REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE 1'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTÉ DES SCIENCES



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En sciences de la nature et de la vie

Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

Par :

ALILI MAROUA

BELAIFA ASMAA

Thème :

L'ACTIVATION ANTI-INFLAMMATOIRE D'UN COMPOSE LIBERE DANS LE SYSTEME PULMONAIRE DE SOURIS

Soutenue publiquement le : 25/06/2025

Devant le jury composé de :

Dr. BENHAFRI Nadir	MAA	Président
Dr. DOUAOUI Sanaa	MCB	Examinatrice
Dr. GASMI Sara Nawel	MCA	Promotrice
Mme TABOUZI Hayat	Doctorante	Co-promotrice

Année universitaire**: 2024/2025**

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier ALLAH le clément de nous avoir donné la force, la chance et la patience pour terminer ce modeste travail.

Nous exprimons toute notre gratitude à Dr. GASMI Sara Nawel pour son encadrement, Sa confiance, ses efforts et sa patience lors de la correction de manuscrit, sa disponibilité, ses conseils et ses critiques constructives. Sa gentilles, son amabilité lui ont valus le respect et la sympathie de tous les étudiants.

Nos remerciements sont adressés aux membres de jury qui ont bien voulu accepter de juger ce modeste travail.

Nous exprimons toutes nos reconnaissances et nos profondes gratitudes au médecin d'anatomie et cytologie pathologique monsieur HENICH ABD KADER pour son aide précieuse dans la réalisation des résultats de ce travail, merci de nous donner votre temps.

Merci à tous les professeurs de département de biologie pour leur soutien tout au long de notre parcours universitaire.

Dédicaces

Nous dédions ce travail :

À nos parents, avec tous nos sentiments de respect, d'amour, de gratitude et de reconnaissance, pour tous les sacrifices consentis afin de nous élever dignement et de nous assurer une éducation dans les meilleures conditions. Puisse Dieu les préserver, leur accorder santé, longue vie et bonheur.

Nous tenons également à dédier cet humble travail à nos frères et sœurs, à toute notre famille, ainsi qu'à tous ceux que nous aimons, pour leur confiance, leurs conseils, leur amour, leur soutien inconditionnel et leurs encouragements.

À tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail : à l'équipe du laboratoire de recherche de l'Université Yahia Fares, à tous ceux qui nous ont transmis leur savoir, pour leur aide précieuse, notamment aux doctorantes TABOUZI Hayat et DHIMI Rahma. Et à tous ceux, connus ou inconnus, qui prendront un jour le temps de feuilleter ce travail.

Maroua et Asmaa

Résumé

Résume

Les maladies respiratoires inflammatoires chroniques, telles que la BPCO et l'asthme représentent un problème majeur de santé publique en raison de leur prévalence croissante. Bien que plusieurs traitements anti-inflammatoires soient actuellement disponibles, leur utilisation prolongée est souvent associée à des effets secondaires indésirables, limitant ainsi leur efficacité clinique à long terme. Dans ce contexte, il devient essentiel d'identifier et d'évaluer de nouvelles approches thérapeutiques capables de moduler efficacement l'inflammation pulmonaire tout en minimisant les effets secondaires.

Nous avons injectées l'extrait de tabac (CSE) par injection intrapéritonéale à une dose 0.3ml une fois chaque 11 jours pendant 02 mois. Le traitement par Célécoxib a été administré par injection intranasal pendant 15 jours consécutifs chez des souris mâles et femelles BALB/c.

L'objectif de cette étude est d'identifier les effets de la fumée de cigarette (CSE) sur les poumons de la souris et d'évaluer le potentiel thérapeutique du Célécoxib face aux altérations pulmonaires induites.

Nous avons enregistré une réduction dans le poids corporel. L'étude histologique démontre que le CSE provoque des altérations histopathologiques chez les BALB/c mâles et femelles avec une inflammation péribronchique et périvasculaire associée à une hyperplasie musculaire et une destruction tissulaire. Le traitement par le Célécoxib, particulièrement à la dose de 10 mg/kg, a permis une amélioration histologique significative avec réduction des infiltrats inflammatoires et restauration partielle de l'architecture pulmonaire.

Mots clés : Célécoxib, BALB/c, CSE, Inflammation pulmonaire, Histologie.

المقدمة:

تمثل الأمراض التنفسية الالتهابية المزمنة، مثل مرض الانسداد الرئوي المزمن (BPCO) والربو، مشكلة صحية عامة كبرى بسبب تزايد انتشارها. ورغم توفر عدة علاجات مضادة للالتهاب حاليًا، إلا أن استخدامها الطويل غالبًا ما يرتبط بآثار جانبية غير مرغوب فيها، مما يحدّ من فعاليتها السريرية على المدى الطويل. وفي هذا السياق، يصبح من الضروري تحديد وتقييم مقاربات علاجية جديدة قادرة على تعديل الالتهاب الرئوي بشكل فعّال مع تقليل الآثار الجانبية.

لقد قمنا بحقن مستخلص دخان السجائر (CSE) عن طريق الحقن داخل الصفاق بجرعة 0.3 ملغ مرة كل 11 يومًا لمدة شهرين. أما العلاج بالسيلوكسيب فقد أُعطي عن طريق الأنف لمدة 15 يومًا متتالية عند فئران BALB/cمن الذكور والإناث.

يهدف هذا البحث إلى تحديد تأثيرات دخان السجائر على رئة الفأر، وتقييم الفعالية العلاجية المحتملة للسيلوكسيب تجاه التغيرات المرضية الناتجة.

سجلنا انخفاضًا في الوزن الجسماني. وقد أظهرت الدراسة النسيجية أن الـ CSEيتسبب في تغيّرات نسيجية مرضية عند فئران BALB/c من الجنسين، مع وجود التهاب حول القصبات وحول الأوعية الدموية، مصحوب بفرط تنسج عضلي وتخريب نسيجي. أما علاج السيلوكسيب، خصوصًا بجرعة 10 ملغ/كغ، فقد سمح بتحسن نسيجي ملحوظ مع تقليل ارتشاح الخلايا الالتهابية واستعادة جزئية لبنية الرئة.

الكلمات المفتاحية: سيلوكسيب، BALB/c، CSE، الالتهاب الرئوي، علم النسج

Abstract

Chronic inflammatory respiratory diseases, such as COPD and asthma, represent a major public health issue due to their increasing prevalence. Although several anti-inflammatory treatments are currently available, their prolonged use is often associated with undesirable side effects, which limits their long-term clinical effectiveness. In this context, it becomes essential to identify and evaluate new therapeutic approaches capable of effectively modulating pulmonary inflammation while minimizing side effects.

We administered cigarette smoke extract (CSE) by intraperitoneal injection at a dose of 0.3 mg once every 11 days for a duration of two months. Célécoxib treatment was delivered intranasally for 15 consecutive days in both male and female BALB/c mice.

The aim of this study is to identify the effects of cigarette smoke (CSE) on mouse lungs and to evaluate the therapeutic potential of Célécoxib against the induced pulmonary alterations.

We recorded a reduction in body weight. Histological analysis demonstrated that CSE causes histopathological changes in both male and female BALB/c mice, with peribronchial and perivascular inflammation, muscular hyperplasia, and tissue destruction. Treatment with Célécoxib, particularly at a dose of 10 mg/kg, led to significant histological improvement with reduced inflammatory infiltrates and partial restoration of lung architecture.

Keywords: Célécoxib, BALB/c, CSE, Pulmonary Inflammation, Histology.

Liste des figures

Figure 1 : Prévalence de l'asthme sévère dans le monde.

Figure 2 : Remodelage bronchique d'asthme.

Figure 3 : Physiopathologie d'asthme.

Figure 4 : Signes et symptômes d'asthme.

Figure 5 : Spirométrie.

Figure 6 : Prévalence de la BPCO.

Figure 7 : Cellules TH17 et inflammation des voies respiratoires.

Figure 8 : Mécanismes de la réponse immunitaire adaptative dans la BPCO.

Figure 9 : Cellules inflammatoires et immunitaires impliquées dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Figure 10 : Le chimiotactisme neutrophilique en réponse à une agression tabagique.

Figure 11 : Symptômes de BPCO**.**

Figure 12 : Mode d'action de Célécoxib.

Figure 13 : Photo représente un lot des souris dans une cage conventionnelle.

Figure 14 : Photo représente une souris qui été sacrifiait

Figure 15 : Injection intranasal

Figure 16 : **A :** Photo représente la fixation des organes. **B :** Préparation des organes dans les casettes.

Figure 17 : Les bains de coloration

Figure 18 : L'évolution pondérale au cours de l'expérimentation

Figure 19 : Vue au microscope optique d'un parenchyme pulmonaire chez les femelles colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X10).

Figure 20 : Vue au microscope optique d'un parenchyme pulmonaire chez les femelles colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X40).

Figure 21 : Vue au microscope optique d'un parenchyme pulmonaire chez les mâles colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X10).

Figure 22 : Vue au microscope optique d'un parenchyme pulmonaire chez les mâles colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X40).

Figure 23 : Vue au microscope optique d'un parenchyme pulmonaire chez les femelles et mâles traitées avec Célécoxib (10mg/kg) colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X40/X10).

Figure 24 : Vue au microscope optique d'un parenchyme pulmonaire chez les femelles et mâles traitées avec Célécoxib (30mg/kg) colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X40).

Figure 25 : Vue au microscope optique d'un parenchyme pulmonaire chez les femelles et mâles traitées avec Célécoxib (30mg/kg) colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X10).

Figure 26 : Vue au microscope optique d'un tissu hépatique chez les mâles colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X40).

Figure 27 : Vue au microscope optique d'un tissu hépatique chez les femelles colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X40).

Figure 28 : Evolution morphométrique

Liste des tableaux

Tableau 1 : Étiologie de l'inflammation.

Tableau 2 : Classification NAEPP de la gravité d'asthme.

Tableau 3 : diagnostique d’asthme

Tableau 4 : Classification des stades de la BPCO.

Tableau 5 : les étapes de la déshydratation.

Tableau 6 : Les étapes depuis le prélèvement jusqu’à l’obtention du bloc.

Tableau 7 : Protocole de coloration

Liste D'abréviation

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

PBS: Phosphate-Buffered Saline

CSE: Cigarette Smoke Extract

MRC : Maladies Respiratoires Chroniques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

COX: Cyclooxygénase

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

ROS : Réactives de l'oxygène

Table des matières

Sommaire

Remerciements

Dédicace

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste abréviation

Sommaire

Introduction générale

Synthèse bibliographique

Remerciements 2

Dédicaces 3

INTRODUCTION GENERALE 15

CHAPITRE I : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE 16

Partie I : Contexte général 17

Définition des maladies respiratoires : 17

I. Inflammation 17

I.1. **Définition d'inflammation pulmonaire :** 17

I.2. **Etiologie d'inflammation** 17

I.3. **Type d'inflammation** 18

I.3.1. Inflammation aigu : 18

I.3.2. Inflammation chronique : 18

I.4. **Mécanisme d'inflammation** 19

I.4.1. Reconnaissance du danger : 19

I.4.2. Activation des voies de signalisation intracellulaire : 19

I.4.3. Sécrétion des médiateurs inflammatoires : 20

I.4.4. Recrutement des cellules immunitaires : 20

I.5. **Type et mécanisme des anti-inflammatoires** 20

I.5.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens : 20

I.5.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) : 20

II. L'asthme 21

II.1. **Définition :** 21
II.2. **Epidémiologie** 21
II.2.1. Dans le monde : 21
II.2.2. Dans l'Algérie : 21
II.3. **Physiopathologie** 22
II.3.1. Remodelage des voies aériennes dans l'asthme : 22
II.3.2. Emphysème dans l'asthme : 22
II.3.3. Les cellules impliquées dans la réponse immunitaire d'asthme : 23
II.4. **Facteurs étiologique d'asthme** 24
II.4.1. Facteur endogène : 24
II.4.2. Facteur exogène : 24
II.5. **Classification** 25
II.6. **Les manifestations cliniques :** 25
II.7. **Diagnostique** 26
III. BPCO 27
III.1. **Définition :** 27
III.2. **Epidémiologie** 27
III.2.1. Dans le monde : 27
III.2.2. En Algérie : 28
III.3. **Physiopathologie des BPCO** 28
III.4. 28
III.4.1. Remodelage de BPCO : 28
III.4.2. Emphysème dans la BPCO : 28
III.4.3. Les cellules impliquées dans la réponse immunitaire de BPCO : 29
III.5. **Facteurs étiologique de la BPCO** 35
III.5.1. Facteurs endogènes : 35
III.5.2. Facteurs exogènes : 35
III.6. **Classification** 36
III.7. **Les manifestations cliniques :** 36
III.8. **Diagnostique** 37
III.8.1. Suspicion clinique : 37
III.8.2. Examen clinique : 37
III.8.3. Critères cliniques prédictifs : 37

III.8.4. Confirmation diagnostique par spirométrie : 38
III.8.5. Autres éléments utiles : 38
Partie II : Célécoxib 38
***I.* Célécoxib** 38
I.1. Définition : 38
I.2. Concepts clés de biodistribution et de pharmacocinétique du Célécoxib : 38
I.2.1. Absorption : Le tractus gastro-intestinal absorbe rapidement le Célécoxib et, dans les trois heures suivant une dose unique, les concentrations plasmatiques atteignent leur maximum. 38
I.2.2. Distribution : Lorsque le Célécoxib est en équilibre, son volume de distribution est d'environ 429 L, ce qui indique une large distribution dans plusieurs tissus. 39
I.2.3. Métabolisme : Le Célécoxib est largement métabolisé par le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) et peut interagir avec d'autres médicaments qui sont des substrats du CYP2C9. 39
I.2.4. Elimination : 57% de la dose orale est éliminée dans les selles et 27% est éliminée dans les urines sous forme de métabolites, avec une demi-vie de 11 heures **(Cohen and Preuss, 2025a).** 39
I.3. La pharmacodynamique : 39
I.4. Toxicité : 40
I.5. Effets indésirables : 40
CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES. 42
I. Matériels et méthodes 43
I.1. Matériels 43
I.1.1. Matériel biologique et conditions expérimentales : 43
I.1.2. Sacrifice et prélèvement d'organes : 44
I.1.3. Réactifs et produits utilisés : 44
I.1.4. Préparation de l'extrait de fumée de cigarette : 44
I.2. Méthodes 45
I.2.1. Répartition des souris : 45
I.2.2. Evolution du poids corporel : 45
I.2.3. Injection intranasale de Célécoxib : 45
I.2.4. Etude histologique 46
I.2.5. L'étude morphométrique: 49
I.2.6. Analyse statistique : 49
Chapitre III : Résultats et discussion 50
I. Résultats : 51
I.1. L'évolution pondérale: 51

I.2. Etude histologique 53
I.2.1. Poumons 53
I.2.2. Foie 59
I.3. L'étude morphométrique 61
I.3.1. Interprétation du graphique MLI (Mean Linear Intercept) : 61
I.3.2. Discussion morphométrique : 62
***II.* Discussion** 63
Conclusion et perspectives 65
I. Conclusion 66
II. Perspectives 66
Références 67

INTRODUCTION GENERALE

La santé humaine dépend du bon fonctionnement de plusieurs systèmes vitaux, parmi lesquels le système respiratoire joue un rôle fondamental. En plus d'assurer les échanges gazeux nécessaires à la vie, il constitue une barrière importante contre divers agents extérieurs, notamment les polluants atmosphériques. Parmi ces derniers, la fumée de cigarette est l'un des facteurs les plus délétères pour la santé pulmonaire, en raison de sa richesse en composés toxiques capables d'induire une inflammation aiguë et chronique. **(Wong et al., 2016)**

L'exposition prolongée à ce polluant est directement impliquée dans la survenue de multiples pathologies respiratoires qui peuvent toucher toutes les structures et organes associés à la respiration, notamment les cavités nasales, le pharynx, le larynx, la trachée les bronches et bronchioles, ainsi que les tissus pulmonaires et les muscles respiratoires de la cage thoracique**("Respiratory disease | Definition, Causes, & Major Types | Britannica," 2025)**, parmi ces dernier la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'emphysème et l'asthme. Ces affections se caractérisent par des altérations structurales du tissu pulmonaire, une infiltration de cellules inflammatoires, ainsi qu'une dégradation progressive des fonctions respiratoires.

Face à la complexité de ces maladies, les modèles expérimentaux animaux représentent un outil précieux pour explorer les mécanismes physiopathologiques sous-jacents et évaluer l'efficacité de nouvelles approches thérapeutiques. Dans ce contexte, l'étude des modifications histologiques du tissu pulmonaire constitue une voie d'investigation essentielle pour comprendre les effets de l'exposition chronique à des agents nocifs, ainsi que l'impact de traitements potentiels.

Parmi les pistes thérapeutiques envisagées, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et en particulier les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2) comme le Célécoxib, suscitent un intérêt croissant en raison de leur capacité à moduler les processus inflammatoires **(Bąk and Krupa, 2023a).**

Ce travail vise à étudier, sur le plan histologique, les effets de l'exposition chronique à la fumée de cigarette sur le tissu pulmonaire chez les souris, ainsi que le rôle potentiel du Célécoxib dans la réduction de l'inflammation induite.

CHAPITRE I : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Partie I : Contexte général

Définition des maladies respiratoires :

Les maladies respiratoires chroniques (MRC) constituent actuellement un problème de santé publique d'importance mondiale. Qu'elles soient de nature transmissible ou non, elles représentent l'une des principales causes de mortalité et de morbidité.

Parmi ces pathologies, l'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) constituent les formes les plus répandues, affectant à eux seuls près de 400 millions de personnes dans le monde, selon les données les plus récentes de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). D'un point de vue physiopathologique, les MRC entraînent une détérioration graduelle et fréquemment définitive de diverses composantes du système respiratoire, telles que les voies aériennes, le tissu pulmonaire et le réseau vasculaire. Cela rend leur traitement plus complexe et amplifie leur influence sur la qualité de vie des patients **(Shukla et al., 2020) .**

I. Inflammation

I.1. Définition d'inflammation pulmonaire :

L'inflammation des poumons est une réaction du corps face à des agressions comme les agents infectieux, les substances toxiques, les polluants, les irritants et les allergènes. Elle entraîne l'activation de diverses cellules inflammatoires, y compris les neutrophiles, les macrophages, les lymphocytes T et B, les mastocytes, les éosinophiles ainsi que les cellules dendritiques. Ces dernières libèrent des cytokines et des médiateurs pour correspondre la réaction immunitaire et restaurer les tissus **(Moldoveanu et al., 2009) .**

I.2. Etiologie d'inflammation

Tableau 1: Étiologie de l'inflammation **(Chen et al., 2017a).**

Facteurs non infectieux	Facteurs infectieux
Physique : brûlure, blessures physiques, corps étrangers, traumatisme, rayonnement l'ionisant. **Chimique :** glucose, acides gras, toxines, alcool, irritants chimiques (y compris le fluorure, le nickel et d'autres oligo-éléments). **Biologique :** cellules endommagées **Psychologique :** excitation.	Virus, bactéries.

I.3. Type d'inflammation

I.3.1. Inflammation aigu :

En cas d'inflammation pulmonaire aiguë, les systèmes immunitaires inné et adaptatif sont stimulés. L'épithélium des voies respiratoires joue un rôle crucial en tant que première ligne de défense, en sécrétant des enzymes telles que les défensines, les mucines et les lysozymes.

Il libère également des espèces réactives de l'oxygène (ROS), de l'oxyde nitrique, le facteur d'activation plaquettaire et diverses cytokines pour attirer les cellules inflammatoires.

Les plasmocytes produisent l'IgA qui établit une protection, alors que les protéines A et D du surfactant favorisent l'opsonisation des bactéries. Si l'agent infectieux franchit cette défense, il sera confronté à des cellules de l'immunité telles que les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes.

Les cellules dendritiques, grâce à leurs récepteurs de classe Toll (TLR), exposent les antigènes et stimulent les lymphocytes T naïfs, induisant une réaction Th1 ou Th2.

Cela provoque la libération de plusieurs cytokines (tels que TNF-α, IFN-γ, IL-1, IL-6, IL-8).

Simultanément, les cellules endothéliales capillaires intensifient la perméabilité vasculaire et manifestent des molécules d'adhésion afin de favoriser le déplacement cellulaire.

Les neutrophiles, en premier lieu, sont recrutés et éliminent les agents pathogènes à l'aide de ROS, de protéines antimicrobiennes et d'élastase.

Si l'agression est maîtrisée, des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10, le TGF-β et l'IL-1Ra jouent un rôle dans la régulation de la réaction inflammatoire et la déclenchement de l'apoptose des cellules inflammatoires **(Chalmers et al., 2019) .**

I.3.2. Inflammation chronique :

L'inflammation pulmonaire chronique est un processus immunopathologique complexe qui découle d'une résolution partielle de l'inflammation aiguë.

Principalement, elle active des macrophages et des lymphocytes, avec une prépondérance de cytokines de type Th2, reconnues pour leur effet profibrotique et d'immunorégulation.

Les chimiokines ont un rôle crucial, car elles garantissent l'orientation précise du recrutement des neutrophiles et d'autres cellules de l'immunité vers les régions endommagées du tissu pulmonaire.

Un dérèglement des processus apoptotiques, en particulier l'augmentation de l'expression des gènes anti-apoptotiques, prolonge la vie des cellules inflammatoires et participe à la pérennité du processus.

D'un point de vue phénotypique, l'asthme et la BPCO affichent des profils cellulaires différents : l'asthme est associé à une inflammation éosinophile concentrée dans les voies aériennes avec un surpoids des lymphocytes T CD4+, alors que la BPCO se caractérise par une inflammation neutrophilique généralisée qui touche aussi le parenchyme pulmonaire, favorisant les CD8+.Dans la bronchite chronique,

une hypersécrétion de mucus et une infiltration mixte principalement dominée par les neutrophiles sont liées à l'obstruction bronchique.

De plus, les maladies interstitielles fibrosantes, comme la fibrose pulmonaire idiopathique, sont majoritairement régulées par une réponse Th2 surdéveloppée, entraînant l'activation des fibroblastes et une accumulation démesurée de matrice extracellulaire. En définitive, la protéine GITR a été reconnue comme un élément crucial dans la régulation de l'inflammation pulmonaire.

Son inhibition a démontré son efficacité pour réduire l'inflammation et la fibrose dans des modèles murins expérimentaux **(Moldoveanu et al., 2008)**

I.4. Mécanisme d'inflammation

I.4.1. Reconnaissance du danger :

Le processus inflammatoire débute par la reconnaissance du danger, qui peut être externe ou interne. Les PAMP (Pathogen-Associated Molecular Patterns) sont des structures moléculaires caractéristiques des agents pathogènes tels que les bactéries et les virus, identifiées comme des signaux de danger externe par le système immunitaire. En parallèle, les DAMP (Damage-Associated Molecular Patterns) sont des molécules libérées par les cellules endommagées ou nécrotiques, signalant un danger interne même en l'absence d'infection. Ces motifs sont reconnus par des récepteurs spécialisés appelés PRR (Pattern Recognition Receptors), présents à la fois sur les cellules immunitaires et non immunitaires. Parmi les principales familles de PRR, on retrouve les TLR (Toll-Like Receptors), les CLR (C-type Lectin Receptors), les RLR (RIG-I Like Receptors) et les NLR (NOD-Like Receptors). Une fois activés, ces récepteurs déclenchent des cascades de transduction du signal via des protéines adaptatrices telles que MyD88, conduisant à l'activation de facteurs de transcription intracellulaires comme NF-κB, AP-1 et IRF3. Cela permet l'expression de gènes pro-inflammatoires et la production de médiateurs tels que les cytokines **(Chen et al., 2017b).**

I.4.2. Activation des voies de signalisation intracellulaire :

L'activation de la signalisation intracellulaire se produit suite à la détection de stimuli inflammatoires tels que les PAMP microbiens ou certaines cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-1β, l'IL-6 et le TNF-α. Ces stimuli interagissent avec des récepteurs spécifiques à leur nature, tels que les TLR pour les PAMP, IL-1R pour l'interleukine-1β, IL-6R pour l'interleukine-6 et TNFR pour le TNF-α. Cette interaction entraîne l'activation de voies de signalisation intracellulaire majeures comme la voie MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase), la voie NF-κB (Nuclear Factor-kappa B) et la voie JAK/STAT (Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription), menant à la transcription de gènes inflammatoires et à la production de médiateurs qui participent à l'amplification de la réponse inflammatoire **(Chen et al., 2017b).**

I.4.3. Sécrétion des médiateurs inflammatoires :

Les médiateurs inflammatoires sont sécrétés principalement par des cellules immunitaires activées telles que les macrophages, les monocytes, les lymphocytes et les adipocytes. Ces cellules produisent un ensemble de cytokines (comme l'IL-1β, l'IL-6 et le TNF-α), des interférons, des facteurs de croissance tels que le TGF, ainsi que des chimiokines, enzymes et protéines pro-inflammatoires, contribuant ainsi au maintien et à la propagation de l'inflammation **(Chen et al., 2017b).**

I.4.4. Recrutement des cellules immunitaires :

Les cellules épithéliales et endothéliales lésées libèrent des signaux chimiques qui initient le recrutement des cellules immunitaires. Les neutrophiles sont les premières cellules à migrer vers le site inflammatoire, suivis des monocytes, des lymphocytes T, B et NK, ainsi que des mastocytes. Les monocytes se différencient en macrophages ou en cellules dendritiques selon le contexte. Ce recrutement est orchestré par un mécanisme de chimiotaxie. Les neutrophiles contribuent à l'amplification de la réponse en recrutant d'autres cellules et en activant des voies immunitaires supplémentaires. De leur côté, les macrophages jouent un rôle clé dans l'initiation, le maintien et la résolution de l'inflammation, tandis que les mastocytes libèrent rapidement des médiateurs en réponse à une stimulation. Les plaquettes interagissent également avec les cellules immunitaires et participent activement au processus inflammatoire **(Chen et al., 2017b).**

I.5. Type et mécanisme des anti-inflammatoires

I.5.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Le principal mécanisme d'action des AINS est l'inhibition de l'enzyme cyclooxygénase (COX), essentielle à la conversion de l'acide arachidonique en thromboxanes, prostaglandines et prostacyclines.

Ces molécules jouent un rôle important dans l'inflammation, la douleur, la fièvre et la coagulation.

Il existe deux isoenzymes de la COX : la COX-1, dont l'expression est constitutive, assure des fonctions telles que la protection de la muqueuse gastrique, l'agrégation plaquettaire et le bon fonctionnement rénal. En revanche, la COX-2 est normalement absente de façon constitutive et est induite lors d'une réponse inflammatoire **(Ghlichloo and Gerriets, 2025).**

I.5.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) :

Sont des médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien, qui sont des médicaments utilisés pour traiter les maladies inflammatoires. Ils agissent en empêchant la synthèse de médiateurs inflammatoires (prostaglandines, cytokines), en diminuant l'activité immunologique et en diminuant la perméabilité vasculaire, ce qui réduit l'inflammation et l'œdème **(Faure, 2009).**

II. L'asthme

II.1. Définition :

L'asthme est une maladie chronique non contagieuse courante chez les enfants et les adultes, qui se manifestent par des symptômes respiratoires fluctuants et une obstruction des voies respiratoires réversibles. Cela découle d'interactions complexes entre facteurs environnementaux et génétiques, présentant une hétérogénéité clinique considérable **(Papi et al., 2018a).**

Il s'agit d'une maladie inflammatoire qui engage plusieurs types de cellules, notamment les lymphocytes Th2, les cellules ILC2, les éosinophiles, les neutrophiles et divers autres éléments inflammatoires**(Hammad and Lambrecht, 2021).**

II.2. Epidémiologie

II.2.1. Dans le monde :

D'après l'étude publiée par le CDC (Centers for Disease Control and Prevention), il a été observé que le taux d'asthme connaît une croissance continue au fil des années. À l'heure actuelle, 8,4 % des individus aux États-Unis sont atteints d'asthme, par rapport à 4,3 % au niveau mondial, et ces deux pourcentages sont en augmentation. L'incidence annuelle moyenne de l'asthme est supérieure chez les enfants (9,5 %) par rapport aux adultes (7,7 %) **("Epidemiology of asthma - PubMed," n.d.).**

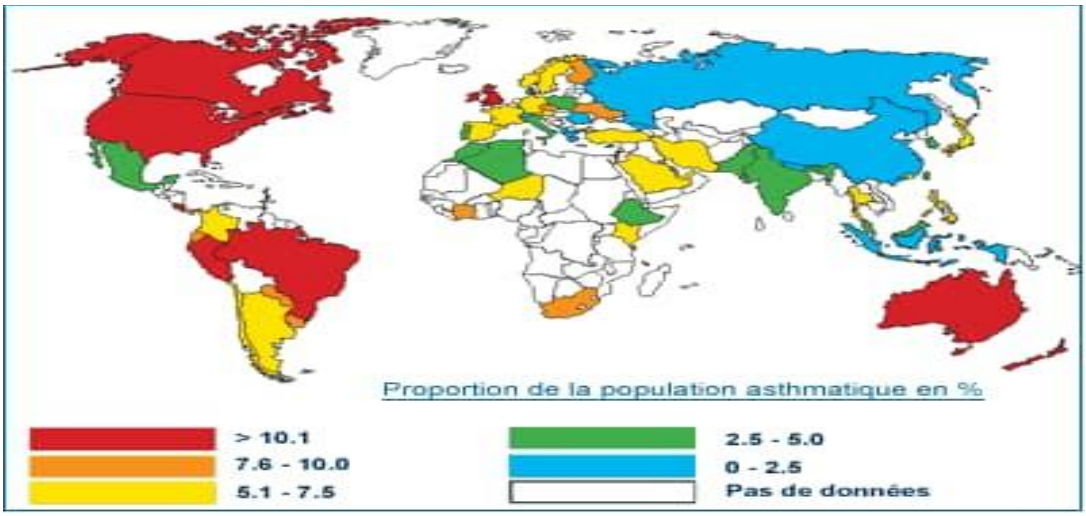


Figure 1 : Prévalence de l'asthme sévère dans le monde **("Les chiffres de l'asthme dans le monde - Doctissimo," n.d.) .**

II.2.2. Dans l'Algérie :

Une recherche épidémiologique réaliser en Algérie sur 984 patients asthmatiques a démontré que 61 % d'entre eux étaient des femmes, l'âge moyen étant de 45 ans. Seuls 2 % des patients fumaient activement. 92 % ont bénéficié d'un traitement médicamenteux, parmi lesquels 78 % étaient des corticoïdes inhalés. Le

contrôle de l'asthme observé était de 34,6 %, illustrant une situation toujours préoccupante en dépit des efforts de traitement **(Haouichat et al., 2020) .**

II.3. Physiopathologie

II.3.1. Remodelage des voies aériennes dans l'asthme :

L'asthme et la BPCO sont deux maladies inflammatoires respiratoires caractérisées par un remodelage des voies aériennes. Toutefois, les mécanismes et les manifestations histologiques diffèrent.

Dans l'asthme, le remodelage débute précocement et comprend un épaississement significatif de la membrane basale, une augmentation de la masse musculaire lisse, et une fragilité épithéliale marquée, sans emphysème chez les non-fumeurs **(Jeffery, 2001) .**

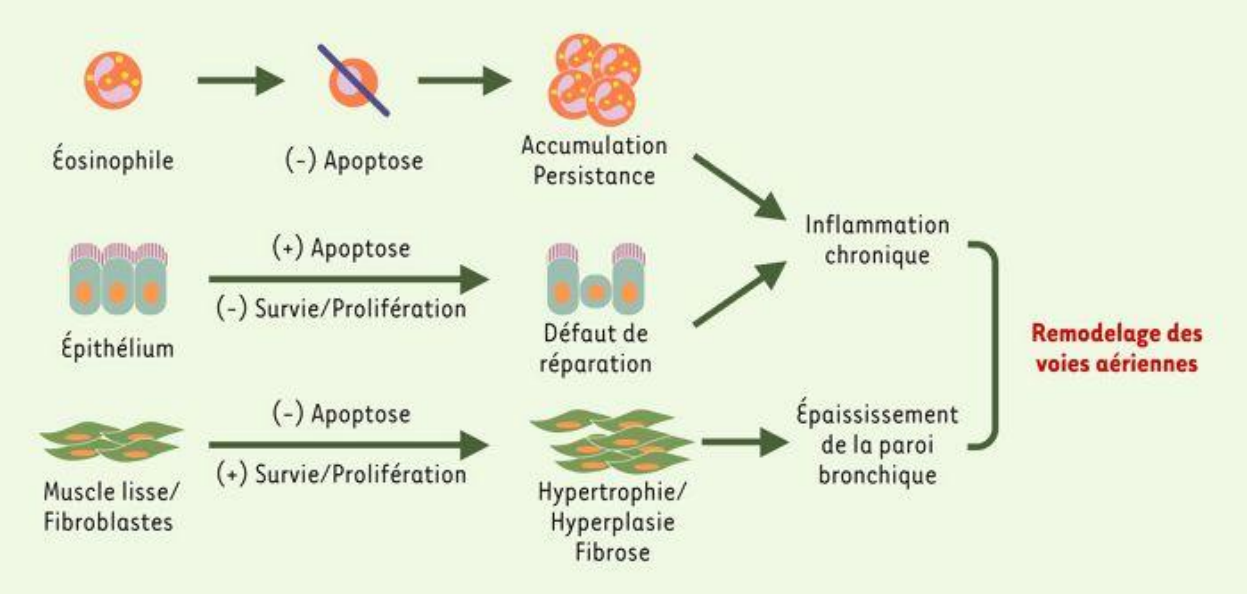


Figure 2 : Remodelage bronchique dans l'asthme **(Benayoun and Pretolani, 2003) .**

II.3.2. Emphysème dans l'asthme :

L'asthme bronchique est classiquement défini par une obstruction réversible des voies aériennes. Toutefois, certains asthmatiques présentent une obstruction persistante, liée à un remodelage irréversible causé par une inflammation chronique.

Bien que le tabagisme soit la cause principale de l'emphysème, l'hypothèse d'une évolution de l'asthme vers un emphysème, en l'absence de tabac, reste discutée **(Hong et al., 2002).**

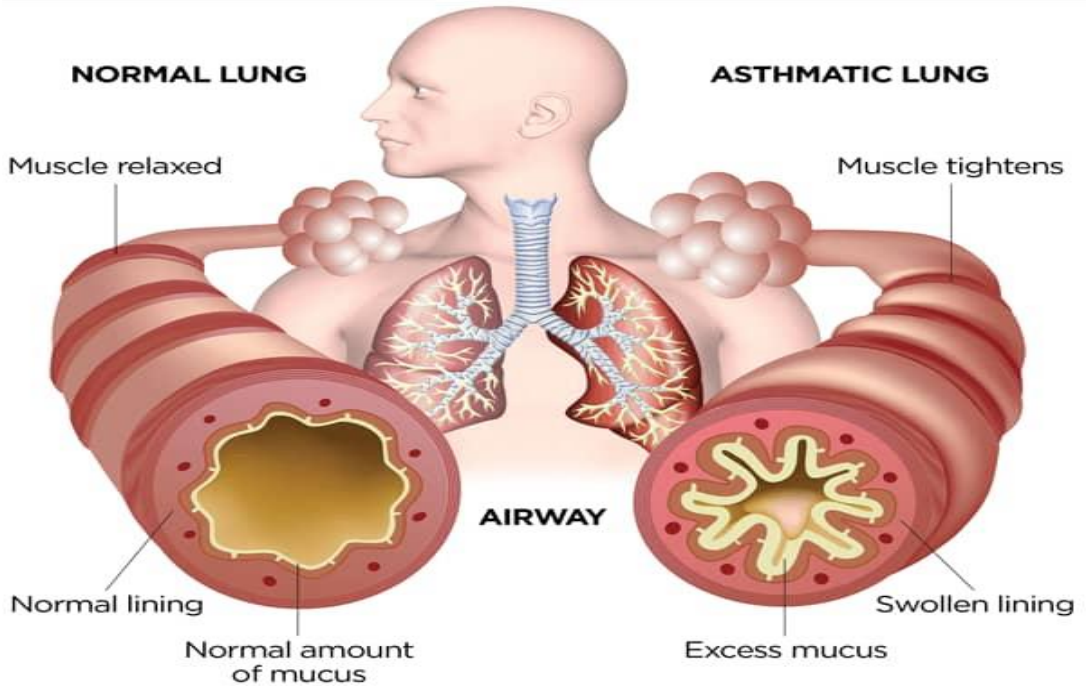


Figure 3 : Physiopathologie d'asthme **("What is Asthma?," 2022) .**

II.3.3. Les cellules impliquées dans la réponse immunitaire d'asthme :

L'asthme allergique s'initie lorsqu'un allergène, comme les acariens ou le pollen, pénètre dans les voies respiratoires.

Cet allergène est capté par les cellules dendritiques de la muqueuse bronchique, qui migrent ensuite vers les ganglions lymphatiques pour le présenter aux lymphocytes T CD4+ de type Th2, ce qui provoque leur activation.

Ces cellules Th2 libèrent ensuite diverses cytokines : l'IL-4, qui incite les lymphocytes B à générer des IgE spécifiques ; l'IL-5, qui stimule l'activité des éosinophiles ; et l'IL-13, qui encourage la production de mucus et la sensibilité bronchique.

Les lymphocytes B se convertissent en plasmocytes et génèrent des IgE, qui par la suite se lient aux mastocytes dans la muqueuse bronchique, indiquant ainsi une étape de sensibilisation.

Lors d'une nouvelle exposition à l'allergène, celui-ci se fixe sur les IgE déjà attachées aux mastocytes, déclenchant leur dégranulation et la libération de médiateurs pro-inflammatoires tels que l'histamine, les leucotriènes et les prostaglandines.

Par la suite, les éosinophiles sont attirés vers le site de l'inflammation et libèrent eux-mêmes des médiateurs cytotoxiques qui causent des dommages à l'épithélium.

Ce processus entraîne une inflammation persistante des voies respiratoires, associée à une contraction bronchique, une surproduction de mucus et une transformation du bronche **(Sinyor and Concepcion Perez, 2025).**

II.4. Facteurs étiologique d'asthme

II.4.1. Facteur endogène :

L'asthme résulte de l'interaction complexe entre les gènes et l'environnement, se manifestant par une variabilité dans les symptômes cliniques et le degré ainsi que la nature de l'inflammation et du remodelage des voies respiratoires **(Papi et al., 2018b) .**

Des facteurs atopiques : comme les antécédents allergiques familiaux et la sensibilisation précoce à divers aéroallergènes, représentent des éléments déclencheurs significatifs du développement et de la constance de l'asthme chez le jeune enfant. Ces éléments accroissent considérablement la probabilité de développement de l'asthme, surtout quand ils sont couplés à des infections respiratoires virales telles que celles induites par le rhinovirus. Dans la genèse de l'asthme chez les enfants ayant une prédisposition génétique, les facteurs atopiques demeurent des éléments essentiels **("The role of atopy in asthma development and persistence - PubMed," n.d.) .**

Facteur génétique : Une variante commune du gène RAB27A a été identifiée comme étant associée aux taux de FeNO chez des adultes issus de populations consanguines et non consanguines vivant dans différents environnements, expliquant 1,65 % de la variance observée.

Plusieurs éléments de preuve soutiennent le rôle potentiel de ce gène dans la régulation des taux de FeNO.

Par ailleurs, une association suggestive a été observée avec des SNP situés à proximité du gène SLC8A1. Des investigations génétiques supplémentaires sont nécessaires pour explorer la relation entre ces loci et d'autres phénotypes inflammatoires des voies respiratoires.

Ces résultats contribuent à une meilleure compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans la régulation du FeNO chez l'adulte **(Bouzigon et al., 2015).**

II.4.2. Facteur exogène :

- L'exposition aux allergènes, notamment aux moisissures, en ce qui concerne l'asthme chez l'enfant.
- L'exposition à la pollution atmosphérique et au tabagisme maternel avant et après la naissance. L'exposition aux phénols, phtalates et substances perfluorées.
- L'usage régulier des produits de nettoyage domestiques, en particulier sous forme d'aérosols. L'exposition au travail aux produits de nettoyage (asthme lié au métier).
- L'apport alimentaire pendant la grossesse ou l'enfance.
- Les choix alimentaires et le niveau d'exercice physique ont une influence sur la composition corporelle.
- L'exposition totale à tous les facteurs environnementaux depuis la conception (exposome) **(Leynaert et al., 2019).**

II.5. Classification

Tableau 2 : Classification NAEPP de la gravité d'asthme. **("Classifying Asthma Severity and Treatment Determinants: National Guidelines Revisited - PMC," n.d.)**

Défense des symptômes	**Jours avec des symptômes**	**Nuits avec des symptômes**	**PEFR FEV1**	**Variabilité du PEF**
Étape 4 Grave	Continuel	Fréquent	≤ 60 %	> 30 %
Étape 3 Modéré persistant	Tous les jours	> 1 / semaine	> 60% -< 80 %	< 30 %
Étape 2 Léger persistant	>2/ semaine, mais < 1 / jour	> 2 / mois	≥ 80 %	20-30 %
Étape 1 Intermittent léger	≤ 2 / semaine	≤ 2 / mois	≥ 80 %	< 20 %

II.6. Les manifestations cliniques :

L'asthme se manifeste par des symptômes variables selon les patients, tant en fréquence qu'en intensité. Toutefois, certains signes sont fréquemment observés : l'essoufflement, souvent progressif ou soudain, accompagné d'une gêne respiratoire ; la respiration sifflante à l'expiration, due au rétrécissement des voies aériennes ; une sensation d'oppression thoracique, décrite comme une tension ou une charge sur la poitrine, accentuée lors des crises.

La toux, sèche ou grasse, prédomine la nuit ou au réveil. Des symptômes associés tels que la congestion nasale et des troubles du sommeil sont également courants, notamment en cas de contrôle insuffisant de la maladie **(He et al., 2020).**



Figure 4 : signes et symptômes d'asthme **("Asthme: comment le reconnaître et le traiter ?," n.d.).**

II.7. Diagnostique

Tableau 3: diagnostique d'asthme. **(Brigham and West, 2015)**

Test diagnostique	**Rôle dans le diagnostique**
Spirométrie avec test de réversibilité	-Mesure l'obstruction des voies respiratoires en analysant les volumes expirés. -Vérifie si cette obstruction est réversible après bronchodilatateurs (typique de l'asthme.
Répétition des tests de spirométrie	-Permet d'observer la variabilité de l'obstruction respiratoire au fil du temps, ce qui est une caractéristique essentielle de l'asthme.
Mesure du débit de pointe (peak flow)	-Méthode simple pour évaluer les fluctuations du débit d'air dans la journée. -Utile pour détecter une variation journalière typique de l'asthme.
Test de provocation bronchique	-Utilisé si les autres tests ne sont pas concluants. -Déclenche une réaction bronchique via un agent irritant. -Spécificité limitée (peut être positif pour d'autres pathologies.

Indicateurs d'inflammation FeNo et d'atopie	**-FeNo** élevé indique une inflammation éosinophilique, fréquente dans l'asthme allergique. - **L'atopie** (présence d'allergies) renforce le diagnostic d'asthme atopique.



Figure 5 : Spirométrie **("Esami diagnostici per ogni tipologia di esigenza," n.d.)**

III. BPCO

III.1. Définition :

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une affection respiratoire chronique qui se manifeste par une obstruction bronchique difficilement réversible, due à une inflammation durable des voies respiratoires distales et à une détérioration du tissu pulmonaire.

Dans le contexte immunitaire, cela entraîne une stimulation de l'immunité innée (neutrophiles, macrophages) qui libère des médiateurs destructeurs tels que l'élastase et les métalloprotéases.

Dans les phases plus avancées, on peut observer une réaction auto-immune qui cible des éléments tels que l'élastine, contribuant ainsi à l'aggravation des atteintes pulmonaires **(Le Guennec et al., 2012).**

III.2. Epidémiologie

III.2.1. Dans le monde :

300 millions de personnes dans le monde souffrent de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) **(Ruvuna and Sood, 2020) .**

Dans l'échantillon global, la prévalence de la BPCO post-bronchodilatatrice était de 12,16 %, avec des variations régionales et sexuelles significatives. La prévalence était de 15,70 % chez les

hommes et de 9,93 % chez les femmes. D'un point de vue géographique, la région des Amériques avait la prévalence la plus élevée, soit 14,53 %, tandis que la région de l'Asie du Sud-Est / Pacifique occidental avait la prévalence la plus faible, à 8,80 % **(Varmaghani et al., 2019).**

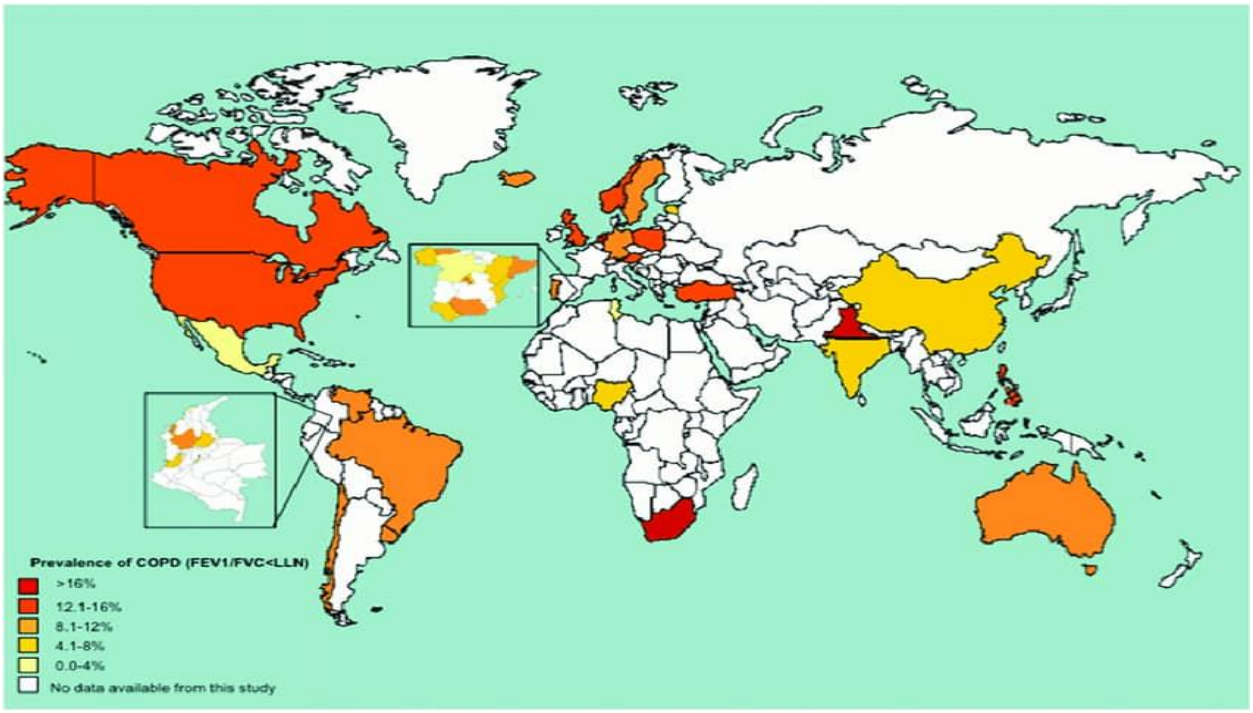


Figure 6 :Prevalence de la BPCO **("(PDF) Determinants of Underdiagnosis of COPD in National and International Surveys," n.d.)**

III.2.2. En Algérie :

En Algérie, la BPCO affecte 4,9 % de la population générale. Avant 40 ans, ce taux demeure faible (0,1 %), mais il grimpe considérablement chez les personnes plus âgées, atteignant 9,2 %. Parmi les personnes plus âgées, on observe une disparité notable entre les sexes : 16,1 % pour les hommes tandis que chez les femmes, elle s'établit à 2,5 % **(Khelafi et al., 2011).**

III.3. Physiopathologie des BPCO

III.3.1. Remodelage de BPCO :

La BPCO, plus tardive, montre une fibrose pariétale, une métaplasie épithéliale, une perte des attaches alvéolaires, une augmentation de la musculature bronchiolaire et une vascularisation altérée. L'emphysème est caractéristique des formes sévères. L'hypertrophie des glandes muqueuses est similaire dans les deux pathologies **(Hong et al., 2002).**

III.3.2. Emphysème dans la BPCO :

L'emphysème pulmonaire, une maladie pulmonaire évolutive, est une forme de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

L'emphysème est une pathologie qui touche les espaces aériens situés en aval des bronchioles terminales. Il se caractérise par une dilatation anormale et permanente des espaces aériens pulmonaires, une destruction des parois des espaces aériens sans fibrose et une perte d'élasticité du parenchyme pulmonaire **(Pahal et al., 2025) .**

III.3.3. Les cellules impliquées dans la réponse immunitaire de BPCO :

Dans la BPCO, l'inflammation persistante des poumons est associée à des réactions immunitaires irrégulières, amplifiant les dégâts tissulaires et la réorganisation pulmonaire. On observe principalement une inflammation de types 1 et 3.

Réponse de type 1 : Elle fait intervenir des cellules Th1, des cellules T cytotoxiques (Tc) ainsi que des cellules lymphoïdes innées du groupe 1.

Elle possède une action antimicrobienne et est régulée par le facteur T-bet et l'IFNγ.

Les macrophages pro-inflammatoires sont stimulés.

Réponse de type 3 : Principalement axé sur les champignons, cette réponse est dirigée par les cellules Th17 et les cellules lymphoïdes innées de type 3, qui produisent l'IL-17 et l'IL-22, entraînant une inflammation des neutrophiles **(Błach et al., 2023a).**

III.3.3.1. Immunité adaptative

III.3.3.1.1. Lymphocytes T :

Les lymphocytes T, principalement les CD8+, sont augmentés dans le sang, les tissus des voies aériennes inférieures, ainsi que dans les expectorations et le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) des patients atteints de BPCO stable légère à modérée.

Leur nombre est corrélé avec le statut tabagique, l'historique de tabagisme, le degré d'obstruction bronchique et l'emphysème.

Ces cellules sont activées, exprimant des marqueurs pro-inflammatoires tels que NF-κB, STAT-4, IFN-γ et perforine, suggérant leur implication dans la réponse immunopathologique.

Dans les expectorations, les CD8+ sont plus nombreux chez les patients BPCO que chez les fumeurs sans BPCO et les non-fumeurs.

Ces cellules présentent une activation accrue (expression élevée de perforine) et un déséquilibre des profils cytokiniques, avec une réduction des CD8+-IL-4 (chez les fumeurs et les BPCO) et des CD8+-IFN-γ (spécifique à la BPCO).

Le ratio CD8+-IL-4/CD8+-IFN-γ est significativement associé au VEMS (% prédit), soulignant un lien entre l'inflammation lymphocytaire et la fonction respiratoire.

Au niveau de la muqueuse bronchique, les CD8+ prédominent chez les patients BPCO stables. Cependant, comparés aux fumeurs sans BPCO, les différences en termes de nombre de CD3+ et CD8+ dans la sous-muqueuse ne sont pas significatives, suggérant que l'augmentation initiale pourrait être liée au

tabagisme plutôt qu'à la BPCO elle-même. Néanmoins, avec la progression de la maladie, les lymphocytes CD4+ et CD8+ s'accumulent dans les petites voies aériennes, comme observé dans les stades plus sévères.

Un mécanisme clé de cette accumulation est la réduction de l'apoptose des CD8+, favorisant leur persistance dans les tissus. Ces lymphocytes sont matures et potentiellement plus destructeurs, comme en témoigne leur expression de NF-κB p65 et leur profil de différenciation (augmentation des CD8+CD45RA+ et diminution des CD8+CD45RO+ dans le LBA des BPCO).

Les lymphocytes Th17 : producteurs d'IL-17A/F, jouent un rôle clé dans la BPCO en maintenant l'inflammation neutrophilique/macrophagique et les réponses auto-immunes. Les taux d'IL-17A/F augmentent dans les poumons exposés à la fumée et les expectorations des patients BPCO **(Caramori et al., 2016).**

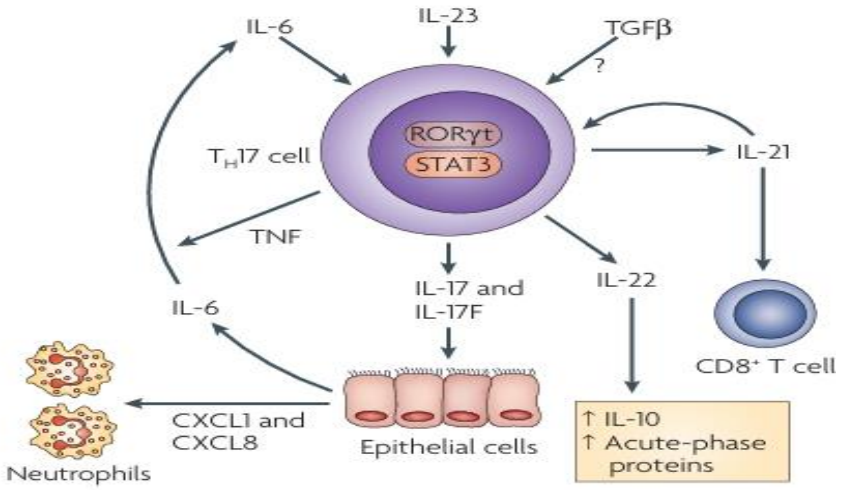


Figure 7 : Cellules TH17 et inflammation des voies respiratoires **(Barnes, 2008).**

Lymphocytes T régulateurs :

Un déficit en lymphocytes T régulateurs CD4+CD25+FOXP3 (Tregs) peut altérer la tolérance du système immunitaire aux autoantigènes et ainsi entraîner une maladie immunitaire.

Les Tregs représentent entre 1 et 3 % du total des lymphocytes T CD4+ et s'accumulent aux sites tissulaires d'invasion antigénique où ils exercent une immunosuppression localisée en produisant de l'IL-10 et du facteur de croissance transformant (TGF-β1).

L'expression intracellulaire de FOXP3 est actuellement considérée comme le marqueur le plus spécifique des lymphocytes Treg humains.

Chez les patients atteints de BPCO stable, on observe une diminution du nombre sanguin de Tregs au repos CD25++ CD45RA+ (rTregs) et de Tregs activés CD25+++ CD45RA (aTregs), qui sont

suppressifs, ainsi qu'une augmentation significative du nombre de Tregs sécrétant des cytokines CD25++ CD45RA (Fr III) par rapport aux fumeurs témoins ayant une fonction pulmonaire normale.

Une autre étude a également démontré une diminution du nombre de cellules Treg CD4+ CD25+ dans le tissu pulmonaire de patients atteints d'emphysème, ce qui est corrélé à l'expression de l'ARNm de FOXP3 **(Caramori et al., 2016).**

III.3.3.1.2. Les lymphocytes B :

Apporté chez les patients atteints de BPCO sévère. Les lymphocytes B sont plus nombreux dans les grandes voies respiratoires chez les patients atteints de BPCO **(Blach et al., 2023b).**

Dans la BPCO, une augmentation significative des lymphocytes B et des follicules lymphoïdes riches en cellules B est observée dans les poumons, en lien avec la gravité de la maladie. La chimiokine CXCL13, sécrétée par les lymphocytes B pulmonaires, joue un rôle clé dans la formation de ces structures via une boucle de rétroaction positive. D'autres facteurs comme BAFF, APRIL et CXCL12 favorisent la survie et la prolifération des lymphocytes B dans le tissu pulmonaire. Ces cellules contribuent à la production d'auto-anticorps, responsables de l'activation du complément et de l'entretien de l'inflammation chronique. Cependant, les thérapies ciblant uniquement les lymphocytes B, comme le rituximab, ont montré des limites, notamment à cause d'effets secondaires tels que l'augmentation des infections. Cela souligne l'importance d'envisager des approches de modulation immunitaire ciblée plutôt qu'une immunosuppression globale, afin de mieux contrôler l'inflammation sans affaiblir les défenses immunitaires **(Lewicki et al., 2025) .**

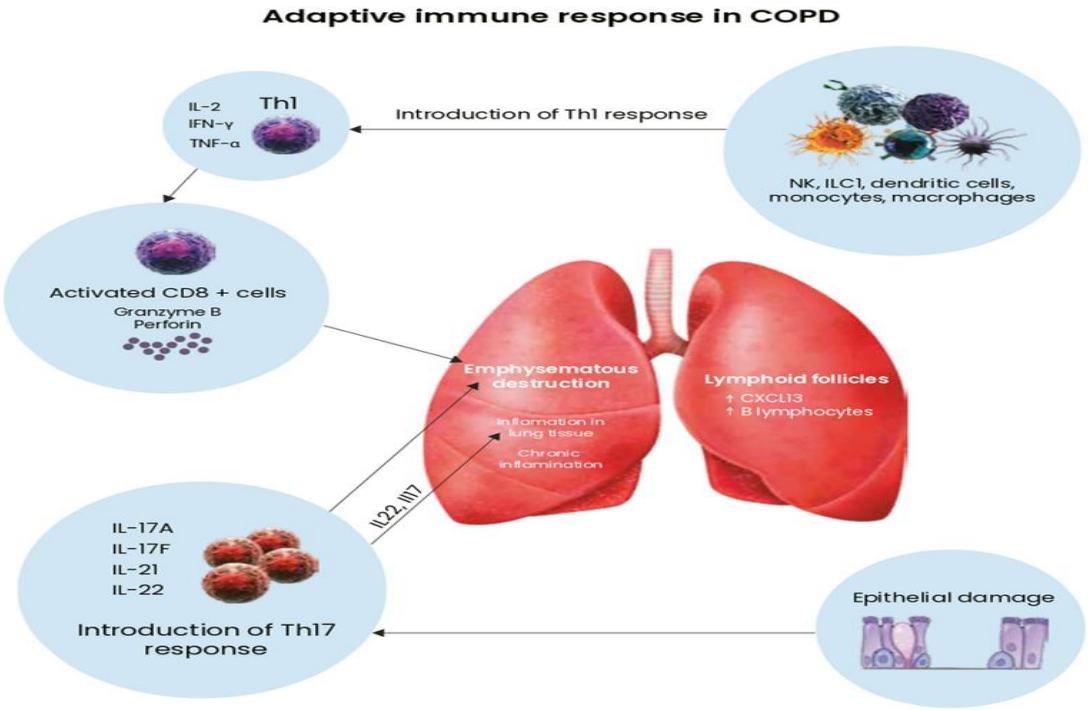


Figure 8 : Mécanismes de la réponse immunitaire adaptative dans la BPCO **(Błach et al., 2023b)**

III.3.3.2. L'Immunité Innée :

La réponse innée est le premier mécanisme de défense de l'organisme.

Elle est constituée de barrières physiques et de cellules spécialisées du système immunitaire **(Błach et al., 2023b).**

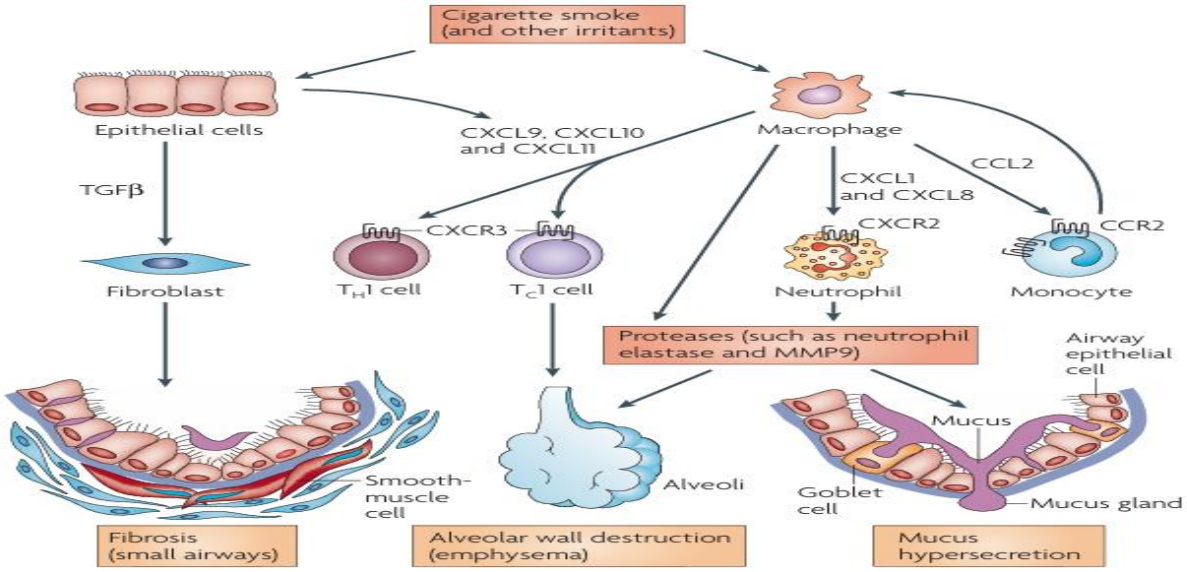


Figure 9 : Cellules inflammatoires et immunitaires impliquées dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) **(Barnes, 2008).**

Cellules épithéliales pulmonaires :

Épithélium respiratoire forme une barrière protectrice essentielle contre les polluants et agents pathogènes inhalés, grâce à ses cellules ciliées, sécrétrices de mucus, et à ses jonctions serrées. Il participe également à l'immunité innée en produisant des cytokines et des protéines antimicrobiennes. Toutefois, l'exposition répétée à la fumée de cigarette ou aux infections respiratoires altère profondément sa structure. On observe une métaplasie squameuse, une hyperplasie des cellules à mucus, une perte des cellules ciliées, et une perturbation de la clairance mucociliaire, favorisant l'obstruction des voies aériennes. Ces altérations réduisent aussi la production d'IgA sécrétoire et inhibent des voies immunitaires clés comme NF-κB et les interférons, ce qui compromet la défense antivirale et augmente la perméabilité épithéliale **(Lewicki et al., 2025).**

Cellules NKT :

Les cellules NKT, notamment les cellules iNKT, ont été initialement associées à l'asthme allergique, mais des études ultérieures ont nuancé ce rôle, montrant qu'elles ne sont pas toujours nécessaires à l'inflammation respiratoire, sauf en cas d'asthme sévère ou de provocation allergénique. Leur activation

dépend souvent de la reconnaissance d'antigènes lipidiques présentés par CD1d, et peut être renforcée par des cytokines comme IL-33. Dans des modèles murins d'infections virales, les cellules iNKT contribuent à l'hyperréactivité bronchique et à la surproduction de mucus en coopération avec les macrophages, via la voie IL-13/IL-13R. Chez l'humain, une augmentation des cellules iNKT a été suggérée dans les formes très sévères de BPCO, mais leur niveau d'activation reste peu étudié. Des techniques d'imagerie avancées sont nécessaires pour mieux comprendre leur comportement et leur rôle exact dans les pathologies respiratoires humaines **(Holtzman et al., 2014) .**

Les macrophages :

CD68+ sont plus nombreux dans la muqueuse bronchique des patients atteints de BPCO stable légère à modérée, par rapport aux sujets témoins.

L'expression des cellules CD68+ dans les petites voies aériennes a initialement suscité une controverse, mais il est maintenant évident que le nombre de macrophages dans les petites voies aériennes augmente avec la gravité de la BPCO, par rapport aux sujets témoins fumeurs ayant une fonction pulmonaire normale.

Les macrophages pourraient jouer un rôle important dans l'orchestration de l'inflammation pulmonaire liée à la BPCO, en libérant de multiples médiateurs pro-inflammatoires, notamment des protéases telles que la métalloprotéase matricielle 12, des cytokines, des chimiokines et des oxydants.

Ils présentent également une capacité phagocytaire réduite, ce qui peut favoriser la persistance de l'inflammation et altérer l'élimination des agents pathogènes infectieux et des cellules apoptotiques.

D'autres études montrent que le nombre et le pourcentage de macrophages alvéolaires CD163+, CD204+ ou CD206+ chez les patients atteints de BPCO aux stades GOLD III et IV sont significativement plus élevés que chez ceux aux stades GOLD I et II, ainsi que chez les fumeurs et les non-fumeurs, avec une corrélation négative significative entre le nombre de macrophages alvéolaires CD163+, CD204+ ou CD206+ et le VEMS prédit **(Caramori et al., 2016).**

Les neutrophiles :

L'inflammation des voies aériennes distales dans la BPCO est difficile à étudier mais peut être évaluée principalement par l'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA).

Cette inflammation bronchique, étape précoce et prolongée dans le développement de la BPCO (60), se caractérise par un afflux massif de polynucléaires neutrophiles (Figures 10 et 11), qui s'accumulent en abondance dans la lumière des voies aériennes.

Les neutrophiles semblent directement liés au tabagisme, comme en témoigne leur taux plus élevé dans le LBA des fumeurs sans obstruction bronchique par rapport aux non-fumeurs sains.

Les cellules épithéliales bronchiques, spontanément ou après stimulation, produisent divers médiateurs pro-inflammatoires, notamment des facteurs chimioattractants comme les leucotriènes (LTB4)

et les chimiokines (IL-8, GRO-α), ainsi que des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1β, l'IL-6 et le TNF-α. Ces médiateurs, en particulier l'IL-8, le LTB4 et le GRO-α, sont augmentés dans la BPCO.

Les neutrophiles sont recrutés vers les sites inflammatoires principalement sous l'action de l'IL-8 et du LTB4, dont l'effet synergique a été démontré.

Une fois activés, les neutrophiles contribuent aux lésions des voies aériennes en libérant des protéases (élastase, MMP-9), du TGF-β, des espèces réactives de l'oxygène et des cytokines (IL-6, IL-8), aggravant ainsi l'inflammation et la destruction tissulaire **(Knabe, 2016).**

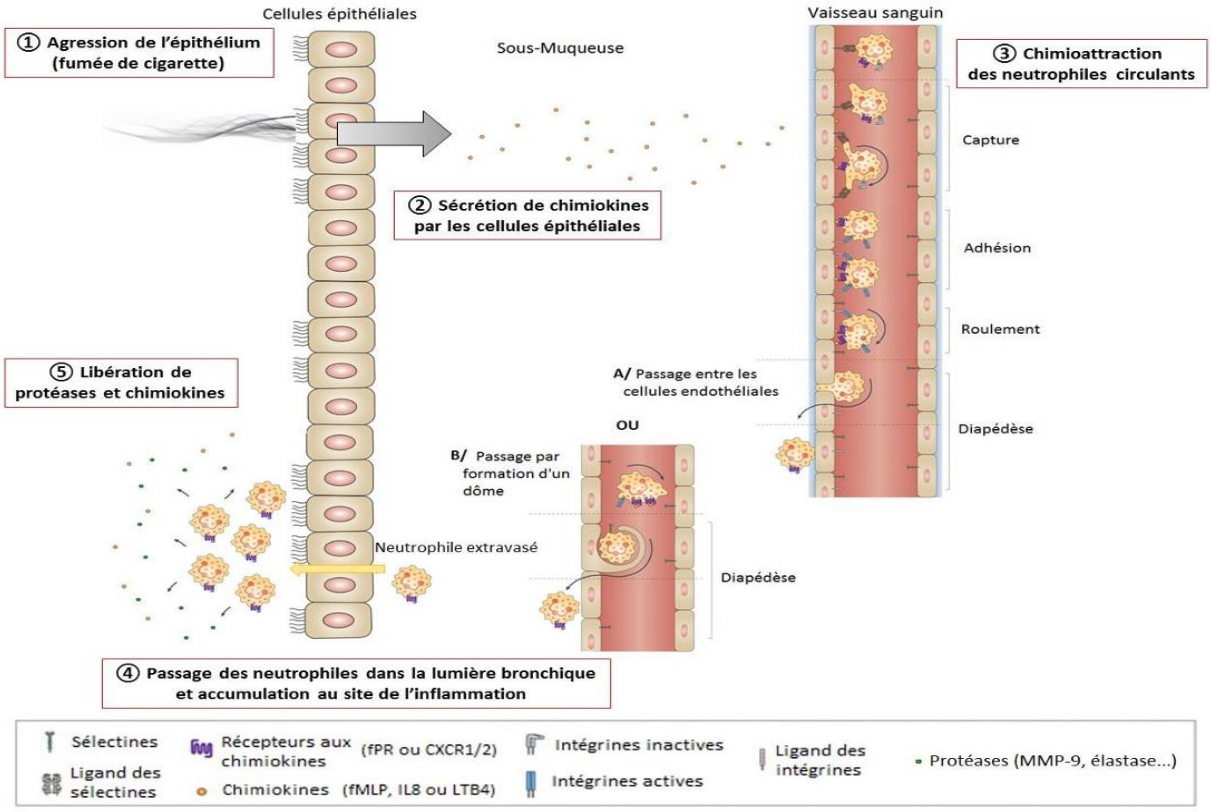


Figure 10 : Le chimiotactisme neutrophilique en réponse à une agression tabagique **(Knabe, 2016) .**

Les cellules dendritiques :

Les cellules dendritiques (CD) dans le poumon jouent un rôle essentiel dans les mécanismes de défense grâce à leur position anatomique stratégique, formant une interface fonctionnelle entre l'environnement extérieur et le microenvironnement pulmonaire interne.

Ces cellules sont responsables de la capture des antigènes dans les tissus périphériques, de leur transport vers les ganglions lymphatiques et de leur présentation aux lymphocytes T via les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité.

En tant que cellules présentatrices d'antigènes professionnelles, les CD constituent un lien crucial entre les réponses immunitaires innées et adaptatives.

L'exposition à la fumée de cigarette favorise l'accumulation de CD et induit la libération de chimiokines par ces cellules, contribuant ainsi à la pathogenèse de la BPCO.

Des études ont révélé une augmentation des CD pulmonaires immatures chez les patients atteints de BPCO. En utilisant les marqueurs CD83+ et DC-LAMP+ pour identifier les CD matures, Tsoumakidou et al. Ont observé une diminution des CD matures chez les fumeurs actifs non atteints de BPCO, avec une augmentation après l'arrêt du tabac.

Ces chercheurs ont également constaté que les patients BPCO présentent une maturation réduite des CD comparativement aux non-fumeurs et aux ex-fumeurs. Les CD activés induisent des réponses immunitaires adaptatives impliquant les lymphocytes T CD4+ (sous-populations Th1 et Th17), la cytotoxicité des CD8+ et les réponses des lymphocytes B, conduisant au développement de follicules lymphoïdes dans les contextes d'inflammation chronique.

Par ailleurs, une régulation positive marquée des molécules CD80 et CD86, ainsi qu'une sécrétion accrue d'interféron-α (IFN-α), ont été documentées dans les CD des patients BPCO.

Le resvératrol a émergé comme un agent pharmacologique capable de moduler le dysfonctionnement des CD, avec des études démontrant que de faibles doses suffisent à inhiber les effets du TNF-α sur les caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles de ces cellules **(Nurwidya et al., 2015) .**

III.4. Facteurs étiologique de la BPCO

III.4.1. Facteurs endogènes :

- Déficit en alpha1-antitrypsine (cause génétique).
- Anomalies dans le développement des poumons.
- Événements liés à la petite enfance : naissance prématurée, asthme, infections respiratoires graves.
- Facteurs prénataux : Usage de tabac durant la grossesse, asthme chez les parents.

III.4.2. Facteurs exogènes :

- Le tabac (facteur de risque majeur).
- Expositions professionnelles (secteurs minier, du bâtiment et des travaux publics, fonderie, sidérurgie, textile, agriculture, pesticides, particules végétales).
- Pollution intérieure (émissions de biomasse utilisées pour cuisiner et se chauffer).
- Contamination environnementale (particules fines PM2,5 et PM10).
- Microbiote des voies respiratoires.
- Gaz et substances toxiques inhalés **(Chabot et al., 2019) .**

III.5. **Classification**

Tableau 4 : Classification des stades de la BPCO. **(Dadyou, 2014)**

Stade I : léger	VEMS/CVF < 0.70 VEMS* ≥ 80% du prédit
Stade II : modéré	VEMS/CVF < 0.70 50% ≤ VEMS* < 80% du prédit
Stade III : sévère	VEMS/CVF < 0.70 30% ≤ VEMS* < 50% du prédit
Stade IV : très sévère	VEMS/CVF < 0.70 VEMS* < 30% du prédit ou VEMS* < 50% + insuffisance respiratoire chronique**

* VEMS mesuré après l'administration de bronchodilatateurs.

** PO_2 (pression partielle d'O_2) < 60 mmHg.

III.6. **Les manifestations cliniques :**

Les signes marquants de la BPCO peuvent ne pas se manifester avant que l'affection soit à un stade avancé et que des dommages pulmonaires subissent déjà eu lieu.

Les signes fréquents d'une BPCO à ses débuts, s'ils se manifestent, incluent la dyspnée, le sifflement respiratoire, la toux, l'épuisement, l'expectoration et les infections respiratoires persistantes. Leur gravité peut varier de légère à extrêmement sévère en fonction du degré d'avancement de la maladie **(Jelic and MD, n.d.).**

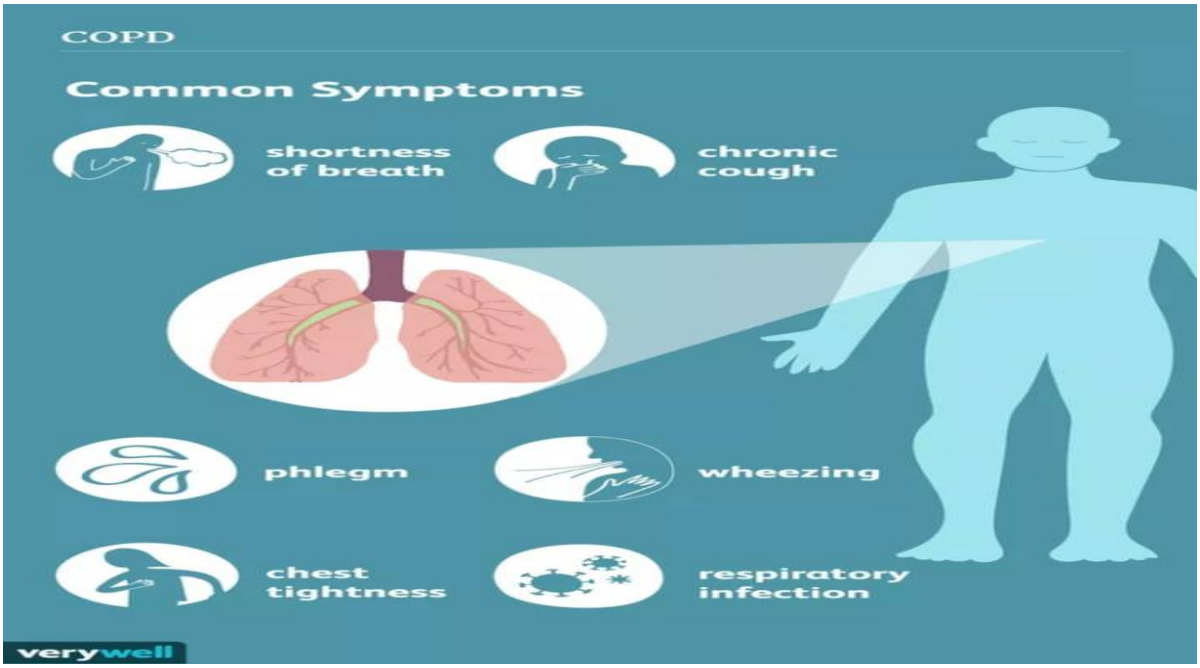


Figure 11 : Symptômes de BPCO **(Jelic and MD, n.d.) .**

III.7. **Diagnostique**

III.7.1. Suspicion clinique :

On doit considérer un diagnostic de BPCO pour tout patient de plus de 45 ans ayant une longue histoire de tabagisme (≥ 30 à 40 paquets-années), et qui manifeste des symptômes respiratoires persistants tels que : Essoufflement, surtout lors d'efforts, Toux persistants, expectorations constantes, respiration sifflante ou présence d'antécédents personnels de BPCO **(Gentry and Gentry, 2017) .**

III.7.2. Examen clinique :

Lors de l'auscultation, le docteur peut détecter : Une réduction des sons respiratoires, Des râles sifflants (sifflements), Une diminution de la hauteur laryngée lors de l'inspiration. Ces indices révèlent une obstruction des voies respiratoires **(Gentry and Gentry, 2017) .**

III.7.3. Critères cliniques prédictifs :

Si tous les trois signes cliniques sont présents, la probabilité d'une BPCO augmente considérablement: Débit de pointe< 350 L/min (Cela indique que l'air a plus de difficulté à être expulsé des poumons, signe d'une obstruction des voies respiratoires), Bruits respiratoires atténués (Lors de l'examen des poumons avec un stéthoscope, le médecin peut détecter si les sons respiratoires sont moins forts que la normale. Cela indique une obstruction dans les voies respiratoires, entravant le passage normal de l'air dans les poumons.) Il est courant d'observer une réduction des bruits respiratoires chez les patients souffrant de BPCO, du fait que leurs voies respiratoires sont partiellement bloquées par des inflammations et de la muqueuse. Tabagisme ≥ 30 paquets-année peut probable **(Gentry and Gentry, 2017).**

III.7.4. Confirmation diagnostique par spirométrie :

Une spirométrie est nécessaire pour confirmer le diagnostic : La spirométrie est un examen de « fonction pulmonaire » qui évalue le volume et la rapidité de l'air que vous êtes capable d'expulser de vos poumons. Ce test se fait en utilisant un dispositif connu sous le nom de spiromètre. Le critère principal est le suivant : VEMS/CVF < 0,70 après l'administration d'un bronchodilatateur (Cela indique que le rapport entre le volume d'air expulsé par une personne en une seconde (VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde) et la capacité vitale forcée (CVF : volume total d'air expulsé après inspiration maximale) est inférieur à 70%, malgré la prise d'un médicament dilatant les bronches). Un score en dessous de 0,70 suite à l'administration du bronchodilatateur signale que l'obstruction des voies respiratoires n'est pas réversible. ce qui caractérise la Bpco **(Gentry and Gentry, 2017).**

III.7.5. Autres éléments utiles :

Âge > 45 ans

Longue période de consommation du tabagisme (≥ 40 paquets-années) Antécédents autodéclarés de BPCO **(Gentry and Gentry, 2017).**

Partie II : Célécoxib

I. Célécoxib

I.1. Définition :

Le Célécoxib est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la classe des dérivés de la pyrazole, présentant des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Il est principalement prescrit pour le traitement de maladies inflammatoires chroniques telles que l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde, et la spondylarthrite ankylosante, ainsi que pour la gestion de la douleur aiguë **(Clemett and Goa, 2000) .** Son intérêt s'est élargi à l'oncologie, notamment dans la prévention du cancer colorectal, où il est utilisé pour réduire le nombre de polypes chez les patients atteints de polypose adénomateuse familiale **(Steinbach et al., 2000) .** Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition sélective de la cyclooxygénase-2 (COX-2), une enzyme inductible impliquée dans la biosynthèse des prostaglandines pro-inflammatoires, codée par le gène PTGS2 **(Davies et al., 2000).**

Le Célécoxib est un inhibiteur de la cyclooxygénase-2 (COX-2) qui possède des propriétés anti-inflammatoires en inhibant la voie NF-kB et en diminuant la quantité de COX-2 activée par les cytokines **("Celecoxib - an overview | ScienceDirect Topics," n.d.).**

I.2. Concepts clés de biodistribution et de pharmacocinétique du Célécoxib :

I.2.1. Absorption : Le tractus gastro-intestinal absorbe rapidement le Célécoxib et, dans les trois heures suivant une dose unique, les concentrations plasmatiques atteignent leur maximum.

I.2.2. Distribution : Lorsque le Célécoxib est en équilibre, son volume de distribution est d'environ 429 L, ce qui indique une large distribution dans plusieurs tissus.

I.2.3. Métabolisme : Le Célécoxib est largement métabolisé par le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) et peut interagir avec d'autres médicaments qui sont des substrats du CYP2C9.

I.2.4. Elimination : 57% de la dose orale est éliminée dans les selles et 27% est éliminée dans les urines sous forme de métabolites, avec une demi-vie de 11 heures **(Cohen and Preuss, 2025a).**

I.3. La pharmacodynamique :

Le Célécoxib exerce ses effets pharmacologiques principalement en inhibant la synthèse des prostanoïdes d'origine inflammatoire, notamment la prostaglandine E2 (PGE2), en bloquant l'activité de la cyclooxygénase-2 (COX-2) **(Ricciotti and FitzGerald, 2011), (Grosser et al., 2006),(Davies et al., 2000) .** Les prostanoïdes, produits à partir de l'acide arachidonique (AA), sont des médiateurs lipidiques impliqués dans de nombreux processus physiopathologiques, y compris l'inflammation, la douleur, la fièvre et la tumorigenèse **("Exploring a new era in dyslipidaemia treatment," 2025) .** Le métabolisme de l'AA débute par sa libération des phospholipides membranaires via des phospholipases de type A2 (sPLA2, cPLA2), suivie de sa conversion en PGG2 puis PGH2 sous l'action des isoformes de la cyclooxygénase, COX-1 (PTGS1) et COX-2 (PTGS2)**(Simmons et al., 2004)** . Le PGH2 est ensuite métabolisé en différents prostanoïdes bioactifs (PGE2, PGI2, TxA2, PGD2, PGF2α) par des synthases spécifiques aux tissus, chacun se liant à des récepteurs couplés aux protéines G pour induire des réponses cellulaires diversifiées **("Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology - PubMed," n.d.) ;(Murakami et al., 2000).**

COX-1 est une enzyme constitutive exprimée dans de nombreux tissus, en particulier la muqueuse gastrique, où elle joue un rôle homéostatique, tandis que COX-2 est une isoforme inductible, fortement exprimée lors de processus inflammatoires, bien qu'une expression basale soit observée dans certains organes **(Simmons et al., 2004).**

L'inhibition sélective de COX-2 par les coxibs, dont le Célécoxib, est associée à une réduction de la réponse inflammatoire sans affecter significativement la fonction gastroprotectrice de COX-1. Toutefois, cette inhibition peut interférer avec l'équilibre vasculaire, augmentant le risque d'événements thrombotiques cardiovasculaires **(Grosser et al., 2006).**

Le Célécoxib présente une sélectivité marquée pour COX-2, environ 30 fois supérieure à celle pour COX-1 aux concentrations thérapeutiques **(Capone et al., 2007); (Fries et al., 2006).**

Néanmoins, sa spécificité est moindre comparée à d'autres inhibiteurs plus sélectifs de COX-2, et une activité résiduelle sur COX-1 a été rapportée, avec des implications cliniques qui restent encore à être pleinement explorées**(Fries et al., 2006) ; (Rouzer and Marnett, 2009).**

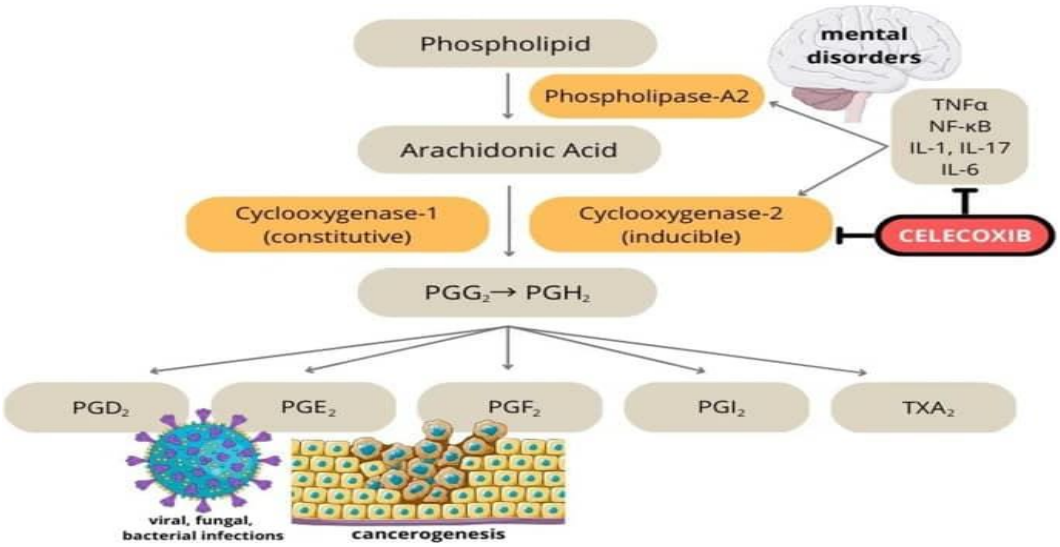


Figure 12 : mode d'action de Célécoxib **(Bąk and Krupa, 2023b)**

I.4. Toxicité :

Il n'y a pas de remède en cas d'intoxication par un excès de Célécoxib, hélas. Néanmoins, le Célécoxib est un médicament qui présente une relative sécurité. Durant les études de la FDA, aucun incident de surdosage en Célécoxib n'a été rapporté, et des prises allant jusqu'à 2 400 mg par jour sur une période de 10 jours n'ont pas provoqué d'effets graves. Les signes d'un excès de Célécoxib sont sans doute comparables à ceux d'une intoxication par d'autres AINS, incluant la léthargie, la somnolence, les nausées, les vomissements et les douleurs épigastriques. En cas de surdosage, le charbon actif peut être administré selon le jugement des services médicaux d'urgence, si le patient arrive dans les 4 heures suivant l'ingestion, connue ou suspectée, d'importantes doses de Célécoxib. Du fait de la forte liaison aux protéines du plasma, des interventions telles que la dialyse, l'alcalinisation de l'urine ou la diurèse ont peu de chances d'avoir un impact thérapeutique notable en cas de surdosage au Célécoxib **(Cohen and Preuss, 2025b).**

I.5. Effets indésirables :

Le Célécoxib est un médicament généralement sans danger et bien toléré ; ses risques sont comparables à ceux de la majorité des autres AINS. Parmi les effets secondaires courants, on note la dyspepsie, la diarrhée, les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements et l'augmentation des niveaux d'ASAT/ALAT ou d'urée. Parmi les effets secondaires sérieux du Célécoxib, on peut citer des hémorragies gastro-intestinales ou une perforation/un ulcère, un infarctus du myocarde, un AVC et une thromboembolie. Par ailleurs, le Célécoxib peut entraîner une hypertension nouvellement apparue ou exacerbée, une rétention d'eau chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, une insuffisance rénale et hépatique, des

réactions anaphylactiques ainsi que des changements cutanés allant d'une simple éruption cutanée cutanée à un syndrome de Stevens-Johnson.**(Cohen and Preuss, 2025c)**

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES.

I. Matériels et méthodes

Le but de cette étude vise à analyser la distribution du Célécoxib dans les poumons suite à son administration et à juger sa capacité à diminuer l'inflammation pulmonaire chez la souris. Cela offrirait l'opportunité d'évaluer son capacité en tant que thérapie ciblée pour les affections respiratoires inflammatoires.

I.1. Matériels

I.1.1. Matériel biologique et conditions expérimentales :

Dans notre étude, nous avons utilisé comme modèle expérimental des souris mâles et femelles, de la souche BALB/c, en même âges (12 semaines) un poids corporel moyen de ± 22 g, provenant de institut Pasteur Alger. Elles avaient élevées dans animalerie de faculté des sciences, Complexe de laboratoires de recherche scientifique, Université de Médéa. Les souris sont élevées dans des cages conventionnelles qui sont tapissées une litière constituée de copeaux de bois menues une mangeoire et un biberon et nourris avec des granules alimentation (5 g pour chaque souris chaque jours), à une température ambiante. Elles ont été permises à une phase adaptation pendant une semaine avant être inclus dans expérience. Toutes les procédures effectuées sur les animaux ont été approuvées et menées conformément au guide d'Institut National de la Santé.



Figure 13 : photo représente un lot des souris dans une cage conventionnelle.

I.1.2. Sacrifice et prélèvement d'organes :

Après l'achèvement de protocole expérimental, les souris ont été euthanasiées par chloroforme et sacrifiés par technique asphyxie. Les organes (foie, poumons,) ont été rapidement prélevés pour l'étude histologique.



Figure 14 : Photo représente une souris qui été sacrifiait.

I.1.3. Réactifs et produits utilisés :

Eau distillée, PBS, Formol 10%, Chloroforme, Ethanol pure (100%), Ethanol 90%, Ethanol 70%, Xylène, Paraffine, Colorant (Eosine, Hématoxyline).

I.1.4. Préparation de l'extrait de fumée de cigarette :

L'extrait de fumée de cigarette (CFC) a été préparé en aspirant la fumée d'une cigarette "Nassim" à travers de PBS (en utilisant 1 ml de PBS par cigarette ; 0,3 ml pour chaque souris) à l'aide d'un système de pompage. La solution obtenue a ensuite été filtrée à 0,22 µm afin d'éliminer les particules et assurer sa stérilité.

I.2. Méthodes

I.2.1. Répartition des souris :

Les souris ont été réparties en deux lots. Premier lot a été divisé quatre groupes mâles, deuxième lots a été divise quatre groupes femelles.

I.2.1.1. Répartition du CSE et PBS :

2 Groupes témoins mâles et femelles, dont les souris ont reçu un volume de 0.3 ml de PBS par injection IP chaque 11 jours pendant 2 mois.

2 Groupes contrôles CSE sans traitement mâles et femelles : dont les souris mâles ont reçu un volume de 0.3 ml de CSE par injection IP chaque 11 jours pendant 2 mois.

I.2.1.2. Répartition des Célécoxib :

Les souris ont été réparties en quatre groupes (mâles et femelles) traitée, Les souris ont reçu un volume de 40 µl de Célécoxib par injection intranasale une fois par jours à des doses (10 mg/kg et 30 mg/kg) pendant 15 jours ; les groupes exposée au CSE pendant 2 mois avant le traitement.

I.2.2. Evolution du poids corporel :

Le poids corporel de chaque souris a été noté chaque jour durant toute la durée de l'expérimentation.

I.2.3. Injection intranasale de Célécoxib :

A été effectuée une fois par jour pendant une quinzaine de jours pour les quatre groupes d'étude. Sur un employé une micropipette pour prélever 40 µl de la solution mise en place. La souris était solidement tenue par la peau afin d'empêcher tout mouvement ou risque de morsure. Pour réaliser l'administration en douceur, en administrant 20 µl dans chaque narine goutte par goutte. La quantité administrée fluctue en fonction du poids moyen des souris dans chaque groupe.



Figure 15 : injection intranasal

I.2.4. Etude histologique

I.2.4.1. Fixation :

C'est une étape essentielle qui permet la conservation des tissus dans un état proche du vivant. Le fixateur utilisé est le formol à 10%. Les organes ont été immergés dans le formol pendant 48 heures. Cette étape intervient directement après le sacrifice. Après la fixation, les organes ont été découpés : le foie en plusieurs petits fragments, le poumon gauche. Ensuite, les organes ont été mis dans des cassettes et lavés pendant une heure avec de l'eau du robinet.



Figure 16 : **A :** Photo représente la fixation des organes. **B :** Préparation des organes dans les casettes.

I.2.4.2. Déshydratation :

Cette étape prépare les tissus à l'inclusion paraffine. Ceci par passage des cassettes dans des bains d'alcool de concentrations croissantes (de l'alcool dilué 70% jusqu'à l'alcool absolu à 100%), (voir le tableau) pour éliminer l'eau des tissus. Après dans le xylène pendant 10 minutes, afin d'éliminer les traces d'alcool absolu.

Tableau 5 : les étapes de la déshydratation.

Ethanol 70% Bain 2	Ethanol 90% Bain 1	Ethanol 90% Bain 2	Ethanol 100% Bain 1	Ethanol 100% Bain 2	Xylène
10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	20 min

I.2.4.3. Inclusion en paraffine :

Le milieu d'inclusion qui a été utilisé est la paraffine. Les échantillons baignent dans la paraffine fondue (chauffée à 60°C pendant 3h dans une étuve) et qui infiltre alors toutes les cellules afin de les

rigidifier pour pouvoir les coupés en suite. L'inclusion des pièces et le collage des cassettes sur les moules ont était faits, le refroidissement de paraffine amène sa solidification en un bloc prêt à être coupé.

Tableau 6 : Les étapes depuis le prélèvement jusqu'à l'obtention du bloc.

Etapes	Réactifs	Durée
1-Fixation	Formol 10%	48 h
2-Déshydratation	Ethanol 70%	10 min
	Ethanol 90%	10 min
	Ethanol 90%	10 min
	Ethanol 100%	10 min
	Ethanol 100%	10 min
3-Imprégnation	Xylène	10 min
	Xylène	10 min
4-Inclusion	Paraffine	90 min
	Paraffine	90 min

I.2.4.4. Coupe au microtome :

Nous avons utilisé le microtome semi-automatique pour réaliser des coupes ultrafines, pour l'observation microscopique (microscope optique). Le bloc de paraffine contenant le tissu a été coupe en rubans de 5um. Les coupes tissulaires ont été étalées sur des lames en verre, les lames ont été alors séchées afin d'assurer une bonne adhésion à la lame des tissus avant coloration.

I.2.4.5. Coloration :

La coloration permet d'établir un contraste entre les différentes structures cellulaires, nous avons utilisé la technique de l'hématoxyline-éosine.

L'hématoxyline est un colorant nucléaire. Il colore notamment les noyaux en bleu/violet.

L'éosine est un colorant cytoplasmique. Il colore le cytoplasme en rose et les autres éléments cellulaires basiques en rose/rouge.

Mode opératoire :

-Un bain d'hématoxyline de 2 min suivit par un lavage à l'eau de robinet.

-Un bain d'éosine pendant 30 secondes suivit par un lavage à l'eau distillée.

Tableau 7 : Protocole de coloration

Etape	Colorant Solvant	Temps
Déparaffinage	Xylène	15min
Hydratation	Ethanol 100% Ethanol 90% Ethanol 70% Eau distillée	2min 30 secondes
Coloration	Hématoxyline	2min
Rinçage	Eau de robinet	2min
Coloration	Eosine	30 secondes
Rinçage	Eau distillée	30 secondes
Déshydratation	Ethanol 70% Ethanol 90% Ethanol 100%	15 secondes
Eclaircissement	Xylène	5 à 10 secondes

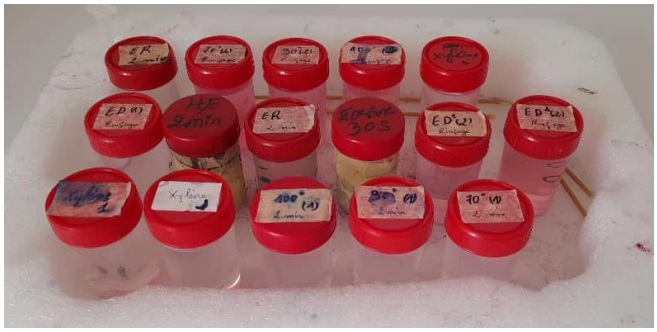


Figure 17 : les bains de coloration

I.2.4.6. Montage et observations microscopique :

Le montage des coupes entre lames et lamelles a été effectué avec de l'Eukitt. Nous avons obtenu des lames prêtes à être observées au microscope.

I.2.4.7. Observation microscopique :

La lame a été placé sur la platine de microscope optique, nous avons commencé par le plus petit grossissement ensuite nous avons changé l'objectif pour augmenter le grossissement, on utilisant le grossissement 10 et 40 pour l'observation microscopique.

I.2.5. L'étude morphométrique:

L'élargissement et la destruction alvéolaires ont été évalués à l'aide de la moyenne de l'intercept linéaire (MLI). Brièvement, des lignes ont été placées de manière aléatoire sur dix coupes pulmonaires, puis le nombre d'interceptions entre les lignes et les parois alvéolaires a été compté. Le MLI a été calculée en divisant le produit de la longueur totale des lignes par le nombre total d'interceptions observées. Les lames ont été observées et photographiées à l'aide d'un microscope Zeiss équipé d'un objectif X40.

I.2.6. Analyse statistique :

Nous avons utilisé le logiciel **Graph PAD prism7®** pour la représentation des donnés numérique et graphique.

Chapitre III : Résultats et discussion

I. Résultats :

I.1. L'évolution pondérale:

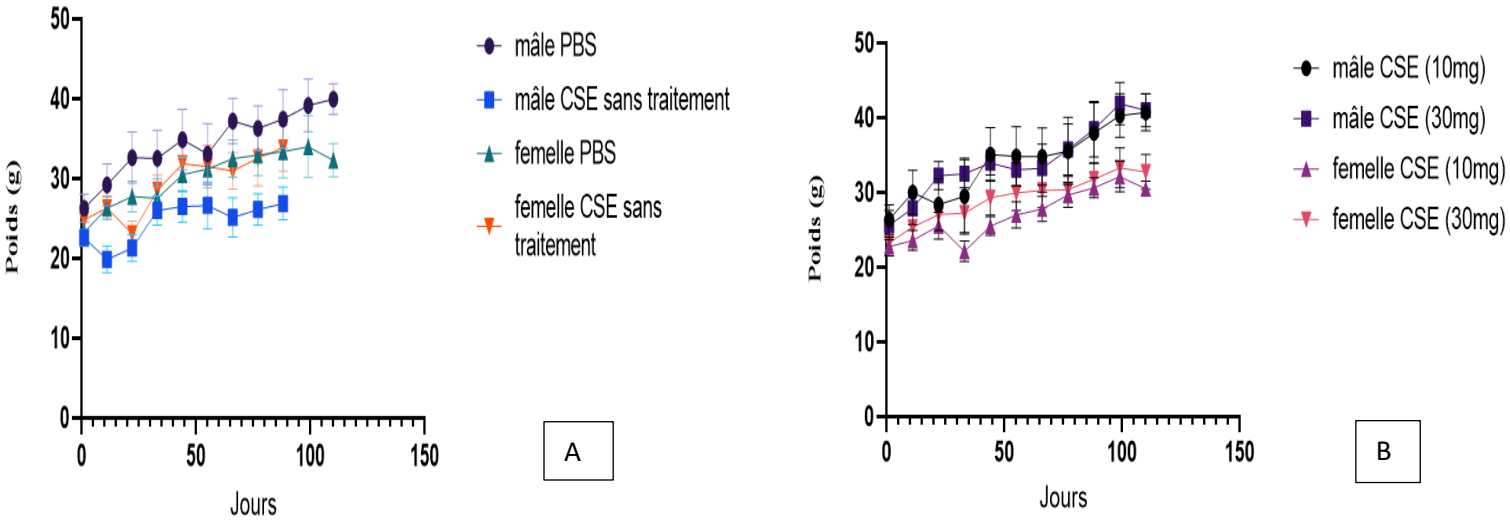


Figure18 : L'évolution pondérale au cours de l'expérimentation

La fumée de cigarette réduit significativement la fonction pulmonaire chez les souris exposés (CSE).**("The rat model of COPD skeletal muscle dysfunction induced by progressive cigarette smoke exposure: a pilot study | BMC Pulmonary Medicine | Full Text," n.d.)**

Une perte de poids significative a été observée durant les quatre premières semaines d'exposition à la fumée de cigarette, avec une diminution marquée dès la première semaine **(Ypsilantis et al., 2013) .**

Ce graphique **A** illustre l'évolution du poids corporel (en grammes) des souris mâles et femelles PBS et mâles et femelles CSE sans traitement, sur une période de 60 jours.

On observe une prise de poids progressive dans tous les groupes, mais à des rythmes différents :

Le groupe mâle PBS (témoin) présente la courbe de croissance la plus élevée, avec une augmentation constante du poids dépassant les 40 g en fin de protocole.

Les femelles PBS suivent une courbe similaire mais légèrement inférieure, avec une croissance régulière atteignant environ 35 g.

En revanche, les mâles exposés au CSE sans traitement montrent une prise de poids significativement plus faible, stagnante autour de 28 g.

Le groupe le plus impacté est celui des femelles exposées au CSE sans traitement, dont la courbe de poids reste inférieure à 30 g et montre une stagnation notable à partir du 40 jour.

Ces résultats suggèrent un effet inhibiteur du CSE sur la croissance pondérale, plus marqué.

Ce graphique **B** représente l'évolution du poids corporel (en grammes) des souris mâles et femelles exposées à l'extrait de fumée de cigarette (CSE) et traitées avec deux doses différentes de Célécoxib (10 mg/kg et 30 mg/kg).

Les résultats montrent une amélioration notable de la prise de poids chez les souris traitées, en particulier à la dose de 30 mg/kg :

Les mâles CSE traités à 30 mg/kg affichent la meilleure croissance pondérale, atteignant près de 45 g.

Les mâles CSE traités à 10 mg/kg montrent également une progression positive du poids, bien que légèrement inférieure à celle du groupe à 30 mg/kg.

Chez les femelles, on observe une réponse dose-dépendante : les femelles CSE traitées à 30 mg/kg présentent une prise de poids supérieure à celles traitées à 10 mg/kg.

Toutefois, même avec traitement, les femelles restent globalement en dessous du poids observé chez les mâles, ce qui reflète une réponse physiologique différenciée entre les sexes.

I.2. Etude histologique

I.2.1. Poumons

I.2.1.1. L'architecture structurale de parenchyme pulmonaire chez les souris femelles avec (objectif X40 et X10) :

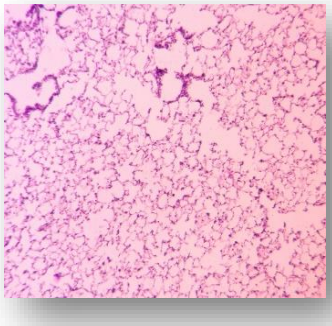
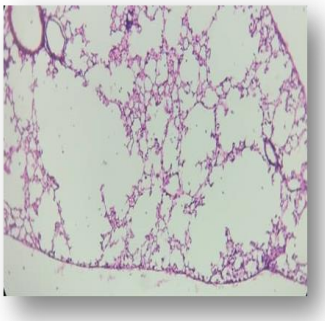
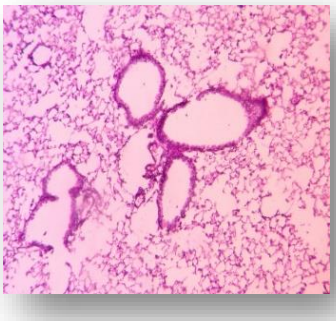
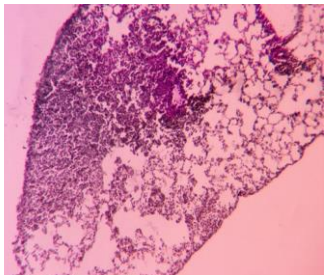
GR : 10			
			
A : Femelle PBS	B : Femelle CSE sans traitement	C : Femelle CSE 10mg	D : Femelle CSE 30mg

Figure 19 : Vue au microscope optique d'un parenchyme pulmonaire chez les femelles colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X10). **A :** Parenchyme pulmonaire sain. **B :** Des alvéoles pulmonaires apparaissent distendues, formant des bulles d'emphysème avec destruction des cloisons interalvéolaires. **C :** Parenchyme pulmonaire préservée avec des bronchioles bien délimitées, Les parois alvéolaires fines et intactes. **D :** Infiltration inflammatoire dense.

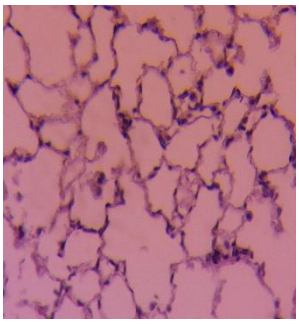
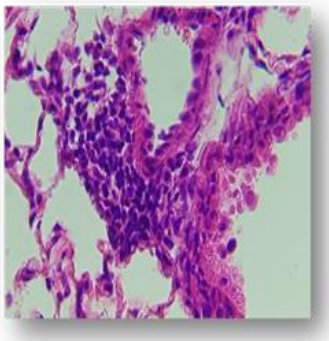
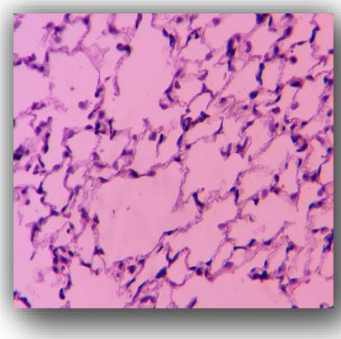
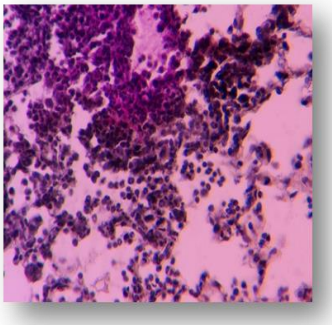
GR : 40			
			
A : Femelle PBS	B Femelle CSE sans traitement	C : Femelle CSE 10mg	D : Femelle CSE 30mg

Figure 20 : Vue au microscope optique d'un parenchyme pulmonaire chez les femelles colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X40). **A :** des alvéoles intactes avec une structure normale. **B :** Une hypervascularisation péri-alvéolaire évocatrice d'une fibrose périvasculaire débutante, des macrophages alvéolaires chargés de pigment. **C :** Un épaississement des septa (cloisons) alvéolaires ; infiltration persistante de cellules inflammatoires. **D :** infiltration inflammatoire massive.

I.2.1.2. L'architecture structurale de parenchyme pulmonaire chez les souris Mâles avec (objectif X40 et X10) :

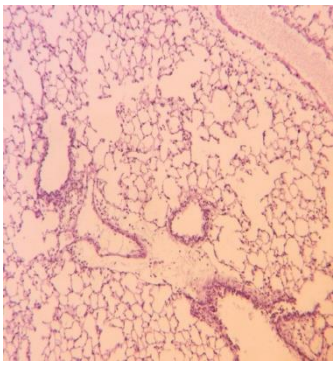
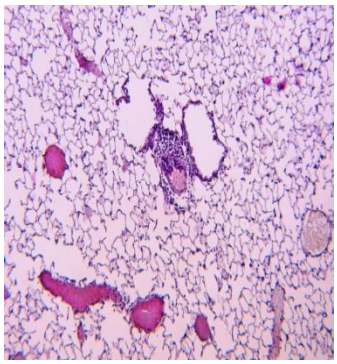
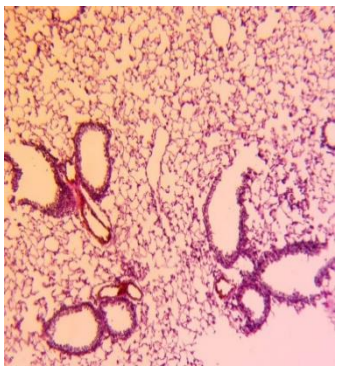
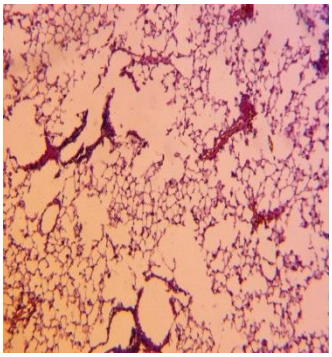
GR : 10			
			
A : Mâle PBS	B : Mâle CSE sans traitement	C : Mâle CSE 10mg/kg	D : Mâle CSE 30mg/kg

Figure 21 : Vue au microscope optique d'un parenchyme pulmonaire chez les males colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X10). **A :** léger épaississement des parois alvéolaires ; une infiltration modérée de cellules inflammatoires périvasculaires. **B :** Une congestion vasculaire modérée. **C :** léger épaississement septal ; une discrète infiltration péribronchiolaire. **D :** Le parenchyme pulmonaire montre des signes d'inflammation avec épaississement des septa, infiltration cellulaire, et alvéoles distendues, avec une congestion vasculaire marquée.

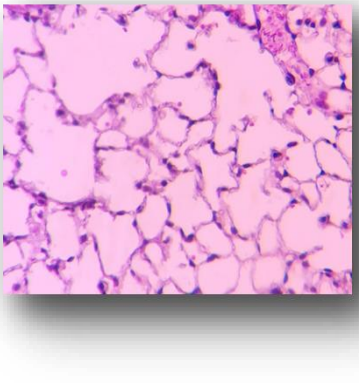
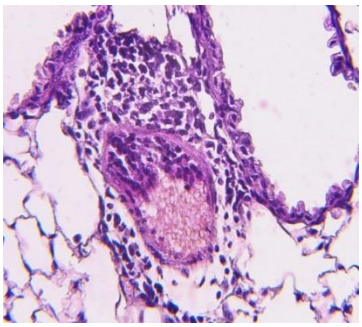
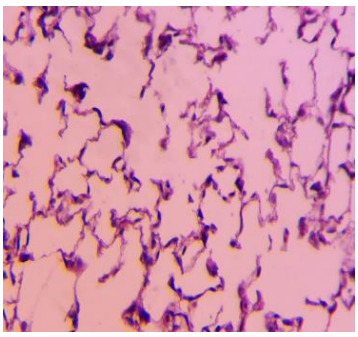
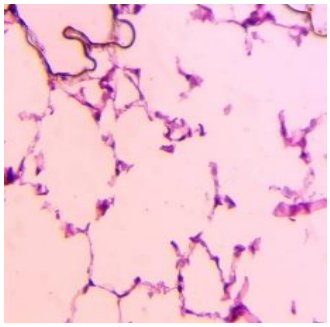
GR : 40			
			
A : Male PBS	**B : Male CSE sans traitement**	**C : Male CSE 10mg**	**D : Male CSE 30mg**

Figure 22 : Vue au microscope optique d'un parenchyme pulmonaire chez les males colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X40). **A :** architecture alvéolaire intacte. **B :** Un foyer inflammatoire périvasculaire important. **C :** Amélioration notable de l'architecture alvéolaire avec des espaces dégagés et une inflammation pulmonaire réduite. **D :** Destruction alvéolaire sévère évoquant un emphysème marqué.

I.2.1.3. *La comparaison*

I.2.1.3.1. Célécoxib (10mg/kg) Femelles et Mâles :

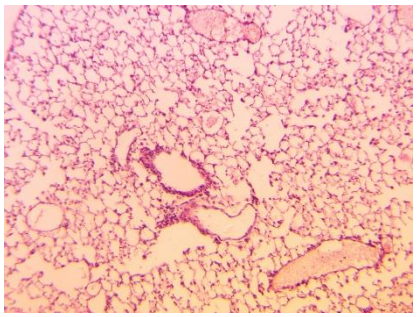
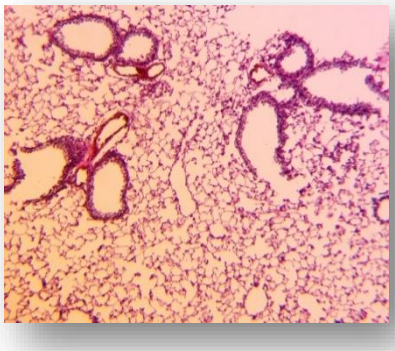
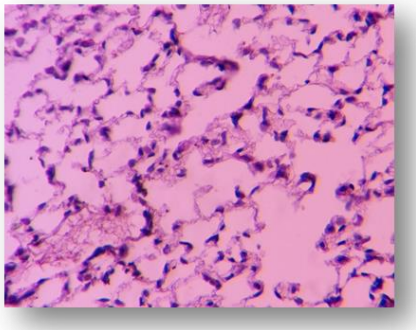
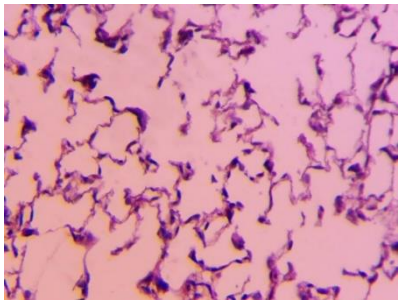
GR : 10	
	
A : Femelle CSE 10mg/kg	B : Mâle CSE 10mg/kg
GR : 40	
	
A : Femelle CSE 10mg/kg	B : Mâle CSE 10mg/kg

Figure 23 : Vue au microscope optique d'un parenchyme pulmonaire chez les femelles et mâles traitées avec Célécoxib (10mg/kg) colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X10/X40). **A.** parenchyme pulmonaire globalement préservé ; discrète infiltration péribronchiolaire. **B.** avec un légère épaississement septal et une discrète infiltration péribronchiolaire. **A.** une architecture alvéolaire relativement conservée. Une infiltration cellulaire modérée de la paroi alvéolaire, essentiellement par des cellules inflammatoires**. B.** Amélioration notable de l'architecture alvéolaire avec des espaces dégagés et une inflammation pulmonaire réduite.

I.2.1.3.2. Célécoxib (30mg/kg) Femelles et Males

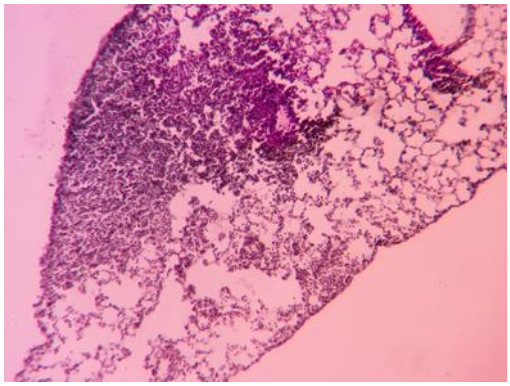
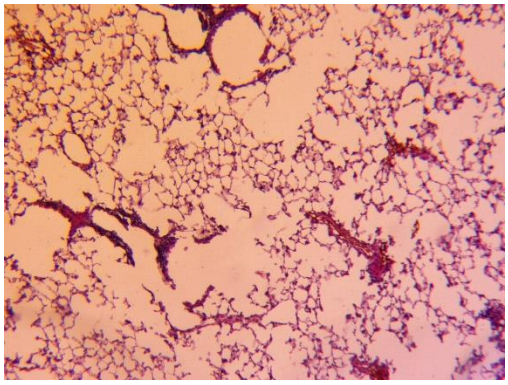
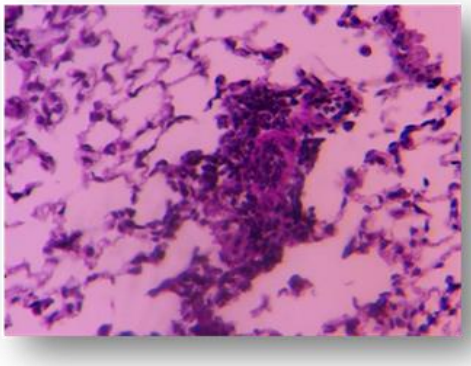
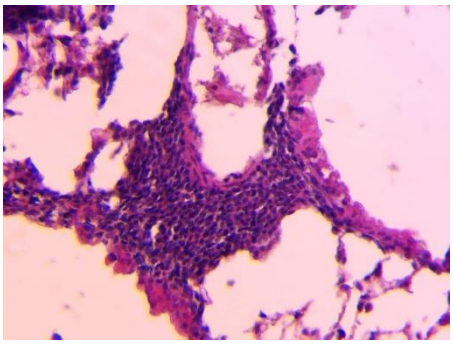
GR : 10	
	
A : Femelle CSE	B : Male CSE
GR : 40	
	
A : Femelle CSE	B : Male CSE

Figure 24 : Vue au microscope optique d'un parenchyme pulmonaire chez les femelles et males traitées avec Célécoxib (30mg) colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X10).**A:** Infiltration cellulaire inflammatoire dense, une altération partielle de l'architecture alvéolaire. **B.** Une congestion modérée ; destruction alvéolaire.

Figure 25 : Vue au microscope optique d'un parenchyme pulmonaire chez les femelles et males traitées avec Célécoxib (30mg/kg) colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X40).**A:** Un foyer de cellules

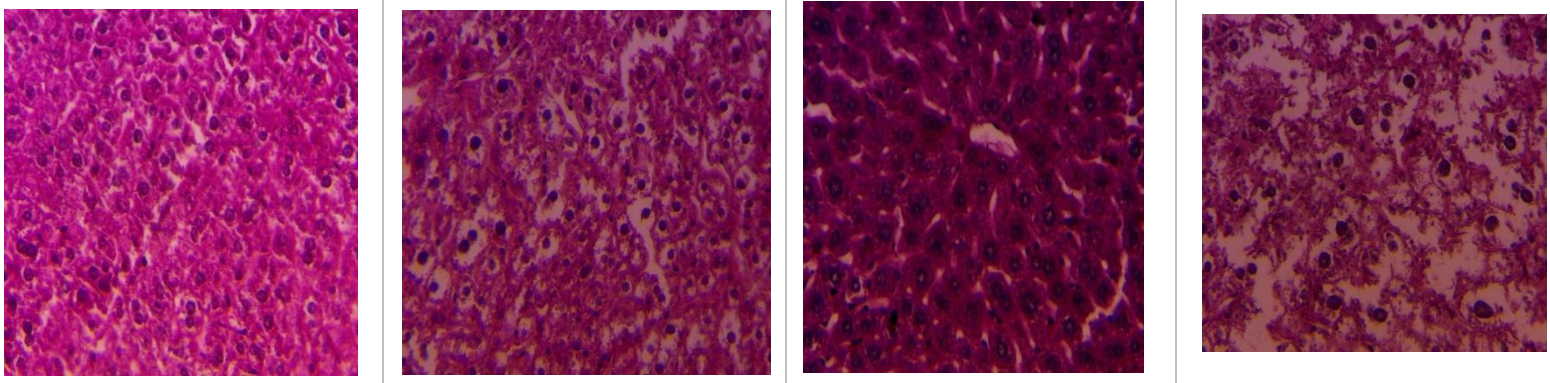
inflammatoires denses. **B :** Infiltration inflammatoire dense au niveau du parenchyme pulmonaire, traduisant une réaction inflammatoire .

Présentation histologique

L'analyse microscopique du parenchyme pulmonaire coloré à l'hématoxyline-éosine a permis de distinguer des différences marquées entre les groupes expérimentaux. Les poumons des témoins présentent une architecture alvéolaire normale sans signes inflammatoires. En revanche, les souris exposées à la fumée de cigarette montrent divers degrés d'atteintes, allant de foyers inflammatoires périvasculaires et congestion vasculaire à une destruction alvéolaire évoquant un emphysème. Chez les groupes traités, une amélioration de l'organisation tissulaire et une réduction de l'inflammation ont été observées, traduisant un effet protecteur potentiel du traitement. Notamment, la dose de 10 mg/kg de Célécoxib a été associée à une diminution marquée de l'inflammation pulmonaire.

I.2.2. Foie

I.2.2.1. L'architecture structurale de tissu hépatique chez les souris Mâles/Femelles PBS, CSE sans traitement, CSE traitées avec Célécoxib (10mg/kg et 30mg/kg) avec (objectif X40) :



A : Male PBS.	B : Male CSE sans traitement	C : Male CSE 10mg/kg	D : Male CSE 30mg/kg

Figure 26 : Vue au microscope optique d'un tissu hépatique chez les males colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X40).**A:** Une architecture lobulaire préservée avec des hépatocytes bien organisés. **B :** des hépatocytes organisés en travées et entourant des sinusoïdes hépatiques. Les noyaux des hépatocytes sont bien visibles, ronds tissu semble normal sans signes évidents d'inflammation, nécrose ou fibrose. **C :** Les travées hépatocytaires
(cordons d'hépatocytes) sont bien organisées autour de la veine centrale, avec des noyaux visibles, ronds, centrés. **D :** une altération structurelle avec des sinusoïdes hépatiques dilatés et clairs.

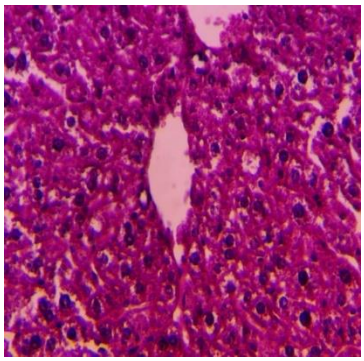
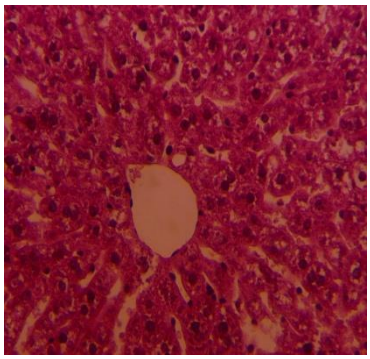
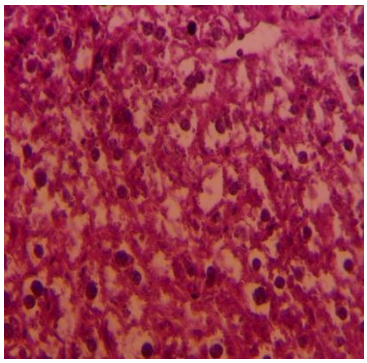
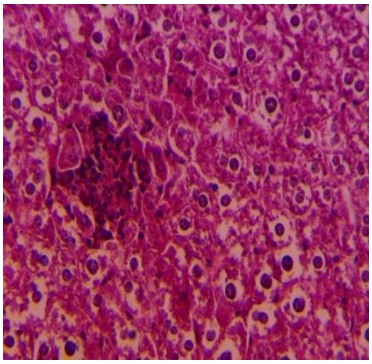
			
A : Femelle PBS	B : Femelle CSE sans traitement	C : Femelle CSE 10mg/kg.	D : Femelle CSE 30mg/kg

Figure 27 : Vue au microscope optique d'un tissu hépatique chez les femelles colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X40). **A :** Une architecture hépatocytaire normale sans signes évidents d'inflammation. **B :** une architecture globalement conservée avec des hépatocytes bien organisés autour d'une veine Centro lobulaire. Les sinusoïdes apparaissent légèrement dilatées. **C :** une architecture altérée, caractérisée par une désorganisation des travées hépatocytaires, ainsi que la présence de vacuoles claires évoquant une stéatose, avec une dilatation des sinusoïdes. **D :** Infiltrat inflammatoire, visible sous forme d'une tache sombre, indiquant une inflammation hépatique locale.

I.2.2.2. Présentation histologique hépatique

L'examen histologique des coupes hépatiques colorées à l'hématoxyline-éosine a révélé, dans l'ensemble, une architecture lobulaire conservée chez la majorité des spécimens mâles et femelles. Les hépatocytes apparaissent bien organisés en travées entourant des sinusoïdes, avec des noyaux visibles et bien centrés. Chez certains sujets, des dilatations sinusoïdales modérées ont été notées, témoignant d'un début de perturbation vasculaire. Par ailleurs, une altération plus marquée a été observée localement, avec des signes d'inflammation hépatique isolée, principalement chez les femelles CSE 30mg. Ces observations traduisent une stabilité tissulaire globale.

I.3. L'étude morphométrique

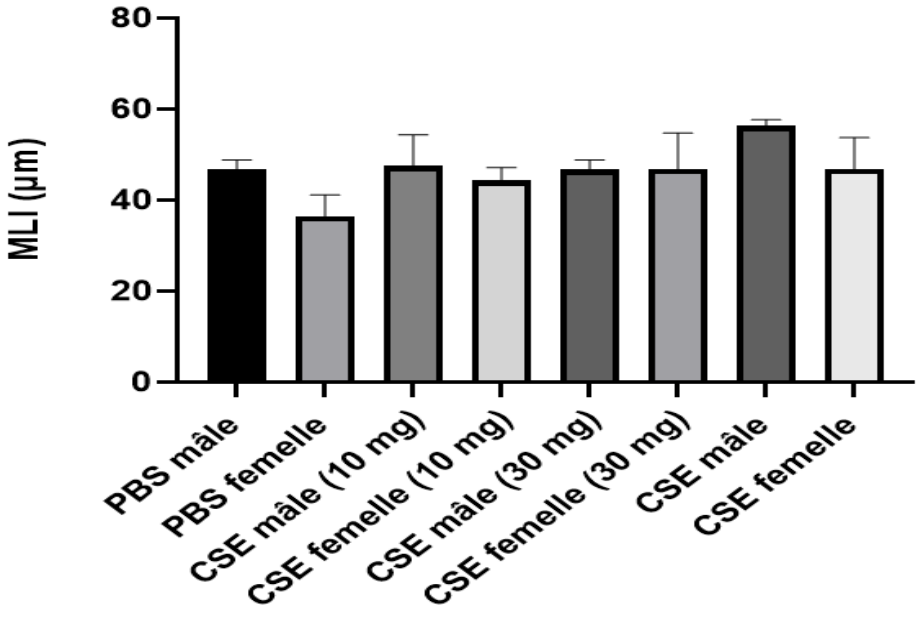


Figure 28 : Evolution morphométrique

I.3.1. Interprétation du graphique MLI (Mean Linear Intercept) :

Ce graphique illustre la variation de la MLI (en µm), un indicateur de la destruction alvéolaire, chez les souris femelles et mâles PBS, les souris femelles et mâles sans traitement, les souris femelles et mâles CSE (10 mg/kg et 30 mg/kg).

On observe une augmentation du MLI dans les groupes CSE ST (sans traitement), traduisant une altération significative de la structure alvéolaire. En revanche, les groupes traités avec le CSE à 10 mg/kg et 30 mg/kg montrent une réduction de la MLI par rapport aux groupes ST, en particulier chez les mâles, suggérant un effet protecteur ou réparateur dose-dépendant.

À noter que chez les femelles, la dose de 10 mg/kg a montré une meilleure efficacité que 30 mg/kg, tandis que chez les mâles, l'effet inverse a été observé.

I.3.2. Discussion morphométrique :

I.3.2.1. Male femelle PBS :

Dans notre étude, une différence notable du MLI a été observée entre les souris mâles et femelles PBS. En effet, les femelles ont présenté des valeurs de MLI significativement plus faibles que celles des mâles, ce qui suggère une architecture alvéolaire plus dense et plus régulière.

Ce phénomène peut s'expliquer par des différences physiologiques naturelles entre les sexes. Plusieurs études ont montré que les poumons des femelles présentent une maturation plus rapide, une densité alvéolaire plus élevée et une structure plus compacte par rapport aux mâles, même en l'absence d'agression externe. En parallèle, les hormones sexuelles, notamment les æstrogènes, pourraient jouer un rôle dans la régulation du développement pulmonaire, en favorisant une organisation tissulaire plus harmonieuse et une meilleure efficacité des échanges gazeux.**("Estrogen receptor regulation of pulmonary alveolar dimensions: alveolar sexual dimorphism in mice | American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology | American Physiological Society," n.d.)**

I.3.2.2. Femelles et males sans traitement :

Notre étude, nous avons constaté que la valeur du MLI était significativement plus faible chez les femelles CSE sans traitement, comparées aux mâles CSE sans traitement. Cette différence suggère une meilleure préservation de la structure alvéolaire chez les femelles, traduisant une résistance relative accrue face aux agressions toxiques de la fumée.

Plusieurs travaux appuient cette observation, en montrant que les poumons des femelles murissent plus rapidement et présentent une densité alvéolaire plus élevée, ce qui limite l'agrandissement des espaces alvéolaires en cas de stress oxydatif. **("Sexual dimorphism in the architecture of the lung's gas-exchange region. | PNAS," n.d.)**

De plus, les œstrogènes exercent des effets anti-inflammatoires et antioxydants notables, susceptibles d'atténuer les altérations histologiques induites par CSE **(Tam et al., 2011)**. En plus, la maturation pulmonaire retardée chez les mâles notamment la production plus tardive de surfactant pourrait expliquer leur plus grande vulnérabilité structurelle, se traduisant par un MLI plus élevé **("TGF-β-induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease | American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology | American Physiological Society," n.d.) .**

I.3.2.3. Femelles et males CSE 10mg/kg :

Une légère différence a été observée entre les souris femelles et mâles traitées par le Célécoxib à 10 mg/kg, avec une amélioration morphologique pulmonaire légèrement plus marquée chez les femelles.

L'effet anti-inflammatoire du Célécoxib, un inhibiteur sélectif de la COX-2, pourrait être amplifié chez les femelles grâce à l'action synergique des hormones sexuelles. En effet, il a été rapporté que les œstrogènes peuvent interagir avec les voies de signalisation de la COX-2 et réguler l'expression des prostanoïdes. Cela pourrait expliquer en partie pourquoi les femelles présentent une meilleure amélioration morphologique, bien que discrète, par rapport aux mâles.**("Complex Role of Estrogens in Inflammation | Endocrine Reviews | Oxford Academic," n.d.)**

II. Discussion

Le tabagisme, notamment l'exposition prolongée à la fumée de cigarette (CSE), constitue un facteur majeur dans la genèse des pathologies respiratoires chroniques, telles que la BPCO, en induisant un stress oxydatif, une inflammation persistante, ainsi qu'un remodelage des structures pulmonaires. **(Sakurai et al., 2025)**

La présente étude met en lumière les effets délétères de l'exposition chronique à la fumée de cigarette (CSE) sur le tissu pulmonaire des souris BALB/c, confirmant ainsi les données abondamment décrites dans la littérature sur les mécanismes pathogéniques des maladies respiratoires inflammatoires chroniques, telles que la BPCO. L'induction de stress oxydatif, l'activation soutenue des voies inflammatoires ainsi que les processus de destruction architecturale des alvéoles représentent des marqueurs caractéristiques de l'emphysème expérimental observé.

Les altérations histopathologiques identifiées dans le groupe exposé exclusivement au CSE se manifestent par une désorganisation marquée des structures alvéolaires, traduite par la rupture des cloisons interalvéolaires, un élargissement des espaces aériens distaux, et une infiltration inflammatoire prédominante, associant des cellules lymphocytaires et plasmocytaires, parfois accompagnées de neutrophiles. Cette inflammation est également corrélée à une congestion vasculaire localisée, suggérant une réponse inflammatoire chronique persistante et active.

L'introduction du traitement par le Célécoxib, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la classe des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2), a permis d'évaluer son potentiel thérapeutique face aux dommages induits par le CSE. Nos résultats indiquent que ce traitement exerce un effet modulant sur l'inflammation pulmonaire et le remodelage tissulaire. L'administration du Célécoxib, notamment à la dose de 10 mg/kg, a été associée à une nette amélioration de l'architecture pulmonaire, caractérisée par une atténuation de l'infiltration cellulaire, une régénération partielle des structures alvéolaires, et une diminution de l'épaississement pariétal.

Cependant, l'effet dose-dépendant du Célécoxib s'est révélé non linéaire. Contrairement à ce que l'on pourrait attendre, la dose plus élevée (30 mg/kg) n'a pas entraîné une amélioration supérieure. Bien au contraire, une inflammation résiduelle plus marquée a été constatée, accompagnée d'une perte significative de poids chez les animaux traités à cette dose. Ce constat paradoxal souligne l'importance de considérer les effets pharmacodynamiques complexes de certaines molécules, en particulier lorsqu'elles interagissent avec des processus de réparation tissulaire ou exercent des effets locaux pro-inflammatoires à forte concentration.

Ce phénomène pourrait s'expliquer par un effet rebond inflammatoire ou par une toxicité locale retardant la cicatrisation pulmonaire. Il a en effet été démontré que certains inhibiteurs de la COX-2, bien qu'efficaces à faibles doses, peuvent, à fortes doses, perturber l'équilibre entre les médiateurs pro- et anti-inflammatoires, compromettant ainsi le retour à l'homéostasie tissulaire (Wei et al., 2025). Ce résultat interpelle sur la nécessité d'une optimisation posologique rigoureuse et souligne l'importance des études dose-réponse dans l'évaluation préclinique de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Ce paradoxe suggère une dissociation entre l'état clinique général et les altérations tissulaires microscopiques, ce qui est bien documenté dans les études précliniques, notamment lorsque les molécules testées présentent des effets pharmacodynamiques complexes **(Wei et al., 2025).**

En effet, il est reconnu que certaines substances peuvent induire une augmentation de l'appétit ou de l'état général sans pour autant corriger les lésions au niveau tissulaire **(Wei et al., 2025)**. Le Célécoxib, bien qu'il soit un inhibiteur sélectif de la COX-2, peut à forte dose engendrer une locale active ou retarder les processus de réparation tissulaire. **(Wei et al., 2025)**

Conclusion et perspectives

I. Conclusion

Notre travail a été réalisé dans l'objectif d'explorer les effets de la fumée de cigarette (CSE) sur le système pulmonaire et d'évaluer le potentiel thérapeutique du Célécoxib, un inhibiteur sélectif de la COX-2, chez les souris BALB/c des deux sexes.

Les résultats ont révélé que l'exposition prolongée à la CSE durant deux mois induit une altération marquée de la structure pulmonaire, traduite par une inflammation chronique, une infiltration cellulaire. Ces altérations ont été associées à une perte de poids corporelle significative, signe d'un impact systémique.

L'analyse histologique a montré que l'administration du Célécoxib à deux doses (10 et 30 mg/kg) pendant 15 jours a permis de réduire l'inflammation et de préserver partiellement l'architecture pulmonaire, surtout à la dose faible. Le traitement a limité la destruction alvéolaire et l'épaississement des septas interalvéolaires, confirmant ainsi son effet anti-inflammatoire.

En conclusion, le Célécoxib a montré une efficacité thérapeutique notable contre les atteintes pulmonaires induites par la CSE, en réduisant les processus inflammatoires et en améliorant l'état histologique des poumons. Ces résultats suggèrent que ce composé pourrait représenter une piste prometteuse dans la gestion des maladies inflammatoires pulmonaires causées par l'exposition à la fumée de cigarette.

II. Perspectives

Néanmoins, certaines limites doivent être considérées dans cette étude. Le modèle animal utilisé ne reflète pas parfaitement la complexité de la pathologie humaine, notamment la BPCO**(Jones et al., 2017)**.

De plus, l'administration du Célécoxib a été limitée à une courte durée, ce qui ne permet pas d'évaluer ses effets à long terme ni ses éventuelles toxicités cumulatives.**("Anti-inflammatory effects of celecoxib in rat lungs with smoke-induced emphysema | American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology | American Physiological Society," n.d.)**

Dans une perspective future, il serait pertinent d'élargir les approches expérimentales en intégrant des marqueurs moléculaires de l'inflammation, ainsi que des études fonctionnelles respiratoires. L'évaluation comparative avec d'autres anti-inflammatoires permettrait également de mieux situer la place du Célécoxib dans le cadre thérapeutique potentiel des maladies respiratoires chroniques.**(Liu et al., 2019)**

Références

Anti-inflammatory effects of celecoxib in rat lungs with smoke-induced emphysema | American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology | American Physiological Society [WWW Document], n.d. URL https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.00303.2009?utm_source=chatgpt.com (accessed 6.20.25).

Asthme: comment le reconnaître et le traiter ? [WWW Document], n.d. URL https://www.medisite.fr/maladies-orl-et-respiratoires-asthme-symptomes-traitements-que-faire-en-cas-de-crise-dasthme.5571531.196464.html (accessed 5.16.25).

Bąk, U., Krupa, A., 2023a. Challenges and Opportunities for Celecoxib Repurposing. Pharm. Res. 40, 2329–2345. https://doi.org/10.1007/s11095-023-03571-4

Bąk, U., Krupa, A., 2023b. Challenges and Opportunities for Celecoxib Repurposing. Pharm. Res. 40, 2329–2345. https://doi.org/10.1007/s11095-023-03571-4

Barnes, P.J., 2008. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nat. Rev. Immunol. 8, 183–192. https://doi.org/10.1038/nri2254

Benayoun, L., Pretolani, M., 2003. Le remodelage bronchique dans l'asthme: mécanismes et enjeux thérapeutiques. MS Médecine Sci. 19, 319–326.

Błach, J., Siedliński, M., Sydor, W., 2023a. Immunology in COPD and the use of combustible cigarettes and heated tobacco products. Eur. J. Med. Res. 28, 397. https://doi.org/10.1186/s40001-023-01374-2

Bouzigon, E., Nadif, R., Thompson, E.E., Concas, M.P., Kuldanek, S., Du, G., Brossard, M., Lavielle, N., Sarnowski, C., Vaysse, A., Dessen, P., Van Der Valk, R.J.P., Duijts, L., Henderson, A.J., Jaddoe, V.W.V., De Jongste, J.C., GABRIEL consortium, Early Genetics Lifecourse Epidemiology (EAGLE) Consortium, Casula, S., Biino, G., Dizier, M. -H., Pin, I., Matran, R., Lathrop, M., Pirastu, M., Demenais, F., Ober, C., 2015. A common variant in *RAB 27A* gene is associated with fractional exhaled nitric oxide levels in adults. Clin. Exp. Allergy 45, 797–806. https://doi.org/10.1111/cea.12461

Brigham, E.P., West, N.E., 2015. Diagnosis of asthma: diagnostic testing. Int. Forum Allergy Rhinol. 5 Suppl 1, S27-30. https://doi.org/10.1002/alr.21597

Capone, M.L., Tacconelli, S., Di Francesco, L., Sacchetti, A., Sciulli, M.G., Patrignani, P., 2007. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 82, 85–94. https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2006.05.019

Caramori, G., Casolari, P., Barczyk, A., Durham, A.L., Di Stefano, A., Adcock, I., 2016. COPD immunopathology. Semin. Immunopathol. 38, 497–515. https://doi.org/10.1007/s00281-016-0561-5

Celecoxib - an overview | ScienceDirect Topics [WWW Document], n.d. URL https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/celecoxib (accessed 5.16.25).

Chabot, F., Zysman, M., Guillaumot, A., Gomez, E., Kheir, A., Chaouat, A., 2019. La bronchopneumopathie chronique obstructive. Bull. Académie Natl. Médecine 203, 63–71. https://doi.org/10.1016/j.banm.2019.03.007

Chalmers, S., Khawaja, A., Wieruszewski, P.M., Gajic, O., Odeyemi, Y., 2019. Diagnosis and treatment of acute pulmonary inflammation in critically ill patients: The role of inflammatory biomarkers. World J. Crit. Care Med. 8, 59–71. https://doi.org/10.5492/wjccm.v8.i5.59

Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., Zhao, L., 2017b. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget 9, 7204–7218. https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208

Classifying Asthma Severity and Treatment Determinants: National Guidelines Revisited - PMC [WWW Document], n.d. URL https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4170364/ (accessed 5.16.25).

Clemett, D., Goa, K.L., 2000. Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. Drugs 59, 957–980. https://doi.org/10.2165/00003495-200059040-00017

Cohen, B., Preuss, C.V., 2025c. Celecoxib, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Complex Role of Estrogens in Inflammation | Endocrine Reviews | Oxford Academic [WWW Document], n.d. URL https://academic.oup.com/edrv/article-abstract/28/5/521/2355015?redirectedFrom=fulltext&login=false (accessed 6.21.25).

Dadyou, H., 2014. Évaluation du dépistage précoce de la BPCO par le spiromètre informatisé au sein d'un groupe de 23 médecins ayant participé à une formation spécifique dans le cadre de la formation médicale continue, MG PACA 109.

Davies, N.M., McLachlan, A.J., Day, R.O., Williams, K.M., 2000. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. Clin. Pharmacokinet. 38, 225–242. https://doi.org/10.2165/00003088-200038030-00003

Epidemiology of asthma - PubMed [WWW Document], n.d. URL https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26977741/ (accessed 5.16.25).

Esami diagnostici per ogni tipologia di esigenza [WWW Document], n.d. URL https://www.fisiomedical.it/servizi/esami-diagnostici.php (accessed 5.20.25).

Estrogen receptor regulation of pulmonary alveolar dimensions: alveolar sexual dimorphism in mice | American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology | American Physiological Society [WWW Document], n.d. URL https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.00396.2005?utm_source=chatgpt.com (accessed 6.20.25).

Exploring a new era in dyslipidaemia treatment, 2025. . Springer Res. Cust. https://doi.org/10.1007/d43592-025-00002-x

Faure, S., 2009. Anti-inflammatoires stéroïdiens. Actual. Pharm., Dossier pharmaceutique et éducation du patient, deux nouveaux enjeux à l'officine 48, 51–56. https://doi.org/10.1016/S0515-3700(09)70493-8

Fries, S., Grosser, T., Price, T.S., Lawson, J.A., Kapoor, S., DeMarco, S., Pletcher, M.T., Wiltshire, T., FitzGerald, G.A., 2006. Marked interindividual variability in the response to selective inhibitors of cyclooxygenase-2. Gastroenterology 130, 55–64. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.10.002

Gentry, S., Gentry, B., 2017. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnosis and Management. Am. Fam. Physician 95, 433–441.

Ghlichloo, I., Gerriets, V., 2025. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Grosser, T., Fries, S., FitzGerald, G.A., 2006. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. J. Clin. Invest. 116, 4–15. https://doi.org/10.1172/JCI27291

Hammad, H., Lambrecht, B.N., 2021. The basic immunology of asthma. Cell 184, 1469–1485. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.016

Haouichat, H., Benali, R., Benyounes, A., Berrabah, Y., Douagui, H., Guermaz, M., Lellou, S., Montestruc, F., Moumeni, A., Skander, F., Taleb, A., Taright, S., Zidouni, N., 2020. [Asthma control in adult Algerian patients. Comparison with other North African and Middle-East countries]. Rev. Mal. Respir. 37, 15–25. https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.10.009

He, Z., Feng, J., Xia, J., Wu, Q., Yang, H., Ma, Q., 2020. Frequency of Signs and Symptoms in Persons With Asthma. Respir. Care 65, 252–264. https://doi.org/10.4187/respcare.06714

Holtzman, M.J., Byers, D.E., Alexander-Brett, J., Wang, X., 2014. The role of airway epithelial cells and innate immune cells in chronic respiratory disease. Nat. Rev. Immunol. 14, 686–698. https://doi.org/10.1038/nri3739

Hong, K.Y., Lee, J.H., Park, S.W., Joo, J.H., Kim, D.J., Moon, S.H., Uh, S.T., Kim, Y.H., Park, C.S., Park, J.S., 2002. Evaluation of emphysema in patients with asthma using high-resolution CT. Korean J. Intern. Med. 17, 24–30. https://doi.org/10.3904/kjim.2002.17.1.24

Jeffery, P.K., 2001. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 164, S28-38. https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.supplement_2.2106061

Jelic, S., MD, n.d. What COPD Feels Like [WWW Document]. Verywell Health. URL https://www.verywellhealth.com/copd-symptoms-915030 (accessed 6.20.25a).

Jelic, S., MD, n.d. What COPD Feels Like [WWW Document]. Verywell Health. URL https://www.verywellhealth.com/copd-symptoms-915030 (accessed 5.18.25b).

Jones, B., Donovan, C., Liu, G., Gomez, H.M., Chimankar, V., Harrison, C.L., Wiegman, C.H., Adcock, I.M., Knight, D.A., Hirota, J.A., Hansbro, P.M., 2017. Animal models of COPD: What do they tell us? Respirology 22, 21–32. https://doi.org/10.1111/resp.12908

Khelafi, R., Aissanou, A., Tarsift, S., Skander, F., 2011. Épidémiologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive dans la wilaya d'Alger. Rev. Mal. Respir. 28, 32–40. https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.06.026

Knabe, L., 2016. Rôle des cellules Club et de CCSP dans la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) (phdthesis). Université Montpellier.

Le Guennec, L., Pestre, V., Mouthon, L., 2012. La bronchopneumopathie chronique obstructive : une maladie auto-immune ? Rev. Mal. Respir. 29, 557–565. https://doi.org/10.1016/j.rmr.2012.02.001

Les chiffres de l'asthme dans le monde - Doctissimo [WWW Document], n.d. URL https://www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2000/mag0811/sa_2150_asthme.htm (accessed 5.16.25).

Lewicki, S., Bałan, B.J., Stelmasiak, M., Radomska-Leśniewska, D.M., Szymański, Ł., Rios-Turek, N., Bień-Kalinowska, J., Szarpak, Ł., Hajduk, B., 2025. Immunological Insights and Therapeutic Advances in COPD: Exploring Oral Bacterial Vaccines for Immune Modulation and Clinical Improvement. Vaccines 13, 107. https://doi.org/10.3390/vaccines13020107

Leynaert, B., Le Moual, N., Neukirch, C., Siroux, V., Varraso, R., 2019. Facteurs environnementaux favorisant le développement d'un asthme. Presse Médicale 48, 262–273. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.02.022

Liu, D., Wang, Y., Li, Lili, Zhao, H., Li, Liangliang, Liu, Y., Jiang, H., Li, X., Zhang, R., 2019. Celecoxib Protects Hyperoxia-Induced Lung Injury via NF-κB and AQP1. Front. Pediatr. 7. https://doi.org/10.3389/fped.2019.00228

Moldoveanu, B., Otmishi, P., Jani, P., Walker, J., Sarmiento, X., Guardiola, J., Saad, M., Yu, J., 2009. Inflammatory mechanisms in the lung. J. Inflamm. Res. 2, 1–11.

Moldoveanu, B., Otmishi, P., Jani, P., Walker, J., Sarmiento, X., Guardiola, J., Saad, M., Yu, J., 2008. Inflammatory mechanisms in the lung. J. Inflamm. Res. 2, 1–11.

Murakami, M., Naraba, H., Tanioka, T., Semmyo, N., Nakatani, Y., Kojima, F., Ikeda, T., Fueki, M., Ueno, A., Oh, S., Kudo, I., 2000. Regulation of prostaglandin E2 biosynthesis by inducible membrane-associated prostaglandin E2 synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2. J. Biol. Chem. 275, 32783–32792. https://doi.org/10.1074/jbc.M003505200

Nurwidya, F., Damayanti, T., Yunus, F., 2015. The Role of Innate and Adaptive Immune Cells in the Immunopathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Tuberc. Respir. Dis. 79, 5–13. https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.1.5

Pahal, P., Avula, A., Afzal, M., 2025. Emphysema, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Papi, A., Brightling, C., Pedersen, S.E., Reddel, H.K., 2018a. Asthma. Lancet Lond. Engl. 391, 783–800. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1

Papi, A., Brightling, C., Pedersen, S.E., Reddel, H.K., 2018b. Asthma. Lancet Lond. Engl. 391, 783–800. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1

(PDF) Determinants of Underdiagnosis of COPD in National and International Surveys, n.d. . ResearchGate. https://doi.org/10.1378/chest.14-2535

Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology - PubMed [WWW Document], n.d. URL https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11729303/ (accessed 6.20.25).

Respiratory disease | Definition, Causes, & Major Types | Britannica [WWW Document], 2025. URL https://www.britannica.com/science/respiratory-disease (accessed 6.20.25).

Ricciotti, E., FitzGerald, G.A., 2011. Prostaglandins and inflammation. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 31, 986–1000. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207449

Rouzer, C.A., Marnett, L.J., 2009. Cyclooxygenases: structural and functional insights. J. Lipid Res. 50 Suppl, S29-34. https://doi.org/10.1194/jlr.R800042-JLR200

Ruvuna, L., Sood, A., 2020. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clin. Chest Med. 41, 315–327. https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.05.002

Sakurai, K., Chubachi, S., Miyata, J., Hamamoto, J., Naganuma, T., Shimada, T., Otake, S., Nakayama, S., Irie, H., Tsutsumi, A., Kameyama, N., Hegab, A.E., Shimoda, M., Terai, H., Yasuda, H., Kanai, Y., Arita, M., Fukunaga, K., 2025. Celecoxib prevents malignant progression of smoking-induced lung tumors via suppression of the COX-2/PGE2 signaling pathway in mice. Front. Immunol. 16, 1557790. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1557790

Sexual dimorphism in the architecture of the lung's gas-exchange region. | PNAS [WWW Document], n.d. URL https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.92.4.1105 (accessed 6.21.25).

Shukla, S.D., Swaroop Vanka, K., Chavelier, A., Shastri, M.D., Tambuwala, M.M., Bakshi, H.A., Pabreja, K., Mahmood, M.Q., O'Toole, R.F., 2020. Chronic respiratory diseases: An introduction and need for novel drug delivery approaches. Target. Chronic Inflamm. Lung Dis. Using Adv. Drug Deliv. Syst. 1–31. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820658-4.00001-7

Simmons, D.L., Botting, R.M., Hla, T., 2004. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. Pharmacol. Rev. 56, 387–437. https://doi.org/10.1124/pr.56.3.3

Sinyor, B., Concepcion Perez, L., 2025. Pathophysiology Of Asthma, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Steinbach, G., Lynch, P.M., Phillips, R.K., Wallace, M.H., Hawk, E., Gordon, G.B., Wakabayashi, N., Saunders, B., Shen, Y., Fujimura, T., Su, L.K., Levin, B., Godio, L., Patterson, S., Rodriguez-Bigas, M.A., Jester, S.L., King, K.L., Schumacher, M., Abbruzzese, J., DuBois, R.N., Hittelman, W.N., Zimmerman, S., Sherman, J.W., Kelloff, G., 2000. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N. Engl. J. Med. 342, 1946–1952. https://doi.org/10.1056/NEJM200006293422603

Tam, A., Morrish, D., Wadsworth, S., Dorscheid, D., Man, S.P., Sin, D.D., 2011. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. BMC Womens Health 11, 24. https://doi.org/10.1186/1472-6874-11-24

TGF-β-induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease | American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology | American Physiological Society [WWW Document], n.d. URL https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.00163.2007 (accessed 6.20.25).

The rat model of COPD skeletal muscle dysfunction induced by progressive cigarette smoke exposure: a pilot study | BMC Pulmonary Medicine | Full Text [WWW Document], n.d. URL https://bmcpulmmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-020-1109-y (accessed 6.20.25).

The role of atopy in asthma development and persistence - PubMed [WWW Document], n.d. URL https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31985546/ (accessed 5.20.25).

Varmaghani, M., Dehghani, M., Heidari, E., Sharifi, F., Moghaddam, S.S., Farzadfar, F., 2019. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. East. Mediterr. Health J. Rev. Sante Mediterr. Orient. Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit 25, 47–57. https://doi.org/10.26719/emhj.18.014

Wei, K.-C., Lin, J.-T., Lin, C.-H., 2025. Celecoxib paradoxically induces COX-2 expression and astrocyte activation through the ERK/JNK/AP-1 signaling pathway in the cerebral cortex of rats. Neurochem. Int. 183, 105926. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2024.105926

What is Asthma? [WWW Document], 2022. URL https://www.southeasternlungcare.com/what-is-asthma (accessed 5.18.25).

Ypsilantis, P., Politou, M., Anagnostopoulos, C., Tsigalou, C., Kambouromiti, G., Kortsaris, A., Simopoulos, C., 2013. Effects of cigarette smoke exposure and its cessation on body weight, food intake and circulating leptin, and ghrelin levels in the rat. Nicotine Tob. Res. Off. J. Soc. Res. Nicotine Tob. 15, 206–212. https://doi.org/10.1093/ntr/nts113