

SÉMIOLOGIE CLINIQUE DE L'ANÉMIE CHEZ DES PATIENTS ÂGÉS DE PLUS DE 75 ANS :

UNE ÉTUDE PROSPECTIVE MENÉE EN FRANCE PAR LE GROUPE SIFMI

ZULFIQAR AA (1), LORENZO VILLALBA N (1), BEN MALEK H (1), VOGEL T (2), ANDRES E (1),
GROUPE SIFMI (3)

RÉSUMÉ : *Introduction :* L'anémie reste une des préoccupations majeures du quotidien de l'Interniste, puisque classée troisième parmi les pathologies prises en charge dans les services de Médecine Interne. *Objectif :* Il a semblé opportun au Groupe SiFMI (Situations Fréquentes en Médecine Interne de la Société Nationale Française de Médecine Interne - SNFMI) de s'attacher à l'étude des anémies au travers de l'apport au diagnostic de la sémiologie «classique» du syndrome anémique. *Méthode :* Étude prospective, non interventionnelle, multicentrique, menée de septembre 2015 à septembre 2017, dans des services de Médecine Interne et de Gériatrie. Des données cliniques et biologiques ont été recueillies. *Résultats :* 204 patients ont été inclus par 10 services de Médecine Interne et de Gériatrie de septembre 2015 à septembre 2017. Ils ont été répartis en deux groupes, avec et sans anémie. Dans ce travail, il apparaît que les différents paramètres suivants : asthénie, dyspnée de stades III et IV de la NYHA, palpitations, douleur thoracique, tachycardie, hypotension, mais également confusion, chute, dépression et MMSE, sont sans différence notable sur le plan statistique entre les deux groupes, à l'exception de la pâleur cutanéomuqueuse, des œdèmes des membres inférieurs, du taux d'albuminémie et de l'ECG. *Conclusion :* Le diagnostic clinique de l'anémie au sein d'une population de sujets âgés s'avère être un vrai défi. Il reste difficile d'établir une démarche diagnostique standardisée au sein de cette population.

MOTS-CLÉS : Anémie - Sémiologie - Sujet âgé

CLINICAL SEMIOLOGY OF ANEMIA IN PATIENTS OVER 75 YEARS: A PROSPECTIVE STUDY CONDUCTED IN FRANCE BY THE SIFMI GROUP

SUMMARY : *Introduction :* Anemia remains one of the main concerns of the day-to-day life of Internist since it ranks third among the pathologies seen in Internal Medicine Departments. *Objective :* it seemed appropriate for the SiFMI Group (Common Situations in Internal Medicine of the SNFMI) to carry out a study of anemia evaluating the contribution to the diagnosis of the «classical» semiology of the anemic syndrome. This work reports the results from the study of 204 patients aged 75 years and more. *Method :* A prospective, non interventional multicenter study was carried out in Internal and Geriatric Departments in the period September 2015-September 2017. Clinical and biological variables were collected. *Results :* 204 patients from 10 Internal or Geriatric Departments were included in the period September 2015-September 2017. They were assigned into two groups with and without anemia. According to this study, it seems that the following parameters : asthenia, dyspnea (NYHA stages III and IV), palpitations, chest pain, tachycardia, hypotension as well as confusion, falls, depression and MMSE showed no significant statistical difference between both groups in contrast to pallor, edema, albumin and ECG. *Conclusion :* Clinical diagnosis of anemia in elderly individuals remains a challenge. It is difficult to establish a diagnostic protocol in this population.

KEYWORDS : Anemia - Semiology - Elderly patient

INTRODUCTION

L'anémie est un désordre fréquent. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elle affecte 22,9 % de la population en Europe (1). L'anémie atteint 10 % des sujets de plus de 65 ans et 20 % au-delà de 85 ans (2). Sa prévalence est de 40 à 60 % chez des sujets âgés hospitalisés ou vivant en institution (3, 4). De ce fait, l'anémie apparaît comme une des préoccupations majeures du quotidien du Méde-

cin, quelle que soit sa spécialité, du Médecin Généraliste à l'Interniste, en passant par le Gériatre, Gastro-entérologue, le Pédiatre, le Gynécologue. A l'aune de ces faits, il a semblé opportun au Groupe SiFMI (groupe dédié à l'étude des Situations Fréquentes en Médecine Interne de la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI)) de s'attacher à l'étude des anémies au travers de l'apport au diagnostic de la sémiologie «classique» du syndrome anémique, initialement décrite chez l'adulte jeune.

Plusieurs études se sont intéressées aux particularités physiopathologiques, étiologiques et biologiques de ces anémies, notamment chez le sujet âgé. Néanmoins, peu d'entre elles se sont attachées à l'étude des anémies, au travers de l'apport au diagnostic de la sémiologie «classique» du syndrome anémique, dans une population de sujets âgés de plus de 75 ans.

(1) Service de Médecine interne, Diabète et Maladies métaboliques, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France.

(2) Service de Gériatrie et Médecine interne, CHU Strasbourg, France.

(3) Société Nationale Française de Médecine Interne.

MÉTHODES

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude prospective, non interventionnelle, multicentrique, menée de septembre 2015 à septembre 2017, dans des services de Médecine Interne et de Gériatrie (*). Cette étude avait pour objectif de documenter l'apport au diagnostic de la sémiologie «classique» du syndrome anémique comme décrit dans les traités de référence (5). Cette dernière associe typiquement :

- Dyspnée, d'abord d'effort puis de repos; avec tachypnée (fréquence respiratoire > 20 cycles/min) ou bradypnée (fréquence respiratoire < 10 cycles/min).
- Tachycardie (fréquence cardiaque > 100 battements par minute).
- Palpitations.
- Angor d'effort.
- Œdème des membres inférieurs, notamment observé dans un contexte d'anémie chronique. De façon schématique, la vasodilatation périphérique et l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone qu'induit l'anémie a pour conséquence une diminution de la post-charge cardiaque et une augmentation de la pré-charge, induisant une augmentation du volume télé-diastolique du ventricule gauche. L'augmentation du débit cardiaque nécessite une augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité cardiaque. Il s'opère alors un remodelage cardiaque avec, à terme, une possible insuffisance cardiaque (6).
- Hypotension artérielle et, notamment, à l'orthostatisme, définie par une baisse supérieure à 20 mmHg de la pression artérielle systolique ou supérieure à 10 mmHg de la pression diastolique en 1 à 3 minutes après le passage du décubitus (pendant 5 minutes) à la position verticale.
- Pâleur cutanéomuqueuse, typiquement au niveau de la muqueuse labiale et des conjonctives.
- Asthénie, définie par une fatigue intense.
- Atteinte des téguments : ongles plats, voire concaves, koïlonychie, cheveux secs et cassants, xérose associée à un prurit (*).

CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Les sujets âgés de 75 ans ou plus ont été inclus dans le cadre de leur prise en charge lors de l'admission dans les services participant à l'étude. Ces sujets ont été répartis en

deux groupes selon la présence (n = 159) ou l'absence (n = 45) d'une anémie, définie biologiquement par une hémoglobinémie (Hb) < 13 g/dl pour les sujets de sexe masculin et Hb < 12 g/dl pour les sujets de sexe féminin (seuils d'Hb établis par l'OMS) (1).

Les critères d'exclusion se résument à :

- Transfusion au cours des 3 derniers mois.
- Admission pour anémie aiguë ou déglobulisation (motif principal ou secondaire d'admission).
- Refus de participer à l'étude ou incapacité d'exprimer son opinion.

DONNÉES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES RECUEILLIES

Les données issues de la visite d'admission du patient dans le service (interrogatoire, examen physique, constantes biologiques et hématologiques) ont été colligées prospectivement. Le recueil reprend les paramètres cliniques étudiés au regard de leur apport dans le diagnostic de l'anémie. Ils sont issus du «syndrome anémique classique» comme décrit dans les traités de référence, tels que l'asthénie, la dyspnée de stades III et IV de la NYHA, les palpitations, les œdèmes des membres inférieurs, la pâleur cutanéomuqueuse. Et d'autres plus spécifiques à la population âgée étudiée : confusion, chute, dépression, MMS/IADL et vitesse de marche sur 4 mètres (7-11).

ANALYSES STATISTIQUES

L'analyse des données a été conduite au sein du Laboratoire de Biostatistiques de la Faculté de Médecine de l'Université de Strasbourg. L'essentiel de l'inférence étant bayésien, le niveau de signification mime un niveau de fréquence, en considérant comme «significativement différent de 0 au seuil de 5 %» un paramètre dont l'intervalle de crédibilité *a posteriori* à 95 % ne contient pas la valeur 0.

AUTORISATIONS ADMINISTRATIVES

L'étude a été déclarée au Comité de Protection des Personnes (CPP) de la Faculté de Médecine de Strasbourg (CCTIRS 15878), à la

(*) Ces services incluaient : le Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques, le Service de Médecine Interne, Nouvel Hôpital Civil, et le Service de Gériatrie et Médecine Interne, Hôpital de la Robertsau, pour les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg; le Département de Médecine Interne et Gériatrie, Hôpital Maison Blanche, du C.H.R.U de Reims; le Département de Médecine Interne, Gériatrie et Thérapeutique, du C.H.U de Rouen; le Service de Médecine Interne, Hôpital Tenon, pour l'AP-HP; le Service de Médecine Interne, Institut Hospitalier Franco-Britannique, Levallois-Perret; le Service de Médecine Interne du C.H Intercommunal de Créteil; le Service de Médecine Polyvalente du Groupe Hospitalier de la Haute-Saône, Site de Lure; et le Service de Médecine Interne du C.H.U de Poitiers.

Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) (0171518397) et référencée dans clinicaltrials.gov (ID NCT 62998). La recherche a été réalisée en conformité avec la Déclaration d'Helsinki.

RÉSULTATS

Au total, 204 sujets, âgés de 75 ans ou plus, ont été inclus par 10 services de Médecine Interne, Gériatrie ayant tous une activité reconnue dans le domaine de l'aval des Urgences. Les 204 patients ont été répartis en deux groupes, selon un appariement en 2/1 selon l'âge et le sexe :

- un groupe de 159 patients anémiés;
- un groupe de 45 patients non anémiés.

ANALYSE DESCRIPTIVE

DONNÉES CLINIQUES

L'âge moyen des patients était de $86,3 \pm 5,6$ ans dans le groupe «anémié» et $84 \pm 5,7$ ans dans le groupe «non anémié». Le ratio F/H est de 1,6.

Au sein de la population de patients anémiés, 24,7 % sont diabétiques et ont un antécédent de néoplasie; 62,7 % d'entre eux ont une insuffisance cardiaque (à noter que seuls 2,5 % ont une arythmie complète par fibrillation auriculaire contre 14,3 % au sein de la population non anémiée) et près de 72 % d'entre eux ont un traitement bradycardisant ou hypotenseur. Le motif d'hospitalisation était une infection pour 35,3 %. L'hospitalisation pour décompensation cardiaque n'intéressait que 11,8 % contre 46,1 % des sujets non anémiés. Le taux d'hémoglobine moyen était de $13,7 \pm 1,7$ g/dl dans le groupe «non anémié» versus $10,6 \pm 1,3$ g/dl dans le groupe «anémié»

DONNÉES BIOLOGIQUES

L'analyse des données biologiques fait apparaître que l'anémie était principalement normocytaire, avec un premier quartile à 88 fl et un troisième quartile à 94,9 fl (valeurs normales du volume globulaire moyen (VGM) : 80-100 fl). Septante-cinq pour cent des anémies de ce groupe présentaient une concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) normale. Le premier quartile était retrouvé à 31,9 g/dl (valeurs normales du CCMH : 31,5-36,5 g/dl). Vingt-cinq pour cent des valeurs de ferritinémie étaient inférieures à 100,8 µg/l avec une médiane à 212 µg/l. Septante-cinq pour

cent des sujets avaient un taux de vitamine B12 normal (valeurs normales : 0,22-1,10 µg/l) et B9 (valeurs normales : > 5 µg/l). Il faut noter que 75 % des patients avaient un syndrome inflammatoire avec une CRP > 10 mg/l (valeurs normales CRP : < 5 mg/l). Enfin, la moitié des patients présentait une insuffisance rénale chronique avec une clairance moyenne de la créatinine inférieure à 56 ml/min (**Tableau I**).

ANALYSE INFÉRENTIELLE

Les variables significatives lors de l'analyse univariée ont été incluses dans l'analyse multivariée. Cette dernière a été réalisée via une régression logistique en bayésien.

Tableau I. Résumé des caractéristiques biologiques des patients anémiés.

Groupe anémié	Valeur moyenne	Valeur normale	Valeur médiane
VGM (fl)	$91,7 \pm 8,9$	82-96	90,8
CCMH (g/dl)	$32,7 \pm 1,6$	28-32	32,7
Ferritine (microg/l)	$368,6 \pm 416,6$	15-200	212
CST %	$0,3 \pm 0,2$	0,30	0,2
B12 (microg/l)	$0,5 \pm 0,6$	0,13-0,8	0,4
B9 (microg/l)	$191,8 \pm 380,8$	5-15	8,5
CRP (mg/l)	$69 \pm 79,1$	< 5	34
Clairance de la créatinine (ml/min/1,73m ²)	$60,1 \pm 25,9$	> 90	56

VGM : volume globulaire moyen; CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine; CST : coefficient de saturation de la transferrine.

Tableau II. Analyse multivariée; estimation des Odds-Ratio (OR).

Variabes	Odds-Ratio (OR)	IC 95 %
DIABETE	0,63	0,1-2,1
CYTO 1	0,3	0,03-1,2
HYPO 1	0,54	0,04-2,3
PALEUR 1	21,7	1,8-76,6
ECG N 1	35,5	2,9-130,7
OMI 1	13,8	1,6-56,1
AGE	1,1	0,97-1,2
ALBUMINE	0,83	0,68-0,98
MMSE	0,94	0,8-1,07

CYTO1, présence d'un traitement cytopéniant; HYOP1, présence d'un traitement bradycardiant ou hypotenseur; PALEUR 1, présence d'une pâleur cutanéomuqueuse; ECGN 1, présence d'un électrocardiogramme normal; OMI 1, présence d'œdème des membres inférieurs; AGE, âge; ALBUMINE, taux d'albuminémie; MMSE, score à l'échelle «Mini-Mental State Examination test».

L'analyse du **Tableau II** montre que 4 variables sont significatives en analyse multivariée. Deux d'entre elles sont issues de la clinique et décrites dans le syndrome anémique :

- la présence d'une «pâleur cutanéomuqueuse»;
- la présence «d'œdème des membres inférieurs».

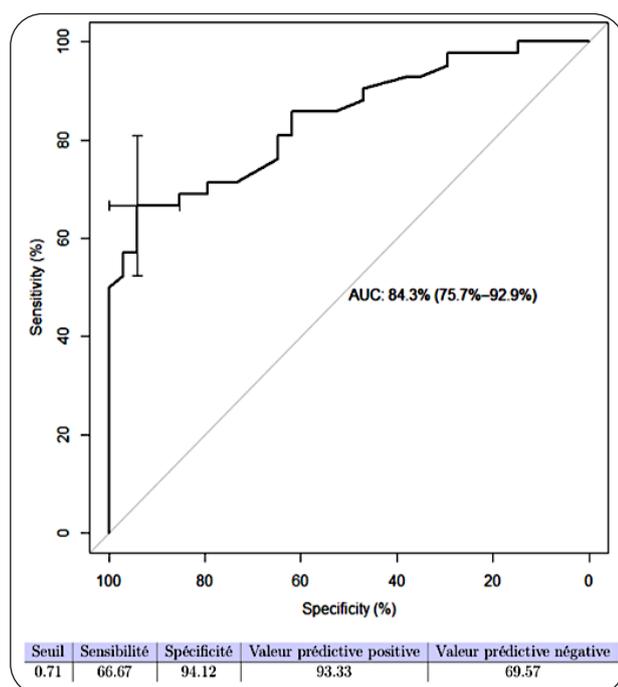
La troisième variable significative est le «taux d'albuminémie», avec un OR à 0,826 (IC 95 %, 0,681-0,976) donc inférieur à 1. Rappelons que l'OR est un rapport de cote, en d'autres termes, le rapport entre la probabilité que l'évènement anémie survienne sur la probabilité que l'évènement ne survienne pas. Ici il est assez proche de 1 concernant la variable «œdèmes des membres inférieurs».

La dernière variable significative après régression logistique est «l'ECG normal», qui est associée avec un OR à 35,5 (IC 95 %, 2,9-130,7).

L'analyse multivariée a également permis de tracer la courbe ROC (**Figure 1**), et de calculer le meilleur seuil. Un calcul de la spécificité (sp), sensibilité (se), et des valeurs prédictives positive (vpp) et négative (vpn) correspondant au modèle établi à partir des 4 valeurs significatives (ECG, OMI, PALEUR et ALBUMINE), a été réalisé.

Le seuil de 0,71 permet la prédiction. Nous pouvons ainsi, pour un patient donné, calcu-

Figure 1. Courbe ROC, Sensibilité, Spécificité, Valeurs prédictives positive et négative.



ler un score, à partir de la formule $\exp(\eta) / (1 + \exp(\eta))$, où η correspond à $9,14 + 2,65 \cdot \text{PALEUR} + 2,67 \cdot \text{ECG} + 1,31 \cdot \text{OMI} - 0,29 \cdot \text{ALBUMINE}$ et où les coefficients de cette formule sont déterminés à partir du modèle, via la régression logistique. Ce score estime le risque sous la forme d'un OR ajusté. Si le score est supérieur à 0,71, le patient appartient au groupe «anémié», sinon il appartient au groupe «non anémié». Il est à noter que la sensibilité Se n'est que de 66,7 %, avec une spécificité Sp de 94,1 %.

DISCUSSION

Cette étude est la première étude prospective multicentrique du groupe de travail Situations fréquentes en Médecine Interne (SifMI). Dix centres recrutés au sein du groupe SifMI ont participé et permis la réalisation de cette étude. A notre connaissance, cette étude est la première s'intéressant à l'apport au diagnostic des caractéristiques sémiologiques cliniques.

La proportion de sujets anémiés au sein de la population de ce travail reste cohérente avec d'autres études s'intéressant à des sujets hospitalisés ou vivant en institution (3, 4).

Notre travail montre que la sémiologie «classique» de l'anémie est de peu d'aide au diagnostic au sein de notre population de sujets de plus de 75 ans et hospitalisés. Cela s'explique probablement par le fait que la population étudiée est différente de celle ayant servi initialement aux descriptions princeps du syndrome anémique, avec, de nos jours, des patients âgés, aux nombreuses comorbidités et multi-traités.

L'analyse descriptive de l'anémie dans la population étudiée retrouve des données hématologiques là encore cohérentes avec celles de précédentes études (12) : 75 % des patients présentent une normocytose et 25 % seulement une microcytose. L'étiologie est ici aussi souvent multiple : inflammatoire, secondaire à une insuffisance rénale ou carencielle. Le taux de ferritine normal ou haut s'explique ici par l'effectif important de sujets avec un syndrome inflammatoire. Les valeurs manquantes et le recueil insuffisant du coefficient de saturation de la transferrine nous empêchent d'évaluer de façon précise la proportion d'anémie par carence martiale, probablement sous-estimée dans notre travail. Tout cela corrobore les résultats de précédentes études qui montraient déjà le faible apport du VGM et de la ferritinémie dans l'orientation étiologique, même s'il ne s'agissait pas là de l'objectif premier de notre travail.

Dans notre travail, seuls 4 paramètres prédictifs étaient significativement associés à la présence d'une anémie. Nous retrouvons les classiques «pâleur cutanéomuqueuse» et «œdème des membres inférieurs». Le «taux d'albumine» se trouve être un facteur «protecteur» vis-à-vis de la présence d'une anémie. Nous imaginons assez aisément qu'une albuminémie basse signe un syndrome inflammatoire ou une dénutrition avec de potentielles carences et peut alors être associée à une anémie.

De manière plus surprenante, la variable «ECG normal» apparaît au sein du modèle. Une proportion plus importante de sujets non anémiés admis pour décompensation cardiaque ou malaise et aux antécédents d'arythmie cardiaque, comparativement à la population de sujets anémiés, pourrait se révéler être une piste à creuser pour expliquer ce résultat.

Même si ces items apparaissent utiles au diagnostic, il s'agit de paramètres qui restent peu discriminants si l'on applique les critères issus de la médecine factuelle, avec une sensibilité à 66,7 et une valeur prédictive négative à 69,6.

Les principales limites de cette étude concernent la population et le recueil avec :

- un effectif peu représentatif de la population générale car constitué de patients hospitalisés, aux nombreuses comorbidités;

- de nombreuses données manquantes pouvant expliquer qu'un certain nombre de variables n'apparaissent pas dans l'analyse multivariée.

De plus, le faible nombre de sujets non anémiés pourrait, là encore, constituer une critique. Cela s'explique de la même façon par la singularité des sujets hospitalisés.

Il serait intéressant de confronter ces résultats à d'autres études du même genre, portant cette fois sur une population de sujets suivis en ambulatoire, mais aucune étude n'a encore effectué ce travail. Notre étude pourrait alors servir de base de données afin d'augmenter le nombre de sujets inclus, ou de comparer notre population à une population de sujets de plus de 75 ans suivis en ville.

CONCLUSION

Notre travail montre que la sémiologie «classique» est relativement de peu d'aide au diagnostic de l'anémie dans la population âgée étudiée. Elle est peu discriminante pour ce dernier, voire est prise en défaut, si l'on applique des critères issus de la médecine factuelle (Evidence Based Medicine) comme le révèle le calcul des sensibilités, spécificités, valeurs

prédictives positives et négatives. Ces critères semblent néanmoins encore intéressants pour l'item «pâleur cutanéomuqueuse» et «œdème des membres inférieurs», mais sont toutefois de peu d'aide utilisés isolément.

Quoi qu'il en soit, le diagnostic clinique de l'anémie au sein d'une population de sujets âgés s'avère être un vrai défi. Il reste difficile d'établir une démarche diagnostique standardisée au sein de cette population. Le médecin devra tenir compte du contexte, et faire appel à son expertise et à un grand sens clinique afin de ne pas être tenté par la réalisation d'un bilan de débrouillage, parfois invasif, chez une population souvent fragile.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization.— (2008) Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database of anaemia En ligne : http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf, dernière consultation le 28/08/2019.
2. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al.— Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*, 2004, **104**, 2263-2268.
3. Patel KV.— Epidemiology of anemia in older adults. *Semin Hematol*, 2008, **45**, 210-217.
4. Petrosyan I, Blaison G, Andrès E, Federici L.— Anaemia in the elderly: an aetiological profile of a prospective cohort of 95 hospitalised patients. *Eur J Intern Med*, 2012, **23**, 524-528.
5. Greer JP, Arber DA, Glader B, et al.— *Winrobe's clinical hematology*. 13th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2013, 2208.
6. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, et al.— Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, **15**, 14-18.
7. Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC.— Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev*, 2006, **20**, 213-226.
8. Chaves PHM, Carlson MC, Ferrucci L, et al.— Association between mild anemia and executive function impairment in community-dwelling older women: the women's health and aging study II. *J Am Geriatr Soc*, 2006, **54**, 1429-1435.
9. Balducci L, Ershler WB, Krantz S.— Anemia in the elderly: clinical findings and impact on health. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006, **58**, 156-165.
10. Penninx BW, Pluijm SM, Lips P, et al.— Late-life anemia is associated with increased risk of recurrent falls. *J Am Geriatr Soc*, 2005, **53**, 2106-2111.
11. Onder G, Penninx BW, Cesari M, et al.— Anemia is associated with depression in older adults: results from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, **60**, 1168-1172.
12. Carmel R.— Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues. *Blood Rev*, 2001, **15**, 9-18.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr A. Zulfiqar, Service de Médecine interne, Diabète et Maladies métaboliques, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France.

Email : abzulfiqar@gmail.com