

Rôle physiopathologique et thérapeutique de l'érythropoïétine

Anémie de la personne âgée

La fréquence de l'anémie augmente progressivement avec chaque décade dans la population âgée. Elle est associée à un mauvais pronostic en termes de mortalité, de morbidité et de fragilité. A la différence de l'anémie rencontrée chez les sujets plus jeunes, elle n'est pas toujours évidente et attribuable à une seule étiologie. Bien que la plupart des anémies soient dues à un déficit nutritionnel, à une inflammation chronique ou à une insuffisance rénale chronique, environ un tiers d'entre elles reste inexplicé. Pour ces dernières, la physiopathologie repose sur l'augmentation avec l'âge de l'expression de cytokines pro-inflammatoires qui réduit la sensibilité aux facteurs de croissance des cellules souches et progéniteurs hématopoïétiques, ainsi que la capacité du rein à produire l'érythropoïétine en quantité correspondant au besoin.

L'âge avancé est un important facteur de risque pour la survenue d'une anémie, définie par l'OMS par une valeur d'hémoglobine inférieure à 130 g/L chez l'homme et à 120 g/L chez la femme. Plusieurs études épidémiologiques de large échelle ont décrit la prévalence et l'impact de l'anémie chez le sujet âgé. Dans le programme américain d'enquête NHANES III, l'incidence de l'anémie chez les hommes et les femmes de plus de 65 ans était de respectivement 11 % et 10 %. La prévalence de l'anémie augmente rapidement après l'âge de 50 ans et devient supérieure à 20 % pour les personnes de 85 ans ou plus (1). Les prévalences respectives sont encore plus élevées dans la population institutionnalisée ou hospitalisée, de l'ordre de 47 % en EMS (établissement médico-social) et de 40 % en milieu hospitalier (2). Toutefois, le degré d'anémie est modéré, seul 10 % des sujets anémiques ayant une valeur d'hémoglobine inférieure à 100 g/L.

Un tiers des cas d'anémie sont dus à des carences nutritionnelles (déficit en fer, en acide folique et/ou en vitamine B12), un tiers est en lien avec une maladie chronique incluant l'insuffisance rénale chronique et un tiers des cas ont une anémie « inexplicée » (1). Bien que l'anémie soit typiquement modérée et peu symptomatique, elle est un prédicteur indépendant de la morbidité, de la mortalité et de la fragilité (perte de poids, mobilité réduite, faiblesse générale et troubles de l'équilibre) des personnes âgées (3). La relation entre les types d'anémie et la mortalité a été examinée dans l'étude Women's Health and Aging Study I, une cohorte de 688 femmes. L'anémie inflammatoire et l'anémie de la maladie rénale chronique ont été associées à une mortalité accrue de manière significative, alors que l'anémie « inexplicée » est associée à une tendance à une mortalité plus élevée (4).

Vieillesse et érythropoïèse

Les altérations de l'érythropoïèse en lien avec le vieillissement peuvent être classifiées dans deux catégories: a) altérations

intrinsèques des progéniteurs ou des cellules souches hématopoïétiques et/ou du microenvironnement hématopoïétique, et b) altérations des mécanismes de contrôle humoraux, particulièrement de la sécrétion de l'érythropoïétine (EPO) et des mécanismes de détection de l'hypoxie, mais aussi changements endocriniens.

Erythropoïétine dans la population âgée

L'EPO est la principale cytokine influençant l'érythropoïèse et est induite dans le cadre de l'anémie par un mécanisme de détection de l'oxygène disponible dans le rein mais aussi dans le foie. Le taux basal est d'approximativement 10–20 mU/ml et la réponse physiologique à une diminution de la pression en oxygène dans le sang, est une augmentation logarithmique, jusqu'à 1000 fois le taux basal en cas d'anémie sévère (fig. 1).

L'étude Baltimore Longitudinal Study on Aging de suivi longitudinal (plus de 8 ans) de 143 individus en bonne santé, non anémiques, montre une diminution modeste mais constante de l'hémoglobine au cours des années, alors qu'il y a une augmentation modeste mais constante des taux d'EPO (5). La pente de l'augmentation de l'EPO est plus faible pour les sujets avec diabète ou hypertension, de même que pour les patients avec anémie. Cette étude indique ainsi que des taux plus élevés d'EPO sont nécessaires pour maintenir une concentration d'hémoglobine normale chez les personnes non anémiques et que l'anémie survient comme un échec d'élévation compensatrice des taux d'EPO.

Les besoins en EPO augmentent avec l'âge possiblement en raison de deux mécanismes: celui d'une expression accrue des cytokines pro-inflammatoires avec résistance à l'EPO favorisée par les voies de l'inflammation, et celui de modifications intrinsèques des cellules souches hématopoïétiques, qui ont une activité de formation de colonies érythroïdes plus faible.



Dr Pierre-Yves Lovey
Sion



Dr Valérie Frossard
Sion

Anémie inflammatoire

Elle est le plus souvent rencontrée en association avec une infection, une maladie rhumatismale, une néoplasie et avec d'autres maladies chroniques. Sur le plan biochimique, elle se caractérise par un fer sérique et une capacité de fixation du fer abaissés et une ferritine élevée. L'anémie est attribuée à une survie diminuée des hématies, à une altération de l'érythropoïèse due à la mauvaise disponibilité du fer et à une résistance à l'EPO des progéniteurs érythroïdes.

La découverte du rôle régulateur de l'hepcidine dans le métabolisme du fer a amélioré la compréhension de l'anémie inflammatoire. Ce peptide synthétisé par le foie inhibe l'absorption intestinale du fer et le relargage du fer par les macrophages, en ciblant la principale protéine transportrice du fer, la ferroportine. En cas d'inflammation, l'hepcidine augmente, particulièrement avec l'augmentation des médiateurs de l'inflammation interleukine-6 (IL-6) et interleukine-1 (IL-1). La régulation de sa synthèse est complexe et inclue des voies de signalisation médiées par l'inflammation.

Un lien entre inflammation, obésité et déficit fonctionnel en fer a aussi été établi. En effet, dans l'obésité, une inflammation chronique résulte de la production de cytokines pro-inflammatoires et d'adipokines, notamment de la leptine, qui peuvent induire l'hepcidine par la voie de signalisation JAK2/STAT3 (6).

Fonction rénale dans l'âge avancé

La diminution de la fonction rénale est l'un des défauts fonctionnels les plus importants qui se produit avec l'âge. La fonction rénale est stable jusqu'à 30 à 40 ans, puis diminue linéairement à un taux moyen d'environ 8 ml/min/1.73m² par décennie. L'anémie est une complication très fréquente de l'insuffisance rénale chronique. Sa prévalence est proche de 75 % pour un taux de filtration glomérulaire < 15ml/min/1.73m². Sa cause principale est un déclin progressif de la production rénale d'EPO.

Anémie inexplicée

Elle reste un diagnostic d'exclusion et sa physiopathologie demeure mal comprise. Cependant, le vieillissement est associé à une expression accrue de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α , ...) indépendamment de l'état de santé. Ainsi, dans l'étude InCHIANTI de plus de 1300 individus âgés de 20 à 102 ans, les taux d'IL-6, d'antagoniste au récepteur IL-1, d'IL-18, de protéine C-réactive et de fibrinogène sont tous augmentés chez les sujets de plus de 65 ans, bien que faiblement lorsqu'ils sont ajustés aux facteurs de risque cardiovasculaires et aux comorbidités (7). L'étude Leiden 85-Plus a aussi montré des taux sériques significativement plus élevés d'hepcidine chez les sujets avec anémie inflammatoire, avec anémie liée à l'insuffisance rénale et avec anémie inexplicée, en comparaison aux taux des sujets sans anémie (8).

Ces cytokines pro-inflammatoires contribuent à une diminution de la sensibilité des précurseurs érythroïdes à l'EPO, à un certain degré d'inhibition de production d'EPO ou à une altération de l'utilisation du fer (IL-6, hepcidine). Par ailleurs, les variations génétiques sont des déterminants de l'expression de ces cytokines pro-inflammatoires (9).

Dans une revue systématique du rôle de l'EPO dans la physiopathologie de l'anémie du sujet âgé, 7 études de cohorte, 2 rétrospectives et 5 prospectives, regroupant 2534 participants, ont été

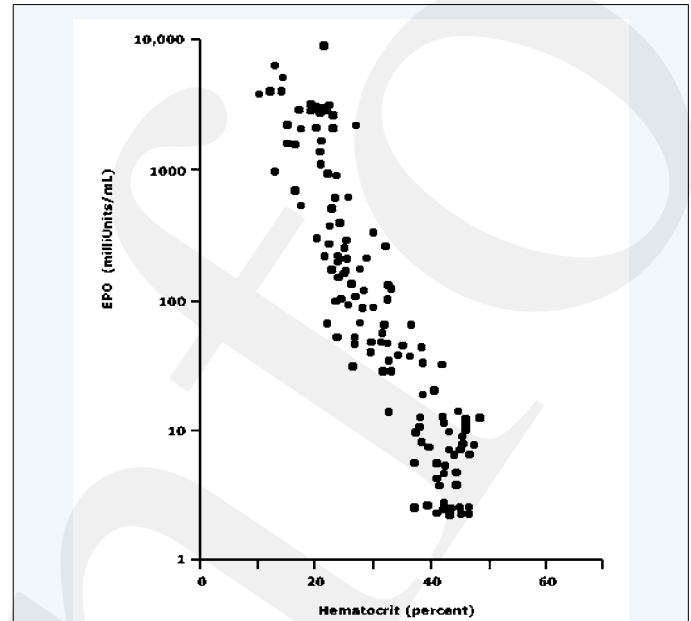


Fig. 1: Relation exponentielle entre les taux d'EPO et l'hématocrite chez des sujets avec ou sans anémie non liée à une insuffisance rénale ou à une maladie chronique (12)

analysées. En général, les études montrent des taux d'EPO plus bas dans l'anémie inexplicée en comparaison aux taux de l'anémie due à une carence en fer ou d'autres formes d'anémie, un manque de corrélation entre les taux d'EPO et la sévérité de l'anémie, mais des taux d'EPO généralement plus élevés dans l'anémie inexplicée que chez les patients non-anémiques (10).

Utilisations des agents érythropoïétiques

La prise en charge de l'anémie repose en premier lieu sur le traitement de sa cause sous-jacente (déficit nutritionnel, lésion digestive, maladie inflammatoire, infectieuse ou néoplasique, syndrome myélodysplasique, insuffisance rénale, abus d'alcool, hypothyroïdie). L'indication à traiter par transfusion sanguine ou par érythropoïétine est déterminée sur des bases individuelles en fonction du status fonctionnel, des comorbidités et de la tolérance. Il n'y a pas un seuil unique recommandé, certains patients tolérant très bien des taux d'hémoglobine > 80 g/L alors que d'autres, en particulier avec pathologies cardio-pulmonaires, nécessitent des taux supérieurs à 100 g/L.

Les études cliniques dans l'insuffisance rénale et les néoplasies ont montré une amélioration de la qualité de vie liée à la santé après traitement de l'anémie par de l'EPO. Toutefois, cet avantage a un coût, car la correction de l'hémoglobine peut être associée à une augmentation de la mortalité. Une étude randomisée en double aveugle a montré que l'administration d'époétine alpha à 62 personnes âgées de 65 ans et plus souffrant d'anémie chronique (Hb \leq 11.5 g/dL) vivant dans la communauté, a été associée à une augmentation du taux d'hémoglobine et à une amélioration statistiquement significative de l'anémie, de la fatigue et de la qualité de vie (11). Cette étude n'avait cependant pas la puissance statistique de déceler une mortalité accrue. Les recommandations actuelles dans l'insuffisance rénale et la néoplasie sont d'initier le traitement d'EPO pour des valeurs d'hémoglobine inférieures à 100 g/L et de

cibler une valeur d'hémoglobine entre 100 et 115 g/L, sans dépasser la valeur de 120 g/L.

Malgré l'implication d'un déficit relatif ou absolu en EPO, l'utilisation thérapeutique de cette dernière reste controversée en l'absence d'insuffisance rénale chronique. Plusieurs études ont examiné l'efficacité de l'époéitine- α sur l'anémie associée à certaines pathologies chroniques (polyarthrite rhumatoïde, sida, cancer, maladies inflammatoires intestinales). Même si ces dernières ont inclus des patients âgés de plus de 65 ans, aucune ne comporte d'essais cliniques randomisés contrôlés dédiés uniquement au sujet âgé. Les données à disposition semblent indiquer un bénéfice certain en termes d'augmentation du taux d'hémoglobine, en soulignant toutefois l'éventualité d'une réduction de la survie et un risque potentiel de thromboses périphériques. La prescription d'EPO en dehors des essais cliniques n'est donc actuellement pas recommandée de routine en cas de déficit relatif en EPO.

Dr Pierre-Yves Lovey

Dr Valérie Frossard

Service d'Hématologie

Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais

Av. du Grand-Champsec 86, 1950 Sion

pyves.lovey@hopitalvs.ch

valerie.frossard@hopitalvs.ch

Messages à retenir

- ◆ L'anémie dont la prévalence augmente avec l'âge, est un prédicteur indépendant de la morbidité, de la mortalité et de la fragilité des personnes âgées
- ◆ Les étiologies de l'anémie se divisent en trois groupes équivalents: carence nutritionnelle, maladie chronique et anémie « inexpliquée »
- ◆ L'augmentation avec l'âge de l'expression de cytokines pro-inflammatoires réduit la sensibilité des cellules souches et progéniteurs hématopoïétiques aux facteurs de croissance, ainsi que la capacité du rein à produire l'EPO en quantité correspondant au besoin
- ◆ La prise en charge de l'anémie repose sur le traitement de sa cause. Malgré l'implication d'un déficit relatif ou absolu en EPO dans l'anémie inexpliquée, l'utilisation thérapeutique de l'EPO reste controversée en dehors de l'insuffisance rénale chronique ou d'une néoplasie.

+ **Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Références :

1. Guralnik JM 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;104:2263-8
2. Gaskell H et al. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr* 2008;8:1-8
3. Woodman R et al. Anemia in older adults. *Curr Opin Hematol* 2005;12:123-8
4. Semba RD et al. Types of anemia and mortality among older disabled women living in the community: the Women's Health and Aging Study I. *Aging Clin Exp Res* 2007;19:259-64
5. Ershler WB et al. Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1360-5
6. Chung B et al. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells. *J Nutrition* 2007;137:2366-70
7. Ferrucci L et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood* 2005;105:2294-9
8. Den Elzen WPJ et al. Plasma hepcidin levels and anemia in old age. The Leiden 85-Plus Study. *Haematologica* 2013;98(3):448-54
9. Knight JC. Regulatory polymorphisms underlying complex disease traits. *J Mol Med* 2005;83:97-109
10. Sriram S et al. A systematic review of the role of erythropoietin in the pathophysiology of anemia in elderly patients. *Blood* 2013;122(21):3432-52
11. Agnihotri P et al. Chronic anemia and fatigue in elderly patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover exploratory study with epoetin alfa. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1557-65
12. Erslev AJ et al. Erythropoietin titers in anemic, nonuremic patients. *J Lab Clin Med* 1987; 109:429