



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Importance des comorbidités dans l'anémie de la BPCO : impact médico-économique et survie à 3 ans

Importance of comorbidities in the anemia of COPD: Economic implications and 3-year survival analysis

A. Menou^{a,b}, M. Pain^{a,b}, J. Pivette^c, C. Chenivresse^d,
A. Magnan^{a,b,e}, A. Chambellan^{a,b,f,*}

^a Université de Nantes, 44000 Nantes, France

^b L'institut du thorax, Inserm UMR1087, 44000 Nantes, France

^c Caisse régionale d'assurance maladie, 44000 Nantes, France

^d Service de pneumologie, groupement hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

^e Service de pneumologie, l'institut du thorax, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

^f Explorations fonctionnelles, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

Reçu le 13 juillet 2015 ; accepté le 24 octobre 2015

MOTS CLÉS

Anémie ;
Bronchopneumopathie
chronique
obstructive ;
Comorbidités ;
Érythropoïèse ;
Hémoglobine

Résumé

Introduction. – L'anémie est fréquente dans la BPCO et de mauvais pronostic. Le poids des comorbidités sur la présence d'une anémie est probablement important mais peu connu ainsi que son retentissement médico-économique en France.

Méthodes. – Sur une période de 6 mois de consultations de pneumologie, 151 patients atteints de BPCO ayant eu une exploration fonctionnelle respiratoire, une gazométrie artérielle et/ou une numération sanguine ont été rétrospectivement sélectionnés. Le score de comorbidité de Charlson, les données médico-économiques de l'année précédant l'inclusion et la mortalité à trois ans des patients anémiques ont été comparés à des patients non anémiques appariés sur le sexe, l'âge ± 10 ans et le stade GOLD.

* Auteur correspondant. L'institut du thorax, explorations fonctionnelles, hôpital Nord Laënnec, CHU de Nantes, boulevard Jacques-Monod, 44093 Nantes cedex 1, France.

Adresse e-mail : arnaud.chambellan@chu-nantes.fr (A. Chambellan).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2015.12.008>

0761-8425/© 2015 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Résultats. – La prévalence de l’anémie était de 18,5%, sans influence du stade GOLD. Son dépistage était similaire à partir du gaz du sang ou de la numération sanguine. La présence de comorbidités – principalement cardiovasculaires – était retrouvée chez 86% des anémiques. Comparés au groupe BPCO non anémiques, les anémiques avaient un score de Charlson à $5,4 \pm 2$ versus $4,1 \pm 1,5$ ($p < 0,01$). Seul l’index de Charlson était prédictif d’anémie en régression logistique. La mortalité à 3 ans était de 36% chez les anémiques versus 7% chez les autres ($p < 0,05$). Le principal facteur prédictif de mortalité identifié à 3 ans était la présence d’une anémie en régression logistique. Il n’était cependant pas observé de différence significative sur le retentissement médico-économique de l’année précédant le diagnostic de l’anémie, mais il existait une tendance à un surcoût des hospitalisations.

Conclusions. – L’anémie des patients atteints de BPCO est de dépistage simple, le plus souvent associée aux comorbidités notamment cardiovasculaires et constitue un facteur prédictif important de la mortalité à trois ans. Une tendance non significative au surcoût, notamment par hospitalisations, était observée mais demande à être confirmée par une étude médico-économique plus importante.

© 2015 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Anemia;
Chronic obstructive
pulmonary disease;
Comorbidities;
Erythropoiesis;
Haemoglobin

Summary

Introduction. – Anemia occurs commonly in COPD and is associated with a poor prognosis. The role of comorbidities in this is suspected but poorly characterized and the economic implications of anemia combined with COPD in France have not been studied. The healthcare resource utilization and cost impact of anemia remain to be investigated.

Methods. – One hundred and fifty-one COPD patients attending a pulmonology outpatient department during a 6 months period were retrospectively selected if they had undergone a pulmonary function test, a blood gas analysis or a blood count. The Charlson comorbidity index, resource utilization and economic data from the year before the diagnosis of anemia were compared between anemic and non-anemic patients as well as 3-year survival analysis.

Results. – The prevalence of anemia was 18.5% and was not influenced by GOLD stage. The identification of anemia was similar from blood gas results and full blood count analysis. Comorbidities – mainly cardiovascular – were found in 86% of the anemic patients. The Charlson index was 5.4 ± 2 in the anemic group compared to 4.1 ± 1.5 in the non-anemic group ($P < 0.01$). The Charlson index was the only predictive factor of anemia using logistic regression analysis. The 3-year mortality was 36% in the anemic versus 7% in the non-anemic group ($P < 0.05$). The main factor identified which predicted 3-year mortality was the presence of anemia using logistic regression. Healthcare costs the year prior to the diagnosis of anemia were not significantly different between groups, but there was a tendency to an increase in the cost of the hospitalizations in the anemic group.

Conclusions. – Anemia is easy to diagnose in COPD from the blood gas analysis. It is frequently linked to the presence of comorbidities – mainly cardiovascular diseases – and is the more important predictive factor of the 3-year mortality. There was a tendency towards an increase in the costs of hospitalizations in anemic patients but this remains to be confirmed in a larger economic study.

© 2015 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les modifications de l'érythropoïèse sont fréquentes dans la BPCO [1]. Si la polyglobulie est la réponse physiologique classique secondaire à l'hypoxémie et au tabagisme, la prévalence de l'anémie est en fait au moins élevée que celle de la polyglobulie [2]. L'anémie est définie selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) par une concentration en hémoglobine inférieure à $12 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ chez la

femme et $13 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ chez l'homme [3]. À partir des données de l'observatoire de l'ANTADIR, la prévalence de l'anémie était ainsi de 13,6%, tandis que la polyglobulie était à 8,4% chez 2524 patients insuffisants respiratoires obstructifs [4]. Ces résultats ont été confirmés par d'autres équipes européennes et américaines, avec une prévalence de l'anémie variant entre 13,6 et 33% [2,4–6].

L'amélioration de la prise en charge de la BPCO (liée à son dépistage plus précoce, à l'obtention du sevrage

tabagique et à l'oxygénothérapie), a permis de diminuer la prévalence de la polyglobulie : elle n'a ainsi plus le pronostic de ces dernières décennies. En dehors des cas de polyglobulies sévères, elle peut même (toutes proportions gardées) être considérée comme protectrice, représentant la réponse adaptée à l'hypoxémie chronique pour limiter l'hypoxie tissulaire. Quant à l'anémie, son pronostic reste sévère, aggravant la tolérance à l'exercice, la qualité de vie et la mortalité des patients [2,4,6–8]. Son mécanisme reste encore mal connu dans cette population de patients relativement âgée pour laquelle la définition même de l'anémie reste débattue (les seuils OMS habituels étant définis sur des populations plus jeunes). Plusieurs hypothèses de l'anémie sont avancées :

- rôle des infections, notamment lors d'exacerbations ;
- rôle de l'inflammation systémique au sens large, qu'elle soit liée à l'âge, à certaines comorbidités (cancer, maladie rhumatismale) ou associée directement à la BPCO, avec dans tous ces cas une carence martiale fonctionnelle ;
- effet de carences vitaminiques ou martiale vraie ;
- conséquence d'autres déficiences d'organes (insuffisance rénale, cardiaque) ou de certains traitements.

Ces anémies sont généralement légères à modérées, ce qui explique qu'elles restent sous-diagnostiquées et peu explorées. Il semble pourtant qu'elles entraînent un surcoût important aux États-Unis [8].

À partir de ces constats, cette étude observationnelle sur données rétrospectives pose les questions suivantes :

- le dépistage de l'anémie peut-il se faire à partir de l'hémoglobine de la gazométrie artérielle (plus accessible en pratique pneumologique) par rapport à la numération sanguine (de réalisation moins courante) ?
- le comorbidome associé à la BPCO est-il plus important chez les anémiques ?
- le recours aux soins et le coût de prise en charge de ces patients est-il plus élevé ?
- leur mortalité à 3 ans est-elle plus élevée ?

Patients et méthodes

Les patients atteints de BPCO avec un tabagisme d'au moins 10 paquets-années, un VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70 % se présentant de manière consécutive sur 6 mois à une consultation de pneumologie ou de réhabilitation au CHU de Nantes ont été inclus dans cette étude dès qu'ils présentaient les critères suivants : état stable (pas de majoration de la toux et/ou de l'expectoration et/ou de la dyspnée sur au moins 48 h), réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire et d'une numération-formule sanguine et/ou d'une gazométrie artérielle. L'anémie était définie par un taux d'hémoglobine < 13 g·dL⁻¹ pour les hommes ou < 12 g·dL⁻¹ pour les femmes [3]. Vingt-huit patients anémiques ont ainsi été identifiés. Leurs comorbidités et traitements, leurs données fonctionnelles respiratoires et leur bilan sanguin ont été comparés à 28 patients non anémiques, appariés sur le sexe, l'âge ± 10 ans et le stade GOLD.

Concernant l'étude des comorbidités, le score de l'American Society of Anesthesiology (ASA) et l'index de

comorbidité de Charlson ajusté à l'âge ont été évalués [9–11]. Pour le retentissement médico-économique de l'anémie et l'analyse des surcoûts, la comparaison des deux groupes de patients a été faite à partir des indicateurs du Pôle d'information médicale, évaluation et santé publique (PIMESP) et de la Caisse régionale d'assurance-maladie (CRAM). Les échanges d'informations ont été effectués de la main à la main sur un port USB entre le médecin investigateur de l'étude, le médecin du PIMESP du CHU de Nantes et le médecin de la CRAM. Ces deux derniers avaient uniquement connaissance respectivement du numéro codé unique du CHU ou du numéro de sécurité sociale des patients, garantissant ainsi un haut degré de confidentialité des données sensibles. Ces données ont été saisies directement sur un tableur Excel version 2007 (Microsoft, Redmond, États-Unis) constituant la base de données de cette étude qui était conservée sur un serveur d'accès protégé du CHU et déclarée à la CNIL (numéro de déclaration 1402535).

Les informations obtenues étaient celles du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) de l'année précédant la date de consultation de chaque patient. Celles-ci comprenaient le nombre de visites aux urgences et hospitalisations, de séjours en service de soins intensifs, le nombre d'actes en externe (i.e. le nombre de consultations à l'hôpital), le nombre de visites chez un généraliste et/ou un spécialiste de ville. Étaient également étudiées les dépenses de santé sur l'année précédant la date de consultation, par l'étude du coût total des hospitalisations et du remboursement total effectué par la CRAM sur des actes médicaux, paramédicaux et de biologie et des remboursements d'accessoires, de pharmacie, de transports et de séjour.

Cette étude observationnelle rétrospective cas-témoin sur données de soins courants a obtenu l'accord du Comité d'évaluation des protocoles de recherche observationnels (CEPRO) de la Société de pneumologie de langue française (CEPRO 2015-011).

Analyse statistique : les données ont été analysées avec les logiciels SigmaPlot version 11.0 (Systat Software, Chicago, États-Unis) et SPSS version 16.0 (SPSS, Chicago, États-Unis). Les données quantitatives sont présentées avec leur moyenne ± écart-type pour les variables continues après vérification de leur distribution normale, sinon leur médiane avec leur 25^e et 75^e percentile. Les données qualitatives sont présentées avec leur effectif et pourcentage. Une régression logistique était utilisée pour identifier les facteurs prédictifs d'anémie à partir des variables explicatives disponibles. Les comparaisons entre les groupes anémiques et non anémiques ont été effectuées en utilisant des tests du Chi² ou de Fisher exact pour les variables qualitatives et des tests de Student appariés pour les variables quantitatives. Une analyse de Bland et Altman était utilisée afin d'étudier la concordance des valeurs d'hémoglobine selon le type de prélèvement (numération-formule ou gazométrie artérielle).

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour le calcul de la survie cumulée. L'indicateur utilisé pour la comparaison du groupe BPCO anémique avec le groupe BPCO non anémique était la moyenne de survie. Les facteurs prédictifs d'anémie et la mortalité dans les 3 ans étaient précisés en appliquant une régression logistique avec les principales

Tableau 1 Données caractéristiques des patients atteints de BPCO anémiques vs non anémiques.

	Anémiques	Non anémiques	<i>p</i>
Femme/Homme	6/22	6/22	NS
Âge (ans)	66,2 ± 9,1	62,8 ± 9,1	0,01
Tabagisme (paquets-années)	40,1 ± 22,3	42,5 ± 24,7	NS
VEMS (% réf.)	50,8 [37,4–63,9]	53,4 [37,7–61,4]	NS
Stade GOLD	2 [2–3]	2 [2–3]	NS
Bilan gazométrique artériel			
Hémoglobine (g·dL ⁻¹)	11,6 ± 1,1	14,7 ± 1,2	< 0,001
Hématocrite (%)	35,7 ± 3,3	45,3 ± 4	< 0,001
Numération-formule sanguine			
Hémoglobine (g·dL ⁻¹)	11,6 ± 1	14,3 ± 1,2	< 0,001
Hématocrite (%)	35,2 ± 3,	43,2 ± 3,6	< 0,001
VGM (fL)	93 [87–95,8]	95,4 [90,3–98,8]	NS
CCMH (g·dL ⁻¹)	32,7 ± 0,8	33,2 ± 0,7	0,009

Les données sont exprimées avec leur moyenne ± écart-type ou médiane [25^e–75^e percentile] en cas de distribution non-normale. VGM : volume globulaire moyen ; CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

variables explicatives disponibles. Le seuil statistique de significativité retenu était $p < 0,05$.

Résultats

Sur une période de 6 mois, 151 patients atteints de BPCO remplissant les critères d'inclusion ont été identifiés, dont 28 patients anémiques appariés à 28 patients non anémiques. Les caractéristiques générales de ces deux groupes sont rapportées dans le [Tableau 1](#).

Prévalence de l'anémie et caractéristiques biologiques

Vingt-huit patients étaient anémiques, soit 18,5%. L'anémie était modérée avec un taux d'hémoglobine $> 10 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ pour 26 des 28 cas (93%), normochrome et normocytaire dans 64% des cas. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur les autres lignées.

Un double prélèvement veineux (numération-formule) et artériel (gazométrie) était disponible pour 98 des patients (65%). Une excellente corrélation était retrouvée pour l'Hb entre les deux types de prélèvements ($r = 0,925$, $p < 10^{-3}$), avec une interchangeabilité acceptable à 93% de concordance ([Fig. 1](#)). Le taux d'hémoglobine était plus élevé dans le secteur artériel de $0,12 \pm 0,61 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ comparé au secteur veineux, sans que cette différence ne soit significative ($p = 0,361$). Sur les 98 patients, seul un était mal classé entre la gazométrie artérielle et la numération-formule, ainsi le diagnostic d'anémie (référence numération sanguine) à partir du gaz du sang était porté avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 96%, une valeur prédictive positive de 79% et négative de 97%. La courbe ROC précisait une AUC à 0,983 avec pour un seuil d'hémoglobine de la gazométrie $< 13,2 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ (pour les deux sexes), une sensibilité de 1 et une spécificité de 94%.

Études des comorbidités dans les groupes anémique et non anémique

Les principales comorbidités identifiées dans le groupe anémique étaient la cardiopathie congestive (43%), l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou accident vasculaire cérébral (29%), la cardiopathie ischémique (21%), l'hépatopathie modérée à sévère (18%), le cancer (14%), le syndrome d'apnée du sommeil (14%), l'obésité (14%), l'insuffisance rénale modérée à sévère (11%) et le diabète (7%).

L'index de Charlson ajusté à l'âge était significativement plus élevé dans le groupe anémique versus non anémique ($5,4 \pm 2$ vs $4,1 \pm 1,5$; $p = 0,007$), tandis que le score ASA ne montrait qu'une tendance plus élevée à $3,2 \pm 0,4$ vs $2,9 \pm 0,7$ respectivement ($p = 0,135$) ([Fig. 2](#)). Sur les 28 BPCO anémiques, seuls 4 (14%) ne présentaient aucune comorbidité. Le détail des principales comorbidités est présenté dans le [Tableau 2](#).

En régression logistique, la seule variable prédictive d'anémie identifiée était l'index de Charlson modifié (OR de 1,5; $p = 0,014$). Le sexe, l'âge, le VEMS et le nombre de paquets-années n'avaient aucune influence.

Étude médico-économique et recours aux soins

Les données relatives de chaque patient anémique et non anémique sont reportées dans le [Tableau 3](#). Aucune différence significative n'était identifiée concernant les différents indices sur l'année précédant la date d'inclusion entre les deux groupes. Il existait cependant une tendance à un surcoût concernant les hospitalisations pour le groupe anémique.

Impact de l'anémie sur la survie

Le décès était significativement plus élevé chez les patients anémiques comparés aux non anémiques, avec une

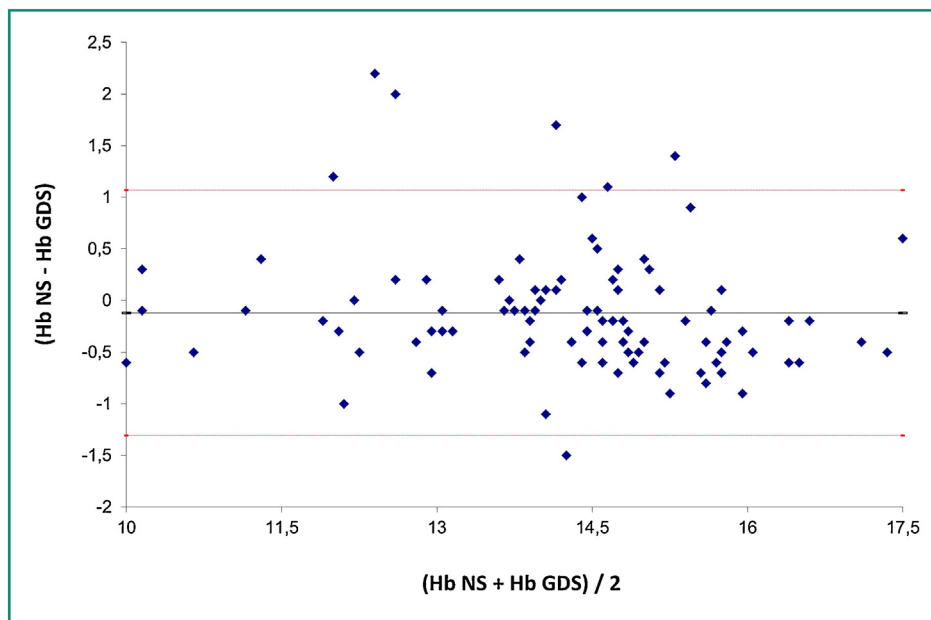


Figure 1. Analyse de concordance selon Bland et Altman pour le taux d'hémoglobine entre les deux types de prélèvement : artériel (GDS) ou veineux (NS).

Tableau 2 Principales comorbidités chez les patients atteints de BPCO anémiques vs non anémiques.

	Anémiques	Non anémiques	<i>p</i>
Cardiopathies ischémiques ou congestives, <i>n</i> (%)	13 (46)	4 (14)	0,009
Artériopathies, <i>n</i> (%)	8 (29)	5 (18)	0,264
Diabète, <i>n</i> (%)	2 (7)	1 (4)	0,500
Ulcère gastroduodénal, <i>n</i> (%)	0	3 (11)	0,118
Hépatopathies, <i>n</i> (%)	5 (18)	4 (14)	0,500
Maladies rénales, <i>n</i> (%)	3 (11)	0	0,118
Cancer, <i>n</i> (%)	4 (14)	6 (21)	0,364

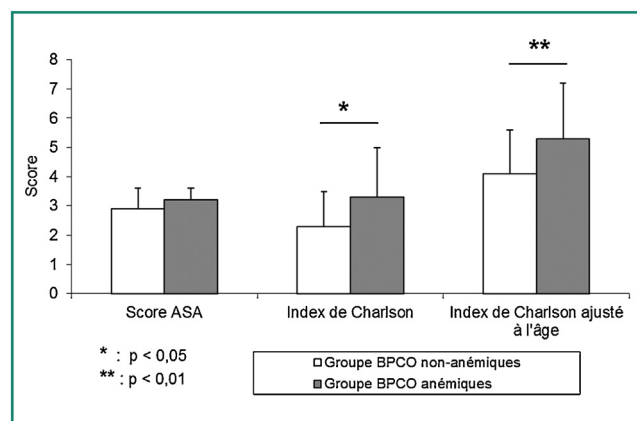


Figure 2. Score de l'American Society of Anesthesiology (ASA) et index de comorbidité dans les deux groupes de patients anémiques ($n=28$) et non anémiques ($n=28$).

mortalité de 35,7 et 7,1 % respectivement à 3 ans ($p=0,02$). En régression logistique, la seule variable prédictive de mortalité dans les 3 ans était l'anémie (*odds ratio*=8,4; $p=0,01$). L'index de Charlson et le fait d'avoir eu une

hospitalisation en réanimation améliorent légèrement la précision du modèle qui passe de 77 à 82 % (variance expliquée R^2 de Nagelkerke=0,332), mais ces deux facteurs n'étaient pas significatifs isolément. Le sexe, l'âge, le nombre de paquets-années et le VEMS ne modifiaient pas le modèle.

La courbe de survie dans les deux groupes est présentée sur la Fig. 3.

Discussion

L'anémie dans la BPCO est principalement liée aux comorbidités évaluées par l'index de Charlson. Celles-ci sont dominées par les pathologies cardiovasculaires. Le retentissement médico-économique ne semble pas évident entre les patients atteints de BPCO anémiques et non anémiques dans cette étude de faible effectif. Toutefois une tendance au surcoût des hospitalisations pour les anémiques est observée. La mortalité élevée de ces patients à 3 ans a été confirmée, et ce indépendamment de leurs comorbidités et d'un passage en réanimation l'année précédant le diagnostic de l'anémie. Sur le plan diagnostique, l'étude montre que les taux d'hémoglobine en artériel ou en

Tableau 3 Données médico-économiques chez les patients atteints de BPCO anémiques vs non anémiques.

	Anémiques (n = 28)	Non anémiques (n = 28)	p
Nombre d'hospitalisations	1 [0–2]	1 [0–2]	0,329
Au moins 1 visite aux urgences, % (n)	32,1 (9)	21,4 (6)	0,547
Au moins 1 séjour en soins intensifs, % (n)	14,3 (4)	7,1 (2)	0,669
Nombre de consultations à l'hôpital	2,9 ± 3,3 (0–10)	3,3 ± 4,3 (0–13)	0,645
Nombre de visites chez un médecin (généraliste et spécialiste)	11 [7–20]	13 [6–23]	0,4
Chez un généraliste	8 [5–12,8]	8 [4,3–12,8]	0,971
Chez un spécialiste	2,5 [1–6,8]	3,5 [0–8]	0,479
Coût total des hospitalisations (€)	2 536 [0–6458]	1 230 [0–4894]	0,157
Total du remboursement par la CRAM (€)	5	6	0,586
Pharmacie (€)	522 ± 5396 1513 [1061–2770]	444 ± 6901 1328 [252–2847]	0,918
Séjour (€)	0 [0–402]	0 [0–1096]	0,487
Accessoires (€)	35 [0–554]	29 [0–460]	0,839
Actes (€)	787 ± 755 (14)	879 ± 832 (14)	0,653
Autres (€)	406 [107–1045]	253 [76–1038]	0,473

Les données sont exprimées avec leur moyenne ± écart-type ou médiane [25^e–75^e percentile] en cas de distribution non-normale. CRAM : caisse régionale d'assurance-maladie.

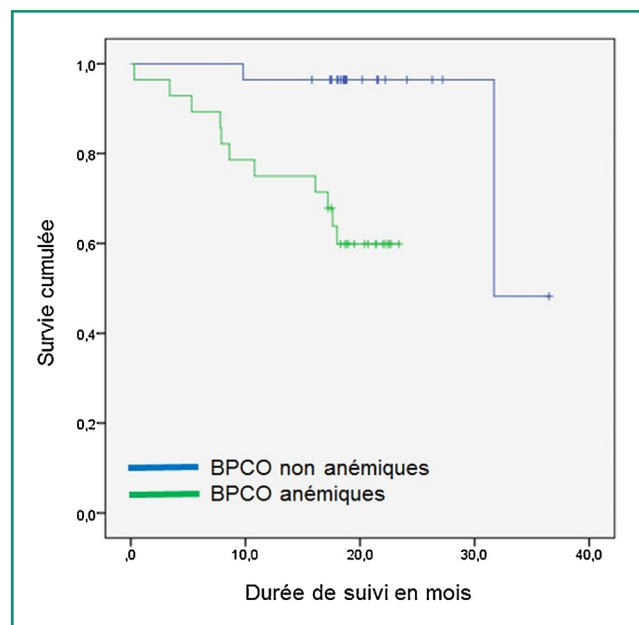


Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier comparant la survie à 3 ans des patients dans les deux groupes anémiques vs non anémiques (Logrank : 10,2 ; ddl : 1 ; p < 0,001).

veineux sont très similaires, avec une valeur légèrement plus élevée sur le gaz du sang comparé à la numération-formule, et une interchangeabilité acceptable selon la méthode de Bland et Altman. La différence de concentration en

hémoglobine selon le compartiment prélevé est connue, avec une valeur en moyenne supérieure de 0,7 à 1 g·dL⁻¹ en veineux chez le sujet sain [12,13]. Les résultats de notre étude sont différents, pouvant être expliqués par une redistribution plasmatique avec hémodilution du secteur veineux chez le sujet atteint de BPCO. Ce mécanisme pourrait ainsi rendre compte à lui seul d'un certain nombre de ces anémies, mais ceci reste à démontrer. Ainsi l'utilisation systématique des résultats des taux d'hémoglobine sur la gazométrie artérielle pourrait faciliter le dépistage de l'anémie. On peut proposer le seuil de 13,2 g·dL⁻¹ quel que soit le sexe, mais il reste indispensable de confirmer ce résultat de manière plus informative par une numération sanguine.

La prévalence de 18,5% de patients anémiques dans notre groupe est comparable aux données publiées chez le sujet atteint de BPCO, qui varie entre 13,6 et 33,1% selon les populations [2,4–6]. Si la prévalence et le mauvais pronostic de l'anémie dans la BPCO ont été rapportés cette dernière décennie, peu d'études en ont précisé les mécanismes physiopathologiques [14,15]. Notre étude identifie l'index de comorbidité de Charlson comme facteur principal explicatif de l'anémie. Dans l'analyse *post hoc* de la cohorte BODE, Cote et al. avaient souligné le poids des comorbidités, très significativement supérieur chez les patients BPCO anémiques comparés aux non anémiques [2]. Parmi ces comorbidités, les cardiopathies congestives et/ou ischémiques représentent le facteur principal associé à l'anémie. Notre étude ne permet cependant pas de préciser si cette association est directement liée à la

maladie ou une conséquence de ses traitements, notamment anticoagulants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes de l'angiotensine. D'un autre côté, l'usage de diurétiques dans ces pathologies a un effet inverse : il est ainsi difficile de préciser l'impact global de ces traitements dans cette étude. La rareté des cas d'anémie sans comorbidité identifiée suggère ainsi que l'anémie spécifique de la maladie respiratoire chronique reste une cause probablement minoritaire. Les patients anémiques de notre cohorte répondent pourtant à la définition d'une anémie normochrome normocytaire qui est classiquement retrouvée dans l'anémie inflammatoire chronique (ou anémie des maladies chroniques) [16]. En dehors des comorbidités et de leurs traitements, on peut associer l'anémie de la BPCO à l'anémie des maladies chroniques, avec laquelle elle partage des similitudes et un mauvais pronostic [7]. Cependant, le fait que l'anémie soit décrite comme la conséquence de l'inflammation systémique dans la BPCO repose sur peu d'études [14,15]. Le terme de syndrome inflammatoire systémique, dans lequel la BPCO serait la composante respiratoire, a même été proposé en raison du lien entre BPCO et comorbidités cardiovasculaires, métaboliques et inflammatoires, mais l'anémie n'a pourtant pas été intégrée dans cette définition [17]. De manière systémique, il convient de rechercher toute cause carencielle, en effet, dans l'étude récente de Silverberg et al. sur un petit effectif, la carence martiale était l'étiologie principale de ces anémies, avec une nette amélioration de la dyspnée après traitement [18]. Globalement, on peut retenir qu'un tiers des patients anémiques de cette tranche d'âge a une cause carencielle, un tiers est lié à des comorbidités ou un statut inflammatoire, tandis que le dernier tiers reste de cause inexpliquée [19].

L'étude confirme la surmortalité des patients atteints de BPCO anémiques comparés aux non anémiques, comme retrouvé dans la cohorte des insuffisants respiratoires obstructifs de l'ANTADIR [4] et dans d'autres cohortes de sujets atteints de BPCO [2,14]. D'autres marqueurs pronostics habituels de la BPCO comme le VEMS ne sont pas identifiés dans cette étude, ceci étant en partie lié à la méthodologie (appariement sur le sexe, l'âge et le VEMS). Plus récemment, l'anémie est une caractéristique identifiée dans les sous-groupes de mauvais pronostic issus d'études de phénotype de la BPCO [20].

Sur le plan médico-économique, l'absence de majoration des dépenses de santé chez les patients anémiques ou d'augmentation de l'utilisation du système de santé peut paraître surprenante. Plusieurs explications peuvent être proposées. Le niveau de l'anémie est léger dans la majorité des cas avec un retentissement discutable sur la dyspnée. En effet, si les études de Cote et al. et Boutou et al. [2,21] rapportent un lien entre anémie et aggravation du score MMRC, celui-ci semble modeste, beaucoup moins fort que le VEMS, le poids des comorbidités et l'âge. Le manque de puissance de l'étude avec faible effectif et des écarts-types élevés expliquent en grande partie les résultats négatifs. De plus, les calculs concernant les dépenses de santé se basent uniquement sur les remboursements par la sécurité sociale, les autres organismes de remboursement dont les mutuelles, n'ayant pu être consultés. Ces résultats sont différents des études menées aux États-Unis qui vont toutes dans le sens d'un surcoût lié à l'anémie. Celle de Halpern et al. attribuait un surcoût annuel de 3582 \$ à

partir de l'exploitation d'une base de données nationale sur la période 1997–2001. Cette étude a été complétée peu après par Shorr et al. qui confirmaient que la présence d'une anémie doublait les dépenses de santé en cas de BPCO, évaluant même celui-ci à 7929 \$ par patient et par an [6,8]. Plus récemment, l'étude de Mannino et al., entre 2009 et 2012, estime à 10762 \$ ce surcoût. Même s'il est difficile de comparer les deux systèmes de soins, il serait surprenant de ne pas trouver la même tendance. L'approche épidémiologique de grande ampleur et les populations concernées, notamment les afro-américains plus touchés par l'anémie (d'origine carencielle et liée aux hémoglobinoopathies) expliquent une partie de ces différences [22]. Ce surcoût est en rapport avec une augmentation du nombre et de la durée des hospitalisations, comme rapporté dans la cohorte d'insuffisants respiratoires chroniques obstructifs de l'ANTADIR [4]. Ces constats suggèrent qu'une étude médico-économique complémentaire de plus grande envergure pourrait démontrer la réalité d'un surcoût de l'anémie.

Si l'anémie est fréquente chez les patients atteints de BPCO, elle reste pourtant peu étudiée par rapport à d'autres pathologies chroniques dans laquelle on la retrouve, telles que l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale sévère, les maladies de système et les pathologies néoplasiques [5,16]. Les principales raisons sont que l'anémie est le plus souvent légère à modérée dans la BPCO, mais aussi que la dyspnée qui s'y rapporte est le plus souvent attribuée à la maladie respiratoire. L'hémoglobine n'est en effet pas toujours connue. Ainsi la numération-formule sanguine est-elle un prérequis indispensable dans l'optimisation de la prise en charge de ces patients.

Cette étude comporte les limites d'une étude sur données rétrospectives : peu de renseignements cliniques étaient disponibles pour tous, en particulier le statut exacerbateur fréquent ou non n'a pu être précisé, ni l'index de masse corporelle et le niveau précis de la dyspnée. Il n'y avait que peu de données biologiques disponibles et pas d'information permettant de préciser le contexte inflammatoire. Les traitements associés aux comorbidités n'ont pu être précisés notamment ceux qui ont un impact sur l'érythropoïèse, ce qui représente un facteur confondant. Ainsi, l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, prescrits chez environ un tiers des patients atteints de BPCO, est associée à une baisse du taux d'hémoglobine [23,24]. Par ailleurs, la définition de l'anémie repose sur les seuils de l'OMS établis dans une population jeune, or il a été montré dans une population masculine que cette attitude surestime le nombre de patients anémiques chez les sujets âgés, lié à la baisse de testostérone [25]. Ainsi dans cette étude, l'anémie est probablement légèrement surestimée, les hommes représentant environ 78 % de l'effectif. On comprend aisément que dans ce contexte, seules des études prospectives prenant en compte ces différents éléments confondants permettront de répondre à l'avenir aux interrogations concernant les mécanismes physiopathologiques de l'anémie dans la BPCO ou encore de préciser l'amélioration de leurs symptômes après correction de leur anémie.

En conclusion, les comorbidités sont le principal facteur associé à l'anémie de la BPCO. La présence d'une anémie aggrave le pronostic indépendamment du degré de la

BPCO et de ses comorbidités. Son diagnostic est simple, pouvant être posé à partir de la gazométrie artérielle. Il doit s'accompagner d'une recherche de ses principales causes qui sont le plus souvent extra-respiratoires (carences, saignement occulte, inflammation, comorbidités et iatrogénie). Cette étape représente un prérequis essentiel à l'optimisation de sa prise en charge. Par contre, le surcôt spécifique de l'anémie n'est pas démontré par manque de puissance ce qui justifie d'être complété par une étude de plus grande ampleur.

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr M.-P. Chaillet pour les données PMSI fournies.

Déclaration de liens d'intérêts

Ce travail a pu être mené en partie grâce à l'obtention d'une subvention du Comité national contre les maladies respiratoires en réponse à l'appel d'offres 2006.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Chambellan A, Coulon S, Cavailles A, et al. BPCO et érythroïèse : interactions et conséquences. *Rev Mal Respir* 2012;29:213–31.
- [2] Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007;29:923–9.
- [3] Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968;405:5–37.
- [4] Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005;128:1201–8.
- [5] John M, Lange A, Hoernig S, et al. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* 2006;111:365–70.
- [6] Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK, et al. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Eff Resour Alloc* 2006;4:17.
- [7] Similowski T, Agusti A, MacNee W, et al. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006;27:390–6.
- [8] Shorr AF, Doyle J, Stern L, et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1123–30.
- [9] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- [10] Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245–51.
- [11] Katz JN, Chang LC, Sangha O, et al. Can comorbidity be measured by questionnaire rather than medical record review? *Med Care* 1996;34:73–84.
- [12] Mokken FC, van der Waart FJ, Henny CP, et al. Differences in peripheral arterial and venous hemorheologic parameters. *Ann Hematol* 1996;73:135–7.
- [13] Yang ZW, Yang SH, Chen L, et al. Comparison of blood counts in venous, fingertip and arterial blood and their measurement variation. *Clin Lab Haematol* 2001;23:155–9.
- [14] John M, Hoernig S, Doehner W, et al. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005;127:825–9.
- [15] Boutou AK, Pitsiou GG, Stanopoulos I, et al. Levels of inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease patients with anemia of chronic disease: a case-control study. *QJM* 2012;105:657–63.
- [16] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011–23.
- [17] Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007;370:797–9.
- [18] Silverberg DS, Mor R, Weu MT, et al. Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. *BMC Pulm Med* 2014;14:24.
- [19] Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;104:2263–8.
- [20] Burgel PR, Paillasseur JL, Peene B, et al. Two distinct chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. *PLoS One* 2012;7:e51048.
- [21] Boutou AK, Stanopoulos I, Pitsiou GG, et al. Anemia of chronic disease in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study of cardiopulmonary exercise responses. *Respiration* 2011;82:237–45.
- [22] Beutler E, West C. Hematologic differences between African-Americans and whites: the roles of iron deficiency and alpha-thalassemia on hemoglobin levels and mean corpuscular volume. *Blood* 2005;106:740–5.
- [23] Vlahakos DV, Marathias KP, Kosmas EN. Losartan reduces hematocrit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and secondary erythrocytosis. *Ann Intern Med* 2001;134:426–7.
- [24] Andreas S, Herrmann-Lingen C, Raupach T, et al. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2006;27:972–9.
- [25] Spivak JL. Anemia in the elderly: time for new blood in old vessels? *Arch Intern Med* 2005;165:2187–9.