

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2013

n° _____

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

BOISSEAU Mario

Né le 25/06/1984 à Ivry-sur-Seine

Présentée et soutenue publiquement le : _____

***Place du médecin généraliste dans la gestion et la prévention
des comorbidités chez l'insuffisant respiratoire sévère***

Président de thèse : Professeur Alfred MAHR

Directeur de thèse : Docteur Clément PICARD

DES de médecine générale

PICARD
UP

MAHR

PERMIS D'IMPRIMER

VU :

VU :

Le Président de thèse

Université Paris VII

Le Professeur A. MAHR

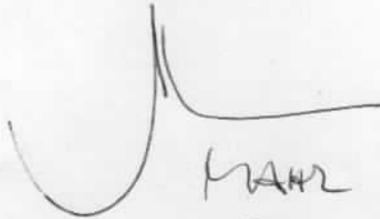
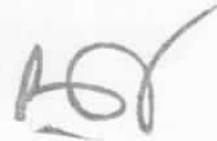
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Université Paris Diderot - Paris 7

Professeur Benoît Schlemmer

Date

17/7/2013

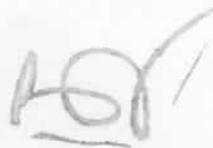


Pr Alfred MAHR - PU-PH
Responsable de l'Unité de Médecine Interne
Hôpital Saint Louis
01, av. Claude Vellefaux
75475 Paris cedex 10
Tél. : 01 42 49 47 22 - Fax : 01 42 49 97 69

Aliment PICARD
OP

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7
et par délégation

Le Doyen



Benoît SCHLEMMER

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Alfred Mahr pour l'honneur qu'il me fait de présider ma thèse, pour ses enseignements et son soutien pendant cet internat.

Je remercie sincèrement le Docteur Clément Picard pour son accompagnement dans cette thèse et sa gentillesse.

Merci à tous mes proches qui m'ont soutenu pendant ces études de médecine : Thomas, Pierre, Guillaume, Ravi, Clément, Joachim, Benjamin, Simon, Jérôme...

Merci à mes parents et à mon frère. Merci à mon grand père Gérard.

Merci Lola.

ABRÉVIATIONS

ALD : affection longue durée
ATCD : antécédent
BODE : body-mass index, degree of airflow obstruction and dyspnea, and exercise capacity
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive
CFTR : cystic fibrosis transmembrane conductance Rregulator
CRCM : centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose
CVF : capacité vitale forcée
DDB : dilatation des bronches
DLCO : diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
DMO : densité minérale osseuse
EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires
HAS : haute autorité de santé
HBA1C : hémoglobine glyquée
HTA : hypertension artérielle
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
IMC : indice de masse corporelle
IRC : insuffisance respiratoire chronique
IRCT : insuffisance respiratoire chronique terminale
MMRC : modified medical research council
NYHA : new york heart association
OMS : organisation mondiale de la santé
OLD : oxygénothérapie longue durée
PID : pneumopathie infiltrante diffuse
TP : transplantation pulmonaire
TVO : trouble ventilatoire obstructif
VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION.....	5
II. MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	16
1. Schéma de l'étude.....	16
2. Recueil des données.....	17
3. Analyses statistiques.....	17
III. RÉSULTATS.....	18
1. Population d'étude.....	18
2. Indice de masse corporelle.....	19
3. Réhabilitation chez les patients BPCO.....	20
4. État osseux.....	21
5. Facteurs de risque cardiovasculaire.....	22
6. Facteurs de risque infectieux curables (foyers infectieux dentaires) ou pouvant bénéficier d'une vaccination (hépatiteB).....	24
7. Dépression.....	25
IV. DISCUSSION.....	25
V. SUGGESTION DE PROTOCOLE POUR LE SUIVI DES PATIENTS INSUFFISANTS RESPIRATOIRES SÉVÈRES À L'USAGE DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES.....	37
VI. CONCLUSION.....	38
VII. ANNEXES.....	39
VIII. BIBLIOGRAPHIE.....	41
IX. RÉSUMÉ.....	48

I. INTRODUCTION

L'insuffisance respiratoire est définie par l'incapacité du système respiratoire à assurer une hématoxémie suffisante à l'effort, voire au repos. En pratique, on parle d'insuffisance respiratoire chronique (IRC) lorsque la maladie respiratoire, en condition stable, est responsable d'une hypoxémie artérielle ($\text{PaO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$) et/ou d'une hypercapnie ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$) au repos et en air ambiant. Toutes les pathologies pulmonaires chroniques évoluées et étendues aux 2 poumons peuvent produire une IRC. Nous pouvons classer les différentes causes d'IRC en :

- IRC obstructives :
 - i. bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) post tabagique (formes graves 1.3% de la population)
 - ii. asthme à dyspnée continue
 - iii. mucoviscidose (6000 patients)
 - iv. autres (dilatations des bronches, sténoses proximales...)
- IRC restrictives :
 - i. pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) fibrosantes
 - ii. grandes déformations thoraciques
 - iii. pathologies neuromusculaires
 - iv. anomalies de la commande ventilatoire
 - v. autres (atteintes séquellaires, post-opératoires...)
- IRC par maladie vasculaire pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)) (6 par million d'habitants pour les HTAP primitives).

L'insuffisance respiratoire chronique pose des problèmes de prise en charge indépendants du type de pathologie sous-jacente. Néanmoins, il convient de faire un rappel concernant 3 pathologies qui sont fortement pourvoyeuses d'IRC et qui sont fortement représentées dans notre étude.

En France, la BPCO représente 50% des indications d'oxygénothérapie de longue durée. La cause quasi-exclusive de la BPCO est l'intoxication tabagique. Les perturbations de l'hématose sont secondaires aux sténoses et obstructions des petites voies aériennes, simultanément à la destruction emphysémateuse du parenchyme pulmonaire, aboutissant à des inhomogénéités de rapport ventilation/perfusion... L'atteinte bronchique se traduit par un trouble ventilatoire obstructif (TVO) peu réversible. La BPCO sera en 2020, selon plusieurs projections, dont celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la troisième cause de morbidité et la sixième cause de mortalité dans le monde (1). Les patients BPCO présentent des symptômes respiratoires, qui peuvent aboutir à un handicap respiratoire responsable d'une altération de leur qualité de vie (2,3). Celle-ci est aussi altérée par les conséquences générales (nutritionnelles, cardiovasculaires, psychosociales ...) de la BPCO. Nous rappelons les principaux items de prise en charge d'un patient ayant une BPCO stable (4) :

- Prévenir la progression de la maladie (arrêt du tabac ou de l'exposition aux autres facteurs de risque)
- Soulager les symptômes (toux, expectoration, dyspnée, etc.)
- Améliorer la tolérance à l'effort et l'état de santé (qualité de vie)
- Prévenir et traiter les complications et les exacerbations (surinfection, décompensation respiratoire, etc)
- Diminuer la mortalité.
- Le traitement de la BPCO comprend 2 items complémentaires :
 - i. le traitement symptomatique : traitement pharmacologique auquel

s'ajoutent, selon le stade de la maladie, la réhabilitation respiratoire et, au stade d'IRC, l'oxygénothérapie de longue durée (OLD) et la ventilation non invasive (VNI)

- ii. l'éducation thérapeutique, partie intégrante de la réhabilitation respiratoire lorsqu'elle est réalisée, essentielle à tous les stades de la maladie

Les patients BPCO sont généralement suivis de manière conjointe par leur médecin généraliste et leur pneumologue. C'est un exemple de maladie respiratoire pour laquelle le patient continue à consulter son médecin généraliste même au stade d'IRC.

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive. Elle est due à des mutations du gène Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) qui code la protéine CFTR (5). Cette protéine est un canal ionique exprimé à la membrane apicale de nombreux épithéliums glandulaires, notamment l'épithélium des voies aériennes, des canaux pancréatiques et des glandes sudoripares. La protéine CFTR permet le transport des ions chlorures et régule également d'autres canaux ioniques comme le canal sodium épithélial (6). Au niveau respiratoire, les anomalies de CFTR entraînent une déshydratation du liquide de surface bronchique et des anomalies de la clairance mucociliaire entraînant des épisodes d'infections bronchiques et une colonisation par des agents pathogènes (*pseudomonas aeruginosa* au premier rang). Les dysfonctionnements de la protéine CFTR conduisent aux manifestations cliniques de la maladie qui sont dominées par l'atteinte de l'appareil respiratoire (atteinte sinusienne, suppuration bronchique, bronchectasies conduisant à un TVO), de la fonction exocrine puis endocrine du pancréas, de troubles de régulation hydrosodée. L'impact nutritionnel, général et socioprofessionnel de la mucoviscidose est majeur. Les traitements actuels de la maladie sont avant tout symptomatiques. Néanmoins, les premiers agents modulant l'expression de CFTR apparaissent. Selon le guide ALD

(affection de longue durée) édité par l'Haute Autorité de Santé (HAS) (7), un patient atteint de mucoviscidose doit être pris en charge par un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM). La prise en charge thérapeutique comprend :

- une prise en charge respiratoire qui repose sur la kinésithérapie respiratoire quotidienne, l'aérosolthérapie (RhDNase, bronchodilatateurs, antibiotiques, corticoïdes inhalés), l'antibiothérapie, en cures qui peuvent être très rapprochées ou au long cours.
- une prise en charge nutritionnelle et digestive avec une alimentation quotidienne équilibrée et enrichie en calories, avec des compléments en sel, en vitamines ADEK et bêta-carotène, oligo-éléments et magnésium si carence, des extraits pancréatiques adaptés à la richesse en graisses des aliments, des compléments nutritionnels et un apport hydrique suffisant.
- une éducation thérapeutique et des conseils de mode de vie réalisés par tous les intervenants du CRCM ainsi que par les professionnels libéraux et qui concernent : la connaissance de la maladie, les règles d'hygiène et de prévention pour limiter les risques de colonisation et d'infection, l'éducation respiratoire et diététique, la prise des médicaments, le mode de vie pour maintenir une bonne qualité de l'environnement (éviction du tabac, mode de garde individuel plutôt que collectif), les performances respiratoires (activité physique et/ou sportive).
- l'encouragement à l'observance, en particulier à l'adolescence, et l'aide à l'intégration scolaire et à l'orientation professionnelle (rôle du médecin du travail pour aménager le lieu de travail) sont essentielles. L'assistante sociale et le psychologue doivent être sollicités si nécessaire.
- la prévention par le respect du calendrier vaccinal (y compris vaccin antihépatite B, rappel coqueluche), vaccination antigrippale, antipneumococcique, antihépatite A.

Le suivi au CRCM doit être régulier (au moins tous les 2 mois jusqu'à 1 an, tous les 2 à 3 mois après 1 an, avec au minimum une consultation trimestrielle et un bilan annuel complet en hospitalisation de jour ou de courte durée). Dans l'intervalle des visites au CRCM, le médecin

généraliste traite les pathologies intercurrentes, au besoin en relation avec un médecin référent du CRCM. En pratique, les patients présentant une nouvelle symptomatologie font le plus souvent appel à leur pneumologue référent, si bien que peu de patients sont réellement suivis par leur médecin généraliste.

Parmi les autres grandes causes de pathologie respiratoire conduisant à une insuffisance respiratoire chronique, nous pouvons rapporter les pneumopathies infiltrantes diffuses fibrosantes, sous-catégorie des pneumopathies infiltrantes diffuses (PID). Les PID représentent un groupe hétérogène de pathologies ayant en commun la présence d'opacités parenchymateuses pulmonaires diffuses en imagerie thoracique, correspondant en histologie à une atteinte de l'interstitium pulmonaire, associée ou non à une atteinte alvéolaire, bronchiolaire, ganglionnaire ou pleurale. L'atteinte préférentielle des surfaces d'échange gazeux se traduit par un trouble de l'hématose par anomalie de diffusion précoce et potentiellement sévère. Sur le plan étiologique, les PID constituent un ensemble hétérogène de maladies, au sein duquel on distingue : les PID dont la cause est connue (médicament, antigène organique inhalé, agent minéral, agent infectieux, cancer) ; les PID survenant dans le contexte des connectivites et de diverses maladies systémiques ; les PID individualisées (telles que la sarcoïdose, la lymphangioléiomyomatose, l'histiocytose pulmonaire langerhansienne, etc) ; les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques volontiers fibrosantes (8). Leur traitement dépend évidemment de la cause. Dans le cas de la fibrose pulmonaire idiopathique, malgré la commercialisation récente de nouvelles thérapeutiques telles que la pirfénidone, la transplantation pulmonaire est parfois la seule alternative viable en cas d'insuffisance respiratoire évoluée. Le développement encore récent des centres de référence nationaux des maladies rares pulmonaires ne permet pas de centraliser la prise en charge de ces patients dans ces seules structures. Le suivi est le plus souvent assuré par le pneumologue traitant. Néanmoins, ces pathologies apparaissant pour beaucoup dans la seconde moitié de la vie, les patients sont déjà amenés à consulter régulièrement leur médecin généraliste.

Après ce rappel de trois grands types de pathologies pulmonaires chroniques conduisant à une IRC, se pose le problème du circuit et des cibles de prise en charge de celle-ci. Volontairement, nous n'aborderons pas le sujet de la prise en charge strictement pneumologique commune à toute IRC (traitements de fond, oxygénothérapie, appareillages, épargne cortisonique, gestion des décompensations, transplantation pulmonaire). Nous nous focaliserons sur la prise en charge globale des patients IRC. En effet, ces patients présentent souvent d'autres pathologies associées, soit parce que cette comorbidité est la conséquence de l'IRC (exemple de l'ostéoporose), soit parce qu'il existe un facteur causal commun (exemple du rôle du tabac dans la fréquence de cardiopathie ischémique chez les patients BPCO), soit simplement par la fréquence de certaines comorbidités même sans rapport causal évident (exemple de l'hypercholestérolémie, de l'hypertension artérielle). Ces pathologies que nous regroupons sous le terme de comorbidités sont le sujet de ce travail. Quel qu'en soit le substratum, ces comorbidités nécessitent certainement l'attention de tous les acteurs de soins.

L'impact financier de ces comorbidités a été étudié. Ainsi certains auteurs ont-ils réussi à prouver qu'un plus grand nombre de comorbidités avait un impact péjoratif sur le coût de la prise en charge (9). De plus, les états polyopathologiques des maladies chroniques en général et des patients IRC en particulier sont associés à une prise en charge complexe du fait de la grande variété de symptômes à traiter et des multiples thérapeutiques à développer et à mettre en œuvre. Le concept de BPCO comme « maladie systémique » a été proposé, dans le courant des années 2000, pour relier la maladie respiratoire avec toutes les conséquences extra-pulmonaires. Ce concept a même conduit à une révision de la définition dans les recommandations internationales GOLD concernant la BPCO (10). L'inventaire des principales comorbidités ayant un intérêt particulier y est dressé. Ainsi, les maladies cardio-vasculaires, l'ostéoporose, la dépression et l'anxiété, la dysfonction musculaire, le syndrome métabolique et le cancer du poumon sont répertoriés, et l'état polyopathologique est clairement rapporté comme influençant la mortalité et les hospitalisations. Les auteurs recommandent de dépister et traiter de manière appropriée ces comorbidités. Certaines

travaux se sont intéressés aux conséquences extra-pulmonaires de la BPCO et ont développé des modèles physiopathologiques en rapport avec l'inflammation systémique induite par la BPCO. Celle-ci a un rôle dans la majoration du risque de cardiopathie ischémique, d'anémie, de diabète et de cachexie, comorbidités fréquentes dans ce contexte (11). Les conséquences de ces pathologies sont une aggravation de l'état respiratoire, un nombre accru d'hospitalisation, une mortalité plus grande et des coûts de santé plus importants. La prise en charge des comorbidités représente donc un enjeu de premier ordre chez les patients IRC.

Une des grandes problématiques de santé à l'échelle de la population générale concerne les maladies cardiovasculaires. Bien que leur mortalité ait été réduite de 50 % depuis 30 ans, ces maladies restent la première cause de décès chez les femmes et les sujets de plus de 65 ans (32 à 33%) et la deuxième cause chez les hommes (29%) juste après le cancer. Enfin, si la mortalité diminue, la morbidité des accidents cardiovasculaires non mortels est en hausse, avec une incidence croissante de handicap par maladie cardiovasculaire (12). Une étude récente dans une cohorte de 169 patients BPCO a mis en évidence une prévalence de plus de 50% d'hypertension artérielle, de plus de 20 % de syndrome métabolique, de plus de 20% de diabète et de près de 10% d'infarctus du myocarde (13). La cardiopathie ischémique et ses conséquences (infarctus du myocarde, arythmie, insuffisance cardiaque) sont, chez les patients BPCO, peut-être plus fréquentes qu'attendues par les facteurs de risques cardiovasculaires reconnus (14).

Dans la population générale, le suivi des facteurs de risque cardiovasculaire est régulièrement réalisé par le médecin généraliste nettement sensibilisé et pratiquant ce type de prise en charge quotidiennement. Il intervient à tous les niveaux du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique dans le cadre de la prévention primaire ou de la prévention secondaire.

L'état osseux fait partie des grandes problématiques du patient IRC chez qui les déformations du rachis liées aux fractures-tassements ostéoporotiques engendrent une aggravation

de l'état respiratoire. Il est conditionné par des facteurs nutritionnels, notamment les apports en calcium, par des facteurs mécaniques liés aux contraintes exercées sur l'os, par des facteurs hormonaux et par des facteurs vitaminiques intervenant dans la régulation du métabolisme phosphocalcique, au premier rang duquel la vitamine D. La définition du déficit en vitamine D fait toujours l'objet de discussion (15). Néanmoins, il est connu que les patients BPCO sont très souvent carencés, la profondeur de la carence étant significativement liée à la sévérité de la maladie pulmonaire (16). Le suivi du patient IRC doit nécessairement comprendre le dosage de la vitamine D, d'autant que celle-ci est impliquée dans de nombreux mécanismes physiologiques. Le déficit en vitamine D a même été rapporté comme facteur de risque cardiovasculaire indépendant par certains auteurs (17). L'ostéoporose, conséquence de la diminution de la résistance osseuse, est responsable de fractures, de douleurs et d'une majoration du handicap. La résistance osseuse reflète à la fois la qualité et la densité minérale osseuse. L'ostéoporose est fréquente chez les patients insuffisants respiratoires chroniques. Sa prévalence atteint 32 % et celle des tassements vertébraux atteint 24 % chez les patients BPCO (18). Elle est la conséquence de la diminution de l'activité physique, du mauvais état nutritionnel, du tabagisme, de l'inflammation systémique, d'une insuffisance en vitamine D et de l'utilisation fréquente de traitements à base de corticoïdes qui favorisent la résorption continue de l'os (19,20). Elle est également reconnue comme un facteur de morbidité de la transplantation pulmonaire (21). Ainsi le suivi des patients IRC doit-il prendre en compte cette problématique.

L'état nutritionnel est un item important du suivi des patients IRC. Cette question est primordiale quand on considère que l'IRC peut être vue comme une « maladie systémique » et notamment la BPCO (22). L'altération du statut nutritionnel chez les patients BPCO incluant le trouble des apports, la perturbation du métabolisme basal, le rapport corporel masse adipeuse/masse maigre et d'autres facteurs a été décrit par de nombreuses études (23–26). L'expression la plus fréquente de l'altération du statut nutritionnel est la perte de poids inexplicée. Cela est

particulièrement fréquent chez les patients insuffisants respiratoires sévère, atteignant jusqu'à 50 % des patients (27). En périphérie des problèmes de nutrition, nous devons aborder le problème des patients IRC ayant des pathologies bucco-dentaires. Il est reconnu que le dépistage et le traitement des foyers infectieux doit inciter à une attention particulière pour la sphère oro-pharyngée. De plus, une mauvaise dentition altère la nutrition.

Dans le même registre des comorbidités, nous devons considérer la dépression et l'anxiété comme des facteurs importants d'altération de la qualité de vie. Selon les séries, la prévalence du syndrome anxio-dépressif va de 8 à 38 % (13,18). Cette fréquence relativement élevée est généralement secondaire à l'altération de l'autonomie et des liens sociaux. Le dépistage des symptômes de la dépression chez les patients IRC est difficile. Le médecin généraliste, en ayant une vision globale de l'individu, est le mieux placé pour repérer les patients les plus à risque en fonction de leur entourage, de leur activité professionnelle, de la sévérité de leur pathologie pulmonaire, du degré de leur handicap...

Les vaccinations sont un item de santé de médecine préventive ne faisant pas partie des comorbidités. Elles sont la plupart du temps suivies par le médecin généraliste. Les recommandations sont régulièrement publiées dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) sous la forme d'un calendrier vaccinal selon l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique (28). Nous pouvons citer plus particulièrement la vaccination contre l'hépatite B qui est recommandée, entre autres, chez tous les patients susceptibles de bénéficier d'une transplantation d'organe. Le guide du parcours de soins édité par l'HAS sur la BPCO recommande une vaccination antigrippale tous les ans et une vaccination antipneumococcique tous les 5 ans (recommandée en cas d'IRC) (4). Une étude récente fait état du risque moindre de développer un infarctus du myocarde chez les patients BPCO âgés correctement vaccinés contre la grippe (29). Certaines données semblent suggérer que des dispositions légales permettant une meilleure couverture

vaccinale contre la grippe chez les patients BPCO tendent à diminuer la mortalité (30). Si ces exemples d'amélioration de couverture vaccinale contre le virus de la grippe semblent montrer une amélioration de la santé des patients IRC dans le cadre de la BPCO, il ne faut pas oublier les autres vaccinations recommandées dont le suivi est régulièrement réalisé par le médecin généraliste dans la population générale.

Après avoir passé en revue un certain nombre de comorbidités fréquentes chez les patients IRC, nous allons envisager la problématique particulière des comorbidités chez les patients bénéficiant d'une transplantation pulmonaire (TP). En effet, la TP peut être discutée pour les patients atteints de maladie pulmonaire chronique au stade d'IRC sévère, qui sont en échec de traitement médical maximal sans autre perspective thérapeutique (31). L'objectif principal de la TP est de fournir un avantage de survie. Plusieurs études ont démontré que la TP confère cet avantage, en particulier chez les patients atteints de BPCO, de mucoviscidose, de fibrose pulmonaire idiopathique et d'hypertension artérielle pulmonaire primitive (32). Le nombre de transplantations augmentant régulièrement (33), la TP passe petit à petit du statut de traitement d'exception réservé à une minorité de patients, à celui d'option potentielle ultime de prise en charge de certaines IRC. Une des difficultés pour les praticiens assurant le suivi des patients IRC terminaux est d'adresser leurs patients au centre de transplantation au bon moment. En 2006, lors des dernières recommandations, les auteurs recommandaient d'adresser les patients lorsqu'ils avaient 50% de chance de survie à 2-3 ans et/ou une dyspnée de grade III-IV selon l'échelle NYHA. La durée d'attente sur liste de TP a significativement diminué en France au cours des dernières années (33). Ceci est lié aux progrès de la prise en charge périopératoire et à des modifications des politiques de prélèvement et d'attribution des greffons. Cet accès globalement plus simple est associé à un délai consacré à la préparation à la TP dans le centre de greffe parfois extrêmement court, ne laissant pas suffisamment de temps pour une prise en charge efficace de comorbidités comme, par exemple, dans le cas de l'ostéoporose ou des troubles nutritionnels. Un parfait contrôle des comorbidités fait néanmoins partie des conditions

nécessaires à l'inscription selon les recommandations de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (31). Il est notamment précisé que toute comorbidité active qui n'a pas donné lieu à une atteinte sévère d'organe, comme le diabète, l'hypertension artérielle systémique, l'ulcère gastro-duodénal ou le reflux gastro-oesophagien, doit être traitée de façon optimale avant la transplantation. Les patients atteints de coronaropathie peuvent bénéficier d'une intervention percutanée avant la transplantation ou d'un pontage aorto-coronarien en même temps que la procédure.

Hormis les complications inhérentes à la greffe, telles que le rejet et celles propres à la prévention de ce dernier, telles que les infections ou le risque accru de cancer, il existe chez le transplanté une polyopathie qui se surajoute à un état polyopathologique antérieur (34). Les chiffres du registre de l'International Society for Heart and Lung Transplantation témoignent de la fréquence de ces comorbidités après transplantation pulmonaire (35). Ainsi, chez les transplantés pulmonaires, l'hypertension artérielle survient avec une fréquence de l'ordre de 52% à un an et de 84% à 5 ans. La prévalence du diabète est de 26% à un an et de 38% à cinq ans après l'intervention. L'incidence des dyslipidémies est de 24% à un an et 56% à 5 ans. Au total, 90% des patients ont au moins un facteur de risque cardiovasculaire et 40 % développent deux facteurs de risque ou plus. Le cumul de ces facteurs de risque et de l'utilisation de médicaments néphrotoxiques rend compte d'une prévalence de l'insuffisance rénale estimée à 25% à un an et 35% à 5 ans. Selon les données cumulées du registre, 5 ans après la TP, 3% des patients sont sous hémodialyse chronique et 0.5% ont nécessité une transplantation rénale secondaire (35). Ces chiffres sont probablement à revoir à la hausse au cours des dernières années avec l'amélioration de la survie globale. De plus, l'ostéoporose s'aggrave très fréquemment (notamment dans les 6 mois après la greffe) (36). Celle-ci résulte en grande partie des effets collatéraux des traitements immunosuppresseurs, dont l'optimisation des modalités reste une voie d'amélioration majeure à venir (37,38). Néanmoins le rôle de l'insuffisance rénale chronique et celui d'une période prolongée d'IRC avant la greffe semblent évidents.

Certaines manifestations sont déterminées par les complications de la période périopératoire. Le degré d'expertise des équipes de chirurgie et d'anesthésie-réanimation a un rôle crucial dans leur prévention. Toutefois, de nombreuses autres complications sont aussi conditionnées par les années d'insuffisance respiratoire ayant précédé la TP, au cours desquelles la prise en charge s'est concentrée sur la gestion des exacerbations et l'optimisation des traitements de la maladie causale, faisant parfois passer au second plan certaines comorbidités ou conséquences "systémiques" de l'insuffisance respiratoire. Ces données nous sensibilisent au fait que la plupart des comorbidités de la pathologie pulmonaire vont s'aggraver après la TP et que leur prise en charge précoce avant la procédure et avant même que les patients soient adressés à l'équipe de transplantation est primordiale (39). La prise en charge des comorbidités avant la TP est analysée dans ce travail.

Nous dressons, parmi une population de 157 transplantés pulmonaires, un état des lieux des principales comorbidités pré-TP à risque d'impact ultérieur, afin d'identifier celles dont la prise en charge est optimisable avant la greffe. Le but est également de suggérer des pistes d'amélioration, par extrapolation, des modalités de suivi des patients IRC par leur médecin généraliste en coordination avec les autres professionnels de santé.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. Schéma de l'étude

Les dossiers médicaux des 157 patients consécutifs ayant reçu une TP à l'hôpital Foch entre le premier janvier 2008 et le 31 décembre 2011 ont été analysés de façon rétrospective. Certaines comorbidités prédéfinies et leur prise en charge à la première consultation pour évaluation pré-TP sont recensées et comparées au bilan pré-TP systématique.

2. Recueil des données

Tous les patients ayant reçu une transplantation mono-, bi- ou cardio-pulmonaire à l'hôpital Foch entre le premier janvier 2008 et le 31 décembre 2011 sont inclus dans l'analyse. Sont exclus de l'analyse : les patients adressés pour TP et présentant une contre-indication, les patients inscrits sur liste mais non transplantés dans cette période. Les données sont recueillies de façon rétrospective par analyse du dossier informatique et papier de chaque patient. Les données manquantes sont exclues de l'analyse. Les données recueillies sont prédéfinies : données démographiques, état général et nutritionnel, prise en charge de comorbidités clefs susceptibles d'influencer l'évolution post-TP (état nutritionnel, état osseux, facteurs de risque cardiovasculaire, foyers infectieux, statut vaccinal). Cet état des lieux au moment où le patient est référé à l'équipe de transplantation est comparé à la fréquence de ces comorbidités au terme du bilan pré-TP, supposé exhaustif, réalisé chez tout patient avant l'inscription sur liste d'attente.

3. Analyses statistiques

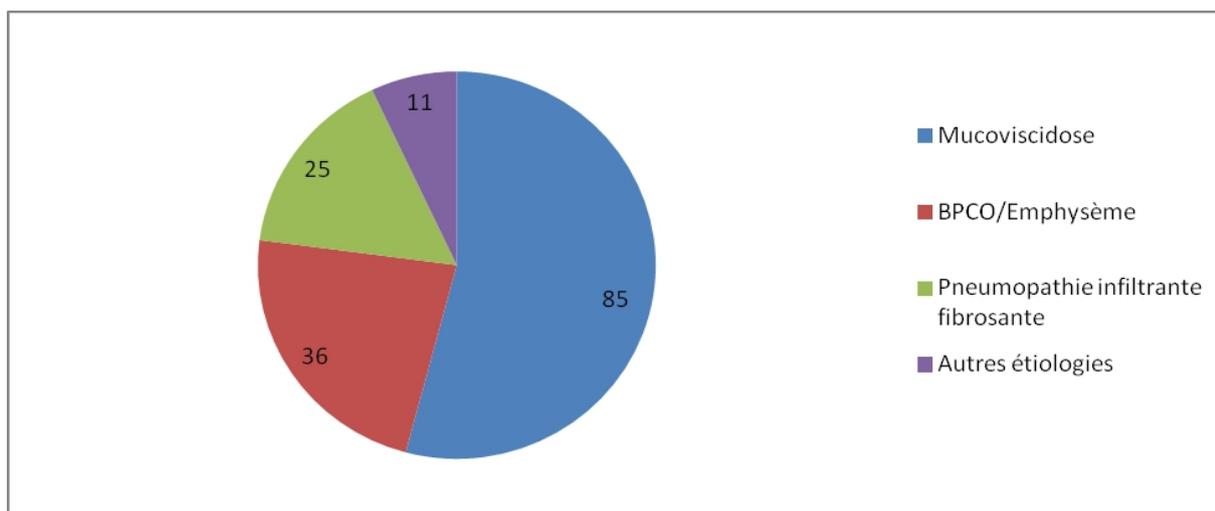
Les données ont été analysées avec l'aide du logiciel XLstat®. L'analyse est majoritairement descriptive. Les variables quantitatives sont présentées en médiane [25^{ème} ; 75^{ème} percentiles]. Les tests comparatifs suivants ont été utilisés : test du Chi-deux (ou si approprié test exact de Fisher) pour les tests d'association entre variables qualitatives, test de Mann et Whitney pour la comparaison de 2 groupes de variables quantitatives, test de Kruskal Wallis pour la comparaison de 3 à 4 groupes de variables qualitatives et test de Wilcoxon pour les variables quantitatives appariées. Un résultat du p inférieur à 5% est considéré comme statistiquement significatif.

III. RÉSULTATS

1. Population d'étude

Les principales caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 1 (voir annexes). La population d'étude comporte 157 patients ayant bénéficié entre 2008 et 2011 d'une TP à l'hôpital Foch. L'âge médian à la greffe est de 37 ans [25;51]. Le sexe ratio (H/F) est de 79/78. Les pathologies respiratoires sont, par ordre décroissant : la mucoviscidose pour 85 patients (54%), la BPCO et/ou l'emphysème (déficientaire ou non) pour 36 patients (23%), une pneumopathie infiltrante diffuse (PID) fibrosante pour 25 patients (16%) et une autre étiologie pour 11 patients (7%) (dilatation des bronches chez 5 patients, lymphangioleïomyomatose chez 3 patients, bronchiolite de l'allogreffe de moelle chez 2 patients, HTAP sur sclérodermie chez 1 patient).

Figure 1 – Nombre de patients par pathologie

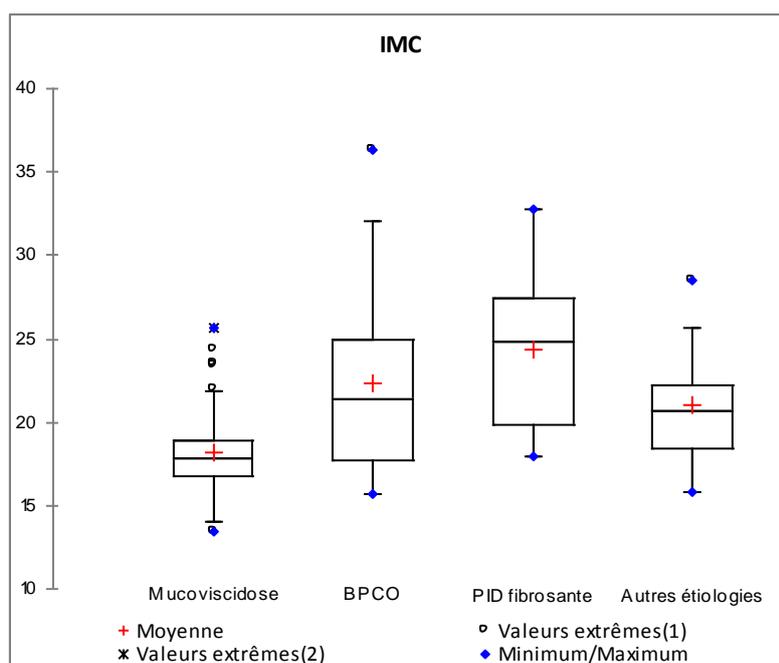


Le délai médian entre la première consultation dans le centre et la TP est de 344 jours [175;630]. Chez 9 patients (6%), ce délai est inférieur à un mois. Chez 66 patients (42%), ce délai est supérieur à 1 an.

2. Indice de masse corporelle

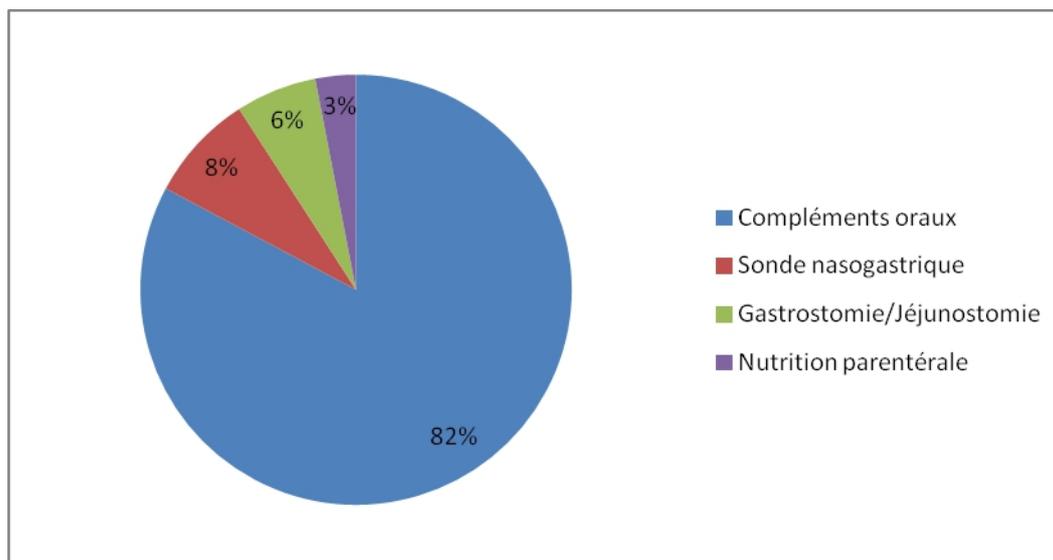
Les données clés des résultats suivant sont résumées dans le tableau 2 (voir annexes). L'Index de Masse Corporel (IMC) médian à la première consultation est de 18,7 kg/m² [17,2; 22,7] parmi les 135 patients analysables. Il diffère significativement selon la pathologie sous jacente entre les mucoviscidoses (17.6 kg/m² [16.7 ; 18.8]), les BPCO (21.5 kg/m² [17.7 ; 25]), les PID fibrosantes (25.2 kg/m² [19.2 ; 27.9]) et les autres étiologies (20.6 kg/m² [18 ; 22.5]) (p<0.001).

Figure 2 – Index de Masse Corporel initial selon la pathologie (comparaison des 4 groupes par test de Kruskal-Wallis : p<0.001)



Il y a 154 patients pour lesquels le mode de soutien nutritionnel a été rapporté. 126 patients prenaient des compléments alimentaires (82%), 13 patients avaient une nutrition entérale nocturne par sonde nasogastrique (8%), 10 patients étaient nourris par une gastrostomie ou une jéjunostomie (6%), 5 patients recevaient une nutrition parentérale (3%).

Figure 3 – Types de support nutritionnel utilisé



61 patients sur 135 (45%) avaient un IMC inférieur à 18,5 kg/m² lors de la première consultation dans le centre de TP, parmi lesquels un soutien nutritionnel était alors mis en œuvre : compléments alimentaires oraux seuls chez 42 patients (69%), sonde gastrique nocturne chez 12 patients (19%), gastrostomie ou jéjunostomie percutanées chez 4 patients (7%) et alimentation parentérale chez 3 patients (5%).

Pour 67 de ces 77 patients dénutris, le recul évolutif a permis une réévaluation avec un gain supérieur à 0,5 kg/m² chez 22 d'entre eux (33%), sans corrélation au type de soutien nutritionnel utilisé. Dans la mucoviscidose, 13 patients parmi 49 (27%) ont eu un gain de plus de 0,5 kg/m² contre 9 parmi 18 (50%) dans les autres pathologies (p=0.07). Au terme de la prise en charge pré-TP, l'IMC médian de l'ensemble de la population est de 18.8 [17 ; 22.9] et non statistiquement différent de l'IMC à celui de la première consultation (P=0.08).

3. Réhabilitation chez les patients BPCO

Concernant la réhabilitation respiratoire chez les patients BPCO, 16 sur 32 patients

analysables (50%) ont bénéficié d'un programme de réhabilitation respiratoire au cours des 2 années précédentes. Dans 4 cas, l'information n'était pas disponible avec fiabilité.

4. État osseux

Concernant l'état osseux, une ostéodensitométrie est disponible chez 109 patients (69%). La densité osseuse, définie dans cette étude par le T-score médian est de -1,8 [-2,6; -1,1] au rachis lombaire et de -1,7 [-2,5; -0,9] au col fémoral. Selon les critères OMS, une ostéoporose est présente, sur au moins un site, chez 41 patients (38%) sur 109 patients analysables et une ostéopénie chez 52 autres patients (48%). La densité osseuse est significativement inférieure dans les groupes mucoviscidose et BPCO en comparaison aux PID fibrosantes et aux autres étiologies ($p=0.007$). Parmi ceux présentant une ostéoporose, 14 parmi 41 (34%) bénéficiaient déjà d'un traitement par bisphosphonate ou rhPTH lors de la première consultation dans le centre.

Figure 4 – Densité osseuse lombaire représentée par le T score chez 109 patients en attente de transplantation pulmonaire (comparaison des 4 groupes par test de Kruskal-Wallis : $P=0.007$)

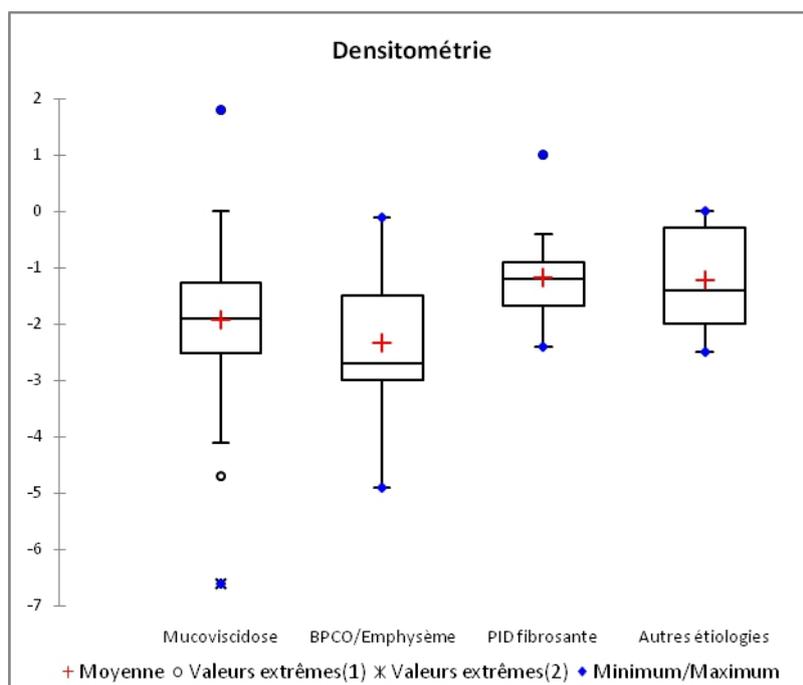
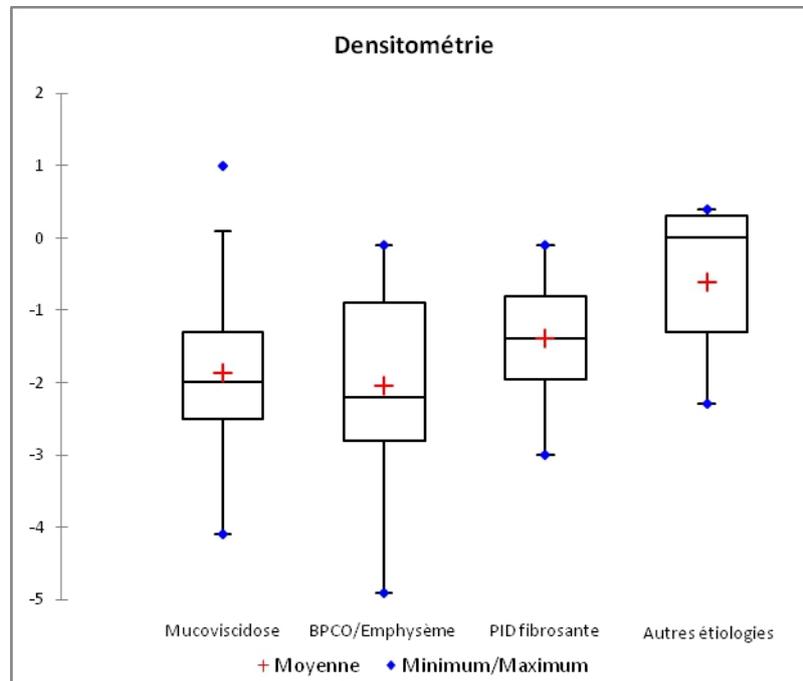


Figure 5 – Densité osseuse fémorale représentée par le T score chez 109 patients en attente de transplantation pulmonaire (comparaison des 4 groupes par test de Kruskal-Wallis : $p=0.01$)



Le taux sérique médian de 25(OH)vitamine D3 est de 23 ng/ml [13,4; 34,2] à la première évaluation. Une carence, définie par un taux inférieur à 30 ng/ml, est présente chez 79 des 124 patients analysables (64%).

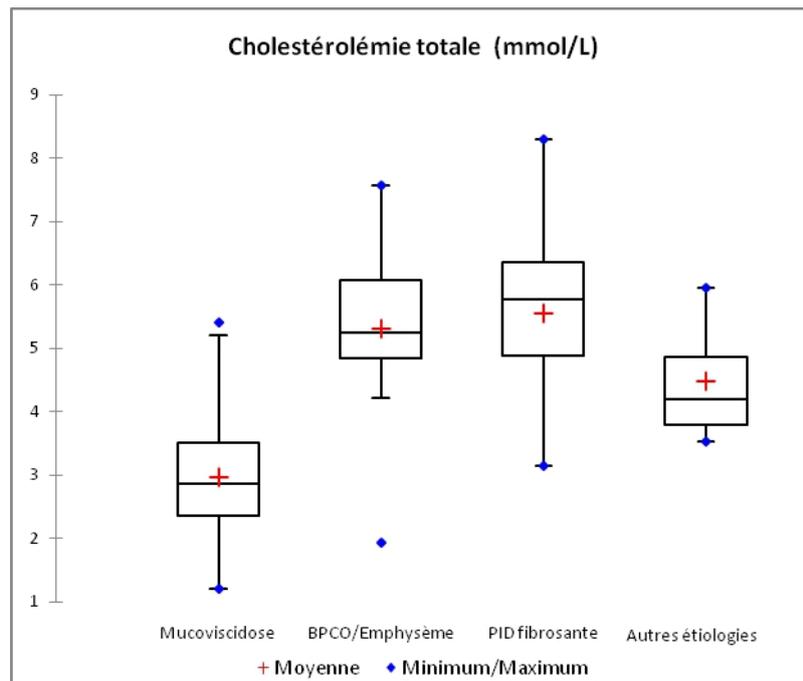
5. Facteurs de risque cardiovasculaire

16 patients (10%) étaient déjà traités pour une hypertension artérielle (HTA). La fréquence des patients souffrant d'HTA est plus élevée dans le groupe BPCO/Emphysème en comparaison aux groupes PID fibrosante et mucoviscidose (respectivement 22%, 8% et 2% ; $p<0.001$). Le bilan pré-TP a révélé une HTA méconnue dans un cas chez un patient atteint de mucoviscidose.

6 patients (4%) étaient déjà traités pour une dyslipidémie (hypercholestérolémie). Le bilan pré-TP a révélé une hypercholestérolémie méconnue chez 9 autres patients (6%). La découverte d'une hypercholestérolémie est une situation plus fréquente dans le groupe des PID fibrosantes (4 patients

sur 25 (16%) ; $p=0.02$). La cholestérolémie totale est significativement supérieure dans les groupes BPCO et PID fibrosantes par rapport aux groupes mucoviscidose et autres étiologies ($p<0.0001$).

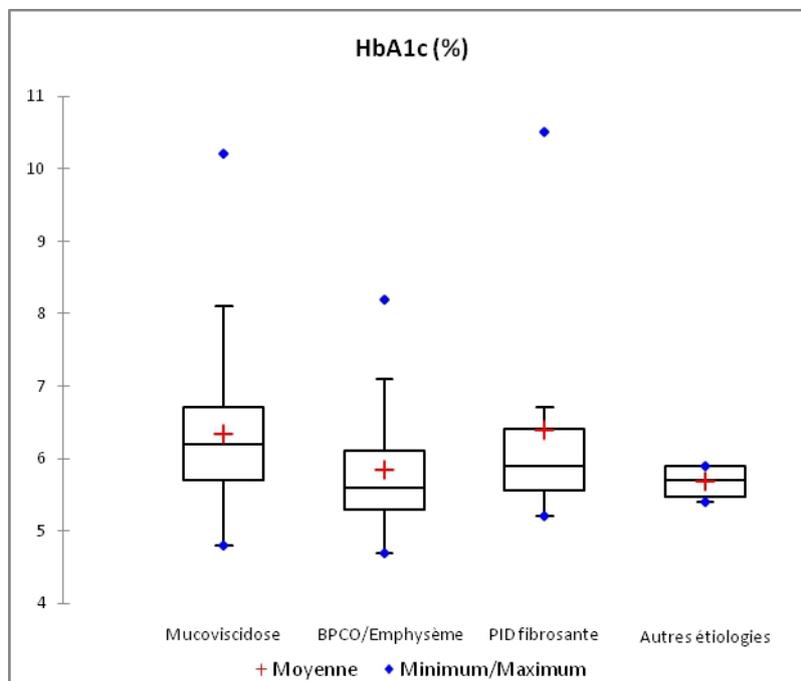
Figure 6 – Cholestérolémie totale chez 130 patients en attente de transplantation pulmonaire (en mmol/L) (comparaison des 4 groupes par test de Kruskal-Wallis : $p<0.0001$)



38 patients (24%) étaient déjà traités pour un diabète. Il s'agit de patients atteints de mucoviscidose dans tous les cas sauf pour 3 patients (1 patient BPCO, 2 patients atteints de PID fibrosante). Le bilan pré-TP a révélé un diabète méconnu chez 9 patients (6%), (4 patients du groupe mucoviscidose, 2 patients du groupe BPCO, 3 patients du groupe PID fibrosante).

Le dosage des hémoglobine glyquées (HbA1c) est significativement supérieur dans les groupes mucoviscidose et PID fibrosantes en comparaison aux groupes BPCO et autres étiologies ($p=0.039$).

Figure 7 – dosage des HbA1c chez 109 patients en attente de transplantation pulmonaire (en %) (comparaison des 4 groupes par test de Kruskal-Wallis : $p=0.039$)



6. Facteurs de risque infectieux curables (foyers infectieux dentaires) ou pouvant bénéficier d'une vaccination (hépatite B) :

51 patients sur 123 analysables (41%) nécessitaient des soins dentaires pour traiter des foyers infectieux latents lors du bilan pré-TP. Il s'agissait alors majoritairement de soins à type d'extraction dentaire. Il n'y a pas de différence significative en fonction des pathologies.

71 patients sur 153 analysables (46%) ont reçu une vaccination efficace contre l'hépatite B caractérisée par un taux d'anticorps anti-HBs supra-liminal (supérieur au seuil de 10UI/ml). 9 autres (6%) avaient des stigmates sérologiques d'une hépatite B guérie. Ainsi, 73 patients n'étaient pas vaccinés efficacement (48%). Les statuts vaccinaux contre le tétanos ou le pneumocoque sont trop souvent non renseignés pour donner lieu à une analyse.

7. Dépression

30 patients sur 140 analysables (21%) présentaient des antécédents de dépression et recevaient un traitement antidépresseur médicamenteux (inhibiteur de la recapture de la sérotonine le plus souvent).

IV. DISCUSSION

Parmi les 157 patients ayant reçu une TP à l'hôpital Foch entre 2008 et 2011, le bilan pré-TP a été fréquemment l'occasion de découvrir une ou plusieurs comorbidités dont une prise en charge plus précoce aurait probablement été bénéfique. Les médecins en charge des futurs transplantés ont un rôle à jouer bien avant l'heure de l'inscription sur liste pour permettre au patient d'aborder la TP et ses suites dans les meilleures conditions possibles. Ces patients font partie d'un ensemble beaucoup plus vaste regroupant tous les patients IRC terminaux. Comme toutes les maladies chroniques, l'IRC pose des problèmes spécifiques de polypathologie faisant intervenir dans le suivi de multiples professionnels comprenant les kinésithérapeutes, les diététiciens, les infirmières, les pneumologues, les tabacologues, potentiellement les médecins du travail et de manière constante les médecins généralistes (4). Nous avons vu dans l'introduction que les patients IRC posent de multiples problèmes de prise en charge et que la prise en compte de l'individu dans son ensemble est primordiale. La série présentée dans ce travail est une série hospitalière de patients sélectionnés. Néanmoins, en extrapolant ces données à l'ensemble de la population des patients IRC, nous pouvons dégager des problématiques de prise en charge, dans une optique pluridisciplinaire et centrée autour du rôle du médecin généraliste.

L'évaluation de l'état nutritionnel des patients IRC terminaux est très importante. En effet, la force musculaire respiratoire et la fonction pulmonaire sont étroitement associées avec le poids

corporel notamment chez les patient BPCO (40). Chez le patient BPCO, un BMI bas ($<18.5\text{kg/m}^2$) est associé à une plus grande mortalité (41). Mais dans certaines situations, le BMI seul ne permet pas une bonne évaluation de l'état nutritionnel et des patients présentant un BMI normal peuvent être dénutris (ceci est expliqué par diminution de la masse musculaire comparativement à des sujet sains) (42). Les apports quotidiens sont déterminants sur la gravité de la maladie. Ainsi, une étude menée en Corée du Sud a montré que les patients ayant le plus d'apports caloriques quotidiens étaient ceux qui avaient un score BODE (body-mass index, degree of airflow obstruction and dyspnea, and exercise capacity ; score corrélé à la gravité de la maladie (43)) et un MMRC (Modified Medical Research Council ; score de dyspnée) plus bas (44).

Dans le cas particulier de la TP, les troubles nutritionnels associés à l'insuffisance respiratoire sont des facteurs pronostiques influençant directement la période post-opératoire de la TP (45,46). Leur impact est tel que de nombreuses équipes considèrent une dénutrition sévère comme une contre-indication formelle à la TP. La correction de la dénutrition devient de plus en plus difficile au fur et à mesure de l'aggravation de l'insuffisance respiratoire, ce qu'illustre dans cette étude l'amélioration très inconstante et souvent modeste de l'IMC malgré une prise en charge intensive dans la période pré-TP. C'est souligner l'importance de peser les IRC à chaque consultation, de la prescription précoce de compléments nutritionnels et des programmes de réhabilitation respiratoire, quel que soit le stade de l'IRC, idéalement en centre spécialisé dans les stades avancés (47).

Lorsqu'un état de dénutrition est diagnostiqué, une prise en charge spécifique par suppléments alimentaires par voie orale a montré son efficacité chez les patient BPCO en améliorant le poids, la masse maigre et la capacité à l'exercice (48). Chez les patients atteints de mucoviscidose, une altération de l'état nutritionnel est quasiment constante et ses causes sont complexes et liées au mécanisme de la maladie. Ils présentent une balance énergétique le plus souvent négative par la combinaison d'une malabsorption avec perte des graisses dans les selles, de diabète et des besoins énergétiques accrus liés à l'infection chronique (49). De plus, la maladie

pulmonaire et l'état nutritionnel sont fortement reliés (50) et tous deux sont responsables de la morbidité et de la mortalité dans cette maladie (51,52). Dans une méta-analyse publiée en 2013 portant sur la prise en charge nutritionnelle des patients atteints de mucoviscidose, la nutrition par sonde nasogastrique a fait la preuve de son efficacité sur le gain d'IMC et semblait la solution la plus adaptée aux cas de dénutritions les plus sévères (53).

De manière générale, le lien entre l'état nutritionnel et la fonction respiratoire est fort. Les patients IRC doivent être évalués régulièrement sur ce plan et bénéficier de mesures précoces aux moindres signes de dénutrition.

La réhabilitation respiratoire fait partie de l'arsenal thérapeutique chez les patient BPCO. Une méta-analyse de 2006 retrouvait son effet bénéfique sur la qualité de vie avec amélioration de la dyspnée et de la fatigue (54). Elle est indiquée chez tous les patients BPCO à partir du stade II (VEMS < 80%) présentant une incapacité respiratoire et une intolérance à l'exercice à l'origine d'un handicap d'origine respiratoire avec réduction des activités sociales (personnelles ou professionnelles), en rapport avec l'altération de l'état de santé. Elle présente comme principales contre-indications un angor instable ou un infarctus du myocarde récent, une instabilité de l'état respiratoire (acidose respiratoire non compensée) ou une affection rendant impossible le réentraînement à l'exercice (4). Les deux composantes essentielles de la réhabilitation respiratoire sont le réentraînement à l'exercice et l'éducation thérapeutique. Elle est la plupart du temps réalisée dans des centres spécialisés selon des modalités variables :

- une phase d'évaluation comprenant : évaluation clinique, évaluation de l'état nutritionnel, évaluation de l'anxiété et de la dépression, évaluation du tabagisme, évaluation des expositions professionnelles, évaluation des activités quotidiennes, diagnostic éducatif, gestion de la maladie chronique et de son traitement, test de marche de 6 minutes, évaluation musculaire périphérique, évaluation de la qualité de vie, épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR).

- une phase de mise en œuvre adaptée aux besoins de chaque patient avec techniques de drainage bronchique, travail en endurance et renforcement des muscles périphériques, renforcement spécifique des muscles respiratoires, mise en œuvre de séances éducatives (collectives ou individuelles) pour maintenir les acquis.

Certaines études montrent qu'elle peut être réalisée à domicile ou en ambulatoire en conservant un effet positif avant tout sur la qualité de vie, la capacité à l'exercice (test de marche des 6 minutes) et, à un moindre degré les EFR (VEMS/CVF). Néanmoins, il n'y a pas de diminution significative prouvée du nombre d'hospitalisations ni de la mortalité (55). Chez les patients atteints de mucoviscidose, la réhabilitation est réalisée chaque jour au domicile seul ou avec l'aide d'un kinésithérapeute depuis le plus jeune âge, et ce pour toute leur vie. La réhabilitation respiratoire chez les patients atteints de PID fibrosante semble avoir un effet bénéfique chez les patients présentant une dyspnée modérée (56) mais n'est pas recommandée de manière systématique car sa place est plus controversée, raison pour laquelle elle n'a pas fait l'objet d'une analyse dans ce travail. Dans toutes les autres pathologies respiratoires, elle est prescrite de manière occasionnelle. Dans notre étude, les données ont été recueillies pour les patients du groupe BPCO/Emphysème, où son intérêt est le mieux établi. Bien que la TP ne soit une option qu'en cas d'échec des autres mesures thérapeutiques, nous pouvons noter le recours très inconstant à la réhabilitation respiratoire dans ce groupe. Compte tenu du caractère rétrospectif de cette étude, il n'a pas été possible d'en analyser les raisons, qui peuvent être multiples. Dans certains cas, il peut s'agir d'une contre-indication relative liée à la présence d'une HTAP dissociée, d'une atteinte sévère de l'hématose (PID fibrosante associée). Ceci peut témoigner dans d'autres cas d'un défaut de prise en charge médicale, d'un refus du patient,... Ce constat reflète aussi une inégalité de répartition des ressources médicales sur le territoire français, certaines régions étant dépourvues de centre de réhabilitation suffisamment proche pour éviter des transports itératifs contre-productifs.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'ostéoporose par une densité minérale osseuse (DMO) $\leq -2,5$ dérivations standards par rapport à la DMO normale chez l'adulte jeune. L'ostéopénie est définie par une DMO comprise entre -1 et $-2,5$ dérivations standards (57). La perte d'activité physique, la consommation de tabac, les carences en calcium, en vitamine D, en protéines, sont des facteurs de risque connus de fractures ostéoporotiques (57). Les causes d'ostéoporose chez les patients IRC sont multiples et controversées. Nous pouvons rapporter l'exposition aux traitements par glucocorticoïdes (inhalés ou systémiques), un IMC bas, l'insuffisance en œstrogène, le syndrome inflammatoire chronique (58–60). La prévalence de l'ostéoporose est 2 à 5 fois plus importantes chez les patients BPCO comparativement aux sujets du même âge ne présentant pas de syndrome obstructif pulmonaire (61,62). Chez les patients pouvant bénéficier d'une TP, l'ostéoporose est insuffisamment prise en charge en pré-TP alors que la transplantation et les traitements médicamenteux qui l'accompagnent aggravent la déminéralisation osseuse (19,21,63,64). Si la masse osseuse au moment de l'inscription est déjà basse, les mesures mises en œuvre dans la seule période post-opératoire ne suffisent souvent pas à empêcher une diminution de celle-ci au cours de la première année (65,66). Par contre, une intervention chez les IRC bien en amont du bilan pré-greffe est efficace mais s'évalue à l'échelle de plusieurs années (21,67,68). La déminéralisation osseuse est associée à une majoration du risque fracturaire, lui-même lié à de multiples autres comorbidités par limitation de la réhabilitation post-opératoire (65,69,70). L'ostéoporose et ses conséquences pourraient être limitées par un diagnostic précoce, une prise en charge de la carence en vitamine D et en calcium, un support nutritionnel, une prise en compte dans le réentraînement à l'exercice, et la prescription de traitements médicamenteux dont ce travail souligne la réalisation inconstante (19,63). Les traitements de l'ostéoporose doivent être débutés, dans la mesure du possible, avant la survenue de fractures qui s'accompagnent de douleurs, d'incapacité fonctionnelle et de perte d'autonomie chez des patients IRC présentant déjà une perte de fonction respiratoire et motrice. Toute pathologie entravant la fonction respiratoire et notamment les fractures de côtes et les tassements vertébraux ostéoporotiques est délétère. Plusieurs articles

font état d'une carence en vitamine D plus importante chez les patient BPCO par rapport à la population générale (16), le taux étant significativement plus bas chez les patients BPCO obèses, fumeurs actifs, stade GOLD III-IV ou déprimés (71). Dans une étude portant sur une population de patients atteints de mucoviscidose, un taux de 25(OH)vitamineD \geq 35 ng/ml était l'objectif fixé permettant de diminuer la survenue d'une hyperparathyroïdie secondaire et d'une déminéralisation osseuse responsable d'ostéoporose (68).

L'étude de certains facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients inclus a permis de diagnostiquer des pathologies méconnues chez plusieurs patients, lors du bilan pré-TP. Comme la population générale, les patients IRC sont de plus en plus âgés (l'âge étant un facteur de risque cardiovasculaire indépendant). Les patients BPCO sont eux-mêmes plus à risque de maladie cardiovasculaire (72). Nous sommes donc confrontés à des états pluri-pathologiques nécessitant une prise en charge globale. La population de l'étude a pour principale caractéristique d'avoir rempli les critères de TP (notamment un âge inférieur à 65 ans). Ainsi, il n'y a pas de patient présentant des contre-indications d'ordre cardiovasculaire. Néanmoins, ces facteurs de risques sont à prendre en compte étant donné la fréquence des complications cardiovasculaires après la greffe potentialisé par les thérapeutiques médicamenteuses anti-rejet (HTA, micro-macroangiopathie, accidents vasculaires ischémiques, insuffisance rénale, diabète, hyperlipidémie, obésité) (34). Chez le transplanté rénal, les complications cardiovasculaires sont la première cause de mortalité après un an (73,74). Le dépistage et la prise en charge la plus précoce possible des facteurs de risque cardiovasculaire sont donc déterminants. Si le dépistage de l'HTA semble optimal dans notre série, il faut noter le nombre significatif d'hypercholestérolémies et de diabètes d'anciennetés inconnus diagnostiqués au moment du bilan pré-TP, notamment en dehors de la mucoviscidose.

Il faut considérer deux biais dans notre étude:

- la forte proportion de mucoviscidose explique l'incidence élevée de diabète et sous-estime celle de l'hypertension artérielle et des dyslipidémies, compte tenu de la cholestérolémie basse habituelle dans cette population.

- notre travail a porté sur les patients finalement transplantés, à l'exclusion des patients adressés pour évaluation et finalement non retenus pour la TP, chez qui les comorbidités cardiovasculaires étaient parfois un élément décisionnel important. La prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire est donc probablement sous-estimée.

La prise en charge des comorbidités cardiovasculaires reste donc un objectif de prise en charge de l'IRC car celles-ci peuvent influencer l'accès à la TP ainsi que son pronostic. Concernant tous les patients IRC non transplantés, la prise en compte des comorbidités cardiovasculaires est primordiale et doit être réalisée par tous les médecins intervenant dans le suivi, le médecin généraliste en tête.

Les patients atteints de mucoviscidose posent le problème spécifique de la prise en charge du diabète qui est régulièrement suivi avec le soutien d'un endocrinologue. Les particularité du diabète et sa prise en charge spécifique à cette population ont été bien établis (75).

Dans notre étude, 41% des patients avaient un suivi défectueux de l'état dentaire. Dans la plupart des cas, les soins prodigués au décours du bilan pré-TP étaient des extractions dentaires. L'évaluation de l'état dentaire et le traitement des foyers infectieux dentaires sont considérés comme obligatoires dans la plupart des centres de transplantation d'organe solide (76). Il faut noter qu'à l'exception de quelques cas cliniques rapportés, l'origine dentaire des infections survenue en post-TP est la plupart du temps rare. Certaines études semblent suggérer que l'oubli de bilan dentaire en pré-TP cardiaque n'augmente pas la morbidité en post-TP (77,78). Dans une étude récente, le suivi de transplantés pulmonaires n'a pas permis retrouver de cause dentaire aux infections développées durant les 3 premières années en post transplantation (79). La place de la colonisation des voies aériennes à *pseudomonas aeruginosa* ou la survenue d'une ischémie bronchique sont dans ce contexte particulier des facteurs de risque plus importants d'infection respiratoire. Néanmoins, en dehors du contexte spécifique de la TP, une mauvaise hygiène buccale et les parodontopathies semblent influencer l'incidence des infections pulmonaires chez les patients à risque (80–82) et

notamment chez les patients IRC. Un mauvais état dentaire est associé à un risque plus élevé de développer une pneumonie nosocomiale chez les patients âgés et les patients hospitalisés en soins intensifs (81,82). Chez les patients BPCO non transplantés, un mauvais état dentaire comme en témoignent des dents manquantes et/ou une altération de la plaque dentaire était significativement associé à une moindre qualité de vie (83). Ainsi, il est licite de rester attentif à l'état dentaire chez les patients IRC, transplantation ou non. Enfin, compte tenu du risque accru d'ostéonécrose mandibulaire sous bisphosphonates en cas de soin dentaire, il semble préférable de réaliser ceux-ci précocement. Une incitation des patient IRC à une hygiène et un suivi buccodentaire régulier est donc souhaitable.

La vaccination contre le virus de l'hépatite B fait partie des vaccinations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique chez les patients candidats à une transplantation (28). La population de notre étude était exclusivement candidate à une transplantation. Or 48 % des patients n'étaient pas vaccinés efficacement. Cela montre que le suivi des patients IRC candidats à une TP est insuffisant concernant le suivi des vaccinations. Nous pouvons extrapoler ces résultats concernant des patients « bien suivis » en supposant que le suivi vaccinal des patients IRC est globalement mauvais. Nous n'avons pas les chiffres des vaccinations contre le tétanos, contre le pneumocoque, contre la grippe saisonnière ou contre le papilloma virus.

Ainsi, la fréquence du mauvais état buccodentaire et l'insuffisance de suivi concernant les vaccinations témoignent probablement d'un relatif abandon du suivi par le médecin généraliste, au profit du spécialiste, l'IRC s'aggravant. Ces données suggèrent que la prise en charge conjointe du médecin généraliste et du pneumologue est importante pour ne rien oublier dans la prise en charge. Le médecin généraliste a l'habitude du suivi des vaccinations. Il est le mieux formé et le plus expérimenté pour assurer leur mise à jour. Concernant le suivi dentaire, il apparaît primordial de rappeler à chaque consultation l'importance d'un bon état dentaire et d'un suivi régulier par un dentiste. Le médecin généraliste est également le mieux placé pour contrôler l'application de ces recommandations essentiellement préventives. Nous pouvons donc affirmer que le médecin

généraliste a sa place dans le suivi des patients IRC. Il est à même de centraliser un suivi en étroite collaboration avec les autres praticiens et notamment le pneumologue référent.

La prévalence de la dépression et de l'anxiété chez les patients atteints de BPCO est élevée touchant jusqu'à 38 % des patients. Elles sont associées à une mortalité accrue, à l'utilisation plus importante des soins de santé et ont une incidence directe sur le taux d'incapacité fonctionnelle et la qualité de vie (84,85). Dans une étude publiée en 2008 par Xu et al, la dépression était rapportée comme facteur de risque indépendant d'exacerbation et d'hospitalisation (86). L'état actuel des connaissances regroupées dans une méta-analyse confirme un risque plus important d'exacerbations chez les patients BPCO souffrant d'anxiété et / ou de dépression (87). Dans notre étude, 21% des patients présentaient des antécédents de dépression. Ces données sont recueillies à partir de l'évaluation psychiatrique individuelle réalisée lors du bilan pré-TP. Ce chiffre correspond à la prévalence de dépression rapportée dans la littérature concernant les patients BPCO. Il y a un manque de données sur les troubles dépressifs chez les patients atteints de mucoviscidose.

Les patients IRC présentent aussi d'autres comorbidités dont certaines ne sont pas étudiées dans notre population. Nous pouvons citer l'insuffisance rénale chronique dont la fréquence est supérieure dans la mucoviscidose et la BPCO (88–90). Une autre comorbidité fréquente des patients IRC est l'anémie. Elle est associée à des taux plus élevés de morbidité, de mortalité et de coût de la santé et atteint jusqu'à 13 % des patients IRC obstructifs (91). Nous pouvons citer d'autres pathologies fréquentes comme le déclin des fonctions cognitives, l'arthrose, le déficit en vitamine B12... Toutes les pathologies présentes dans une population vieillissante sont susceptibles de poser un problème de prise en charge supplémentaire dans la population des IRC.

Les paragraphes précédents nous ont permis de décrire les principales comorbidités des patients IRC. La multitude de sujets concernant la prise en charge de ces patients nous permet de

dégager le concept d'état général. L'état général recoupe à la fois l'état de santé physique et psychique des patients. Il permet de regrouper tous les paramètres de santé autour d'une même notion en rapport avec la prise en charge du patient. Ainsi, nous devons, en tant que médecin, considérer le patient dans son ensemble et répondre aux différentes problématiques de santé qu'il pose. Ceci est conditionné par l'acuité avec laquelle nous envisageons les problèmes posés et la manière dont nous les prenons en charge.

Une des problématiques est de définir le rôle particulier du médecin généraliste auprès des patients pour la prise en charge globale de leurs pathologies. Nous proposons de tenter de mieux définir la place du médecin généraliste, pierre angulaire, dans le suivi des patients IRC.

Lors de la mise en place de l'étude, nous n'avons pas choisi de relever la présence ou non d'un suivi par le médecin généraliste des patients adressés au centre de transplantation. En effet, si la majeure partie des patients citent un médecin généraliste référent, une grande proportion ne le consulte que rarement. D'autre part, la traçabilité du suivi par ce dernier est impossible de façon rétrospective. Ces données méritent malgré tout d'être étudiées à l'avenir pour sensibiliser les praticiens intervenant dans le suivi des patients IRC et redonner un rôle défini et concret au médecin généraliste. Une étude menée au Danemark prouve que la sensibilisation et l'éducation des médecins généralistes concernant le suivi de patient BPCO améliorent leur prise en charge en accord avec les recommandations (92).

Les patients atteints de mucoviscidose sont régulièrement suivis en CRCM. Ils posent le problème d'une prise en charge complexe spécialisée. En pratique, le médecin généraliste a peu de place, à l'heure actuelle, dans le suivi, contrairement aux recommandations publiées (7). Cela pourra être une problématique à discuter entre médecin généraliste et pneumologue spécialisé dans la mucoviscidose pour un meilleur partage du suivi de ces patients.

Depuis la mise en place du système du médecin traitant, les médecins généralistes sont considérés par les autorités régulatrices comme l'interlocuteur principal et le chef d'orchestre de la prise en charge de tous les patients. Ce rôle est parfois mis à mal par la complexité et le caractère

spécialisé du suivi de certaines pathologies et notamment des patients IRC. Ainsi, certains patients sortent du système du médecin traitant initial et déclarent leur pneumologue comme médecin référent. Si cela permet un suivi particulier régulier de la pathologie pulmonaire, cela pose le problème de l'accès aux consultations et du suivi des comorbidités de ces patients. En France, selon le rapport du Conseil National de l'Ordre des Médecins dans son dernier rapport de janvier 2013, la densité départementale des médecins généralistes est de 136,5 pour 100 000 habitants ; celle des pneumologues est de 3,8 pour 100 000 habitants (93). Ce rapport de force sans appel en faveur des médecins généralistes est à lui seul une justification du système de médecin traitant. Nous pouvons également comprendre que l'accès aux consultations des médecins généralistes est beaucoup plus facile que celles des pneumologues. Ainsi, le rôle des médecins généralistes dans le suivi des patients IRC est un sujet important. Le médecin généraliste est appelé, par tradition, le « médecin de famille ». Il est amené à suivre des patients pendant des années avec pour rôle la prise en charge de la personne dans sa globalité. Il a des missions d'éducation à la santé, de suivi des vaccinations, de préventions des facteurs de risque cardiovasculaire, de suivi de pathologies chroniques variées, de suivi des enfants dès leur sortie de la maternité, d'accompagnement de malades en fin de vie... Il a le privilège de pouvoir avoir le recul de suivi de plusieurs années chez certains patients, de bien connaître leur environnement social, leur milieu professionnel, d'être disponible et à proximité. Toutes ces dispositions en font le praticien de choix pour le suivi des patients au jour le jour. Il a l'habitude de travailler en accord et en complément d'une prise en charge hospitalière.

Certaines pathologies chroniques nécessitent une attention particulière sur le suivi particulier de l'organe touché avec toutes les contraintes que cela impose. Ainsi, les patients IRC posent le problème de la pathologie respiratoire active sous-jacente avec la mise en place d'un suivi spécialisé régulier. Ils présentent une maladie grave qui domine le tableau et font souvent oublier de considérer le patient dans son ensemble. Ainsi, l'expérience montre que ces patients fréquemment hospitalisés à l'occasion d'exacerbations ou de bilans systématiques sont régulièrement examinés par leur pneumologue référent mais très peu ont un médecin généraliste habituel. Quand ils gardent

un contact avec leur médecin généraliste, celui-ci a de forte chance de se laisser influencer par la gravité de la pathologie respiratoire et d'oublier la prise en charge de tous les paramètres de santé du patient. C'est un écueil fréquent et évitable.

Une des pierres angulaires de la prise en charge des patients IRC et notamment chez les patients BPCO est le sevrage tabagique. Il n'est pas étudié dans notre étude étant donné que tous les patients inclus ont été transplantés et que le sevrage tabagique est obligatoire pour remplir les critères de TP. Néanmoins, il faut rappeler le rôle primordial du médecin généraliste dans l'incitation et la mise en œuvre du sevrage tabagique.

Un des rôles de tout médecin prenant en charge un patient est d'évaluer la pertinence des thérapeutiques médicamenteuses et la bonne prise des médicaments. Le problème de l'observance thérapeutique est capital pour le suivi et les outils de mesure sont restreints. Les maladies chroniques impliquent que le patient prenne un traitement au long cours, ce qui a conduit la recherche médicale à développer un certain nombre de travaux pour essayer de cerner les enjeux de l'observance thérapeutique. Depuis plus de trente ans, la faible observance dans les maladies chroniques est soulignée. Actuellement, on estime que plus de 80 % des patients atteints de pathologie chronique ne suivent pas suffisamment leurs thérapeutiques. En Europe, l'observance aux traitements serait inférieure à 70 % (94). D'ailleurs, ces problèmes d'inobservance relevés dans les maladies chroniques, telles que la BPCO, conduisent, à juste titre, à proposer de nouvelles prises en charge afin de réduire la morbidité et la mortalité (95). De nombreuses consultations infirmières d'éducation thérapeutique ont ainsi été mises en place dans les services de pneumologie, de cardiologie et d'infectiologie. Si certaines pathologies comme l'asthme, la TP, l'insuffisance cardiaque ou le VIH sont pourvues en consultations de ce type, la plupart des patients IRC ne bénéficie pas de cette prise en charge, qui n'est souvent disponible que dans les centres de réhabilitation respiratoire, dont nous avons vu qu'il s'agissait d'une ressource encore insuffisante en

France en 2013. Le médecin généraliste apparaît à même, en équipe avec tous les intervenant médicaux et para-médicaux, de réaliser les consultations à orientation « éducation thérapeutique » pour le suivi de ces patients présentant de multiples pathologies chroniques.

Les missions et activités du médecin généraliste étant finalement multiples, une synthèse s'impose. Nous proposons au terme de ce travail un synopsis des points clefs du suivi des IRC dans lesquelles ce dernier pourrait particulièrement renforcer son intervention. Par souci de clarification, des propositions ont été résumées dans le chapitre suivant.

V. SUGGESTION DE PROTOCOLE POUR LE SUIVI DES PATIENTS INSUFFISANTS RESPIRATOIRES SÉVÈRES À L'USAGE DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES

1. Conserver une vision globale du patient
2. Dépister et prendre en charge les facteurs de risque cardiovasculaire
3. Aider au sevrage tabagique
4. Evaluer le statut nutritionnel et mettre en place les mesures correctives
5. Dépister et prendre en charge l'ostéoporose
6. Vérifier et mettre à jour les vaccinations
7. Encourager au dépistage et traitement des foyers infectieux dentaires
8. Dépister et traiter la dépression et l'anxiété
9. Réévaluer avec les autres praticiens la pertinence des thérapeutiques, évaluer et encourager l'observance

VI. CONCLUSION

L'insuffisance respiratoire chronique regroupe une population hétérogène de patients nécessitant une prise en charge et des soins lourds, qui font intervenir de multiples professionnels médicaux et paramédicaux, hospitaliers et libéraux. La maladie pulmonaire, le plus souvent au premier plan, accapare l'attention des soignants. Ce travail illustre la prise en charge insuffisante chez l'insuffisant respiratoire, de nombreuses comorbidités, dont il est raisonnable de penser qu'elles peuvent aussi influencer le pronostic vital et fonctionnel. Le suivi régulier par le médecin généraliste, qui n'est souvent consulté qu'en cas d'exacerbation, pourrait être déterminant pour la prise en charge de ces comorbidités. Par son abord global du patient, le médecin généraliste a donc un rôle clef à jouer dans la prise en charge et l'accompagnement médical, social et psychologique des insuffisants respiratoires les plus sévères, y compris lors de la discussion de traitements lourds tels que la transplantation pulmonaire. Ainsi, il est primordial que tous les patients insuffisants respiratoires chroniques aient un médecin généraliste et le voient régulièrement.

PICARD
LP


TRAZ

VII. ANNEXES

Tableau 1

Âge lors de la greffe (1)	37 ans [25;51]
Hommes/femmes	79/78
Pathologie respiratoire:	
- <i>mucoviscidose</i>	85 (54%)
- <i>BPCO/emphysème</i>	36 (23%)
- <i>pneumopathie infiltrante fibrosante</i>	25 (16%)
- <i>autres</i> (2)	11 (7%)
Année de réalisation de la greffe :	
2008	31
2009	37
2010	33
2011	56
Délai entre la première consultation dans le centre et la greffe (1)	344 jours [175;630]

(1): exprimé en médiane [25;75]

(2): dilatation des bronches hors mucoviscidose (N=5), lymphangioleïomyomatose (N=3), bronchiolite de l'allogreffe de moelle (N=2), hypertension artérielle pulmonaire sur sclérodermie (N=1)

Tableau 2 : Prise en charge de comorbidités clefs et facteurs de risques au moment de la première évaluation avant transplantation pulmonaire (n=157 patients)

	Toute population (1)	Patients traités avant le bilan pré-TP (1)
IMC<18,5 kg/m ²	61/135 (45%)	NA (2)
IMC<17 kg/m ²	26/135 (19%)	NA (2)
Réhabilitation respiratoire au cours des 2 dernières années chez les BPCO	-	16/32 (50%)
Ostéoporose fémorale et/ou lombaire prouvée	41/109 (38%)	14/41 (34%)
Taux de 25OH vitamine D <30 ng/ml	79/124 (64%)	NA (2)
Hypertension artérielle	16/157 (10%)	15/16 (94%)
Hypercholestérolémie	15/157 (10%)	6/15 (40%)
Diabète de type 1 ou 2	47/157 (30%)	38/47 (81%)
Foyer infectieux dentaire nécessitant une extraction lors du bilan pré TP	51/123 (41%)	-
Taux non protecteurs d'anticorps anti HBS	71/153 (46%)	-
ATCD de Dépression	30/140 (21%)	-

(1) Données exprimées en : nombre de cas/ nombre de patient évaluable (%).

(2) Traçabilité rétrospective non fiable.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006 May 27;367(9524):1747–57.
2. Janson C, Marks G, Buist S, Gnatiuc L, Gislason T, McBurnie MA, et al. The impact of COPD on health status: findings from the BOLD study. *Eur Respir J*. 2013 May 30;
3. Van Manen JG, Bindels PJE, Dekker FW, Bottema BJAM, van der Zee JS, Ijzermans CJ, et al. The influence of COPD on health-related quality of life independent of the influence of comorbidity. *J Clin Epidemiol*. 2003 Dec;56(12):1177–84.
4. HAS. guide du parcours de soins BPCO [Internet]. [cited 2013 Jun 25]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_bpco_finale.pdf
5. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1066–73.
6. Berger HA, Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, Howard PW, Maurer RA, et al. Identification and regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-generated chloride channel. *J Clin Invest*. 1991 Oct;88(4):1422–31.
7. HAS. Mucoviscidose - Protocole national de diagnostic et de soins [Internet]. [cited 2013 Jun 27]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-025-mucoviscidose-guide_sans_lap.pdf
8. Cottin V, Crestani B. Pneumopathies interstitielles diffuses. *Rev Mal Respir*. 2007 Nov;24(9):1162–7.
9. Charlson M, Charlson RE, Briggs W, Hollenberg J. Can disease management target patients most likely to generate high costs? The impact of comorbidity. *J Gen Intern Med*. 2007 Apr;22(4):464–9.
10. Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease. At-a-glance outpatient management reference for chronic obstructive pulmonary disease. Updat Feb 2013 [Internet]. [cited 2013 Feb 8]; Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_AtAGlance_2013_Feb20.pdf
11. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):1165–85.
12. Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, Jouglu E. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *BEH*. 2011;(22):249–54.
13. Fumagalli G, Fabiani F, Forte S, Napolitano M, Marinelli P, Palange P, et al. INDACO project: a pilot study on incidence of comorbidities in COPD patients referred to pneumology units. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8(1):28.
14. Patel ARC, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA, Hurst JR. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest*. 2012

Apr;141(4):851–7.

15. Romagnoli E, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C, Minisola S. Value and limitations of assessing vitamin D nutritional status and advised levels of vitamin D supplementations. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2013 Jul 11;
16. Janssens W, Bouillon R, Claes B, Carremans C, Lehouck A, Buysschaert I, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax.* 2010 Mar;65(3):215–20.
17. Siadat ZD, Kiani K, Sadeghi M, Shariat AS, Farajzadegan Z, Kheirmand M. Association of vitamin D deficiency and coronary artery disease with cardiovascular risk factors. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2012 Nov;17(11):1052–5.
18. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 May 1;5(4):549–55.
19. Ferrari S, Rizzoli R, Nicod L. Osteoporosis in patients undergoing lung transplantation. *Chest.* 1997 Jan;111(1):257–8.
20. Lehouck A, van Remoortel H, Troosters T, Decramer M, Janssens W. BPCO et métabolisme osseux: une mise à jour clinique. *Rev Mal Respir.* 2010 Dec;27(10):1231–42.
21. Lien D, Jackson K, Monkhouse P, Halenar J, Mullen J, Winton T, et al. Intervention prevents progression of osteoporosis in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2001 Feb;20(2):225.
22. Couillard A, Veale D, Muir J-F. Les comorbidités dans la BPCO : un nouvel enjeu en pratique clinique. *Rev Pneumol Clin.* 2011 Jun;67(3):143–53.
23. Schols AM. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2000 Mar;6(2):110–5.
24. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis.* 1993 May;147(5):1151–6.
25. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Gosker HR, Deutz NE, Wouters EF. Exercise-induced lactate increase in relation to muscle substrates in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Nov;162(5):1697–704.
26. Engelen MP, Wouters EF, Deutz NE, Does JD, Schols AM. Effects of exercise on amino acid metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Mar;163(4):859–64.
27. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003 Feb;21(2):347–60.
28. HCSP. BEH n°14-15/2013 [Internet]. [cited 2013 Jun 24]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Derniers-numeros-et-archives/Archives/2013/BEH-n-14-15-2013>
29. Huang C-L, Nguyen PA, Kuo P-L, Iqbal U, Hsu Y-HE, Jian W-S. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly.

Comput Methods Programs Biomed. 2013 Aug;111(2):507–11.

30. Kiyohara K, Kojimahara N, Sato Y, Yamaguchi N. Changes in COPD mortality rate after amendments to the Preventive Vaccination Law in Japan. *Eur J Public Health*. 2013 Feb;23(1):133–9.
31. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update—A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Jul;25(7):745–55.
32. Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2002 Feb;21(2):226–32.
33. Agence de la biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France. 2013; Available from: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/donnees/organes/04-coeur-poumon/synthese.htm>
34. Knoop C, Dumonceaux M, Rondelet B, Estenne M. Complications de la transplantation pulmonaire. *Rev Mal Respir*. 2010 Apr;27(4):365–82.
35. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2010 Oct;29(10):1104–18.
36. Knoop C, Rondelet B, Dumonceaux M, Estenne M. Complications médicales de la transplantation pulmonaire. *Rev Pneumol Clin*. 2010 Feb;67(1):28–49.
37. Stern M, Reynaud-Gaubert M. La transplantation pulmonaire : les leçons du passé et les progrès à venir. *Rev Mal Respir*. 2010 Oct;27(8):851–4.
38. Chen H, Egan JJ. Tailoring immunosuppressive therapy for lung transplantation: moving beyond hand-me-down data. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 1;183(3):290–1.
39. Reynaud-Gaubert M, Boniface S, Métivier A-C, Kessler R. [When should patients be referred by the physician to the lung transplant team? Patient selection, indications, timing of referral and preparation for lung transplantation]. *Rev Mal Respir*. 2008 Dec;25(10):1251–9.
40. Nishimura Y, Tsutsumi M, Nakata H, Tsunenari T, Maeda H, Yokoyama M. Relationship between respiratory muscle strength and lean body mass in men with COPD. *Chest*. 1995 May;107(5):1232–6.
41. Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PloS One*. 2012;7(8):e43892.
42. Müller U, Jungblut S, Frickmann H, Bargon J. Assessment of body composition of patients with COPD. *Eur J Med Res*. 2006 Apr 28;11(4):146–51.
43. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005–12.

44. Lee H, Kim S, Lim Y, Gwon H, Kim Y, Ahn J-J, et al. Nutritional status and disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Arch Gerontol Geriatr.* 2013 Jun;56(3):518–23.
45. Lederer DJ, Wilt JS, D'Ovidio F, Bacchetta MD, Shah L, Ravichandran S, et al. Obesity and underweight are associated with an increased risk of death after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Nov 1;180(9):887–95.
46. Lederer DJ, Kawut SM, Wickersham N, Winterbottom C, Bhorade S, Palmer SM, et al. Obesity and primary graft dysfunction after lung transplantation: the Lung Transplant Outcomes Group Obesity Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Nov 1;184(9):1055–61.
47. Rochester CL. Pulmonary rehabilitation for patients who undergo lung-volume-reduction surgery or lung transplantation. *Respir Care.* 2008 Sep;53(9):1196–202.
48. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev Online.* 2012;12:CD000998.
49. Milla CE. Nutrition and lung disease in cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2007 Jun;28(2):319–30.
50. Borowitz D. The interrelationship of nutrition and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 1996 Nov;2(6):457–61.
51. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(6):583–91.
52. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(3):531–46.
53. Woestenenk JW, Castelijns SJAM, van der Ent CK, Houwen RHJ. Nutritional intervention in patients with Cystic Fibrosis: A systematic review. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2012 Dec 9;
54. Lacasse Y, Martin S, Lasserson TJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. A Cochrane systematic review. *Eur Medicophysica.* 2007 Dec;43(4):475–85.
55. Liu X-L, Tan J-Y, Wang T, Zhang Q, Zhang M, Yao L-Q, et al. Effectiveness of Home-Based Pulmonary Rehabilitation for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Rehabil Nurs Off J Assoc Rehabil Nurses.* 2013 Jun 18;
56. Kozu R, Jenkins S, Senjyu H. Effect of disability level on response to pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirol Carlton Vic.* 2011 Nov;16(8):1196–202.
57. WHO. Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003;921:1–164, back cover.
58. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, Rubin J, Roman J, Nanes MS. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest.* 1999 Dec;116(6):1616–24.

59. Ionescu AA, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl.* 2003 Nov;46:64s–75s.
60. Tschopp O, Boehler A, Speich R, Weder W, Seifert B, Russi EW, et al. Osteoporosis before lung transplantation: association with low body mass index, but not with underlying disease. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2002 Feb;2(2):167–72.
61. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEniery CM, et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jun 15;175(12):1259–65.
62. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Dec 15;170(12):1286–93.
63. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med.* 1996 Sep;101(3):262–9.
64. Teramoto S, Matsuse T, Ouchi Y. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med.* 1997 Oct;103(4):334–6.
65. Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, Hutcheon MA, Chan CK. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study. *Chest.* 2000 Feb;117(2):476–81.
66. Braith RW, Conner JA, Fulton MN, Lisor CF, Casey DP, Howe KS, et al. Comparison of alendronate vs alendronate plus mechanical loading as prophylaxis for osteoporosis in lung transplant recipients: a pilot study. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2007 Feb;26(2):132–7.
67. Tejero García S, Giráldez Sánchez MA, Cejudo P, Quintana Gallego E, Dapena J, García Jiménez R, et al. Bone health, daily physical activity, and exercise tolerance in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2011 Aug;140(2):475–81.
68. West NE, Lechtzin N, Merlo CA, Turowski JB, Davis ME, Ramsay MZ, et al. Appropriate goal level for 25-hydroxyvitamin D in cystic fibrosis. *Chest.* 2011 Aug;140(2):469–74.
69. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, Egan TM, Ontjes D. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest.* 1996 May;109(5):1176–83.
70. Parfitt AM. Risk of vertebral fracture after lung transplantation in cystic fibrosis. *Aust N Z J Med.* 1997 Dec;27(6):707.
71. Persson LJP, Aanerud M, Hiemstra PS, Hardie JA, Bakke PS, Eagan TML. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. *PloS One.* 2012;7(6):e38934.
72. Agustí AGN. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(4):367–370; discussion 371–372.
73. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1997 Aug;12(8):1672–9.

74. Salerno MP, Zichichi E, Rossi E, Favi E, Gargiulo A, Spagnoletti G, et al. Evolution of causes of mortality in renal transplantation in the last 10 years. *Transplant Proc.* 2010 May;42(4):1077–9.
75. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2013 juillet;12(4):318–31.
76. Guggenheimer J, Eghtesad B, Stock DJ. Dental management of the (solid) organ transplant patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Apr;95(4):383–9.
77. Meyer S, Ivanov C, Baholli L, Knappe D, Thomsen C, von Stritzky A, et al. 638: Effect of Preoperative Dental and Otorhinolaryngeal Foci on Posttransplantation Outcome. *J Heart Lung Transplant.* 2009 février;28(2, Supplement):S287–S288.
78. Meyer U, Weingart D, Deng MC, Scheld HH, Joos U. Heart transplants--assessment of dental procedures. *Clin Oral Investig.* 1999 Jun;3(2):79–83.
79. Walterspacher S, Fuhrmann C, Germann M, Ratka-Krüger P, Windisch W. Dental care before lung transplantation: are we being too rigorous? *Clin Respir J.* 2012 Jul 12;
80. Paju S, Scannapieco FA. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral Dis.* 2007 Nov;13(6):508–12.
81. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol Am Acad Periodontol.* 2003 Dec;8(1):54–69.
82. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol.* 2006 Sep;77(9):1465–82.
83. Zhou X, Wang Z, Song Y, Zhang J, Wang C. Periodontal health and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2011 Jan;105(1):67–73.
84. Yohannes AM, Willgoss TG, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010 Dec;25(12):1209–21.
85. Burgel P-R, Escamilla R, Perez T, Carré P, Caillaud D, Chanez P, et al. Impact of comorbidities on COPD-specific health-related quality of life. *Respir Med.* 2013 Feb;107(2):233–41.
86. Xu W, Collet J-P, Shapiro S, Lin Y, Yang T, Platt RW, et al. Independent effect of depression and anxiety on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Nov 1;178(9):913–20.
87. Laurin C, Moullec G, Bacon SL, Lavoie KL. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 May 1;185(9):918–23.
88. Chandra D, Stamm JA, Palevsky PM, Leader JK, Fuhrman CR, Zhang Y, et al. The relationship between pulmonary emphysema and kidney function in smokers. *Chest.* 2012 Sep;142(3):655–62.
89. Mapel D, Jenó Marton. Prevalence of renal and hepatobiliary disease, laboratory

abnormalities, and potentially toxic medication exposures among persons with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013 Mar;127.

90. Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 15;184(10):1147–52.
91. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, ANTADIR Observatory Group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005 Sep;128(3):1201–8.
92. Ulrik CS, Sørensen TB, Højmark TB, Olsen KR, Vedsted P. Adherence to COPD guidelines in general practice: impact of an educational programme delivered on location in Danish general practices. *Prim Care Respir J J Gen Pr Airways Group*. 2013 Mar;22(1):23–8.
93. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Atlas de la démographie médicale en France [Internet]. 2013. Available from: http://www.conseil-national.medecin.fr/system/files/Atlas__national_2013.pdf?download=1
94. Vervloet D. Education thérapeutique des patients asthmatiques. *Rev Mal Respir*. 2002 Feb;19(1):29–32.
95. Bartal M. Prise en charge et suivi des patients asthmatiques. *Rev Mal Respir*. 1991;8(5):433–41.

IX. RÉSUMÉ

L'insuffisance respiratoire chronique regroupe une population hétérogène de patients. Dans certains cas, il peut être proposé une transplantation pulmonaire, alors associée à un risque accru d'infection, de cancer, d'insuffisance rénale chronique, de complication cardiovasculaire, d'ostéoporose. Or, certains facteurs de risques préexistent de longue date et pourraient être atténués par un diagnostic précoce. Le suivi par le médecin généraliste devrait permettre la prise en charge de ces comorbidités.

Dans ce travail, les comorbidités déjà connues et leur prise en charge antérieure à la première consultation pré TP sont recensées chez 157 patients consécutifs ayant subi une TP entre 2008 et 2011. L'âge médian à la TP est de 37 ans [25; 51]. L'index de masse corporel médian est inférieur à 18.5 kg/m^2 chez 45% des patients. Dans le groupe BPCO, 50% ont bénéficié d'une réhabilitation respiratoire dans les 2 dernières années. Une ostéoporose est présente chez 38% des patients dont 34% sont traités par bisphosphonates. Une carence en vitamine D est présente chez 64% des patients. Le bilan révèle une HTA méconnue chez un patient, une hypercholestérolémie méconnue chez 6% et un diabète méconnu chez 6%. Des soins dentaires sont nécessaires chez 41% des patients. Des taux protecteurs d'Ac anti-HBs étaient acquis chez 46% des patients.

En conclusion, la prise en charge insuffisante des troubles nutritionnels, de l'ostéoporose, des facteurs de risque infectieux, et cardiovasculaires chez l'insuffisant respiratoire chronique candidat à la TP fait apparaître les limites d'une filière de soin strictement spécialisée, qu'un suivi actif de médecine général pourrait améliorer.

Mots Clefs : Insuffisance respiratoire chronique. Transplantation pulmonaire. Dénutrition. Ostéoporose. Médecin généraliste

PLACARD
UP

TRAIL