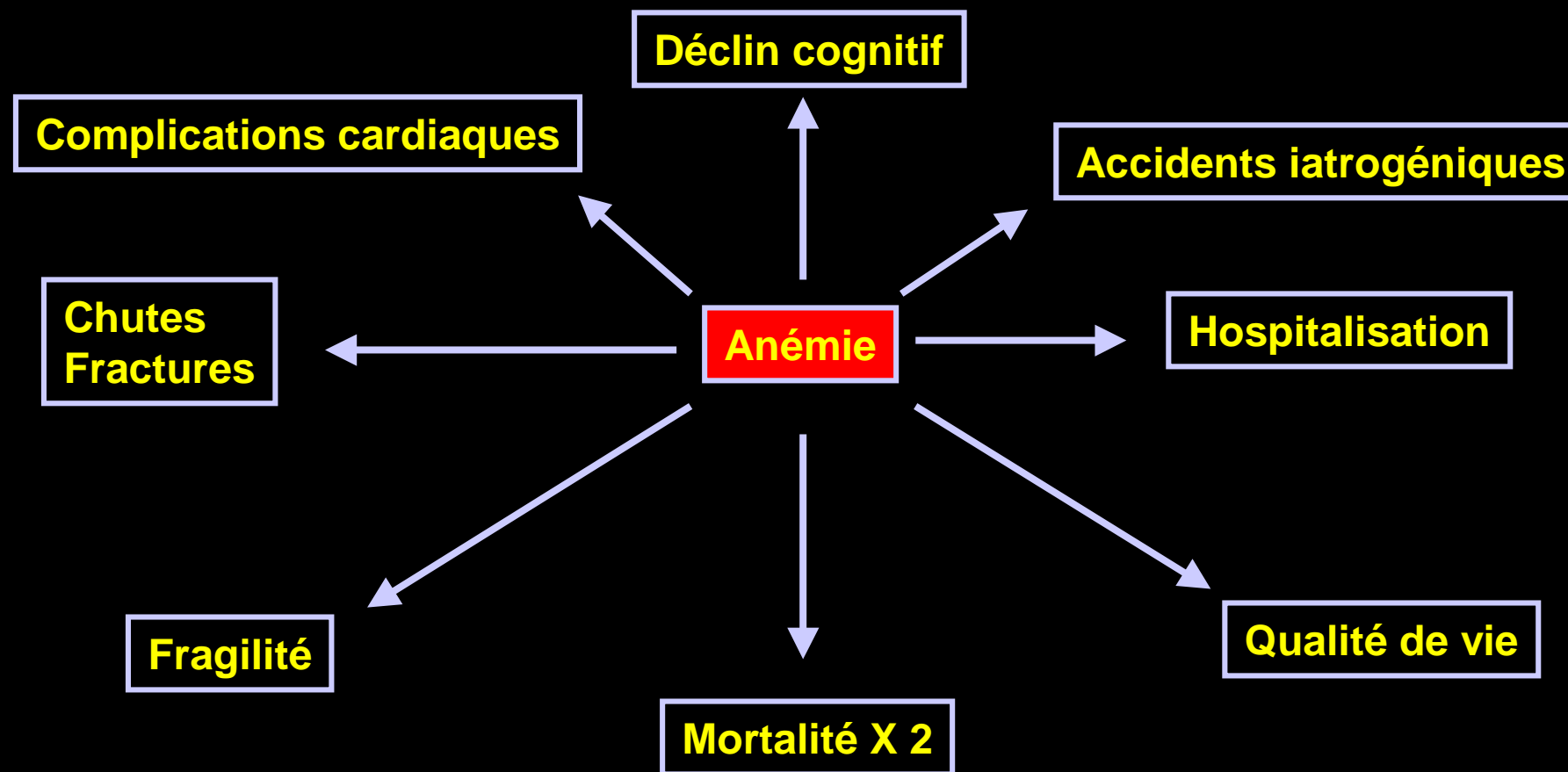
- Facteurs de risque

institutionnalisation

faible niveau socio-économique

comorbidités

Morbi-mortalité élevée de l'anémie



Définitions

L'anémie « sénile » n'existe pas

**Hématopoïèse (et érythropoïèse) basale peut être < normale
mais surtout adaptabilité moindre au stress**

Diminution réponse EPO (rôle vieillissement rénal ?)

Diminution sensibilité à l'EPO des précurseurs médullaires

Pour l'homme, diminution hormones stimulant érythropoïèse

Lipschitz DA, *et al. Blood* 1984
Marley S, *et al. Br J Haematol* 1999
Lipschitz DA. *Hematology* 1999

Définitions – Taux d'Hb ?

- **Définition OMS reste valable en terme de risque de mortalité**
- **Mais certains utilisent bornes plus hautes car retentissement spécifiques chez patients très âgés**

Endres HG, et al. *Curr Med Res Opin* 2009
Chaves PHM, et al. *J Am Geriatr Soc* 2004

- **D'autres utilisent Hb < 12 g/dl pour les 2 sexes**
car relation sexe / Hb pas évidente dans cohortes anémiques âgés
car sinon bilan étiologique le plus souvent négatif

Beghé C, et al. *Am J Med* 2004
Lipschitz DA. *Hematology* 1999

Diagnostic étiologique

- Mécanismes physiopathologiques identiques / jeune

=> enquête étiologique (arbres diagnostiques)

- Quelques particularités

signes cliniques

anémies multifactorielles

carences fréquentes

myélodysplasies

anémie sans cause retrouvée

1^{ère} étape : urgente ou pas ?

1) Retentissement clinique => TOLÉRANCE ?

Classique « syndrome anémique » au second plan

Importance des co-morbidités sous-jacentes

=> NFS pour de très nombreuses situations aiguës chez le sujet âgé

2) Élément biologique alarmant

Réticulocytes en connaissant limites

Retentissement

ou

Régénération

=> Anémie aiguë jusqu'à preuve du contraire

Urgence potentielle = anémie aiguë

Saignement aigu

Digestif

- TR obligatoire

Hématomes

- visible
- rétropéritonéal

Hospit. «facile»

Transfusion «facile»

Hémolyse

Haptoglobine
EFFONDREE

Coombs + : AHAI

- hémopathie lymphoïde : LLC, LNH
- médicaments : *antibiotiques...*
- agglutinines froides, mal. auto-immune
- infection mycoplasme

Coombs - :

- CIVD
- MAT
- Destruction GR
- Anomalies corpusculaires
- Infections : palu, septicémie clostridium

Arégénérative microcytaire - VGM < 80 μ^3

Bilan martial

fer sérique
coefficient de saturation (CS)
 \pm ferritinémie

Protéines de l'inflammation

CRP, fibrinémie, α_2 globuline

Fer \downarrow CS $\downarrow\downarrow$

**Fer \downarrow
CT nle ou \downarrow
syd infl.**

Fer nl ou \uparrow

contexte
clinique
électro ϕ Hb

contexte
clinique
Pbémie - urie

**Anémie par
carence martiale**

*Ferritinémie basse
si anémie ferriprive pure*

**Anémie
inflammatoire**

*Ferritinémie
normale ou élevée*

thalassémies
 β thal mineure
trait α thal

*anémie modérée
très microcytaire
ou microcytose isolée*

saturnisme

Anémie ferriprive

Hémorragie chronique : digestive +++

Intérêt de double endoscopie couplée

Magnier G, et al. Rev Geriatr 1998

Annibale B, et al. Am J Med 2001

Origine gynécologique possible même chez la femme âgée

Carences d'apport : (diagnostic retenu en éliminant saignement)

dysabsorption : atrophie muqueuse digestive

grandes carences alimentaires

Thérapeutique

au moins 3 mois

vérification bilan ferrique, NFS

Association carence fer / inflammation

Interprétation de la ferritinémie

< 50 µg/l	carence martiale très probable
> 150 µg/l	carence martiale peu probable
entre les deux	??

Interpréter le CST

si < 10% : ferriprive probable

Marqueurs réticulocytaires

Récepteur soluble de la transferrine ↗ quand carence fer

Rimon E, et al. Arch Intern Med 2002

Souvent empirique

ferritine / CRP ; suivi évolutif

Arégénérative – Macrocytaire VGM > 105 μ^3

**Dosages sériques
vitamine B12 et folates**

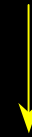


**Carence
vitamine B12
et / ou folates**

si non



Myélogramme



- **Syndrome myélodysplasique**
- Infiltration médullaire
 - hémopathie maligne
 - métastase
- Hypoplasie médullaire

Carence vitamine B12

**Apport alimentaire
unique**

3 à 30 mg/j

(besoins 2 à 20 mg/j)

Vit B12 + protéines

Secrétion
chlorhydro-peptique

protéines

Estomac

**Vit B12
+ protéine R (cobophilline)**

FI

Enzymes pancréatiques

Jejunum

Vit B12 + FI

Iléon distal

Récepteur spécifique

FI

Carence vitamine B12

Étiologies particulières au sujet âgé

- * **Non-dissociation de la protéine porteuse :**

gastrite atrophique, insuffisance pancréatique exocrine

- * Biermer

- * Malabsorption - Gastrectomie - Pullulation microbienne

- * Carence d'apports alimentaires

Ac anti-FI anti-estomac
=> gastroscopie systématique ?
Schilling, gastrinémie = non

Carence vitamine B12

Traitement

souvent à vie

recharge 10 mg *per os* une fois puis 1 mg *po* / 3 mois

penser aux carences associées

Carence en folates

Apport alimentaire unique

Variable

Absorption

Jejunum

Réserves tissulaires

10 mg = 100 jours

Folates (biodisponibilité)

Besoins 100 µg/j

Besoins accrus

Hémolyse

Régénération

Tumeurs ...

 **folates sériques = marqueur nutritionnel**

=> folates intra-érythrocytaires

Anémies normo-macrocytaires VGM 80-105 μ^3

Protéines de l'inflammation \uparrow
CRP, fibrinémie, α_2 globuline

Bilan martial
Vitamine B12 et folates

Clairance de la créatinine < 30 mL/mn
TSH

si non

Myélogramme

- **Syndrome myélodysplasique**
- Infiltration médullaire
 - hémopathie maligne
 - métastase
- Hypoplasie médullaire

Anémie de l'insuffisance rénale chronique

Adamson JW. Semin Hematol 2008

Classiquement pour ClCréat < 30 mL/min

mais peut se voir pour clairance < 50 ml/mn

relativiser au chiffre d'Hb

Rarement cause isolée ; souvent participant à l'anémie

Sensible au traitement par EPO

Aranesp 0,45 µg/kg x 1/semaine

Nécessité de surveillance Hb pour adapter la posologie +++

Objectif Hb 11-12 g/dl

Maintenir réserves en fer (ferritine > 100 µg/l)

Anémie des endocrinopathies

- **Hypothyroïdie : 40% patients sont anémiques**
anémie macro ou normocytaire
- **Insuffisance androgénique : baisse quasi constante**
Hb 1 g/dl lors des tts anti androgènes cancer prostate
- **Insuffisance ante-hypophysaire**

Syndromes myélodysplasiques (SMD)

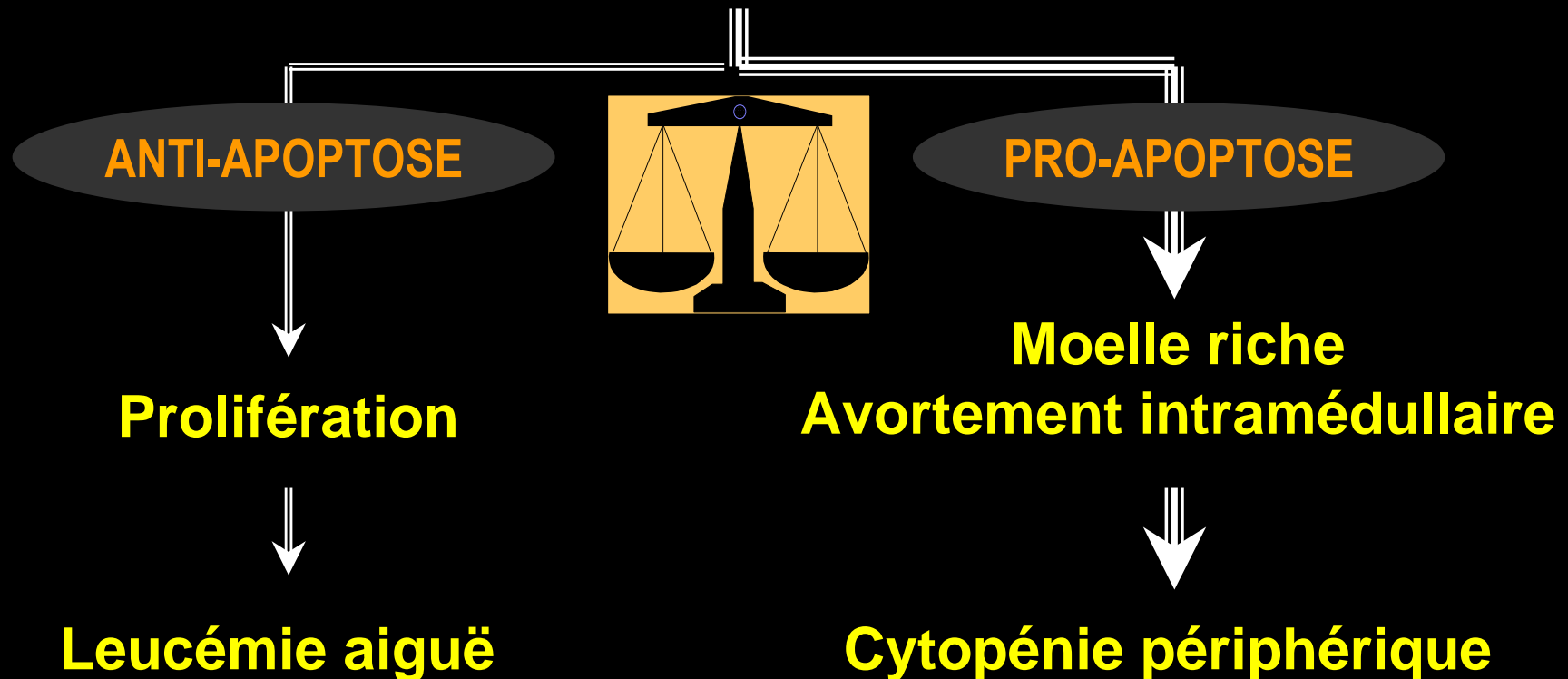
- **SMD = Dysplasies hématopoïétiques acquises**
≈ **Anémies réfractaires**
- **Groupe de syndromes ayant en commun :**
 - une ou plusieurs cytopénie(s) périphériques
 - dysplasie des cellules périphériques et/ou médullaires
 - tendance à la transformation en LAM
- **Hémopathies clonales :**
expansion d'une C. souche totipotente monoclonale

Physiopathologie SMD

Affection clonale des cellules souches



Trouble de maturation des précurseurs myéloïdes



Classification OMS des SMD

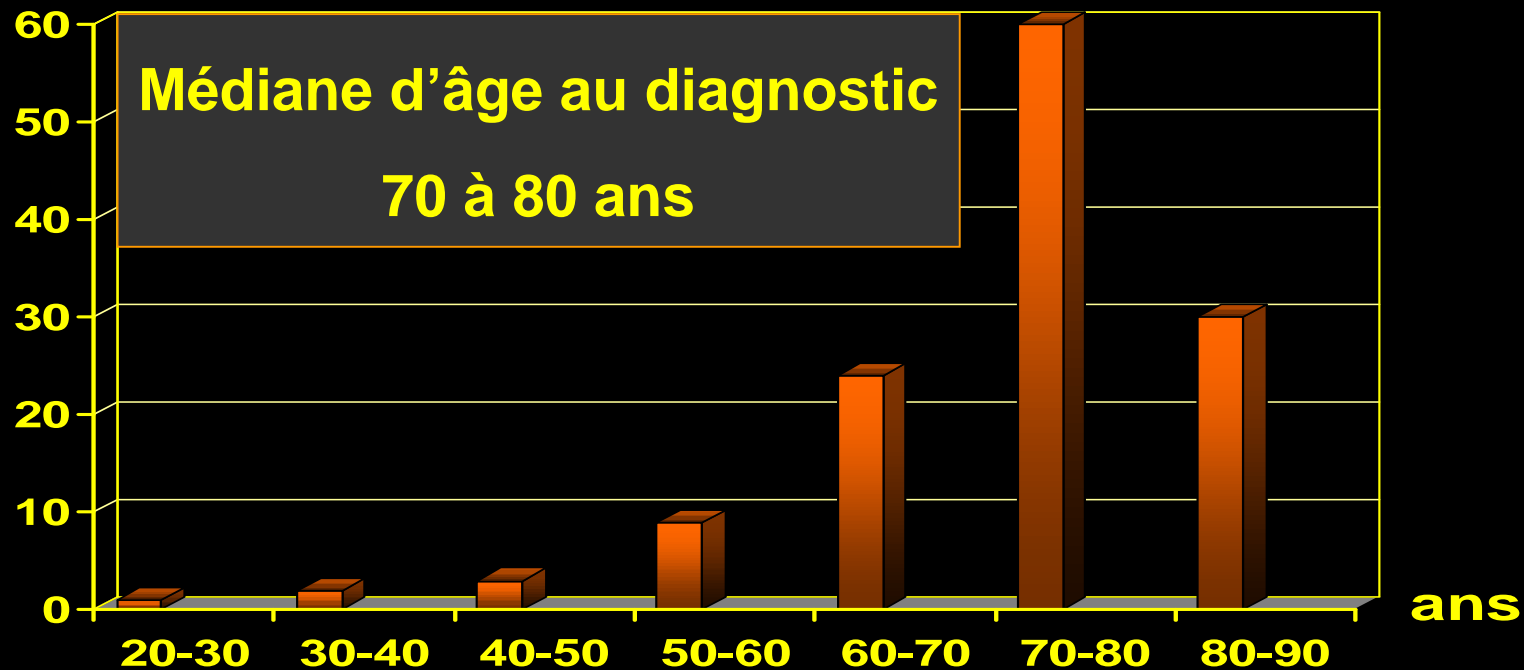
	Sang		Moelle	
	Blastes (%)	Monocytes (/mm ³)		Sidéroblastes en couronne* (%)
AR	< 1	rare	Blastes < 5% Dysérythropoïèse exclusive	< 15
CR	< 1	rare	Blastes < 5% Dysmyélopoïèse au moins 2 lignées	variable
AREB - 1 et 2	< 5	rare	Blastes 5-10% ou 10-20%	variable
ARS	< 5	rare	Blastes < 5%	≥ 15
Syndrome 5q-	< 5	Thrombocytose	Dysmégacaryopoïèse Délétion isolée du 5q	< 15
Inclassable			< 20% Moelle pauvre hypoplasie ou fibrose	

* coloration de Perls

Blastes médullaires > 20% définissent la leucémie aiguë

Epidémiologie SMD

Incidence selon l'âge (pour 100 000 hbts)



Prévalence > 60 ans = 1 / 500

SMD impliqué dans 15-20 % des anémies des SA hospitalisés

Etiologies SMD

- Primitives = 90 %

- Secondaires : en augmentation récente

- chimiothérapies alkylants, inhibiteurs topoisomérase II
délai m. = 4 à 5 ans

- radiothérapie

- toxiques professionnels benzène, agricoles...
délai m. = 6m à 6 ans
durée expo : 1 à 15 ans

Démarche diagnostique

- Circonstances de découverte :

Asymptomatique, NFS «systématique» > 90 %

Anémie 90 %

Anémie + cytopénie 50 %

Thrombopénie isolée 5 %

Neutropénie isolée 5 %

Complications cytopénie périphérique

LA «d'emblée»

Anomalies biologiques «satellites» :

hyperuricémie, LDH, haptoglobine ↘

Ig monoclonale, difficultés de groupage

Démarche diagnostique

Myélogramme +/- caryotype

autres causes de dysplasie médullaire (n'excluent pas Dc associé)

- déficit vit B12 et/ou folates
- OH chronique
- hépatopathie chronique
- HIV
- inflammation chronique
- cancer évolutif
- toxique : chimio récente, métaux lourds

Biopsie ostéomédullaire

seulement moelle pauvre ou fibrose

« Le clinicien doit y penser, le biologiste doit le reconnaître »

Pronostic - Score IPSS

	% blastes médullaires	Cytogénétique	Cytopénies Hb < 10 g/dL Plaq < 100.10 ⁹ /L PN < 1,5.10 ⁹ /L
0	< 5 %	Caryotype nl 5q- ou 20q-	0 ou 1 critère
0,5	5-10 %	Trisomie 8 ou diverses	2 ou 3 critères
1	-	Complexes ou anomalies Ch7	
1,5	11-20 %		
2	21-30 %		

0 = risque faible

0,5 - 1 = risque intermédiaire 1

1,5 - 2 = risque intermédiaire 2

2,5 - 3,5 = haut risque

Pronostic et âge

Peut-être dominé par pathologies associées

816 patients < 70 ans 445 patients (54 %)
 > 70 ans 371 patients (46 %)

Risque Score IPSS	Médianes survie des < 70 ans (années)	Médianes survie des > 70 ans (années)
Faible	9	3,9
Intermédiaire-1	4,4	2,4
Intermédiaire-2	1,3	1,2
Elevé	0,4	0,4

Traitements des SMD

SFH, *Hématologie* 2006

1) Traitement curatif :

- vise à modifier l'histoire naturelle de la maladie en éradiquant le clone.

- repose sur

- chimiothérapie intensive

- allogreffe de moelle

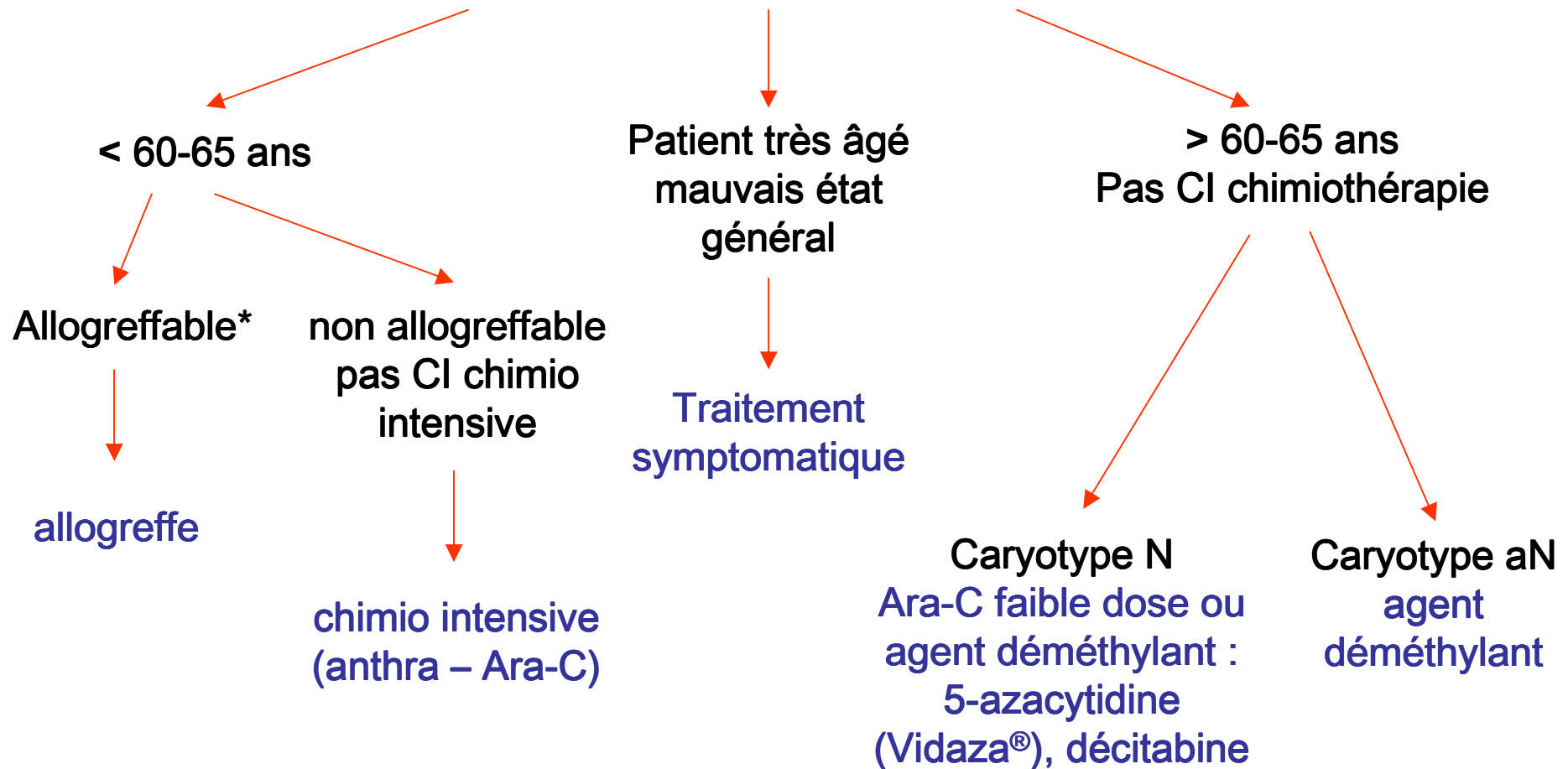
- mini-allogreffe de moelle

pas (ou peu) envisageable chez le patient âgé

2) Traitement symptomatique : support transfusionnel

3) Traitement « palliatif » : vise à améliorer les paramètres hématologiques en utilisant des agents ayant une action biologique « ciblée » : EPO

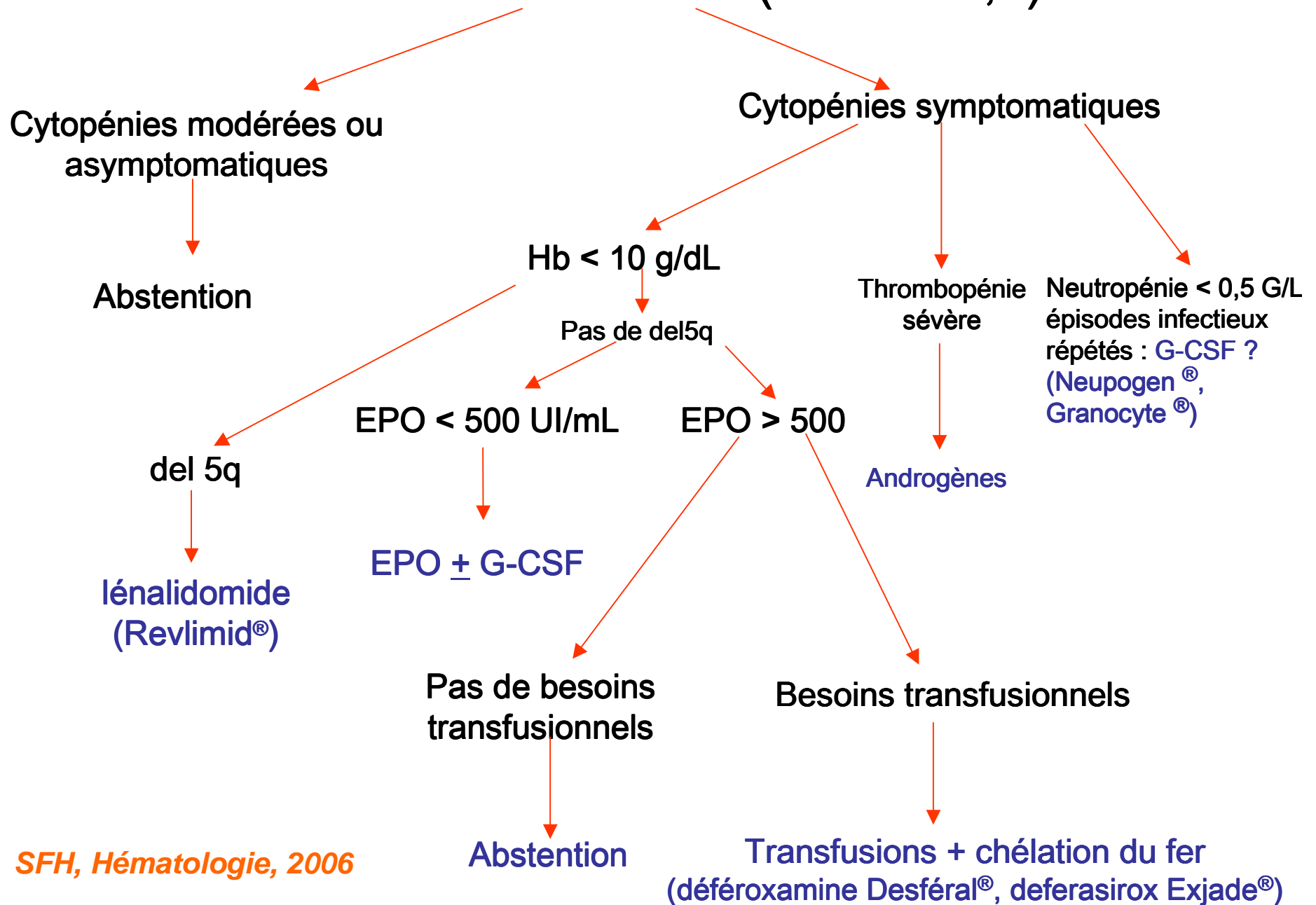
SMD HAUT GRADE (IPSS $\geq 1,5$)



* Donneur HLA compatible

SFH, Hématologie, 2006

SMD BAS GRADE (IPSS < 1,5)



Traitement EPO : rationnel

- **Stimulation érythropoïèse progéniteurs médullaires nx**
- **Action anti apoptotique**
- **Stimulation croissance progéniteurs érythroïdes clonaux**

BFU-E, CFU-E; in vitro EPO x 10 à 20

- **Maturation érythropoïèse clonale**

Réponse érythrocytaire EPO SMD low grade ou intermédiaire - 1

* Etude française multicentrique

311 patients - âge moyen 74 ans

60 % de réponses érythrocytaires (45 % réponses majeures)

Durée moyenne de réponse : 20 mois

GFM, ASH 2006

* Etude cohorte 75 patients

Age moyen : 87,7 ans (75 – 103 ans)

81 % de réponses majeures

Chaibi P, Hematology 2005

Traitement EPO en pratique

- Voie SC

Aranesp[®] : 2,5 µg/kg/semaine

NéoRecormon[®] : 150 à 300 UI/kg x 3/semaine

- Augmentation progressive - Surveillance NFS +++

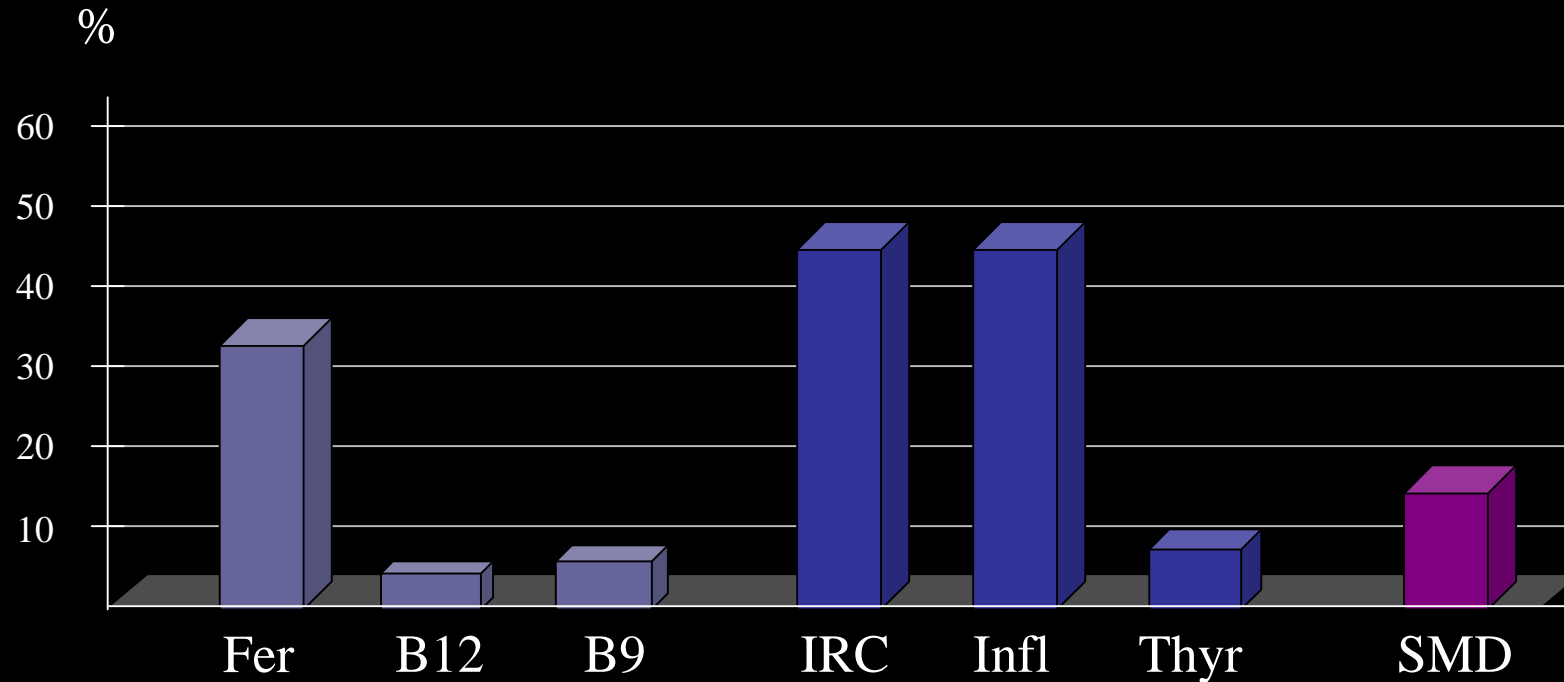
- Minimum 4 semaines

- Objectifs : - indépendance transfusionnelle

- et/ou Hb entre 11 et 13 g/dl

A l'issue du bilan étiologique...

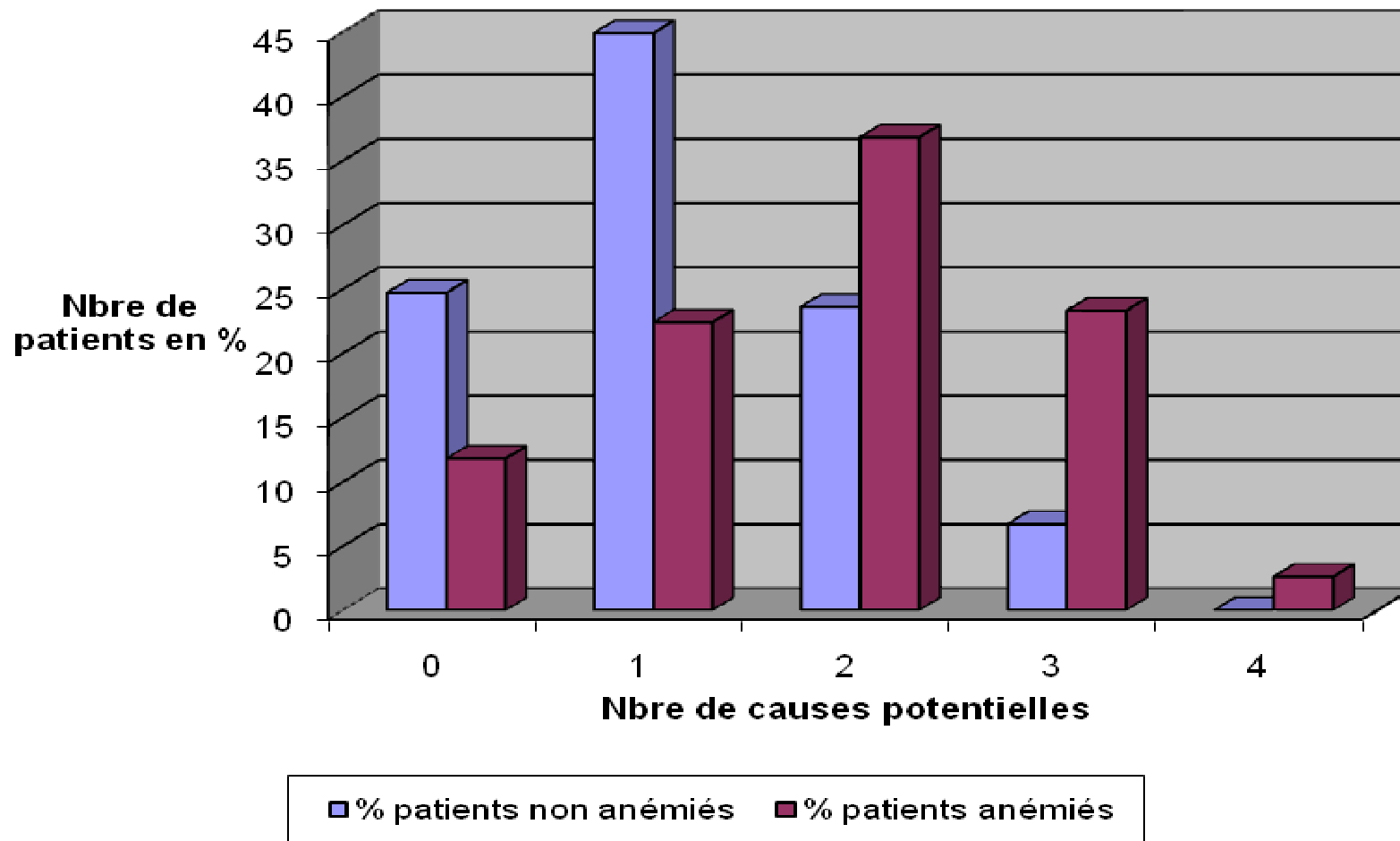
Cohorte - Charlie Fox Hospital
âge moyen 86 ans – anémie découverte UGA – n=83



- Sous-estimation SMD
- Surestimation inflammation
- Etiologies > 100% : causes potentielles associées

A l'issue du bilan étiologique...

Cohorte - Charlie Fox Hospital
âge moyen 86 ans – anémie découverte UGA – n=273



A l'issue du bilan étiologique...

Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia

n=4089

Guralnik JM, et al. *Blood* 2004

Table 2. Distribution of types of anemia in persons 65 years and older, United States: NHANES III, phase 2, 1991 to 1994

Anemia	No. in the United States	Type, %	All anemia, %
With nutrient deficiency			
Iron only	467 000	48.3	16.6
Folate only	181 000	18.8	6.4
B ₁₂ only	166 000	17.2	5.9
Folate and B ₁₂	56 000	5.8	2.0
Iron with folate or B ₁₂ or both	95 000	9.9	3.4
Total	965 000	100.0	34.3
Without nutrient deficiencies			
Renal insufficiency only	230 000	12.4	8.2
ACI, no renal insufficiency	554 000	30.0	19.7
Renal insufficiency and ACI	120 000	6.5	4.3
UA	945 000	51.1	33.6
Total	1 849 000	100.0	65.7
Total, all anemia	2 814 000	NA	100.0

NA indicates not applicable.

32.3

Pas si simple...

- * Faut-il une définition spécifique ?
- * Relation causale complexe avec comorbidités / carences

	Population globale N = 190 patients	Groupe « anémiques » N = 83 patients
Age moyen (ans)	85 +/- 7 ans	86 +/- 7 ans
Hb moyenne (g/dl)	12,2 +/- 2	10,5
ClCr moyenne (ml/min)	40,9 +/- 16,5	37,6 +/- 17,4
IR sévère	30,3 %	45,8 % *
Dénutrition	20 %	34,6 % *
Carence en fer	28,9 %	33,3 %
Carence en folates	9 %	7,4 %
Carence en vit B12	4 %	3,8 %
Syndrome inflammatoire	37 %	47 %
Hémolyse	4 %	6,4 %
Dysthyroïdie	14,3 %	10,8 %

Pas si simple...

- * Faut-il une définition spécifique ?
- * Relation causale complexe comorbidités / carences
- * « unknown anemia » interprétation
 traitement EPO ?
- * Rentabilité bilan étiologique « exhaustif » ou non
 traitement selon objectifs cliniques et bio

Guralnik JM, et al. *Hematology* 2005
Makipour S, et al. *Semin Hematol* 2008
Paltiel O, et al. *CMAJ* 2009