REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRTIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DR YAHIA FARES DE MEDEA
FACULTE DE SCIENCE

Année universitaire
2019/2020

Mémoire de Master en : Biologie

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Spécialité : Biologie et pathologie cellulaire

Présenté par :

Ahmed CHERKI

BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE (BPCO) : ÉTUDE RETROSPECTIVE

Devant le jury :

Mr.	***MCB, UYFM***	**Président**
Mme. Lydia ZIOUANI	***MAA***	**Examinatrice**
Mlle. Mouna ELHASSANI		**Examinatrice**
Mme. Karin BENACHOUR	***Professeur***	**Rapporatrice**

Remerciements

À notre maitre et promotrice de mémoire, Madame le Professeur K. Benachour

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touché par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles. Je vous remercie infiniment pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance. Je suis très fière d'avoir été votre étudiant durant trois ans et j'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Veuillez trouver, chère maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

À notre maitre et président de mémoire, Monsieur le Professeur …

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse. Permettez-nous Maitre de vous témoigner ici notre profonde gratitude et notre respect. Veuillez accepter mes vifs remerciements pour la présence et la sympathie dont vous avez fait preuve.

À nos maitres et juges de thèse, Mme le docteur Lydia ZIOUANI, Mlle Mouna EL HASSANI

Je vous remercie d'accepter de faire partie de mon jury de mémoire. Votre savoir et votre sagesse suscitent toute notre admiration. Veuillez trouver ici, cher Maître, l'assurance de mon respect le plus profond.

À ma Co-promotrice de mémoire, Mademoiselle N. slama

Vous me faites un grand plaisir d'accepter avec amabilité d'être ma Co-promotrice, Veuillez accepter mes vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail

À Monsieur le chef de service pneumo-phtisiologie de l'hôpital de Médéa, M. Hilali

Nous remercions aussi tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à La réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail :

À ma grand-mère Aicha :

Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour avec lequel elle ne cesse de me combler, que dieu lui procure bonne santé et longue vie.

À mon cher père Abdelkader :

Je me rappel toujours de tous les moments où tu m'as poussé à travailler et à réussir, j'avoue que si je suis devenue quelqu'un aujourd'hui c'est grâce à tes efforts à tes conseils et à ta disponibilité.

À ma Chère mère Fadhila :

Ma très chère mère, j'aimerai te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi et pour toute la fratrie. Merci pour avoir veiller à assurer la bonne éducation de tous tes enfants. Je me rappel jusqu'à présent de tes conseils bienveillants qui m'ont accompagné depuis ma plus tendre enfance.

Chère mère j'avoue vraiment que tu étais et reste pour moi la lumière qui éclaire mon chemin me guidant inéluctablement avec l'aide de dieu vers des horizons prospères J'espère que mon travail sera le témoignage de ma gratitude et de mon respect le plus profond.

À mes frères et sœurs, Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

À toute ma famille CHERKI et BEN YEHYA. Vous trouverez ici mes vifs respects, mes plus profondes reconnaissances. Je souhaite vous avoir rendu fière de moi. Je prie dieu de vous protéger.

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et

gratitude que je leur dédie cette thèse.

Résumé

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique à progression lente, caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens. Cet état pathologique comprend la forme obstructive de la bronchite chronique et l'emphysème.

Notre étude a pour objectif de déterminer les facteurs de risque mis en cause dans l'apparition de la maladie, d'apprécier l'état de santé général des patients BPCO et enfin d'estimer la prévalence de la BPCO dans la wilaya de Médéa.

À cet effet, une étude rétrospective a été réalisée au sein du service de pneumo-phtisiologie de l'hôpital Mohamed Boudiaf du chef-lieu de wilaya. Il s'agit d'un échantillon de 142 dossiers médicaux de patients atteints de BPCO ayant été hospitalisés entre 2012 et 2018. Sur les 142 dossiers analysés la moyenne d'âge était de 72 ans, dont 76% appartenaient à la gente masculine. D'une manière générale, nous avons constaté que 75% des patients étaient à un stade avancé de la maladie (stades III et IV), tandis que 25% présentaient un stade moins avancés (stades I et II). Les principaux facteurs de risque associés à la maladie étaient le tabagisme (42%) et la fumée de biomasse (20%). Le diabète est parmi les antécédents médicaux les plus remarqués (63%) suivi de l'hypertension artérielle (40%) puis des cardiopathies (37%). Plus de 50% des patients présentaient des complications et comorbidités liées à la BPCO, à savoir l'insuffisance respiratoire (82%) et la dyspnée (72%).

Notre étude nous a permis d'identifier les facteurs de risque associés à la BPCO, et les facteurs aggravants menant à la progression de la maladie. Des mesures préventives couplées à la sensibilisation des patients amélioreraient la qualité de vie de ces derniers.

Mots clés. Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), facteurs de risque, étude rétrospective, dyspnée.

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic, slowly progressive respiratory disease characterized by a not completely reversible decrease in airflow. This pathological condition includes the obstructive form of chronic bronchitis and emphysema.

Our study aims to determine the risk factors involved in the onset of the disease, to assess the general state of health of COPD patients and finally to estimate the prevalence of COPD in the wily of Medea.

We carried out a retrospective study of 142 medical files of patients with COPD who were hospitalized in the pneumo-phthisiology department of Mohamed Boudiaf hospital over a period from 2012 to 2018. Out of 142 files analyzed, the average age of these patients was 72 years old, 76% of whom were male. Interestingly, we found that 75% of patients had advanced stages of the disease (stages III and IV), while 25% had less advanced stages (stages I and II). The main associated risk factors to the disease were smoking (42%) and biomass smoke (20%). Diabetes is among the most noted medical histories (63%), high blood pressure (40%) and heart disease (37%). More than 50% of patients presented with complications and comorbidities related to COPD, specifically respiratory failure (82%) and dyspnea (72%).

Our study allowed us to identify the factors associated with COPD, and the aggravating factors leading to the progression of the disease. Preventive measures and patient education would improve their quality of life.

Keywords. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), risk factors, retrospective study, dyspnea.

Sommaire

Partie bibliographique

Chapitre I : La Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)

I.1- Définition de la BPCO 2

I.2- Classification 2

I.3- Épidémiologie 3

I.4- Les facteurs de risques 4

1. Endogènes
2. Exogènes

Chapitre II : La physiopathologie de la BPCO

II.1- Généralité (anatomie pulmonaire) 8

II.2- Les maladies obstructives (Asthme et BPCO) 8

II.3- La pathogénèse de l'asthme 9

II.4- La pathogenèse de la BPCO 10

II.5- Le rôle central de l'inflammation dans la BPCO 13

II.5.1- BPCO et l'immunité innée et adaptative 14

II.5.2- Les cellules impliquées dans la genèse de la BPCO 16

II.6- La fumée de cigarette et stress oxydatif 22

II.7- LPS et l'emphysème 22

Chapitre III : : Antécédents et complications de la BPCO

III.1- Les complications de la BPCO 24

III.2- Les antécédents de la BPCO 24

Chapitre IV : Modèle murine de la BPCO

IV.1- modèle Fumée de cigarette (CS) 25

IV.2- Modèle d'extrait de la fumée de cigarette (SCE) 25

Sommaire

Partie pratique

Chapitre V : Matériels et méthodes

V.1- Objectifs de l'étude 27

V.2- Méthode de travail 27

V.3- Type d'étude 27

V.4- La population étudiée 27

1. Critère d'inclusion
2. Critère d'exclusion

V.5- Logiciels et méthodes 28

V.6- Statistiques descriptives 29

Chapitre VI : Résultats et discussion

VI.1- Répartition générale des patients 30

VI.1.1- Selon l'année d'admission 31

VI.1.2- Selon l'âgé 32

VI.1.3- En fonction de sexe 33

VI.2- Selon la sévérité de la maladie 34

VI.2.1- Selon l'âge et la sévérité de la maladie 35

VI.3- Selon les saisons 36

VI.4- Selon les motifs d'hospitalisation 37

VI.5- A partir les facteurs de risque 38

VI.5.1- Tabagisme 40

VI.6- Répartition des patients selon les comorbidités 41

VI.6.1- glycémie et BPCO 44

Sommaire

VI.7- Selon les complications ……46

Conclusion et perspective …… 49

Référence bibliographiques

Annexe

Liste des abréviations

AAT: α-1-antitrypsine;

ATS: American Thoracic Society;

BPCO : Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive ;

BMRC: British Medical Research Council;

CD : Cellules dendritiques ;

CPC : Cœur pulmonaire chronique ;

CS : cigarette smocks, en français : fumée de cigarette ;

CVF : Capacité vitale forcée ;

CXCL : Chimiokine ligand de type C-X-C ;

EDTA : Ethylénediamine-tétra-acétique ;

EPH : Etablissement public Hospitalier ;

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. En français: Initiative mondiale pour la maladie pulmonaire chronique obstructive ;

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire ;

IRC : L'insuffisance respiratoire chronique ;

LBA : liquide de lavage broncho alvéolaire ;

LPS : Lipopolysaccharide ;

MMP: Métalloprotéases matricielles ;

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique ;

NK : Natural killer ;

OMS : Organisation mondiale de la santé ;

ONS : Office National des Statistiques :

P/A : Paquets par an ;

PBS : Phosphate-buffered saline ;

ROS : Espèces réactives dérivées de l'oxygène ;

SAPP : Société algérienne de pneumo-phtisiologie ;

SB : biomass smocks, en français : fumée de biomasse ;

TVO: Trouble ventilatoire obstructif ;

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde ;

PaCO2 : Pression artérielle du gaz carbonique ;

PaO2 : Pression artérielle d'oxygène.

Liste des figures

- Partie bibliographique

Figure1 : Teste de tiffeneau
Figure2 : Prévalence estimée de la BPCO en 2007
Figure3 : Pourcentage des hommes adultes qui fument quotidiennement
Figure4 : Composition de la cigarette
Figure5 : Structure pulmonaire
Figure6 : Physiopathologie sous-jacente de l'asthme
Figure7 : Structure d'un alvéole pulmonaire
Figure8 : Début d'inflammation
Figure9 : progression de l'inflammation
Figure10 : phase terminale au coure de la BPCO
Figure11 : amplification de l'inflammation chez les patients atteints de BPCO
Figure12 : vois de transduction du signal initiées par TLR4
Figure13 : rôle de la vois NFkb dans le développement de l'inflammation
Figure14 : rôle de l'épithélium bronchique au cours de la BPCO
Figure15 : hypersécrétion de mucus et hyperplasie chez les patients de BPCO
Figure16 : interrelation possible entre la fumée de cigarette
Figure17 : rôle central des macrophages alvéolaires chez les patients atteints de BPCO
Figure18 : interrelation possible entre la fumée de cigarette
Figure19 : rôle central des macrophages alvéolaires chez les patients de BPCO
Figure20 : rôle de neutrophiles dans la progression de la BPCO

Partie expérimentale

Figure1 : répartition des patients selon l'année d'admission
Figure 2 : répartition des patients selon l'âge
Figure 3 : répartition des patients selon le sexe
Figure 4 : répartition des patients selon les stades de la BPCO
Figure 5 : l'influence de l'âge sur la sévérité de la maladie
Figure 6 : variation de l'effectif des hospitalisations selon les saisons froides et chaudes
Figure 7 : répartition de l'effectif de l'hospitalisation selon leur motif
Figure 8 : pourcentage des facteurs de risques mis en cause dans l'apparition de la maladie
Figure 9 : répartition des facteurs de risques d'exposition à la fumée de biomasse selon le genre
Figure 10 : illustration de la consommation quotidienne de cigarette par effectif de patients
Figure 11 : répartition des BPCO selon les comorbidités
Figure 12 : différence de genre dans l'association de comorbidités au BPCO
Figure 13 : variation de la glycémie en fonction de patients diagnostiqués en BPCO

Figure 14 : illustration des complications liées à la BPCO
Figure 15 : impact de l'âge des patients sur les complications de la BPCO

Liste des tableaux

Tableau 1 : classification de BPCO selon GOLD 2009

Introduction

Introduction

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) constitue un axe majeur de recherche médicale car elle est la quatrième principale cause de décès dans le monde développé.

C'est une pathologie regroupant l'ensemble des maladies obstructives broncho-pulmonaires, à l'exclusion de l'asthme. Elle se définit par trois grand phénotype y compris la bronchite chronique, l'hypersécrétion de mucus et l'emphysème, ils existent séparés ou en combinaison.

La BPCO se caractérise par une obstruction progressive des voies respiratoires principalement liée à la consommation de tabac et/ou aux fumées des toxiques et à d'autres facteurs environnementaux comme la fumée de biomasse. La fumée de tabac est considérée comme le principal facteur responsable de développement de la maladie car elle joue un rôle crucial dans l'activation et l'attraction des cellules immunitaires. Ces dernières libèrent d'autres molécules telles que les cytokines pro-inflammatoires, ces éléments contribueraient au développement d'une inflammation pulmonaire se traduisant t par les différents signes caractéristiques de BPCO dont les mécanismes physiopathologiques restent mal élucidés.

Sur le plan épidémiologique, la BPCO est une cause majeure d'handicap respiratoire, par la dyspnée, la limitation d'activité, les exacerbations, le risque d'insuffisance respiratoire chronique et les manifestations extra respiratoires qu'elle induit. Son impact économique est lourd.

Cependant, la BPCO est une maladie mésestimée et n'est pas très connue par le grand public. Les études et les données épidémiologiques ou rétrospectives liées à cette pathologie ne sont toujours pas disponibles pour la plupart des pays en voie de développement. C'est le cas en Algérie. Dans la région de Médéa, aucune enquête n'a été réalisée.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'incidence de la BPCO au niveau de l'hôpital de MEDEA, de définir les facteurs de risque mis en cause dans l'apparition de la maladie et de cerner les antécédents et les complications ayant un possible rapport avec l'aggravation des symptômes de la maladie. Comparer nos résultats avec ceux de la littérature déjà rapportés dans une partie bibliographique et analysés selon des méthodes statistiques cités dans la partie matériels et méthodes. Il s'agit de la discussion traitée ici en parallèle avec les résultats dont le but serait de confirmer ou d'infirmer les travaux rapportés par la littérature. Enfin la conclusion nous permettra de mieux cerner la maladie au niveau de la wilaya de Médéa afin de mettre en œuvre dans un future proche un programme de prévention, et de lutte adéquats

Chapitre I: La Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)

Chapitre I : La Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)

I.1-définition de la BPCO

Les maladies pulmonaires obstructives chroniques sont caractérisées par la présence d'un niveau minime de flux d'air et doit être distinguée de l'asthme, la bronchite et l'emphysème **(Berg and Wright 2016)**.

La BPCO connue préalablement comme une bronchite chronique et emphysème. La bronchite chronique a été définie par le British Medical Research Council (BMRC) comme « toux productive quotidienne pendant au moins trois mois durant plus de deux années successives ». Tandis que l'emphysème a été défini par l'American Thoracic Society (ATS) en 1962 comme « altération anatomique du poumon caractérisé par une hypertrophie anormale des espaces distaux d'air dans la bronchiole terminale non respiratoire, accompagnée de lésions alvéolaires diffuses » **(Ansari 2008)**.

La BPCO est défini maintenant dans l'Initiative mondiale pour la maladie pulmonaire obstructive chronique (GOLD) comme « une maladie évitable et traitable due à des particules irritantes ou de gaz nocifs, caractérisée par une baisse progressive et persistante du débit d'air associée à une réponse inflammatoire chronique évolutive au niveau des conduits respiratoires et des poumons » **(Berg and Wright 2016)** . Ses prévalences mondiales sont de 5.1 - 16,7% chez les femmes et 8,5 à 22,2% chez les hommes **(Chung and Adcock 2008).**

I.2- Classification de la BPCO

Plusieurs classifications internationales existent. Toutefois, la classification de GOLD semble être la plus fréquemment adoptée. Selon cette dernières (GOLD) on distingue quatre stades de sévérités classés selon la valeur de leur VEMS **(GOLD, 2009)** illustrés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Classification de la BPCO selon GOLD 2009

Stades	VEMS/CVF*	VEMS après bronchodilatation	Symptômes**
0 : A risque	Normal	Normal	Toux chronique et expectoration
I : BPCO de degré léger	< 70%	≥ 80%	Toux chronique et expectoration
II : BPCO de degré moyen	< 70%	≥ 50% et < 80%	+ dyspnée d'effort
III : BPCO de degré sévère	< 70%	≥ 30% et < 50%	+ dyspnée au moindre effort, exacerbations fréquentes
IV : BPCO de degré très sévère	< 70%	< 30% ou < 50% et PaO_2 < 50 mmHg	+ insuffisance respiratoire et exacerbations fréquentes avec menace vitale

Le rapport de Tiffeneau, parfois exprimé en pourcentage, du volume expiratoire maximal par seconde (V.E.M.S, volume maximal que le patient peut expirer en une seconde) sur la capacité vitale (C.V, volume maximal que le sujet peut inspirer après une expiration maximale), utilisé pour évaluer le degré d'obstruction bronchique.

Sa valeur normale est supérieure de 0,75 (soit 75 %). Un abaissement net de ce rapport, au-dessous de 0,65, révèle un trouble respiratoire de type obstructif (dû à une diminution du calibre des bronches), comme l'asthme et la bronchite chronique obstructive **(Id 2015)**.

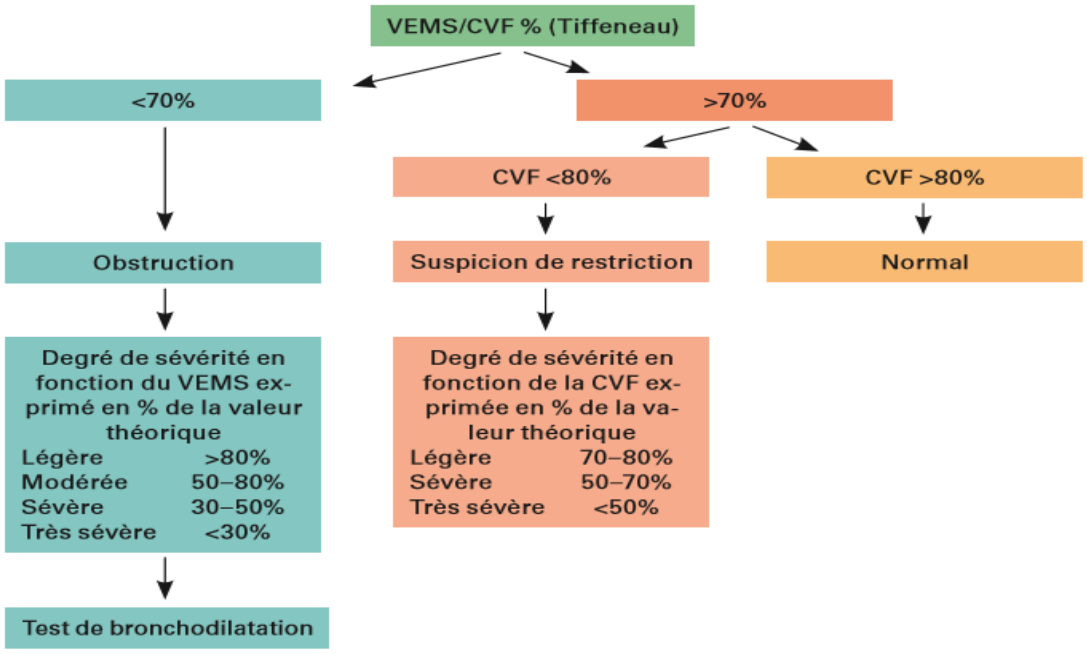


Figure1. Test de Tiffeneau **(GOLD 2009).**

I.3- Épidémiologie

Selon les estimations de l'OMS (2016), 64 millions de personnes souffrent de broncho-pneumopathie chronique obstructive modérée à sévère. Plus de 3 millions de personnes sont décédées à cause de cette maladie en 2005 **(KC et al. 2018)**. 80% de ces décès surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Il devrait être la troisième cause de décès en 2030 **(Sinhi, 2017).**

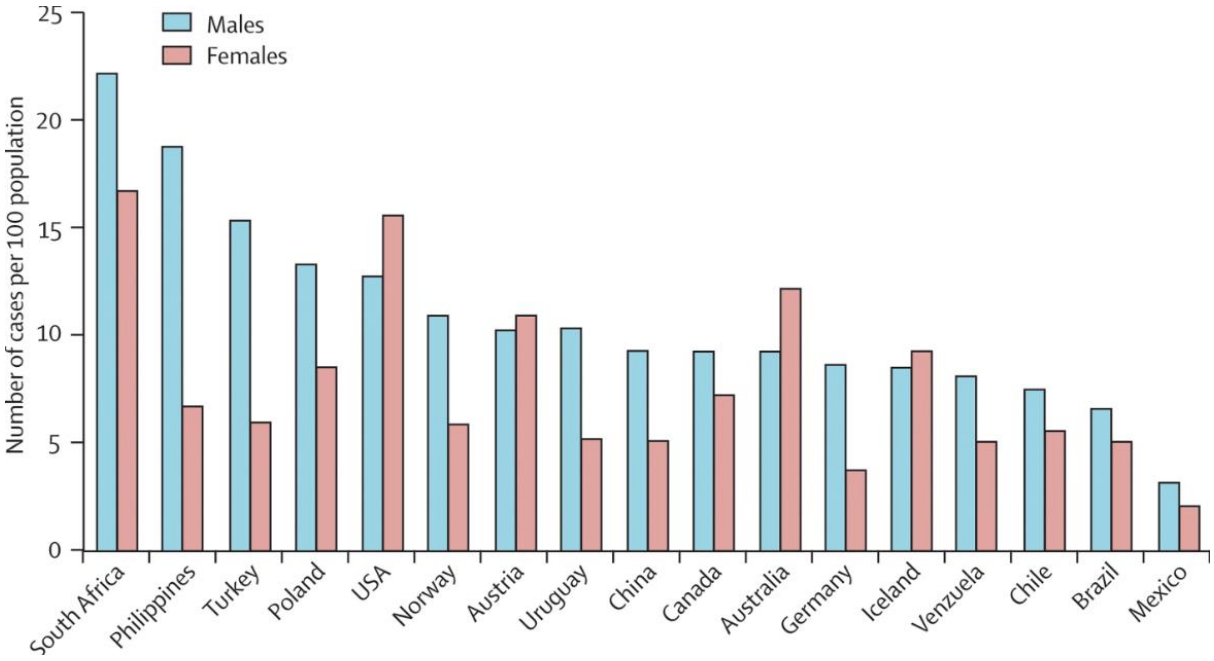


Figure 2. Prévalence estimée de la BPCO en 2007 (Les estimations concernent de petites régions des pays répertoriés et ne représentent pas nécessairement des estimations nationales de la prévalence) **(Mannino and Buist 2007).**

En Algérie, la première étude épidémiologique a été faite en 2009 dans la wilaya d'Alger. Elle a été réalisée avec l'aide de l'Office National des Statistiques (ONS). 1800 personnes (50,4 % hommes et 49,6 % femmes) quel que soit leur statut tabagique ont été interrogées et ont bénéficié d'une spirométrie. Selon les résultats de cette étude, la prévalence de la BPCO était de 4,9 % pour l'ensemble de la population, elle reste rare avant l'âge de 40 ans (0,1%) et atteint 9,2 % chez les plus âgés. Chez ces derniers, la différence en fonction du sexe est significative (16,1% chez l'homme, 2,5 % chez la femme). La prédominance de cette pathologie dépend du statut tabagique, elle est de 31,5 % chez les fumeurs, 14,6 % chez les ex-fumeurs et 2,5 % chez les non-fumeurs. Elle augmente avec l'âge et concerne un homme sur quatre et un fumeur sur deux, âgés de plus de 65 ans **(Khelafi et al. 2011).**

Finalement, la prévalence de la BPCO dans la wilaya d'Alger se rapproche de celle rapportée dans la littérature, elle augmente avec l'âge et le tabagisme **(Khelafi et al. 2011)**.

I.4- Étiologies et facteurs de risque :

I.4.1- Facteurs d'origine environnementale (exogène)

I.4.1.1- La fumée de cigarette

L'exposition active à la fumée de cigarette est à l'origine dans la grande majorité des cas de BPCO et contribue à une incidence accrue des maladies pulmonaires connexes telles que l'asthme et la rhinite allergique. Le tabagisme passif ou environnemental augmente le risque de maladies pulmonaires liées au tabagisme, en particulier de cancer et

éventuellement de BPCO **(Yoshida & Tuder, 2007).**

Le tabagisme est toujours le principal facteur causal de la BPCO dans les pays à revenu élevé où seulement 15 à 25% des cas de BPCO ne sont jamais fumeurs **(KC et al. 2018).**

Selon la société algérienne de pneumo-phtisiologie (SAPP), le tabagisme est responsable des symptômes de toux et d'expectoration, d'une altération des paramètres fonctionnels respiratoires avec un déclin plus rapide du Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS). Il est à noter que, la décroissance du VEMS avec l'âge, est plus marquée chez les fumeurs. Ainsi, l'arrêt du tabac diminue la chute du VEMS et réduit la mortalité.

À l'échelle mondiale, 942 millions d'hommes et 175 millions de femmes de 15 ans ou plus sont actuellement des fumeurs. La figure 3 illustre la distribution de la consommation du tabac chez l'homme dans le monde. L'Algérie est classée parmi les pays à faible consommation, soit un taux inférieur à 20%.

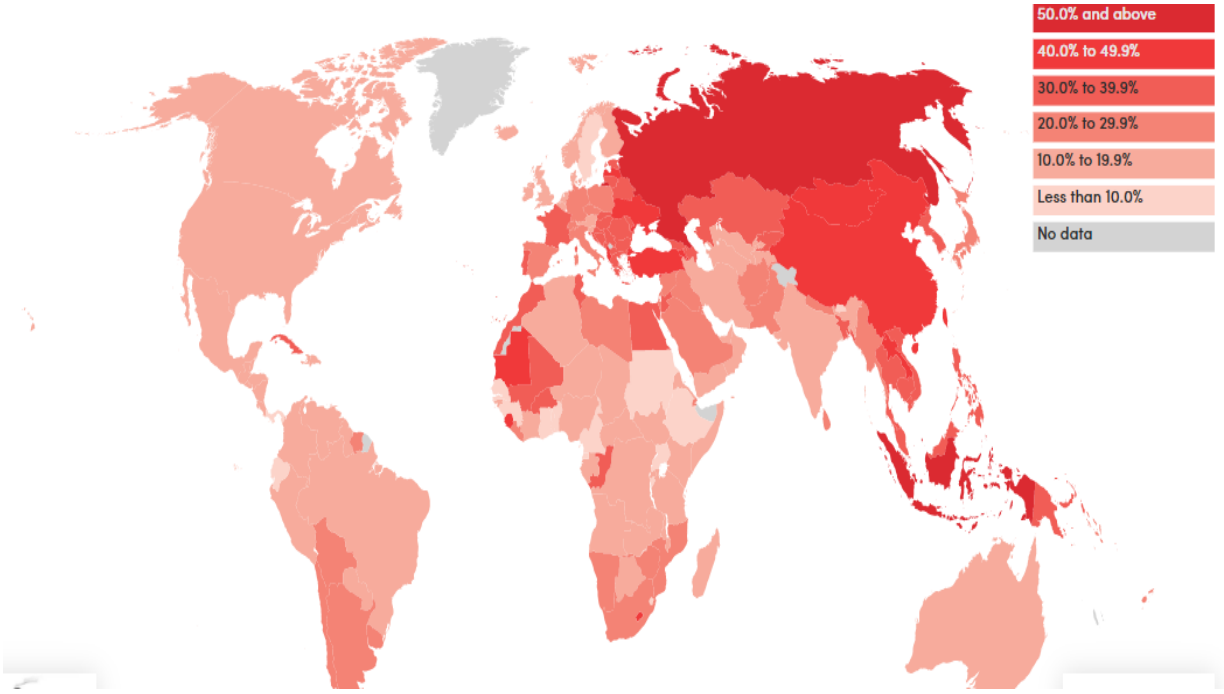


Figure 3. Pourcentage d'hommes adultes qui fument quotidiennement : ≥ 10 ans, 2015 ou dernières données disponibles. Tobacco Atlas 2018 **(Drope, 2018)**

La fumée de cigarette (CS) contient, un mélange complexe d'oxydant, de radicaux ainsi que différents composés chimiques, y compris les aldéhydes réactifs et les semi-quinones. Ces derniers, sont connus pour leurs effets pro-oxydants responsables de la genèse d'un stress oxydatif dans les poumons constituant ainsi un facteur de risque majeur dans la progression de la BPCO **(Shen et al. 2014).**

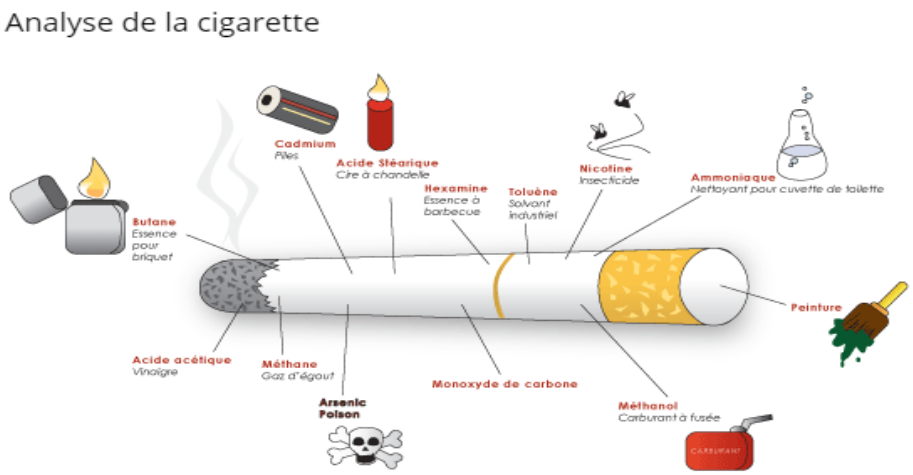


Figure 4. Composition de la cigarette (Source :http://www.hypnoseance.fr/arret-du-tabac/analyse-de-la-cigarette/)

I.4.1.2- La fumée de bois

L'exposition à la fumée de biomasse (SB), a été signalée comme facteur de risque responsable des BPCO. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que la (SB) est à l'origine d'au moins 4,3 millions de décès par an dans le monde **(Linden et al. 2019).**

I.4.1.3- Les infections respiratoires

Les agents pathogènes bactériens et virales sont considérés comme source de la majorité des exacerbations de la BPCO, et sont associés à la progression de la maladie. Le rhinovirus humain, le virus respiratoire syncytial et la grippe sont les virus les plus fréquemment détectés lors d'une exacerbation **(Linden et al. 2019).**

I.4.1.4- L'alcool

Les grands consommateurs d'alcool ont une susceptibilité élevée à développer des infections pulmonaires, et donc une moins bonne résistance aux pathogènes. Les risques de détresse respiratoire sont aussi accrus. L'alcoolisme chronique serait la cause d'un stress oxydatif au niveau de l'espace alvéolaire, et d'un épuisement du taux de glutathion (enzyme protégeant les poumons) entrainant ainsi les risques d'exacerbations **(Yeligar et al. 2016).**

I.4.2- Facteurs d'origine génétique (endogène)

I.4.2.1- Le déficit en alpha -1 antitrypsine (AATD)

Le déficit en alpha -1 antitrypsine (AATD) est une maladie héréditaire caractérisée par un faibles taux sériques d'alpha -1 antitrypsine (AAT). La perte d'AAT perturbe l'équilibre protéase-antiprotéase dans les poumons, permettant aux protéases, en particulier l'élastase neutrophilique, d'agir sans inhibition et de détruire la matrice pulmonaire et les structures alvéolaires. La destruction de ces structures pulmonaire conduit classiquement à une

augmentation de risque de développer un emphysème pulmonaire, en particulier chez les personnes ayant des antécédents de tabagisme. On estime que 3,4 millions de personnes dans le monde sont atteintes d'AATD **(Kalfopoulos et al. 2017).**

Chapitre II: La physiopathologie de la BPCO

Chapitre II : La physiopathologie de la BPCO

II.1- Généralité

Le poumon est le principal organe du système respiratoire. Enserré entre la cage thoracique et le diaphragme, les poumons gauche et droit, sont enveloppés et protégés par la plèvre, membrane constituée de deux feuillets. Ils sont distincts et séparés en leur centre par le médiastin, Les poumons sont séparés en trois lobes à droite et deux lobes à gauche (Figure 2a) **(Id 2015).**

Dichotomie de l'arbre bronchique : l'arbre bronchique s'étend de la trachée aux bronchioles. À l'issue de la trachée, celle-ci se sépare en deux bronches souches. Chaque bronche souche se sépare ensuite en bronche lobaire et segmentaire qui alimentera un des dix segments broncho-pulmonaire. La dernière dichotomie bronchique constitue la bronchiole conduisant au conduit alvéolaire et à l'alvéole pulmonaire (Figure 5b) **(Id 2015).**

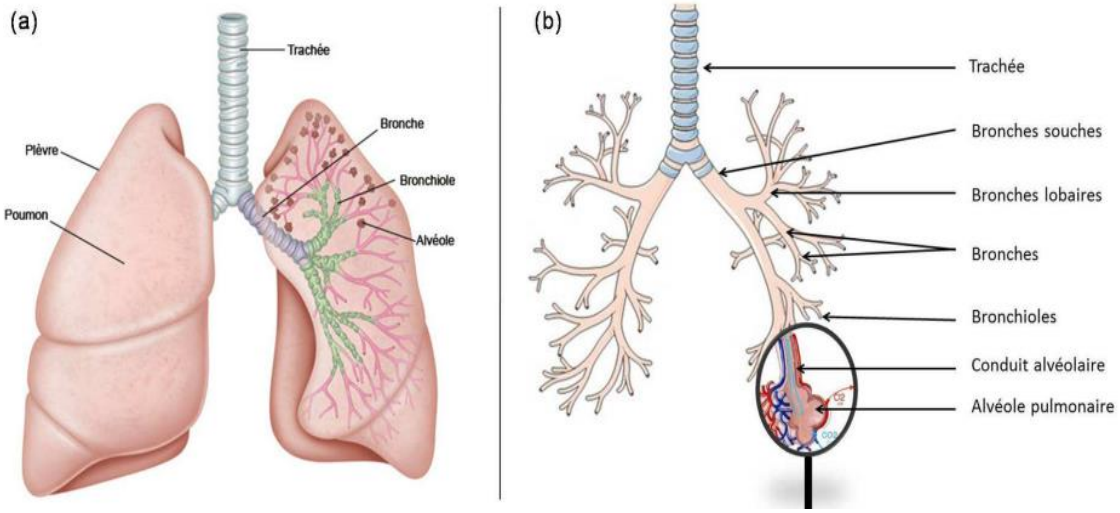


Figure 5. La structure du poumon.

Les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC), composées d'emphysème pulmonaire, de bronchite chronique, de modifications structurelles et d'inflammation des petites voies aériennes, sont une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde **(Tuder and Petrache 2012).**

II.2- Les maladies obstructives

Les maladies pulmonaires obstructives chroniques regroupent la BPCO et l'asthme qui sont caractérisés par une inflammation chronique des voies respiratoires et une obstruction du flux d'air **(Christenson 2015).**

Cependant, la distinction entre l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est difficile et peut être impossible chez certains patients plus âgés, en particulier chez ceux présentant une obstruction fixe du flux d'air **(Reddel 2014).**

II.2.1- L'asthme

L'asthme est actuellement défini comme un trouble inflammatoire chronique des voies respiratoires dans lequel de nombreuses cellules et éléments cellulaires jouent un rôle important. L'inflammation chronique est associée à une hyperréactivité bronchique qui conduit à des épisodes récurrents de respiration sifflante, d'essoufflement, d'oppression thoracique et de toux, surtout la nuit ou au petit matin **(Reddel 2014).**

II.2.2- COPD

C'est une maladie évitable et traitable caractérisé par une limitation du débit d'air persistante qui est habituellement progressive et associée avec une réponse inflammatoire chronique améliorée dans les voies respiratoires et les poumons à des infections respiratoires ou des gaz nocifs **(Reddel 2014).**

Selon l'OMS (2016), cette maladie évolue en deux phases :

- Maladie des grosses bronches avec diminution du nombre des cellules ciliées, prolifération des cellules à mucus, hypertrophies des glandes séro-muqueuses ;
- Puis maladie des petites bronches avec sténose inflammatoire, obstruction, puis emphysème centro-lobulaire.

II.3- La pathogénèse de l'asthme

L'asthme est une maladie hétérogène, défini comme un bronchospasme réversible récurrent dû à un déclencheur, généralement caractérisée par une inflammation chronique des voies respiratoires **(G.Initiative 2020).**

La fumée de tabac, les allergènes, les infections, les hormones, l'exercice, les mutations génétiques et l'éosinophilie systémique sont parmi les facteurs connus qui induisent une inflammation chronique des voies respiratoires entraînant une obstruction des voies aériennes et une hyperréactivité **(Gans and Gavrilova 2019).**

Le recrutement et l'activation des mastocytes, des macrophages, des cellules dendritiques, des neutrophiles, des éosinophiles et des lymphocytes T entraînent une infiltration inflammatoire et cellulaire dans les voies respiratoires. Il semble que les cellules T auxiliaires de type 2 (Th 2) jouent un rôle majeur dans l'activation de la cascade immunitaire qui entraîne l'inflammation sous-jacente et peut conduire à une réponse asthmatique tardive **(Linzer 2007).**

Une inflammation chronique des voies respiratoires provoque par la suite un œdème des voies aériennes, une hypersécrétion de mucus et un remodelage des voies aériennes. Le processus de remodelage des voies respiratoires est entraîné par la fibrose sous-épithéliale, l'épaississement de la membrane sous-basale, l'augmentation de la masse musculaire lisse des voies aériennes, l'angiogenèse et l'hyperplasie des glandes muqueuses - qui entraînent des changements structurels permanents **(Gans and Gavrilova 2019).**

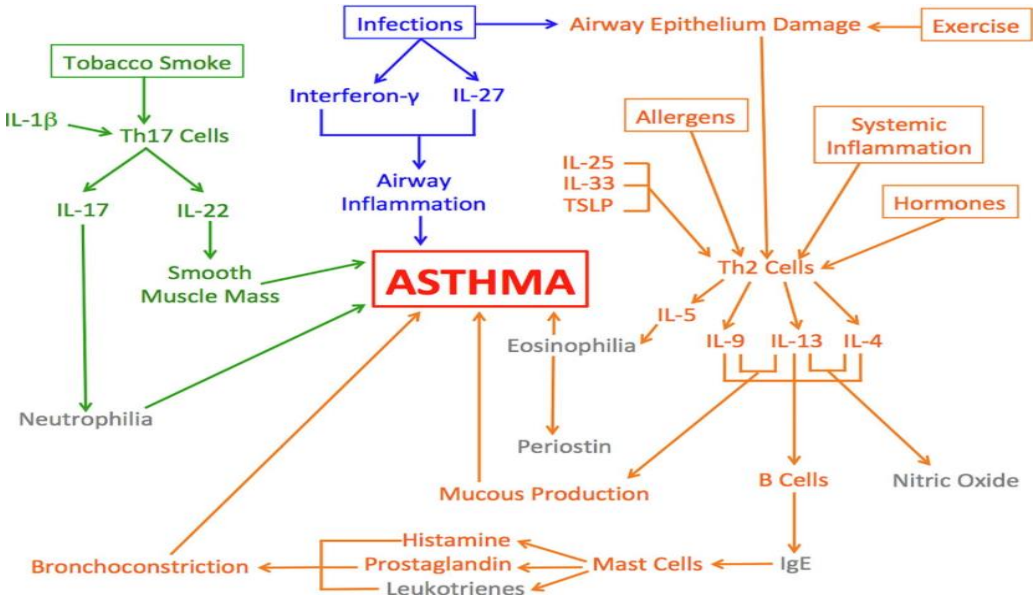


Figure 6. physiopathologie sous-jacente de l'asthme**(Gans and Gavrilova 2019).**

II.4- La pathogenèse de la BPCO

La maladie se caractérise par une inflammation chronique des voies respiratoires, une hypersécrétion de mucus, un remodelage des voies aériennes et un emphysème qui entraînent une diminution de la fonction pulmonaire et un essoufflement **(Beckett et al. 2013).**

L'épithélium alvéolaire contient deux types de cellules différents. Les cellules plates de type I construisent la structure d'une paroi alvéolaire, ne représentant que 20% des cellules épithéliales mais couvrant 80% de la surface alvéolaire. Les cellules cuboïdes de type II, qui représentent 80% des cellules alvéolaires, sécrètent un surfactant pulmonaire pour abaisser la tension superficielle et réguler l'équilibre des fluides à travers l'épithélium alvéolaire. En tant que cellules progénitrices, les cellules alvéolaires de type II peuvent régénérer les cellules de type I après une blessure (Figure 7) **(Grommes and Soehnlein 2011).**

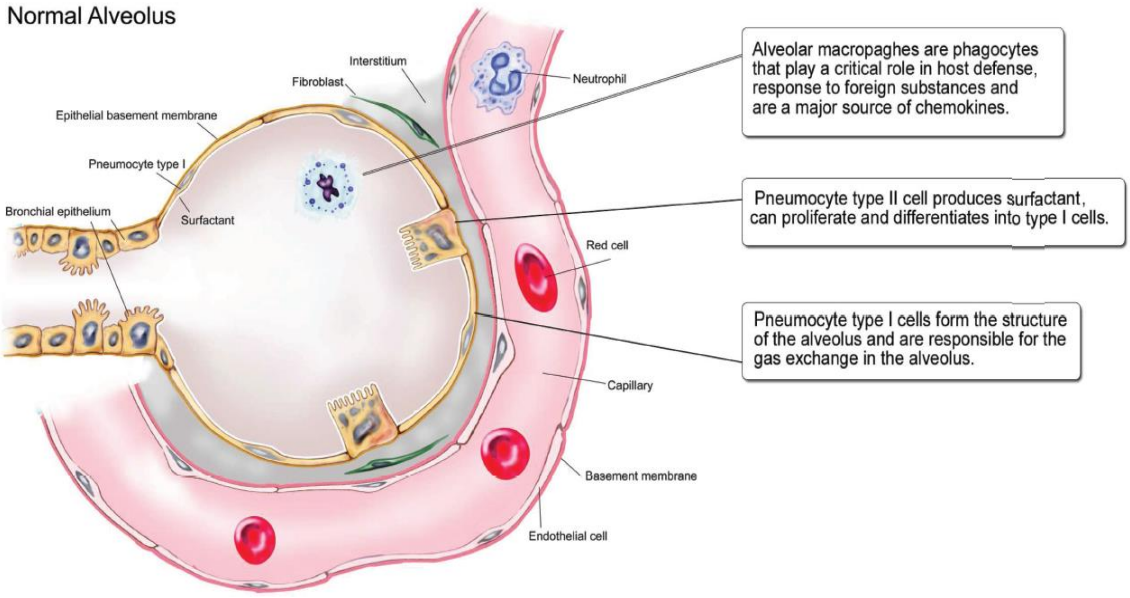


Figure 7. Structure d'un alvéole pulmonaire **(Grommes and Soehnlein 2011).**

La fumée de cigarette, les infections respiratoires (par exemple par Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa) activent des voies de signalisation pro-inflammatoires dans l'épithélium et libèrent également des chimiokines et des cytokines par elles-mêmes. La fumée de cigarette est une source riche en oxydants capables de recruter des neutrophiles et des macrophages. Les cellules inflammatoires (par exemple, les Neutrophiles, cellules dendritiques, monocytes/macrophages, cellules T cytotoxiques) arrivent aux sites d'inflammation et deviennent la source supplémentaire de cytokines, d'oxydants et de protéases **(Edvardas 2015).**

Cette état inflammatoire entraîne un processus induit l'apoptose / perte des cellules de la paroi alvéolaire et des cellules endothéliales vasculaires et une protéolyse de la matrice extracellulaire. La désintégration structurelle des alvéoles, la perte d'épithélium et d'endothélium **(Edvardas 2015).**

II.3.1- Initiation

Les agents environnementaux déclenchent des réponses des cellules hôtes, largement dominées par l'inflammation et le stress oxydatif. Le RTP801 (protéine qui inhibe le (mTOR) et améliore la mort cellulaire dépendante du stress oxydatif) est activé par la fumée de cigarette, en grande partie à cause des oxydants, médian les réponses inflammatoires, le stress oxydatif et la mort des cellules alvéolaires. Les DAMPs et PAMPs présents dans le tabac ou générés de manière endogène peuvent encore améliorer les réponses pathologiques, les oxydants présents dans la fumée de cigarette déclenchent des réponses inflammatoires dépendantes de NF-κB. Le Nrf2 (facteur de transcription antioxydant), en activant une multitude de médiateurs antioxydants, protège le poumon et peut favoriser les processus de réparation pulmonaire (Figure 7A) **(Tuder and Petrache 2012).**

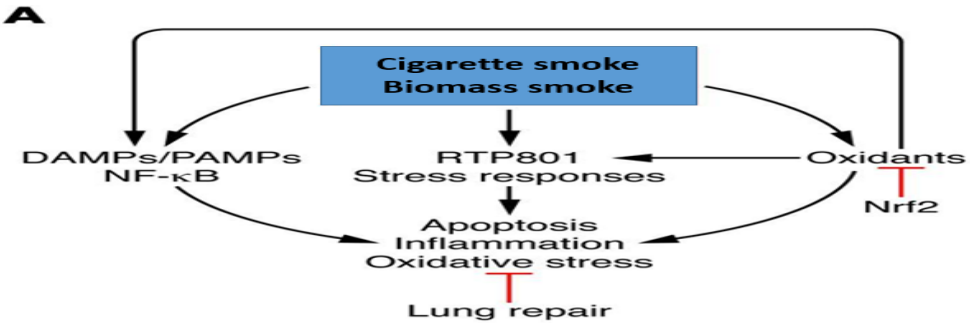


Figure 7A. début d'inflammation **(Tuder and Petrache 2012).**

Un autre médiateur endogène des lésions cellulaires et de l'inflammation apparait dans les premières réponses pulmonaires à la fumée de cigarette est le produit de dégradation du collagène, le peptide proline-glycine-proline (PGP), qui engage les récepteurs CXCR2 des neutrophiles, amplifiant ainsi l'inflammation initiale induite par la fumée de cigarette **(Tuder and Petrache 2012).**

De plus, le LPS dans les cigarettes peut activer les cellules exprimant TLR4 dans le poumon, entraînant l'activation des réponses NF-Kb **(Sarir et al. 2008).**

Le facteur de transcription antioxydant maître Nrf2 a récemment été impliqué dans une large gamme de réponses pulmonaires. Nrf2 contrôle plus de 100 gènes impliqués dans les défenses antioxydantes, la détoxification et la physiologie cellulaire. Les souris dépourvues de Nrf2 présentent une sensibilité accrue à l'inflammation pulmonaire due à une exposition aiguë à la fumée de cigarette, ont une expression régulée à la hausse du RTP801 et, avec une exposition chronique, présentent également une sensibilité accrue à l'apoptose des cellules alvéolaires et au développement d'un emphysème **(Tuder and Petrache 2012).**

II.3.2- Progression

La fumée de cigarette perturbe la maintenance alvéolaire, déclenchant l'apoptose et l'autophagie ; de plus, les oxydants dans le tabac et les cellules inflammatoires et alvéolaires activées conduisent à une protéolyse de la matrice extracellulaire, qui renforce encore l'inflammation et favorise une boucle de rétroaction avec l'apoptose (figure 7B).

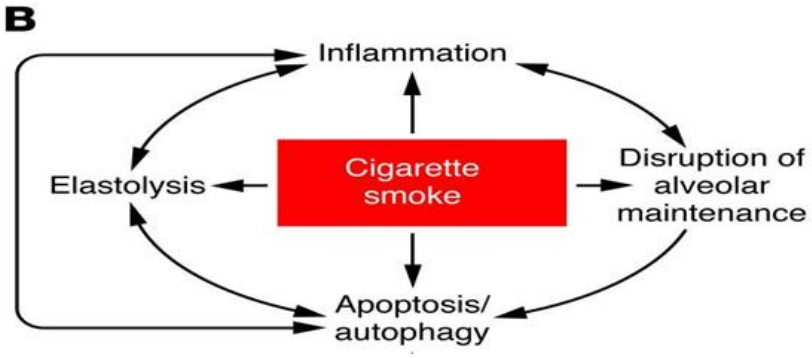


Figure 7B. Progression de l'inflammation

II.3.3- Consolidation

Après des décennies d'exposition à la fumée de cigarette et aux amplificateurs endogènes des processus destructeurs, il y a un vieillissement pulmonaire progressif, avec des stimuli auto-inflammatoires générés par des auto-antigènes ou des agents microbiens / viraux. Les cellules TH17 positives, qui sont augmentées chez les patients atteints de la BPCO, peuvent orchestrer le processus d'auto-immunité. Les dommages macromoléculaires peuvent conduire à une érosion progressive des télomères et à l'activation de p21 CIP1 / WAF1 / SDI1 dans le cadre de la réponse de sénescence cellulaire, qui ensemble peuvent conduire à un poumon en phase terminale (figure 7C) **(Tuder &Petrache, 2012).**

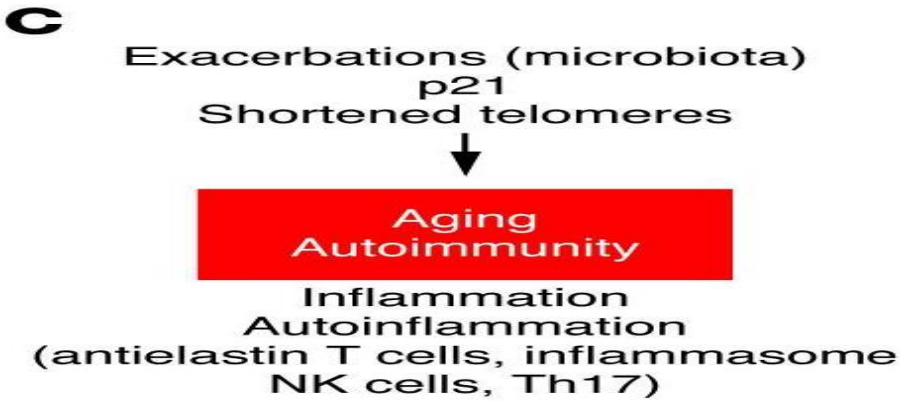


Figure 7C. Phase terminale au cours de la BPCO

II.4- Rôle central de l'inflammation dans la BPCO

L'inflammation pulmonaire joue un rôle clé dans la physiopathologie de la BPCO et affecte les voies respiratoires, le parenchyme pulmonaire et le système vasculaire pulmonaire **(Kennedy and Kilpatrick 2013)**, elle implique plusieurs types de cellules inflammatoires telles que les macrophages, les neutrophiles, les lymphocytes T et B, les éosinophiles et les cellules épithéliales **(Sarir et al. 2008).**

La fumée de cigarette est la principale cause de la BPCO ainsi que les gaz toxiques inhalés, bien que d'autres sources d'origine professionnelle ou environnementale puissent également être responsables, **(Aubier et al. 2010)** ce qui entraîne une limitation du débit d'air largement irréversible et progressive **(Barnes 2016).**

La limitation progressive du débit d'air chez les patients atteints de BPCO résulte de 2 processus pathologiques majeurs : remodelage et rétrécissement des petites voies aériennes et destruction du parenchyme pulmonaire avec perte conséquente des attaches alvéolaires de ces voies respiratoires à la suite d'un emphysème **(Barnes 2016).**

Chez les patients atteints de BPCO, il y a un motif caractéristique de l'inflammation c'est l'augmentation du nombre de neutrophiles dans les voies respiratoires et la lumière alvéolaire avec un nombre accrus de macrophages et de lymphocytes T et B. L'inflammation

est encore augmentée dans les exacerbations aiguës déclenchées par des bactéries ou des virus (figure 8) **(Barnes 2016).**

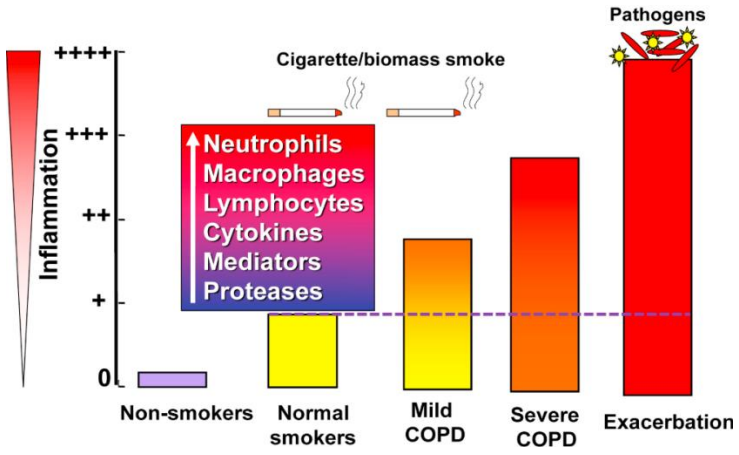


Figure 8. Amplification de l'inflammation chez les patients atteints de BPCO **(Barnes 2016).**

Le poumon est continuellement exposé à l'environnement extérieur et à diverses agressions potentielles telles que les agents nocifs et infectieux ou les allergènes. Ce qui initie une inflammation qui implique Les réponses immunitaires innées et adaptatives activées en permanence dans cet organe particulier. De plus, les matières sécrétoires telles que le surfactant et les muqueuses contribuent également à la défense de l'hôte contre l'inflammation **(Paulissen et al. 2009).**

II.4.1- Rôle de l'immunité innée

Généralement l'emphysème pulmonaire est dû à un déficit en alpha-1 antitrypsine (AAT), l'immunité innée joue un rôle prédominant dans la physiopathologie de la BPCO. En effet, dans l'état physiologique l'élastase du polynucléaire neutrophile (PNN) est secrétée pour éliminer dans les voies aériennes les agents infectieux, la poussière, la fumée, etc. Alors que, l'AAT inhibe et contrôle l'action de cette élastase. Son déficit souvent d'origine génétique entraine d'une part, l'accumulation de l'AAT mal conformée dans le réticulum endoplasmique des monocytes avec activation de ces cellules, d'autre part, une absence d'inhibition de l'élastase du PNN qui a pour conséquence la destruction progressive des structures élastiques pulmonaires et provoque chez certains sujets la survenue à un âge plus ou moins précoce d'un emphysème de type panlobulaire **(Le Guennec et al. 2012).**

II.4.1.1- Fonction des TLRs dans les cellules de l'immunité innée

Toute altération de la barrière épithéliale (exposition à un toxique, pénétration d'une particule ou d'un agent pathogène infectieux viral ou bactérien) est à l'origine d'un « signal de danger ». Des débris cellulaires (DAMP) provenant des cellules épithéliales lésées constituent des ligands des PRR, comme les TLR (notamment TLR4 et TLR2), induisant des voies de signalisation intracellulaires qui aboutissent à l'activation du NF-kB **(Aubier et al. 2010).**

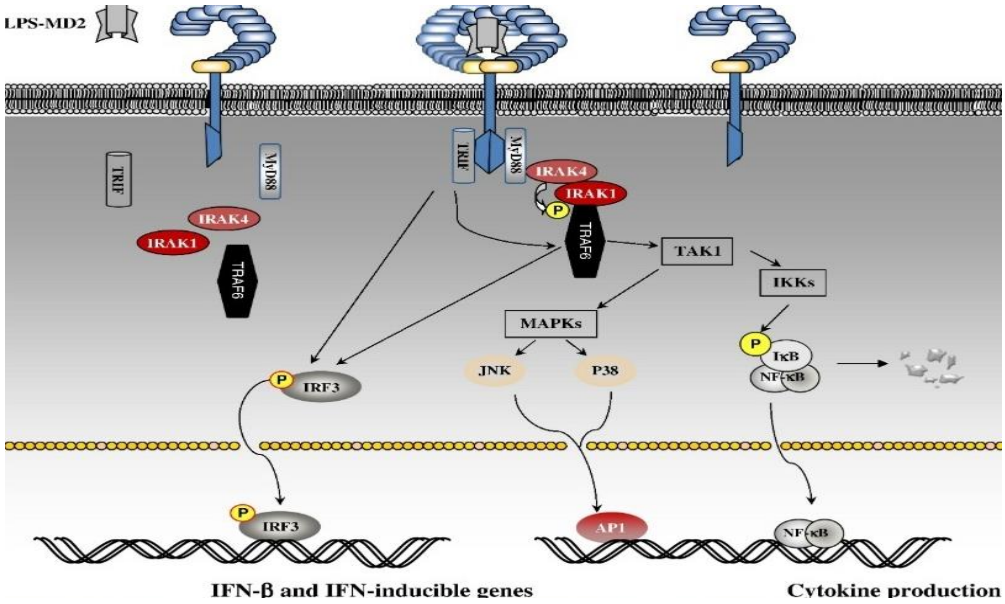


Figure 9. Voies de transduction du signal initiées par TLR4 **(Sarir et al. 2008).**

TLR4 a été identifié à l'origine comme le principal récepteur de signalisation en amont du LPS, un composant de la paroi cellulaire bactérienne à Gram négatif **(Sarir et al. 2008).**

Le rôle de TLR4 dans le maintien de l'intégrité pulmonaire constitutive a été montré. De plus, il a été proposé qu'il existe un lien entre les espèces réactives de l'oxygène et le TLR4 par la production d'IL-8 dans les macrophages dérivés des monocytes via TLR4 **(Karimi et al. 2006).**

L'administration de fumée de cigarette entraîne la production d'IL-1 par les macrophages in vitro et le recrutement de neutrophiles dans les voies respiratoires des souris et dépend du TLR4 **(Doz et al., 2008).**

II.4.1.2- Fonction du NF-κB dans les cellules de l'immunité innée

Les cellules immunitaires innées, y compris les macrophages, les cellules dendritiques et les neutrophiles, sont des acteurs importants de l'immunité innée et de l'inflammation, Un événement de signalisation commun des PRR est l'activation de la voie canonique NF-κB, qui est responsable de l'induction transcriptionnelle des cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines et des médiateurs inflammatoires supplémentaires dans différents types de cellules immunitaires innées (figure 9) **(Liu et al., 2017).**

NF-κB est requis pour la transcription de nombreux gènes inflammatoires impliqués dans les maladies pulmonaires, dont l'interleukine-1β (IL-1β), l'IL-6 et le facteur de nécrose tumorale α (TNFα). NF-κB est situé dans le cytoplasme des cellules normales, mais il pourrait migrer vers le noyau pour induire l'expression de gènes sous des stimuli tels que le tabagisme et le Lipopolysaccharide (LPS) **(He et al. 2018).**

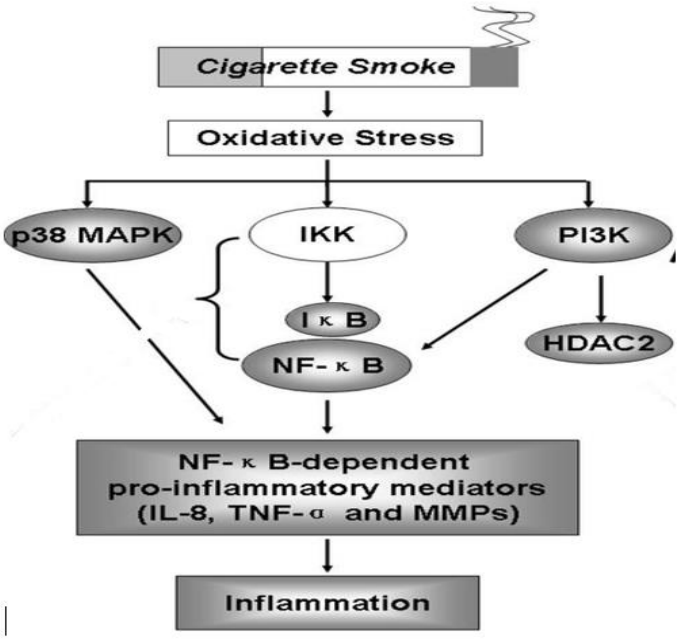


Figure 10. Rôle de la vois NF-Kb dans le développement de l'inflammation **(Rahman, Yao, and de Boer 2008).**

L'activation du système de l'immunité innée conduit à une infiltration persistante du tissu pulmonaire par des polynucléaires neutrophiles, des macrophages, des lymphocytes Natural killer (NK) et des cellules dendritiques, ainsi que des lymphocytes T (CD4 et CD8) et des lymphocytes B. L'accumulation de cellules dendritiques dans l'épithélium bronchique est un élément majeur, car ces cellules constituent le lien entre l'immunité innée et adaptative **(Aubier et al. 2010).**

II.4.2- Les cellules impliquées dans la genèse de la BPCO

II.4.2.1- Cellules épithéliales

Les cellules épithéliales sont activées par la fumée de cigarette et d'autres irritants inhalés, tels que la fumée de biomasse, pour produire des médiateurs inflammatoires, notamment le TNF-α, IL-1β, IL-6, GM-CSF et CXCL8 (IL-8) **(Barnes 2016).**

Les cellules épithéliales bronchiques (BEC) déclenchent et contrôlent les réponses immunitaires et inflammatoires dans la pathogenèse de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). La fumée de cigarette active la BEC en déclenchant des récepteurs de reconnaissance de formes (PRR) tels que les récepteurs de type Toll (TLR), soit directement par les composants de la cigarette, soit indirectement via la libération de modèles moléculaires associés aux dommages (DAMP). Lors de l'activation, la BEC libère des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires, qui recrutent des cellules inflammatoires infiltrantes, notamment des macrophages, des neutrophiles et des cellules dendritiques (DC). Les cellules immunitaires activées, à leur tour, sécrètent des médiateurs inflammatoires supplémentaires, des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et des enzymes

protéolytiques (élastase neutrophilique (NE) et Métalloprotéases matricielles (MMP)). Ces médiateurs contribuent au remodelage des voies aériennes et à la destruction des tissus pulmonaires impliqués dans la pathogenèse de la BPCO (figure 11) **(Gao et al. 2015).**

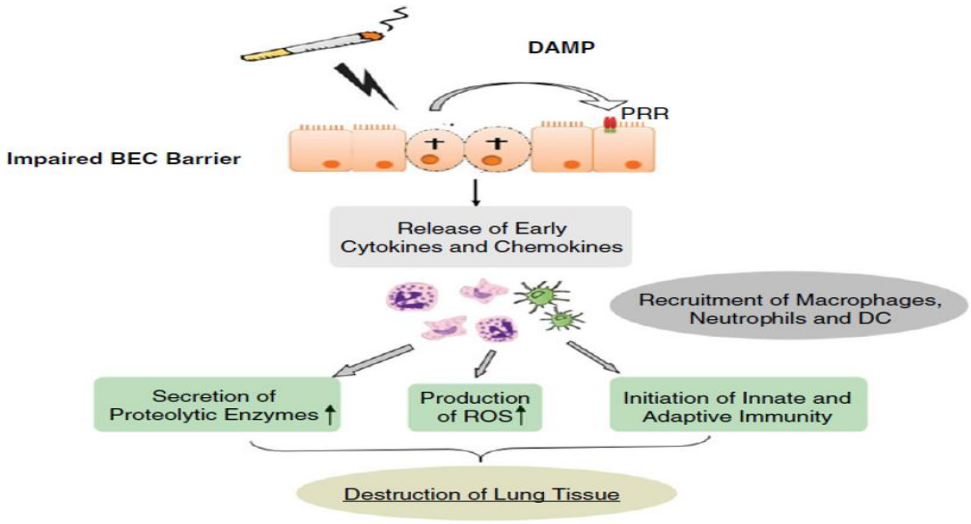


Figure 11. Rôle de l'épithélium bronchique au cours de la BPCO **(Gao et al., 2015).**

Les cellules épithéliales des voies respiratoires sont également importantes pour la défense des voies respiratoires, avec la production de mucus à partir des cellules caliciformes et la sécrétion d'antioxydants, d'antiprotéases et de défensines/cathelicidins. La fumée de cigarette et d'autres agents nocifs peuvent altérer ces réponses de l'épithélium des voies respiratoires, augmentant ainsi la sensibilité à l'infection **(Gao et al., 2015).**

L'hypersécrétion de mucus est une caractéristique de nombreux patients atteints de BPCO et est une réponse à l'irritation chronique des voies respiratoires par la fumée de cigarette et d'autres polluants. Les EGFR jouent un rôle important sur l'hyperplasie et la sécrétion de mucus et peuvent être activés par une inflammation neutrophilique via la sécrétion d'élastase des neutrophiles, qui libère du TGF-α (Figure 12). Le stress oxydant est également capable d'activer les EGFR et d'induire une hypersécrétion de mucus **(Takezawa et al. 2016).**

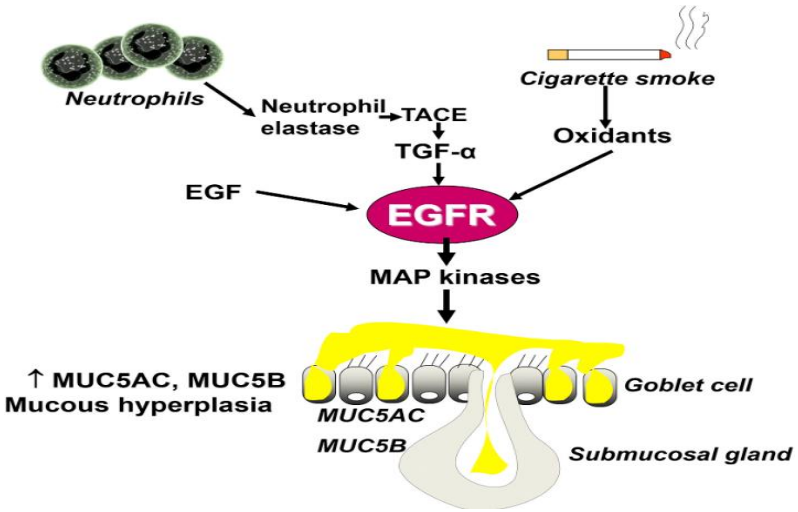


Figure 12. Hypersécrétion de mucus et hyperplasie chez les patients atteints de BPCO **(Barnes 2016).**

II.4.2.2- Cellule dendritique

Les cellules dendritiques capturent l'antigène, migrent dans les ganglions lymphoïdes médiastinaux ou les formations lymphoïdes muqueuses où elles présentent les fragments antigéniques aux lymphocytes. La cellule dendritique mature exprime à sa surface des molécules de costimulation indispensables à l'activation de lymphocytes spécifiques de l'antigène, cette expression étant corrélée à la sévérité de la BPCO. La réponse immunitaire adaptative se caractérise par l'infiltration des cellules dendritiques dans le poumon et par la présence de follicules lymphoïdes matures, avec un centre germinatif et des zones bien individualisées de lymphocytes T et B dans le tissu péribronchiolaire **(Aubier et al. 2010).**

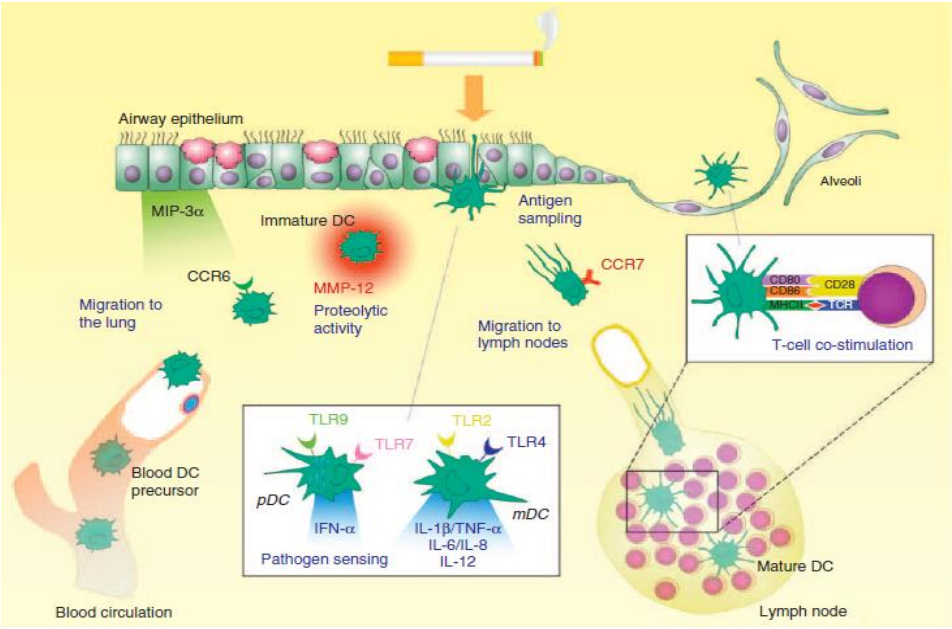


Figure 13. Interrelation possible entre la fumée de cigarette, l'inflammation des voies respiratoires et les CD dans la pathogenèse de la MPOC **(Lambrecht and Brusselle 2009).**

II.4.2.3- Macrophage

Les macrophages alvéolaires jouent un rôle essentiel dans l'immunité innée et acquise, comme la défense contre les pathogènes pulmonaires, la clairance des particules inhalées et la réponse inflammatoire, L'augmentation du nombre de macrophages est associée à la gravité de la BPCO **(Sarir et al. 2008).**

Les macrophages augmentent en réponse aux cytokines des monocytes dans le tissu pulmonaire, de plus l'amélioration de la protéine anti-apoptotique (Bcl-XL) dans les macrophages des fumeurs suggère que les macrophages peuvent avoir une survie prolongée chez les fumeurs et les patients atteints de BPCO **(Tomita et al. 2002).**

On classe les macrophages activés M1 pro-inflammatoires (liées à la réponse immunitaire Th1), ce qui pourrait produire une grande quantité de cytokines inflammatoires telles que TNFα, IL-6 et IL-12, la défense de l'hôte contre les microbes exogènes et les cellules tumorales et sont activées par la cytokinèse tel que l'interféron INF- γ. L'autre est alternativement les macrophages activés M2 anti-inflammatoires (en rapport avec la réponse immunitaire Th2), qui sont responsables de la dissolution de l'inflammation, la réparation et le remodelage des tissus, ils pourraient être induits par des cytokines Th2 comme IL-4 et IL-13 **(Lu 2017).**

Inversement, les macrophages peuvent également contribuer à la résolution de la réponse inflammatoire par la libération de protéines anti-inflammatoires, comme le facteur de croissance transformant (TGF) -β et les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases matricielles (MMP) **(Sarir et al. 2008).**

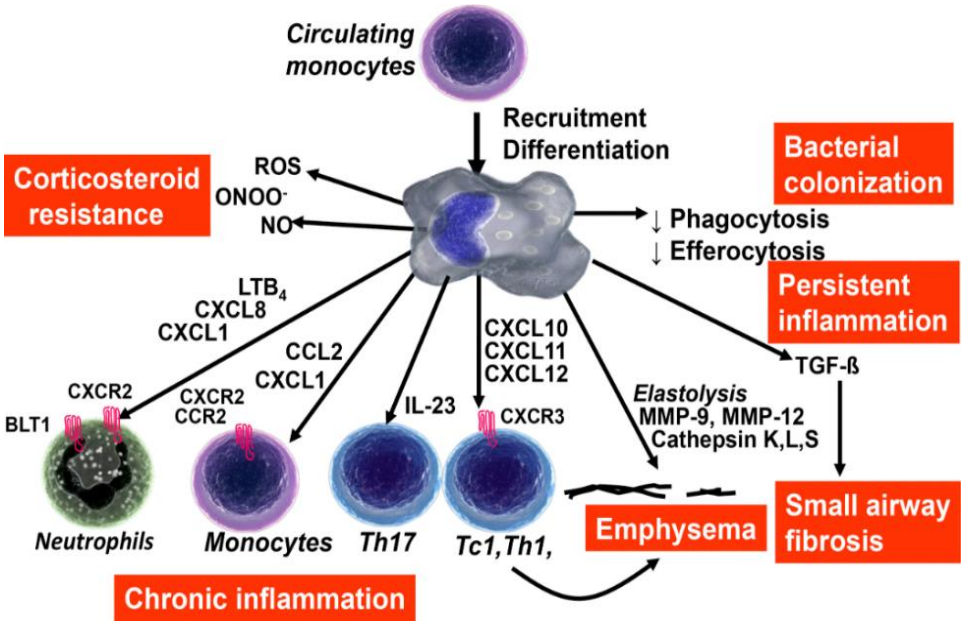


Figure 14. Rôle central des macrophages alvéolaires chez les patients atteints de BPCO **(Barnes 2016).**

II.4.2.4- Neutrophiles

Les neutrophiles semblent toujours jouer un rôle majeur dans la MPOC. L'activation des neutrophiles dans le poumon est directement corrélée à la sévérité des symptômes **(Liu et al. 2017).**

Les neutrophiles activés par (CS) ou les infections bactérienne ou virales peuvent endommager les tissus par la libération de protéases, y compris l'élastase, la cathepsine G et la protéinase-3, ainsi que le MMP-8 et le MMP-9, qui pourraient contribuer à la destruction alvéolaire et aussi la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (IL-8, IL-6, TNF-a, IFN-y) **(Barnes 2016)(Sarir et al. 2008).**

Le tabagisme (CS) pourrait augmenter l'expression de NF-kB dans les neutrophiles et réduire l'apoptose spontanée des neutrophiles et provoquer la dégranulation des granules secondaires. Cela contribue à l'accumulation de neutrophiles et à l'inflammation dans les voies respiratoires des fumeurs. Les dégâts d'efférocytose provoqués par la CS peuvent augmenter la libération de protéases et d'élastases. Il altère non seulement la défense antimicrobienne mais également favorise l'inflammation pulmonaire et la dégradation des tissus **(Liu et al. 2017).**

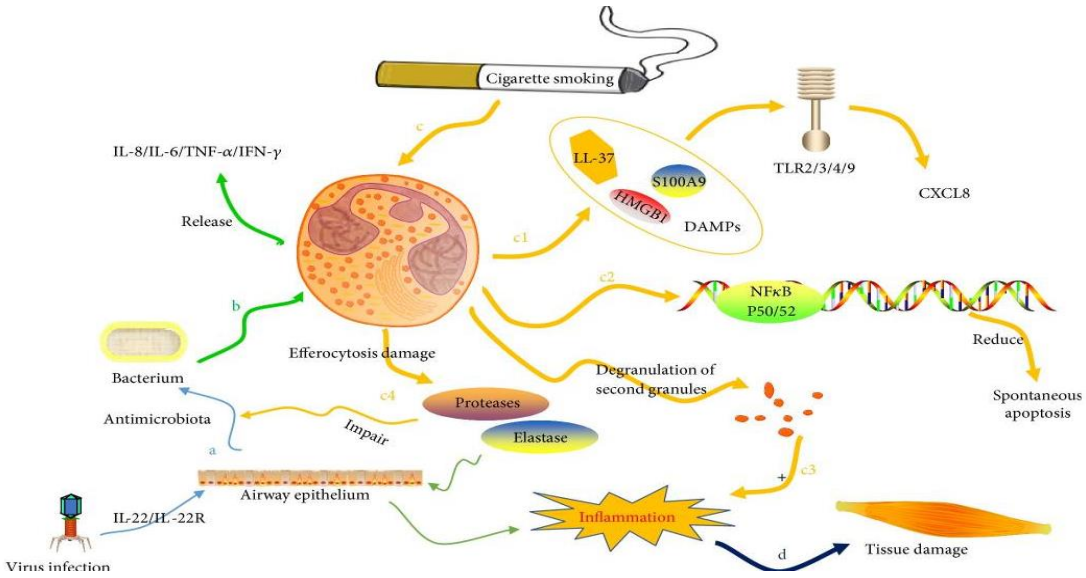


Figure 15. Rôle de neutrophiles dans la progression de la BPCO **(Liu et al. 2017).**

Les neutrophiles sont recrutés par des facteurs chimiotactiques comme l'IL-8 et les leucotriènes (LT) B4 provenant des macrophages alvéolaires, des cellules épithéliales ainsi que des neutrophiles **(Sarir et al. 2008).** Ce qui entraine leur accumulation dans le poumon avec activation de la voie PI3K/ AKT et p38 MAPK suivie d'une augmentation de la translocation nucléaire du facteur de régulation de la transcription à savoir le NF-kB. Ce facteur de transcription serait responsable d'une production accrue de cytokines pro-inflammatoires, en particulier celles dont la transcription dépend du facteur NFKB **(Abraham 2003).**

Les neutrophiles sécrètent des sérines protéases, y compris l'élastase neutrophilique, la cathepsine G et la protéinase-3, ainsi que le MMP-8 et le MMP-9, qui pourraient contribuer à la destruction alvéolaire. La neutrophilie des voies respiratoires est liée à l'hypersécrétion de mucus car l'élastase des neutrophiles, la cathepsine G et la protéinase-3 sont de puissants stimulants de la sécrétion de mucus des glandes sous-muqueuses et des cellules caliciformes **(Barnes 2016).**

L'exposition des neutrophiles au Lipopolysaccharide (LPS) entraîne l'activation de PI3-K et de l'AKT, une accumulation nucléaire accrue de NF-kB et une expression accrue des cytokines pro-inflammatoires dont la transcription dépend du NF-kB (telles qu'IL-1b et TNFa) et des chimiokines [MIP]-2 et KC). L'inhibition de l'activation de NF-kB prévient l'augmentation de l'expression des cytokines pro-inflammatoires dans les poumons induits par les endotoxines, et donc l'accumulation des neutrophiles dans les poumons **(Abraham 2003).**

En effet, les macrophages issus de poumons de patients atteints de BPCO ont été décrits comme secrétant des quantités importantes d'interleukine (IL)-8 (ou CXCL8), favorisant l'apparition d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles **(Le Guennec and al. 2012)**, ils jouent un rôle essentiel dans la genèse de l'emphysème, au moyen de la libération de leucotriènes, les Prostaglandines, les cytokines, des chimiokines, des métalloprotéinases (MMP) et les espèces réactives de l'oxygène **(Di Petta 2010).**

II.4.3- Rôle de l'immunité adaptative

II.4.3.1- Lymphocyte T CD4 +

Les cellules T CD4 + jouent un rôle important dans l'amplification des réponses inflammatoires par d'autres cellules effectrices immunitaires en favorisant la survie à long terme des cellules T CD8 + et en activant les cellules B à élaborer des anticorps. Les réponses auto-immunes médiées par les lymphocytes T CD4 + peuvent contribuer au développement de la BPCO. Les lymphocytes T CD4 + pourraient faciliter la production de cellules B et donc des auto-anticorps IgG contre les cellules épithéliales chez les patients BPCO **(Nurwidya, Damayanti, and Yunus 2016).**

Les cellules T auxiliaires (CD4) peuvent être subdivisées en types de cytokines Th1 et Th2. Les cytokines de type Th1 participent à la perpétuation des réponses auto-immunes avec l'interféron gamma comme cytokine principale et entraînent des réponses pro-inflammatoires excessives qui peuvent conduire à des lésions tissulaires incontrôlées. L'emphysème pulmonaire est généralement accepté comme une maladie de type Th1 **(Edvardas 2015).**

II.4.3.2- Lymphocytes T CD8 +

Le nombre de lymphocytes T pulmonaires CD8 + augmente avec la gravité de la BPCO. Lors de l'activation, ces cellules T cytotoxiques libèrent des enzymes protéolytiques telles que la perforine et le granzyme B, qui contribuent au processus d'emphysème en provoquant l'apoptose ou la nécrose des cellules structurelles. L'augmentation du nombre de lymphocytes T CD8 + pourrait être liée à des infections adénovirales de bas grade dans les poumons des patients atteints de BPCO **(Bracke and Brusselle 2015).**

II.6- Le Stress oxydatif

Le stress oxydatif qui est généré par la fumée de cigarette peut jouer un rôle fondamental dans l'amélioration de l'inflammation grâce à la régulation positive des facteurs de transcription sensibles à l'oxydoréduction, tels que le facteur nucléaire κB (NF-κB) et l'activation de la protéine 1 (AP-1), ainsi que l'activation de la voie MAP-k afin de produire de médiateurs inflammatoires, tels que l'IL-8, l'IL-1 et le NO **(MacNee 2005).**

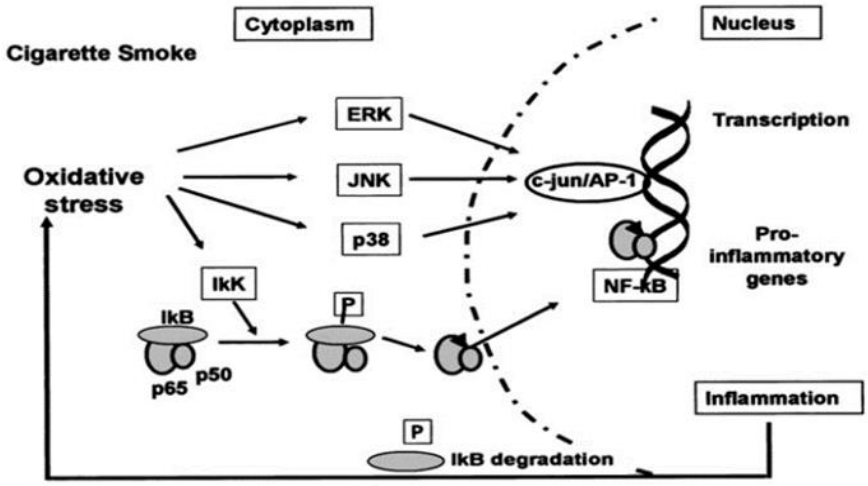


Figure 16. L'activation des voies de signalisation par le stress oxydatif **(MacNee 2005).**

Cependant, l'intensité du stress oxydant et sa persistance sur le long terme vont altérer l'intégrité tissulaire à travers différents mécanismes, dont le déséquilibre protéases/ antiprotéases, le vieillissement accéléré et l'altération de la voie du vascular endothelial growth factor (VEGF) **(Chung and Adcock 2008)** Les espèces réactives de l'oxygène sont ainsi impliquées dans l'hypersécrétion de mucus et l'altération de la clairance mucociliaire, la prolifération des fibroblastes et la destruction de la matrice extracellulaire, l'apoptose des cellules endothéliales et l'initiation de la réponse inflammatoire **(Aubier et al., 2010).**

II.7- LPS et emphysème

L'emphysème est défini par la distension permanente des espaces aériens distaux situés en aval des bronchioles terminales et par une destruction des parois alvéolaires sans fibrose **(Mal and Fournier 1999).**

Bien que le tabagisme soit le facteur de risque le mieux caractérisé pour la BPCO, il existe des preuves que les expositions professionnelles indépendantes du tabagisme peuvent également être des facteurs de risque comme l'exposition environnementale ou professionnelle au lipopolysaccharide inhalé (LPS) a été associée au développement de la BPCO **(David M Brass et al. 2008).**

L'endotoxine est un lipopolysaccharide de la membrane externe des bactéries à Gram négatif qui est omniprésent dans notre environnement **(Thorne et al. 2009).**

La composante endotoxine des LPS provoque une obstruction réversible aiguë du flux d'air et une inflammation des voies respiratoires chez la souris **(D M Brass et al. 2019).**

David Brass et al ont effectué des analyses histologiques et morphométriques sur les poumons de souris exposées à une inhalation d'aérosol de LPS quotidiennement pendant 1 mois, ils ont observé des lésions de type emphysème et démontré que l'inhalation quotidienne de LPS à faible dose peut provoquer des changements histologiques continus de type emphysème dans le poumon de la souris qui sont partiellement neutrophiles (PMN) dépondant **(David M Brass et al. 2008).**

Chapitre III : Antécédents et complications de la BPCO

Chapitre III : Antécédents et complications de la BPCO

La BPCO est une maladie respiratoire associée à de multiples comorbidités telle que les maladies cardiovasculaires, ostéoporose, dépression et désordres psychologiques sont les plus fréquents **(Escamilla et al. 2008).** Les quintes de toux répétées par exemple peuvent être à l'origine d'une syncope, d'incontinence, de fractures des côtes, insomnies, épuisement, pneumothorax et hernies inguinales. Ces dernières apparaissent chez 50% des malades atteints de BPCO **(Demedts et al., 1998).**

I. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

L'HTAP de la BPCO est en règle générale peu sévère. Cependant, elle reste un critère de sévérité de la maladie. De plus, l'inflammation semble jouer un rôle important dans le développement de l'hypertension pulmonaire de la BPCO **(Perez et al. 2011)**Habituellement, cette pathologie apparaît lorsque la limitation des débits aériens est très importante et qu'il s'y associe à une hypoxémie chronique. De plus, le principal mécanisme physiopathologique de l'HTAP est l'hypoxie alvéolaire chronique **(Chaouat, 2008).**

II. Le cœur pulmonaire chronique (CPC)

Le CPC est défini par une hypertrophie et/ou une dilatation du ventricule droit. Il est principalement dû à une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire. Ce dernier est favorisé par l'hypoxie alvéolaire chronique et l'inflammation **(Chaouat, 2009).**

III. La polyglobulie

Dans la BPCO, l'hypoxémie entraine de fréquentes modifications de l'érythropoïèse. La polyglobulie est la réponse physiologique classique secondaire à l'hypoxémie et au tabagisme **(Menou et al., 2016).**

IV. L'insuffisance respiratoire chronique (IRC)

L'IRC est une cause importante de morbidité et de mortalité. La BPCO est la cause la plus fréquente de cette insuffisance (90 % des cas). Le tableau clinique de cette pathologie varie en fonction de l'étiologie, il est dominé par la dyspnée d'effort. Son pronostique sévère est péjoratif puisque le taux de survie est de 50 % dans les BPCO **(Weitzenblum et al., 1998).**

Chapitre IV : Modèle murin de BPCO

Chapitre IV : Modèle murin de BPCO

En ce qui concerne les questions éthiques liées aux études sur les patients atteints de BPCO, l'utilisation de modèles animaux de BPCO est inévitable. Les modèles animaux améliorent nos connaissances sur les mécanismes de base qui sous-tendent la physiologie, la physiopathologie et le traitement de la BPCO. Bien que ces modèles ne soient capables d'imiter que certaines des caractéristiques de la maladie, ils sont précieux pour une étude plus approfondie des mécanismes impliqués dans la BPCO humaine **(Brusselle et al. 2006) (Ghorani et al. 2017).**

Il n'y a pas de traitement efficace pour la BPCO, car les mécanismes sous-jacents à la BPCO sont mal connus au niveau moléculaire. L'absence d'un modèle de petit animal qui récapitule les caractéristiques distinctives de la maladie dans un certain laps de temps, est un facteur limitant majeur dans l'étude de la BPCO**(Beckett et al. 2013).**

Il existe différentes approches pour imiter la BPCO dans les modèles animaux. Ces approches comprennent l'exposition des animaux de laboratoire à la fumée de cigarette, aux stimuli inflammatoires (par exemple, le LPS), aux enzymes protéolytiques (par exemple l'élastase) et à la modification génétique **(Ghorani et al. 2017).**

Un bon modèle animal de BPCO devrait présenter des similitudes: avec L'anatomie pulmonaire de l'homme, la pathologie étant étroitement liée à l'anatomie du poumon et avec les mécanismes physiopathologiques de la BPCO humaine **(Wright and Churg 2008)**.

IV.1- modèle Fumée de cigarette (CS)

L'induction de la BPCO par CS est le plus commun utilisée dans les études in vivo. Cependant, à l'heure actuelle, il n'y a pas de méthode ou de protocole standardisé pour l'exposition des animaux et c'est l'une des limites de l'utilisation du CS comme inducteur de BPCO in vivo. Malgré ces limites, il a été démontré que la CS induit de nombreuses caractéristiques de la BPCO chez les animaux, notamment l'infiltration pulmonaire des macrophages et des neutrophiles, la fibrose des voies respiratoires et l'emphysème **(Ghorani et al. 2017).**

Un modèle à court terme de souris de la BPCO induite par la fumée de cigarette a été développé dans lequel les caractéristiques de la maladie ont été induites plus rapidement que les modèles existants, Le modèle peut être utilisé pour mieux comprendre la pathogenèse de la BPCO **(Beckett et al. 2013).**

IV.2- Modèle d'extrait de la fumée de cigarette (SCE)

L'ESC intrapéritonéale pouvait agir comme un antigène déclenchant une réponse immunitaire liée à l'apoptose de l'endothélium vasculaire pulmonaire ainsi qu'un stress oxydatif ce qui a permis aux cellules inflammatoires de s'infiltrer dans le tissu pulmonaire on

induisait l'emphysème **(Hui et al. 2015).**

Fait intéressant, la présente étude a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les souris induites par l'exposition aux CS et celle induite par l'injection intrapéritonéale d'ESC dans la fonction pulmonaire, l'histomorphologie, l'apoptose des cellules du septum alvéolaire, le nombre total et différentiel de cellules inflammatoires dans BALF, SOD et IL -6 concentrations dans le sérum. Ces résultats suggéraient que les effets modélisés des deux méthodes de modélisation différentes, l'exposition aux CS et l'injection intrapéritonéale d'ESC, étaient égaux **(Hui et al. 2015).**

Comme la prévalence actuelle de la BPCO en Médéa n'est pas claire, des estimations rigoureuses sont requises en utilisant des méthodes épidémiologiques standard, en complémentarité avec des recherches expérimentales pour développer des stratégies optimales pour contrôler la maladie. Cette étude était prévue pour trouver la prévalence de la BPCO, les facteurs de risque associés aux complications potentielles et aussi pour optimiser un modèle animal convenable afin d'essayer de trouver un traitement efficace.

Partie expérimentale

Chapitre V : Matériels et méthodes

Chapitre V : Matériels et méthodes

1. Objectifs de l'étude

Notre étude qui s'est déroulée au sein du service de pneumo phtisiologie de l'hôpital de Médéa comptant 142 patients hospitalisés pour BPCO de 2012 à 2018, avait pour objectifs d'apprécier leur état de santé général, des facteurs favorisants et d'identifier les facteurs de risque récurrents associés à cette pathologie. La recherche d'une association entre les différentes étiologies de la maladie, et enfin des estimations de la prévalence de la BPCO.

Au début de notre étude, un dernier objectif expérimental avait été fixé, il s'agit d'optimiser un model animale de BPCO par l'exposition des souris BAL B/C à la fumer de cigarette. Cette étude pratique devait être réalisée au sein du laboratoire et de l'animalerie de la faculté SNV. Cependant, ces expériences n'ont pas pu aboutir pour cause de l'épidémie.

2. Méthode de travail

Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux (142 dossiers) des patients hospitalisés et traités au sein du service de pneumo-phtisiologie entre les années 2012 et 2018. Afin de réaliser une étude rétrospective et une analyse statistique descriptive des données épidémiologiques, Nous nous sommes intéressés aux paramètres épidémiologiques comme l'âge, le sexe ratio, les facteurs de risque et les antécédents.

La validité des analyses rétrospectives peut être altérée lorsque la collecte d'informations dans les dossiers des patients est incomplète.

3. Type d'étude

Une étude rétrospective qui se base premièrement sur l'analyse des dossiers médicaux des patients atteints de BPCO, entre les années 2012 et 2018, hospitalisés à l'hôpital Mohamed Boudiaf de Médéa, et sur un questionnaire posé aux patients au sein de la même structure.

4. La population étudiée

Cette étude rétrospective concerne des patients atteints de BPCO qui ont été hospitalisés au niveau du service de pneumo-phtisiologie de l'hôpital Mohamed Boudhiaf de Médéa. La collecte des informations s'est faite à partir de dossiers archivés entre les années 2012 et 2018. Au total 142 dossiers ont été sélectionnées selon les critères d'inclusions et correspondaient tous a une tranche d'âge supérieure à 50ans.

Il faut noter que certains paramètres ne sont pas systématiquement mentionnés dans tous les dossiers ce qui explique certaines lacunes dans l'analyse de ses derniers.

Malheureusement, vu les circonstances exceptionnelles liées au COVID 19 et le début du confinement au mois de Mars, nos travaux ont été prématurément interrompus. De ce fait il était impossible de compléter l'étude prospective à travers le questionnaire.

1. Critère d'inclusion :

- Malades ayant une BPCO diagnostiquée par des médecins spécialistes et généralistes.

- les patients ayant une BPCO confirmée par l'EFR sont tous inclus dans l'étude.

- Age supérieure à 50 ans de sexe féminin ou masculin.

- Sujet fumeur ou non-fumeur.

2. Critère d'exclusion :

- Patients suspect BPCO confondus par l'asthme.

- Dossiers incomplets.

5. Logiciels et méthodes

Le traitement et l'analyse statistique des données ont été établis sur Microsoft Excel 2013 (tableaux et graphes). Le logiciel STATISTICA nous a aussi servi dans nos statistiques descriptives en permettant de réaliser des tests statistiques selon les données recueillies et de trouver d'éventuelles interactions.

Dans le cas de notre étude, le test statistique utilisé était le test du Khi-deux. On a utilisé la valeur-p (en anglais p-value) qui est la probabilité d'obtenir la même valeur (ou une valeur encore plus extrême) du test si l'hypothèse nulle était vraie. Contrairement à ce qui est parfois écrit, la valeur-p n'est pas la probabilité que l'hypothèse nulle soit vraie. Ce nombre est utilisé en statistiques inférentielles pour conclure du résultat d'un test statistique. La procédure généralement employée consiste à comparer la valeur-p à un seuil préalablement défini (traditionnellement 5 % (0.05)). Si la valeur-p est inférieure à ce seuil, on rejette l'hypothèse nulle en faveur de l'hypothèse alternative, et le résultat du test est déclaré « statistiquement significatif ». Dans le cas contraire, si la valeur-p est supérieure au seuil, on ne rejette pas l'hypothèse nulle, et on ne peut rien conclure quant aux hypothèses formulées. Les hypothèses formulées sont :

- H0 : Si P est supérieur à 0,05 il n'y a pas de différence significative ;

- H1 : Si P est inférieure à 0,05, la différence est significative.

Le test du Khi-deux d'indépendance permet de savoir s'il existe une relation de dépendance entre deux caractères qualitatifs mesurés sur les individus d'un échantillon donné. Deux hypothèses ont été formulées :

- H0 : Les deux caractères sont indépendants ;

- H1 : Les deux caractères ne sont pas indépendants

6. Statistiques descriptives

Dans cette partie, nous nous offrons de mettre en relation les données récoltées lors de notre étude.

➢ Test du Khi-deux

1. Influence de l'âge sur le stade de la BPCO

On recherche l'influence du facteur « âge » sur le stade de la maladie. Ainsi, deux hypothèses ont été émises :

H0 : Les deux caractères sont indépendants ;

H1 : Les deux caractères ne sont pas indépendants.

La valeur P trouvée est 0,02, elle est donc inférieure au risque supposé (0,05). L'hypothèse H0 est alors refusée : il existe un lien entre l'âge des patients et le stade de la maladie.

2. Relation entre le tabac et le stade de la maladie

Pour mettre en évidence cette relation, nous avons proposé deux hypothèses :

- H0 : Le tabagisme est indépendant du stade de la BPCO ;

- H1 : Le tabagisme est dépendant du stade de la BPCO.

La valeur de P obtenue est de 0,4, l'hypothèse H0 est donc refusée ; le tabac a un impact sur le stade de la maladie.

3. Lien entre les stades de la BPCO et les complications et comorbidités

Nous voulons savoir si le stade de la maladie a un impact sur l'apparition des complications et comorbidités. Nous avons ainsi proposé deux hypothèses :

- H0 : Le stade de la BPCO n'a pas de rôle dans l'apparition des complications et comorbidités ;

- H1 : Le stade de la BPCO a un rôle dans l'apparition des complications et comorbidités.

Le test a donné une valeur P égale à 0,70, supérieure au risque supposé. L'hypothèse H0 est donc refusée ; le stade de la BPCO a un effet sur la survenue des complications et des comorbidités.

Chapitre VI : Résultats et discussion

Chapitre VI : Résultats et discussion

À l'issu de notre enquête basée sur la récolte des données sur étude de dossiers relatifs aux cas recensés durant une période s'étalant de l'année 2012 à 2018 et selon une stratégie pensée de traitement des résultats obtenus, il a été possible de dégager les illustrations suivantes commentées selon une chronologie bien déterminée.

I. Répartition générale des patients

On a réparti les patients dans cette partie selon plusieurs critères comme l'année d'admission au service de pneumo-phtisiologie, l'âge ainsi que le sexe.

1- Selon l'année d'admission

La présente étude faite au sein du service de pneumo-phtisiologie de l'hôpital de Médéa comptant 142 patients hospitalisés pour une BPCO s'est étalée sur une période allant de 2012 à 2018 (fig.1).

Toutefois cette population s'est distinguée par une prédominance manifeste du sexe masculin (n=108) par apport au sexe féminin (n=34).

Selon nos observations, l'année 2012 comptait le plus grand nombre d'hospitalisations (n= 26) par opposition à 2014 qui elle en comptait le moins (n=16). Cependant, l'année 2013 est marquée par le plus faible effectif féminin (fig.1).

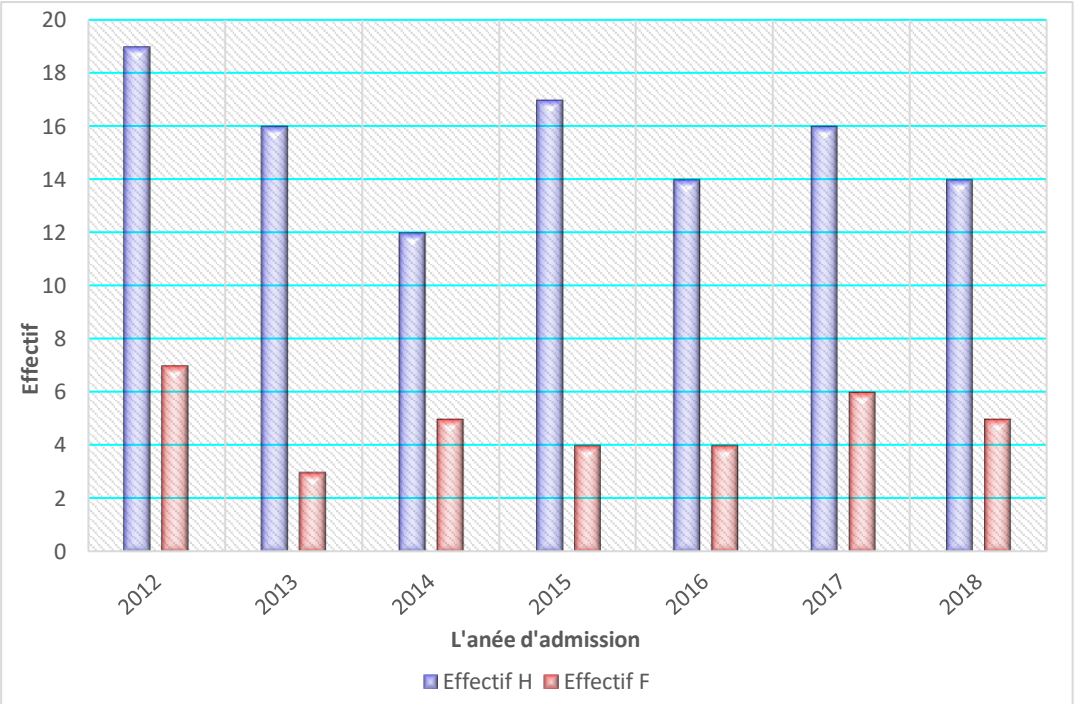


Figure. 1. Répartition des patients selon l'année d'admission.

Notre étude de 142 dossiers de patients BPCO s'étalant sur sept années consécutives, exhibe contrairement à d'autres études internationales un effectif relativement faible (fig.1). Toutefois, on ne peut ignorer le lieu d'investigation correspondant à un échantillon loin

d'être représentatif de l'Algérie entière. En effet les patients admis aux urgences pour difficultés respiratoires ne nécessitant pas d'hospitalisation plus longue (une nuit minimum), ne sont pas automatiquement inscrits dans les dossiers auxquels nous avons eu accès. Ceci pourrait expliquer le nombre anormalement bas des patients BPCO. Cependant, une étude émanant d'un questionnaire et faite dans la wilaya d'Alger confirme les résultats rapportés par la littérature (**R. Khelafi et al, 2011**). Alors que, celle rapportée par **(H. Hacène et al 2018)** dans la wilaya de Annaba insiste sur le sous diagnostic flagrant de cette pathologie. Par ailleurs dans la wilaya de Sétif il a été possible de sélectionner 230 cas dans le cadre d'une étude rétrospective visant à enquêter sur le profil étiologique des exacerbations des BPCO (**A. Marouani et al, 2013).** Ce qui représente de loin un échantillon bien plus représentatif que celui de la wilaya de Médéa.

Néanmoins, la littérature du monde occidentale rapporte invariablement un échantillon plus représentatif illustrant une stratégie d'approche diagnostic et de recensement plus élaborée ainsi qu'une culture du check-up plus ancrée. On relève l'exemple d'un hôpital canadien ou sur 4 ans, 1 894 patients ont été admis **(Ronksley et al, 2017)**, ainsi que celui d'une analyse rétrospective de janvier 2003 à décembre 2005 faite à Modena en Italie ou 2962 patients atteints de BPCO ont été recensés (**Crisafulli et al. 2008).**

La BPCO est une maladie sous-diagnostiquée, le sous-diagnostic peut s'expliquer par la banalisation des premiers symptômes évocateurs chez des patients BPCO mais aussi par la nécessité de mesurer la fonction ventilatoire pour faire le diagnostic et évaluer la sévérité de la maladie, La mesure de la fonction ventilatoire est encore à l'heure actuelle un frein au diagnostic. En plus cette maladie est sous-estimée et reste méconnu ce qui explique les diagnostics erronés. Cependant, pour de nombreux patients, le clinicien ne peut clairement distinguer entre la BPCO et l'asthme, une situation qu'on peut qualifier de « syndrome de chevauchement entre asthme et BPCO » ou « overlap syndrome ». Il a ainsi été démontré que les médecins de premier recours ne peuvent trancher entre asthme et BPCO dans près de 20% des cas **(Miravitlles et al. 2012)**.

2- Selon l'âge des patients

Sur une période de 7 ans, 142 patients BPCO enregistrés au service pneumo-phtisiologie, ont été réparti selon l'âge par intervalle de 5 ans sur 10 tranches. Avec une moyenne d'âge générale de 71 ans chez les hommes et 73 ans chez les femmes (fig.2).

On a remarqué que les malades de la tranche d'âge [75-80] sont les plus nombreux (22%) suivi par celle de [70-75] avec un pourcentage de (18%). Les tranches d'âge de [95-100] et [50-55] quant à elles ne comptent que 2% chacune.

La tranche d'âge de [50-55] semble protectrice pour la femme par opposition à celle s'étalant entre 60 et 90 ans avec des extrêmes de 75 à 85 ans marquant une susceptibilité apparente des femmes de cet âge à développer un BPCO. À cet effet, il serait intéressant

d'associer les critères hormonaux ainsi que les comorbidités à la genèse de ces manifestations.

Les hommes quant à eux expriment une croissance proportionnelle à celle des femmes avec un plus grand effectif marqué par une prédominance des cas dans l'intervalle de 60 à 90 ans avec des extrêmes entre 70 et 80 ans marquant probablement des comorbidités associées (fig.2).

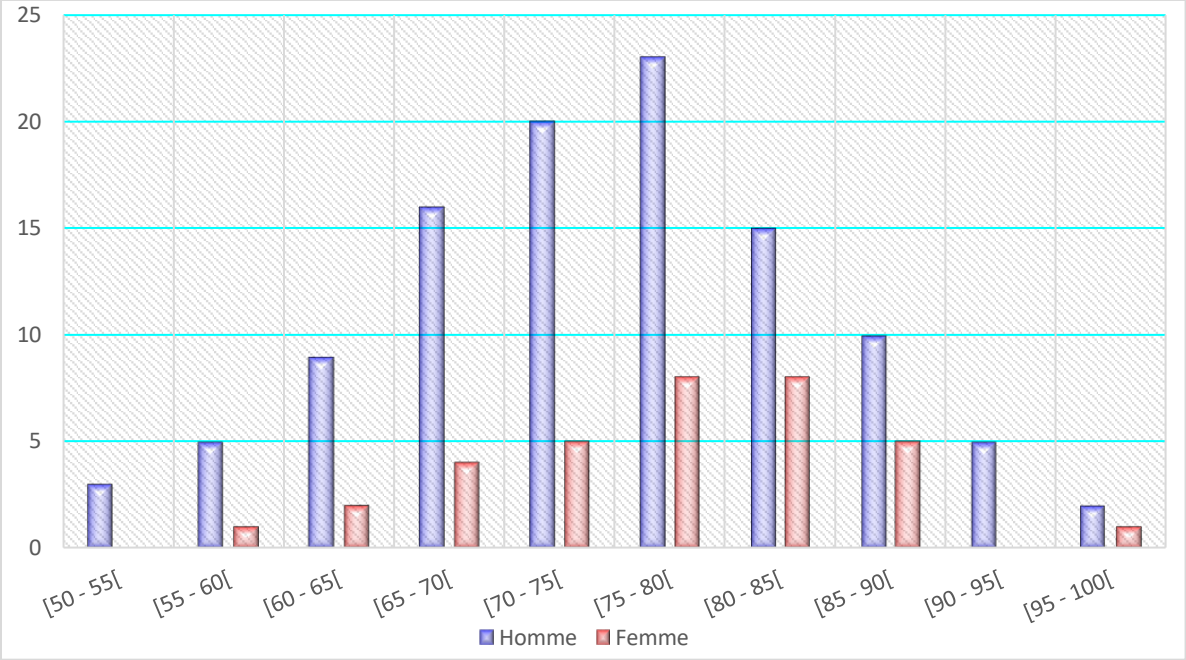


Figure.2. Répartition des patients selon l'âge.

Il est connu que la BPCO est une pathologie qui commence dès l'âge de 40 ans. La BPCO est déjà par essence parmi les maladies à expression tardive. Elle demeure une pathologie sous diagnostiquée, qui évolue à bas bruit du fait de la banalisation des premiers symptômes évocateurs chez les fumeurs d'âge plus jeune **(GOLD, 2009)**.

Selon la Haute Autorité de la Santé française le vieillissement général de la population mondiale augmente le risque d'apparition de la BPCO, en partie du fait que la prévalence est plus élevée dans les groupes d'âge >50 ans et l'âge moyen des patients atteints de BPCO est de 70 ans ce qui s'accorde avec notre résultat chez les hommes la moyenne d'âge est 71 ans et 73 ans chez les femmes, cette moyenne d'âge élevée pourrait s'expliquer par l'accumulation de substances toxiques dans les poumons de ces patients, entrainant une apparition tardive de la maladie.

Dans son étude, A. Cavaillès trouvait que l'incidence reste élevée chez les personnes âgées. Pour un homme âgé de plus de 55 ans et indemne de BPCO, le risque estimé de développer une BPCO au cours des 40 prochaines années est de 24% **(Cavailles, 2013),** pareil dans l'étude de Samareh Fekri en 2018 qui a trouvé pour incluant 1078 patients dont l'âge

moyen était de 70,1 ± 12,2 **(Samareh Fekri et al., 2018)**.

3- Selon le sexe

La BPCO a été longtemps considérée comme une pathologie de l'homme fumeur, en raison de la prévalence élevée du tabagisme masculin par rapport au tabagisme féminin.

Sur la période de 2012 jusqu'à 2018, nous avons remarqué une prédominance du sexe masculin (76%), alors que le sexe féminin ne représente que 24% des hospitalisations (fig.3).

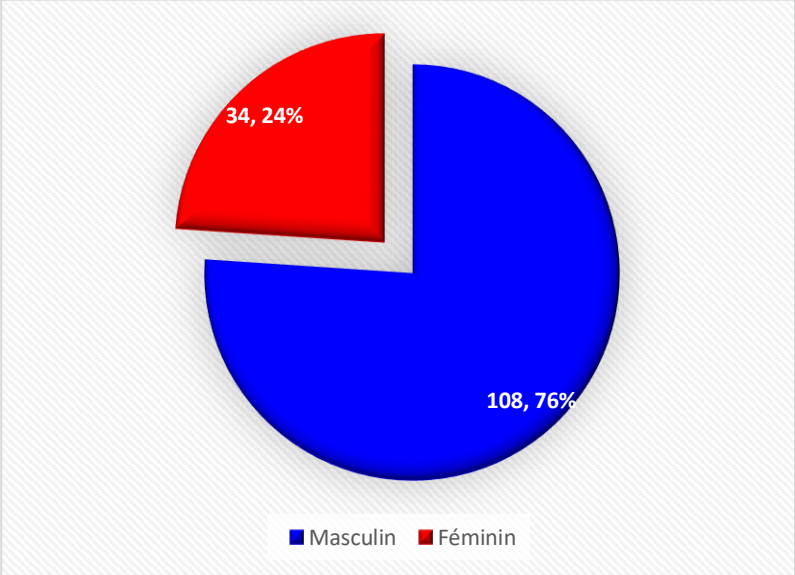


Figure.3. Répartition des patients selon le sexe.

Comme dans la littérature notre étude montre une prédominance nette du sexe masculin qui représente 76%. Cela pourrait s'expliquer par une pratique du tabagisme largement répandue chez le sexe masculin souvent pour des raisons socioculturelles **(Maziak et al. 2013).**Cependant, le tabagisme représente 51% des facteurs mis en cause dans l'apparition de la maladie. Le sexe féminin n'est pas concerné par le tabac mais exposée aux combustibles issus de la biomasse ou fumée de bois générée par le four conventionnel (el kanoun), très peu en vigueur de nos jours. Ces fours produisent beaucoup plus de pollution domestique que les fours et poêles à biomasse plus modernes qui les ont remplacés au cours des dernières décennies.

Par contre dans les pays à haut niveau de développement économique, les différences socioculturelles favoriseraient la propagation de l'épidémie de tabagisme féminin **(Weinreic et al. 2015).** Néanmoins, dans notre pays comme dans la plupart des pays arabes, le tabagisme féminin reste un sujet tabou du fait de l'omniprésence des pressions sociales et culturelles, laissant transparaitre un pic de ice berg insignifiant devant sa portion immergée plus importante révélatrice d'un tabagisme féminin illicite souvent sous déclaré **(Herbec 2017).**

Selon une étude de cohorte rétrospective observationnelle concernant 2962 patients hospitalisés et externes atteints de BPCO, 73% étaient de sexe masculin **(Crisafulli et al.**

2008). Cependant, une étude iranienne du même type menée sur 1078 patients au niveau du centre de référence en médecine interne de l'hôpital Kerman Afzalipour, situé dans le sud-est de l'Iran vient confirmer cette prédominance masculine. Toutefois, on remarque une différence de genre très minime sachant que sur 1078 cas avérés 628 (58,3%) étaient des hommes et 450 (41,7%) étaient des femmes **(Samareh Fekri et al.).** Ceci pourrait s'expliquer par la légalisation culturelle de la prise de narguilé chez les femmes iranienne de tout âge ce qui est aussi le cas du moyen orient **(Assem et al, 2016)**.

Cette prédominance masculine dans notre pays a été aussi constatée dans l'étude Breath réalisée en Afrique du nord, au moyen Orient et au Pakistan, où plusieurs types d'études épidémiologiques sur la BPCO ont été réalisées. Parmi les 12 pays ayant participé à l'étude, l'Algérie a été marquée par sa prédominance masculine (96.2%) suivie par ordre décroissant de la Tunisie (94,3%), du Maroc (93.5%), des Emirates unies (92,6%), de l'Égypte (86.6%), de l'Arabie Saoudite (85,6%), de la Jordanie (83.6%), du Pakistan (83.3%,), de la Syrie (71,1%), de la Turquie (55.5%) et enfin du Liban (49.5%) **(Uzaslan et al. 2012)**.

4- Selon la sévérité de la maladie

À partir de 142 dossiers consultés et analysés, la spirométrie est retrouvée chez 103 patients soit 73%. Selon la sévérité de l'obstruction, les malades ont été répartis selon la classification GOLD 2009 (fig.4).

- Stade 1 : légère, représente 8% des patients, avec un VEMS supérieur ou égal à 80% de la valeur théorique ;
- Stade 2 : modérée, 17% des hospitalisations y sont retrouvées, dont le VEMS est compris en 50 et 80% de la valeur théorique ;
- Stade 3 : sévère, représente 24% de la totalité des malades hospitalisés, avec un VEMS compris entre 30 et 50% de la valeur théorique ;
- Stade 4 : très sévère, a été retrouvé chez 51% des patients, leur VEMS est inférieur à 50% de la valeur théorique.

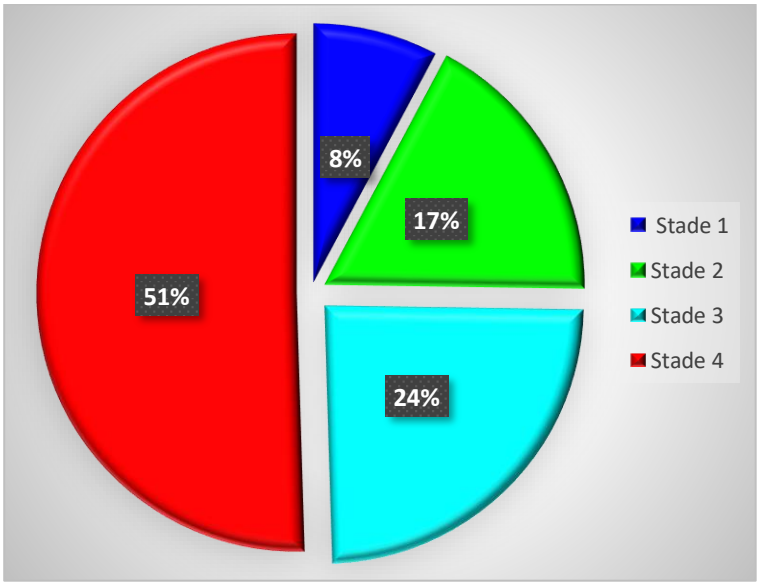


Figure. 4. Répartition des patients selon les stades de la BPCO.

Le stade de la maladie est étroitement lié à l'évolution clinique de la BPCO. Un nombre très important de patients inclus dans notre étude avaient des stades avancés de la maladie. On parle alors d'un stade sévère (24%) à très sévère (51%) selon les directives GOLD (fig.4). Ces résultats concordent avec ceux d'**Echave- sustaeta et al**. (2014) rapportant un pourcentage de 76% des stades sévère à très sévères. Ceci pourrait s'expliquer selon le même auteur par l'échantillon assez avancé dans l'âge, signant la présence indéniable de comorbidités à savoir le syndrome métabolique souvent à l'origine de cette pathologie **(Echave- sustaeta et al. 2014)**.

L'étude de **Crisafulli et al. (2008)** rapporte un pourcentge de 90% incluant cependant des patients à BPCO modérée et sévère d'une tranche d'âge supérieur à 70 ans. Néanmoins, 51% montraient des comorbidités associées signant la sévérité de la maladie. Tous Ceci s'explique par le fait que l'enquête a été menée sur des malades BPCO référés pour la rééducation pulmonaire et aussi probablement en raison du nombre relativement faible de patients et des critères d'inclusion/exclusion de la rééducation pulmonaire.

7. Répartition des patients selon l'âge et la sévérité de la maladie

Les résultats illustrés dans la figure ci- dessous (fig.5). Relatifs à la sévérité de la maladie étaient marqués par une évolution proportionnelle à l'âge. Alors que le stade 1 représentait une moyenne d'âge de 61.5 ans les stades 2, 3 et 4 quant à eux se distinguèrent par une moyenne de 67ans, 73 ans et 88.6 ans respectivement.

Le quatrième stade de la sévérité correspondrait à un nombre très important de patients atteints de BPCO (51%) avec une moyenne d'âge de 88.6 ans, ce qui concorde avec l'étude faite par **Crisafulli et al. (2008)** liant indeniablement la severité à l'âge.

On a effectué le test de khi deux afin de rechercher l'influence du facteur « âge » sur le stade de la maladie. À cet effet, deux hypothèses ont été émises :

H0 : Les deux caractères sont indépendants ;

H1 : Les deux caractères ne sont pas indépendants.

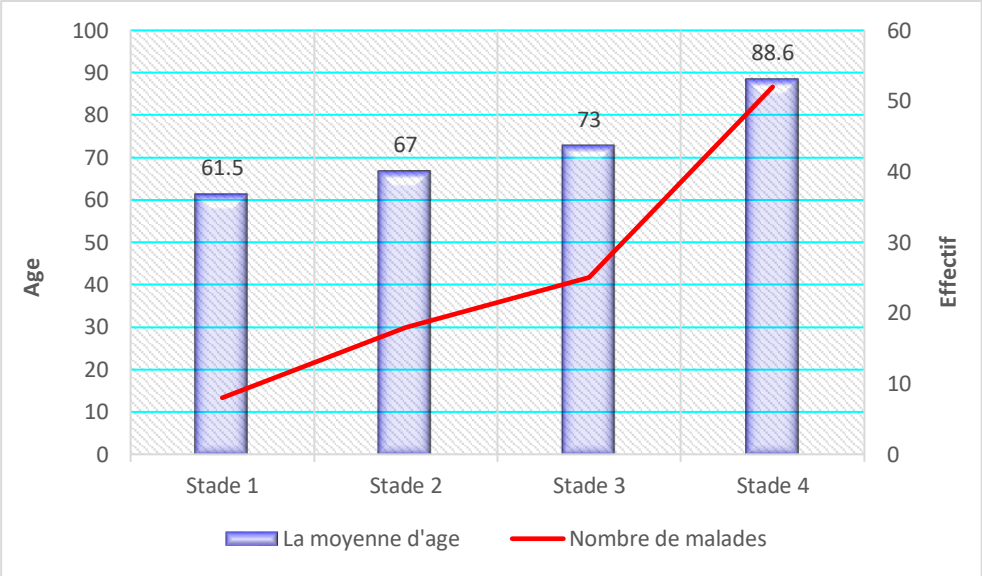


Figure. 5. L'influence de l'âge sur la sévérité de la maladie.

Dans plusieurs études l'âge est considéré comme un facteur de risque **(Orvoen-Frija et al. 2010)**, cependant nous avons mis en évidence la relation entre la sévérité de la maladie et l'âge des patients par le test du khi-deux : les patients les plus âgés ont les stades les plus avancés. Plus de la moitié de la population étudiée est à un stade très sévère de la maladie. Ce qui rejoint la littérature associant la sévérité aux comorbidités sous-jacente souvent omniprésentes chez les plus âgés **(Echave- sustaeta et al. 2014)**.

5- Selon les saisons

Nous avons divisé l'année en deux saisons en fonction des températures, la saison froide regroupe les mois de novembre à mars, et la saison chaude comprend les mois de juin à septembre.

Nous avons remarqué que le nombre de patients hospitalisés durant la saison froide est toujours plus élevé que celui de la saison chaude. Le froid serait donc un facteur mis en cause dans les exacerbations de la maladie (fig.6).

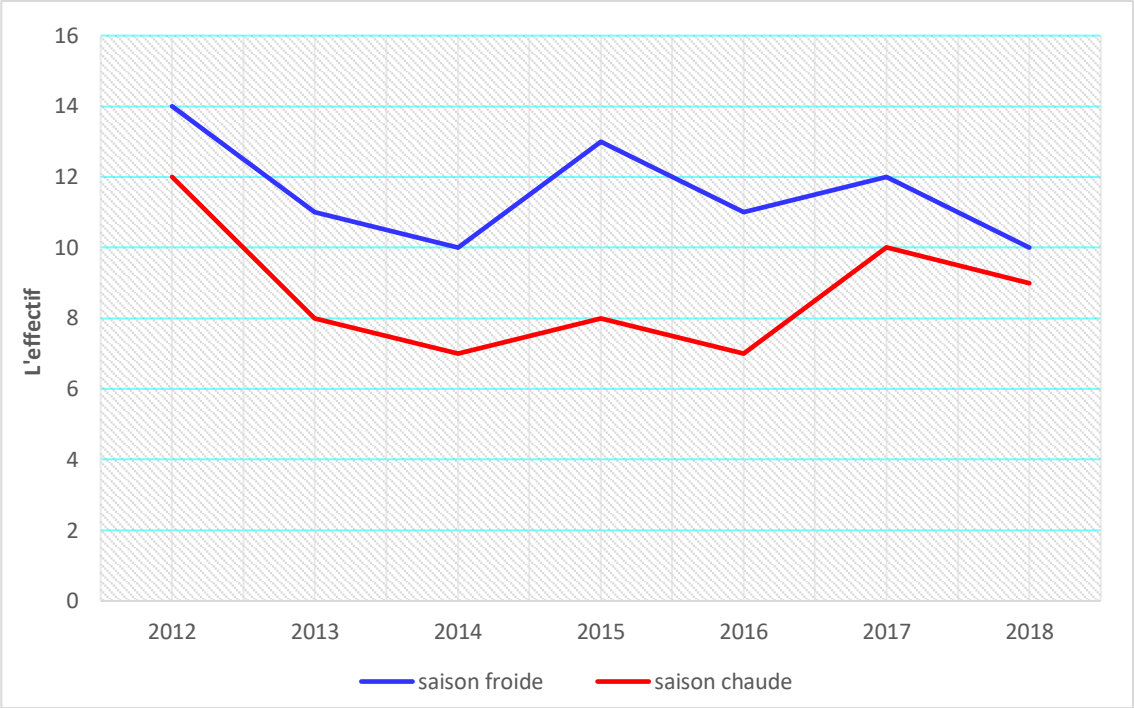


Figure. 6. Variation de l'effectif des hospitalisations selon les saisons froides et chaudes.

Le nombre de patients hospitalisés durant la saison froide était significativement plus élevé pendant les mois d'hiver que pendant le reste de l'année et variait d'année en année en fonction des conditions climatiques changeantes. 57% des patients BPCO ont été hospitalisés durant la période hivernale. L'année de 2012 est celle où le plus grand nombre de patients BPCO était enregistré (fig.6). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que cette année était marquée par un hiver anormalement froid. Des travails similaires à travers le monde viennent confirmer nos observations ainsi Monteiro et ses collaborateurs associent les longues vagues de froid (au-delà de 7 jours) à l'augmentation du taux d'amissions de cas de BPCO dans les hôpitaux (47%) et ces 15 jours durant. Ce qui montre un effet du froid sur les patients atteints **(Monteiro et al. 2013)**. Nos résultats concordent avec les travaux de Monteiro et al. En 2013, qui ont mis en avant un nombre élevé d'hospitalisations durant les périodes froides (de novembre à mars), mais aussi avec l'enquête de Jenkins et al. (2012), selon laquelle, la majorité des hospitalisations se faisait en hiver **(Jenkins et al. 2012)**.

II. Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

Les patients BPCO ont été hospitalisés pour plusieurs motifs. La dyspnée étant parmi les motifs les plus enregistrés concernant 69 patients suivis pour une toux généralement productive et verdâtre (fig.7).

Il est à noter que les motifs d'hospitalisation comptent en plus des cas d'exacerbation d'une BPCO, des cardiopathies, des crises d'asthme, des pneumopathies, des cancers pulmonaires et beaucoup d'autres pathologies illustrées dans la figure ci-dessous (fig.7).

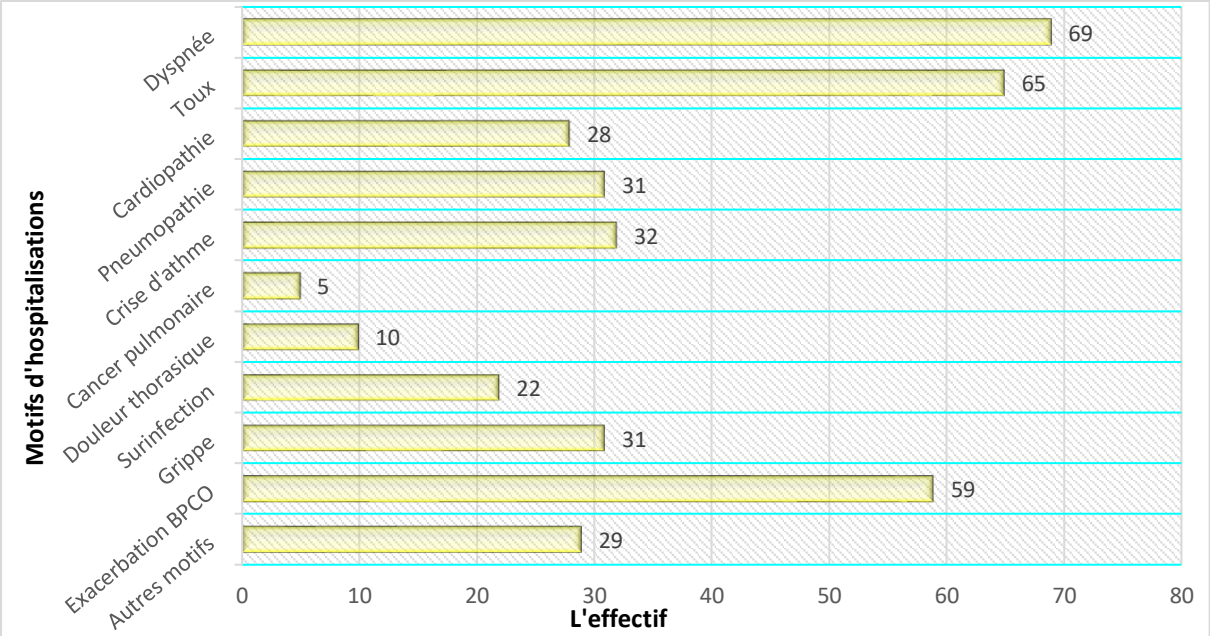


Figure. 7. Répartition de l'Effectif des hospitalisations selon leur motif.

La BPCO bénéficie de progrès incontestables dans sa prise en charge thérapeutique individuelle. Mais pour que ces progrès puissent réellement bénéficier aux malades, encore faut-il que la BPCO soit détectée. Des symptômes volontiers banalisés ou sous-estimés par les personnes atteintes (essoufflement, difficulté à monter des escaliers, à se déplacer vite etc…) conduisent un grand nombre de malades à ne consulter réellement un médecin que lorsque la maladie est déjà avancée, on ne voit un spécialiste que lorsqu'un traitement instauré par un généraliste ne réussit pas après plusieurs années de suivi. Le motif d'hospitalisation est différent d'une personne à l'autre, mais le plus fréquent reste la dyspnée associée généralement avec de la toux et les exacerbations de la BPCO (**Terzano et al. 2010)**.

Répartition des patients selon les facteurs de risque

Le tabagisme est connu pour être le principal facteur de risque (41%), mais il est loin d'en être le seul (fig.8).

Un nombre minime de patients consommateurs d'alcool a été enregistré (2%). Parmi les 142 dossiers analysés, 17 ne portaient aucune mention de facteurs de risque (fig.8).

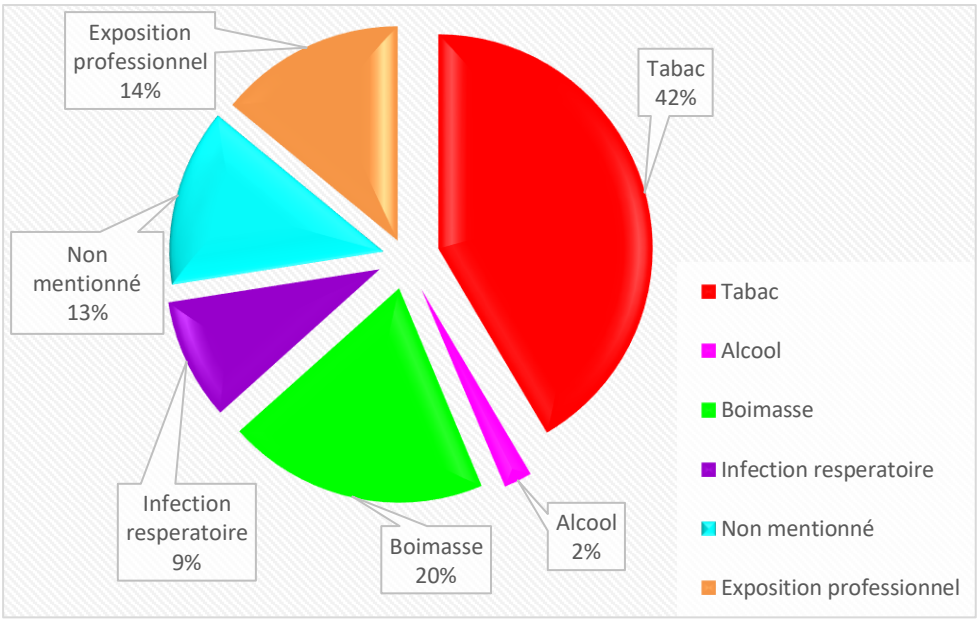


Figure 8. Pourcentage des facteurs de risques mis en cause dans l'apparition de la maladie.

La fumée de biomasse représente 13% des facteurs de risques, concernant beaucoup plus les femmes que les hommes. Cependant, sur un total de 28 patients, 25 étaient des femmes soit un pourcentage de 89% (fig.9).

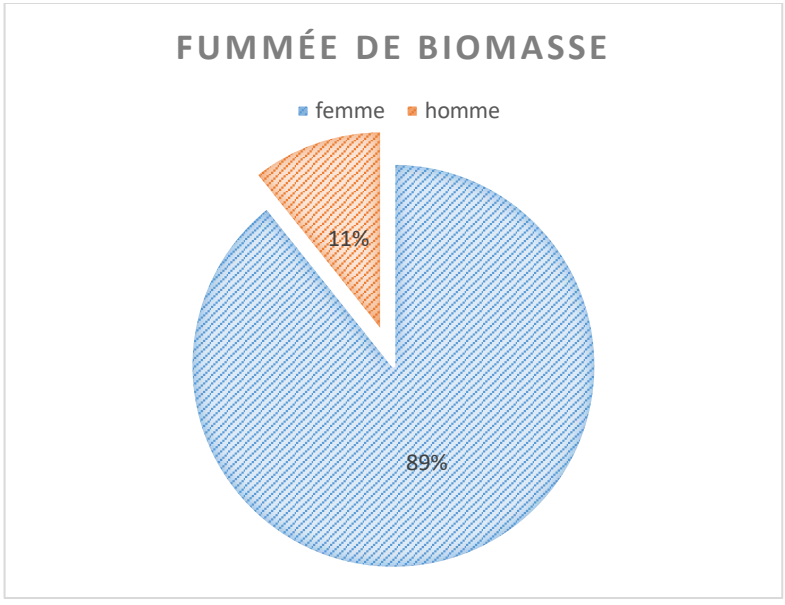


Figure.9. Répartition du facteur de risque d'exposition à la fumée de biomasse selon le genre

En concordance avec la littérature Les résultats de notre étude confirment que la genèse de la BPCO met en cause plusieurs facteurs de risques **(Agustí et al. 2003)(Mannino and Buist 2007)(Asian 2017).**

Dans notre étude le tabac reste le facteur de risque majeur dans l'etiopathogenie de la

maladie et présente une prévalence de 41% de la population étudiée. Ce qui rejoint les observations de Karadogan (2018) qui relève une prévalence de 46% de fumeurs actif sur 100 patients diagnostiqués. Bien que le tabagisme représente la pierre angulaire dans l'etiopathogenie de la maladie d'autres auteurs comme Salvi et Barnes estiment que 25 à 45% des patients atteints de BPCO n'ont jamais fumé **(Salvi and Barnes 2009).** Ce qui suggère qu'hormis le tabagisme il existerait d'autres facteurs de risque associés en particulier l'exposition professionnelle.

En 2003, les résultats d'une revue épidémiologique systématique des facteurs professionnels associés à la BPCO par « l'American Thoracic Society » ont montré qu'environ 15% des cas de BPCO pouvaient être attribuables à une exposition sur le lieu de travail **(Practice, 2003).** Ce qui s'accorde avec nos résultats dont la prévalence due à l'exposition professionnelle serait de 14%. En effet, certaines études retrouvent une relation étroite entre l'exposition à la fumée de biomasse et la BPCO, en particulier chez les femmes dont les domiciles mal ventilés seraient un grand facteur de risque aggravé par une exposition permanente et à long terme **(Chapman et al. 2005).** Une étude cas-témoins Turc d'**Ekici et al. (2005)** portant sur 596 femmes non fumeuses selon laquelle la prévalence de la BPCO due à la fumée de biomasse serait de 23% **(Ekici et al. 2005)**vient confirmer nos résultats (89%)**.**

- Nombre de paquets par jour

Il est important de mentionner que notre échantillon comptait 59 patients fumeurs parmi lesquels 17 consommaient plus d'un paquet de cigarettes par jour alors que le reste soit 41 ce sont résolu au sevrage après avoir été diagnostiqués de BPCO.

La figure ci-dessous (fig.10), vient illustrer la prise quotidienne de cigarettes chez notre échantillon de fumeurs

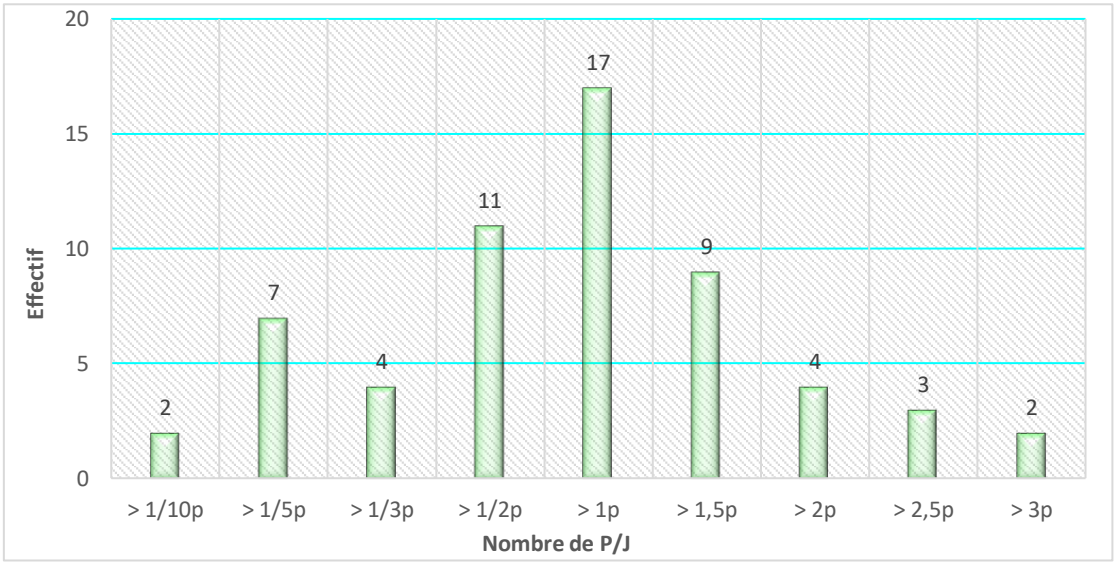


Figure.10. Illustration de la consommation quotidienne de cigarettes par effectif de patients

Le tabac est reconnu comme élément clé dans le déclanchement de la cascade inflammatoire génératrice d'une BPCO. Dans notre population d'étude, nous avons relevé 49% de fumeurs et 41% d'anciens fumeurs sevrés après avoir été diagnostiqués de la maladie. Le taux de malades sevrés est considérable, le sevrage était souvent le résultat d'une motivation personnelle ou par intimidation médicale. Il est constaté en consultation chez ces malades symptomatiques un retentissement sur leur qualité de vie. L'arrêt du tabagisme survient parallèlement à la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la BPCO.

L'étude que nous avons effectuée sur 7 ans a mis en évidence 142 patients atteints de BPCO, hospitalisés et admis au sein du service de pneumo-phtisiologie à une moyenne de 20 patients par an. Parmi lesquels 49% sont des fumeurs ce qui est très représentatif. bien que les années 2000 considère la cigarette comme un fléau des temps modernes, les quatre décennies qui précédèrent ce millénaire était d'un avis contraire, prônant la cigarette comme un allié bien faisant. De plus, Les dangers du tabac n'ont commencé à être médiatisés qu'en 1976 en France, et à être plus sérieusement pris en compte qu'à partir de 1991. La BPCO étant une maladie qui se déclare tardivement, une prise de conscience « tardive » pourrait donc être l'explication de ces chiffres élevés.

Cette exacerbation coïncidant avec la décennie noire pourrait expliquer l'apparition des premiers signes pathologiques au début des années 2000. D'après l'étude faite en 2009 par Khelafi et ses collaborateurs, la consommation nationale du tabac a en effet augmenté de 8 % par an de 1962 à 1988 avec un taux de fumeurs de 62% **(Khelafi et al. 2011).**

III. Répartition des patients selon les pathologies associées.

Sur les 142 dossiers analysés on 101 (76%) mentionnaient des comorbidités ayant un possible rapport avec l'apparition de la maladie (fig.11).

Le diabète est l'antécédent commun le plus remarquable, suivi par l'hypertension artérielle (n=40) et les pathologies cardiaques (n=37) (fig.11).

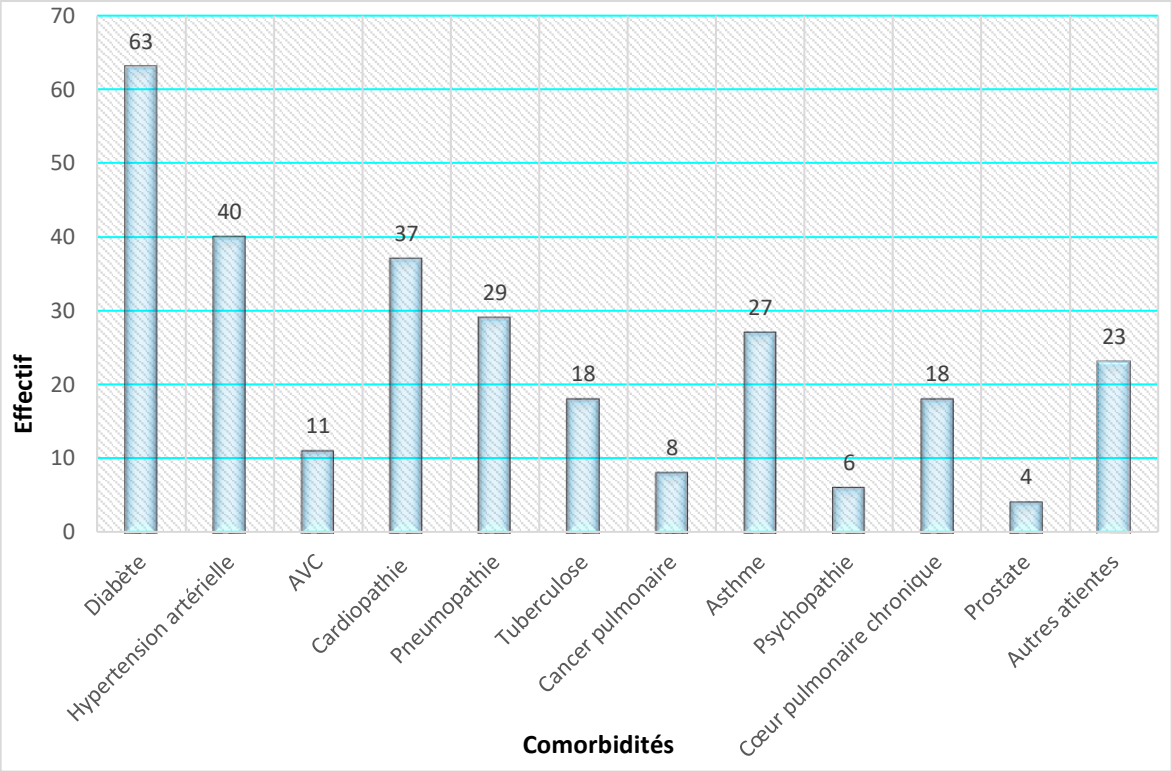


Figure.11. Repartions des BPCO selon les comorbidités.

Les comorbidités sont définies comme d'autres conditions médicales chroniques qui accompagnent un processus pathologique, et sont particulièrement répandues chez les personnes âgées. Les comorbidités chroniques complexes peuvent affecter de manière significative la gravité clinique de la BPCO.

La BPCO est une cause majeure de morbidité et de mortalité chroniques dans le monde, Van Manen et ses collaborateurs (2001) ont rapporté que plus de 50% des 1145 patients atteints de BPCO avait 1 à 2 comorbidités, 15.8% en avaient 3 à 4 alors que, 6.8% en avaient 5 ou plus. Aussi, une Meta analyse rétrospective menée par **Mario Cazzola (2010)** comptant 46% de fumeurs actifs, vient confirmer l'association indéniable de la BPCO à plusieurs comorbidités.

Tout au long de notre enquête, nos résultats ont prouvé que 77% de la population étudiée avaient au moins deux antécédents médicaux réunis. Le diabète étant parmi les comorbidités les plus répandues avec une fréquence de 58% (fig.11). L'étude de **Bolton et al. (2007)** a mis en avant le lien entre la résistance à l'insuline et la présence d'une inflammation de bas grade à l'origine d'une BPCO. Cependant, l'hypertension pulmonaire (37%), les pathologies cardiaques (34%) et pneumopathies (27%) étaient les plus fréquemment rencontrées. Selon l'étude de *Risafulli et al*, 51% des patients associaient une comorbidité à leur BPCO. Toutefois, selon **Crisafulli et al. (2008),** les maladies métaboliques (diabète) et cardiaques (insuffisance cardiaque chronique) étaient les combinaisons comorbides les plus fréquemment signalées (61% et 24%, respectivement). Ce qui est en accord avec nos résultats.

La présence d'un syndrome métabolique était associée à des niveaux plus élevés de marqueurs de l'inflammation systémique, CRP et IL-6. En effet, un grand nombre de preuves suggèrent désormais la présence d'une réponse inflammatoire systémique de bas grade dans la BPCO **(Agustí et al. 2003)**.

L'hypertension pulmonaire est une complication fréquente de la BPCO et est associée à une aggravation des symptômes cliniques rendant le pronostic plus sévère. Dans notre étuds l'hypertension correspondrait à un taux de 37% de la population étudiée ce qui s'accorde avec l'étude de **Curkendall et al. (2006)** ainsi que celle de **D.M. Mannino et al. (2008)** qui ont rapporté une fréquence variant entre 40 et 60%. Les patients ayant des antécédents de BPCO ont un risque plus élevé de souffrir d'une maladie cardiaque. Ce n'était pas une découverte inattendue car il est connu que les patients présentant une altération de la fonction pulmonaire présentent un risque élevé de maladie cardiovasculaire, ce qui rejoint l'étude de **Cazzola et al(2010).**

Les pneumopathies d'origine infectieuse sont souvent associées à la BPCO avec une prévalence de 20%. Selon l'étude de Jafarinejad (2017), 1368 cas de BPCO (36,7%) étaient porteurs d'une infection virale**(Jafarinejad et al. 2017).** De plus, Almansa et al. (2012) ont démontré que les patients atteints de BPCO associée à une infection virale, avaient des niveaux de cytokines inflammatoires plus élevés que les patients indemnes. Notre étude a montré que 19% des patients BPCO était asthmatiques, ce qui rejoint les résultats d'une étude rétrospective a menée sur la cohorte de BPCO du CHU d'Amiens en France entre mai 2017 et mai 2018, dont 134 patients BPCO, 43 (43,3 %) présentaient un syndrome de chevauchement asthme-BPCO **(Drucbertt al. 2018)**.

Dans la population féminine de BPCO, La comorbidité la plus fréquemment rapportée est l'hypertension artérielle suivie du diabète représentant des taux de 70% et 48% respectivement et ce au sein de l'échantillon présentant ce type de comorbidités (fig.12). Les autres comorbidités sont toujours moins importantes chez les femmes que chez les hommes, ce qui pourrait être dû à la prédominance du gente masculin au sein de la présente étude.

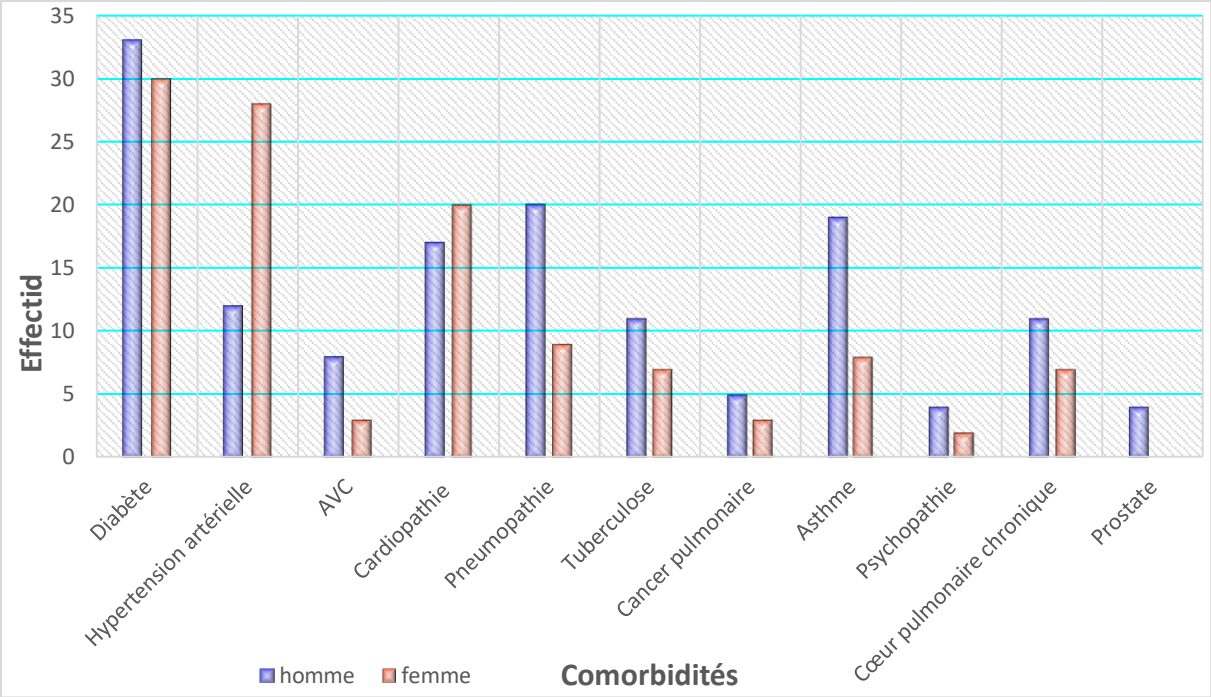


Figure.12. Différence de genre dans l'association de comorbidités au COPD

Nos résultats sur les comorbidités confirment ceux retrouvés dans la littérature. Notamment, l'étude TAHINA, relative à l'analyse des données de la morbidité en population générale dans 12 wilaya d'Algérie et qui révéla que les affections chroniques les plus prévalences sont l'hypertension artérielle, le diabète et les affections respiratoires chroniques (asthme, bronchite chronique) **(Tahina, 2007).**

3. Glycémie et BPCO

Tenant compte que Le diabète est l'une des principaux comorbidités associés aux BPCO dans le cadre de notre étude, la mesure de la glycémie nous a permis de mettre en exergue une possible corrélation entre le bilan glucidique et cette pathologie.

Pour ce faire, ont été recensés 8 patients avec un taux bas de glycémie dans un intervalle de [0.5 – 0.8g] et 55 avec un taux plus élevé [1.2 – 4.2g] (fig.13).

Il est à signaler que 25 patients avaient une glycémie normale alors que et 41 n'en n'avaient aucune mention dans leurs dossiers.

Toutefois toute glycémie supérieure à 1,10g/l est considérée comme élevée

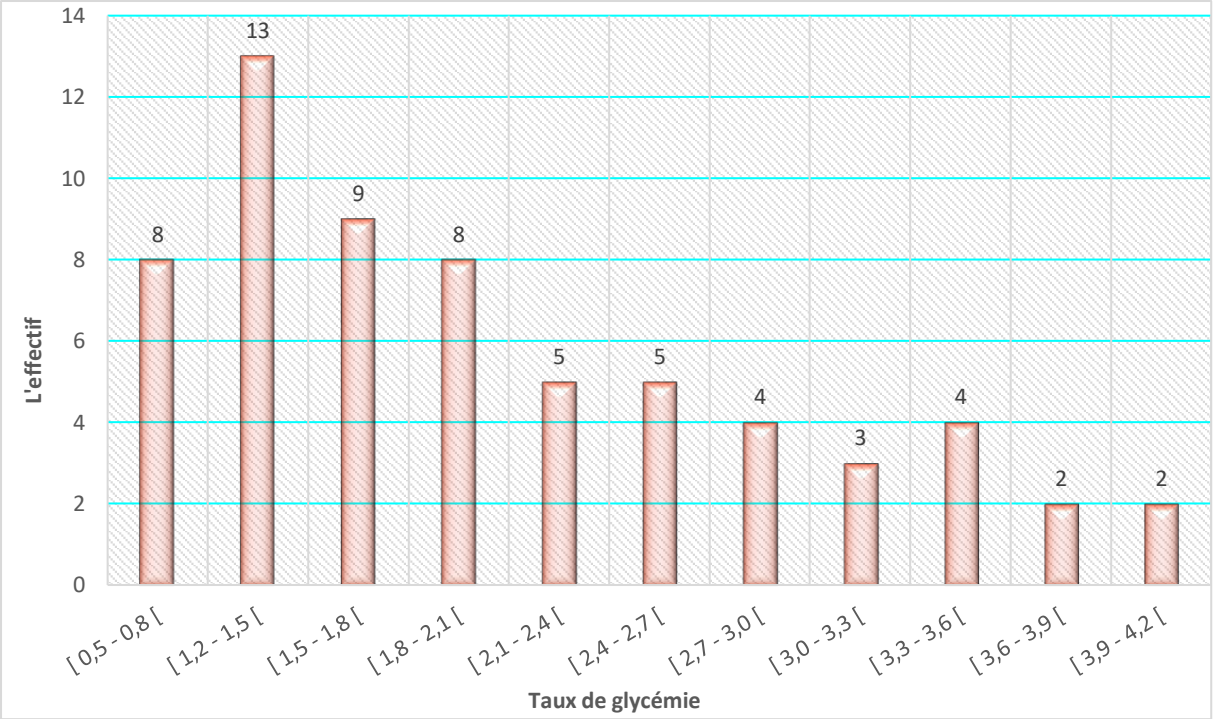


Figure.13. Variation de la glycémie en fonction des patients diagnostiqués de BPCO.

Les complications métaboliques sont des comorbidités courantes de la BPCO, à savoir le diabète de type 2 et le syndrome métabolique **(Cavailles 2013)**. Parmi les 142 dossiers analysés, le taux de glycémie n'était mentionné que dans 93 dossiers, parmi lesquels 63 avaient une glycémie à jeun basse dans un intervalle de *[0.5 – 0.8g]* pour 8 patients alors que la majorité dans un intervalle de *[1.2 – 4.2g]* étaient en hyperglycémie (fig.13).Néanmoins, selon les recommandations de l'OMS, pour confirmer le diagnostic d'un diabète de type 2, la glycémie à jeun doit être supérieure à 1.26g/l lors de deux prises de sang à quelques semaines d'intervalle **(Drouin et al. 1999)**. Une hyperglycémie modérée (≤1.26) est cependant révélatrice d'une résistance à l'insuline chez les patient avec un diabète non confirmé et correspondrait à un état pré-diabétique régit par un syndrome métabolique **(Bolton et al. 2007)**. Il est important de comprendre si la BPCO vient en premier suivi du diabète ou vice versa, ou si les maladies se développent simultanément sur un substrat pathologique commun ; ces informations seront vitales pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques, qui pourraient contrôler ou ralentir les progrès de la BPCO et du diabète. Les progrès réalisés par la recherche stipulent que l'inflammation de bas grade serait responsable d'un syndrome métabolique étroitement liée à la genèse d'une BPCO, considérée alors comme maladie métabolique **(Murali M et al. 2012)(Rogliani et al. 2014).**

Selon la littérature, La prévalence du diabète chez les patients BPCO varie selon les études. Alors que chez **Crisafulli et al (2008)** la prévalence dans une population de patients BPCO d'un centre de rééducation était de 10,3%, **Mannino et al (2008)** quant à eux rapportent une prévalence de 12,6 à 14,5% dans un échantillon de 20296 tous stades confondus. D'autres auteurs rapportent une prévalence de 12,2% avec un risque accru chez

les fumeurs actifs **(Feary et al. 2010)**. Aussi, selon la base de données de recherche sur la santé affiliée au Collège italien des médecins généralistes, des informations sur plus de 900000 patients révélèrent une prévalence de 18,7% **(Cazzola et al. 2010)**.

Comme conclusion il serait de mise de distinguer entre les comorbidités souvent préexistantes et Co-existantes ainsi que celles représentants des complications d'une BPCO. Le syndrome métabolique est ses composantes est souvent précurseur de la maladie alors que les complications cardiaques dues à l'augmentation de la résistance du lit vasculaire pulmonaires seraient à l'origine d'une cardiomyopathie. S'ajoute à cela les conséquences d'une fragilité pulmonaire acquise due à l'hypoxie ainsi qu'à la baisse de performance respiratoire rendant cet organe sujet aux infections d'où le risque accru de pneumopathies infectieuses. Le chapitre suivant viendra de tailler cette interaction.

IV. Répartition des patients selon les complications de la maladie.

Selon nos investigations il semblerait que la complication la plus commune serait l'insuffisance respiratoire (n=82) parmi les 105 malades présentant des complications liées à la BPCO (fig.14).

Ces manifestations englobent majoritairement une dyspnée (n=72) suivie à un degré moindre par de la toux généralement productive (n=54). La fibrose pulmonaire (n=31), cyanose (n=18) ainsi que l'hypertension pulmonaire (n=62) sont considérées comme des conséquences des manifestations respiratoires (fig.14).

Il est à noter que certains patients ont plusieurs complications à la fois.

Cependant, des complications de nature cardiaque à savoir les décompensations cardiaques (n=47) l'hypertension pulmonaire (n=62) et cyanose (n=18) comptent parmi les complications associées les plus fréquentes.

Toutefois, les cas de décès restent faibles (n=17) (fig.14).

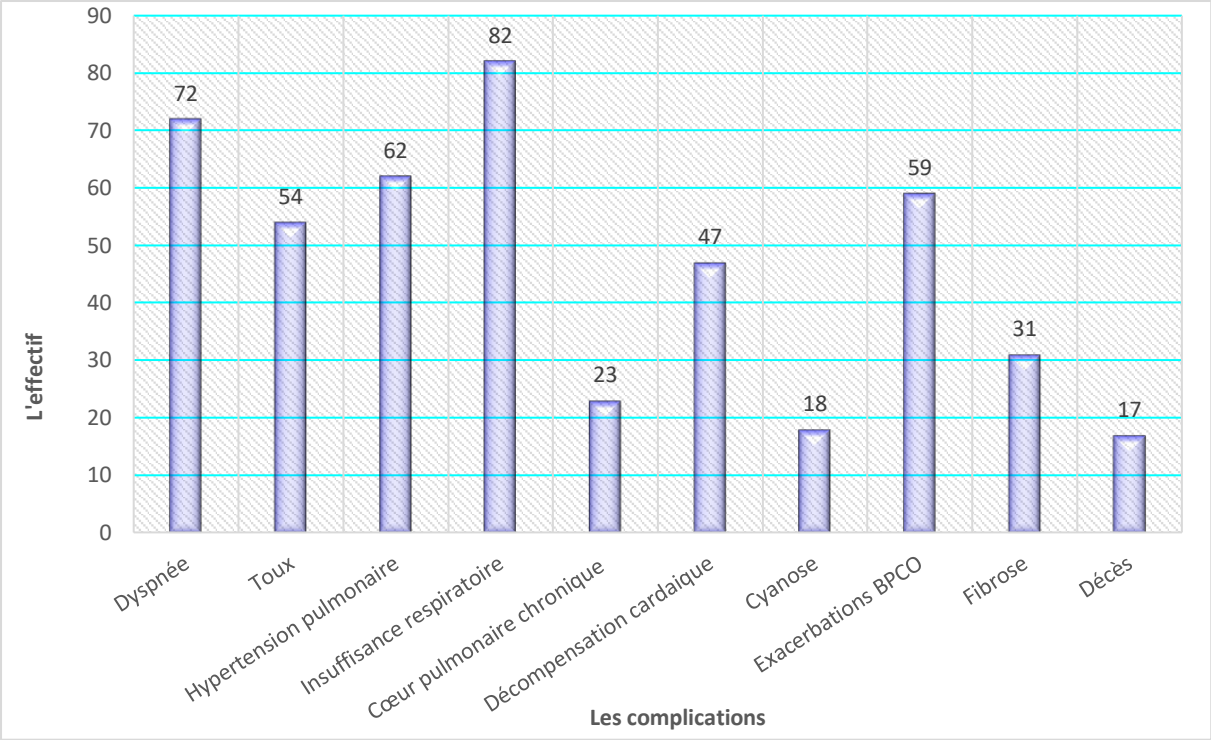


Figure 14. Illustration des complications liées à la BPCO.

Selon la haute autorité de santé, les exacerbations sont déclenchées en premier lieu par les infections virales ou bactériennes, mais également par la pollution intérieure ou extérieure. Dans notre étude 42% de cas d'exacerbation ont été signalé, les études de **Westerik et al. (2017)** et de **Jeong et al. (2016)** ont mis en avant l'effet des comorbidités chroniques sur la fréquence et les risques élevés d'exacerbations de BPCO.

La dyspnée représente le symptôme cardinal le plus invalidant de la BPCO, le degré de dyspnée fournit des informations sur la perception de la maladie du patient, elle est souvent associée à une toux productive **(Marciniuk et al. 2011).** Dans notre échantillon d'étude, les taux de dyspnée et de toux enregistrés étaient de 51 et 38% respectivement ce qui rejoint la littérature (fig.14).

Comparativement aux personnes non atteintes de BPCO, les patients atteints de BPCO présentaient un risque accru d'événements cardiovasculaires (13,6%) avec un impact plus élevé de BPCO chez les personnes âgées **(Cazzola et al. 2010).**

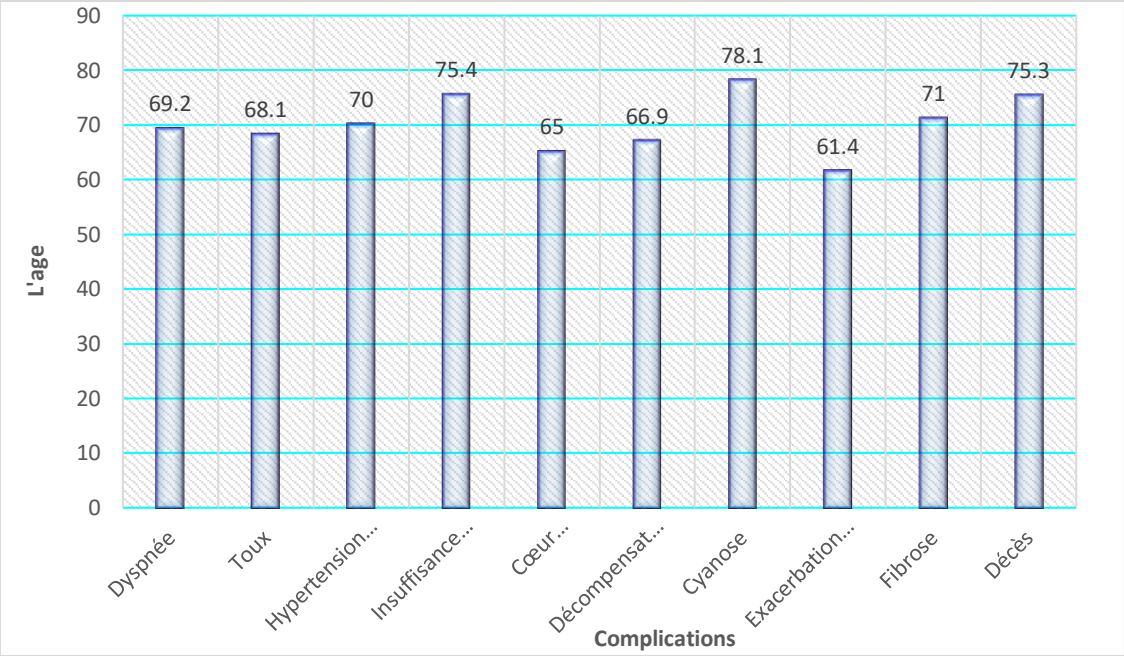


Figure 15. Impact de l'âge des patients sur les complications de la BPCO.

Lors de notre étude, sur les sept dernières années, dix-sept (17) décès ont été enregistrés suites à une BPCO, ce qui représente 12% de la totalité des 142 malades (fig.14).

Ces résultats ne concordent pas avec ceux décrits dans l'enquête menée par **Terzano et ses collaborateurs (2010)** qui a mis en avant un taux de mortalité supérieur de 19,8% ainsi que celle de **Chua et al. (2005)** dont le taux de mortalité était de 24.5%. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que beaucoup de malades en phase critique affluent vers d'autres organismes hospitaliers externes mieux nantis en matériel de réanimation et de prise en charge des cas sévères.

Selon nos résultats l'incidence des comorbidités augmenterait proportionnellement à l'âge (fig.15), ce qui est en accord avec la littérature selon laquelle Les raisons à l'origine de ces décès sont principalement l'âge, et les comorbidités associées **(Terzano et al. 2010)(AiPing et al. 2005)**.

Conclusion & Perspectives

Conclusion et Perspectives

La BPCO est une pathologie fréquente, présentant de lourdes conséquences physiques et sociales. Bien que cette maladie représente la quadrirème cause de mortalité dans le monde, elle reste peu connue par le grand public, d'autant plus qu'il existe un manque flagrant de données épidémiologiques portant sur la BPCO, particulièrement dans les pays en voie de développement.

L'étude rétrospective que nous avons effectuée nous a permis de faire une toute première évaluation de la BPCO à l'échelle de la wilaya de Médéa, de déterminer les facteurs de risque déclenchant de cette maladie, et d'évaluer la qualité de vie des patients souffrants de cette pathologie dans la région.

Ainsi, après avoir analysé nos résultats, nous avons pu avancer les conclusions suivantes :

- les patients atteints de BPCO et hospitalisés au niveau du service de pneumo-phtisiologie, étaient de prédominance masculine ;

- le principal facteur de risque retrouvé dans cette étude était le tabagisme, alors qu'une proportion élevée de fumeurs sevrés a été identifiée ;

- la fumée de biomasse représente une étiologie importante dans notre panel ;

- la majorité des patients hospitalisés avaient un stade avancé de la maladie (Stades III et IV) ;

- la saison froide est la période durant laquelle nous avons relevé le plus d'hospitalisations ;

- de nombreuses complications et comorbidités font suite à la BPCO ;

Par ailleurs, en étudiant les dossiers médicaux des malades, nous avons remarqué que cette maladie était quelque peu négligée, et les dossiers peu renseignés. Dans la dernière décennie nous avons pu observer une amélioration de la prise en charge des patients, et de la qualité des dossiers. Aussi, cette maladie bénéficierait actuellement d'un intérêt certain au sein du personnel hospitalier. Néanmoins, l'absence remarquée des patients serait dû à leur ignorance manifeste de l'ampleur de la maladie.

Une prise en charge plus précoce de la BPCO, serait le gage d'une amélioration de la qualité de vie et de la survie des patients. Pour cela, une compagne de prévention pourrait-être organisée, et se focaliserait sur :

- l'information de la population quant au danger de cette maladie ;

- l'arrêt du tabac, et les conseils pour le sevrage tabagique ;

- la réduction de la pollution dans le milieu du travail ;

- l'encouragement des malades à venir régulièrement aux consultations ;

- la sensibilisation des malades et leur implication dans la prise en charge de leur pathologie ;

- la réalisation d'un interrogatoire professionnel complet et rigoureux chez tous les patients atteints de BPCO ;

- le diagnostic plus précoce de la maladie par les médecins, en privilégiant l'accès au test de spirométrie pour les malades dyspnéiques et ceux atteints de bronchite chronique, en plus de la mesure des gaz du sang chez les patients admis aux urgences ;

- l'installation d'un système informatique, avec des dossiers électroniques afin d'éviter la perte des données.

Afin d'avoir une meilleure connaissance de la BPCO en Algérie, il serait important d'effectuer d'autres études épidémiologiques dans d'autres Wilayas. Cela permettrait de mieux connaitre la proportion de la population touchée par cette pathologie, et d'identifier les facteurs de risques. Il serait intéressant aussi d'étudier d'un point de vue expérimental cette maladie :

- effectuer des analyses microbiologiques pour déterminer les microorganismes mis en cause lors des exacerbations de cette maladie;

- étudier les cellules impliquées dans la réponse immunitaire et infectieuse ;

- rechercher le taux de la population ayant un déficit en AAT ;

- tester l'effet anti-inflammatoire d'extraits naturels sur des cellules de l'épithélium bronchique.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

A

Abraham, Edward. 2003. “Neutrophils and Acute Lung Injury.” 31(4): 1–5.

Agustí, A. G.N. et al. 2003. “Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *European Respiratory Journal* 21(2): 347–60.

Ai-Ping, Chua, Kang Hoe Lee, and Tow Keang Lim. 2005. “In-Hospital and 5-Year Mortality of Patients Treated in the ICU for Acute Exacerbation of COPD: A Retrospective Study.”

Ansari. 2008. “Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease among Smokers and Non Smokers a Clinical Study.” *Bangladesh Journal of Medical Science* 34(1): 1–17.

Asian, South East. 2017. “Biomass Smoke COPD : A Phenotype or a Different Disease ?”

Assem F. El Essawy, Radwa A. Elhefny, Randa I. Ahmed, Samar A. Fouad. 2016. “Detection of Chronic Obstructive Pulmonary Disease among Shisha Smokers in the Fayoum Governorate.” *Egyptian Journal of Bronchology* Vol. 12(No. 1): 33–40.

Aubier, M. et al. 2010. “COPD and Inflammation: Statement from a French Expert Group: Inflammation and Remodelling Mechanisms.” *Revue des Maladies Respiratoires* 27(10).

B

Barnes, Peter J. 2016. “Inflammatory Mechanisms in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 138(1): 16–27.

Beckett, Emma L. et al. 2013. “A New Short-Term Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Identifies a Role for Mast Cell Tryptase in Pathogenesis.” *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 131(3): 752-762.e7.

Berg, Kyra, and Joanne L. Wright. 2016. “The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Progress in the 20th and 21st Centuries.” *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 140(12): 1423–28.

Bolton, C. E. et al. 2007. “Insulin Resistance and Inflammation - A Further Systemic Complication of COPD.” *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 4(2).

Bracke, Ken R., and Guy G. Brusselle. 2015. 2–2 Mucosal Immunology: Fourth Edition *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Fourth Edi. Elsevier.

Brass, D M et al. 2019. “Subchronic Endotoxin Inhalation Causes Persistent Airway Disease.”

Brass, David M et al. 2008. “Chronic LPS Inhalation Causes Emphysema-Like Changes in Mouse Lung That Are Associated with Apoptosis.”

Brusselle, G. G. et al. 2006. “Murine Models of COPD.” *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*.

C

Cavailles, Arnaud. 2013. “Comorbidities of COPD.” *European Respiratory Review*.

Cazzola, Mario et al. 2010. “Prevalence of Comorbidities in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.”

Chapman, Robert S., Xingzhou He, Aaron E. Blair, and Qing Lan. 2005. “Improvement in Household Stoves and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Xuanwei, China: Retrospective Cohort Study.” *British Medical Journal*.

Christenson. 2015. “Asthma-COPD Overlap: Clinical Relevance of Genomic Signatures of Type 2 Inflammation in COPD Stephanie.” : 1–74.

Chung, K. F., and I. M. Adcock. 2008. “Multifaceted Mechanisms in COPD: Inflammation, Immunity, and Tissue Repair and Destruction.” *European Respiratory Journal*.

Crisafulli, E. et al. 2008. “Role of Comorbidities in a Cohort of Patients with COPD Undergoing Pulmonary Rehabilitation.” *Thorax* 63(6): 487–92.

D

Doz, Emilie et al. 2020. “Cigarette Smoke-Induced Pulmonary Inflammation Is TLR4/MyD88 and IL-1R1/MyD88 Signaling Dependent.”

Drope. 2018. Word Lung *The Tobacco Atlas. Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies*. www.tobaccoatlas.org.

Drouin, P. et al. 1999. “Diagnostic et Classification Du Diabete Sucre Les Nouveaux Criteres.” *Diabetes and Metabolism* 25(1): 72–83. Di Petta, Antonio. 2010. “Pathogenesis of Pulmonary Emphysema – Cellular and Molecular Events.”

E

Edvardas, Bagdonas. 2015. “Novel Aspects of Pathogenesis and Regeneration Mechanisms in COPD.” : 995–1013.

Ekici, Aydanur et al. 2005. “Obstructive Airway Diseases in Women Exposed to Biomass Smoke.” *Environmental Research* 99(1): 93–98.

Escamilla, R, M Murris, S Pontier, and A Didier. 2008. “BRONCHOPNEUMOPATHIES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES (BPCO).” 227: 53–76.

F

Feary, Johanna R. et al. 2010. “Prevalence of Major Comorbidities in Subjects with COPD and Incidence of Myocardial Infarction and Stroke: A Comprehensive Analysis Using Data from Primary Care.” *Thorax* 65(11): 956–62.

G

G.Initiative. 2020. “Global Strategy for Asthma Management and Prevention.” 36(6): 685–704.

Gans, Melissa D., and Tatyana Gavrilova. 2019. "Understanding the Immunology of Asthma: Pathophysiology, Biomarkers, and Treatments for Asthma Endotypes." *Paediatric Respiratory Reviews*.

Gao, W E I et al. 2015. "Bronchial Epithelial Cells : The Key Effector Cells in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease ?" : 722–29.

Ghorani, Vahideh, Mohammad Hossein Boskabady, Mohammad Reza Khazdair, and Majid Kianmeher. 2017. "Experimental Animal Models for COPD: A Methodological Review." *Tobacco Induced Diseases* 15(1): 1–13.

Grommes, Jochen, and Oliver Soehnlein. 2011. "Contribution of Neutrophils to Acute Lung Injury." 17(April): 293–307.

Guennec, L., V. Pestre, and L. Mouthon. 2012. "La Bronchopneumopathie Chronique Obstructive: Une Maladie Auto-Immune?" *Revue des Maladies Respiratoires*.

H

He, Xue et al. 2018. "Prmt6 Mediates Inflammation Via the Activation of Nf-Kb/P65 Pathway on Cigarette Smoke Extract-Induced Murine Emphysema Model."

Herbec, Aleksandra. 2017. "Evaluating Smartphone-Based Stop Smoking Interventions – Opportunities and Challenges." *Tobacco Prevention & Cessation*.

Hui, Zhi et al. 2015. "Comparison between Cigarette Smoke-Induced Emphysema and Cigarette Smoke Extract-Induced Emphysema." *Tobacco Induced Diseases* 13(1): 1–8.

I

Id, H A L. 2015. "Mécanismes Contrôlant La Réponse IL-17 Au Cours de La BPCO et Des Atteintes Intestinales Associées à l ' Exposition à La Fumée de Cigarette.

J

Jafarinejad, Habib et al. 2017. "Worldwide Prevalence of Viral Infection in AECOPD Patients: A Meta-Analysis." *Microbial Pathogenesis* 113(August): 190–96.

Jenkins, C. R. et al. 2012. "Seasonality and Determinants of Moderate and Severe COPD Exacerbations in the TORCH Study." *European Respiratory Journal* 39(1): 38–45.

K

Kalfopoulos, Michael, Kaitlyn Wetmore, and Mai K Elmallah. 2017. "Pathophysiology of Alpha-1 Antitrypsin Lung Disease." 1639: 9–19.

Karimi, Khalil et al. 2006. "Toll-like Receptor-4 Mediates Cigarette Smoke-Induced Cytokine Production by Human Macrophages." 11: 1–11.

KC, Rajendra et al. 2018. "The Role of Environmental Exposure to Non-Cigarette Smoke in Lung Disease." *Clinical and Translational Medicine* 7(1).

Kennedy, Paul A, and Laurie E Kilpatrick. 2013. "Neutrophil Infl Ammation in COPD." : 59–79.

Khelafi, R., A. Aissanou, S. Tarsift, and F. Skander. 2011. “Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Algiers.” *Revue des Maladies Respiratoires*.

L

Lambrecht, Bart N., and Guy G. Brusselle. 2009. “Dendritic Cells in Asthma and COPD.” *Asthma and COPD*: 121–32.

Linden, Dermot et al. 2019. “Respiratory Viral Infection : A Potential ‘ Missing Link ’ in the Pathogenesis of COPD.”

Linzer, Jeffrey F. 2007. “Review of Asthma: Pathophysiology and Current Treatment Options.” *Clinical Pediatric Emergency Medicine* 8(2): 87–95.

Liu, Jinping et al. 2017. “Advanced Role of Neutrophils in Common Respiratory Diseases.” *Journal of Immunology Research* 2017.

Lu, Junjuan. 2017. “Characteristics and Potential Role of M2 Macrophages in COPD.”

M

MacNee, William. 2005. “Pulmonary and Systemic Oxidant/Antioxidant Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *Proceedings of the American Thoracic Society*.

Mal, Herv, and Michel Fournier. 1999. “Emphysème Pulmonaire : Évolution Des Concepts.”

Mannino, David M., and A. Sonia Buist. 2007. “Global Burden of COPD: Risk Factors, Prevalence, and Future Trends.” *Lancet* 370(9589): 765–73.

Marciniuk, Darcy D. et al. 2011. “Managing Dyspnea in Patients with Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline.” *Canadian Respiratory Journal* 18(2): 69–78.

Maziak, Wasim et al. 2013. “Tobacco in the Arab World: Old and New Epidemics amidst Policy Paralysis.” *Health Policy and Planning* 29(6): 784–94.

Miravitlles, Marc et al. 2012. “Difficulties in Differential Diagnosis of COPD and Asthma in Primary Care.” *British Journal of General Practice* 62(595): 68–75.

Monteiro, Ana, Vânia Carvalho, Joaquim Góis, and Carlos Sousa. 2013. “Use of ‘Cold Spell’ Indices to Quantify Excess Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Morbidity during Winter (November to March 2000-2007): Case Study in Porto.” *International Journal of Biometeorology* 57(6): 857–70.

Murali Mohan, B. V., Tiyas Sen, and R. Ranganatha. 2012. “Systemic Manifestations of COPD.” *Journal of Association of Physicians of India* 60(SUPPL FEB2012): 44–47.

N

Nurwidya, Fariz, Triya Damayanti, and Faisal Yunus. 2016. “The Role of Innate and Adaptive Immune Cells in the Immunopathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 79(1): 5–13.

O

Orvoen-Frija, E. et al. 2010. “La Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) Du Sujet Âgé En Huit Questions/Réponses.” *Revue des Maladies Respiratoires* 27(8)

P

Paulissen, Genevieve et al. 2009. “Role of ADAM and ADAMTS Metalloproteinases in Airway Diseases.” *Respiratory Research* 10: 1–12.

Perez, T et al. 2020. “BPCO et Inflammation : Mise Au Point d ’ Un Groupe d ’ Experts . Les Phénotypes En Lien Avec l ’ Inflammation COPD and Inflammation : Statement from a French Expert Group.” (2011): 192–215.

Practice, Clinical. 2003. “American Thoracic Society Statement: Occupational Contribution to the Burden of Airway Disease.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 167(5): 787–97.

R

Rahman, Irfan, Hongwei Yao, and Willem de Boer. 2008. “Targeting Lung Inflammation: Novel Therapies for the Treatment of COPD.” *Current Respiratory Medicine Reviews*

Reddel, Helen K. 2014. “A s t h m a a n d Ch Ro n i c O b s t r u c t i v e Pu l m o n a r y D i s e a s e Similarities and Differences Asthma COPD Inflammation Remodeling Overlap Phenotype.” *Clinics in Chest Medicine* 35(1): 143–56.

Rogliani, Paola et al. 2014. “Diabetes Mellitus among Outpatients with COPD Attending a University Hospital.” *Acta Diabetologica* 51(6): 933–40.

S

Salvi, Sundeep S., and Peter J. Barnes. 2009. “Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Non-Smokers.” *The Lancet* 374(9691): 733–43.

Sarir, Hadi et al. 2008. “Cells , Mediators and Toll-like Receptors in COPD.” 585: 346–53.

Shen, Liang Liang et al. 2014. “Inhalation of Glycopyrronium Inhibits Cigarette Smoke-Induced Acute Lung Inflammation in a Murine Model of COPD.” *International Immunopharmacology* 18(2)

T

TAHINA. 2007. “Enquête Nationale Santé.” *Projet TAHINA* (21): 20.

Takezawa, Kumiko, Takao Ogawa, Shino Shimizu, and Takeshi Shimizu. 2016. “Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor AG1478 Inhibits Mucus Hypersecretion in Airway Epithelium.” *American Journal of Rhinology and Allergy* 30(1): e1–6.

Terzano, Claudio et al. 2010. “Comorbidity, Hospitalization, and Mortality in COPD: Results from a Longitudinal Study.” *Lung* 188(4): 321–29.

Thorne, Peter S, Richard D Cohn, Deepak Mav, and Darryl C Zeldin. 2009. "Predictors of Endotoxin Levels in U.S. Housing." 117(5): 763–71.

Tomita, Katsuyuki et al. 2002. "Increased P21CIP1/WAF1 and B Cell Lymphoma Leukemia-XL Expression and Reduced Apoptosis in Alveolar Macrophages from Smokers." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166(5): 724–31.

Tuder, Rubin M, and Irina Petrache. 2012. "Review Series Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease." 122(8): 2749–55.

U

Uzaslan, Esra et al. 2012. "The Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Middle East and North Africa: Results of the BREATHE Study." *Respiratory Medicine*

W

Weinreic, Ulla Møller et al. 2015. "The Effect of Comorbidities on COPD Assessment: A Pilot Study." *International Journal of COPD* 10: 429–38.

Wright, Joanne L., and Andrew Churg. 2008. "Animal Models of COPD: Barriers, Successes, and Challenges." *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 21(5): 696–98.

Y

Yeligar, Samantha M et al. 2016. "Alcohol and Lung Injury and Immunity Samantha." *Alcohol*.

Yoshida, Toshinori, and Rubin M Tuder. 2020. "Pathobiology of Cigarette Smoke-Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease." : 1047–82.

Annexes

Annexes

Annexe 01 : Liste des variables recherchées.

Variable 1 : L'année d'admission du patient

Variable 2 : L'âgé du patient

Variable 3 : Le sexe du patient

Variable 4 : La sévérité de la maladie chez le patient

Variable 5 : L'âge et la sévérité de la maladie chez le patient

Variable 6 : La saison d'admission du patient

Variable 7 : Les motifs d'hospitalisation du patient

Variable 8 : Les facteurs de risque

Variable 9 : Consommation du tabac

Variable 10 : Les comorbidités

Variable 11 : Taux de glycémie chez les patients BPCO

Variable 12 : Les complications de la maladie

Annexe 02 : Questionnaire.

Questionnaire porte sur l'étude de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO).

Pour chaque question, cochez la case qui convient le mieux à votre situation. Veillez à répondre aussi honnêtement que possible.

Age : |_||_||_| ans
Sexe : Féminin |_| Masculin |_|
Taille : |_|, |_||_| m
Poids : |_||_||_| kg
Stade de la maladie : légère|_| modéré|_| Sévère|_| très sévère|_|

1° Depuis combien de temps a-t-on décelé chez vous cette maladie ?

- Récemment (moins d'une année) |_|
- Entre 1 année et 5 ans |_|
- Il y a plus de 5 ans |_|

2° Avez-vous déjà mesuré votre Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) ?

- Oui |_|
- Non |_|

3° Si oui, quels sont les chiffres les plus bas que vous avez atteint ?

- |_||_||_|%

4° Cette maladie vous handicape-t-elle dans votre vie de tous les jours ?

- Oui |_|
- Non |_|

5° Avez-vous déjà fumé du tabac ?

- Oui |_|
- Non |_|

6° Si oui, environ combien de cigarettes fumez-vous par jour ?

- |_| |_| |_| cigarettes

7° Durant combien de temps avez-vous fumé ?

- Occasionnellement |_|
- Régulièrement entre 0 et 5 ans |_|
- Régulièrement entre 5 et 10 ans |_|
- Régulièrement au-delà de 10 ans |_|

8° Continuez-vous de fumer ?

- Oui |_|
- Non |_|

9° Si non, avez-vous ressenti un effet positif sur votre santé depuis que vous avez arrêté ?

- Oui |_|
- Non |_|

10° Avez-vous été soumis à un tabagisme passif ?

- Oui |_|
- Non |_|

11° Consommez-vous de l'alcool ?

- Oui|_|
- Non|_|

12° Si oui, à quelle fréquence ?

- Occasionnellement|_|
- Au moins une fois par mois|_|
- Tous les jours (ou presque) |_|

13° Avez-vous auparavant contracté une maladie pneumologique ?

- Oui |_|
- Non |_|
- Je ne sais pas|_|

14° Êtes-vous atteint d'autres maladies chroniques ?

- Oui |_|
- Non |_|

15° Etre-vous diabétique ? Si oui, depuis quand ?

- Oui |_|
- Non |_|

……

16° Dans quelle zone vivez-vous ?

- Ville|_|
- Montagne|_|
- Bord de mer|_|
- Zone sèche|_|

17° Ressentez-vous un changement sur le plan respiratoire lorsque vous changez de zone ?

- Oui |_|
- Non |_|

18° Si oui, quel genre de changements ?

…….

19° Quel métier exercez-vous ? Et quels métiers avez-vous exercé auparavant ?

…….

20° Avez-vous souvent été en contact avec des fumées (bois, ou autres) ou des gaztoxiques ?

- Oui |_|
- Non |_|

21° Dans votre famille, quelqu'un est-il atteint par cette maladie (BPCO) ?

- Oui |_|
- Non |_|

22° Quel est votre groupe sanguin ? Et votre Rhésus ?

- A|_| B|_| AB|_|
- O|_|

23° Pratiquez-vous une activité physique ? Si oui, laquelle ou lesquelles ?

- Oui |_|
- Non |_|

…….

24° Ressentez-vous des difficultés à respirer durant l'effort (marche, course... etc.) ?

- Oui |_|
- Non |_|

25° Si oui, votre essoufflement semble être comment ?

- Normal |_|

- Supérieur à la normale mais non-handicapant |_|
- Maximal, le moindre effort vous provoque une gêne respiratoire |_|

26°Votre maladie perturbe-t-elle votre cycle de sommeil (insomnies) ?

- Oui |_|
- Non |_|

27° Avez-vous une exacerbation de la maladie ?

- Oui |_|
- Non |_|

28°Si oui, est ce qu'elle nécessite une prise en charge hospitalier ?

- Oui |_|
- Non |_|

Merci de nous aider.