

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2013

n° _____

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

DESROZIERS Marie
Née le 16 aout 1984 à Clichy

Présentée et soutenue publiquement le 02 octobre 2013

Interactions anémie et BPCO

Président de thèse : Professeur BERGMANN J.F

Directeur de thèse : Docteur JARRIN Irène

DES de médecine générale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Bergmann Jean-François,

Je vous remercie de présider cette thèse, et de m'avoir reçue dans votre service.
Veuillez trouver le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Casalino et aux membres du jury,

Je vous remercie de participer à ce jury.
Veuillez recevoir l'expression de mon plus profond respect.

A Madame le Docteur Irène Jarrin,

Merci pour tout ce que tu m'as appris, au plan médical et surtout humain.
Je suis heureuse d'avoir travaillé à tes côtés et que tu aies dirigé ma thèse.
Merci aussi pour ta patience ton écoute, et ta disponibilité grammaticale.

A Guy, tant pour ta patience que pour ta puissance statistique.

A Pierre-Alexis, pour te dire que je n'ai plus peur de faire des voyages au bout du monde avec toi, et que je peux même conduire maintenant...

A mes parents que j'aime. Merci de m'avoir supportée et accompagnée jusqu'au bout de ces longues études, et dans la vraie vie surtout.

A Clémence, Richard et Louise, pour que tous ces moments ensemble continuent...

A François, tu es toujours attendu pour dîner chez nous quand tu en as assez des pâtes...

A mes quatre grands-parents que j'aime profondément.

A la famille Raynal, XMP et Stéph.

A Agathe F., parce que tu as toujours été là, et depuis longtemps maintenant même si je suis toujours en retard.

A Agathe L., pour te dire que notre canapé sera toujours là pour toi, mais s'il te plaît range ton assiette...

A Marinette, pour ta joie de vivre perpétuelle, Mumu, trop syMpa, et Louise.

A Jo, à G -G -Guy , tes calembours et tes Nikes à semelles roses.

A Diane, l'amie sans qui je n'aurai pas pu avoir ma P1... et à Elliot et son papa bien sur...

A Babeth pour ta pondération verbale.

A Alex et Guillaume, prime des meilleurs voisins –amis-prêteurs- de-sacs-à-dos.

A Val pour les profondes discussions apéritives.

A tous mes amis qui sont là depuis longtemps (et moins longtemps) et qui le resteront.

TABLE DES MATIERES

A.INTRODUCTION	6
B.BPCO ET ANEMIE: PRESENTATION CLINIQUE ET PARACLINIQUE.....	8
I.BPCO	8
1. <i>Epidémiologie</i>	8
2. <i>Dépistage de la maladie</i>	11
3. <i>Diagnostic</i>	12
4. <i>Comorbidités associées</i>	21
5. <i>Traitement et suivi</i>	25
6. <i>Suivi du patient BPCO (5)</i>	27
II. BPCO ET ERYHTROPOIESE	29
1. <i>Erythropoïèse physiologique</i>	29
2. <i>Anémie : conduite à tenir et définition</i>	32
3. <i>Cas particulier des Anémies des Maladies Chroniques</i>	32
4. <i>Modifications de l'érythropoïèse dans la BPCO</i>	34
C.ETUDE	37
I Matériel et méthode	37
II. Analyse statistique	39
III Résultats	40
1. <i>Population étudiée : caractéristiques</i>	40
2. <i>Incidence de l'anémie</i>	44
3. <i>Etiologies des anémies</i>	45
4. <i>Relation entre anémie et sévérité de la maladie respiratoire</i>	46
D.DISCUSSION.....	48
E.CONCLUSION	56
BIBLIOGRAPHIE	57
ANNEXES.....	60

LISTE DES ABREVIATIONS

AMC : anémie des maladies chroniques

ANDEM : Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale

ANTADIR : Association Nationale pour les Traitements A Domicile, les Innovations et la Recherche

BMI: body mass index (kg/m²)

BODE: score de mortalité à 4 ans

BPCO : broncho-pneumopathie obstructive chronique

CRF : capacité respiratoire fonctionnelle

CV : capacité vitale

DEP: débit expiratoire de pointe

EFR : explorations fonctionnelles respiratoires

EPO: érythropoïétine

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive disease

HAS : Haute autorité de santé

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

ICD : insuffisance cardiaque droite

IRC : insuffisance respiratoire chronique

MRC: Medical Research Council

OLD: oxygénothérapie longue durée

OMS : Organisation mondiale de la santé

PaO₂ : contenu artériel en oxygène

SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil

SPLF : société de pneumologie de langue française

VEMS : volume expiratoire moyen par seconde

VEMS/CV : rapport de Tiffeneau

A.INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) constitue un problème majeur de santé publique tant au niveau national que mondial.

Maladie respiratoire chronique, elle est définie par l'association d'une obstruction lente et irréversible des voies aériennes et d'une diminution des débits expiratoires.

En France, en 2010, l'incidence de la BPCO était évaluée à 7,5% soit 3,5 millions de sujets atteints, tous stades de maladie confondus (1).

Dans 80% des cas, elle est secondaire à une intoxication tabagique. Dans les autres cas, elle résulte d'une exposition à des toxiques professionnels.

Chaque année, 40 000 nouveaux malades sont inscrits en affection de longue durée pour insuffisance respiratoire chronique sur BPCO.

La mortalité par BPCO est responsable de 3% des décès totaux annuels en France.

Le nombre d'hospitalisations pour décompensation respiratoire est d'environ 100 000 par an.

La durée moyenne du séjour hospitalier est de 8 jours.

Les dépenses annuelles liées à la BPCO sont estimées à 3,5 milliards d'euros, soit 4000 euros par patient et par an.

Plus de la moitié (60%) de ces dépenses sont directement imputables aux exacerbations de BPCO.

Les patients atteints de bronchopneumopathie chronique présentent souvent des comorbidités associées avec atteintes viscérales (cardiaques, rénales, hépatiques..) faisant d'eux des sujets fragiles, à risque de décompensation, d'hospitalisation, et de décès.

Grâce aux progrès thérapeutiques et notamment à l'oxygénothérapie au long cours, la polyglobulie (anomalie hématologique habituellement rencontrée) voit son incidence diminuer.

En revanche, l'anémie est une anomalie hématologique de plus en plus étudiée au sein de cette population.

Plusieurs articles récents (2,3) retrouvent une incidence non négligeable de celle-ci au sein des populations de BPCO et évoquent une interaction entre ces deux pathologies.

Il est suggéré que les patients présentant une anémie pourraient être plus sévères sur le plan respiratoire, et de ce fait plus souvent hospitalisés.

Nous nous sommes intéressés à ce problème et avons voulu déterminer l'incidence de l'anémie dans une population de patients atteints de BPCO, et essayer d'en comprendre les mécanismes.

Dans un second temps, nous avons cherché à savoir si les patients BPCO présentant une anémie étaient plus sévères sur le plan respiratoire.

B.BPCO ET ANEMIE: PRESENTATION CLINIQUE ET PARACLINIQUE

I.BPCO

1. Epidémiologie

En France, l'incidence de la BPCO est estimée à 7,5 % chez les patients de plus de 40 ans soient 3,5 millions de personnes atteintes dans cette tranche d'âge (1).__

Il s'agit très probablement d'une sous-estimation, car pour diagnostiquer la maladie, il faut d'une part l'évoquer devant l'existence de facteurs de risques (et non dès les premiers symptômes), et d'autre part confirmer le trouble ventilatoire obstructif irréversible par la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR).

Or, actuellement, seul un tiers des fumeurs atteints de pathologie bronchique est exploré par des EFR.

Les deux tiers des fumeurs ne seront diagnostiqués qu'à un stade avancé, lorsque la maladie sera cliniquement apparente.

La prévalence de la BPCO est difficile à préciser de manière fiable, devant l'absence de réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires et de fait, d'un sous diagnostic probable.

La réalisation de questionnaires à l'intention des patients permet de recueillir des informations sur des symptômes évocateurs de la maladie (dyspnée, toux...) mais ils ne sont ni objectifs ni spécifiques de celle-ci.

Une enquête européenne multicentrique (1), réalisée en 2003, a tenté d'évaluer la prévalence de la BPCO dans la population générale, par la réalisation systématique d'explorations

fonctionnelles respiratoires : 14 855 sujets âgés de 20 à 44ans (dont 1900 en France), recrutés en centre de santé ont bénéficié à titre systématique d'explorations fonctionnelles respiratoires : 7,5% d'entre eux présentaient des explorations respiratoires fonctionnelles pathologiques, dépistant un trouble ventilatoire obstructif.

Dans l'échantillon français étudié, la prévalence de la maladie au stade 0 (toux chronique et EFR normales) est évaluée à 9,2% et à 1,5% pour les stades 2,3 et 4 (IC 95%).

Deux notions importantes ressortent de cette enquête :

-d'une part, la population recrutée dans ces centres ambulatoires, est, a priori asymptomatique. Ces patients n'auraient probablement pas bénéficié d'explorations fonctionnelles respiratoires avant la survenue des premiers symptômes et seraient diagnostiqués à un stade plus évolué de la maladie.

-d'autre part, cette étude porte sur une population âgée de 20ans à 44 ans, soit une population jeune. L'âge ne permet donc pas à lui seul d'éliminer ce diagnostic. Comparée à des individus sains, cette étude montre un risque significatif plus élevé chez les fumeurs modérés et sévères (>15 paquets-années) et les sujets exposés professionnellement aux toxiques.

Il paraît nécessaire d'insister sur l'importance d'une prise en charge précoce de la maladie, et si des études venaient à le confirmer, envisager un dépistage systématique pour les sujets à risque de développer cette pathologie notamment tabagiques ou exposés professionnellement, et ce de manière indépendante de l'âge.

Cette prévalence reste stable chez l'homme alors qu'elle est en augmentation chez les femmes, en particulier du fait des nouvelles habitudes tabagiques.

Parmi les fumeurs, 10% à 15% développeront une broncho-pneumopathie chronique obstructive, avec un âge moyen de survenue de la maladie à 45 ans.

L'institut de veille sanitaire, grâce au programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), estime entre 69 000 et 112 000 par an, le nombre d'hospitalisations pour exacerbations de BPCO avec une élévation plus marquée chez les femmes, et dans certaines régions de France (Nord, Est et Bretagne).

La durée moyenne du séjour hospitalier pour décompensation respiratoire est de 8 jours.

Les études épidémiologiques mettent en avant l'existence d'importantes variations saisonnières: les pics d'exacerbation et de décès liés à la BPCO sont constatés en hiver et semblent superposables aux pics d'incidence de la grippe, connue pour être un facteur déclenchant de décompensation respiratoire.

L'insuffisance respiratoire chronique, prise en charge en affection longue durée n°14, concerne actuellement en France 200 000 adultes de 25 ans ou plus. Le codage du médecin conseil permet d'en préciser les étiologies : l'IRC concerne les BPCO sévères, mais aussi les asthmes graves et les pathologies pulmonaires chroniques graves.

Le nombre de patients sous oxygénothérapie au long cours est estimé, grâce à l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie, à 93 000 en France.

Les taux bruts de mortalité secondaires à la BPCO sont de 41/100 000 pour les hommes et de 17/100 000 chez les femmes soit 3% (16 000 /an) des décès annuels en France.

Ce nombre est par ailleurs probablement sous-estimé : les certificats de décès mentionnant les cœurs pulmonaires chroniques droits (évolution naturelle de la maladie respiratoire) ne sont pas pris en compte dans cette évaluation.

De plus, le nombre total de décès secondaires à la BPCO devrait, d'après les projections de santé publique (OMS 2012), augmenter de plus de 30% dans les dix ans à venir.

La méconnaissance de la maladie par le grand public, les habitudes de consommation tabagique et le vieillissement de la population expliquent cette probable évolution.

Les mesures envisagées sont une sensibilisation du grand public à cette maladie, la limitation de l'exposition aux fumées de tabac par le plan de lutte anti-tabac ainsi qu'aux toxiques professionnels et à la pollution (4).

2. Dépistage de la maladie

C'est dans ce contexte, afin de sensibiliser les professionnels de santé que la Haute Autorité de Santé, a actualisé en 2012 le guide de parcours de soin du patient BPCO (5).

Dans ce rapport, le médecin généraliste apparaît en première ligne pour le dépistage et le suivi de la bronchopneumopathie obstructive.

Si en Angleterre la conférence de consensus du *National Institute for Health and Clinical Excellence* de 2004 recommande de pratiquer une spirométrie chez tout patient de plus de 35 ans, fumeur sevré ou non, présentant une toux chronique, la Haute Autorité de Santé élargit cette indication en incitant les professionnels de santé à être plus actif dans le diagnostic précoce de la maladie. Celle-ci doit être évoquée devant la présence de :

Facteurs de risques, particulièrement le tabagisme :

Chez l'homme, à plus de 20 paquets années

Chez la femme, à plus de 15 paquets années

Accompagnés ou non de :

Symptômes tels que toux et expectoration chronique (évolution > 2-3 mois), dyspnée persistante, progressive, apparaissant ou s'aggravant à l'exercice ou simplement au décours d'une bronchite.

Le critère de l'âge et la présence de symptômes ne sont donc plus nécessaires pour faire réaliser des explorations complémentaires.

Le tabagisme est la cause de la bronchopneumopathie chronique obstructive dans 80% des cas.

L'exposition aux toxiques professionnels et la pollution en sont la seconde cause. Les secteurs professionnels responsables d'un déclin accéléré du VEMS concernent principalement les professionnels en Bâtiments et Travaux Publics, fonderie, sidérurgie, et textiles ainsi que le secteur agricole, (élevage porcin, production laitière et céréalière) (6).

La HAS insiste sur le rôle du tabac dans la maladie, mais il faut systématiquement rechercher une exposition professionnelle à risque, car la BPCO doit alors être déclarée comme maladie professionnelle.

3. Diagnostic

Le diagnostic de BPCO est établi après réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires qui est donc l'examen de référence pour le diagnostic, mais aussi pour l'évaluation de la sévérité et le suivi évolutif de la maladie.

Malheureusement, à l'heure actuelle, seule la moitié des patients BPCO bénéficie de cet examen selon les recommandations en vigueur. Pourtant, la spirométrie est un examen non invasif, fiable et reproductible grâce à la standardisation des techniques (7).

Ces explorations fonctionnelles comportent, entre autre, une courbe d'expiration forcée (courbe débit - volume) mesurant :

- la capacité vitale forcée (CVF),
- le volume expiratoire maximal/seconde (VEMS)
- le rapport VEMS/CVF, témoin direct de l'obstruction bronchique.

Le médecin généraliste peut réaliser au cabinet des débits expiratoires de pointe avec du matériel portatif. Cela ne peut en aucun cas se substituer aux explorations fonctionnelles respiratoires, plus précises et complètes, elles aussi réalisables en cabinet de médecine générale grâce à des logiciels informatiques simples d'usage.

La mesure de DEP est en réalité performante pour les asthmatiques, mais celui-ci n'est altéré que tardivement chez les BPCO. Un DEP normal en cabinet médical ne peut donc permettre l'exclusion du diagnostic et doit, en cas de suspicion clinique, conduire à une consultation spécialisée et la réalisation d'examens plus spécifiques.

Le diagnostic de BPCO est porté devant l'existence d'un :

Trouble ventilatoire obstructif : $VEMS/CVF < 70 \%$

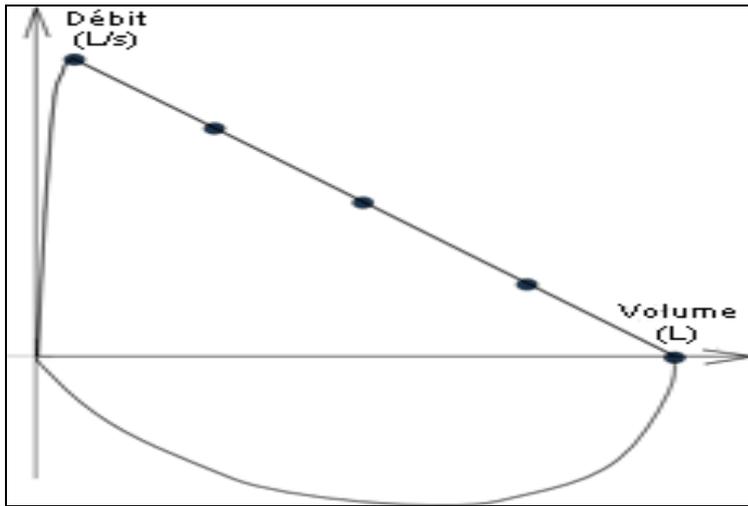
Irréversible sous Beta2 mimétiques.

La réversibilité est définie par une augmentation du VEMS de plus de 200 ml ou de plus de 12 % après l'administration de B2 mimétiques de courte durée d'action.

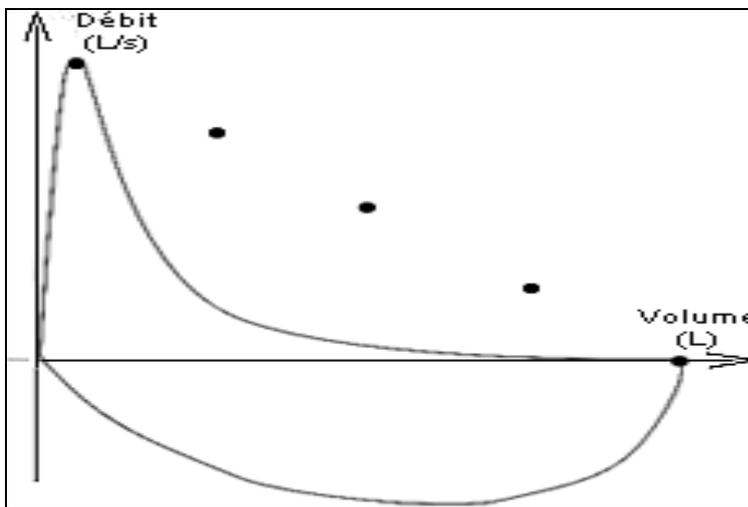
La chute du rapport VEMS/CVF est un indice précoce et sensible de BPCO, alors qu'en valeur absolue le VEMS peut encore être normal ($\geq 80 \%$ de la valeur prédite).

La sévérité de la maladie est corrélée à la sévérité de l'obstruction bronchique, dont le rapport VEMS/CV est le témoin direct.

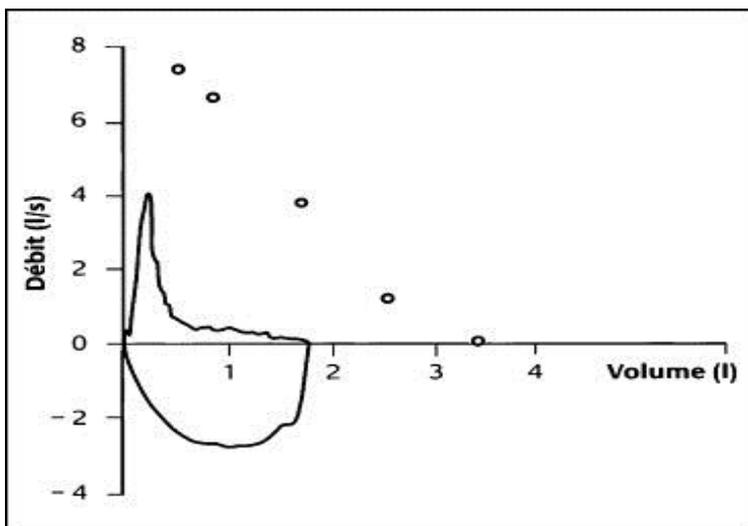
Un VEMS normal n'exclut donc pas le diagnostic. La valeur du VEMS permet à l'heure actuelle en pratique courante la classification de la maladie respiratoire d'après la classification GOLD.



courbe débit volume normale



courbe débit-volume obstructive



BPCO GOLD III (VEMS 32%)

FIG.1 EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES NORMALES ET PATHOLOGIQUES

CLASSIFICATION GOLD

(Global initial for chronic Obstruction Lung Disease)

Une fois les EFR réalisés, la valeur du VEMS(%) après l'administration de Béta2 mimétiques (confirmant son caractère fixé), permet la classification de la maladie en 4 stades en fonction de sa sévérité (Figure 2).

Stade 0	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
EFR normales	VEMS/CV < 70%	VEMS/CV < 70%	VEMS/CV < 70%	VEMS/CV < 70%
	VEMS < 80%	VEMS 50%-80%	VEMS 30%-50%	VEMS < 30%
				IRC/ICD

FIG.2 CLASSIFICATION GOLD

Depuis plusieurs années, cette classification est remise en question car il semble que la valeur seule du VEMS soit insuffisante pour évaluer le pronostic de la maladie.

Ainsi, la société de pneumologie de la langue française a actualisé en 2011 cette classification. Elle prend en compte un ensemble de paramètres, plus global :

- le VEMS.
- le nombre d'exacerbation dans les 12 mois précédents
- les critères cliniques, évalués par l'échelle de dyspnée MRC (>2) ;

La combinaison de ces trois facteurs aboutit à la création de quatre groupes, et gradue le risque d'exacerbation.

Risque d'exacerbation (annexe 3) :

A : faible risque (d'exacerbations), peu de symptômes

B : faible risque, symptômes significatifs ;

C : risque élevé, peu de symptômes ;

D : risque élevé, symptômes significatifs.

La concordance entre les deux classifications apparaît globalement bonne.

Actuellement, des discussions méthodologiques sont encore en cours, notamment sur les outils d'évaluation de la dyspnée.

En pratique, cette classification, moins facile à utiliser, n'est pas encore adoptée en France.

Retentissement fonctionnel de la maladie.

Parallèlement au diagnostic, il est nécessaire d'évaluer le retentissement fonctionnel de la maladie.

Le handicap généré par cette maladie est à évaluer dès la prise en charge du patient. Il peut être évalué par le degré de dyspnée dans la vie quotidienne (grâce à l'échelle MMRC du Medical Council Research) et son retentissement dans la vie quotidienne du patient.

L'échelle MMRC est intégrée dans la nouvelle classification GOLD de 2011 :

mMRC Grade 0 : essoufflement pour effort soutenu

mMRC Grade 1 : essoufflement quand je dois me dépêcher sur un terrain plat ou si je montre une cote.

mMRC Grade 2: je marche plus lentement que les sujets de mon âge en terrain plat à cause du souffle ou je dois m'arrêter pour reprendre ma respiration quand je marche en terrain plat

mMRC Grade 3 : je dois m'arrêter pour reprendre mon souffle au bout de 100 m ou après quelques minutes de marche en terrain plat

mMRC Grade 4 : je suis trop essoufflé pour sortir de chez moi ou je suis essoufflé pour m'habiller/déshabiller

Il existe donc un retentissement sur la qualité de vie des sujets atteints de BPCO.

Risque de mortalité : Score BODE

Actuellement responsable de 3% des décès annuels en France, la BPCO met donc en jeu le pronostic vital des patients.

Le VEMS, pourtant à la base de la stratification de la sévérité de la maladie (d'après la classification GOLD) est remis à ce jour en question car, pris isolément, il apparaît qu'il n'est probablement pas suffisant pour évaluer la sévérité et le pronostic de la maladie. En effet, les manifestations systémiques de la BPCO ne sont pas toutes mesurables par le VEMS.

Le score BODE est un score composite de mortalité à 4 ans, validé prospectivement, recommandé pour évaluer la mortalité à 4 ans dans les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (2012).

Ce score est un meilleur indicateur pronostic de décès (toutes causes confondues) que le VEMS isolé.

Le score BODE est composé des paramètres suivants :

- l'index de masse corporelle (*Body mass index*),
- le VEMS post-bronchodilatateur (*airflow*) *Obstruction*),
- le score de dyspnée mesuré par l'échelle modifiée du MRC (*Dyspnea*)
- la distance exprimée en mètres, parcourue lors d'une épreuve de marche de 6 mn (*Exercise*).

	0	1	2	3
B IMC (kg/m ²)	>21	<21		
O VEMS (%)	>65	50-64	36-49	<35
D mMRC	0-1	2	3	4
E Test marche(m)	>350	250-349	150-249	<149

FIG 3.SCORE BODE

La pondération de chacun des items permet de calculer le score BODE et par la suite d'estimer le risque de mortalité à 4 ans.

Score BODE	0-2	3-4	5-6	7-10
Mortalité à 4 ans	15	30	40	80

FIG 4. Taux de mortalité à 4 ans en fonction du score BODE

4. Comorbidités associées

Lors de l'évaluation initiale des patients, la Haute autorité de Santé recommande le dépistage et la prise en charge des comorbidités fréquemment associées à la maladie respiratoire.

La BPCO est une maladie respiratoire le plus souvent associée à un terrain tabagique, lui-même facteur de risque des comorbidités, notamment cardio-vasculaires et néoplasiques.

a-Evaluation de l'état nutritionnel : Indice de Masse Corporelle et histoire pondérale.

L'HAS recommande fortement l'évaluation du statut nutritionnel des patients. En effet, la dénutrition concerne 30 à 60% des patients BPCO hospitalisés et 10 à 45% des patients BPCO ambulatoires (20).

Plurifactorielle, la dénutrition est secondaire à :

- la diminution des ingestas
- l'accélération de la protéolyse musculaire
- la majoration de la dépensé liée au travail respiratoire
- l'altération de la mécanique ventilatoire et des échanges gazeux (augmentation de la CRF et la diminution de la diffusion)

Elle entraîne à son tour une aggravation de la maladie respiratoire par les mécanismes suivants :

- la diminution de la tolérance à l'effort et la fatigabilité du sujet.
- la majoration du risque infectieux, et d'encombrement bronchique par la diminution de la capacité d'expectoration.

L'histoire naturelle pondérale et l'indice de masse corporelle doivent faire partie du dossier médical de chaque patient.

En 2010, la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) insiste ainsi sur la prise en charge nutritionnelle de ces patients :

En effet, un index de masse corporelle < 21 engage le pronostic vital.

L'évaluation de la masse maigre nécessite la réalisation d'une impédancemétrie lorsque l'IMC est compris entre 21 et 26 car c'est elle qui définit la dénutrition et non le poids total.

Il ne faut pas faire maigrir les patients atteints de BPCO d'après ces recommandations.

La prise en charge diététique des patients obèses ou en surpoids n'est cependant pas précisée.

La « réhabilitation nutritionnelle » (ingestas de haute densité calorique, fractionnés, compléments oraux, diététicienne) est donc à instaurer précocement et ce, pour l'ensemble des patients, avant que la dénutrition ne s'installe.

b-Comorbidités cardio-vasculaires

Les maladies cardio-vasculaires sont la cause principale de décès dans les BPCO légères à modérées.

25 à 30% des malades atteints de BPCO décèdent d'une maladie cardio-vasculaire, avec en première place, la cardiopathie ischémique aiguë et chronique.

Cette prévalence accrue des maladies cardiovasculaires mais aussi de certains cancers chez les patients atteints de BPCO est vraisemblablement liée à des facteurs de risques communs au premier rang desquels le tabac.

Les étiologies de ces décès d'origine cardio-vasculaires sont :

- mort subite (16 %)
- AVC (4 %)
- infarctus du myocarde (3 %)
- insuffisance cardiaque chronique (3 %).

L'étude TORCH (8) a permis de définir les autres causes de décès des patients BPCO qui sont :

- respiratoires dans 35 % des cas en seconde place (décompensation respiratoire 27 %, pneumopathies 7 %, autres 1 %),
- néoplasique dans 21 % des cas (cancers bronchiques 14 %, autres 7 %)
- non précisées pour les 18 % des cas restants.

c-Syndrome d'apnée du sommeil (SAOS)

Il n'y a pas de cause physiopathologique commune entre le SAOS et la BPCO mais un « effet over-lap » (9).

Le SAOS est retrouvé chez 10% des BPCO.

L'homme tabagique âgé en surpoids est d'autant plus à risque, avec une évolution plus rapide vers l'insuffisance respiratoire hypercapnique et l'HTAP sévère (10).

Son diagnostic repose sur une polysomnographie nocturne et le traitement sur un appareillage nocturne en pression expiratoire positive.

d-Anxiété ou dépression en lien avec la maladie.

Fréquemment associé à la BPCO, le syndrome dépressif détériore la qualité de vie (11).

Certains articles retrouvent une observance thérapeutique moindre chez les patients atteints de dépression ainsi qu'un risque accru d'exacerbations (27).

L'association d'un tabagisme et d'un syndrome dépressif rend le sevrage plus difficile dans cette catégorie de population.

Le syndrome dépressif serait d'autant plus fréquent que la BPCO est sévère.

Le DSM-IV est un outil de diagnostic précis et permet d'instaurer un traitement et un suivi spécialisé individuel (12).

5. Traitement et suivi

L'aspect multidisciplinaire de la prise en charge fait intervenir des professionnels médicaux et paramédicaux gravitant autour du patient.

Un des rôles fondamentaux du médecin traitant est d'assurer la coordination des soins.

Aux stades 1 et 2 de la maladie, le généraliste peut assurer seul son suivi, insistant sur l'importance du dépistage et de l'instauration précoce d'un traitement.

Le recours au pneumologue doit être systématique dès le stade 3 GOLD.

Au minimum, une consultation annuelle spécialisée doit être organisée, avec une fréquence à adapter au cas par cas.

a-Information et Education du patient

Le diagnostic doit être expliqué à tout stade de la maladie, en employant le terme spécifique « BPCO ». Les autres termes aspécifiques (bronchite chronique, toux asthmatiforme...) ne doivent pas être employés.

Une consultation spécifique, dédiée à l'annonce, doit faire ressortir la notion d'évolutivité irrémédiable vers l'aggravation ainsi que les retentissements sur les autres organes et le caractère impératif du sevrage tabagique.

b-Sevrage tabagique

Fondamental, le sevrage tabagique est l'unique mesure pouvant ralentir la cinétique du déclin du VEMS.

Le Conseil Minimal (« Fumez-vous ? Désirez-vous arrêter de fumer ? ») doit être renouvelé à chaque consultation, tant qu'il persiste un tabagisme actif.

L'évaluation de la dépendance se fait par le test de Fageström et il peut être proposé un recours aux substituts nicotiques et à une prise en charge par un tabacologue.

c-Traitement médicamenteux

-Beta2 mimétiques de courte durée d'action

L'effet est symptomatique, rapide, et ponctuel. Ils sont à prendre à la demande en cas de gêne ou dyspnée et ne constituent qu'un traitement des crises.

-Béta2mimétiques à longue durée d'action :

Ils sont à instaurer en cas d'efficacité insuffisante des béta 2 mimétiques à courte durée d'action, ou d'emblée en lorsque le VEMS est compris entre 50% et 80%.

-Corticothérapie inhalée

Son usage en monothérapie n'est pas recommandé et doit toujours donc être prescrit en association avec des B2 mimétiques longue durée d'action. Elle est introduite si le VEMS est inférieur à 50%, en cas d'exacerbations fréquentes ou de dyspnée persistante sous Béta 2 mimétiques à longue durée d'action.

Tous les autres traitements médicamenteux ne sont plus recommandés (antileucotrienes, mucolytiques...)

Les antitussifs sont notamment à éviter, particulièrement en cas d'exacerbation respiratoire.

d-Oxygénothérapie au long cours (HAS oxygénothérapie)

Elle est indiquée en cas d'hypoxémie diurne confirmée par une :

-PaO₂ < 55 mm Hg ;

-PaO₂ entre 56 et 59 mm Hg associé à des signes cliniques d'hypoxie tissulaire

Pour être efficace, elle doit durer au moins 15 heures par jour.

e-Réhabilitation respiratoire

« La réhabilitation respiratoire est un ensemble de soins personnalisés apportés par une équipe transdisciplinaire. Elle a pour objectif de réduire les symptômes, d'optimiser les conditions physiques et psycho-sociales, de diminuer les coûts de santé par une stabilisation des manifestations pulmonaires et extra thoraciques de la maladie. » (Conférence d'experts - recommandation SPLF 2005).

Elle est indiquée dès le stade II de la maladie.

Il faut systématiquement éliminer les contre-indications cardio-vasculaires avant son initiation.

Elle se déroule en ambulatoire ou en centre spécialisé.

Le pneumologue assure la coordination des soins entre les divers intervenants qui peuvent être : spécialiste en médecine physique et de réadaptation, médecin généraliste, kinésithérapeute, diététicien, psychologues, éducateurs sportifs, assistante sociale et l'ergothérapeute.

6. Suivi du patient BPCO (5)

La surveillance clinique est adaptée à la sévérité de la maladie et au besoin individuel de chaque patient.

Cependant la Haute Autorité de Santé guide les professionnels de santé dans les nouvelles recommandations et détaille les modalités de suivi du patient.

Les items les plus importants concernent :

-**Surveillance gazométrique** : les gaz du sang artériels sont à réaliser au décours d'une hospitalisation pour exacerbation.

-**Explorations fonctionnelles respiratoires** : la fréquence est à adapter à chaque patient, mais toute hospitalisation pour décompensation respiratoire impose d'organiser une consultation pneumologique et la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires à distance de l'épisode aigu.

De plus, une étude récente montre que la réalisation d'EFR annuelle, sur 3 années consécutives, permettrait de déterminer un phénotype des patients, à risque de dégradation rapide du VEMS.

En plus de la pathologie bronchique, les comorbidités dépistées lors de la prise en charge initiale doivent aussi faire l'objet d'un suivi régulier afin d'optimiser une prise en charge dynamique et globale de ces patients.

Il faut donc rigoureusement et régulièrement rechercher et corriger les facteurs de risques cardiovasculaires, évaluer le statut nutritionnel, traiter un syndrome d'apnée du sommeil, ou syndrome dépressif associés.

II. BPCO ET ERYHTROPOIESE

I. Erythropoïèse physiologique

Environ 200 Milliards d'hématies par jour sont fabriquées par la moelle. Leur durée de vie moyenne est de 120 jours.

La cellule souche totipotente CHS, grâce aux facteurs de croissance et de différenciation, est à l'origine des différentes lignées sanguines.

La première étape permet la spécialisation en cellules souches lymphoïdes ou myéloïdes.

La cellule souche myéloïde est à l'origine de colonies de progéniteur myéloïde, les CFU-GEMM, qui se spécialisent au fil des mitoses générant les lignées blanches, les plaquettes et les globules rouges.

Les BFU E (burst forming unit-erythroid) spécifiques de la voie rouge, immatures, deviennent les CFU-E (colony forming unit-erythroid).

Celles-ci se différencient sous l'influence de l'EPO en îlots proérythroblastiques puis en érythroblastes.

L'érythroblaste expulse son noyau et devient réticulocyte.

Le réticulocyte néoformé reste 48 heures dans la moelle osseuse puis gagne le sang périphérique par les sinusoides médullaires.

Il perd ses ribosomes en moins de 48 heures pour devenir enfin une hématie mature.

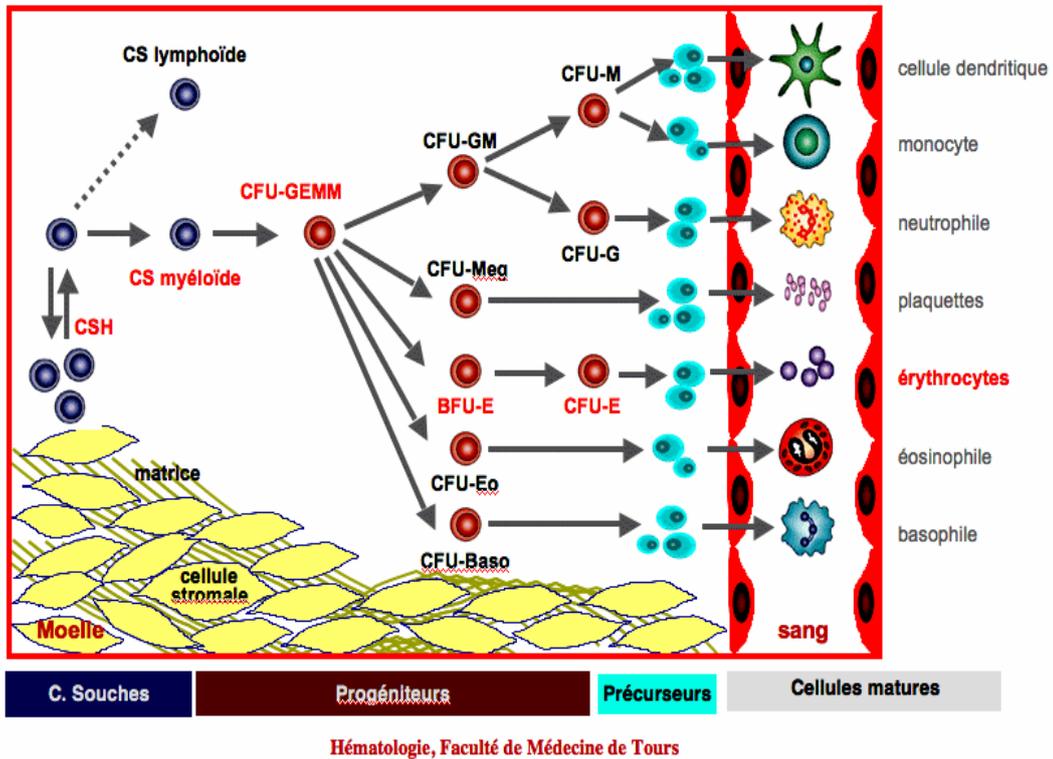


FIG 5.ERYTHROPOIESE PHYSIOLOGIQUE

Toutes ces étapes sont régulées par des facteurs à la fois intra et extra- cellulaires.

-les facteurs intracellulaires sont des facteurs de transcription.

- les facteurs extra cellulaires, des cytokines dont certaines appartiennent aussi à la cascade inflammatoire. Les plus importantes sont TPO, IL-3, 6,8 et le GM CS F, l'EPO et le SCF.

In Vivo, seuls deux facteurs sont fondamentaux pour la régulation de cette érythropoïèse : le SCF (stem cell factor) et l'EPO (érythropoïétine).

Le SCF est une cytokine d'action précoce permettant la prolifération et la survie du progéniteur pluripotent et de BFU-E. Sa concentration dans le sang est indépendante de l'hématocrite et de la Pao2.

L'EPO est assimilable à une hormone : Synthétisée par les fibroblastes rénaux, sa concentration plasmatique est régulée directement par la PaO₂.

En cas d'abaissement de la PaO₂, le recrutement des fibroblastes rénaux permet d'augmenter la synthèse d'EPO, ayant une action positive directe sur l'érythropoïèse et le taux d'hémoglobine plasmatique.

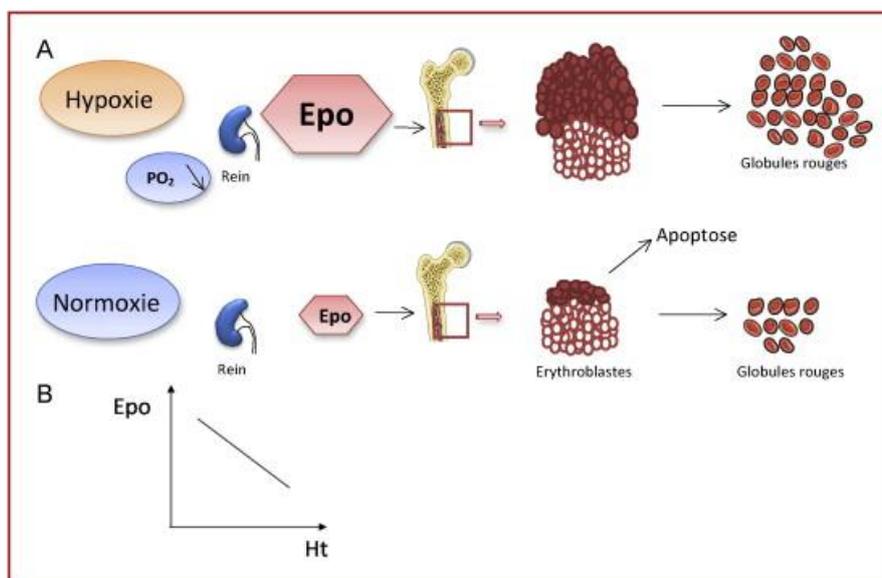


FIG 6 ROLE DE L'EPO DANS L'ERYTHROPOIESE

2. Anémie : conduite à tenir et définition

L'anémie est un état pathologique dans lequel le nombre d'hématies (donc la capacité de transport de l'oxygène) est insuffisant pour répondre aux besoins physiologiques de l'organisme.

Ces besoins varient en fonction de l'âge, du sexe d'une personne, de l'altitude, des habitudes tabagiques et du stade de la grossesse

L'Organisation Mondiale de la Santé définit l'anémie par la concentration d'hémoglobine:
< 13 g /dl chez l'homme et < 12 g/dl chez la femme.

Cette définition reste identique chez le sujet adulte et chez le sujet âgé.

Les deux paramètres essentiels à l'enquête étiologique sont le volume globulaire moyen et le taux de réticulocytes (annexe 1).

La démarche étiologique ne permet pas de conclure dans 25% des cas.

3. Cas particulier des Anémies des Maladies Chroniques

La nosologie hématologique définit la classe des anémies des maladies chroniques (AMC).

Elles sont le reflet de l'inflammation chronique de la maladie sur l'érythropoïèse.

Elles sont définies, après exclusion des autres causes d'anémie, par la triade :

- Abaissement du taux de l'hémoglobine
- Coefficient de Saturation (CS) inférieur à 16%
- Ferritinémie supérieure à 30 ng/ml,

Leur mécanisme est complexe et elles s'expliquent par l'association :

- d'une érythropoïèse insuffisante
- d'une production inadéquate d'érythropoïétine (EPO)
- d'une rétention du fer dans le système réticuloendothélial
- et à un moindre degré, d'un raccourcissement de la durée de vie des hématies

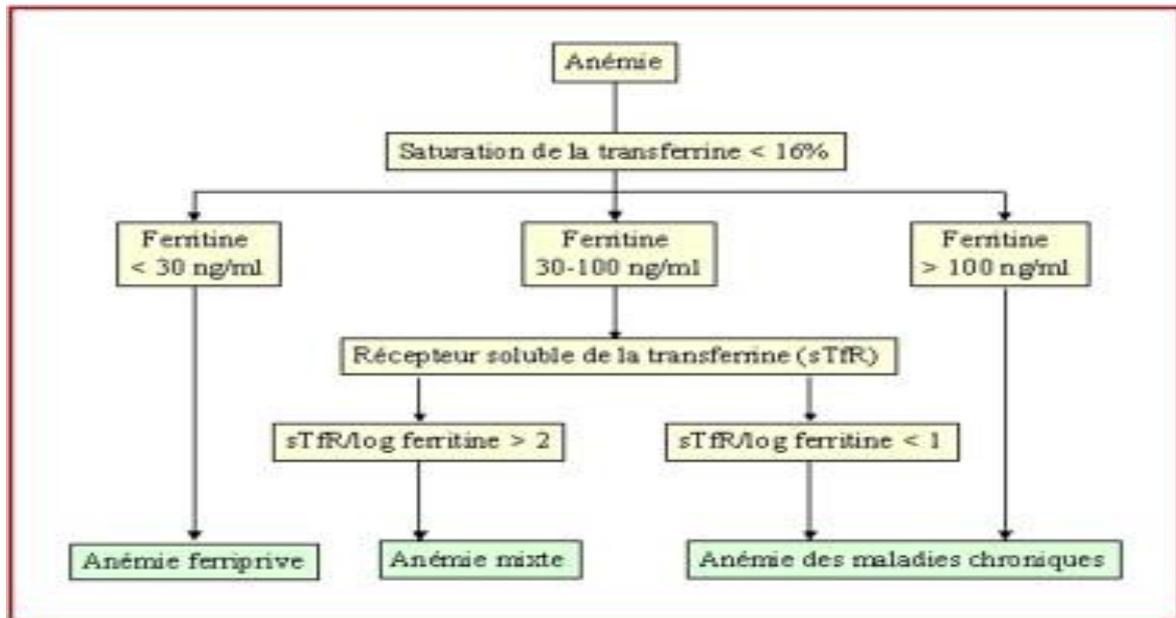


FIG 7 .CONDUITE A TENIR DEVANT UNE ANEMIE AVEC CS DIMINUE

4. Modifications de l'érythropoïèse dans la BPCO

Ainsi que le suggèrent Chambellan et al (2), il existe une interaction entre l'érythropoïèse et la BPCO. Le caractère chronique et inflammatoire de la BPCO est responsable d'une modification de l'érythropoïèse.

Complexes et encore mal élucidés, de nombreux mécanismes entrent en compte, intervenants à divers degrés :

- le caractère inflammatoire systémique associé à la maladie
- une probable résistance à l'EPO
- la dysrégulation des gènes du métabolisme du fer et donc de l'hémoglobine
- une dysrégulation neuro-humorale
- les pathologies associées confondantes (diabète, insuffisance cardiaque...)

- INFLAMMATION CHRONIQUE ET RESISTANCE A L'EPO

Une élévation du taux des protéines inflammatoires est retrouvée chez les patients BPCO dans plusieurs études, plaidant pour une altération de l'érythropoïèse, mécanisme identique aux maladies inflammatoires chroniques.

L'éventualité d'un profil de résistance à l'EPO est évoquée par Matthias, John et Col (13). Dans une population de 101 patients BPCO, stables. Dans cet échantillon 13 d'entre eux sont anémiés et présentent un taux anormalement élevé d'EPO ainsi qu'une réponse inflammatoire importante suggérant ainsi l'existence d'une résistance à l'EPO.

Cette résistance pourrait être à son tour responsable de la constitution d'une anémie par une adaptation médullaire insuffisante.

- DYSREGULATION DU METABOLISME DU FER

La régulation du métabolisme du fer permet l'adaptation du taux de l'hémoglobine. Il existe plusieurs facteurs contribuant à l'homéostasie du métabolisme du fer, et donc de la régulation de l'érythropoïèse.

Parmi ces facteurs on retrouve l'hypoxie, le tabagisme et l'état inflammatoire ou infectieux. De plus la PaO₂ régule directement l'expression de plusieurs gènes responsable du métabolisme du fer et donc la synthèse de l'hémoglobine.

- FACTEURS NUTRITIONNELS

Parmi les hypothèses avancées dans l'étude de Chambellan et Col pour expliquer la physiopathologie de l'anémie chez les patients BPCO, nous retrouvons celle de la malnutrition. Atteignant 20% à 35% des patients, de mauvais pronostic la malnutrition serait étroitement corrélée à l'anémie, entre autre par une part carencielle en B9 et B12. Enfin, l'inflammation est souvent associée à une dénutrition.

Ainsi, de nombreux facteurs pourraient être responsables de l'anémie dans cette tranche de population et ses mécanismes restent complexes.

A l'inverse, le phénomène de polyglobulie est clairement identifié et expliqué depuis plusieurs années.

Cependant grâce aux progrès médicamenteux, et en particulier l'oxygénothérapie au long cours, son incidence diminue fortement. A ce jour, la littérature ne retrouve que 6% de patients présentant une polyglobulie. Par contre, plusieurs études récentes retrouvent une incidence notable de l'anémie, variant de 7,5% à 34% selon la population étudiée.

Nous nous sommes intéressés à la question de l'anémie dans la BPCO et avons décidé de réaliser une étude prospective afin d'évaluer l'incidence de l'anémie dans une population de patients BPCO au sein d'un service de médecine interne, et son impact sur la sévérité de la maladie.

C.ETUDE

I Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle mono-centrique qui s'est déroulée entre janvier et mai 2013 dans le service de médecine interne de l'hôpital Lariboisière.

Les critères d'inclusion étaient : patient majeur, consentant, atteint de BPCO, hospitalisé dans le service de médecine interne pendant la période de recrutement.

Les patients ont signé un consentement après avoir reçu une information orale et écrite.

Les patients présentant un trouble ventilatoire non obstructif aux EFR et ceux refusant de signer le consentement ont été exclus.

Le diagnostic de BPCO lors de l'inclusion était rapporté par le patient, retrouvé parmi les antécédents médicaux du dossier médical, ou porté par les médecins du service lors de l'hospitalisation, puis confirmé par les explorations fonctionnelles respiratoires.

Si le patient déclarait avoir effectué des explorations fonctionnelles respiratoires dans les 12 mois précédents, leurs résultats étaient récupérés par contact téléphonique auprès du médecin ou pneumologue traitant afin d'être analysés.

S'il n'existait pas d'EFR datant de moins de 12 mois, celles-ci étaient prescrites à la sortie du patient en accord avec les recommandations de l' HAS, à distance de tout épisode aigu respiratoire.

Puis, les données suivantes ont été recueillies par questionnaire écrit et grâce à la consultation du dossier médical informatisé sur le logiciel MIDLECARE :

- Les caractéristiques du patient (âge, sexe, BMI, tabagisme)
- Les principales comorbidités associées, à risque de générer une anémie, (notamment les pathologies digestives, hépatiques, rénales, cardiaques, et néoplasiques).
- Les exacerbations de BPCO : fréquence annuelle, nombre d'hospitalisations ou de passage en réanimation dans les 12 mois précédents pour décompensation respiratoire.
- Le VEMS et le rapport VEMS/ CV retrouvé dans les explorations fonctionnelles respiratoires récentes (moins de 12 mois, ou lors de leur sortie d'hospitalisation) et le stade GOLD correspondant. Lorsque les explorations fonctionnelles n'avaient pas été réalisées malgré leur prescription à l'issue de l'hospitalisation, nous avons pris contact téléphonique auprès du pneumologue ou du médecin traitant afin d'en comprendre les raisons.
- Le taux d'hémoglobine, relevé sur le bilan biologique initial lors de l'entrée dans le service de médecine interne. Le seuil choisi pour définir l'anémie est celui de l'OMS.

Le taux d'hémoglobine relevé pour l'analyse statistique est celui d'entrée dans le service et ne tient pas compte de son évolution pendant l'hospitalisation.

Le diagnostic étiologique final de l'anémie a été recueilli pour chaque patient dans son dossier médical à l'issue de son hospitalisation.

Deux groupes ont été définis selon le taux d'hémoglobine :

Groupe A : absence d'anémie, et le groupe B : présence d'une anémie.

Dans un second temps, nous avons répartis les patients du groupe B en deux groupes, selon la profondeur de l'anémie.

Notre objectif principal est de calculer l'incidence de l'anémie dans notre population d'étude et de définir l'étiologie de ces anémies.

L'objectif secondaire est d'essayer de mettre en évidence un lien entre l'existence d'une anémie et la sévérité de la maladie (nombre d'EABC, nombre d'hospitalisations pour décompensation respiratoire).

II. Analyse statistique

Les données ont été recueillies dans le logiciel Excel puis ont été analysées par le logiciel StatView.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes et médiane.

Les variables continues ont été analysées en distribution de fréquence.

Les comparaisons ont été réalisées par un test de Student.

III Résultats

1. Population étudiée : caractéristiques

Au total, entre janvier 2013 et mai 2013, 24 patients BPCO hospitalisés de façon consécutive dans le service de médecine interne ont pu être inclus dans notre étude.

L'âge moyen de notre population d'étude est de 70,2 ans, et l'âge médian de 72 ans (50 -86 ans).

Parmi eux, 17 étaient des hommes (70,8%) d'âge moyen de 69,3 ans (50-81 ans).

L'âge moyen des femmes (n= 7 ; 29,2%) est de 59,3 ans (59 -85 ans).

La majorité de l'échantillon (n= 22 ; 92 %) présentait comme antécédent une intoxication tabagique significative (> 20 PA pour les hommes et 15 PA pour les femmes) dans l'histoire de la maladie.

Une intoxication éthylique chronique était retrouvée à l'interrogatoire pour n= 7 (29,2%) des patients et était systématiquement associée à un tabagisme actif.

La moyenne des indices de masse corporelle était de 25 kg/m² pour un BMI médian à 23kg/m² (14-43).

L'histoire pondérale récente n'a pas été prise en compte car n'a elle n'a pas été recueillie lors de l'interrogatoire.

Comorbidités associées

13 patients (54%) présentaient au moins une comorbidité extra pulmonaire :

Une atteinte cardiaque chronique est relevée pour 8 patients (33,3%).

2 patients (4,1%) étaient connus pour une insuffisance rénale chronique modérée.

1 patient présentait une hémorragie digestive haute sur ulcère duodénal.

1 patient était suivi pour néoplasie colique avec lésions hépatiques secondaires.

BPCO

Le diagnostic de BPCO a été confirmé par les explorations fonctionnelles réalisées soit dans les douze mois précédents soit à l'issue de l'hospitalisation.

Seuls 4 malades avaient des EFR récentes conformément aux recommandations.

Certaines explorations fonctionnelles respiratoires n'ont pu être obtenues malgré leur prescriptions à l'issue de l'hospitalisation pour les raisons suivantes (n=5):

- Non présentation au rendez-vous programmé (n=2)
- Barrière linguistique évidente, réalisation de l'examen impossible (n=1)
- Contexte social précaire, patient SDF (n=1)
- Examen annulé à la demande du médecin traitant qui l'a jugé inutile (n=1)

Un patient, initialement inclus dans l'étude, malgré le terme de BPCO retrouvé dans son dossier, avait un rapport de Tiffeneau normal sur les EFR. Il a donc été exclu de l'étude et n'a pas été analysé.

Pour les patients ayant bénéficié d'EFR récentes et ayant été analysés, la moyenne des VEMS était de 48% avec une valeur médiane à 47%.(13%-88%).

Répartition selon classification GOLD

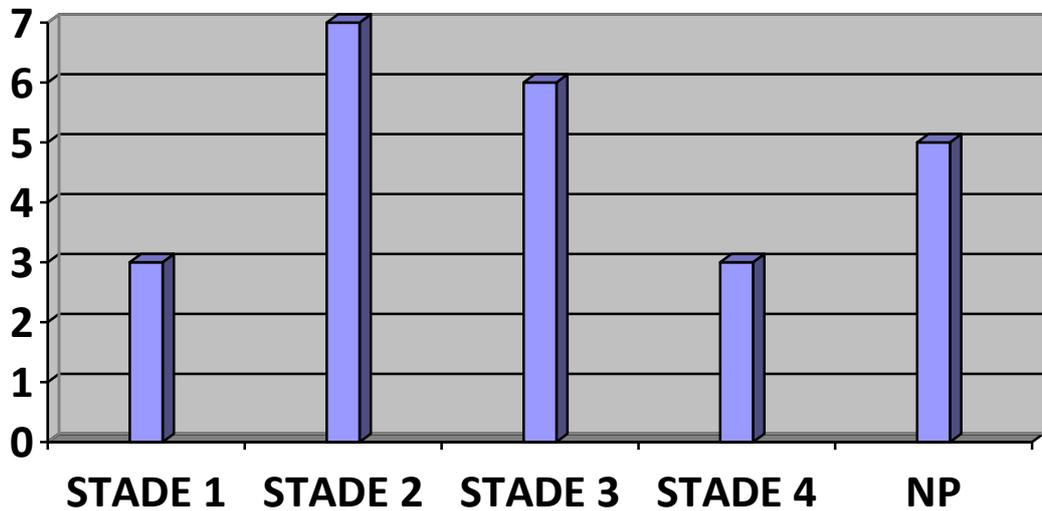


Diagramme 1. Répartition des patients selon le stade GOLD

Nous n'avons pu obtenir le stade GOLD pour $n=5$ patients, devant l'absence d'EFR récentes pour les motifs évoqués précédemment.

Plus de la moitié des patients ($n=13$, 68,4%) ont une atteinte pulmonaire de sévérité légère à moyenne (stade 2-3).

3 patients présentent une atteinte pulmonaire sévère et 3 patients sont au stade 1.

2. Incidence de l'anémie

Les taux d'hémoglobine ont été recueillis pour 100% des patients inclus (n=24).

L'anémie a donc été définie par un taux d'hémoglobine < 12g/dl chez la femme et 13g/dl chez l'homme.

L'incidence globale de l'anémie retrouvée dans notre échantillon est de 50 % (n=12).

L'âge moyen dans le groupe de patients anémiés est de 69,5 ans versus 70,9 ans dans le groupe non anémiés.

Puis, nous les avons répartis en sous-groupes selon la valeur du taux d'hémoglobine afin de distinguer les anémies profondes et modérées.

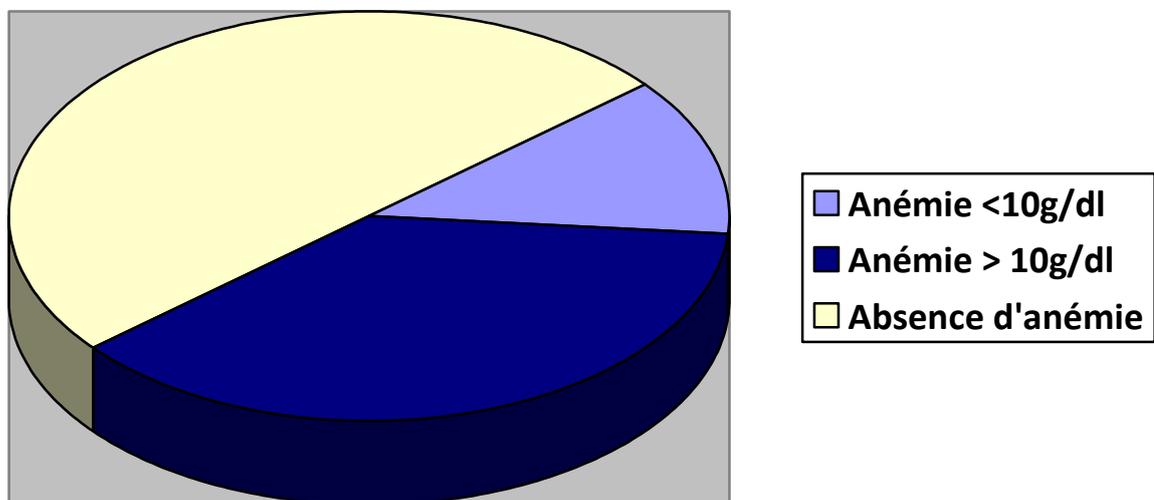


Diagramme 2. Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.

3. Etiologies des anémies

Dans le cas des anémies profondes (< 10g/dl) : n=3.

- 1 patient présentait une hémorragie digestive avec tableau d'anémie aigue.
- 1 patient suspect de néoplasie présentait une anémie avec pancytopénie. Le diagnostic de néoplasie a été confirmé par la suite).
- 1 patient (n=1), et dont l'anémie était déjà connue lors de son admission, présentait une insuffisance rénale chronique.

Dans le cas des anémies peu profondes (> 10g /dl): n=9.

Les étiologies suivantes ont été retenues à l'issue de l'hospitalisation des patients :

- Maladie de Biermer (n=1)
- Insuffisance rénale chronique modérée (n=1)
- Cause mixtes (n=2), dans le cadre de pathologies inflammatoires chroniques (rhumatisme inflammatoire) et carence nutritionnelles d'apport (alcoolisme chronique).
- 5 sujets n'ont pas été explorés pour cette anémie.

4. Relation entre anémie et sévérité de la maladie respiratoire

Nombre d'EABC dans les 12 mois précédents le recrutement :

Dans le groupe A (absence d'anémie) 30% des patients (n=3) ont présenté deux ou plus exacerbations dans les 12 mois précédents l'hospitalisation.

Dans le groupe B, 36% d'entre eux (n=4) ont présenté deux ou plus exacerbations de BPCO dans les 12 mois précédents le recrutement.

Il n'existe pas de différence significative ($p>0,76$) concernant le nombre de patients ayant présenté plus de deux exacerbations entre les deux groupes.

Taux d'hospitalisation :

91,7% des patients (n=11) du groupe A ont été hospitalisés plus d'une fois pour EABC dans les 12 mois précédents, alors que dans le groupe B, seuls 50 % des patients (n=6) ont été hospitalisés plus d'une fois dans les 12 mois précédents ($p= 0,05$)

Enfin dans le groupe B, nous retrouvons un taux de 16,7% (n=2) patients hospitalisés au moins une fois en réanimation pour décompensation respiratoire.

Dans le groupe A, 33% (n = 4) d'entre eux, soit le double, ont été hospitalisés au moins une fois en réanimation dans les 12 mois précédents le recrutement ($p= 0,64$).

Nous ne montrons pas de différence significative entre ces deux groupes.

Mortalité

Un patient est décédé au cours de notre étude.

Il s'agit d'une femme de 58 ans, présentant une HTA traitée et une BPCO stade GOLD 2.

Elle présentait une anémie modérée, avec un taux d'hémoglobine à 11,8g/dl lors de son admission.

L'étiologie de son anémie n'a pas été explorée.

Son décès était secondaire à une détresse respiratoire aigüe sur exacerbation de BPCO, lors de son second passage en réanimation.

D.DISCUSSION

Notre étude s'est déroulée au sein du service d'hospitalisation de médecine interne du centre hospitalo-universitaire de Lariboisière. L'objectif de notre étude était de vérifier la prévalence de l'anémie, d'essayer d'en comprendre les mécanismes et de rechercher si l'existence d'une anémie était associée ou non à une morbi-mortalité plus élevée.

Notre volonté était de recruter les patients dans un service de médecine interne, aval des urgences, et non dans un service de pneumologie, afin de tenter de refléter au mieux la diversité de la patientèle rencontrée en médecine générale.

Les critères d'inclusion, larges, ont donc permis d'inclure à la fois des patients BPCO instables, hospitalisés pour décompensation respiratoire et des patients stables sur le plan respiratoire, hospitalisés pour un quelconque autre motif.

Tous les patients recrutés dans nos études ont été admis en médecine interne par le biais du service des urgences de l'hôpital.

Nous n'avons pas pu inclure les patients BPCO admis aux urgences pour décompensation respiratoire n'ayant nécessité qu'une hospitalisation de moins de 48 heures. Leur passage était trop bref pour réaliser un éventuel bilan d'anémie, ou la programmation d'EFR.

L'effectif de notre population est faible (n= 24) malgré son caractère prospectif et consécutif, réduisant la puissance statistique des résultats.

Cependant, l'année précédente, pendant la même période, 17 patients hospitalisés en Médecine Interne présentaient une BPCO d'après les codages PMSI. Après relecture des comptes -rendus d'hospitalisation, seuls 15 parmi eux étaient atteints de BPCO de manière certaine. Nous pouvons donc considérer avoir été exhaustifs dans notre recrutement.

La prévalence de l'anémie dans notre étude (50%) est beaucoup plus élevée que celle actuellement relevée dans la littérature.

En effet, John et Al. (13) évaluent la prévalence de l'anémie à 13% dans une population de 101 sujets, âgés en moyenne de 61 ans, recrutés en ambulatoire, stables sur le plan respiratoire.

Dans notre étude, notre population diffère car nous avons choisi d'inclure l'ensemble des patients BPCO hospitalisés, à la fois stables et instables sur le plan respiratoire.

Nous n'avons pas non plus exclus les patients présentant des pathologies extra pulmonaires, et 54% des patients de notre échantillon présentaient une autre cause possible d'anémie.

Dans l'étude de John et Al (3), les sujets ayant une pathologie confondante à risque d'anémie et ceux ayant eu une infection pulmonaire récente avaient été exclus ce qui explique en partie aussi cet écart de résultat.

Une autre étude, réalisée par Chambellan et Al. (2) retrouve une incidence de l'anémie de 12,6 % chez l'homme et 8,2 % chez la femme :

Dans cette étude, les 2524 sujets de cette cohorte se voyaient prescrire de l'OLD pour la première fois.

Le VEMS moyen des patients dans cette étude est de 37% chez l'homme et 34% chez la femme ;

Leur population d'étude diffère de la nôtre car, bien que recrutés en ambulatoire, les patients inclus, étaient plus sévèrement atteints au plan pulmonaire, et nécessitaient tous une oxygénothérapie au long cours. Or dans notre étude, seul un patient relevait d'une oxygénothérapie longue durée et les stades 2 ou 3 de la maladie étaient prédominants dans notre population.

En fonction de la population analysée, l'incidence de l'anémie varie considérablement :

Auteurs	Population étudiée (n patients)	Prévalence anémie	Commentaires
John et Al. (2005)	BPCO stables ambulatoires (n=101)	13%	Absence de comorbidités
Chambellan et Al. (2005)	BPCO avec oxygénothérapie au long cours (n=2524)	12,6%	8,6% chez les femmes
Shorr (2005)	BPCO (N=2404)	33%	Etude épidémiologique
Diez Mangalo (2011)	BPCO avec comorbidités	62%	Association anémie/mortalité
Frank (2012)	BPCO stables suivis en ambulatoire (n=333)	24%	Absence d'association anémie / exacerbation
Martinez-Riveira (2012)	BPCO hospitalisés pour exacerbation (n=117)	33%	Anémie prédictive de décès à 1 an
Almagro (2012)	BPCO hospitalisés pour exacerbation (n=606)	19,3%	Nombreuses comorbidités cardiovasculaires associées
Boutou (2013)	BPCO stables (n=294)	15,6%	Association indépendante anémie/survie
Nowinski (2013)	BPCO en exacerbation (n=402)	26%	Pas de retentissement fonctionnel de l'anémie
Comenche et Al (2013)	BPCO stable sans autre cause d'anémie (n=130)	6,2%	Moyenne Hb= 11,9g/dl anémie d'allure inflammatoire
Copur (2013)	BPCO avec oxygénothérapie au long cours (n=317)	38%	OLD : 46% d'anémie Absence d'OLD : 18,5%
Rutten (2013)	BPCO en réhabilitation respiratoire (n=321)	20%	Association anémie/élévation de la CRP

Nous proposons plusieurs hypothèses expliquant une plus forte incidence de l'anémie de notre échantillon par rapport à la littérature :

- la taille de notre échantillon est plus faible que celle des études citées précédemment.
- notre mode de recrutement a permis d'inclure des patients BPCO moins sévèrement atteints au plan pulmonaire mais ils présentaient par contre beaucoup de comorbidités.
- enfin, une autre hypothèse peut être envisagée : les patients les plus sévères bénéficient d'après les recommandations HAS, d'une corticothérapie, dont l'objectif est de diminuer l'inflammation chronique.

Or, cette dernière participe à la genèse des anémies des maladies chroniques, dont la BPCO fait partie.

La corticothérapie au long cours, par son action anti-inflammatoire pourrait diminuer l'incidence de l'anémie dans les populations BPCO sévères sous corticothérapie.

L'étude rétrospective de Shorr (14) inclut 2404 patients, et confirme le diagnostic d'anémie pour 33% d'entre eux, s'approchant de nos résultats.

Dans cette étude, les patients anémiques sont plus âgés et présentent aussi plus de comorbidités que les sujets non anémiques et sont donc plus comparables à notre échantillon.

Afin de s'affranchir de ces biais, nous pourrions peut-être envisager d'exclure les patients présentant des comorbidités et n'inclure les patients présentant une atteinte pulmonaire isolée.

Comeche et Al. ont étudié l'incidence de l'anémie dans une population de BPCO stables ne présentant pas d'autre cause évidente d'anémie. Ils retrouvent une incidence de 6,2%, qui suggère l'importance des comorbidités dans la genèse de l'anémie chez les BPCO.

Néanmoins, les comorbidités sont fréquentes chez ces sujets, témoignant du retentissement de la BPCO sur les organes, et leur population ne reflète pas forcément ces patients.

Les variations des taux d'hémoglobine au cours de l'hospitalisation ont rendu plus difficile l'analyse statistique des données et génèrent un biais de classement :

Lors de son admission, le sujet pouvait ne pas présenter d'anémie et a donc été inclus dans le groupe « non anémie ». Or, celle-ci peut se démasquer lors de l'hospitalisation (hémodilution par remplissage/ réhydratation, déglobulisation...), sous estimant le nombre de patients anémiés.

A l'inverse certains patients, hospitalisés dans un contexte pathologique aiguë (par exemple, une hémorragie digestive), voyaient leur anémie se corriger de manière concomitante au traitement de la cause. Ils ont donc été inclus par excès dans le groupe « anémie ».

Les variations physiopathologiques et le phénomène dynamique de l'érythropoïèse rendent donc difficile une classification statique de ces patients.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative du nombre d'hospitalisations entre nos deux groupes. Nous trouvons même que les patients anémiés seraient moins hospitalisés que ceux non anémiés.

Notre effectif, trop faible, malgré la morbidité importante de cette pathologie, ne nous permet pas de conclure.

Pourtant, dans la littérature, les articles récents suggèrent pourtant un impact négatif de l'anémie sur cette population de malade en termes de morbi-mortalité :

Le taux d'hospitalisation annuel des 1799 patients inclus dans l'étude de l'observatoire ANTADIR est évalué à 1,17 (+/-1,21), paraît corrélé inversement avec le taux

d'hémoglobine ($p = 0,001$) (17). Dans notre échantillon, nous retrouvons un nombre moyen d'hospitalisation pour exacerbation de BPCO pour l'ensemble de notre population de 1,1 (médiane = 1), sans cependant réussir à mettre en évidence de corrélation avec le taux d'hémoglobine de manière significative.

La comparaison de nos groupes (anémie/absence d'anémie) tend même à montrer un taux de patient hospitalisés moins élevé dans le groupe anémié ($p=0,051$). Notre résultat n'est cependant pas significatif statistiquement.

D'autre part, le nombre total d'hospitalisations et d'EABC dans les 12 derniers mois était déclaratif, obtenu par l'interrogatoire du patient pouvant générer un biais dès le recueil de données.

Les patients avaient du mal à différencier les exacerbations vraies du retentissement fonctionnel de leur maladie ;le recueil sur une durée de douze mois est parfois difficile à se remémorer pour les patients.

L'anémie est aussi évoquée comme facteur de risque indépendant de mortalité dans plusieurs études récentes : L'étude espagnole de Martinez portant sur une population de 117 patients dont 33% anémiés trouve que l'anémie ainsi que le nombre d'EABC sont des facteurs prédictifs indépendants de mortalité à un an, avec une différence significative en terme de survie selon l'existence ou non d'une anémie. Il existe une différence significative statistique des taux d'hémoglobine dans chaque groupe (12.4 vs 13.8 g/dl, $p=0,00$) mais cliniquement peu pertinente vu la faible profondeur de l'anémie.(12,4g/dl en moyenne).

Il semble donc justifié de mener une étude prospective, sur une durée plus longue, incluant un nombre plus élevé de patients, évaluant l'incidence et l'impact de l'anémie. Si l'anémie se révélait corrélée de façon significative à une morbidité plus élevée on pourrait alors se demander si la correction de celle-ci pourrait trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique de ces patients.

Cependant notre étude a tout de même permis de mettre en évidence les limites rencontrées en pratique courante et donne des éléments de réflexion pour améliorer le dépistage et la prise en charge de ces patients :

-d'une part, le diagnostic de BPCO, souvent méconnu des patients, est aussi sous-estimé par les médecins en ville et en hospitalisation :

-dans un cas, les EFR ne retrouvaient pas de syndrome obstructif chez un patient pour étiqueter BPCO dans son dossier médical. Il n'a donc été exclu et non analysé.

Ces examens étant standardisés, nous pouvons dire que les résultats sont fiables et permettent une classification correcte de leur maladie d'après la classification GOLD. Or, l'ANDEM estime que deux tiers des fumeurs atteints de pathologie bronchique ne sont pas explorés par les EFR.

Dans notre échantillon nous avons pu améliorer ce taux car 19 patients (79 %) ont pu bénéficier d'explorations fonctionnelles respiratoires, notamment par leur juste prescription à l'issue de leur hospitalisation. En effet, seuls 4 d'entre étaient suivis selon les recommandations en vigueur de la Haute Autorité de Santé.

Les EFR n'ont pas toutes été obtenues, prouvant que cet examen en pratique courante est effectivement insuffisamment réalisé :

Lors des contacts téléphoniques avec 6 médecins généralistes (afin de récupérer les résultats des EFR), seul un médecin généraliste traitant avait annulé l'examen, car l'avait jugé inutile malgré la très forte suspicion clinique et n'a pas souhaité renouveler la prescription.

Les autres médecins généralistes contactés (n=5) étaient satisfaits de leur réalisation.

Il faudrait donc, par une meilleure information des professionnels de santé, insister sur la

facilité et la nécessité de réalisation des EFR et ce dès la présence de facteurs de risques de BPCO.

Nous avons aussi constaté que les anémies avec un taux d'hémoglobine supérieur à 10g/dl ne bénéficiaient pas toutes d'explorations étiologiques, pourtant justifiées, en ambulatoire comme en hospitalisation.

On pourrait envisager, comme pour les patients diabétiques, la création d'un carnet de suivi du patient, spécifique de la BPCO, où seraient recensées les principales informations telles le VEMS, le traitement de fond, les exacerbations, les vaccins et éventuellement les taux d'hémoglobine.

La BPCO est une maladie chronique, irréversible et mortelle, émaillée d'exacerbations et parfois d'hospitalisations.

Son suivi doit être précis et traçable afin d'optimiser le parcours de soin de ces malades et l'impact de l'anémie doit être mieux précisé.

E.CONCLUSION

L'incidence actuelle de la BPCO et les prévisions épidémiologiques sombres en font une maladie fréquente, avec un impact sanitaire individuel et économique important. La fragilité de ces patients aux nombreuses comorbidités impose au corps médical une prise en charge précoce, globale et rigoureuse. Parmi ces comorbidités, l'anémie serait une cause aggravante de la BPCO.

Dans notre étude, elle est présente chez 50% des patients. Ce taux est supérieur à ceux retrouvés dans la littérature mais peut s'expliquer en partie par la fréquence des comorbidités retrouvées chez nos patients.

L'impact clinique potentiel de l'anémie chez ces patients BPCO a fait l'objet de plusieurs études : la présence d'une anémie paraît être associée à un taux plus élevé d'hospitalisations, et serait même un facteur prédictif de mortalité. Nous n'avons pu mettre en évidence cette interaction, probablement à cause du faible nombre de patients inclus.

Si d'autres études venaient étayer cette hypothèse, il faudrait dans un second temps, évaluer l'impact clinique de la correction de l'anémie sur la morbi mortalité imputable à la BPCO.

BIBLIOGRAPHIE

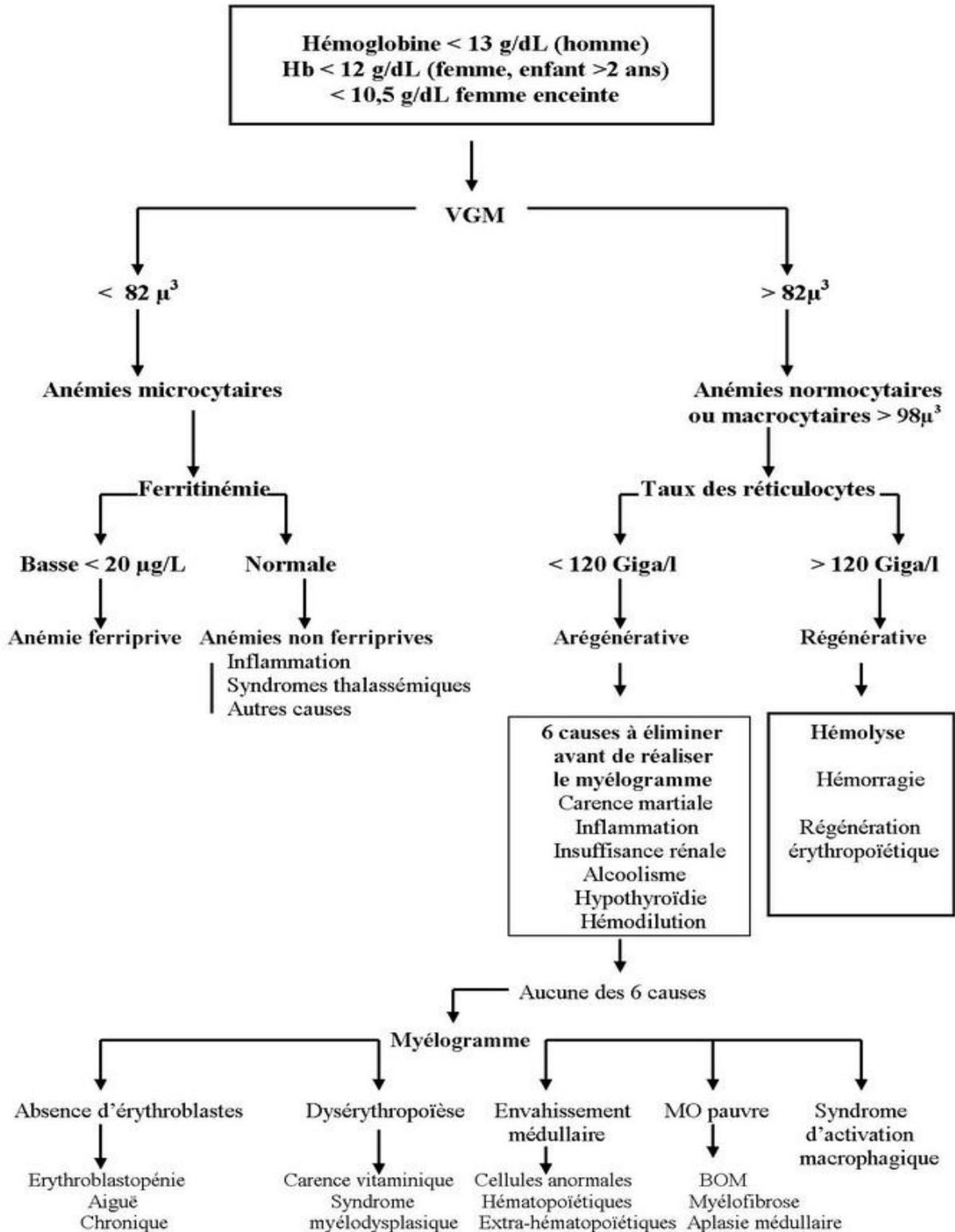
1. Fuhrman, C, and M-C Delmas. “[Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in France].” *Revue Des Maladies Respiratoires* 27, no. 2 (February 2010): 160–168. doi:10.1016/j.rmr.2009.08.003.
2. Chambellan, A, S Coulon, A Cavailles, O Hermine, and T Similowski. “[COPD and Erythropoiesis: Interactions and Consequences].” *Revue Des Maladies Respiratoires* 29, no. 2 (February 2012): 213–231. doi:10.1016/j.rmr.2011.12.004.
3. Yohannes, Abebaw Mengistu, and William Baldwin Ershler. “Anemia in COPD: A Systematic Review of the Prevalence, Quality of Life, and Mortality.” *Respiratory Care* 56, no. 5 (May 1, 2011): 644–652. doi:10.4187/respcare.01002.
4. *Prevention and Control of Noncommunicable Diseases: Guidelines for Primary Health Care in Low Resource Settings*. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva: World Health Organization, 2012.
5. HAS ,guide du parcours de soin BPCO, Février 2012
http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_1276062/decision-n20120011/dc/sg-du-16-fevrier-2012-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-adoption-du-guide-parcours-de-soins-bronchopneumopathie-chronique-obstructive
6. Bergdahl, I A, K Torén, K Eriksson, U Hedlund, T Nilsson, R Flodin, and B Järholm. “Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust.” *The European respiratory journal* 23, no. 3 (March 2004): 402–406.
7. Weitzenblum, Emmanuel, Matthieu Canuet, Romain Kessler, and Ari Chaouat. “Explorations Fonctionnelles Respiratoires Dans La Bronchopneumopathie Chronique Obstructive.” *La Presse Médicale* 38, no. 3 (March 2009): 421–431. doi:10.1016/j.lpm.2008.12.012.
8. Vestbo, J, and TORCH Study Group. “The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol.” *The European respiratory journal* 24, no. 2 (August 2004): 206–210.
9. Weitzenblum, E, A Chaouat, R Kessler, M Canuet, and S Hirschi. “[The Overlap Syndrome: association of COPD and Obstructive Sleep Apnoea].” *Revue des maladies respiratoires* 27, no. 4 (April 2010): 329–340. doi:10.1016/j.rmr.2010.03.002.

10. Weitzenblum, E, A Chaouat, C Charpentier, and J Krieger. “[Sleep and COPD].” *La Revue du praticien* 45, no. 10 (May 15, 1995): 1257–1260.
11. Atlantis, Evan, Paul Fahey, Belinda Cochrane, and Sheree Smith. “Bidirectional Associations Between Clinically Relevant Depression or Anxiety and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a Systematic Review and Meta-analysis.” *Chest* (February 21, 2013). doi:10.1378/chest.12-1911.
12. Alexopoulos, George S, Dimitris N Kiosses, Jo Anne Sirey, Dora Kanellopoulos, Richard S Novitch, Samiran Ghosh, Joanna K Seirup, and Patrick J Raue. “Personalised Intervention for People with Depression and Severe COPD.” *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 202, no. 3 (March 2013): 235–236. doi:10.1192/bjp.bp.112.120139.
13. John, Matthias, Soeren Hoernig, Wolfram Doehner, Darlington D Okonko, Christian Witt, and Stefan D Anker. “Anemia and Inflammation in COPD.” *Chest* 127, no. 3 (March 2005): 825–829. doi:10.1378/chest.127.3.825.
14. Shorr, Andrew F, John Doyle, Lee Stern, Margarita Dolgitsler, and Marya D Zilberberg. “Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications.” *Current medical research and opinion* 24, no. 4 (April 2008): 1123–1130. doi:10.1185/030079908X280699.
15. Krishnan, Gokul, Brydon J Grant, Paola C Muti, Archana Mishra, Heather M Ochs-Balcom, Jo L Freudenheim, Maurizio Trevisan, and Holger J Schünemann. “Association between anemia and quality of life in a population sample of individuals with chronic obstructive pulmonary disease.” *BMC pulmonary medicine* 6 (2006): 23. doi:10.1186/1471-2466-6-23.
16. Cote, C, M D Zilberberg, S H Mody, L J Dordelly, and B Celli. “Haemoglobin Level and Its Clinical Impact in a Cohort of Patients with COPD.” *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 29, no. 5 (May 2007): 923–929. doi:10.1183/09031936.00137106.
17. Similowski, T, A Agustí, W MacNee, and B Schönhofer. “The Potential Impact of Anaemia of Chronic Disease in COPD.” *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 27, no. 2 (February 2006): 390–396. doi:10.1183/09031936.06.00143704
18. Terrier, B, M Resche-Rigon, E Andres, F Bonnet, E Hachulla, I Marie, E Rosenthal, and P Cacoub. “Prevalence, Characteristics and Prognostic Significance of Anemia in Daily Practice.” *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians* 105, no. 4 (April 2012): 345–354. doi:10.1093/qjmed/hcr230.
19. Boutou, Afroditi K, Sarah Karrar, Nicholas S Hopkinson, and Michael I Polkey. “Anemia and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Dichotomous

Rather Than a Continuous Predictor.” *Respiration; International Review of Thoracic Diseases* (July 4, 2012). doi:10.1159/000338792.

20. Chambellan, Arnaud, Edmond Chailleux, and Thomas Similowski. “Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy.” *Chest* 128, no. 3 (September 2005): 1201–1208. doi:10.1378/chest.128.3.1201.
21. Almagro, Pedro, Francisco Javier Cabrera, Jesus Diez, Ramon Boixeda, M Belen Alonso Ortiz, Cristina Murio, and Joan B Soriano. “Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study.” *Chest* 142, no. 5 (November 2012): 1126–1133. doi:10.1378/chest.11-2413.
22. “Nutritional Support in Chronic Obstructive Pu... [Am J Clin Nutr. 2012] - PubMed - NCBI.” Accessed March 18, 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513295>.
23. Cui, Hua, Zhi-Min Wei, Li Fan, Meng Zhang, Lin Liu, and Yi-Xin Hu. “[Clinical predictive value of hemoglobin level in mortality of hospitalized COPD patients].” *Zhongguo ying yong sheng li xue za zhi = Zhongguo yingyong shenglixue zazhi = Chinese journal of applied physiology* 28, no. 5 (September 2012): 394–397.
24. Markin, A V, T I Martynenko, I Ia Tseïmakh, and Ia N Shoïkhet. “[Obstructive sleep apnea syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disorder].” *Klinicheskaia meditsina* 90, no. 7 (2012): 4–7
25. Shiina, Kazuki, Hirofumi Tomiyama, Yoshifumi Takata, Masanobu Yoshida, Kota Kato, Yosuke Nishihata, Chisa Matsumoto, et al. “Overlap syndrome: additive effects of COPD on the cardiovascular damages in patients with OSA.” *Respiratory medicine* 106, no. 9 (September 2012): 1335–1341. doi:10.1016/j.rmed.2012.05.006.
26. Karakurt, Papatya, and Ayla Unsal. “Fatigue, Anxiety and Depression Levels, Activities of Daily Living of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *International Journal of Nursing Practice* 19, no. 2 (April 2013): 221–231. doi:10.1111/ijn.12055.
27. Turan, Onur, Beyazit Yemez, and Oya Itil. “The Effects of Anxiety and Depression Symptoms on Treatment Adherence in COPD Patients.” *Primary Health Care Research & Development* (April 8, 2013): 1–8. doi:10.1017/S1463423613000169.
28. Lu, Yanxia, Ma Shwe Zin Nyunt, Xinyi Gwee, Liang Feng, Lei Feng, Ee Heok Kua, Rajeev Kumar, and Tze Pin Ng. “Life Event Stress and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Associations with Mental Well-being and Quality of Life in a Population-based Study.” *BMJ Open* 2, no. 6 (2012). doi:10.1136/bmjopen-2012-001674.

ANNEXES



Annexe 1. ANEMIES : ARBRE DIAGNOSTIQUE

ETUDE BPCO ET ANEMIES FEUILLE 1

Etiquette patient

Médecin traitant

- **Caractéristiques patient**

Poids, taille

Pathologie rénale :

cardiaque :

hépatique :

Digestive :

Néoplasie active

Tabagisme actif /sevré :

Intoxication alcool :

- **Caractéristiques BPCO**

Traitement de fond

Nombre d'exacerbation dans les 12 mois précédents

Nombre d'hospitalisation dans les 12 mois précédents

Nombre de passage en réanimation dans les 12 mois précédents :

Durée de l'hospitalisation lors de l'inclusion

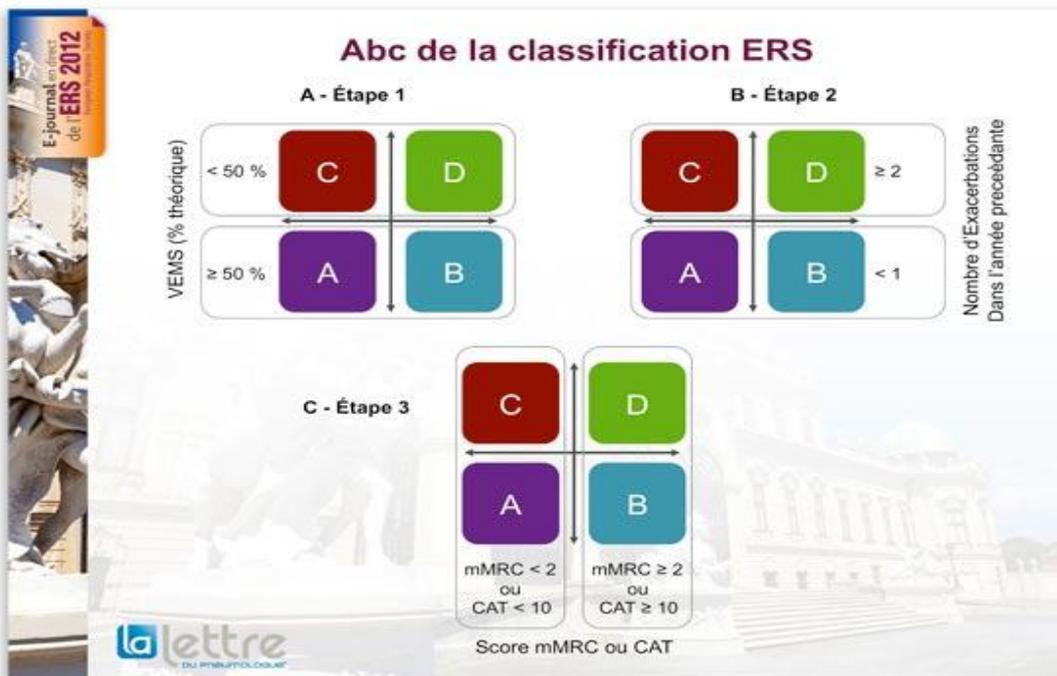
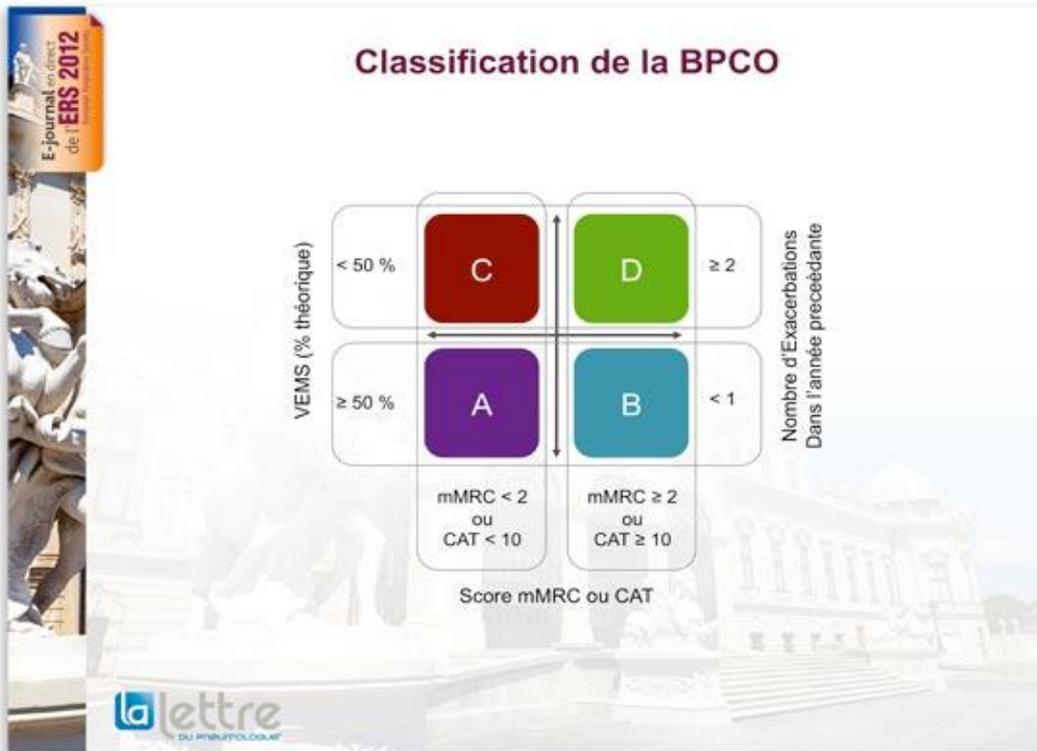
Devenir (rad, réa, décès)

- **Biologie** (à faire prélever lors de l'hospitalisation)

NFS ionogramme, CRP, BHC, albumine, TSH, réticulocytes, B12 folates, bilan martial (fer ferritinémie capacité totale de fixation de la transferrine CS haptoglobine, schizocytes, LDH), GDS, EPO

- **EFR** à programmer si pas d'EFR dans les 12 mois précédents

ANNEXE 2. FEUILLE DE RECUEIL DES DONNEES CLINIQUES ET PARACLINIQUES.



1. Classer votre patient par le VEMS ($< 50\%$: groupe C ou D) **[figure 3A]**.
2. Classer par exacerbation (≥ 2 le patient va encore dans le groupe C ou D). Toujours choisir le pire si discordant entre exacerbation et VEMS **(figure 3B)**.
3. Classer en fonction des symptômes (mMRC ≥ 2 ou CAT ≥ 10 : groupe B ou D)

ANNEXE 3. NOUVELLE CLASSIFICATION GOLD (la lettre du pneumologue)

RESUME

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'incidence de l'anémie au sein d'une population de patients BPCO et de mettre en évidence un lien entre l'existence d'une anémie et la sévérité de la maladie.

Nous avons réalisé une étude prospective mono centrique dans le service de médecine interne du CHU Lariboisière à Paris. Vingt-quatre patients ont été inclus entre janvier 2013 et mai 2013. La majorité d'entre eux présentait une atteinte pulmonaire de sévérité moyenne.

L'incidence de l'anémie dans notre étude est de 50%. Ce résultat, au-dessus de ceux actuellement décrits dans la littérature, s'explique notamment par la fréquence des comorbidités présentées par nos patients.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation entre l'existence d'une anémie et une plus grande morbidité chez les patients BPCO en terme de nombre d'exacerbations, d'hospitalisations ou de décès.

L'impact de l'anémie, présente de manière significative dans notre population, reste donc à préciser pouvant peut être à terme ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

MOTS CLES :

- ❖ BPCO
- ❖ Anémie
- ❖ Morbi mortalité

