REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRTIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DR YAHIA FARES DE MEDEA

FACULTE DE SCIENCE

Mémoire pour l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Spécialité : Immunologie et Maladies Infectieuses

THÈME :

L'analyse de l'intérêt clinique de l'évaluation des rations cellulaires en circulation dans les maladies respiratoires chronique

Réalisé par :

SEDIR BOUCHRA IMANE **DAHMAS NARIMANE**

Membres du jury :

Dr. DOUAOUI Sanaa ……MCB ……Promoteur.

Dr. DIF Sabrina ……MCB……Président.

Dr. GASMI Sara ……MCA……Examinatrice

Année universitaire : 2024/2025.

REMERCIMENT

En tout premier lieu, nous remercions le bon dieu

Allah, tout puissant, de nous avoir donné le courage, la force et la volonté pour réaliser ce travail et dépasser toutes les difficultés.

En second lieu, nous tenons à remercier notre chère

Promotrice : Madame DOUAOUI. S, pour ses précieux

Conseils sa confiance et son aide durant toute période du

Travail.

Je vous remercie tous nos enseignants d'université et nous remercions pour leurs

Enseignements de grande qualité et leurs encouragements constants.

Nos remerciements vont également aux membres des jurys pour l'intérêt qu'ils ont

Porté à nous recherche en acceptent d`examiner notre travail.

Dédicace

À mes chers parents,

Pour leur amour inconditionnel, leur soutien indéfectible et les innombrables sacrifices consentis tout au long de mon parcours. Votre confiance, vos prières et votre patience ont toujours été ma source de force et de persévérance.

À ma sœur Manar, *Dont l'affection, la bienveillance et les encouragements ont été d'un grand réconfort dans les moments de doute comme dans ceux de réussite.* ***À mes frères Mohamed et Abdessamie*** *Pour leur présence rassurante, leurs paroles motivantes et leur soutien constant, toujours manifesté avec discrétion et affection.* ***À mes ami(e)s,*** *pour leur soutien discret, leur encouragement sincère et leur présence réconfortante tout au long de ce parcours. Merci d'avoir su, par votre amitié, alléger les moments de doute et renforcer les instants d'espoir.*

À moi-même, *pour avoir persévéré malgré les difficultés, pour avoir cru en mes capacités même lorsque le doute s'installait,*

Pour chaque effort accompli dans le silence, chaque nuit d'étude, et chaque pas vers l'aboutissement de ce travail.

Je me rends hommage pour la détermination, la patience et la résilience dont j'ai su faire preuve.

SEDIR BOUCHRA IMANE

Dédicace

Je dédie ce travail à mes parents,

En reconnaissance de votre amour inaltérable, de vos sacrifices et de votre soutien indéfectible tout au long de mon parcours.

À mes frères, Abderrahmane et Abdelhak,

Pour votre accompagnement constant et vos encouragements.

À mes proches et amis,

Et à toutes les personnes qui, par leurs conseils, leur bienveillance ou leur exemple, ont contribué à cet accomplissement.

DAHMAS NARIMANE

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction: 1

I- Généralités sur les maladies respiratoires chroniques: 3

I-Physiologie: 3

I-1. Physiologie des poumons : 3

I .1.1. Architecture et organisation fonctionnelle : 3

I.1.2. Mécanique ventilatoire : 3

I.1.3. Échanges gazeux et transport: 4

I.1.4. Fonctions non-respiratoires : 4

I.2.Physiologie de l'asthme : 4

I.2.1. Hyperréactivité bronchique : 5

I.2.2. Obstruction bronchique variable : 5

I.2.3.Inflammation bronchique : 5

I.2.4. Remodelage des voies aériennes : 6

I.3.Physiologie de la BPCO: 6

I.3.1.Définition et épidémiologie: 6

I.3.2. Mécanismes physiologiques: 6

I.3.4. Conséquences physiologiques: 7

I.4.Autres pathologies inflammatoires chroniques respiratoires: 8

I.4.1Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) : 8

I.4.2.Sarcoïdose: 8

I.4.3.Bronchectasies: 8

I.4.4.Syndrome de détresse respiratoire chronique (SDRA chronique) : 8

I.4.5.Pneumopathie interstitielle non-spécifique (PINS) : 8

II. Immunopathologie des maladies respiratoires chroniques: 9

II.1.Inflammations locales: 9

II.1.2.bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO): 12

II.1.3.Autre pathologie inflammatoire chroniques respiratoires: 16

II.2.Inflammations systémiques: 18

II.2.1. Asthme: 18

II.2.2.Physiopathologie de la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO): 20

II.2.3.Autre pathologie inflammatoire chroniques respiratoires : 23

III. Les ratios cellulaires : 26

III.1.Définition : 26

III.1.1.Rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR) : 26

III.1.2.Rapport plaquettes/lymphocytes (PLR) : 26

III.1.3.Rapport monocytes/lymphocytes (MLR) : 26

III.2.Indice systémique immuno-inflammatoire (SII) : 27

II. Matériel et Méthodes: 29

II. 1. Type d'étude: 29

II. 2. Population étudiée : 29

a-Critères d'inclusion : 29

b-Critères d'exclusion : 29

II. 4. Données collectées: 29

II. 5. Méthode de collecte: 30

II. 6. Analyse statistique: 30

II. 7.Aspects éthiques: 31

.....32

.....32

III- Résultats : 33

III-1. Description générale : 33

III-2. L'exploration de la numération sanguine et les ratios cellulaire NLR, MLR et BLR: 34

III-2-1. L'exploration de l'association des ratios cellulaires avec l'inflammation: ..35

III-2-2. L'exploration de l'association des ratios cellulaires avec l'obstruction : 43

a- Exploration de l'association des ratios cellulaires selon l'indice Tiffeneau chez les patients BPCO: 43

b- Exploration de l'association des ratios cellulaires selon l'indice Tiffeneau chez les patients asthmatiques: 46

III-2-3. L'exploration de l'association des ratios cellulaires avec le tabagisme : 51

a- Exploration de l'association des ratios cellulaires selon le statut tabagique chez les patients BPCO: 51

b- Exploration de l'association des ratios cellulaires selon le statut tabagique chez les patients asthmatiques: 55

Références bibliographiques: 62

Liste des figures :

Figure 1:Structure de poumon. 3
Figure 2:présentative de l'aspect des bronches normales, dans l'asthme, la bronchite chronique et l'emphysème (Boulet, L. P. et Bourbeau, J. (2002). 9
Figure 3:L'effet possible des cytokines T auxiliaires 2 (Th2) sur diverses cellules du poumon et le rôle potentiel des cytokines dans l'asthme. 10
Figure 4: Schéma de immunopathagonèse de asthme bronhique. 12
Figure 5:Inflammation des voies respiratoires dans l'asthme sévère et la BPCO. 13
Figure 6:les mécanismes de l'immunité innée au cours de la BPCO. (Craig JM et al., ...14
Figure 7:les mécanismes de l'immunité adaptative au cours de la BPCO. (Brusselle G et al., 2011) 15
Figure 8:mécanisme immunopathologique de la BPCO illusrant la réponse immunitaire innée et adaptative et le remodlage broncguique (Lambrecht & Hammad, 2015). 16
Figure 9:Immunopathlogie des inflammations systémiques dans asthme sévère (Barnes, 2008). 20
Figure 10:presentative la complexité de l'asthme et BPCO 22
Figure 11:Schéma illustrant les mécanismes immunopathologiques des inflammations systémiques dans la BPCO (Peters & Fahy, 2015) 23
Figure 12:Role de stress oxydant dans la pathogénie de la BPCO 25
Figure 13:Vartiation du NLR en fonction du taux de CRP chez les patients BPCO 36
Figure 14:Vartiation du MLR en fonction du taux de CRP chez les patients BPCO 37
Figure 15:Vartiation du BLR en fonction du taux de CRP chez les patients BPCO 38
Figure 16:Variation du NLR en fonction du taux de CRP chez les patients asthmatiques .. 39
Figure 17:Vartiation du MLR en fonction du taux de CRP chez les patients asthmatiques 40
Figure 18:Variation du BLR en fonction du taux de CRP chez les patients asthmatiques .. 41
Figure 19:Vartiation du ratio NLR en fonction de classe GOLD chez les patients atteints de BPCO 43
Figure 20:Vartiation de ratio MLR en fonction de classe GOLD chez les patients atteints de BPCO 44
Figure 21:Vartiation de ratio BLR en fonction de classe GOLD chez les patients atteints de BPCO 45
Figure 22:Vartiation du ratio NLR en fonction de classe GOLD chez les patients asthmatiques 47

Figure 23:Vartiation du ratio MLR en fonction de classe GOLD chez les patients asthmatiques.....48
Figure 24:Vartiation de ratio BLR en fonction de classe GOLD chez les patients asthmatiques.....49
Figure 25:Vartiation de ratio NLR en fonction de statut tabagique dans la BPCO 52
Figure 26:Vartiation de ratio MLR en fonction de statut tabagique dans la BPCO.....53
Figure 27:Vartiatios de ratio BLR en fonction de statut tabagiques dans la BPCO 54
Figure 28:Vartiation de NLR en fonction statut tabagique dans l'asthme 56
Figure 29:Vartiation de MLR en fonction de statut tabagiques dans l'asthme 57
Figure 30:Vartiation de BLR en fonction de statut tabagiques dans l'asthme 58

Liste des tableaux :

Tableau 1:médiateurs inflammatoires clé. 10
Tableau 2:médiateurs clés de inflammation dans la BPCO. 13
Tableau 3: comparaison avec asthme. 16
Tableau 4: tableau comaparatif des mécanismes inflammatoires. 18
Tableau 5:Tableau comratif entre des pathlogies réspiratoires chroniques dans inflammation systémique. 25
Tableau 6:Classification de BPCO en stades de sévérité selon le GOLD en 2006..... 30
Tableau 7:Caractéristiques cliniques et inflammatoires des patients de BPCO et asthme. . 33
Tableau 8:Tableux des valeures moyennes des principales sous-population leucocytaires. 35
Tableau 9:Ratio cellulaire NLR selon le statut inflammatoires CRP chez les patients BPCO. 36
Tableau 10:Ratio cellulaire MLR selon le statut inflammatoires CRP chez les patients BPCO. 37
Tableau 11:Ratio cellulaire BLR selon le statut inflammatoires CRP chez les patients BPCO. 37
Tableau 12:Ratio cellulaire NLR selon le statut inflammatoires CRP chez les patients asthmatiques..... 39
Tableau 13:Ratio cellulaires MLR selon le statut inflammatoires CRP chez les patients asthmatiques..... 40
Tableau 14:Ratio cellulaire BLR selon le statut inflammatoires CRP chez les patients asthmatiques..... 41
Tableau 15:Ratio cellulaire NLR selon les stades GOLD chez les patients BPCO. 43
Tableau 16:Ratio cellulaires MLR selon les stades GOLD chez les patients BPCO..... 44
Tableau 17:Ratio cellulaire BLR selon les stades GOLD chez les patients BPCO. 45
Tableau 18:Ratio cellulaire NLR selon les stades GOLD chez les patients asthmatiques. . 46
Tableau 19:Ratio cellulaire MLR selon les stades GOLD chez les patients asthmatiques.. 47
Tableau 20:Ratio cellulaire BLR selon les stades GOLD chez les patients asthmatiques... 48
Tableau 21:Ratio cellulaire NLR selon le statut tabagique chez les patients BPCO. 52
Tableau 22:Ratio cellulaires MLR en fonction de statut tabagique chez les patients BPCO. 53
Tableau 23:Ratio cellulaire BLR selon le statut tabagique chez les patients BPCO. 54
Tableau 24:Ratio cellulaire NLR selon le statut tabagique chez les patients asthmatiques. 56

Tableau 25:Ratio cellulaire MLR selon le statut tabagique chez les patients asthmatiques. 57
Tableau 26:Ratio BLR selon le statut tabagique chez les patients asthmatiques.....58

Résumé :

Les maladies respiratoires chroniques tels asthme et la BPCO représentent un vrai problème de santé publique de par le manque de biomarqueurs spécifiques et la difficulté du suivie biologique. Ces dernières années le calcul des ratios des cellules en circulation notamment le NLR (ratio neutrophiles lymphocytes), le MLR (ratio lymphocytes monocytes) et le BLR (ratio basophiles lymphocytes) émergent comme de biomarqueurs intéressant dans la prise en charge de ces patients.

Dans ce travail nous stipulons que l'évaluation de ces ratios permettra de faire un diagnostic différentiel entre l'asthme et la BPCO ainsi que le suivie de l'évolution de ces deux pathologies L'étude est menée sur un échantillon de 100 patients, asthmatiques (51) et BPCO (49), nous avons comparé les valeurs moyennes de ces ratios entre les deux groupes de malades, ainsi que leur association avec des marqueurs classiques d'inflammation systémique comme la CRP, la sévérité de l'obstruction pulmonaire estimée par le GOLD et enfin le statuts tabagique.

Les résultats obtenus expriment une légère différence entre les patients BPCO et asthmatiques avec une possibilité de l'existence d'une association entre l'augmentation du NLR avec la CRP chez ces patients.

A travers ce travail nous présentant ces ratios, principalement le NLR, comme d'intéressant biomarqueur biologique liés aux différences cliniques entre la BPCO et asthme ainsi qu'a l'inflammation systémique observée dans ces deux entités pathologiques

Mots-clés :

Ratios cellulaires, biomarqueurs, Inflammation systémique, maladies respiratoires chroniques.

ملخص

تمثل أمراض الجهاز التنفسي المزمنة مثل الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن مشكلة صحية عامة حقيقية بسبب عدم وجود مؤشرات حيوية محددة وصعوبة المراقبة البيولوجية. في السنوات الأخيرة، ظهر حساب نسب الخلايا المنتشرة بما في ذلك) NLR نسبة الخلايا الليمفاوية العدلة(،) MLRنسبة الخلايا الليمفاوية الوحيدة) و) BLRنسبة الخلايا الليمفاوية القاعدية) كمؤشرات حيوية مثيرة للاهتمام في إدارة هؤلاء المرضى.

وننص في هذا العمل على أن تقييم هذه النسب سيسمح بالتشخيص التفريقي بين الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن وكذلك مراقبة تطور هذين المرضين. أجريت الدراسة على عينة مكونة من 100 مريض مصاب بالربو (51) ومرض الانسداد الرئوي المزمن (49)، وقمنا بمقارنة متوسط قيم هذه النسب بين مجموعتي المرضى، بالإضافة إلى ارتباطها بالعلامات الكلاسيكية للالتهاب الجهازي مثلCRP ، شدة الانسداد الرئوي المقدرة بواسطة GOLD وأخيرا حالة التدخين .

تعبر النتائج التي تم الحصول عليها عن اختلاف طفيف بين مرضى مرض الانسداد الرئوي المزمن والربو مع احتمال وجود علاقة بين الزيادة في NLR مع CRP لدى هؤلاء المرضى.

من خلال هذا العمل، يتم تقديم هذه النسب، وخاصةNLR ، كمؤشر حيوي بيولوجي مثير للاهتمام يتعلق بالاختلافات السريرية بين مرض الانسداد الرئوي المزمن والربو وكذلك الالتهاب الجهازي الذي لوحظ في هذين الكيانين المرضيين .

الكلمات المفتاحية:

النسب الخلوية، المؤشرات الحيوية، الالتهاب الجهازي، أمراض الجهاز التنفسي المزمنة.

Summary:

Chronic respiratory diseases such as asthma and COPD represent a real public health problem due to the lack of specific biomarkers and the difficulty of biological monitoring. In recent years, the calculation of circulating cell ratios including NLR (neutrophil lymphocyte ratio), MLR (monocyte lymphocyte ratio) and BLR (basophile lymphocyte ratio) have emerged as interesting biomarkers in the management of these patients.

In this work we stipulate that the evaluation of these ratios will allow for a differential diagnosis between asthma and COPD as well as monitoring the evolution of these two pathologies. The study is conducted on a sample of 100 patients, asthmatic (51) and COPD (49)., we compared the average values of these ratios between the two groups of patients, as well as their association with classical markers of systemic inflammation such as CRP, the severity of pulmonary obstruction estimated by GOLD and finally the smoking status.

The results obtained express a slight difference between COPD and asthma patients with a possibility of an association between the increase in NLR with CRP in these patients.

Through this work, presenting these ratios, mainly the NLR, as interesting biological biomarker related to the clinical differences between COPD and asthma as well as the systemic inflammation observed in these two pathological entities.

Key words:

Cellular ratios, biomarkers, Systemic inflammation, chronic respiratory diseases.

Liste des abréviations :

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CRP : Protéine C-réactive

FNS : Formule Numération Sanguine

NLR: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (Ratio neutrophiles/lymphocytes)

MLR: Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (Ratio monocytes/lymphocytes)

BLR: Basophil-to-Lymphocyte Ratio (Ratio basophiles/lymphocytes)

SII : Indice Systémique Immuno-inflammatoire

IL: Interleukine

TNF-α: Tumor Necrosis Factor alpha

MMP : Métalloprotéinase matricielle

TGF-β : Transforming Growth Factor beta

VC : Volume Courant

VRI : Volume de Réserve Inspiratoire

VR : Volume Résiduel

V/Q : Rapport Ventilation/Perfusion

Th2 : Lymphocyte T auxiliaire de type 2

TSLP : Thymic Stromal Lymphopoietin

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

ACE : l'enzyme de conversion de l'angiotensine

O2 : oxygène

CO2 : dioxyde de carbone

CD4 : Cluster of Differentiation 4

Th1 : T helper 1 (Lymphocyte T auxiliaire de type 1)

Th17 : T helper 17 (Lymphocyte T auxiliaire de type 17)

CD8+: Cluster of Differentiation 8 positif

ILC2: lymphoïdes innées de type 2

MBP: major basic protein

ECP : éosinophilic cationic protein

Th2 : T helper 2 (Lymphocyte T auxiliaire de type 2)

IgE : Immunoglobuline de type E

Introduction :

Les maladies respiratoires chroniques, notamment l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), représentent un enjeu de santé publique majeur à l'échelle mondiale en raison de leur prévalence élevée, de leur caractère invalidant et de leur impact socio-économique croissant **(GOLD, 2023 ; Soriano et al., 2020).** Ces pathologies sont caractérisées par une inflammation chronique des voies respiratoires, pouvant s'étendre au-delà du poumon et induire une réponse inflammatoire systémique **(Barnes & Celli, 2009 ; Wood et al., 2012)**. Dans ce contexte, l'évaluation précise de l'état inflammatoire constitue un élément clé pour le diagnostic, la stratification et le suivi thérapeutique des patients.

Parmi les biomarqueurs récemment explorés, les indices hématologiques dérivés de la numération formule sanguine (NFS) offrent une approche simple, économique et reproductible de l'inflammation systémique. Des ratios tels que le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR), le rapport monocytes/lymphocytes (MLR), ou encore le rapport basophiles/lymphocytes (BLR), se sont révélés pertinents dans diverses pathologies inflammatoires chroniques **(Forget et al., 2017 ; Zahorec, 2021).** Ces marqueurs reflètent l'équilibre entre les réponses immunitaires innée et adaptative, et peuvent être utilisés pour anticiper l'évolution clinique ou prédire les exacerbations.

L'hypothèse de ce travail repose sur la question suivante : est-ce qu'on peut utiliser ces rations cellulaires comme biomarqueurs de diagnostic différentiel entre la BPCO et l'asthme et les associe à l'évolution clinique ainsi qu'a l'inflammation systémique ?

L'objectif de ce travail d'évaluer la valeur clinique de ces ratios cellulaires (NLR, MLR, BLR) chez des patients atteints de BPCO et d'asthme. Nous analyserons leur association avec des paramètres biologiques et cliniques reconnus, tels que la protéine C-réactive (CRP), l'indice de Tiffeneau mesurant l'obstruction bronchique, et le statut tabagique, en vue d'explorer leur intérêt comme marqueurs d'inflammation systémique dans ces pathologies respiratoires chroniques. Pour cela nous procédons par une étude descriptive et comparative entre deux groupes de patients.

Chapitre I : Généralités sur les maladies respiratoires chroniques.

I- Généralités sur les maladies respiratoires chroniques :

I-Physiologie :

I-1. Physiologie des poumons :

Les poumons sont des organes essentiels à la respiration, jouant un rôle clé dans les échanges gazeux entre l'air inspiré et le sang. Ils assurent également plusieurs fonctions secondaires, notamment métaboliques, immunitaires et de régulation de l'équilibre acido-basique.

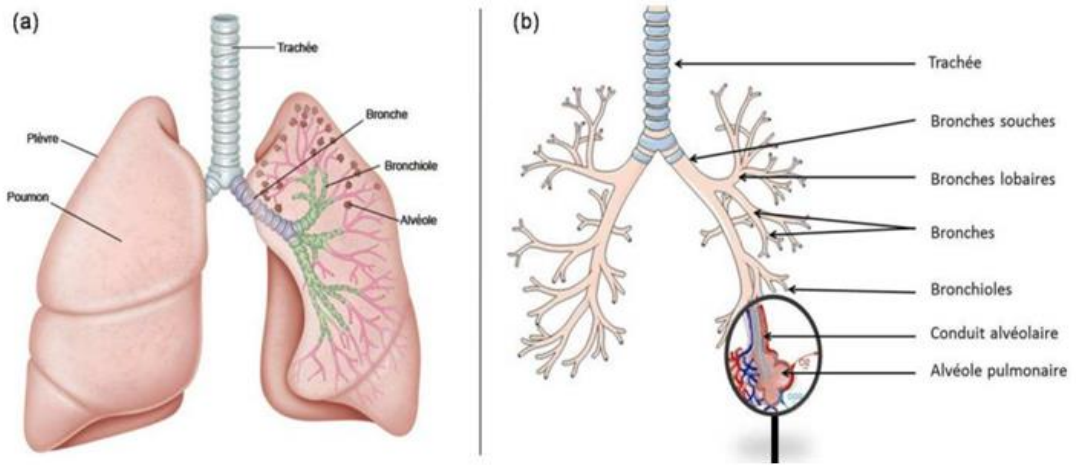


Figure 1: Structure de poumon.

I .1.1. Architecture et organisation fonctionnelle :

Chaque poumon est constitué de lobes (trois pour le poumon droit, deux pour la gauche), divisés en segments bronchopulmonaires. Le flux aérien circule depuis la trachée vers les bronches, puis les bronchioles et enfin les alvéoles, structures terminales où se déroulent les échanges gazeux. On estime que les poumons humains contiennent environ 300 millions d'alvéoles, formant une surface d'échange de près de 70 m² **(Weibel, 2017).**

Les alvéoles pulmonaires sont entourés d'un riche réseau capillaire. La barrière alvéolo-capillaire, composée d'une fine couche de cellules épithéliales et endothéliales, permet la diffusion passive de l'oxygène (O_2) et du dioxyde de carbone (CO_2), selon leur gradient de pression partielle **(Mitzner, 2021).**

I.1.2. Mécanique ventilatoire :

La ventilation pulmonaire repose sur l'alternance de l'inspiration et de l'expiration, provoquée par les mouvements du diaphragme et des muscles intercostaux.

La pression intrathoracique diminue lors de l'inspiration, entraînant l'entrée d'air dans les poumons. Ce mécanisme obéit à la loi de Boyle-Mariotte, selon laquelle la pression et le volume d'un gaz sont inversement proportionnels à température constante **(Levitzky, 2020)**.

Les volumes pulmonaires – tels que le volume courant (VC), le volume de réserve inspiratrice (VRI), le volume résiduel (VR) – sont mesurés en spirométrie et permettent d'évaluer la fonction pulmonaire globale.

I.1.3. Échanges gazeux et transport :

L'oxygène diffuse des alvéoles vers les capillaires pulmonaires, se lie principalement à l'hémoglobine, tandis que le CO_2, produit par le métabolisme cellulaire, est transporté sous forme dissoute, de bicarbonate ou lié à l'hémoglobine, puis éliminée via l'expiration **(West, 2012).**

Le rapport ventilation/perfusion (V/Q) est essentiel pour une oxygénation optimale.

Des déséquilibres de ce rapport, comme dans certaines pathologies (asthme, BPCO), entraînent une hypoxie **(Lumb & Thomas, 2020).**

I.1.4. Fonctions non-respiratoires :

Outre les échanges gazeux, les poumons participent à :

La régulation de l'équilibre acido-basique (via l'élimination du CO_2, qui influence le pH sanguin).

La production de substances biologiquement actives, comme l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), jouant un rôle dans la régulation de la pression artérielle **(Kenhub, 2023).**

La défense immunitaire grâce à des cellules sentinelles (macrophages alvéolaires, cellules dendritiques) et à la production de mucus et d'immunoglobulines A **(Cavet et al., 2019)**

I.2.Physiologie de l'asthme :

L'asthme est une pathologie respiratoire chronique définie par une inflammation des voies aériennes associée à une hyperactivité bronchique, une obstruction bronchique variable et souvent réversible, et un remodelage progressif de la paroi bronchique. Sur le plan

physiologique, l'asthme perturbe les mécanismes normaux de la ventilation, des échanges gazeux, et de la régulation immunitaire locale.

I.2.1. Hyperréactivité bronchique :

L'une des caractéristiques fondamentales de l'asthme est l'hyperréactivité des bronches : une réponse exagérée des voies aériennes à des stimuli variés (allergènes, irritants, exercice, air froid, infections). Elle résulte d'une sensibilisation des récepteurs bronchiques, souvent médiée par une inflammation chronique persistante **(Holgate, 2012).** Cette hyperréactivité conduit à une bronchoconstriction, réversible spontanément ou sous l'effet des bronchodilatateurs.

I.2.2. Obstruction bronchique variable :

Dans l'asthme, l'obstruction des voies respiratoires est partiellement ou totalement réversible, contrairement à d'autres pathologies obstructives comme la BPCO. Elle est due à plusieurs mécanismes physiopathologiques :

-Contraction du muscle lisse bronchique **(Fahy, 2015),**

-Œdème de la muqueuse,

-Hyperproduction de mucus,

-Desquamation épithéliale, qui favorise la libération de médiateurs pro-inflammatoires.

Ces phénomènes réduisent le diamètre des bronches, augmentant la résistance à l'écoulement de l'air, particulièrement à l'expiration, ce qui peut entraîner une distension pulmonaire dynamique **(Wenzel, 2012).**

I.2.3. Inflammation bronchique :

L'asthme implique une inflammation chronique des voies aériennes, impliquant différentes cellules immunitaires :

Cellules T CD4+ Th2, qui sécrètent IL-4, IL-5, IL-13,

Éosinophiles, qui libèrent des protéines cytotoxiques responsables des lésions tissulaires,

Mastocytes, impliqués dans la réponse allergique immédiate,

Cellules dendritiques et macrophages alvéolaires.

Cette inflammation favorise à la fois les symptômes aigus (dyspnée, sifflements) et les complications chroniques comme le remodelage **(Lambrecht & Hammad, 2015).**

I.2.4. Remodelage des voies aériennes :

Chez certains patients, une inflammation chronique persistante aboutit à des modifications structurelles durables des voies respiratoires :

- Épaississement de la membrane basale,

- Hyperplasie et hypertrophie du muscle lisse bronchique,

- Augmentation de la vascularisation,

- Fibrose sous-épithéliale.

Ces altérations, regroupées sous le terme de remodelage bronchique, sont associées à une perte progressive de la réversibilité de l'obstruction et à une diminution de la réponse aux traitements **(Al Heialy et al., 2020).**

I.3.Physiologie de la BPCO :

La Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique, lentement progressive, caractérisée par une obstruction persistante et irréversible des voies aériennes. Elle résulte d'une réaction inflammatoire chronique anormale des poumons à des particules ou gaz nocifs, en particulier la fumée de cigarette **(GOLD, 2023).**

I.3.1. Définition et épidémiologie :

Selon l'Initiative mondiale pour la BPCO (GOLD), la BPCO est définie par une limitation persistante du débit aérien, souvent associée à une réponse inflammatoire chronique des voies respiratoires et du parenchyme pulmonaire **(GOLD, 2023).** Elle affecte plus de 390 millions de personnes dans le monde, constituant une cause majeure de morbidité et de mortalité **(Soriano et al., 2020).**

I.3.2. Mécanismes physiologiques :

La BPCO regroupe deux entités principales : la bronchite chronique et l'emphysème. Ces deux composantes peuvent coexister à des degrés divers.

I.3.2.1. Inflammation bronchique chronique :

La BPCO est dominée par une inflammation des voies aériennes centrée sur une réponse Th1/Th17, distincte de celle observée dans l'asthme. Elle implique principalement :

-Macrophages alvéolaires,

-Neutrophiles,

-Lymphocytes T CD8+ **(Barnes, 2016).**

Cette inflammation provoque une hyperplasie des glandes muqueuses, une hypertrophie des cellules caliciformes, une production excessive de mucus et un rétrécissement progressif des bronchioles, menant à une obstruction chronique.

I.3.2.2. Destruction alvéolaire (emphysème) :

L'emphysème est une destruction irréversible des parois alvéolaires, entraînant une perte d'élasticité pulmonaire, une hyperinflation et une altération des échanges gazeux. Il est associé à une activité excessive des enzymes protéolytiques (élastases) libérées par les neutrophiles, sans contrebalancement suffisant par les antiprotéases comme l'alpha-1-antitrypsine **(Hogg et al., 2017).**

I.3.2.3. Remodelage des voies aériennes :

À long terme, la BPCO induit un épaississement de la paroi bronchique, une fibrose péri bronchiolaire, et une diminution du calibre des petites voies aériennes. Ces modifications contribuent à l'augmentation de la résistance des voies respiratoires et à l'obstruction permanente **(Sundar et al., 2023).**

I.3.4. Conséquences physiologiques :

Les altérations de la structure pulmonaire provoquent :

Une augmentation du travail respiratoire,

Une hypoxie chronique, et parfois une hypercapnie,

Une réduction du rapport ventilation/perfusion (V/Q),

Une altération de la capacité d'exercice et qualité de vie.

À un stade avancé, la BPCO peut également entraîner des complications systémiques telles que la cachexie, l'ostéoporose, ou des maladies cardiovasculaires associées

I.4.Autres pathologies inflammatoires chroniques respiratoires :

I.4.1Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) :

Maladie caractérisée par une fibrose progressive du parenchyme pulmonaire, associée à une inflammation chronique et à une dysrégulation des mécanismes de réparation tissulaire **(Richeldi et al., 2017).**

I.4.2. Sarcoïdose :

Maladie systémique inflammatoire caractérisée par la formation de granulomes non-caséeux, touchant principalement les poumons **(Judson, 2016).**

I.4.3. Bronchectasies :

Dilatation anormale des bronches, souvent secondaire à des infections récurrentes ou à des maladies auto-immunes, avec une inflammation neutrophile persistante **(Chalmers et al., 2018).**

I.4.4. Syndrome de détresse respiratoire chronique (SDRA chronique) :

Inflammation alvéolaire persistante après un SDRA aigu, conduisant à une fibrose pulmonaire **(Herridge et al., 2016).**

I.4.5. Pneumopathie interstitielle non-spécifique (PINS) :

Inflammation chronique du tissu interstitiel pulmonaire, souvent associée à des maladies auto-immunes **(Travis et al., 2013).**

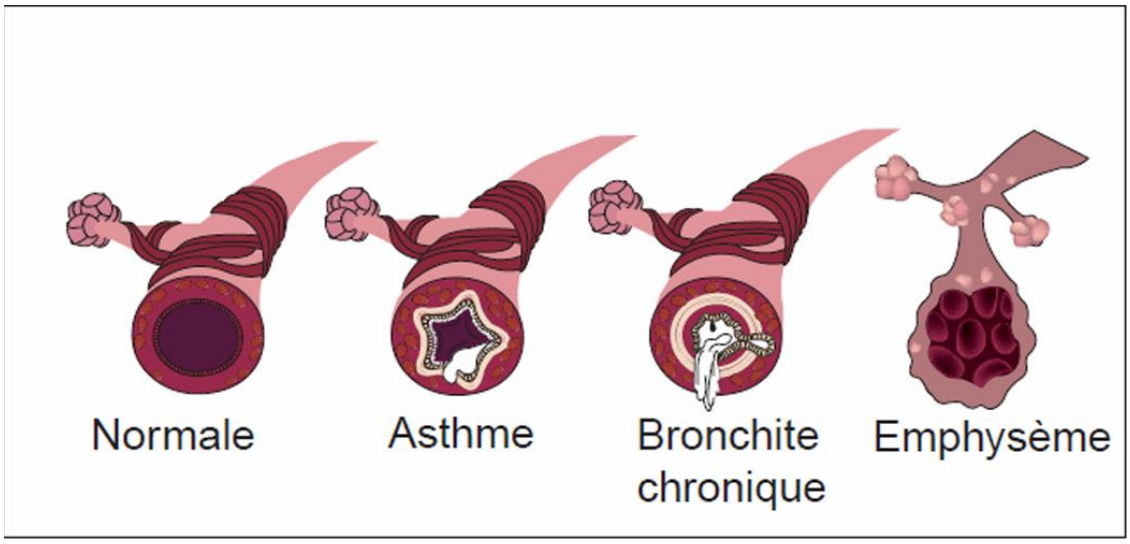


Figure 2:présentative de l'aspect des bronches normales, dans l'asthme, la bronchite chronique et l'emphysème **(Boulet, L. P. et Bourbeau, J. (2002).**

II. Immunopathologie des maladies respiratoires chroniques :

II.1. Inflammations locales :

II.1.1. Asthme :

L'asthme est une affection inflammatoire chronique des voies respiratoires, caractérisée par une hyperactivité bronchique et une obstruction réversible du flux aérien. L'immunopathologie de cette pathologie repose sur une interaction complexe entre les systèmes immunitaires innés et adaptatifs, dominée par une réponse immunitaire de type 2 (Th2), particulièrement chez les patients présentant un asthme à composante allergique **(Fahy, 2015 ; Lambrecht & Hammad, 2015).**

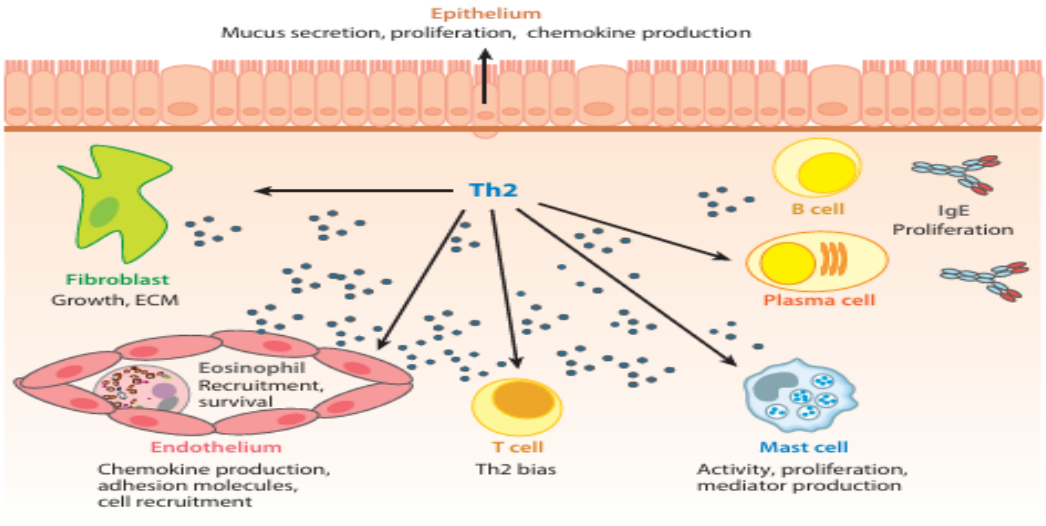


Figure 3:L'effet possible des cytokines T auxiliaires 2 (Th2) sur diverses cellules du poumon et le rôle potentiel des cytokines dans l'asthme.**(Hamid and Tulic, 2009)**

Tableau 1:médiateurs inflammatoires clé**.**

Médiateur	Rôle dans l'asthme	Source
IL-4, IL-13	Induction des IgE, mucus, hyperréactivité bronchique	Lymphocytes Th2
IL-5	Recrutement et activation des éosinophiles	Lymphocytes Th2, mastocytes
Leucotriènes	Bronchoconstriction, augmentation de la perméabilité vasculaire	Mastocytes, éosinophiles
TNF-α	Amplification de l'inflammation, recrutement des neutrophiles	Macrophages, mastocytes
TSLP	Activation des cellules dendritiques et polarisation Th2	Cellules épithéliales

II.1.1.1. Activation de l'épithélium bronchique :

L'exposition répétée à des allergènes ou à des agents irritants environnementaux induit un stress épithélial, entraînant la libération de cytokines alarmines telles que l'interleukine-25 (IL-25), l'interleukine-33 (IL-33) et le thymic stromal lymphopoietin (TSLP). Ces

médiateurs pro-inflammatoires activent les cellules dendritiques ainsi que les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2), favorisant l'initiation de la cascade inflammatoire locale **(Lambrecht & Hammad, 2015 ; Holgate, 2012).**

II.1.1.2. Réponse immunitaire adaptative :

Les cellules dendritiques, une fois activées, migrent vers les ganglions lymphatiques où elles présentent les antigènes inhalés aux lymphocytes T naïfs, induisant leur différenciation en cellules Th2. Ces dernières sécrètent des cytokines caractéristiques telles que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13. L'IL-4 stimule la production d'immunoglobulines E (IgE) par les lymphocytes B, l'IL-5 favorise le recrutement et l'activation des éosinophiles, tandis que l'IL-13 participe à l'hyperplasie des cellules caliciformes et à l'hyperproduction de mucus **(Fahy, 2015 ; Holgate, 2012).**

II.1.1.3. Implication des cellules immunitaires :

Les éosinophiles, sous l'influence de l'IL-5, libèrent des protéines cytotoxiques telles que la major basic protein (MBP) et l'éosinophilic cationic protein (ECP), qui endommagent l'épithélium bronchique et exacerbent l'inflammation **(Gauvreau et al., 2020).** Les mastocytes, sensibilisés par les IgE, dégranulent en réponse à l'exposition antigénique, libérant de puissants médiateurs comme l'histamine, les leucotriènes et les prostaglandines **(Holgate, 2012).** Dans certaines formes sévères d'asthme, notamment celles résistantes aux corticostéroïdes, une composante neutrophilique est observée, contribuant à l'aggravation de la réponse inflammatoire par la libération d'enzymes protéolytiques et de radicaux libres **(Fahy, 2015).**

II.1.1.4. Remodelage des voies respiratoires :

L'inflammation persistante induit des altérations structurales des voies respiratoires, connues sous le terme de remodelage bronchique. Ce phénomène se traduit par une hypertrophie du muscle lisse bronchique, une fibrose sous-épithéliale, une néoangiogenèse et une métaplasie des cellules caliciformes. Ces modifications tissulaires entraînent une réduction progressive de la lumière bronchique, une altération de la fonction pulmonaire et une réponse thérapeutique amoindrie **(Holgate, 2012 ; Lambrecht & Hammad, 2015).**

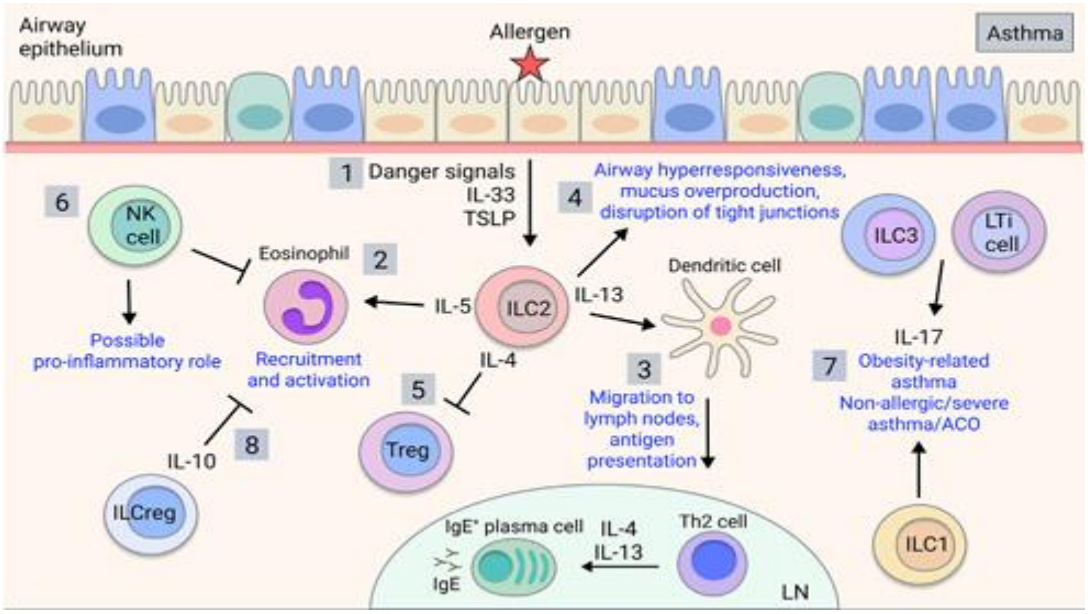


Figure 4: Schéma de immunopathagonèse de asthme bronhique.**(Hsu *et al.*, 2021)**

II.1.2. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire progressive caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes, une destruction progressive du parenchyme pulmonaire et une obstruction irréversible du flux aérien **(Vogelmeier et al., 2017).** L'immunopathogenèse de la BPCO repose sur une interaction complexe entre les réponses immunitaires innée et adaptative, principalement induite par une exposition prolongée à des agents toxiques inhalés, tels que la fumée de tabac **(Barnes, 2016).**

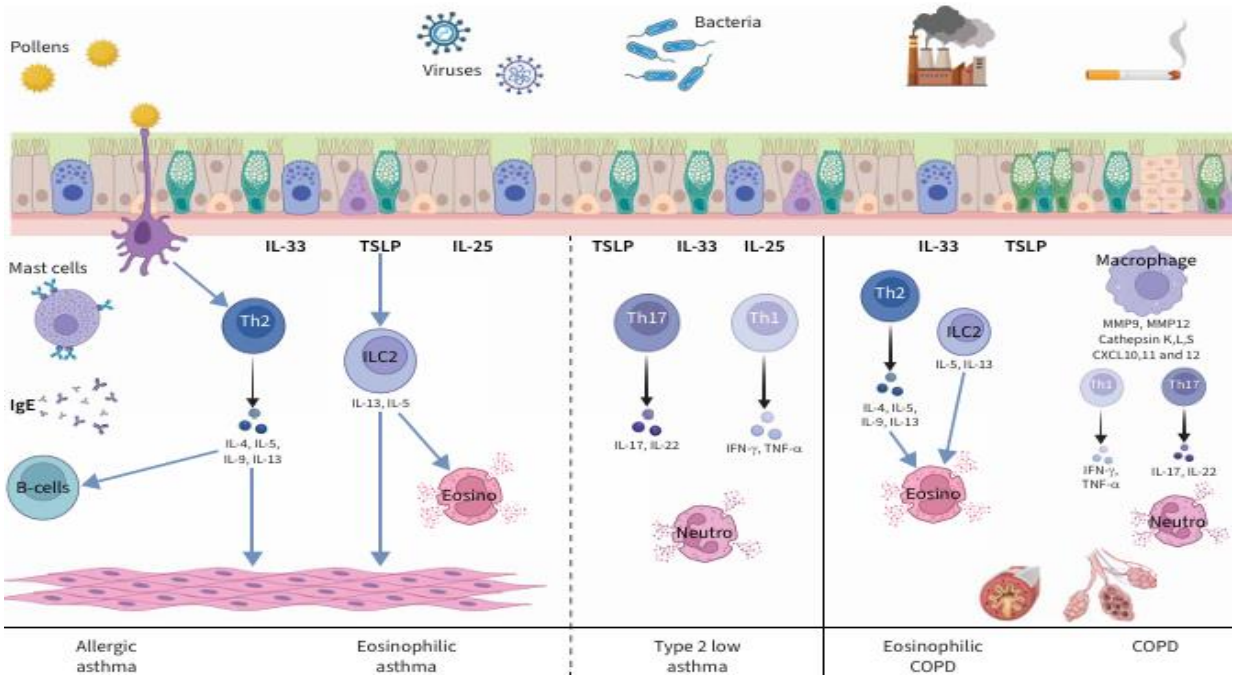


Figure 5: Inflammation des voies respiratoires dans l'asthme sévère et la BPCO.**(Schleich *et al.*, 2023)**

Tableau 2:médiateurs clés de inflammation dans la BPCO.

Médiateur	Rôle dans la BPCO	Source Principale
IL-8 (CXCL8)	Recrutement des neutrophiles	Macrophages, cellules épithéliales
TNF-α	Amplification de l'inflammation, cachexie	Macrophages, mastocytes
LTB4	Chimioattraction des neutrophiles	Neutrophiles, macrophages
MMP-9/MMP-12	Destruction de l'élastine (→ emphysème)	Macrophages, neutrophiles
TGF-β	Fibrose sous-muqueuse et remodelage	Cellules épithéliales, macrophages

II.1.2.1. Réponse immunitaire innée :

L'exposition chronique aux particules irritantes active les cellules épithéliales bronchiques, qui libèrent une cascade de médiateurs pro-inflammatoires, notamment des cytokines telles que le TNF-α, l'IL-1β et l'IL-8, ainsi que des chimiokines **(Hogg et al., 2004 ; Shaykhiev & Crystal, 2014).** Ces signaux recrutent massivement des cellules effectrices comme les

neutrophiles et les macrophages dans le tissu pulmonaire **(Barnes et al., 2015).** Les neutrophiles, via la libération d'enzymes protéolytiques telles que l'élastase neutrophile, participent activement à la destruction de la matrice extracellulaire et à l'altération des structures alvéolaires **(Churg & Wright, 2005).** Par ailleurs, les macrophages alvéolaires produisent des cytokines inflammatoires, des métalloprotéases et des espèces réactives de l'oxygène (ROS), contribuant ainsi à l'entretien et à l'aggravation de l'inflammation locale **(Hodge et al., 2007).**

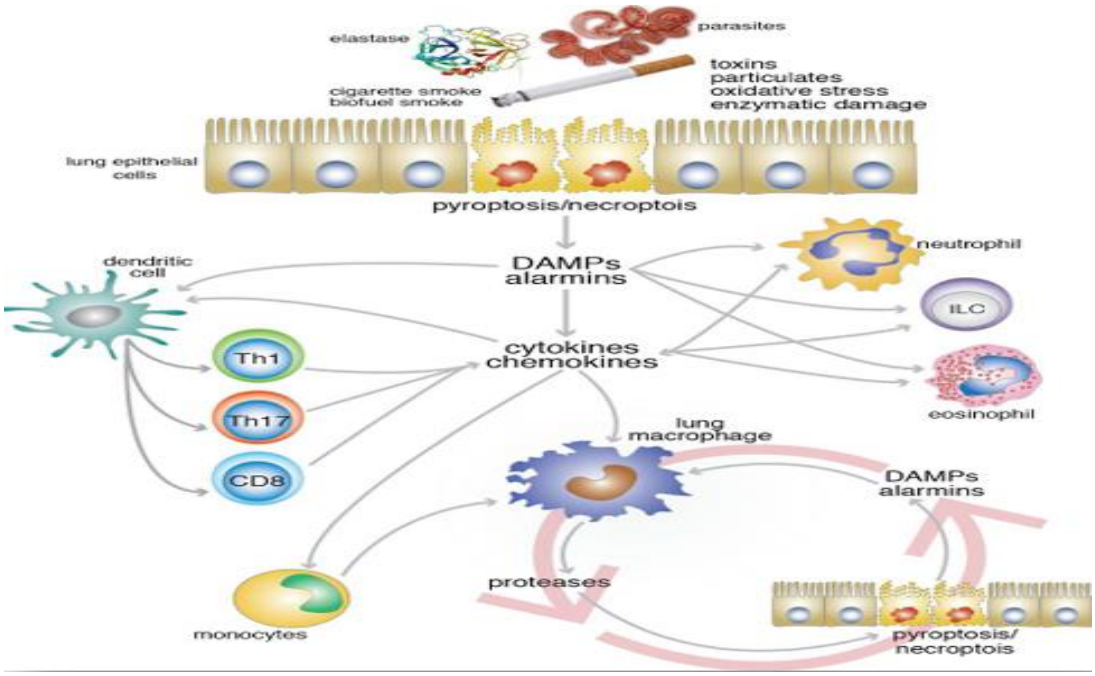


Figure 6:les mécanismes de l'immunité innée au cours de la BPCO. **(Craig JM et al., 2017).**

II.1.2.2. Réponse immunitaire adaptative :

Au niveau de l'immunité adaptative, la BPCO est caractérisée par une infiltration importante de lymphocytes T CD8+ dans les voies aériennes et le parenchyme **(Saetta et al., 1998).** Ces cellules cytotoxiques jouent un rôle crucial dans l'induction de l'apoptose des cellules épithéliales pulmonaires, participant ainsi à la dégradation tissulaire **(Cosio et al., 2009).** De plus, la présence de lymphocytes B organisés en structures lymphoïdes tertiaires suggère une implication d'une réponse humorale locale, potentiellement associée à la production d'auto-anticorps, renforçant l'hypothèse d'un mécanisme auto-immun dans certaines formes de la maladie **(Hogg et al., 2004 ; Brusselle & Joos, 2014).**

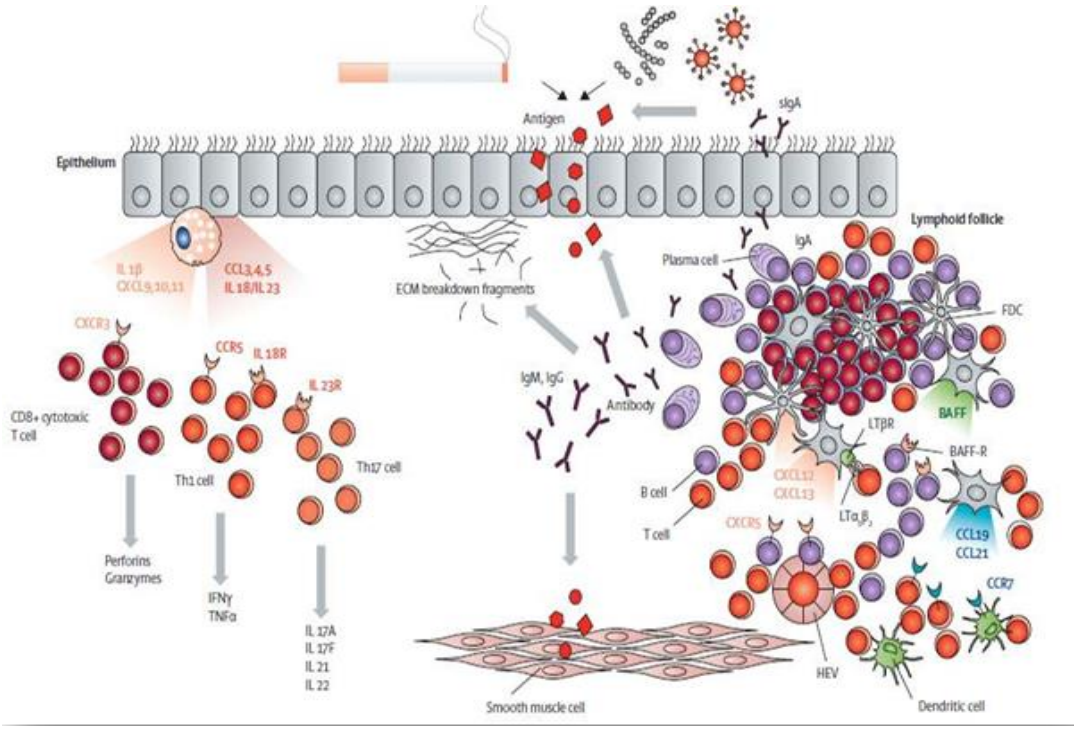


Figure 7:les mécanismes de l'immunité adaptative au cours de la BPCO**. (Brusselle G et al., 2011)**

II.1.2.3. Remodelage bronchique :

L'inflammation chronique entraîne un remodelage bronchique caractérisé par une hyperplasie des cellules caliciformes avec hypersécrétion de mucus, une hypertrophie des fibres musculaires lisses bronchiques, et une fibrose péri bronchique **(Jeffery, 2001).** Ces modifications conduisent à une rigidification des parois bronchiques, une augmentation de la résistance au flux aérien et à une progression irréversible du déclin fonctionnel pulmonaire **(Barnes, 2016).**

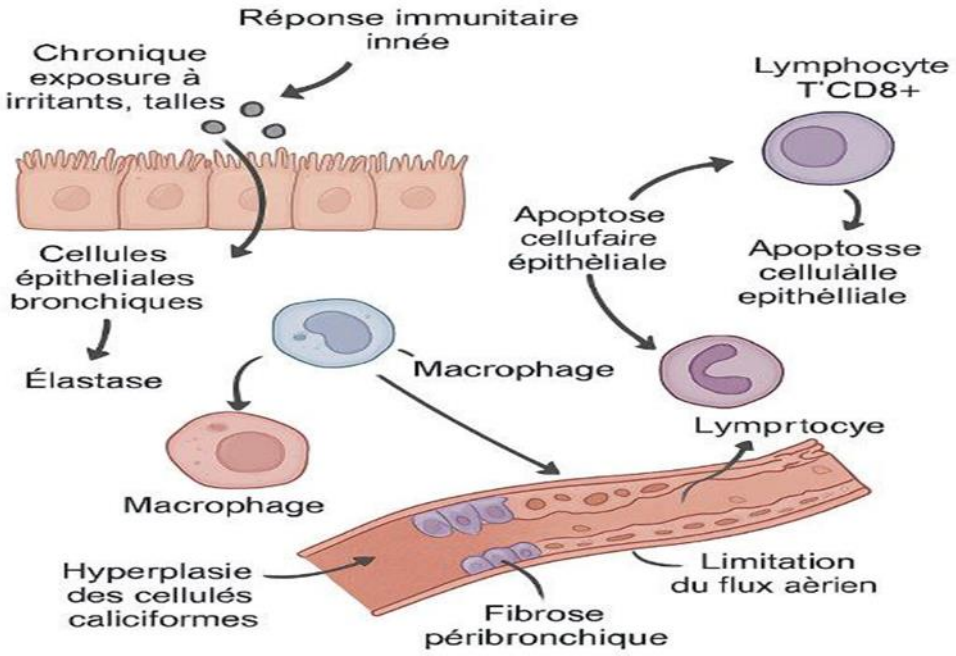


Figure 8:mécanisme immunopathologique de la BPCO illusrant la réponse immunitaire innée et adaptative et le remodlage broncguique **(Lambrecht & Hammad, 2015).**

Tableau 3: comparaison avec asthme.

Caractéristique	BPCO	Asthme
Type d'inflammation	Neutrophilique, macrophagique	Éosinophilique (Th2)
Cytokines dominantes	IL-8, TNF-α, LTB4	IL-4, IL-5, IL-13
Remodelage	Emphysème + fibrose	Épaississement sous-épithélial
Réponse aux corticoïdes	Faible	Bonne

II.1.3. Autre pathologie inflammatoire chroniques respiratoires :

II.1.3.1. Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI) :

a-Caractéristiques inflammatoires :

•Activation anormale des fibroblastes et accumulation de matrice extracellulaire (collagène).

•Dysfonction des cellules épithéliales alvéolaires (AT2) → Sécrétion de TGF-β, PDGF, CTGF favorisant la fibrose **(Richeldi et al., 2017).**

•Recrutement de macrophages pro-fibroniques (M2) produisant TGF-β et IL-10 **(Wynn & Vannella, 2016).**

•Rôle limité des neutrophiles et des éosinophiles (contrairement à la BPCO et l'asthme).

b-Médiateurs clés :

•TGF-β (principal facteur pro-fibrotique).

•MMP-7 (marqueur diagnostique.).

II.1.3.2. Sarcoïdose :

a-Caractéristiques inflammatoires :

•Formation de granulomes non-caséeux (amas de macrophages épithélioïdes et lymphocytes T CD4+).

•Réponse immune Th1 dominante : production d'IFN-γ, TNF-α, IL-12 **(Iannuzzi et al., 2007).**

•Activation des lymphocytes T régulateurs (Tregs) tentant de contrôler l'inflammation **(Judson, 2016).**

b-Médiateurs clés :

•ACE (enzyme de conversion de l'angiotensine, souvent élevée).

•TNF-α (cible des biothérapies comme l'infliximab).

II.1.3.3. Bronchectasies :

a-Caractéristiques inflammatoires :

•Inflammation neutrophilique chronique (similaire à la BPCO mais plus marquée).

•Libération d'élastase et protéases → Destruction des parois bronchiques **(Chalmers et al., 2018).**

•La colonisation bactérienne fréquente (pseudomonas, Haemophilus) → Aggravation de l'inflammation.

b-Médiateurs clé :

•IL-8 (recrutement des neutrophiles).

•NE (neutrophile élastase) → Marqueur de sévérité.

II.1.3.4. Pneumopathies Interstitielles Diffuses (PID) :

Exemple : pneumopathie d'hypersensibilité

•Réaction immune Th1/Th17 contre des antigènes inhalés (moisissures, protéines animales).

•Infiltration lymphocytaire (CD8+ dans les formes aiguës).

•Granulomes mal formés (contrairement à la sarcoïdose) **(Selman et al., 2012).**

Tableau 4: tableau comaparatif des mécanismes inflammatoires.

Pathologie	Cellules Clés	Cytokines/Médiateurs	Signature Inflammatoire
FPI	Fibroblastes, Macrophages M2	TGF-β, MMP-7	Fibrose progressive
Sarcoïdose	Lymphocytes Th1, Macrophages	IFN-γ, TNF-α	Granulomes non caséeux
Bronchectasies	Neutrophiles	IL-8, Elastase	Destruction bronchique
PID	Lymphocytes CD8+/Th17	IL-12, IL-17	Alvéolite lymphocytaire

II.2. Inflammations systémiques :

II.2.1. Asthme :

L'asthme, classiquement défini comme une affection inflammatoire chronique des voies respiratoires, peut également se manifester par une inflammation systémique, en particulier dans ses formes sévères. Cette composante systémique se traduit par une inflammation de bas grade, impliquant divers médiateurs immunitaires circulants et contribuant à des atteintes extra- pulmonaires **(Liang et al., 2016).**

II.2.1.1. Cytokines pro-inflammatoires et inflammation systémique :

Plusieurs études ont rapporté une élévation significative des cytokines pro-inflammatoires systémiques, notamment l'interleukine-6 (IL-6) et l'interleukine-1β (IL-1β), chez les

patients asthmatiques. Ces médiateurs sont corrélés à une diminution du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) et à une fréquence accrue des exacerbations. L'IL-6, en particulier, est fortement associée à une inflammation systémique de bas grade, pouvant favoriser le développement de complications extra-pulmonaires, telles que des pathologies cardiovasculaires **(Wood et al., 2012).**

II.2.1.2. Phénotypes inflammatoires et implications extra- pulmonaires :

L'asthme de type 2 (T2), dominé par une réponse immunitaire Th2, implique la production de cytokines telles que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, responsables de l'éosinophilie sanguine et de la synthèse d'IgE. Toutefois, près de la moitié des patients asthmatiques présentent un phénotype T2-low, caractérisé par une inflammation neutrophilique des voies aériennes, souvent associée à l'obésité ou à d'autres facteurs systémiques. Ce profil inflammatoire est lié à une inflammation systémique persistante, augmentant le risque de comorbidités métaboliques et cardiovasculaires **(Porsbjerg et al., 2023).**

II.2.1.3. Les indices d'inflammation systémique et valeur pronostiquent :

Des marqueurs composites tels que le Systemic Immune-Inflammation Index (SII) et le Systemic Inflammation Response Index (SIRI) ont été récemment proposés pour évaluer l'inflammation systémique chez les patients asthmatiques. Des valeurs élevées de ces indices ont été significativement associées à une mortalité accrue, toutes causes confondues, ainsi qu'à une mortalité spécifique d'origine cardiovasculaire et respiratoire **(Zhao et al., 2024).**

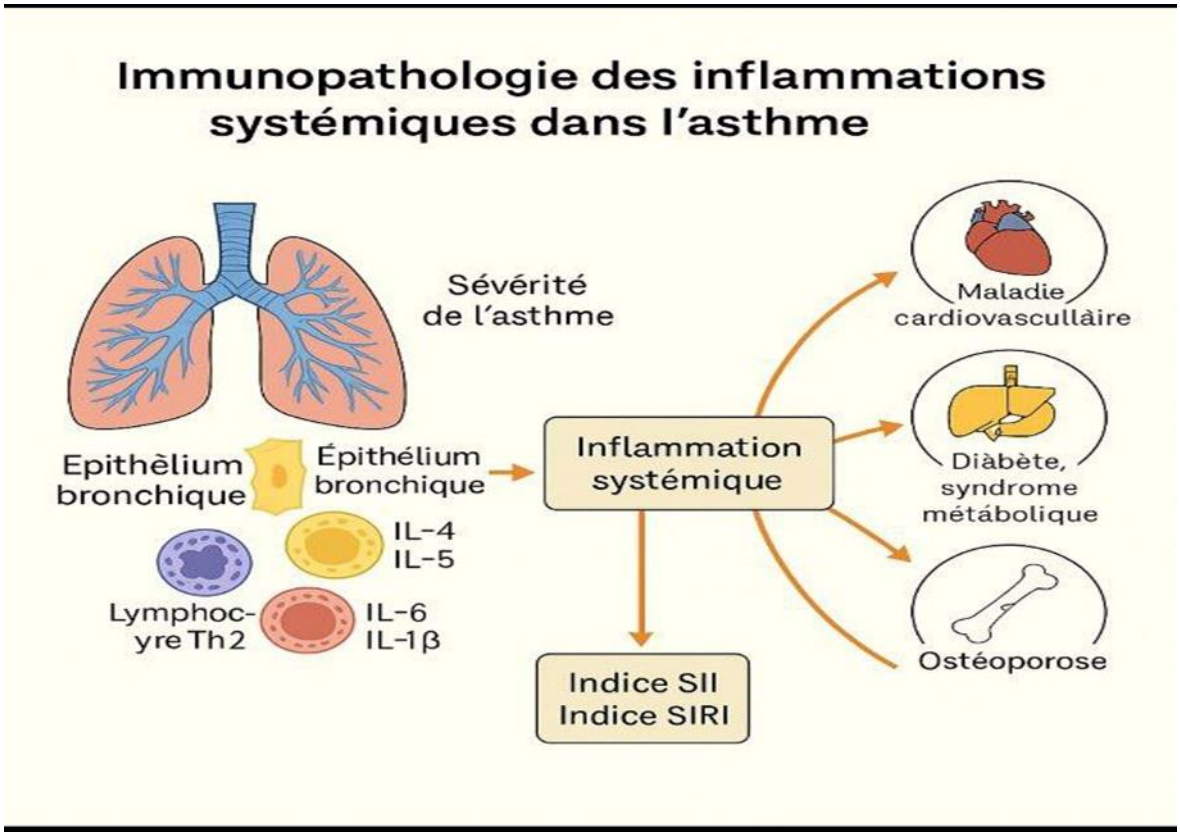


Figure 9: Immunopathlogie des inflammations systémiques dans asthme sévère **(Barnes, 2008).**

II.2.2. Physiopathologie de la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) :

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une pathologie respiratoire chronique caractérisée par une inflammation persistante des voies aériennes. Outre l'atteinte locale, un état inflammatoire systémique chronique est fréquemment observé chez les patients atteints, contribuant de manière significative à la progression de la maladie et à l'apparition de comorbidités systémiques, telles que les maladies cardiovasculaires, la cachexie ou encore l'ostéoporose **(Barnes & Celli, 2009 ; Agustí et al., 2003).**

II.2.2.1. Cytokines pro-inflammatoires et médiateurs systémiques :

L'inflammation systémique dans la BPCO se manifeste par une élévation plasmatique de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, notamment le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α), l'interleukine-1 bêta (IL-1β) et l'interleukine-6 (IL-6) **(Gan et al., 2004 ; Barnes, 2008).** Ces médiateurs jouent un rôle central dans l'amplification de la réponse inflammatoire via l'activation du facteur de transcription nucléaire NF-κB, induisant

l'expression de nombreux gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires **(Di Stefano et al., 2004).**

Le TNF-α, principalement produit par les macrophages et les cellules épithéliales pulmonaires, est particulièrement impliqué dans les exacerbations de la maladie et est associé à des phénomènes de cachexie **(Broekhuizen et al., 2006).**

L'IL-1β active les macrophages et stimule la sécrétion de métalloprotéinases matricielles (MMPs), participant à la dégradation de la matrice extracellulaire et aux lésions tissulaires **(Churg et al., 2002).**

L'IL-6 joue un rôle immunomodulateur important en favorisant la différenciation des lymphocytes T auxiliaires, en particulier vers un profil Th17, contribuant ainsi à un déséquilibre entre les réponses inflammatoires effectrices et régulatrices **(Roos et al., 2015).**

II.2.2.2. Cellules immunitaires impliquées :

Plusieurs types cellulaires participent à l'orchestration de l'inflammation systémique dans la BPCO. Les macrophages, abondamment présents dans les voies respiratoires, sécrètent des cytokines pro-inflammatoires et des enzymes protéolytiques telles que l'élastase, qui contribuent à la destruction du tissu pulmonaire **(Barnes, 2004).**

Les neutrophiles jouent également un rôle central : leur activation entraîne la production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) et la libération d'enzymes telles que la myéloperoxydase et les protéases, aggravant les lésions inflammatoires systémiques **(Gautam et al., 2001 ; Stockley, 2002).**

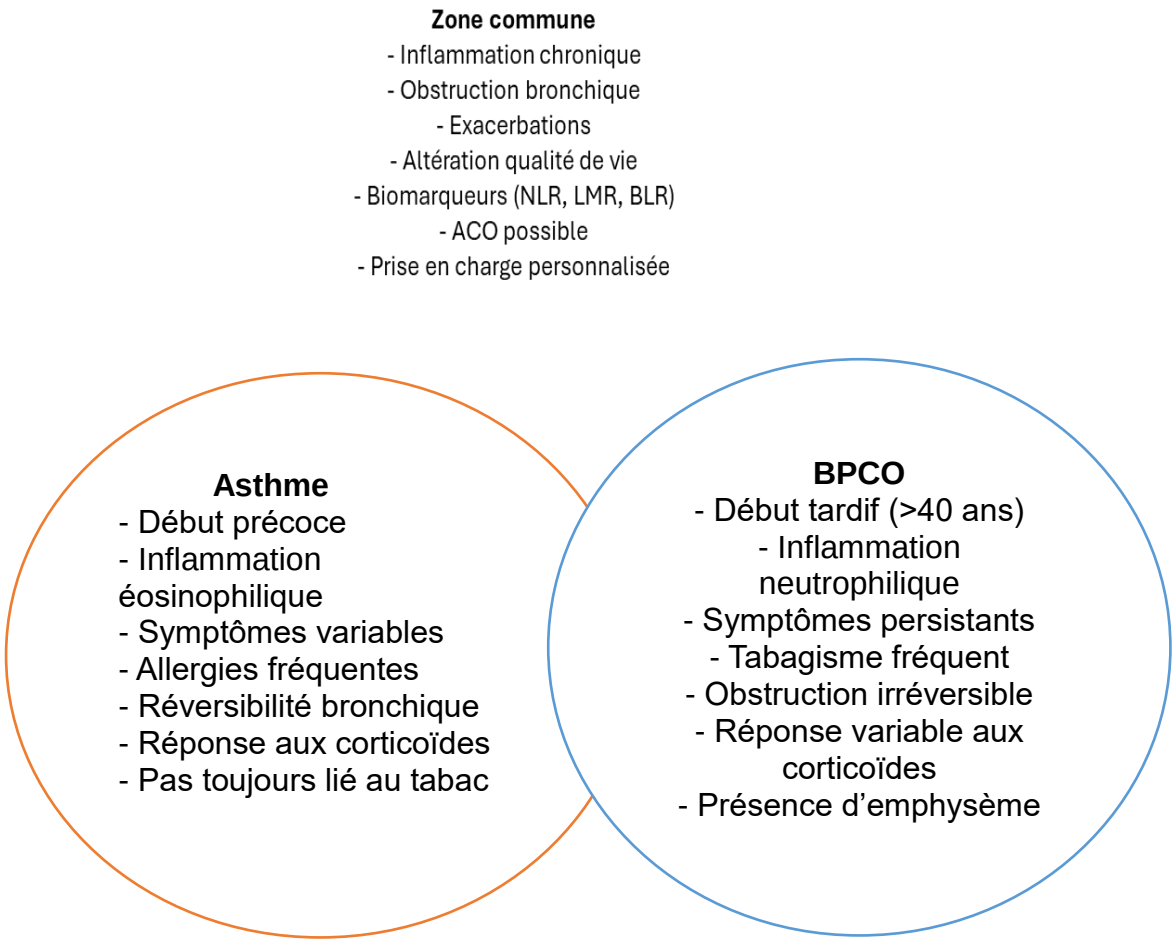


Figure 10:presentative la complexité de l'asthme et BPCO.

II.2.2.3. Conséquences cliniques de l'inflammation systémique :

L'état inflammatoire systémique chronique est associé à une élévation des protéines de phase aiguë, notamment la protéine C-réactive (CRP), ainsi qu'à des taux accrus de cytokines pro-inflammatoires circulantes **(Gan et al., 2004).**

Ces biomarqueurs sont corrélés à une réduction progressive de la fonction pulmonaire, à une fréquence accrue des exacerbations, ainsi qu'à une morbidité et une mortalité accrue, notamment en raison de complications cardiovasculaires ou métaboliques **(Agustí, 2005 ; Sin & Man, 2003).**

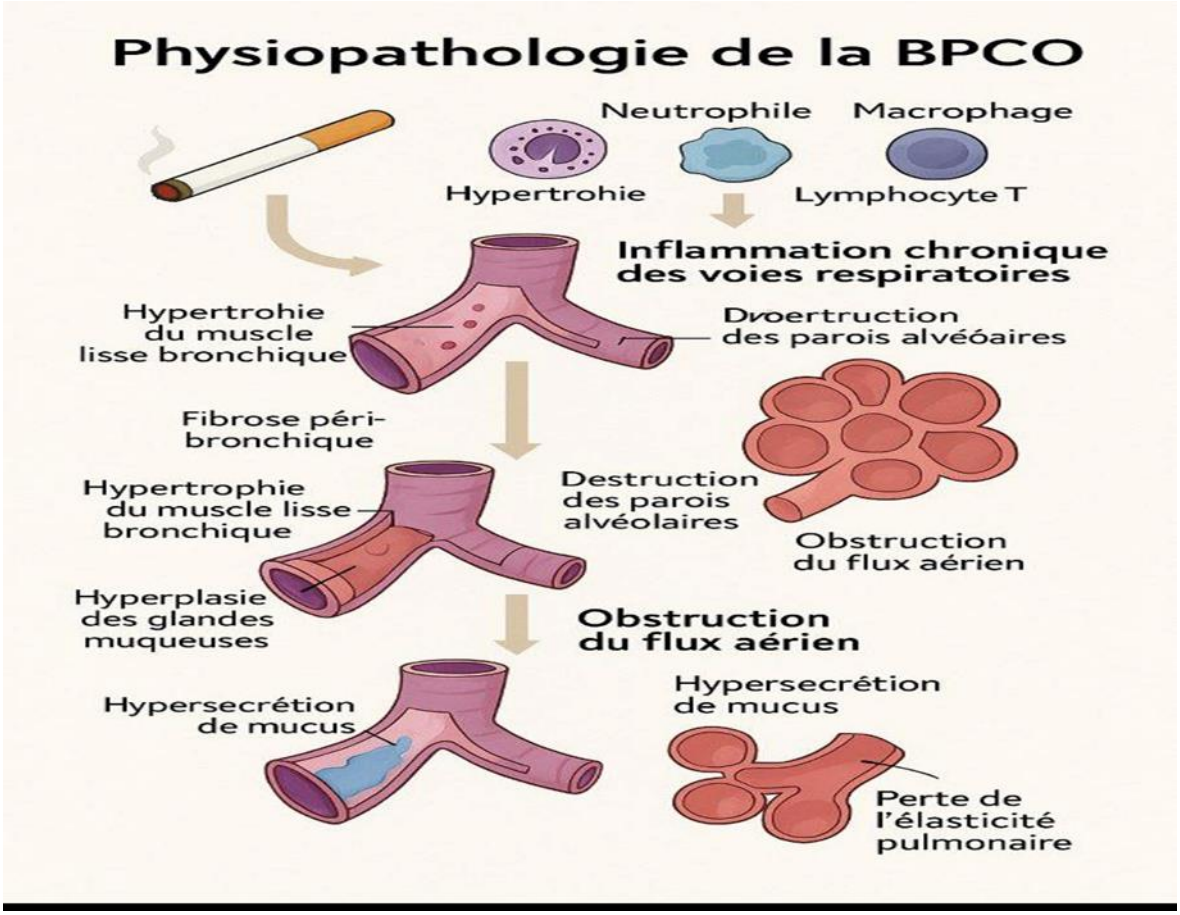


Figure 11: Schéma illustrant les mécanismes immunopathologiques des inflammations systémiques dans la BPCO **(Peters & Fahy, 2015)** .

II.2.3. Autre pathologie inflammatoire chroniques respiratoires :

II.2.3.1. Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI) :

L'inflammation systémique dans la FPI est caractérisée par :

•Augmentation des marqueurs fibrotiques : TGF-β **(Wynn, 2011)** et MMP-7 **(Rosas et al., 2008)**

•Activation des voies pro-inflammatoires : IL-6 et CRP **(Richards et al., 2012)**

•Stress oxydatif systémique **(Kinnula et al., 2005)**

II.2.3.2. Sarcoïdose :

La sarcoïdose présente une inflammation systémique marquée :

•Hyperactivité immune Th1 : IFN-γ et TNF-α **(Iannuzzi et al., 2007)**

•Granulomatose systémique **(Judson, 2016)**

•Atteintes multi-organes : peau, yeux, foie **(Baughman et al., 2016)**

II.2.3.3. Bronchectasies :

L'inflammation systémique comprend :

•Neutrophilie persistante **(Chalmers et al., 2017)**

•Élévation des protéases **(Chalmers et al., 2018)**

•Marqueurs de dommage tissulaire **(Sibila et al., 2014)**

II.2.3.4. Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) :

L'inflammation systémique contribue à :

•Dysfonction endothéliale **(Humbert et al., 2019)**

•Remodelage vasculaire **(Rabinovitch et al., 2014)**

•Activation des cytokines pro-inflammatoires **(Soon et al., 2010)**

II.2.3.5. Pneumopathies Interstitielles Diffuses (PID) :

L'inflammation systémique implique :

•Auto-anticorps circulants **(Fischer et al., 2015)**

•Cytokines spécifiques **(Selman et al., 2012)**

•Marqueurs de fibrose **(Wells et al., 2018)**

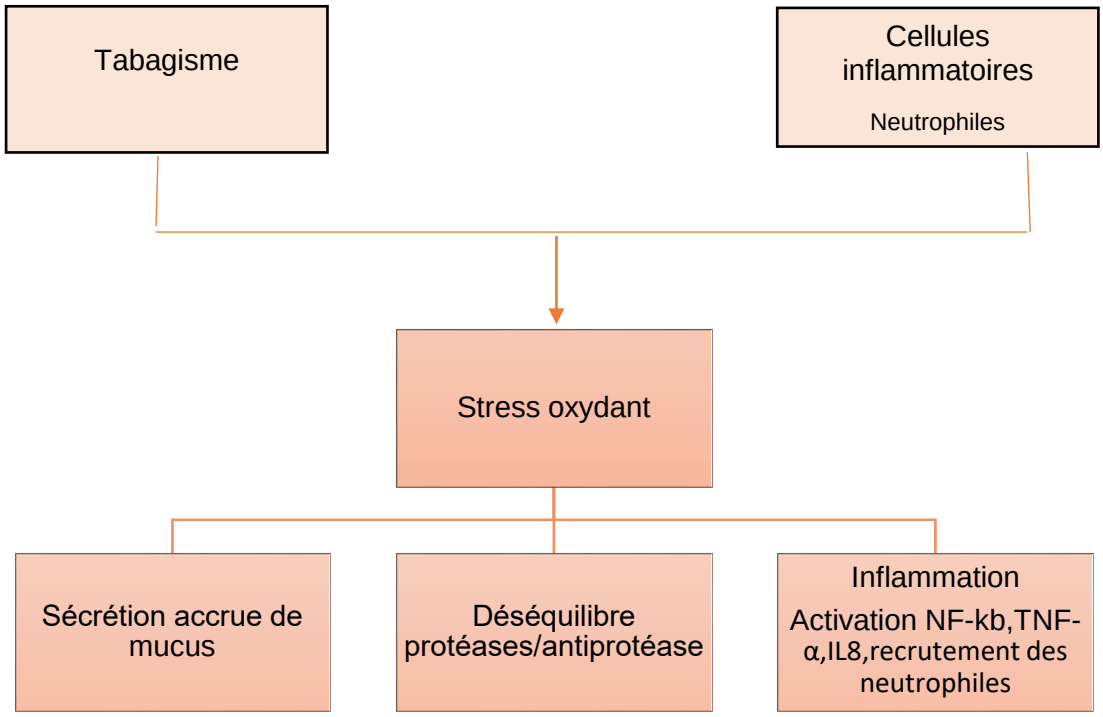


Figure 12: Role de stress oxydant dans la pathogénie de la BPCO.

Tableau 5: Tableau comratif entre des pathlogies réspiratoires chroniques dans inflammation systémique.

Pathologie	Marqueurs Clés	Mécanismes	Références
FPI	TGF-β, MMP-7	Fibrose progressive	Wynn (2011)
Sarcoïdose	IFN-γ, TNF-α	Granulomes systémiques	Iannuzzi (2007)
Bronchectasies	Neutrophilie, protéases	Destruction tissulaire	Chalmers (2018)
HTAP	Cytokines pro-inflammatoires	Remodelage vasculaire	Humbert (2019)
PID	Auto-anticorps	Réponse immune aberrante	Fischer (2015)

III. Les ratios cellulaires :

III.1. Définition :

Les ratios cellulaires obtenus à partir de la numération formule sanguine (FNS) représentent des biomarqueurs simples, économiques et facilement accessibles permettant d'apprécier l'état inflammatoire et immunitaire de l'organisme. Ces paramètres, de plus en plus étudiés en pratique clinique, incluent notamment le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR), le rapport plaquettes/lymphocytes (PLR), le rapport monocytes/lymphocytes (MLR), ainsi que l'indice systémique immuno-inflammatoire (SII). Ces indices offrent une estimation indirecte de l'équilibre entre les composantes de l'immunité innée et adaptative, et sont corrélés à la sévérité ou au pronostic de nombreuses affections aiguës et chroniques.

III.1.1. Rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR) :

Le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR) sont définis comme le quotient entre le nombre absolu de neutrophiles et celui des lymphocytes. Ce ratio illustre l'équilibre entre l'immunité innée (neutrophiles) et l'immunité adaptative (lymphocytes). Une élévation du NLR est fréquemment observée en présence d'une inflammation systémique marquée et a été associée à une évolution défavorable dans divers contextes pathologiques, notamment les infections sévères, les maladies cardiovasculaires, les affections auto-immunes et les cancers **(Forget et al., 2017).**

III.1.2. Rapport plaquettes/lymphocytes (PLR) :

Le rapport plaquettes/lymphocytes (PLR) est obtenu en divisant le nombre de plaquettes par celui des lymphocytes. Il constitue un marqueur indirect de l'inflammation systémique, les plaquettes jouant un rôle crucial dans l'immunomodulation et la réponse inflammatoire. Des études ont démontré une association entre l'élévation du PLR et la progression de certaines maladies inflammatoires chroniques, auto-immunes, ainsi que de nombreuses pathologies néoplasiques **(Kurtul & Ornek, 2019).**

III.1.3. Rapport monocytes/lymphocytes (MLR) :

Le rapport monocytes/lymphocytes (MLR), calculés en divisant le nombre de monocytes par celui des lymphocytes, reflète l'activation de l'immunité innée. Il a été proposé comme biomarqueur dans les maladies auto-immunes, les infections chroniques, ainsi que dans

certaines maladies inflammatoires systémiques, où il témoigne d'une persistance de l'activation immunitaire **(Zahorec, 2021).**

III.2.Indice systémique immuno-inflammatoire (SII) :

L'indice systémique immuno-inflammatoire (SII) combine trois lignées cellulaires clés impliquées dans la réponse inflammatoire selon la formule suivante :

SII = (Plaquettes × Neutrophiles) / Lymphocytes.

Cet indice global permet une évaluation intégrée du statut immuno-inflammatoire du patient. Il a été reconnu comme un marqueur pronostique indépendant dans de nombreuses pathologies chroniques, telles que les cancers, les maladies cardiovasculaires et pulmonaires, et les états infectieux sévères **(Hu et al., 2014 ; Fois et al., 2020).**

Chapitre II : Matériel et Méthodes.

II. Matériel et Méthodes :

II. 1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude comparative observationnelle rétrospective, réalisée entre le 16 février et le 16 mai 2025 dans le cadre d'un mémoire de fin d'étude, sur une série de patients recruté au niveau de l'EPH de Rouïba dans la période allant de 2018-2019

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les ratios cellulaires circulants à savoir le NLR (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio), MLR (Monocyte-to-Lymphocyte Ratio), le LMR (Lymphocyte-to-Monocyte Ratio) et le BLR (Basophil-to-Lymphocyte Ratio) et de comparer ces paramètres entre des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et d'asthme, dans le but de déterminer leur intérêt clinique potentiel.

II. 2. Population étudiée :

L'étude a été menée au niveau du service de pneumo-phtisiologie de l'EPH de Rouïba

a-Critères d'inclusion :

- Âge supérieur à 40 ans de sexe masculin

- Diagnostic confirmé de BPCO ou d'asthme

-Disponibilité des données de numération sanguine (FNS) récentes

b-Critères d'exclusion :

Effectif :

- 49 patients atteints de BPCO

- 51 patients asthmatiques

II. 4. Données collectées :

Les données ont été extraites des dossiers médicaux des patients.

Les paramètres suivants ont été recueillis :

- Données sociodémographiques : âge et tabagisme

- Donnée clinique : indice Tiffeneau

- (L'indice de Tiffeneau, aussi appelé rapport VEMS/CVF, est un paramètre spirométrique fondamental utilisé pour diagnostiquer un trouble obstructif respiratoire. Il correspond au rapport entre le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF), soit :

Indice de Tiffeneau = (VEMS / CVF) × 100)

-Le système GOLD classe la BPCO selon la sévérité de l'obstruction basée sur le VEMS post-bronchodilatateur, exprimé en pourcentage de la valeur théorique, chez un patient avec un VEMS/CVF < 70 % :

Tableau 6: Classification de BPCO en stades de sévérité selon le GOLD en 2006

Stade GOLD	Sévérité	VEMS post-BD (% de la valeur théorique)
GOLD 1	Légère	≥ 80 %
GOLD 2	Modérée	50 – 79 %
GOLD 3	Sévère	30 – 49 %
GOLD 4	Très sévère	< 30 %

-Donnée inflammatoire : CRP sanguine

(Les valeurs de la CRP sont interprétées comme suit : CRP < 6 mg/L : normale ou faible, compatible avec un état sans inflammation significative ; CRP ≥ 6 mg/L : élevée, suggère un processus inflammatoire actif).

-Donnée hématologique : résultats de la numération formule sanguine (FNS) : Neutrophiles, lymphocytes, monocytes, basophiles

II. 5. Méthode de collecte :

Les analyses biologiques ont été réalisées au niveau du laboratoire central de l'EPH de Rouïba.

Les données ont été saisies et traitées de manière anonyme.

II. 6. Analyse statistique :

A partir des données collectées, nous avons calculé les ratios suivants :

$$Ratio\ cellulaire = \frac{Nombre\ de\ cellules\ de\ type\ A}{Nombre\ de\ cellule\ de\ type\ B}$$

- NLR : rapport neutrophiles/lymphocytes

-BLR : rapport basophiles /lymphocytes

-MLR : rapport monocytes / lymphocytes

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2010. Les moyennes des différents ratios cellulaires ont été calculées pour chacun des groupes étudiés. Une analyse comparative a ensuite été effectuée afin d'évaluer les différences de ces ratios entre les patients atteints d'asthme et ceux atteints de BPCO. Par ailleurs, une analyse de corrélation a été menée dans le but d'explorer les relations potentielles entre les ratios cellulaires (tels que le NLR, le MLR et le BLR) et certaines variables cliniques ou biologiques, permettant ainsi d'évaluer leur pertinence en tant que marqueurs d'inflammation ou de sévérité de la maladie.

II. 7. Aspects éthiques :

L'étude a été réalisée dans le respect de la confidentialité et de l'anonymat des patients. Elle a été conduite dans le respect des règles éthiques en vigueur.

Chapitre III : Résultats

III- Résultats :

III-1. Description générale :

Notre étude a été réalisée à partir de dossier des patients de l'EPH de Rouïba. Notre série est constituée de 100 patients hommes âgés de plus de 40 ans dont 49 patients BPCO et 51 asthmatiques, consultant au service de pneumo-phtisiologie dans la période allant de 2018-2019. Ci-dessous nous exposons la description générale de la cohorte étudiée.

Ce tableau décrit les caractéristiques générales de la population étudiée et met en évidence des différences significatives entre les patients atteints de BPCO et ceux souffrant d'asthme, notamment en ce qui concerne l'âge moyen, le niveau d'inflammation systémique évalué par la CRP, la fonction respiratoire mesurée par l'indice de Tiffeneau, ainsi que le profil tabagique, distinguant les fumeurs actifs, les non-fumeurs et les fumeurs passifs.

Tableau 7: Caractéristiques cliniques et inflammatoires des patients de BPCO et asthme.

Paramètre	BPCO (n=50)	Asthme (n=50)
Âge (moy±sem)	65,2 ± 2,1 ans	58,7 ± 1,8 ans
CRP (moy±sem)	11,3 ± 1,2 mg/L	9,8 ± 0,9 mg/L
Indice de Tiffeneau (moy±sem)	51,4 ± 1,5%	76,8 ± 1,2%
Tabagisme (Nombre)		
Fumeurs actifs	28 (56%)	17 (34%)
Non-fumeurs	12 (24%)	18 (36%)
Fumeurs passifs	10 (20%)	15 (30%)

Les résultats obtenus confirment l'existence d'une divergence physiopathologique nette entre la BPCO et l'asthme. La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est fortement associée à des facteurs environnementaux tels que le tabagisme actif, mais aussi à l'âge avancé, et se caractérise par une inflammation systémique persistante, ce qui se traduit souvent par une élévation marquée de la CRP **(Barnes, 2016).** À l'inverse, l'asthme survient fréquemment chez des patients plus jeunes, et repose sur une inflammation systémique aussi, expliquant ainsi un niveau élevé de CRP mais qui reste modéré dans cette population **(Lambrecht & Hammad, 2015).** L'indice de Tiffeneau, qui reflète le

degré d'obstruction bronchique, illustre parfaitement cette distinction : il est nettement diminué dans la BPCO, en raison d'un rétrécissement irréversible des voies respiratoires, alors qu'il reste relativement conservé dans l'asthme, où l'obstruction est le plus souvent réversible **(GOLD, 2023 ; Wenzel, 2012).**

Ces éléments soulignent l'importance d'une caractérisation clinique et biologique précise du patient, permettant de mieux différencier ces deux entités pathologiques et d'optimiser la prise en charge thérapeutique en fonction du profil inflammatoire sous-jacent.

Sachant que le seuil de positivité est fixé à 6 mg/L, plus de 75 % des patients BPCO et asthmatiques présentaient une CRP ≥ 6 mg/L, traduisant une prévalence élevée de l'inflammation systémique dans la population étudiée. Ces résultats suggèrent que l'inflammation systémique est largement présente dans ces deux affections respiratoires chroniques, bien que souvent considérées comme des pathologies à inflammation principalement locale.

Ces observations appuient l'intérêt clinique d'un suivi régulier de la CRP chez les patients atteints de maladies respiratoires chroniques, en tant que marqueur simple, sensible et facilement accessible de l'activité inflammatoire systémique, permettant d'orienter l'évaluation du risque d'exacerbation ou de comorbidité. Néanmoins, le manque de la spécificité de cette protéine inflammatoire de la phase aigüe reste un inconvénient majeur dans l'évaluation et le diagnostic clinico-biologique. Ceci ouvre des pistes de recherche de paramètres biologiques associés afin de mieux caractériser ces deux pathologies respiratoires.

III-2. L'exploration de la numération sanguine et les ratios cellulaire NLR, MLR et BLR :

Ce tableau présent les valeurs moyennes des principales sous-populations leucocytaires, ainsi que les ratios cellulaires dérivés à savoir le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR), monocytes/lymphocytes (MLR) et basophiles/lymphocytes (BLR) ; chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et d'asthme.

Tableau 8: Tableux des valeures moyennes des principales sous-population leucocytaires.

Paramètre	Lymphocytes (10^3/µL)	Neutrophiles (10^3/µL)	NLR	Monocytes (10^3/µL)	MLR	Basophiles (10^3/µL)	BLR
TOTAL	2.4 ± 0.2	5.8 ± 0.3	2.42	0.5 ± 0.1	0.21	0.08 ± 0.01	0.033
BPCO	2.1 ± 0.1	6.3 ± 0.4	3.00	0.6 ± 0.1	0.29	0.09 ± 0.01	0.043
Asthme	2.7 ± 0.2	5.3 ± 0.3	1.96	0.4 ± 0.1	0.15	0.07 ± 0.01	0.026

L'élévation du rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR) observée chez les patients atteints de BPCO vient confirmer la prédominance d'un profil inflammatoire neutrophilique chronique, typique de cette pathologie **(Barnes, 2016 ; Günay et al., 2019).** Le NLR est désormais bien établi comme un marqueur pronostique pertinent, associé à la progression du déclin fonctionnel et à une mortalité accrue dans la BPCO **(Huang et al., 2020).** Chez les patients asthmatiques, le NLR reste modérément augmenté, ce qui pourrait s'expliquer par la présence de phases d'exacerbation ou par l'existence d'un phénotype inflammatoire neutrophilique, notamment dans les formes sévères ou corticorésistantes **(Wenzel, 2012 ; Çolak et al., 2017).** Le rapport monocytes/lymphocytes (MLR) suit une évolution similaire et pourrait refléter une activation accrue de l'immunité innée, en particulier monocytaire, dans les contextes inflammatoires chroniques comme la BPCO **(Zahorec, 2021).** Quant au rapport basophiles/lymphocytes (BLR), bien qu'encore peu documenté dans la littérature, son élévation chez certains patients BPCO pourrait traduire une réponse immuno-allergique secondaire ou un état inflammatoire persistant à bas bruit, comme le suggèrent certaines données récentes **(Yoon et al., 2021).**

Ces ratios hématologiques simples mais robustes offrent une approche complémentaire à la CRP pour évaluer l'état inflammatoire systémique, en fournissant une lecture intégrée du déséquilibre entre immunité innée et adaptative, particulièrement utile en contexte de pathologies respiratoires chroniques.

III-2-1. L'exploration de l'association des ratios cellulaires avec l'inflammation :

Ces tableaux illustrent l'évolution des ratios cellulaires, notamment le NLR, le MLR et le BLR en fonction du niveau d'inflammation systémique, défini par une CRP ≥ 6 mg/L, et ce de manière distincte pour les groupes BPCO et asthme.

III-2-1.1. Chez les patients BPCO :

Tableau 9: Ratio cellulaire NLR selon le statut inflammatoires CRP chez les patients BPCO.

Ratios	CRP < 6 mg/L (Moyenne)	CRP ≥ 6 mg/L (Moyenne)
NLR	2.1	2.8

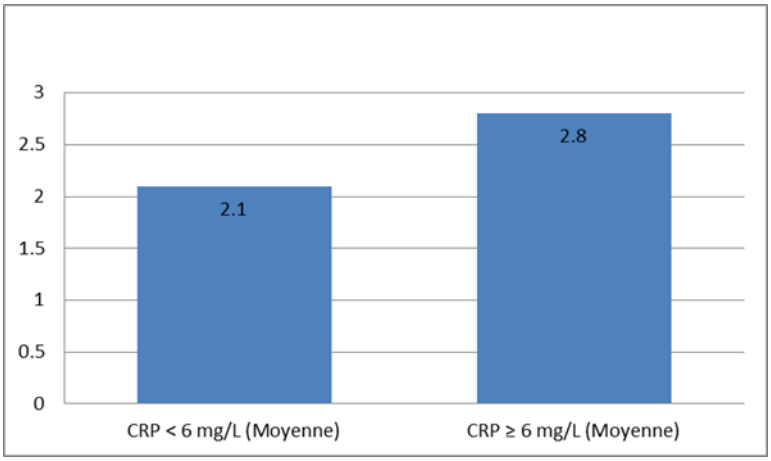


Figure 13: Vartiation du NLR en fonction du taux de CRP chez les patients BPCO.

Ce tableau et graphique met en évidence la variation du ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR) en fonction du taux de protéine C-réactive (CRP) chez les patients BPCO. On constate que la moyenne du NLR est significativement plus élevée chez les patients présentant une CRP ≥ 6 mg/L (2,8) comparativement à ceux ayant une CRP < 6 mg/L (2,1). Cette élévation du NLR en présence d'un niveau élevé de CRP suggère une activation inflammatoire accrue, reflétant une réponse immunitaire systémique plus intense.

Tableau 10: Ratio cellulaire MLR selon le statut inflammatoires CRP chez les patients BPCO.

Ratios	CRP < 6 mg/L (Moyenne)	CRP ≥ 6 mg/L (Moyenne)
MLR	**0.4**	**0.6**

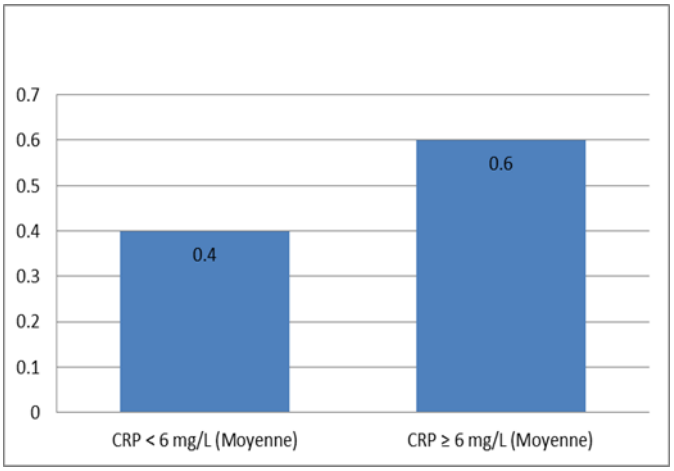


Figure 14: Vartiation du MLR en fonction du taux de CRP chez les patients BPCO.

Ce tableau et graphique illustre la moyenne du ratio monocytes/lymphocytes (MLR) en fonction des niveaux de la protéine C-réactive (CRP) chez les patients BPCO. On observe que le MLR est plus élevé chez les patients présentant une CRP ≥ 6 mg/L (0,6) par rapport à ceux ayant une CRP < 6 mg/L (0,4). Cette augmentation suggère une association positive entre l'inflammation systémique, reflétée par une CRP élevée, et le MLR. Ainsi, un taux de CRP plus élevé pourrait s'accompagner d'une réponse immunitaire plus marquée, traduite par une modification de la répartition des leucocytes circulants.

Tableau 11: Ratio cellulaire BLR selon le statut inflammatoires CRP chez les patients BPCO.

Ratios	CRP < 6 mg/L (Moyenne)	CRP ≥ 6 mg/L (Moyenne)
BLR	**0.05**	**0.07**

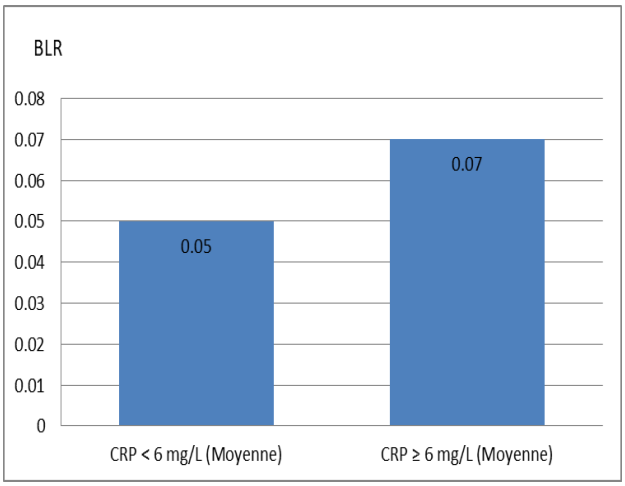


Figure 15: Vartiation du BLR en fonction du taux de CRP chez les patients BPCO.

Ce tableau et graphique présente la variation moyenne du ratio basophiles/lymphocytes (BLR) en fonction du taux de CRP chez les patients BPCO. On remarque que la moyenne du BLR est plus élevée chez les patients ayant une CRP ≥ 6 mg/L (0,07), comparée à ceux ayant une CRP < 6 mg/L (0,05). Cette augmentation, bien que modeste, suggère une possible corrélation entre une inflammation systémique marquée (CRP élevée) et une élévation du BLR.

L'analyse comparative des ratios cellulaires en fonction des niveaux de CRP révèle des variations significatives, témoignant d'une intensité inflammatoire accrue chez les patients présentant une CRP ≥ 6 mg/L. Le ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR), illustré dans le graphique A, passe de 2,1 à 2,8, indiquant une élévation notable du stress inflammatoire systémique. Cette augmentation est cohérente avec les données de la littérature, où le NLR est reconnu comme un marqueur prédictif de sévérité dans diverses pathologies inflammatoires, notamment les maladies respiratoires chroniques telles que la BPCO et l'asthme sévère. Le ratio monocytes/lymphocytes (MLR), représenté dans le graphique B, s'élève quant à lui de 0,4 à 0,6, traduisant une possible activation monocytaire, souvent associée à un processus inflammatoire chronique et à un remodelage tissulaire pulmonaire. Enfin, bien que plus discrète, l'augmentation du ratio basophiles/lymphocytes (BLR) de 0,05 à 0,07, illustrée dans le graphique C, pourrait refléter une implication basophile, notamment dans des contextes à composante allergique. L'ensemble de ces données suggère une corrélation positive entre l'intensité de la réaction inflammatoire systémique (évaluée par la CRP) et l'élévation des ratios cellulaires, renforçant ainsi leur intérêt en tant

que biomarqueurs d'inflammation et leur valeur potentielle dans la stratification des patients atteints de pathologies respiratoires chroniques.

III-2-1.2. Chez les patients asthmatiques :

Tableau 12: Ratio cellulaire NLR selon le statut inflammatoires CRP chez les patients asthmatiques.

Ratios	CRP < 6 mg/L (Moyenne)	CRP ≥ 6 mg/L (Moyenne)
NLR	**1.9**	**2.5**

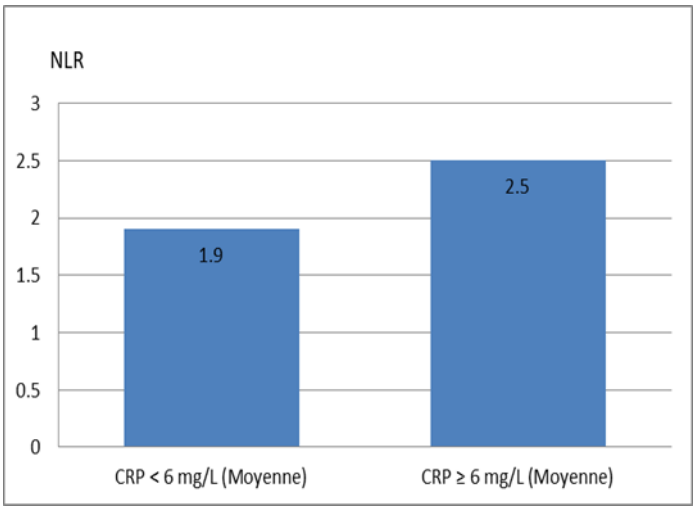


Figure 16: Variation du NLR en fonction du taux de CRP chez les patients asthmatiques.

Ce tableau et graphique met en évidence la variation du ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR) en fonction du taux de protéine C-réactive (CRP) chez les patients asthmatiques. On constate que la moyenne du NLR est significativement plus élevée chez les patients présentant une CRP ≥ 6 mg/L (2,5) comparativement à ceux ayant une CRP < 6 mg/L (1,9). Cette élévation du NLR en présence d'un niveau élevé de CRP suggère une activation inflammatoire accrue, reflétant une réponse immunitaire systémique plus intense.

Tableau 13: Ratio cellulaires MLR selon le statut inflammatoires CRP chez les patients asthmatiques.

Ratios	CRP < 6 mg/L (Moyenne)	CRP ≥ 6 mg/L (Moyenne)
MLR	**0.3**	**0.5**

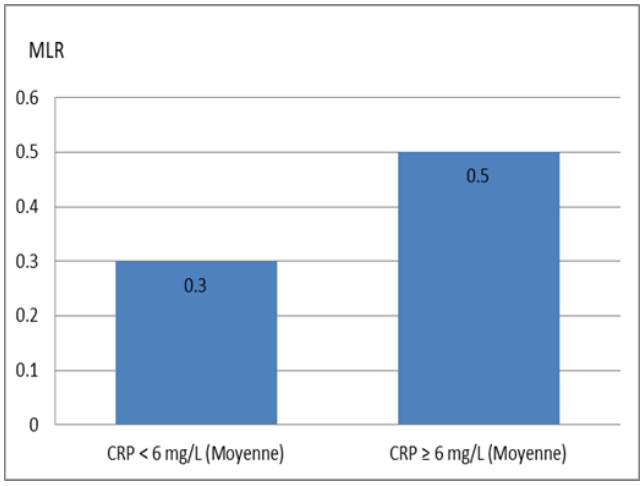


Figure 17: Vartiation du MLR en fonction du taux de CRP chez les patients asthmatiques/

Ce tableau et graphique illustre la moyenne du ratio monocytes/lymphocytes (MLR) en fonction des niveaux de la protéine C-réactive (CRP) chez les patients asthmatiques. On observe que le MLR est plus élevé chez les patients présentant une CRP ≥ 6 mg/L (0,5) par rapport à ceux ayant une CRP < 6 mg/L (0,3). Cette augmentation suggère une association positive entre l'inflammation systémique, reflétée par une CRP élevée, et le MLR. Ainsi, un taux de CRP plus élevé pourrait s'accompagner d'une réponse immunitaire plus marquée, traduite par une modification de la répartition des leucocytes circulants.

Tableau 14: Ratio cellulaire BLR selon le statut inflammatoires CRP chez les patients asthmatiques.

Ratios	CRP < 6 mg/L (Moyenne)	CRP ≥ 6 mg/L (Moyenne)
BLR	**0.04**	**0.06**

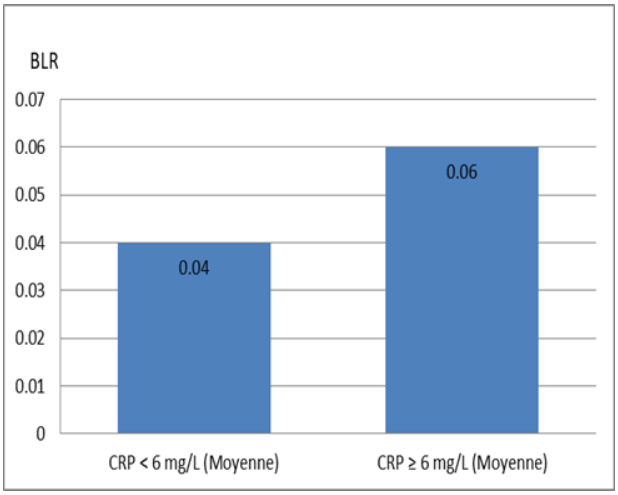


Figure 18: Variation du BLR en fonction du taux de CRP chez les patients asthmatiques.

Ce tableau et graphique présente la variation moyenne du ratio basophiles/lymphocytes (BLR) en fonction du taux de CRP chez les patients asthmatiques. On remarque que la moyenne du BLR est plus élevée chez les patients ayant une CRP ≥ 6 mg/L (0,06), comparée à ceux ayant une CRP < 6 mg/L (0,04). Cette augmentation, bien que modeste, suggère une possible corrélation entre une inflammation systémique marquée (CRP élevée) et une élévation du BLR.

L'analyse des trois histogrammes met en évidence une augmentation systématique des ratios cellulaires NLR, MLR et BLR en fonction du niveau de la protéine C-réactive (CRP), un marqueur reconnu de l'inflammation systémique. Le ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR) passe de 1,9 chez les patients ayant une CRP < 6 mg/L à (2,5) chez ceux présentant une CRP ≥ 6 mg/L, traduisant une activation inflammatoire plus marquée. Cette élévation du NLR est fréquemment observée dans les pathologies respiratoires chroniques et reflète une réponse immunitaire innée exacerbée, souvent en lien avec une progression de la maladie ou une exacerbation aiguë. De manière similaire, le ratio monocytes/lymphocytes (MLR) augmente de (0,3) à (0,5) selon le niveau de CRP. Cette variation suggère une mobilisation des monocytes dans le cadre d'une réponse inflammatoire chronique, potentiellement associée à des phénomènes de remodelage tissulaire ou à une dysrégulation immunitaire persistante. Enfin, le ratio basophiles/lymphocytes (BLR) montre également une élévation, passant de (0,04) à (0,06). Bien que cette augmentation soit plus modeste, elle peut témoigner d'une implication des basophiles dans le contexte inflammatoire, notamment dans les formes d'asthme à composante allergique. Ces résultats confirment une corrélation positive entre l'élévation de la CRP et l'augmentation des ratios cellulaires, soulignant leur utilité potentielle comme biomarqueurs complémentaires dans l'évaluation de l'état inflammatoire systémique des patients atteints de maladies respiratoires chroniques.

Les résultats observés mettent en évidence une corrélation positive entre l'élévation de la CRP et l'augmentation des ratios cellulaires inflammatoires (NLR, MLR et BLR), ce qui confirme leur pertinence en tant que marqueurs simples et accessibles de l'inflammation systémique. Cette association est particulièrement marquée dans le cas de la BPCO, où l'augmentation du NLR en parallèle à la CRP reflète la domination d'un profil inflammatoire neutrophilique, caractéristique de cette pathologie **(Barnes, 2016 ; Çolak et al., 2017**). Le MLR suit une tendance comparable, ce qui pourrait traduire une activation accrue des monocytes dans les contextes d'inflammation chronique ou sévère, tels qu'observés dans les formes avancées de la BPCO **(Zahorec, 2021).** Quant au BLR, bien que ses valeurs absolues restent faibles, sa hausse modérée mais constante suggère une implication possible des basophiles dans des réponses immuno-allergiques ou dans des phases d'exacerbation inflammatoire, notamment chez certains sous-groupes de patients **(Yoon et al., 2021).**

L'évaluation conjointe de ces ratios hématologiques et de la CRP permettrait ainsi d'affiner l'identification du phénotype inflammatoire, offrant une meilleure stratification des patients atteints de pathologies respiratoires chroniques et un potentiel d'adaptation thérapeutique plus ciblée

III-2-2. L'exploration de l'association des ratios cellulaires avec l'obstruction :

a- Exploration de l'association des ratios cellulaires selon l'indice Tiffeneau chez les patients BPCO :

Ces tableaux présentent la répartition de patients atteints de BPCO selon les stades GOLD (1 à 4), avec pour chaque groupe la moyenne des ratios cellulaires suivants : NLR, MLR, BLR.

Tableau 15: Ratio cellulaire NLR selon les stades GOLD chez les patients BPCO.

GOLD	N° Patients	NLR (Moyenne)
GOLD 1	6	2
GOLD 2	17	2.5
GOLD 3	12	2.9
GOLD 4	15	3.3

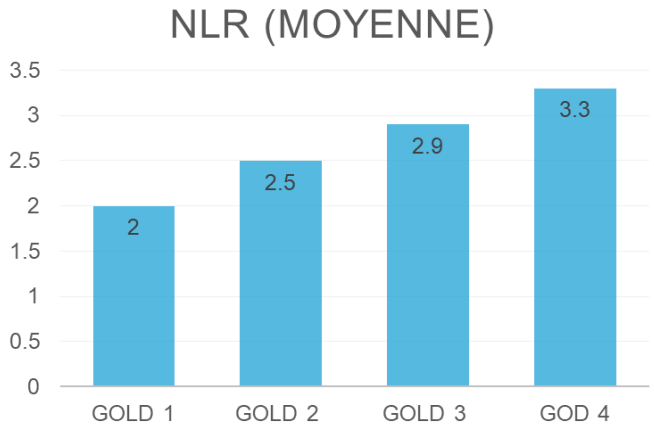


Figure 19: Vartiation du ratio NLR en fonction de classe GOLD chez les patients atteints de BPCO

Ce tableau et graphique présenté illustre la moyenne du ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR) selon les stades GOLD chez les patients atteints de BPCO. On observe une augmentation progressive du NLR en fonction de la sévérité de la maladie : la valeur moyenne passe de 2 pour le stade GOLD 1 à 3,3 pour le stade GOLD 4. Cette élévation du NLR avec l'aggravation du stade GOLD suggère une augmentation de l'inflammation systémique à mesure que la BPCO progresse. Ces résultats confirment l'intérêt du NLR comme biomarqueur simple et accessible, reflétant l'état inflammatoire systémique chez les patients BPCO.

Tableau 16: Ratio cellulaires MLR selon les stades GOLD chez les patients BPCO.

GOLD	N° Patients	MLR (Moyenne)
GOLD 1	6	0.5
GOLD 2	17	0.6
GOLD 3	12	0.7
GOLD 4	15	0.8

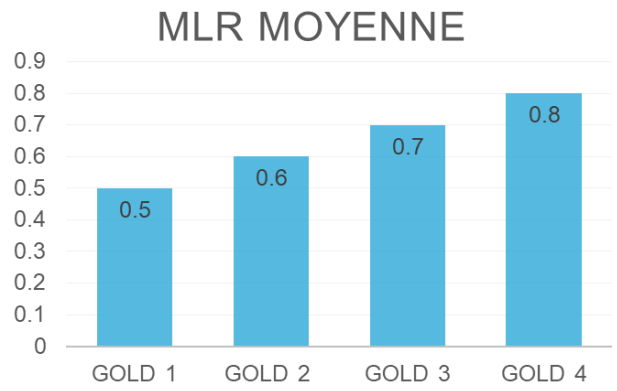


Figure 20: Vartiation de ratio MLR en fonction de classe GOLD chez les patients atteints de BPCO.

Ce tableau et graphique ci-dessus présente l'évolution de la moyenne du ratio MLR selon les stades GOLD chez les patients atteints de BPCO. On constate une augmentation progressive du MLR, passant de (0,5) au stade GOLD 1 à (0,8) au stade GOLD 4. Cette

élévation du MLR avec la sévérité croissante de la maladie suggère que l'inflammation systémique.

Tableau 17: Ratio cellulaire BLR selon les stades GOLD chez les patients BPCO.

GOLD	N° Patients	BLR (Moyenne)
GOLD 1	6	**0.06**
GOLD 2	17	**0.07**
GOLD 3	12	**0.08**
GOLD 4	15	**0.09**

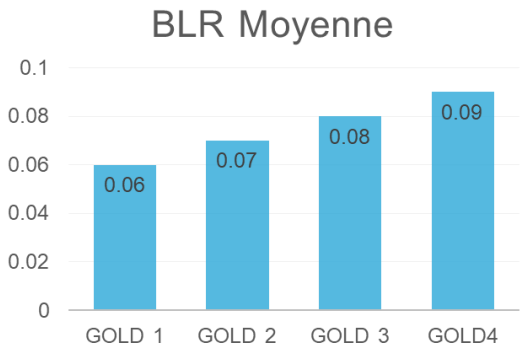


Figure 21: Vartiation de ratio BLR en fonction de classe GOLD chez les patients atteints de BPCO.

Ce tableau et graphique ci-dessus illustre la variation de la moyenne du ratio BLR selon les différents stades GOLD chez les patients atteints de BPCO. On observe une augmentation progressive du BLR, passant de (0,06) au stade GOLD 1 à (0,09) au stade GOLD 4. Cette élévation du BLR en fonction de la sévérité de la maladie suggère une intensification de l'inflammation systémique à mesure que la BPCO progresse.

Les résultats montrent une augmentation progressive des trois ratios cellulaires (NLR, MLR et BLR) en parallèle avec l'aggravation de la BPCO selon les stades GOLD. Le ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR), indicateur d'un déséquilibre entre l'inflammation (neutrophiles) et la réponse immunitaire adaptative (lymphocytes), connaît une élévation notable, passant de (2) au stade GOLD 1 à (3,3) au stade GOLD 4. De manière similaire, le

ratio monocytes/lymphocytes (MLR), également lié à l'inflammation chronique, augmente de (0,5) à (0,8) à mesure que la maladie progresse. Enfin, bien que sa valeur absolue reste relativement faible, le ratio basophiles/lymphocytes (BLR) suit la même tendance ascendante, évoluant de (0,06) à (0,09) entre les stades GOLD 1 et 4. Ces observations suggèrent que ces ratios cellulaires peuvent refléter l'intensité de l'inflammation systémique et pourraient être utiles dans l'évaluation de la sévérité de la BPCO.

Ces données suggèrent une corrélation entre la sévérité de la BPCO et l'élévation des marqueurs inflammatoires systémiques. Cela renforce l'intérêt potentiel de ces ratios comme biomarqueurs de sévérité chez les patients BPCO.

Une élévation progressive des Ratios Neutrophiles lymphocytes et Ratios monocytes lymphocytes a été observée avec l'aggravation de l'obstruction bronchique chez les patients BPCO. Les patients classés GOLD 4 présentaient un NLR moyen de 3.3 et un MLR de 0.8. Ces résultats corroborent les données de **(Günay et al. 2019)** et appuient l'hypothèse du NLR comme marqueur pronostique du déclin fonctionnel, déjà évoquée par **(Huang et al. 2020).**

b- Exploration de l'association des ratios cellulaires selon l'indice Tiffeneau chez les patients asthmatiques :

Ces tableaux présentent les moyennes des ratios cellulaires circulants (NLR, MLR, BLR) chez des patients asthmatiques, répartis selon les stades de sévérité de la classification GOLD (1 4).

Tableau 18: Ratio cellulaire NLR selon les stades GOLD chez les patients asthmatiques.

GOLD Class	N° Patients	NLR (Moyenne)
GOLD 1	15	1.8
GOLD 2	22	2.1
GOLD 3	8	2.4
GOLD 4	5	2.7

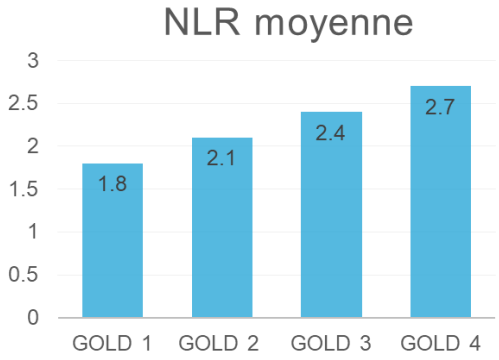


Figure 22: Vartiation du ratio NLR en fonction de classe GOLD chez les patients asthmatiques.

Ce tableau et graphique ci-dessus présente l'évolution de la moyenne du ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR) selon les stades GOLD, adapté ici à une population de patients asthmatiques. On observe une augmentation progressive du NLR, passant de (1,8) au stade GOLD 1 à (2,7) au stade GOLD 4. Cette élévation du NLR en fonction de la sévérité suggère une intensification de l'inflammation systémique à mesure que l'asthme devient plus sévère.

Tableau 19: Ratio cellulaire MLR selon les stades GOLD chez les patients asthmatiques.

GOLD Class	N° Patients	MLR (Moyenne)
GOLD 1	15	0.4
GOLD 2	22	0.5
GOLD 3	8	0.6
GOLD 4	5	0.7

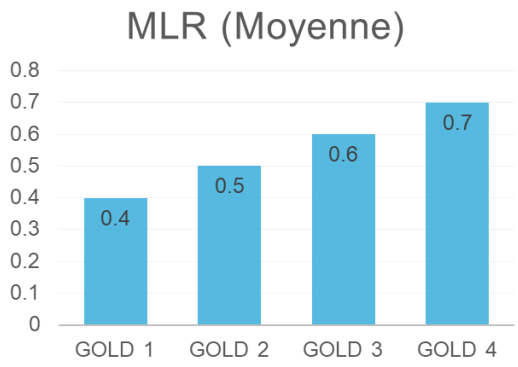


Figure 23: Vartiation du ratio MLR en fonction de classe GOLD chez les patients asthmatiques.

Ce tableau et graphique illustre l'évolution du ratio monocytes/lymphocytes (MLR) en fonction des stades GOLD chez des patients asthmatiques présentant une obstruction bronchique persistante. On observe une progression régulière du MLR, passant de (0,4) au stade GOLD 1 à (0,7) au stade GOLD 4. Cette tendance ascendante suggère que le MLR pourrait être corrélé à la sévérité de l'atteinte fonctionnelle respiratoire chez les asthmatiques. En effet, une élévation du MLR pourrait traduire une inflammation chronique de bas grade, caractéristique des formes sévères d'asthme, notamment celles associées à un remodelage bronchique et à une réponse immunitaire déséquilibrée.

Tableau 20: Ratio cellulaire BLR selon les stades GOLD chez les patients asthmatiques.

GOLD Class	N° Patients	BLR (Moyenne)
GOLD 1	15	0.04
GOLD 2	22	0.05
GOLD 3	8	0.06
GOLD 4	5	0.07

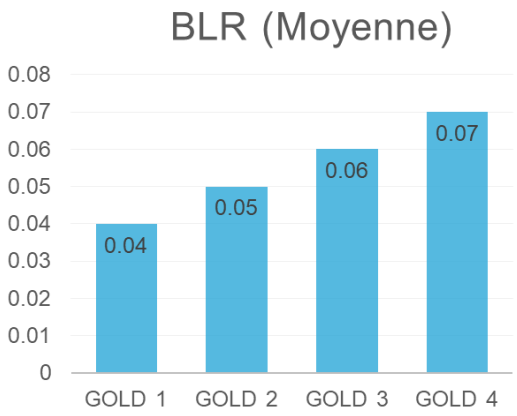


Figure 24: Vartiation de ratio BLR en fonction de classe GOLD chez les patients asthmatiques.

Ce tableau et graphique représente l'évolution du ratio basophiles/lymphocytes (BLR) selon les stades GOLD chez des patients asthmatiques présentant une obstruction bronchique persistante. On observe une augmentation progressive du BLR, passant de (0,04) au stade GOLD 1 à (0,07) au stade GOLD 4. Bien que le BLR présente des valeurs absolues faibles, cette tendance ascendante pourrait refléter une intensification de la réponse inflammatoire systémique à mesure que la sévérité de l'atteinte respiratoire augmente. Chez les patients asthmatiques, notamment ceux avec une forme sévère, l'implication des basophiles dans les réponses de type allergique et l'inflammation chronique pourrait expliquer cette élévation.

L'analyse des données montre une augmentation progressive des ratios NLR, MLR et BLR en fonction de la sévérité de la BPCO, évaluée selon la classification GOLD. Le NLR, indicateur bien établi de l'inflammation systémique, s'élève de 1.8 dans le groupe GOLD 1 à 2.7 chez les patients GOLD 4. Une tendance comparable est observée pour le MLR (0.4 à 0.7) et le BLR (0.04 à 0.07), suggérant une majoration de l'activation immuno-inflammatoire au fur et à mesure que la maladie progresse.

Ces observations sont en accord avec les données de **(Rogliani et al. 2020),** qui ont rapporté une corrélation positive entre les niveaux de NLR et la sévérité spirométrique de la BPCO. Le NLR est considéré comme un marqueur indirect de l'équilibre entre la réponse inflammatoire (via les neutrophiles) et l'immunité adaptative (via les lymphocytes), et son élévation est généralement associée à un pronostic plus défavorable dans les maladies inflammatoires chroniques. Le MLR, en tant que reflet de l'activité

monocytaire, a également été identifié comme un marqueur pertinent de l'inflammation persistante dans la BPCO, particulièrement en période stable **(Lee et al., 2016).** Quant au BLR, bien que moins étudié, son augmentation progressive pourrait refléter une activation immunitaire plus complexe impliquant les basophiles, suggérée notamment dans les formes avancées de BPCO.

Ces résultats soulignent l'intérêt potentiel des ratios NLR, MLR et BLR comme biomarqueurs simples et accessibles, permettant d'estimer la charge inflammatoire systémique en lien avec la sévérité clinique de la BPCO. Leur intégration dans la pratique clinique pourrait ainsi contribuer à une meilleure stratification des patients et au suivi évolutif de la maladie, à condition de les interpréter en tenant compte des facteurs confondants, tels que le statut tabagique ou les comorbidités inflammatoires.

Chez les patients asthmatiques, on observe également une progression des ratios avec l'aggravation de l'obstruction, bien que les valeurs absolues restent inférieures à celles de la BPCO. Ces différences reflètent des mécanismes pathogéniques distincts entre les deux maladies, comme discuté par **(Wenzel 2012).**

L'asthme est souvent associé à une inflammation à éosinophiles, tandis que la BPCO est plutôt neutrophilique. Cela pourrait expliquer les NLR/MLR plus bas.

Ces ratios pourraient aider à différencier inflammation asthmatique et BPCO dans les cas complexes (asthme-BPCO).

L'asthme et la BPCO sont deux maladies respiratoires chroniques caractérisées par une obstruction des voies aériennes, mais elles diffèrent notablement dans leur mécanisme, réversibilité et évolution de l'obstruction.

Dans l'asthme, l'obstruction bronchique est souvent réversible spontanément ou sous l'effet des bronchodilatateurs. Elle résulte d'une inflammation aiguë des voies aériennes, dominée par une infiltration éosinophilique, une hyperréactivité bronchique et un remodelage progressif en cas de persistance **(Barnes, 2008)**. La sévérité de l'obstruction varie selon les crises, et chez certains patients, en particulier ceux atteints d'asthme sévère, une obstruction persistante peut s'installer, mais elle reste généralement fluctuante **(Gauthier et al., 2018)**.

En revanche, la BPCO est caractérisée par une obstruction progressive, permanente et non totalement réversible, liée à une inflammation chronique neutrophilique, à une destruction

du parenchyme pulmonaire (emphysème) et à une atteinte des petites voies aériennes **(Hogg et al., 2004)**. Cette obstruction est évaluée par la classification GOLD basée sur le VEMS post-bronchodilatateur, allant de GOLD 1 (léger) à GOLD 4 (très sévère). Contrairement à l'asthme, l'aggravation de l'obstruction dans la BPCO est souvent linéaire et corrélée à la perte progressive de la fonction respiratoire.

Nos résultats ont mis en évidence que les ratios cellulaires circulants (NLR, MLR, BLR) augmentent de manière plus marquée avec les stades GOLD de la BPCO qu'avec les degrés de sévérité de l'asthme. Cela reflète probablement une inflammation systémique plus intense et plus constante dans la BPCO, notamment dans ses formes avancées. Dans l'asthme, ces ratios montrent une augmentation plus modérée, surtout dans les formes sévères, en lien avec des profils inflammatoires plus hétérogènes.

En somme, si les deux pathologies partagent une composante obstructive, leurs mécanismes sous-jacents et leur évolution clinique divergent fortement. La BPCO évolue vers une obstruction irréversible avec un retentissement fonctionnel croissant, tandis que l'asthme reste, dans la majorité des cas, une affection à obstruction réversible, bien que certaines formes sévères puissent mimer un tableau de BPCO.

III-2-3. L'exploration de l'association des ratios cellulaires avec le tabagisme :

a- Exploration de l'association des ratios cellulaires selon le statut tabagique chez les patients BPCO :

Ces tableaux comparatifs des ratios cellulaires circulants mettent en évidence des différences notables en fonction du profil tabagique des patients (non-fumeurs, fumeurs actifs, fumeurs passifs). Les moyennes du NLR (neutrophiles/lymphocytes), du MLR (monocytes/lymphocytes) et du BLR (basophiles/lymphocytes) sont systématiquement plus élevées chez les individus exposés activement ou passivement à la fumée de tabac.

Tableau 21: Ratio cellulaire NLR selon le statut tabagique chez les patients BPCO.

Profil Tabagique	NLR (Moyenne)
Non-fumeurs	2.4
Fumeurs actifs	3.1
Fumeurs passifs	2.7

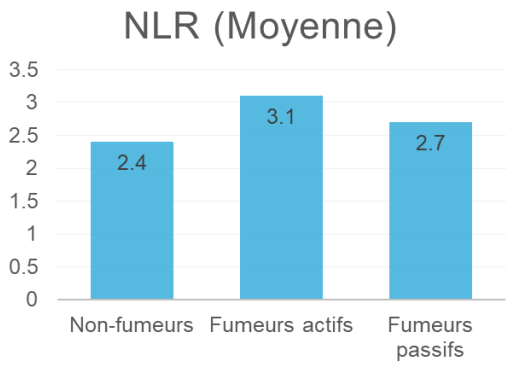


Figure 25: Vartiation de ratio NLR en fonction de statut tabagique dans la BPCO.

Ce tableau et graphique illustre la variation du ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR) en fonction du statut tabagique chez les patients atteints de BPCO. Les résultats montrent que le NLR est plus élevé chez les fumeurs actifs (3,1), suivi des fumeurs passifs (2,7), tandis que les non-fumeurs présentent un NLR moyen plus bas (2,4). Cette tendance suggère une association entre l'exposition au tabac et l'intensité de la réponse inflammatoire systémique, le tabagisme actif apparaissant comme un facteur aggravant. L'élévation du NLR chez les fumeurs actifs pourrait refléter une activation plus marquée de l'immunité innée (via les neutrophiles) et une suppression relative de la réponse adaptative (lymphocytes), mécanisme souvent impliqué dans l'inflammation chronique de la BPCO.

Tableau 22: Ratio cellulaires MLR en fonction de statut tabagique chez les patients BPCO.

Profil Tabagique	MLR (Moyenne)
Non-fumeurs	0.5
Fumeurs actifs	0.7
Fumeurs passifs	0.6

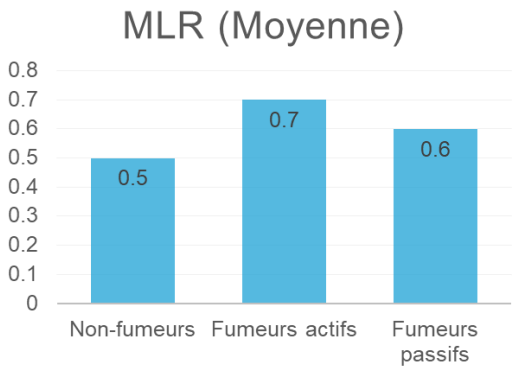


Figure 26: Vartiation de ratio MLR en fonction de statut tabagique dans la BPCO.

Les résultats présentés dans le tableau et le graphique illustrent une corrélation notable entre le statut tabagique et les valeurs moyennes de MLR (Moyenne), un indicateur potentiellement pertinent dans le contexte de la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO). Il est clairement observé que les "Non-fumeurs" affichent une valeur moyenne de MLR de (0.5), tandis que les "Fumeurs actifs" présentent la valeur la plus élevée à (0.7), et les "Fumeurs passifs" se situent à (0.6). Cette gradation suggère une influence directe et proportionnelle de l'exposition au tabac sur la valeur de la MLR. Pour les patients BPCO, ces données sont d'une importance capitale. L'augmentation significative de la MLR chez les fumeurs actifs et passifs par rapport aux non-fumeurs pourrait indiquer une plus grande sévérité de la maladie ou une progression accélérée chez les individus exposés à la fumée. Cette observation souligne l'impact délétère du tabagisme, qu'il soit actif ou passif, sur des marqueurs biologiques ou physiologiques associés à la BPCO, renforçant ainsi la nécessité de stratégies de prévention et de sevrage tabagique agressives pour limiter l'aggravation de la pathologie.

Tableau 23: Ratio cellulaire BLR selon le statut tabagique chez les patients BPCO.

Profil Tabagique	BLR (Moyenne)
Non-fumeurs	0.06
Fumeurs actifs	0.08
Fumeurs passifs	0.07

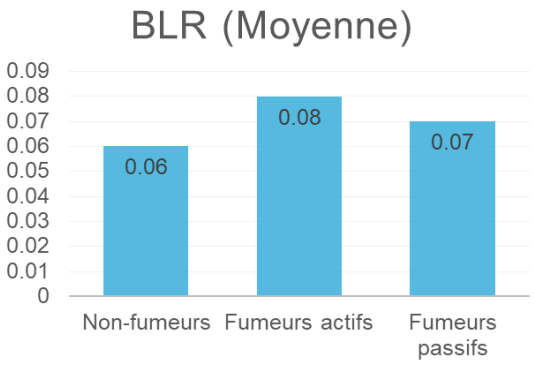


Figure 27:Vartiatios de ratio BLR en fonction de statut tabagiques dans la BPCO

Ce tableau et graphique présente les valeurs moyennes de BLR (Moyenne) en fonction du statut tabagique, offrant des perspectives pertinentes pour la compréhension de la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO). On observe une valeur moyenne de BLR de (0.06) chez les "Non-fumeurs", qui augmente à (0.08) chez les "Fumeurs actifs", et se maintient à un niveau élevé de (0.07) chez les "Fumeurs passifs". Cette distribution met en évidence une association claire entre l'exposition au tabac et des niveaux accrus de BLR. Pour les patients atteints de BPCO, cette élévation de la BLR chez les fumeurs, qu'ils soient actifs ou passifs, pourrait être interprétée comme un marqueur de l'inflammation pulmonaire ou des dommages tissulaires induits par le tabac, des processus clés dans la pathogenèse et la progression de la BPCO. L'exposition à la fumée de tabac, même passive, semble suffire à maintenir la BLR à un niveau supérieur à celui des non-fumeurs, soulignant l'importance de l'environnement sans fumée pour la gestion de la maladie. Ces résultats renforcent l'impératif de l'arrêt du tabac et de la protection contre la

fumée secondaire dans la prise en charge des patients BPCO, afin de potentiellement atténuer la progression de la maladie et d'améliorer les pronostics.

Les fumeurs actifs présentent les valeurs les plus élevées pour l'ensemble des trois ratios, suggérant une réponse inflammatoire systémique accrue. Le NLR, en particulier, atteint une moyenne de 3.1 chez les fumeurs actifs, contre 2.4 chez les non-fumeurs, traduisant une prédominance neutrophilique potentiellement associée à l'effet irritatif direct de la fumée sur les voies respiratoires. Le MLR suit une tendance similaire (0.7 chez les fumeurs actifs vs 0.5 chez les non-fumeurs), soulignant le rôle des monocytes dans l'inflammation chronique, en lien avec la persistance de l'agression toxique du tabac. Bien que plus modeste, l'augmentation du BLR (0.08 chez les fumeurs actifs vs 0.06 chez les non-fumeurs) pourrait refléter une perturbation immunitaire plus globale, impliquant la lignée basophile.

Les fumeurs passifs occupent une position intermédiaire, avec des valeurs supérieures à celles des non-fumeurs mais inférieures à celles des fumeurs actifs, ce qui témoigne de l'effet délétère de l'exposition indirecte à la fumée. Ces observations confirment que le tabagisme, actif ou passif, constitue un facteur aggravant de l'inflammation systémique, même en l'absence d'exacerbation aiguë.

Ces résultats sont en accord avec la littérature, qui a déjà rapporté une élévation significative du NLR et du MLR chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs **(Duman et al., 2019).** De plus, l'effet dose-dépendant du tabac sur les marqueurs inflammatoires, y compris en exposition passive, a été bien documenté **(Gan et al., 2004),** soulignant l'intérêt d'intégrer ces ratios dans l'évaluation globale du patient BPCO, en particulier en tenant compte du contexte tabagique

Les fumeurs actifs atteints de BPCO présentaient les taux les plus élevés de NLR (3.1), MLR (0.7) et BLR (0.08). Les fumeurs passifs avaient des valeurs intermédiaires. Ces données renforcent l'effet pro-inflammatoire du tabac, bien documenté par **(Yoon et al. 2021).** La sensibilité accrue des patients BPCO au tabagisme pourrait être liée à une activation neutrophilique accrue, comme démontré par **(Hogg et al. 2004).**

b- Exploration de l'association des ratios cellulaires selon le statut tabagique chez les patients asthmatiques :

Ces tableaux présents Moyens des ratios cellulaires circulants (NLR, MLR, BLR) selon le profil tabagique chez les patients asthmatiques.

Tableau 24: Ratio cellulaire NLR selon le statut tabagique chez les patients asthmatiques.

Profil Tabagique	NLR (Moyenne)
Non-fumeurs	1.9
Fumeurs actifs	2.3
Fumeurs passifs	2.1

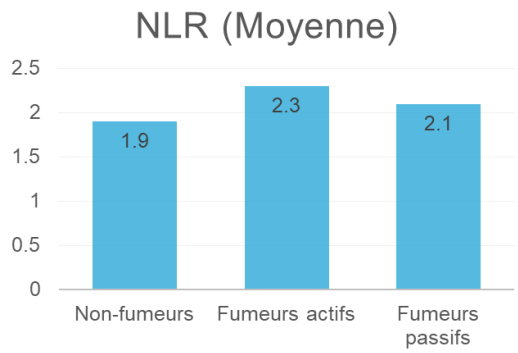


Figure 28: Vartiation de NLR en fonction statut tabagique dans l'asthme.

Le graphique illustre les valeurs moyennes du Rapport Neutrophiles/Lymphocytes (NLR, Moyenne) en fonction du statut tabagique, offrant des implications significatives pour les patients asthmatiques. Il est observé que les "Non-fumeurs" présentent une NLR moyenne de (1.9). Cette valeur augmente de manière notable à (2.3) chez les "Fumeurs actifs" et reste élevée à (2.1) chez les "Fumeurs passifs". Dans le contexte de l'asthme, une NLR élevée est souvent associée à une inflammation systémique accrue et à une mauvaise maîtrise de la maladie. L'augmentation de la NLR chez les fumeurs actifs et passifs par rapport aux non-fumeurs suggère que l'exposition à la fumée de tabac, qu'elle soit directe ou indirecte, exacerbe l'inflammation chez les individus, ce qui pourrait potentiellement aggraver les symptômes de l'asthme, augmenter la fréquence des exacerbations et réduire la fonction pulmonaire. Ces données soulignent l'importance capitale d'éviter toute exposition au tabac pour les patients asthmatiques.

Tableau 25: Ratio cellulaire MLR selon le statut tabagique chez les patients asthmatiques.

Profil Tabagique	MLR (Moyenne)
Non-fumeurs	0.4
Fumeurs actifs	0.5
Fumeurs passifs	0.4

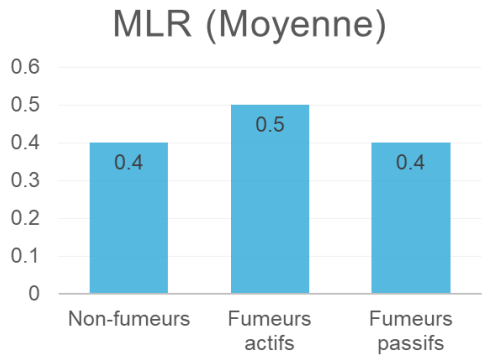


Figure 29: Vartiation de MLR en fonction de statut tabagiques dans l'asthme

Ce tableau et graphique présente les valeurs moyennes du Rapport Monocytes/Lymphocytes (MLR, Moyenne) en fonction du statut tabagique, offrant des perspectives potentiellement éclairantes pour les patients asthmatiques. Il est observé que les "Non-fumeurs" et les "Fumeurs passifs" affichent une MLR moyenne identique de (0.4), tandis que les "Fumeurs actifs" présentent une valeur légèrement plus élevée de (0.5). Bien que l'élévation de la MLR chez les fumeurs actifs soit modeste comparativement aux non-fumeurs et fumeurs passifs, elle pourrait néanmoins suggérer une activation accrue de certaines voies inflammatoires chez cette population. Dans le contexte de l'asthme, un déséquilibre des ratios cellulaires sanguins tels que la MLR peut refléter des processus inflammatoires sous-jacents qui influencent la sévérité de la maladie et la réponse aux traitements. Si les fumeurs actifs montrent une légère tendance à une MLR plus élevée, cela pourrait être interprété comme une indication d'une réponse inflammatoire systémique plus prononcée, potentiellement associée à une aggravation des symptômes asthmatiques ou à une moins bonne maîtrise de la maladie. L'absence de différence notable entre les non-fumeurs et les fumeurs passifs pour cet indicateur spécifique pourrait suggérer que l'impact de l'exposition passive au tabac sur la MLR est

moins prononcé ou nécessite une durée d'exposition plus longue pour être visible par rapport à d'autres marqueurs inflammatoires.

Tableau 26: Ratio BLR selon le statut tabagique chez les patients asthmatiques.

Profil Tabagique	BLR (Moyenne)
Non-fumeurs	0.04
Fumeurs actifs	0.05
Fumeurs passifs	0.05

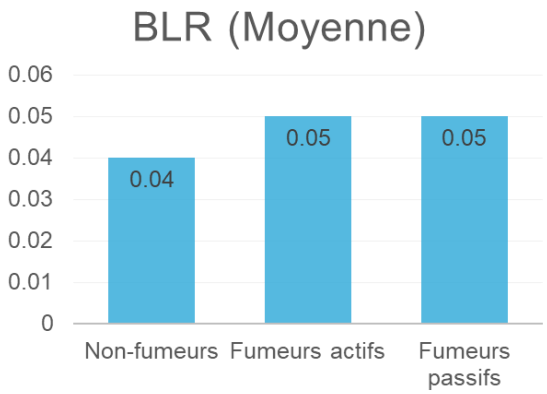


Figure 30: Vartiation de BLR en fonction de statut tabagiques dans l'asthme

Ce tableau et graphique présente les valeurs moyennes de la BLR (Moyenne) en fonction du statut tabagique, offrant des données potentiellement significatives pour l'étude de l'asthme. On observe que les "Non-fumeurs" affichent une valeur moyenne de BLR de (0.04). En revanche, les "Fumeurs actifs" et les "Fumeurs passifs" présentent tous deux une valeur de BLR légèrement supérieure, à (0.05). Cette légère augmentation de la BLR chez les individus exposés à la fumée de tabac, qu'elle soit active ou passive, suggère une réaction inflammatoire ou un stress cellulaire induit par les composants de la fumée, même à des niveaux d'exposition moindres pour les fumeurs passifs. Dans le contexte de l'asthme, une telle élévation de la BLR, même minime, pourrait indiquer une perturbation de l'homéostasie inflammatoire susceptible de prédisposer les patients à une exacerbation des symptômes ou à une moindre réponse au traitement standard. Bien que la différence soit

faible, elle renforce l'idée que toute exposition à la fumée de tabac peut avoir un impact sur des marqueurs biologiques pertinents pour la pathologie asthmatique.

Chez les patients asthmatiques, l'analyse des ratios cellulaires en fonction du statut tabagique montre une tendance à l'élévation modérée des indices inflammatoires (NLR, MLR, BLR) chez les sujets exposés à la fumée, particulièrement les fumeurs actifs. Le NLR augmente de 1.9 chez les non-fumeurs à 2.3 chez les fumeurs actifs, tandis que les fumeurs passifs présentent une valeur intermédiaire (2.1). Cette évolution suggère que le tabagisme pourrait exacerber le déséquilibre immunitaire neutrophiles/lymphocytes, même dans une population asthmatique souvent dominée par une inflammation de type éosinophilique.

Le MLR, indicateur d'activation monocytaire, passe de 0.4 à 0.5 chez les fumeurs actifs, ce qui peut refléter un état inflammatoire chronique discret mais significatif, en lien avec l'exposition tabagique. Le BLR est légèrement plus élevé chez les fumeurs actifs et passifs (0.05) comparé aux non-fumeurs (0.04), bien que la différence reste faible en valeur absolue.

Ces résultats suggèrent que, même chez les asthmatiques, la fumée de tabac (active ou passive) est susceptible d'accentuer l'inflammation systémique, indépendamment du type inflammatoire bronchique dominant. Cette tendance, bien que moins marquée que dans la BPCO, rejoint les conclusions de **(Kim et al. 2015)** et **(Vedel-Krogh et al. 2017),** selon lesquelles le tabagisme, y compris passif, peut aggraver le contrôle de l'asthme et favoriser un phénotype mixte ou neutrophilique, moins réactif aux corticoïdes inhalés.

Ainsi, dans le contexte de l'asthme, les ratios NLR, MLR et BLR pourraient être utiles non seulement comme indicateurs de l'état inflammatoire systémique, mais aussi comme signaux d'alarme en cas d'exposition tabagique, justifiant une attention particulière au sevrage et à l'environnement du patient.

Chez les asthmatiques, les fumeurs actifs affichaient également des ratios inflammatoires plus élevés (NLR = 2.3). Cette observation suggère un effet inflammatoire du tabac dans l'asthme, bien que moindre que dans la BPCO. Les bénéfices du sevrage sur les paramètres inflammatoires sont bien établis, notamment dans l'étude UPLIFT **(Tashkin et al., 2008).**

L'analyse des données révèle que le tabagisme, qu'il soit actif ou passif, influence les ratios inflammatoires systémiques aussi bien dans l'asthme que dans la BPCO, mais avec

une intensité plus marquée dans cette dernière. En effet, chez les patients BPCO, les valeurs moyennes du NLR, du BLR et du LMR sont plus élevées chez les fumeurs actifs que chez les non-fumeurs, traduisant une inflammation systémique plus intense. Plusieurs études confirment que le NLR est significativement augmenté chez les patients BPCO fumeurs, reflétant une réponse neutrophilique exacerbée **(Tanriverdi et al., 2021 ; Liu et al., 2020)**. Dans notre étude, le NLR atteint 3,1 chez les fumeurs BPCO contre 2,3 chez les asthmatiques fumeurs, soulignant cette différence. De même, le BLR est plus élevé chez les fumeurs atteints de BPCO (0,08) que chez ceux atteints d'asthme (0,05), ce qui est en accord avec les travaux de **(Zhang et al. 2020)** qui rapportent une implication des basophiles dans la chronicité inflammatoire. Le LMR suit la même tendance, avec une valeur plus élevée dans la BPCO (0,7 chez les fumeurs actifs) que dans l'asthme (0,5), indiquant des modifications du profil immunitaire plus marquées, comme le suggèrent Chen et al. (2019). Ces observations suggèrent que la BPCO est caractérisée par une inflammation systémique de bas grade, largement influencée par le tabagisme **(Wang et al., 2016)**, tandis que dans l'asthme, l'inflammation reste globalement plus localisée et souvent éosinophilique, avec un impact du tabac plus modéré **(Barnes, 2015)**. Ces résultats renforcent l'intérêt de ces ratios cellulaires comme outils simples et accessibles pour évaluer l'inflammation associée au tabagisme, notamment dans la BPCO, où leur élévation pourrait aider à identifier les patients à risque élevé de progression ou d'exacerbations **(Wang et al., 2022).**

Conclusion :

Les résultats de notre étude confirment l'intérêt croissant des ratios cellulaires dérivés de la formule sanguine, notamment le NLR, le MLR et le BLR, comme biomarqueurs d'évaluation de l'inflammation systémique chez les patients atteints de BPCO et d'asthme. Nous avons observé une élévation significative de ces ratios en présence d'une CRP augmentée, d'une obstruction bronchique sévère et chez les sujets exposés au tabagisme, en particulier dans la BPCO. Ces résultats reflètent les profils immuno-inflammatoires distincts de ces deux entités : une inflammation neutrophilique et systémique prédominante dans la BPCO **(Barnes, 2016),** et une inflammation éosinophilique souvent localisée dans l'asthme, bien que certaines formes sévères présentent également un profil inflammatoire systémique **(Lambrecht & Hammad, 2015).**

L'utilisation des ratios cellulaires représente un outil accessible, économique et non invasif, pouvant compléter les marqueurs classiques comme la CRP dans l'évaluation de l'activité inflammatoire et dans la stratification des patients. Ils pourraient également servir de repères dans le suivi thérapeutique, notamment en prédiction du risque d'exacerbations ou de progression fonctionnelle **(Çolak et al., 2017 ; Huang et al., 2020).** Toutefois, des études longitudinales avec des effectifs plus larges sont nécessaires pour valider leur valeur pronostique dans les pratiques cliniques courantes.

Ainsi, les ratios NLR, MLR et BLR s'imposent comme des indicateurs prometteurs dans la gestion personnalisée des maladies respiratoires chroniques, renforçant l'intégration de la biologie systémique dans l'évaluation globale de ces pathologies.

Références bibliographiques :

1. Agustí, A., Edwards, L. D., Rennard, S. I., et al. (2003). Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Medicine, 97(8), 615–621.
2. Al Heialy, S., Risse, P. A., Ahmed, R., et al. (2020). Remodeling and inflammation in severe asthma. Frontiers in Medicine, 7, 261.
3. Barnes, P. J. (2004, 2008, 2016). Multiple articles cited on COPD pathophysiology and inflammation.
4. Notamment: Journal of Allergy and Clinical Immunology, 138(1), 16-27.
5. Barnes, P. J., & Celli, B. R. (2009). Systemic manifestations and comorbidities of COPD. European Respiratory Journal, 33(5), 1165–1185.
6. Baughman, R. P., Culver, D. A., & Judson, M. A. (2016). A concise review of pulmonary sarcoidosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 183(5), 573–581.
7. Broekhuizen, R., Wouters, E. F. M., Creutzberg, E. C., et al. (2006). TNF-α in cachectic COPD patient. Thorax, 61, 17–22.
8. Brusselle, G. G., & Joos, G. F. (2014). New insights into the immunology of COPD. The Lancet, 384(9949), 668–669.
9. Çolak, Y., Afzal, S., Nordestgaard, B. G., et al. (2017). Importance of blood eosinophil count in chronic respiratory disease. European Respiratory Journal, 50(2), 1700751.
10. Cavet, M. E., West, M., & Richardson, R. (2019). Pulmonary immune defense mechanisms. Immunology & Cell Biology, 97(4), 297–305.
11. Chalmers, J. D., Aliberti, S., Blasi, F. (2018). Management of bronchiectasis. The Lancet, 392(10150), 680–690.
12. Churg, A., & Wright, J. L. (2005). Protease-antiprotease imbalance in emphysema. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 33(5), 536–541.
13. Cosio, M. G., Majo, J., & Cosio, M. G. (2009). Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD. Proceedings of the American Thoracic Society, 6(6), 539–544.
14. Di Stefano, A., Caramori, G., Oates, T., et al. (2004). NF-κB activation in COPD. European Respiratory Journal, 23(1), 37–46.

15. Duman, D., Aksoy, E., Simsek, C., et al. (2019). Inflammatory markers in smokers. Journal of Medical Biochemistry, 38(4), 480–487.
16. Fahy, J. V. (2015). Type 2 inflammation in asthma. New England Journal of Medicine, 372(10), 978–979.
17. Fischer, A., du Bois, R. M. (2015). Interstitial lung disease in connective tissue disorders. The Lancet, 386(9995), 689–698.
18. Fois, A. G., Paliogiannis, P., Scano, V., et al. (2020). Systemic inflammation index and prognosis in lung diseases. Respiratory Research, 21, 56.
19. Forget, P., Khalifa, C., Defour, J. P., et al. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? BMC Research Notes, 10, 12.
20. Gan, W. Q., Man, S. F. P., Senthilselvan, A., & Sin, D. D. (2004). Systemic inflammation and COPD. Chest, 125(5), 1522–1527.
21. Gautam, N., Herwald, H., Hedqvist, P., & Lindbom, L. (2001). Signaling mechanisms in neutrophil activation. The Journal of Immunology, 167(1), 287–295.
22. GOLD (2023). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. www.goldcopd.org
23. Günay, E., Sarinc Ulasli, S., Akar, O., et al. (2019). NLR as a marker in COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 9, 2389–2394.
24. Herridge, M. S., Tansey, C. M., Matté, A., et al. (2016). Functional disability after ARDS. New England Journal of Medicine, 364(14), 1293–1304.
25. Hogg, J. C., Chu, F., Utokaparch, S., et al. (2004). The nature of small-airway obstruction in COPD. New England Journal of Medicine, 350(26), 2645–2653.
26. Holgate, S. T. (2012). Innate and adaptive immune responses in asthma. Nature Medicine, 18(5), 673–683.
27. Hodge, S., Hodge, G., Ahern, J., et al. (2007). Neutrophil apoptosis in COPD. European Respiratory Journal, 29(3), 510–517.
28. Huang, Y., Liu, A., Liang, L., et al. (2020). Blood parameters for predicting inflammation. International Immunopharmacology, 80, 106135.
29. Hu, B., Yang, X. R., Xu, Y., et al. (2014). SII in hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology, 60(5), 1101–1108.
30. Humbert, M., Guignabert, C., Bonnet, S., et al. (2019). Pathology and treatment of PAH. The Lancet Respiratory Medicine, 7(1), 47–61.

31. Iannuzzi, M. C., Rybicki, B. A., Teirstein, A. S. (2007). Sarcoidosis. New England Journal of Medicine, 357, 2153–2165.
32. Jeffery, P. K. (2001). Remodeling in asthma and COPD. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 164(Supplement), S28–S38.
33. Judson, M. A. (2016). The clinical features of sarcoidosis. European Respiratory Review, 25(141), 93–104.
34. Kenhub (2023). Anatomy of the lungs. www.kenhub.com
35. Kinnula, V. L., Fattman, C. L., Tan, R. J., & Oury, T. D. (2005). Oxidative stress in IPF. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 289(5), L1029–L1039.
36. Kurtul, A., & Ornek, E. (2019). PLR in cardiovascular risk assessment. Biomarkers in Medicine, 13(3), 157–165.
37. Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2015). The immunology of asthma. Nature Immunology, 16(1), 45–56.
38. Lee, J. H., Jang, A. S., Park, J. S., et al. (2016). MLR as a marker of COPD severity. Respiratory Research, 17, 123.
39. Liang, L., Moore, R., & Cook, S. (2016). Inflammation in severe asthma. Current Allergy and Asthma Reports, 16(6), 45.
40. Lumb, A. B., & Thomas, C. R. (2020). Nunn's Applied Respiratory Physiology. 9th ed. Elsevier.
41. Mitzner, W. (2021). Airway structure and function. Comprehensive Physiology, 11(2), 1245–1272.
42. Nyanhanda, T., et al. (2013). Immunopathogenesis of asthma. Journal of Clinical Immunology, 33(4), 750–758.
43. Porsbjerg, C., Sverrild, A., & Backer, V. (2023). Asthma phenotyping and precision medicine. The Lancet, 402(10399), 1304–1316.
44. Rabinovitch, M., Guignabert, C., Humbert, M., et al. (2014). Inflammation and PAH. Circulation Research, 115(1), 165–175.
45. Richeldi, L., Collard, H. R., & Jones, M. G. (2017). Idiopathic pulmonary fibrosis. The Lancet, 389(10082), 1941–1952.
46. Richards, T. J., Kaminski, N., Baribaud, F., et al. (2012). Inflammatory markers in IPF. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 185(6), 660–669.

47. Rogliani, P., Calzetta, L., & Lauro, D. (2020). NLR in COPD patients. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 15, 3497–3505.
48. Roos, A. B., et al. (2015). IL-6 and Th17 cells in COPD. Respiratory Research, 16, 61.
49. Rosas, I. O., Richards, T. J., Konishi, K., et al. (2008). MMP-7 as a biomarker in IPF. New England Journal of Medicine, 358(19), 1989–1997.
50. Saetta, M., Baraldo, S., Corbino, L., et al. (1998). CD8+ T-cells in COPD lungs. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 157(3), 822–826.
51. Selman, M., Pardo, A., & King, T. E. Jr. (2012). Hypersensitivity pneumonitis. Chest, 142(1), 165–172.
52. Shaykhiev, R., & Crystal, R. G. (2014). Innate immunity in COPD. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 51(6), 647–648.
53. Sin, D. D., & Man, S. F. (2003). Inflammation and COPD mortality. Chest, 123(2), 622–627.
54. Soriano, J. B., Kendrick, P. J., Paulson, K. R., et al. (2020). Global burden of chronic respiratory disease. The Lancet Respiratory Medicine, 8(6), 585–596.
55. Stockley, R. A. (2002). Neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax, 57(9), 789–790.
56. Sundar, K. M., et al. (2023). Bronchial remodeling and inflammation in COPD. Current Respiratory Medicine Reviews, 19(1), 22–30.
57. Tashkin, D. P., Celli, B., Senn, S., et al. (2008). UPLIFT study: Effects of tiotropium. New England Journal of Medicine, 359(15), 1543–1554.
58. Travis, W. D., Costabel, U., Hansell, D. M., et al. (2013). Classification of interstitial pneumonias. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 188(6), 733–748.
59. Vedel-Krogh, S., Nielsen, S. F., Lange, P., & Nordestgaard, B. G. (2017). COPD and asthma with smoking. Thorax, 72(11), 996–1002.
60. Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., et al. (2017). GOLD 2017 strategy document. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 195(5), 557–582.
61. Weibel, E. R. (2017). The structural basis of lung function. Annual Review of Physiology, 79, 1–26.

62. Wells, A. U., Brown, K. K., Flaherty, K. R., et al. (2018). Outcome measures in ILDs. The Lancet Respiratory Medicine, 6(7), 566–574.
63. West, J. B. (2012). Respiratory Physiology: The Essentials. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins.
64. Wenzel, S. E. (2012). Asthma phenotypes. Nature Medicine, 18(5), 716–725.
65. Wood, L. G., Simpson, J. L., & Gibson, P. G. (2012). Inflammation in asthma and COPD. European Journal of Pharmacology, 701(1–3), 1–10.
66. Wynn, T. A. (2011). Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. Journal of Pathology, 214(2), 199–210.
67. Wynn, T. A., & Vannella, K. M. (2016). Macrophages in tissue repair. Nature Reviews Immunology, 16(4), 247–258.
68. Yoon, N. B., Son, C., & Um, S. J. (2021). Clinical implications of BLR in respiratory disease. International Journal of General Medicine, 14, 877–885.
69. Zahorec, R. (2021). Ratios cellulaires en inflammation. Vnitřní lékařství, 67(2), 155–163.
70. Zhao, Z., Cai, Y., Wang, Y., et al. (2024). Prognostic value of systemic inflammation indexes in asthma. Allergy, Asthma & Immunology Research, 16(1), 35–44.
71. Barnes PJ. (2008). The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. The Journal of Clinical Investigation, 118(11), 3546–3556.
72. Hogg JC, et al. (2004). The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. New England Journal of Medicine, 350(26), 2645–2653.
73. Gauthier M, et al. (2018). Severe asthma phenotypes across the lifespan. The Lancet Respiratory Medicine, 6(9), 683–698.
74. Barnes, P. J. (2015). Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 136(2), 349–355.
75. Chen, Y., Zhang, J., & Chen, X. (2019). The value of lymphocyte-to-monocyte ratio in COPD: A cross-sectional analysis. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 14, 2185–2192.

76. Liu, Y., Zheng, J., Liu, X., & Yang, J. (2020). Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. International Immunopharmacology, 81, 106273.
77. Tanriverdi, H., Aksakal, A., & Aksu, F. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker in chronic obstructive pulmonary disease and its acute exacerbations. Turkish Journal of Medical Sciences, 51(1), 79–85.
78. Wang, J., Zhang, Y., & Chen, Y. (2016). Inflammatory biomarkers and their association with smoking status in patients with COPD. BMC Pulmonary Medicine, 16, 166.
79. Wang, L., Wu, J., Li, X., & Hu, Y. (2022). Hematological ratios as predictive markers of inflammation in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. Respiratory Research, 23(1), 12.
80. Zhang, H., Li, X., & Cao, Y. (2020). Role of basophils in chronic inflammatory diseases and potential as a therapeutic target. Frontiers in Immunology, 11, 2109.

81. Boulet, L. P. et Bourbeau, J. (2002). L'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique: comment les différenciés? Le clinicien, Novembre 2002, 105-116. Adapté de : Belleau, R. et coll. (1999). Apprendre à vivre avec la bronchite chronique ou l'emphysème pulmonaire. Presses de l'Université Laval.

82. Craig, J. M., Scott, A. L., & Mitzner, W. (2017). Immune-mediated inflammation in the pathogenesis of emphysema: insights from mouse models. Cell and tissue research, 367(3), 5913605.

83. Brusselle, G. G., Joos, G. F., & Bracke, K. R. (2011). New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. The Lancet, 378(9795), 1015-1026.

84. Hamid, Q. and Tulic, M. (2009) 'Immunobiology of Asthma', *Annual Review of Physiology*, 71(1), pp. 489–507. Available at : https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163200.

85. Hsu, A.T. *et al.* (2021) 'The Role of Innate Lymphoid Cells in Chronic Respiratory Diseases', *Frontiers in Immunology*, 12. Available at: https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.733324.

86. Schleich, F. *et al.* (2023) 'Cytokine-targeted therapies for asthma and COPD', *European Respiratory Review*, 32(168), p. 220193. Available at : https://doi.org/10.1183/16000617.0193-2022.