REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En : Biologie

Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

Par :

AISSOU FATMA ZOHRA

OSMANI DALAL

THEME :

Intérêt clinique et pronostic du dosage de la CRPus au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive

Soutenue publiquement le 10/09/2018,devant le jury composé de :

NASRI Riad	**Univ Medea**	**Président**
DIF Sabrina	**Univ Medea**	**Examinateur**
DOUAOUI Sanaa	**Univ Medea**	**Encadreur**

Année universitaire 2017/2018

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 a remercier notre chère promotrice : Melle DOUAOUI S, pour ses précieux conseils sa confiance et son aide durant toute période du travail.

Nous remercions profondément Mr OUMOUNA M, doyen de la faculté des sciences a l'université de Medea, pour avoir accepté d'examiner ce travail, et pour son aide, ses précieux conseils et ses encouragements .

Nos vifs remercîments pour les tous membres des jurys :

…. pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Nos profonds remercîments vont également à tous les enseignants qui nous ont donné les bases de la recherche pendant les cinq ans.

Toute la personne qui nous ont aide et constribué, de prés ou de loin, a la réalisation de ce travail.

Fatma zohra et Dalal

Je dédie ce modeste travail, fruit de mes études

A

Dieu, tout puissant, qui m'a donné la force, la santé et le courage de réaliser ce précieux travail.

Mes chères et adorables parents qui m'ont toujours fort encouragé et aider dans la recherche du savoir durant tout mon parcours avec beaucoup de tendresse dévouement de gentillesse d'amour, et leurs affections et qui ont toujours éclairé mes chemins.

Mes tendres sœurs Meriem et Nesrine ; et mon très cher frère Walid. En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur.

A toute la famille son exception

Mon cher mari Mohamed, qui a toujours avec moi et m'encouragé pour le bien, il m'aidé dans mon chemin de mon travail et mes études.que Dieu le garde inchallah .

Un remerciement spécial a toute la famille Lakahal son exception

Mes enseignants de l'université de MEDEA YAHIA FARES qui doivent voir dans ce travail la fierté d'un bien acquis.

Toutes mes amies en particulier Ines,Rima,Soumia ,maroua,selma,nezha,loubna,imen sara….. pour l'ambiance, la spontanéité et la moments chaleureux que nous avons passé ensemble.

Et a tous mes proches.

OSMANI DALAL

A ALLAH :

Le tout miséricordieux, le tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé sur le droit chemin. Je vous dois ce que j'étais, ce que je suis et ce que je serais Inchaallah.

A mon très cher père Mr Mohammed :Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. ,J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance. que Allah, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie .

A ma très chère mère Mme Ghalia Brahim Errahmani :

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. Tu as toujours me donner et donner sans compter. Pour toutes les peines que tu as endurées en m'accompagnant durant ce longue parcours. Puisse ALLAH, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes très chers Frère Abed Errahmane et Farid :

A mes très chères sœurs Naoual, Nabila etAhlem : Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puissions-nous rester unies et fidèles à l'éducation que nous avons reçue.

Ames très chèrs amis :Vous étiez toujours là pour me réconforter et me soutenir dans les moments les plus durs. Je saisis cette occasion pour vous exprimer mon profond respect et vous souhaiter le bonheur, la joie et tout le succès du monde.

Résumé :

La BPCO, 5ème cause de mortalité dans le monde, doit être prise en charge dans Sa globalité en intégrant la notion de multi morbidité. Elle est reconnue aujourd'hui comme une maladie inflammatoire du tissu broncho pulmonaire, souvent associée à des marqueurs de l'inflammation dans le sang circulant et a des Co-morbidités extra respiratoires.

Les infections, constituent un problème majeure de santé, le service de pneumologie ne semble pas épargné, la protéine C réactive (CRP) est utilisé pour orienter le diagnostique et évaluer ces infections.

Objectifs : Ce travail consiste à évaluer l'état inflammatoire des patients atteints de BPCO en déterminant leur taux de CRP.

Matériels et méthodes : sur une période de 6 mois ,51 patients atteints BPCO avec un moyen d'âge de 67.08±8.31 ans, ont été admis au niveau de l'EPH de Rouiba .des malades à l'âge supérieur à 40ans de sexe masculin et féminin, fumeur et non fumeur.

Résultats : on tous 51 dosage de CRP réalisée, les taux sérique de la CRP augmentés surtouts chez les patients ont une inflammation bronchique.

Conclusion : Notre travail montre une excellente sensibilité du dosage de la CRP, ceci confirme l'intérêt de ce test chez des patients atteint de BPCO, néanmoins dans le dépistage des inflammations bronchique ce dosage reste a évaluer.

***Mots clés** : BPCO, CRP, inflammation, VEMS, maladies respiratoire, fumeurs ,non fumeurs .*

Summary :

COPD, the 5th cause of death in the world, must be taken care of in

Its entirety by integrating the notion of multi-morbidity. It is now known as an inflammatory disease of the lung tissue, often associated with markers of inflammation in circulating blood and has extra-respiratory Co-morbidities.

Infections, a major health problem, the pulmonary service does not seem to be spared, the C-reactive protein (CRP) is used to orient the diagnosis and evaluate these infections.

The elevation of CRP, considered a marker of inflammatory phenomena, has been frequently found in patients with COPD and has been the subject of intense research. Thus, our study showed an association between the elevation of the CRP and the existence of a lowered VEMS in subjects free from respiratory diseases, smokers and non-smokers.

Our work shows an excellent sensitivity of the dosage of CRP as well as the importance of the Association of a high CRP has a favorable prognosis in patients with COPD raises the problem of using this marker to develop Specific therapeutic interventions in this sub-group of patients.

Key words: COPD, CRP, inflammation, FEV1, respiratory diseases, smokers, nonsmokers.

تلخيص

يجب إدارة مرض الانسداد الرئوي المزمن ، وهو السبب الرئيسي الخامس للوفاة في العالم.

ومن المعروف اليوم كمرض التهابي في النسيج القصبي الرئوي ، وغالبا ما ترتبط مع علامات التهاب في الدورة الدموية ولديه الاعتلالات المشتركة في التنفس.

(CRP)تعتبر العدوى مشكلة صحية رئيسية ، ولا يبدو أن قسم أمراض الرئة يتم استبعاده ، ويستخدم بروتين .لتوجيه التشخيص وتقييم هذه الإصابات.

الأهداف: يتكون هذا العمل من تقييم الحالة الالتهابية للمرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن عن طريق تحديد مستوى لديهم.

المواد والطرق: خلال فترة 6 أشهر ، تم قبول 51 مريض في مستشفى الرويبة الدين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن .المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 40 عاما ، من الذكور والإناث ، المدخن وغير المدخن.

النتائج كل 51 مقاييس التي اجريت ,هناك زيادة في مستويات خاصة عند مرضى التهاب الشعب الهوائية .

الخلاصة: يظهر عملنا حساسية ممتازة لمقايسة , وهذا يؤكد اهتمام هذا الاختبار في المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن ، ومع ذلك في الكشف عن التهاب الشعب الهوائية لا يزال هذا الإصلاح ليتم تقييمه.

الكلمات المفتاحية

.، أمراض تنفسية، مدخنين، غير مدخن FEV، التهاب، CRP، COPD

Liste des abréviations

ADN: Acid désoxyribonucléique.

ATS: American Thorcic Society**.**

AAT :Déficit en alpha 1-antitrypsine.

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive.

BODE : Body : mass, index **o**bstruction, functional**d**yspinoea, **e**xercisecapacity.

BDV :Boucle débit-volume (BDV) :

CAT: Score Control Assessement Test .

CFV: Capacité vitale forcée**.**
Ca: Calcium

CTGF : Collagène tissue growth factor.

CRP: Protéine C- Réactive

CRF : Capacité résiduel fonctionnelle .
CPT : Capacité pulmonaire totale.

DLCO:(TLCO) La mesure de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone.
DAMP : Damage-associatedmolecularpattern .

DEP :Débit expiratoire de pointe**.**

ECL : l'emphysème Centro-lobulaire ou Centro acinaire
EPL : l'emphysème pan- acinaire ou panlobulaire **.**

ERS: l'européen Respiratory Society
EFR : Exploration fonctionnelles respiratoires **.**
ECG: Electro-cardio-gramme .

EOA: Espècesoxygénées activées.
EGF: EpidermalGrowth Factor.
EGFR: Epidermal Growth Factor receptor.

FNS :Formulenumeration sanguine **.**
FGF: Fibroblast Growth Factors .

Fc : Fragment de complement.

FEV: Degréobstruction.
GOLD : Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease.
GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor.
G-CSF: Granulocyte ColonyStimulating Factor.

HTAP: Hypertension artérielle pulmonaire.
IL6 : Interleukine 6.
IL-1β : Interleukine 1 Beta.
ICMA-1:Molécule d'adhésion intercellulaire 1.
I-TAC: Cellule-T chimioattractantinterféron-inductible .

IP: Protéine interféron inductibles :
GRO-α: Growth- Relatedoncogéne-α.

IgG: Immunoglobuline G.

LB4 :leukotriene B4 .

mMRC: modified Medical Reseach council.
Mig: Monokineinterfiron-inductible.
MIP: Macrophage-Inflammation-Protein .

MCP-1: Monocyte chemotactic peptide-1
NF-KB : Nuclear factor- Kappa B.
NK: Natural killer.

NO: Monoxyde d'azote.

OLD : Oxygénothérapie de longue durée **.**
PAARC : Pollution Chronique Atmosphérique et Affection Respiratoire.

PaO2 :Préssionartériel en Oxygéne.

PMN : Polynucléaireneutrophile.
PAF : Platelet activating factor.
PGE2: Prostaglandine E2.
PRR : Pattern recognition receptors.
RANTES: Release by activated T cell expressed and secreted.
RLO: Radicaux libres oxygénés.

SPO2 : Saturation pulsé en oxygène .

SPLF : Société de pneumologie de langue Française
TVO: Trouble ventilatoire obstructif.
TDM: Tomodensitométrie .

TNF-α: Tumor necrosis factor- Alpha.
TGF β: Transforming Growth Factor- Beta.
TLR : Toll-likereceptor.

VEMS : Volume maximal expiré en première seconde.

VR : Volume résiduel.

VIN :Ventilation non invasive **.**

VEGF: Vascular- endothelial growth factor.
VEGFR2 : Vascular- endothelial growth factor receptor 2.

VEGF: Vascular- Endothelial Growth Factor .

Liste des tableaux

Tableau N°1 : classification de la BPCO en stade de sévérité GOLD 2006.

Tableau N°2 : La nouvelle classification de BPCO GOLD 2011.

Tableau N° 3: Evaluation de la dyspnée selon le mMRC

Tableau N°4: Score BODE

Tableau N°5 : Répartition de patients selon la CRP en fonction de l'âge

Tableau N°6 : répartition de FEV en fonction de profil inflammatoire

Tableau N°7 : L'analyse des variations de la CRPus en fonction du statut clinique

Tableau N°8 : répartition des patients atteints BPCO ayant une CRPus <3 à ≤ 30 mg/ml selon la classification GOLD 2011.

Tableau N°9 : répartition des patients atteint BPCO ayant une CRPus 3 à 10 mg/dl selon la classification GOLD 2011.

Tableau N°10 : répartition des patients atteint BPCO ayant une CRPus 3 à 10 mg/dl selon la classification GOLD 2011.

Tableau N°11 : répartition des patients atteint BPCO ayant une CRPus 20-30 mg/dl selon la classification GOLD 2011.

TableauN°12: répartition des patients atteint BPCO ayant une CRPus ≥30 mg/dl selon la classification GOLD 2011**.**

Liste des figures :

Figure 1 : Courbe d'évaluation du déclin de la fonction respiratoire (VEMS) en fonction de l'âge chez les sujets non-fumeurs, fumeurs et les sujets avant arrêté de fumer

Figure 2 : Mécanisme de l'inflammation dans la BPCO

Figure 3 :Rôle du macrophage dans la BPCO

Figure 4 : les interactions cellules- cytokines durant l'inflammation de voies aériennes dans la pathogenèse de la BPCO

Figure 5 : La structure Pentamère de la CRP

Figure 6: La stimulation et la synthèse des protéines de la phase aigüe inflammatoire

Figure 7 : les principales fonctions de la CRP dans le système immunitaire inné

Figure8 : répartition de la série étudié en fonction des trois tranches d'âge

Figure9 : répartition graphique de patients selon la CRP en fonction d'âge

Figure10: graphe représente le FEV en fonction de profil inflammatoire

Figure 11 : répartition des patients atteints BPCO selon la classification GOLD 2011.

Figure 12 : répartition des malades selon GOLD 2011 chez les patients séronégatifs

Figure 13 : répartition des patients selon GOLD 2011 chez les patients atteints BPCP ayant une CRPus 3 à10mg/l

Figure 14: répartition des patients atteignent BPCO ayant une CRPus 10-20 mg/l selon la classification GOLD.

Figure15 : La répartition des patients selon GOLD 2011 en fonction de CRPus 20-30 mg/l

Figure16 : La répartition des patients selon GOLD 2011 ayant un CRPus ≥30 mg/l

Sommaire

Remerciement

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Résumé

Summary

Introduction……1

Partie I : Etude bibliographique.

I-La broncho-pneumopathie chronique obstructive

I-1-Définition **.....2**

I-2 Manifestations cliniques de la BPCO**……..2**

I-2-1- La toux thoracique ……**……..2**

I-2-2- L'expectoration **……..2**

I-2-3- La dyspnée**……..2**

I-2-4-La dysfonction des muscles squelettique **…….....2**

I-3- Aspects anatomopathologie de la BPCO **…….3**

I-3-1-Bronchite chronique**…..3**

I-3-2-Emphysème**……...…….....3**

I-3-2-1 -l'emphysème Centro-lobulaire ou Centro acinaire ECL **……...…….3**

I-3-2-2- l'emphysème pan- acinaire ou pan lobulaire EPL**……...…….....3**

II- Epidémiologie de BPCO **……...…….....3**

II-1- La prévalence**…..3**

II-2 La mortalité **…..…4**

II-3-La morbidité **…..…4**

II-4- Poids économique et social **…..…….....4**

III- Etiologie **…..…4**

III-1 - Facteur environnementaux **…..……...4**

A-Le tabagisme **…..……..5**

B- expositions professionnelles **…..……..5**

C- Pollution atmosphérique**…..……5**

D-Nutrition **……5**

E-Statut socio-économique ……6
III-2- Facteur endogène ……6
A- Déficit en alpha 1-antitrypsine (AAT)……6
B- Age et sexe……6
C-Infection respiratoire ……6
IV- Evaluation de la sévérité de la BPCO……6
IV-1- Le degré d'obstruction bronchique……6
A-Classification GOLD 2006……6
B-La nouvelle classification GOLD 2011……7
IV- 2- les facteurs de risque intégré dans la classification GOLD 2011……8
IV -2-1-Evaluation de la dyspnée……8
IV-2-2-Evaluation de qualité de vie ……8
IV-3- Les Exacerbations ……8
IV-4- Les comorbidités……8
IV-4-1-Les principale comorbidité ……8
V-Diagnostic de la BPCO ……8
V-1 Données cliniques……8
V-2- Données paracliniques ……9
V-2-1 Exploration fonctionnelles respiratoires ……9
V-2-1-1-La spirometrie et le courbe débit/ volume……9
V-2-1-2- Courbe débit/ volume……9
V-2-1-3- Pléthysmographie ……9
V-2-1-5- La mesure de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone (DLCO) ……9
VI- Examen complémentaire ……9
VI-1-Index BODE ……9
VI-2-Epreuve de marche 6 minutes ……10
VI-3- La mesure de gaz de sang artériel…… 10
VI-4- nocturne …… 10
VI-5-Etude de retentissement cardiaque ……10
VI-6- Imagerie thoracique ……10
VI-6-1- Radio thoracique standard F/P ……10
VI-6-2 -Tomodensitométrie (TDM)……10
VI-7- Bilan biologique ……10
VI-7-1-FNS ……10
VI-7-2- Le dosage d'alpha-1 antitrypsine……10

VI-8 -Diagnostique différentiels **…..…….…….…....11**

VI-8-1- L'asthme **…..…….…….....11**

VI-8-2- La bronchectasie **…..…….…….…….…….....11**

VII-La prise en charge de la maladie BPCO en état stable **…..……..…….…….....11**

VII-1- La prise en charge non médicamenteuse **…..…….…….…….....11**

VII-1-1- Sevrage tabagique **…..…….…….…….....11**

VII-1-2- Réhabilitation respiratoire**…..…….…….…….....11**

VII-2-Traitement pharmacologique **…..…….……...…….....….....11**

A -Les Bronchodilatateurs **…..…….……..…11**

A-1- Les Beta -2 agonistes**…..…….……...…...…….....11**

A-1-1- Les Beta –2 mimétiques d'action brève……..……**…11**

A-1-2- Les Beta -2 mimétique d'action prolonge **…..…….…….....11**

A-2-Les anticholinergiques **…..…….…….……..….....12**

B- les corticoïdes : (les antiinflammatoire)**…..…….…….....12**

B-1 Les corticoïdes inhalés**…..…….……...…….....12**

B-2 Les corticoïdes oraux **…..…….……...…….....12**

C- Les antibiotiques **…..…….…….…….…….....12**

La physiopathologie de la BPCO**……..12**

Mécanismes de la réaction inflammatoire **……..……..…...…..12**

I-1 L'inflammation pulmonaire **……..……..…….……..12**

I-2 l'inflammation systémique dans la BPCO **…….……..……..13**

I-3 l'immunité innée et adaptative dans BPCO**…….……..……...…..14**

II- Les cellules inflammatoires et résidentes pulmonaires et les médiateurs de l'inflammation **……..……..……..……..14**

II-1 Les cellules inflammatoires **……..……..……..……..14**

II-1-1-polynucléaire neutrophiles **……..……..……..……..14**

II-1-2- les macrophages **……..……..……..……..…..15**

II-1-3 Les lymphocytes**……..……..……..……..……..15**

II--2 profil des médiateurs inflammatoire **……..……..……..……....15**

II-2-1 Cytokines **……..……..……..……..……..15**

II-3 Stress oxydatif**……16**

III- les conséquences de l'inflammation dans la BPCO **……..……..……..17**

1-augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchique**……..……17**

2- Augmentation du tonus musculaire bronchique**……..……..…..17**

3- Hypersécrétions des glandes séromuquses**……..……...…...….17**

4- Pertes de structures élastiques**……..……..…..17**

partie III

La Protéine C- réactive (CRP)**……..……..……..…17**

I-Généralité **……..……...……...….17**

II- La structure biologique de CRP **……..……..……..….17**

III- La synthèse de la CRP **……..……...……..……..….18**

IV- Les fonctions de la CRP **……..……...……..……..19**

V- Cause d'augmentation de la protéine C réactive **……...……..20**

VI- Protéine C réactive comme marqueur clinique**……..20**

Partie II:Materiel et Méthodes

1-Objectifs de l'étude ….…….…….... **21**
1-1-Le cadre de l'étude ….…….…….…….... **21**

1-2- Critère d'inclusion….…….…….…….…….... **21**

1-3- Critère d'exclusion ….…….…….…….…..... **21**

2- Fiche d'enquête ….…….…….……...…….....….. **21**

3-le plan d'analyse ….…….…….…….…….....….....**22**

3-1- Les variables qualitatives ….…….…….…….....**22**
3-2- Les variables quantitatives ….…….…….…….....**22**

3-3 -Analyse statistique ….…….…….…….…..….....**22**
4- Réactifs et consommables ….…….…….…….....**22**

5-Equipement et instrumentation ….…….…….…….....**22**

6- Méthode….…….…….…….…….....**22**

6-1- Principe de méthode de dosage de CRPus …….…….....**22**

7-Interprétation….…….…….…….....**23**

Partie III :Résultats et discussion

A-Répartition des patients selon les tranches d'âge…….…….....**24**

1-La CRP en fonction de l'âge…….…….....**24**

2-volume expiratoire foncionnelen fonction de CRP ……..…….....**26**

3-L'analyse des variations de la CRPus en fonction du statut clinique…….....**27**

4-L'étude du profil clinique des patients selon la classification GOLD ……..…....**29**

4-1-L'évolution de la CRPus en fonction du GOLD …….…….....**30**

A-Patients séronégatifs…….....**31**

B-Les patients ayant une CRPus entre 3 à 10 mg/dl **…….....31**
C-Les patients ayant une CRPus entre 10 à 20 mg/dl **…….....31**
D-Les patients ayant une CRPus entre 20 à 30 mg/dl **…….....32**
E-Les patients ayant une CRPus ≥30 mg mg/dl **…….....33**

Références
Annexe

Introduction :

La BPCO constitue un problème de sante publique considérable, car elle est une cause majeure de mortalité et morbidité croissante à l'échelle mondiale. Initialement, la broncho- pneumopathie chronique obstructive était considérée comme une maladie chronique caractérisée par une obstruction bronchique irréversibles, responsable du déclin de la fonction pulmonaire et associée à une réaction inflammatoire à la fumée de tabac ou des gaz toxique**(Pison et Cano,2012).**Donc le tabagisme reste la première cause de BPCO, mais la prévalence de la BPCO chez les non-fumeurs suggère toutefois l'existence d'autres facteurs de risque tels que l'exposition professionnelle et la pollution. **(GOLD ; 2006).** L'évaluation des BPCO est marquée par des épisodes d'aggravation clinique plus ou moins sévères, appelés exacerbations (définie par une aggravation des symptômes respiratoires). Celle-ci joue un rôle dans la morbi- mortalité et dans l'altération de la qualité de vie des patients. Actuellement, la BPCO n'est plus considérée comme pathologie uniquement à localisation pulmonaire, car liée à d'autres comorbidités(définie comme la coexistence de deux ou plus de maladies chronique). **(T.Perez et al,2013).**La BPCO estcaractérisé par une inflammation chronique responsable de nombreux changement physiopathologique au niveau bronchique et alvéolaire. Les effecteurs de la réaction inflammatoire associes à la BPCO sont en partie méconnus, mais schématiquement, acôté de neutrophiles, les macrophage et les lymphocytes sont en nombre augmenté dans les divers secteurs du poumon.
L'existence d'un état inflammatoire systémique sous-jacent est connu depuis des années : dans les périodes d'exacerbations, en particulier infectieuses de la maladie, mais également en état stable. Les études montrent une augmentation du taux de Fibrinogène, de TNFα , de leucocyte, de CRP chez les BPCO en état stable par rapport au sujets sains. L'augmentation de l'inflammation systémique peut être un simple témoin de l'inflammation des voies aériennes ou la réponse initial bronchique peut être modifiée par des facteurs sériques. L'inflammation systémique est associée à la fonction pulmonaire la plus dégradée. (**Guerin J-C et al,2012).**

C'est dans ce cadre que L'utilisation des bio-marqueurs à considérables modifié la réflexion diagnostique des pathologies infectieuse en pneumologie. Actuellement la CRP(qui est un biomarqueur de la phase aigue de l'inflammation qui varie suite à certaines pathologies notamment l'infection, la nécrose tissulaire et le traumatisme)est considérée comme l'un des marqueurs le plus utilisé pour le diagnostique et la surveillance de BPCO.En outre sa sensibilité, sa spécificité et sa courte demi-vie présentent un intérêt majeur pour le diagnostic et le suivi des maladies infectieuses. Ainsi son dosage à permet également de suivre l'efficacité du traitement et de dépister d'éventuelle complication, moyennant un faible cout**.**Donc L'objectif principal de notre travail était de mesurée les concentrations sériques de la CRP ultra sensible chez les patients ayant une BPCO à l'état stable et au cours des épisodes d'exacerbation afin de de rechercher s'il existe une corrélation entre ce marqueur et la sévérité de la BPCO évaluée selon le GOLD 2011.(**Guerin J-C et al,2012).**

I- La broncho-pneumopathie chronique obstructive :

I-1-Définition :

L'ATS « American Thoracique Society » et L'ERS « EuropéenRespiratory Society » considèrent la BPCO comme une maladie respiratoire chronique caractérisée par une limitation obstructive partiellement réversible (< 15 %) des débits aériens éventuellement accompagnée d'une hyperréactivité bronchique. Cette insuffisance respiratoire s'installe defaçon lente et progressives est associe à une réponse inflammatoire anormale pulmonaire à des particules ou des gaz nocifs inhalés.Le tabagisme constitue le facteur de risque majeur, impliqué dans plus de 80% des BPCO**. (Gold, 2006).**

Limitation de débit aériens est caractérisé par un trouble ventilatoireobstructif (TVO) définit par un rapport volume expiré maximale par seconde (VEMS) sur capacité vitale forcée (CVF) inferieure a 70% (VEMS/CVF < 70%) et sans réversibilité significative **((Jeffery, 1988).** La BPCO est marquée par des épisodes d'exacerbation, impliquant des pathogènes bactériens et /ou viraux dans 80% des cas **(Brusasco, 2006).**

I-2 Manifestations cliniques de la BPCO:

I-2-1- La toux thoracique :

Le patient atteint de BPCO présente une toux chronique, celle-ci est observée au moins durant trois mois, pendant deux années consécutives. Elle est prédominante le matin au réveil et le soir au coucher. Ce symptôme est souvent longtemps ignoré avant d'être sérieusement considéré par le patient. **(G.Huchon, 2008).**

I-2-2- L'expectoration :

Le dysfonctionnement des cils muqueux et la surproduction de mucus créent une gêne à la circulation de l'air au niveau des voies aériennes. Quand le surplus de mucus s'accumule, ce dernier est expectoré par le patient lors de l'effort de toux.**(G.Huchon, 2008).**

I-2-3- La dyspnée :

La dyspnée est perçue par le patient comme étant une gêne respiratoire et apparait dans un premier temps lors d'effort physique. La respiration est pénible, difficile et inconfortable .La distension thoracique dynamique va être à l'origine de la dyspnée et de l'intolérance à l'effort par l'évaluation de la charge inspiratoire et la réduction des capacités diaphragmatique.**(G.Gayen-Ramirez et al, 2012)**

I-2-4-La dysfonction des muscles squelettique :

La sédentarité**,** l'inflammation systémique et le stress oxydant peuvent expliquer la dysfonction des muscles squelettiques du patient atteint de BPCO. L'atrophie et la faiblesse musculaire, surtout observées au niveau des membres inferieure, entretiennent l'intolérance à l'effort. **(Patout.M et al, 2014).**

I-3- Aspects anatomopathologie de la BPCO :

I-3-1-Bronchite chronique :

La définition de la bronchite chronique est clinique : une toux et une expectoration chronique productive trois mois par an, au moins deux années consécutives, sans cause identifie.Sur le plan anatomopathologiques, il s'agit d'une inflammation chronique de la muqueuse bronchique, une hyperplasie des glandes muqueuses, une hypersécrétion bronchique et une augmentation de la perméabilité épithéliale **(Molfino et al, 2006).(Mac Nee, 2005).**

I-3-2-Emphysème :

Sa définition est anatomopathologique : L'emphysème est défini par une distension et élargissement anormal et permanant des espèces aériens distaux c'est-à-dire situe au-delà des bronchioles terminales, avec une destruction de paroi alvéolaire **.**On distingue deux types de l'emphysème selon la localisation des lésions dans l'acinus :**(Chabot et al 2011).**

I-3-2-1 -l'emphysème Centro-lobulaire ou Centro acinaire ECL :

Le plus fréquent, liée au tabagisme ; il se distribue de façon hétérogène dans l'ensemble du parenchyme pulmonaire et prédomine souvent dans le sommet**(Mac Nee, 2005).**

Les lésions sont retrouvée sen position centrale de l'acinus alors que les alvéoles sont préservées**. (Corhay J-L et al. 2012)**

I-3-2-2- l'emphysème pan- acinaire ou pan lobulaire EPL:

C'est l'ensemble de l'acinus qui est touché associe à des lésions vasculaires avec fenestration puis destruction de leurs parois et confluence des espaces aériens distale. Ce types de l'emphysème est retrouvé chez les patients porteurs d'un déficit en alpha1-antitrypsine**(Chabotet al 2011).**

II-Epidémiologie de BPCO :

II-1 la prévalence :

Selon l'organisation Mondiale de la santé (OMS), en 2007 la BPCO touche 210 million de personnes dans le monde **(Raherisson, 2011).** En 2010 ; 384 millions de cas BPCO ont été diagnostiqués, qui équivaut à une prévalence globale de

11,7%.**(Adeloye D et al, 2015).**En France, selon les chiffres du ministère de la sante publiéedans2005- 2010, elle est estiméeà 3,5 millions de personnes.**(Patout M et al, 2014).**En Algérie une étude statistique a estimée qu'en 2010 la prévalence de laBPCO soit de 3,7 % de la populationgénérale**(Zitouni,2003).**

II-2 La mortalité :

Selon L'organisation Mondiale de la santé (OMS) la BPCO devrait doubler en 2020 par rapport à 1990 et devenir la troisième cause de mortalité mondiale dans le monde L'OMS estime à 2,74 millions le nombre de mort du à la BPCO en 2000 dans le monde **. (Fuhrman ,2010).**

II-3-La morbidité :

La BPCO sera la cinquième cause de handicap en 2020 dans le monde, Il faut associer à ces conséquences le poids des comorbiditésfréquemmentassociées à la BPCO, car environ 2 tiers des patients ont une ou deux comorbidités**.** la morbidité augmente avec l'âge et plus remarque chez les la femme.**(Carrasco et al, 2006).**

II-4- Poids économique et social :

En 2001, selon l'européen Respiratory Society (ERS) le cout annuel de la BPCO est estimé à 38,7 milliard d'euros, (Fletcher et al, 2011).Avec 73% des couts en rapport avec une incapacité au travail, 12% pour les soins ambulatoire , 7,5% pour les hospitalisations et les médicaments. **(Loddenkemper et al 2003)**.

III-Etiologie :

III-1 Facteur environnementaux :

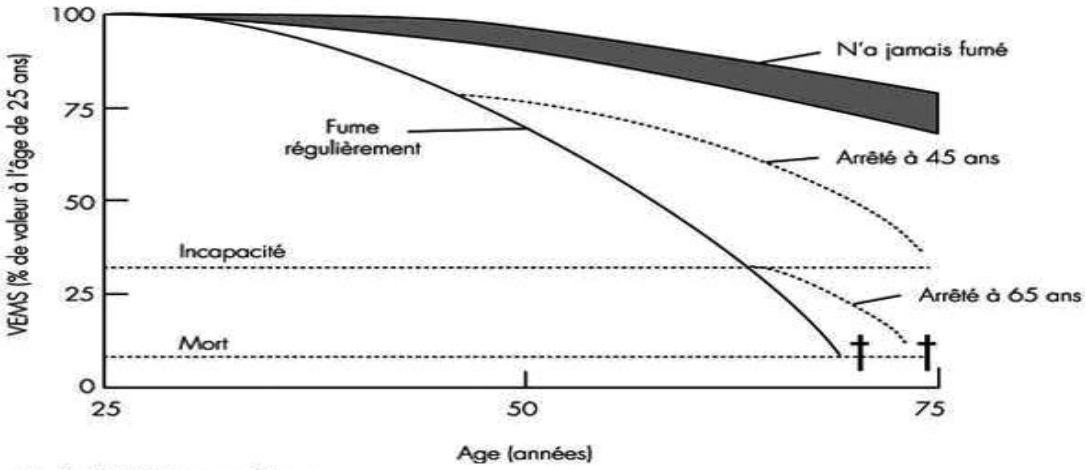
A- Le tabagisme :

Le tabagisme actif reste le principal facteur de risque de la BPCO**.**

L'âge de début du tabagisme, les nombre totaux de paquet par année et la poursuite d'un tabagisme actif sont des éléments prédictifs de la mortalité dans la BPCO.

(Scanlon PD et al,2000).

La seule mesure capable stopper le déclin accéléré du VEMS est l'arrêt du tabac.Des données plus récentes ont montré que l'exposition passive des non-fumeurs à la fumée du tabac augmente le risque de faire de la BPCO.(**Rennard SI et al, 2006).**



Déclin du VEMS avec l'âge
La zone grise représente le déclin physiologique (non-fumeur ou fumeur non réceptif aux effets néfastes de la cigarette), la ligne continue le déclin accéléré observé chez le fumeur réceptif. La ligne pointillée représente le déclin, à partir de 45 ans, chez un ex-fumeur ayant cessé de fumer à l'âge de 45 ans.

Figure 1 : Courbe d'évaluation du déclin de la fonction respiratoire (VEMS) en fonction de l'âgechez les sujets non-fumeurs, fumeurs et les sujets avant arrêté de fumer**(Fletcher et al 1977).**

la courbe de**FLETCHER**montre que :

-Au niveau de la zone noire qui correspond aux sujets sains, n'ayant jamais fumé :nous constatons une décroissance physiologique progressive (perte d'environ 25% du VEMSà 75 ans)de la fonction respiratoire avec l'âge .

-La ligne continue correspond au patient tabagique actif : il existe un déclin plus accéléré du VEMS (Amputation d'environ 70% du VEMS à 60 ans)-La ligne pointillée représente les patients sevrés du tabac. La pente devient ainsi parallèle à celle des sujets indemnes. **(Zeng G et al, 2012).**

B- expositions professionnelles :

C- Les expositions professionnellesliées à la BPCO sont l'exposition aux poussières, vapeurs, fumées et autre produits chimiques dans le lieu de travail.
.**(Hnizido et al ,2002)**.

D- C- Pollution atmosphérique :

Selon des études **Sunger 2000 et 2001**,chez les patients BPCO, les exacerbation sont plus nombreuse les jours de pics de pollution.Les principaux polluants impliques sont le dioxyde de soufre, le monoxyde de carbone, les oxydes d'azote et de particules ambiantes. **(Nafest et al, 2003).**

D-Nutrition : La topologie alimentaire apparait de plus en plus comme un facteur de risque ou protecteur de BPCO et devrait être intégrée dans le future dans la liste des facteurs environnementaux de BPCO.**(Pison et Cano,2012).**

F-Statut socio-économique :

le VEMS était plus bas chez les personnels de service que chez les cadres, les professions libérales ou les patrons de l'industrie dans l'étudePAARC **(PAARC, 1982).**

III-2- Facteur endogène :

A- Déficit en alpha 1-antitrypsine (AAT): Le facteur de risque de la BPCO le mieux documente est une déficience héréditaire en alpha 1-antitrypsine**.** Cette déficience se traduit chez les maladeBPCO par un développement prématuré et accéléré de l'emphysème et le déclin pan lobulaire de la fonction pulmonaire.**(Wood et al, 2006).**

B- Age et sexe :

La prévalence de la BPCO augmente avec l'âge car au cours de la vie, il existe un déclin physiologique de la fonction respiratoire qui débute a partir de 30-40 ans.La prévalence de la BPCO et la mortalité associée étaient nettement supérieures chez les hommes par rapport aux femmes dans toutes les études.**(Zielinski J et al ,2006).**

C-Infection respiratoire :

Durant l'enfance, l'exposition aux infections pourrait altère la fonction respiratoire de l'enfant, a l'âge adulte la survenue répétée d'exacerbations d'origine virale ou bactérienne également contribuer à l'aggravation du déclin de la fonction respiratoire**. (Wedzicha et al, 2007).**

IV- Evaluation de la sévérité de la BPCO :

IV-1- Le degré d'obstruction bronchique :

A-Classification GOLD 2006 :

On définit la sévérité de la BPCO selon la classification de la Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)**.** Cette classification de la sévérité repose sur les résultats du VEMS à la spirométrie et comprend quatre stades, il faut tenir compte également des symptômes cliniques et notamment de la dyspnée d'effort**.(VestboJ, 2014)**.

Stade de sévérité	Définition (spiromètre)	Symptômes habituelles présents
Tous stades : obstruction	VEMS/CVF < 70%	± bronchite chronique
GOLD I : légère	VEMS/CVF < 70% VEMS ≥ 80% de la valeur de référence	Avec ou sans symptômes cliniques(toux, expectoration)
GOLD II : Modéré	VEMS/CVF < 70% 50% ≤ VEMS ≤ 80% de la valeur de référence	-Avec ou sans symptômes cliniques -Dyspnée dans la vie quotidienne -Exacerbations altérant la qualité de vie
GOLD III : Sévère	VEMS/CVF < 70% 30% ≤ VEMS ≤ 50% de la valeur de référence	-Dyspnée pour des effort limite Exacerbation altérant fortement la qualité de vie.
GOLD IV :Très sévère	VEMS/CVF < 70% VEMS ≤30% ou VEMS ≤ 50% de la valeur de référence	-Dyspnée au moindre effort -Exacerbation, insuffisance respiratoire chronique (PaO2 < 8kPa ou< 60 mmHg)

Tableau N°1 : classification de la BPCO en stade de sévérité GOLD 2006.

B) La nouvelle classification GOLD 2011 :

On passe d'une classification basée sur le degré de sévérité de I à IV à une classification en quatre groupes (A ,B,C,D)GOLD de l'année 2011. Cette nouvelle classification, repose sur l'association du niveau de VEMS avec seuil à 50% mais aussi sur l'intensité des symptômes , qui sont appréhendés soit sur l'échelle de dyspnée mMRCavec un seuil ≥ 2, soit sur le score CAT avec un seuil ≥ 10, en fin , sur la présence d'exacerbation au cours de l'année précédente, avec un seuil ≥ 2**. (GOLD,2011).**

<table>
<tr><td rowspan="2">Spirométrie</td><td>VEMS ≤50%</td><td>C</td><td>D</td><td>≥2 exacerbations par an</td></tr>
<tr><td>VEMS >50%</td><td>A</td><td>B</td><td>< 2 exacerbations par an</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td><td>CAT<10 et/ou mMRC 0-1</td><td>CAT≥10 et/ou mMRC ≥2</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2">Symptôme</td></tr>
</table>

Tableau N°2 : La nouvelle classification de BPCO GOLD 2011.

IV-2 les facteurs de risque intégré dans la classification GOLD

IV-2-1Evaluation de la dyspnée :

Un outil simple pour l'évaluation de la dyspnée est l'échelle mMRC (ModifiedMedicalResearchConcil) **.**L'échellemMRC de la dyspnée utilisedans la classification de GOLD BPCO et dans l'index BODE inclut 5 stades**Voir annexe I**.**(Roche et al 2009).**

IV-2-2 Evaluation de qualité de vie :

L'impact de la BPCO sur la santé et la qualité de vie est considérable, en particulier chez les patients atteints de stades sévères III et IV des recommandations GOLD 2006, groupe C et D des recommandations GOLD 2011**.**Le Score Control Assessement Test (CAT) est utilisé pour l'évaluation de la qualité de vie , il s'agit d'un questionnaire simple et court destiné à évaluer l'impactde la BPCO sur l'état de santé..**(E. Marchand et al, 2012 ;T.Perez et al,2013).**(tableau de qualité de vie COPD Assissent Test**)(Voir annexe 1I).**

IV-3- Les Exacerbations :

Les exacerbations de la BPCO sont reconnues comme des épisodes d'aggravation des symptômes de la BPCO. Ils sont associés à une augmentation du niveau de l'inflammation au niveau des voies aérienne, de l'inflammation systémique et également de l'hyperinflation dynamique **(Donnell et al, 2005).**Les causes d'exacerbations sont multiples, les plus fréquentes sont les infections respiratoires virales ou bactriennes , la dysfonction cardiaque, l'embolie pulmonaire, certains médicaments**.(Pimpec et al, 2012)**.

IV-4- Les comorbidité :

les patients atteints de BPCO sont fréquemment atteints d'autres pathologies chroniques dont l'impact sur la morbidité et la mortalité est important. Ces pathologie chroniques sont regroupées sous le terme de comorbidités, que leur survenue soit ou non liéesà l'existence de la BPCO. (**Burgel PR, 2008).**

Les principale comorbidité : Pathologies cardiovasculaires, diabètes et syndromes métabolique, pathologie musculo- squelettique, les maladies hématologiques, les néoplasies, les maladies de voies respiratoires , trouble psychologiques.**(Coulliard A ,2010).**

V- Diagnostic de la BPCO :

V-1- Données cliniques :

Le diagnostic de BPCOsera évoqué sur la présentation clinique c'est à dire doit être évoqué chez chaque patient qui à des symptômes et des signes physiques confirmé par la spiromitrie avec test de réversibilité**. (Guerin J-C et al,2012).**

V-2- Données paracliniques :

V-2-1 Exploration fonctionnelles respiratoires (EFR):L'EFR se fonde sur la spirometrie et la courbe débit-volume après l'administration des bronchodilatateurs.(**Tille leblond,2011).**

V-2-1-1-La spirometrie et la courbe débit/ volume :

La spirometrie est l'examen principale qui déterminé une BPCO et permet de préciser le stade de la maladie, permettant de mesurer les volumes d'air mobilises par l'appareil respiratoire et le volume expire maximal à la première seconde (VEMS) et la capacité vital forcée (CVF).Un rapport VEMS/ CVF inférieur à 70 % définit le trouble ventilatoire obstructif (TVO).**(Dakin J, 2007).**

V-2-1-2- Courbe débit/ volume :

Le graphique a donc deux composantes : La relation débit /volume expiratoire et la relation débit/ volume inspiratoire, ces deux éléments forment une boucle complète **(Dakin J, 2007).**Cette boucle débit/volume permet de comparer les débits par référence à une courbe théorique et la mesure du débit expiratoire de pointe (DEP). Chez un sujet sain, la courbe débit/ volume expiratoire est rectiligne, chez un sujet atteint la BPCO, la courbe devient concave, indiquant que la force expiratoire diminue considérablement, surtout quand les volumes pulmonaire sont bas.**(Risicato et al, 2016)**

V-2-1-3- Pléthysmographie :

Elle permet de mesurer les volume pulmonaires non mobilisables ou statistiques et notamment : Le volume résiduel (VR), la capacité résiduel fonctionnelle (CRF) et la capacité pulmonaire totale (CPT).**(Gayen-Ramirez,2012).**

V-2-1-4- La mesure de la capacité de transfertde l'oxyde de carbone (DLCO) :

la mesure de la capacité de transfert de carbone permet d'évaluer la destruction alvéolaire qui est un reflet la surface d'échange gazeux disponible.**(Roche et al,2010).**

VI- Examen complémentaire :

VI-1-Index BODE : Le BODE est un pronostique de mortalité dans la BPCO, Il apparait aujourd'hui comme le meilleur facteur pronostic de la survie, Il intègre 4 paramètres : le VEMS, la distance parcourue en 6 minutes, ladyspnée selon le MRC et l'IMC (indice de masse corporelle). **(Celli BR et al ,2004).**

	1 note par item	0	1	2	3
B	IMC(kg/ m2	>21	<21		
O	VEMS (%)	>65	50-64	36-49	<35
D	Dyspnée (mMRC)	0-1	2	3	4
E	Distance parcourue en 6 minute(m)	>350	50-349	50-249	<149

Tableau 3 : les déférents paramètres de Score BODE.(Celli BR et al ,2004). VI-2-

Epreuve de marche 6 minutes :

La distance parcourue en minutes est rapportée a des valeurs théorique, ce qui permet de quantifier les répercussions globales d'une insuffisance respiratoire**..(Rabe ,et al 2007).**

VI-3- La mesure de gaz de sang artériel :

Permet de connaitre le taux d'oxygène et de gaz carbonique dans le sang. Elles est recommandée quand le VEMS est inférieur à 50%.**(Rabe, et al 2007).**

VI-4-Nocturne :

Oxymétrie va montrer le niveau moyen d'oxygénation du patient (SPO2 moyenne) et le temps passé sous un niveau de saturation donnée (par exemple pourcentage de la nuit passée en dessous de 90%). **(Couillard A**, **2010).**

VI-5-Etude de retentissement cardiaque :

l'échocardiographie (ECG) est indispensable compte tenu des facteurs de risque communs entre la BPCO et les pathologie cardio-vasculaires : ECG doppler et le cathétérisme cardiaque droit doivent être réalisés en cas d'hypoxémie et en cas de signes d'HTAP.**(CouillardA**, **2010).**

VI-6-Imagerie thoracique :

VI-6-1Radio thoracique standard F/P :elle peut montrer La distension thoracique etpeut identifier une cardiopathie associée ou un carcinome bronchique

VI-6-2-Tomodensitométrie (TDM): Elle permet notamment **:**

-Une orientation diagnostique,Le dépistage de cancer broncho-pulmonaire,La recherche de diagnostique différentiel (bronchectasies). **(Csaburt R et al, 2005)**

VI-7Bilan biologique :

VI-7-1La FNS : recherche Une polyglobulie réactionnelle à l'hypoxémie ou une anémie

VI-7-2 Le dosage d'alpha-1 antitrypsine.

VI-8 Diagnostique différentiels :

VI-8-1 L'asthme : Il existe une réversibilité de l'obstruction bronchique, contrairement à la BPCO.

VI-8-2La bronchectasie : elles sont caractérisées par une augmentation permanente et irréversible du calibre des bronches sous segmentaires. Ils peuvent ressembler à une BPCO, mais l'évaluation et le traitement sont différents.

VII-La prise en charge de la maladie BPCO en état stable :

VII-1- La prise en charge non médicamenteuse :

VII-1-1- Sevrage tabagique :

A tous les stades de la BPCO le Meilleure méthodes de préventions de la BPCO c'est l'arrêt de tabac. L'arrêt du tabac entraine une réduction de la toux et l'expectoration, d'autant plus marquée si le sevrage intervient au stade précoce de la maladie.

Il entraine également une réduction de la fréquence des exacerbations et un ralentissement de la dégradation de la fonction respiratoire**. (Couillard A, 2010).**

VII-1-2- Réhabilitation respiratoire :

La réhabilitation respiratoire est un programme de soins personnalisé, dispense par une équipe multidisciplinaire à des patients atteint d'une maladie respiratoire chronique **Beaumont M et al ,2011)**

VII-2-Traitement pharmacologique : (voire annexe III)

A-Les Bronchodilatateurs :

Les bronchodilatateurs par voie inhalée représentent le principal traitement symptomatique de la BPCO. Ils sont administrés soit à la demande en stade I ou lors d'exacerbations, soit de façon régulière en traitement de fond à partir du stade II.

Il existe deux classes principales de bronchodilatateurs : **(Cuvelier A,2011).**

A-1- Les Beta -2 agonistes :

A-1-1- Les Beta –2 mimétiques d'action brève :

Ils assurent une broncho dilatation rapide significative et persistant pendant 4 à 6 heures. La posologie est de 2 bouffées 3 à 4 fois par jour si besoin.

(Dahl R et al,2010)

A-1 -2 -Les Beta -2 mimétique d'action prolongé :

Ils ont une efficacité d'au moins 12 heures et ne perdent pas de leur efficacité la nuit. Ils sont utilisés à partir du stade II**(Calverley P et al,2003).**

Les Beta -2 mimétique de longue durée d'action ont une efficacité supérieure sur les débits expiratoires (VEMS DEP) comparativement au beta -2 mimétiques de courte

durée d'action. **(Bouric G et al,2012).**

A-2-Les anti cholinergiques :

Deux formes sont également disponibles : à courte durée d'action et à longue durée d' action. Ils entrainent une relaxation des muscles lisse bronchiques par effet inhibiteur sur les récepteurs muscariniques des muscles lisses bronchiques. (**PatoutM et al,2015**).La durée de l'effet bronchodilatateur des Anticholinergiques est 24 heures pour le Tiotropine , anticholinergique à longue durée d'action et environ 4 à 6 heures pour l' Ipratropium, anticholinergique à courte durée . **(Calop J et al,2012).**

B-les corticoïdes : (les antiinflammatoire) :

B-1 -Les corticoïdes inhalés :

Les recommandations internationales et françaises de prise en charge des BPCO suggèrent de réserver la prescription des corticoïdes inhales aux patients de stade III et aux patients présentant des exacerbations répétées. Ils ne doivent pas être utilisés seuls, il faut les associer avec les beta 2 mimétiques. **(Chinet R et al, 2016).**

B-2- Les corticoïdes oraux :

En raison de ces effets secondaires délétères, la corticothérapie systémique au longue cours , doit être évitée. **(LeuppiJd et al,2013)**

C- Les antibiotiques : leur indication est proposé devant une exacerbation .Les classes d'antibiotique retenues sont ; les Betalactamines, les Céphalosporines, les Macrolides, les Cyclines et les Sulfamides. **(Pontier, 2017).**

Partie II : La physiopathologie de la BPCO :

I- Mécanismes de la réaction inflammatoire :

I-1 L'inflammation pulmonaire : Parmi les cellules inflammatoires, les cellules épithéliales et les macrophages, sont les deux principaux types cellulaires exposés à la fumée de cigarette. En réponse à l'agression, elles vont déclencher une cascade d'activation cellulaire et enzymatique qui sera à l'origine des anomalies structurelles observées dans la BPCO. **(Hellermann et al, 2002).**

Les cellules épithéliales secrètes le TGF-β capable d'activer les fibroblastes impliqués dans l'installation de fibrose des bronches distales. Les cellules épithéliales et les macrophages secrètent de nombreux agents chimoattractants, qui favorisent l'afflux de nombreux polynucléaire neutrophiles ayant pour conséquence la sécrétion des protéases impliqués dans la destruction des parois alvéolaires et l'hypersécrétion de mucus. Le macrophage libère le précurseurs de métalloprotéines, activées par les enzymes

protéolytique, induisent un remaniement des structures conjonctives de la paroi bronchique, dégradation de l'alpha antitrypsine et contribuent à la l'installation de fibrose par activation de TGF-β. Les lymphocytes CD8+ activés produisent une cytolyse et apoptose des cellules épithéliales alvéolaires qui libèrent perforine, granzyme B et TNFα**. (Cosio M.G,2009).**

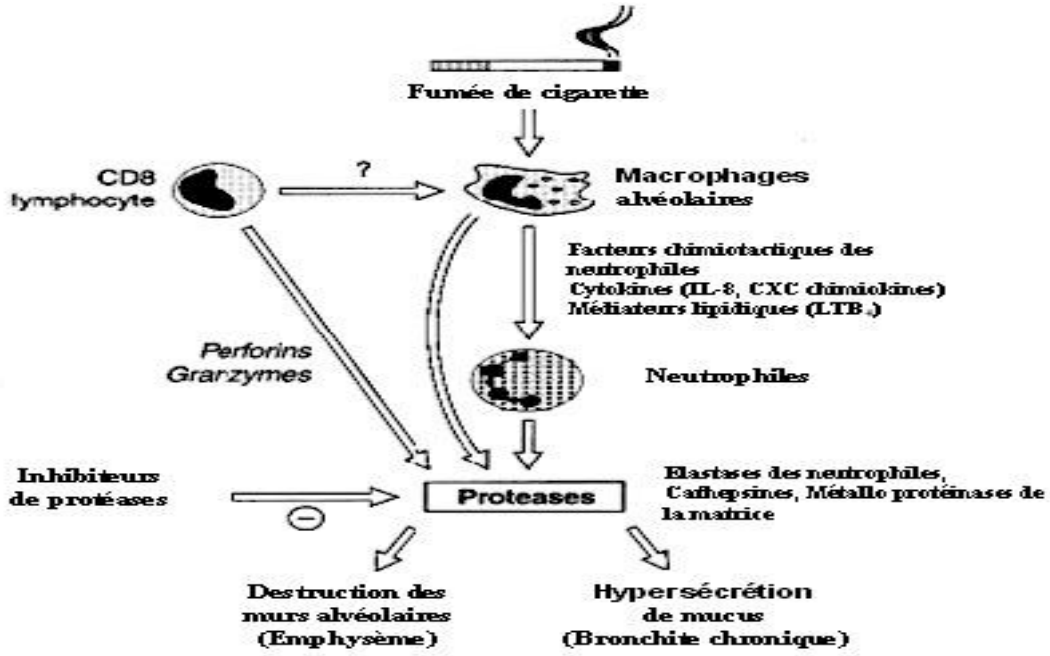


Figure 2 : Mécanisme de l'inflammation dans la BPCO. (Barnes, 2005)

I-2 l'inflammation systémique dans la BPCO :

la prévalence de l'inflammation systémique chez les malades BPCO est non précisée, car la majorité des études précédentes n'ont inclus qu'un petit nombre de malades.
Par ailleurs, il existe une variabilité interindividuelle significative. Certains patients atteints de BPCO ont des valeurs anormales de marqueurs de l'inflammation et d'autres ont des valeurs normales. **(Huaung et al, 2001) .** La réponse inflammatoire est très complexe et de nombreuses cellules y interviennent, aborder cette complexité est essentielle pour une meilleure compréhension de la maladie et par conséquent le traitement de la BPCO. Les résultats préliminaires de la cohorte de l'étude Eclipse évoque une association significative entre l'inflammation systémique confirmée chez les malades BPCO et le taux de mortalité et d'exacerbations, indépendamment des lésions pulmonaires de la maladie. **.(Lee et al, 2002).**

* **Marqueurs de l'inflammation systémique :**

Parmi les cytokines, l'IL6 qui contribue à augmenter la concentration des protéines de phase aigue, le TNF-α, l'IL-1β, la chimiokine CXCL8 (IL-8) et les adipokines (leptine et grhéline) jouent un rôle potentiel dans les comorbidités. L'augmentation de la CRP, du fibrinogène, de l'apolipoproteine sérum amyloïde A ou de la protéine D du surfactant est souvent reliée à la sévérité des exacerbations. (**Donaldson et al, 2005**)

I-3 l'immunité innée et adaptative dans BPCO :

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

Chez les patients souffrant de BPCO, ces PRR sont activés sur les cellules épithéliales, les cellules inflammatoires et les cellules de structure. Ils induisent la production de médiateurs inflammatoires .**(Barnes,2004)**

Ces médiateurs agissent de manière autocrine et paracrine sur les macrophages et les neutrophiles qui produisent des protéases et des radicaux libres de l'oxygène, aggravant ainsi les lésions pulmonaires.

L'activation du système de l'immunité innée conduit à une infiltration persistante du tissu pulmonaire par des polynucléaires neutrophiles, des macrophages, des lymphocytes Natural killer (NK) et des cellules dendritiques, ainsi que des lymphocytes T (CD4 et CD8) et des lymphocytes B. l'accumulation de cellules dendritiques dans l'épithélium bronchique est un éliment majeur, car ces cellules constituent le lien entre l'immunité innée et adaptative. **(Hammed et al 2008)**Les cellules dendritiques (localisées dans l'épithélium des voies aériennes et la lamina propria) capturent l'antigène qui a pénétré la barrière épithéliale. L'antigène est alors scindé en petits peptides par les cellules dendritiques qui migrent dans les ganglions lymphoïdes médiatisnaux ou les formations lymphoïdes muqueuses ou elles présentent les fragments antigéniques aux lymphocytes. **(Churg et al,2004).**Les lymphocytes T et B représentent donc les cellules mémoire de l'immunité adaptative, stimulés directement ou indirectement par les cellules de l'immunité innée ; macrophages et neutrophiles suite à l'exposition à la fumée de cigarette. Ces lymphocytes vont induire une inflammation qui perdure des années après l'arrêt du tabagisme .**(Cosio M.G,2009).**

II- Les cellules inflammatoires et résidentes pulmonaires et les médiateurs de l'inflammation :

II-1- Les cellules inflammatoires :

II-1-1 polynucléaire neutrophiles : (PMN)

Les neutrophiles ont la capacité de synthétiser différents médiateurs comme les prostaglandines, les thromboxanes, le leucotreine LB4 et le PAF et sont également une source des espèces oxygéné activés (EOA). Les PMNs s'adhèrent puis migrent vers le système respiratoire suivent un gradient de molécules chimiotactiques dont l'IL8 et LTB4 ont une part importante dans cette étape chimiotactique. la fumée de cigarette stimule la libération de GM-CSF et G-CSF par les macrophages pulmonaires ce qui pourrait ; d'une part entrainer la production et la libération de polynucléaire et d'autre part favoriser la rétention des neutrophiles dans les poumons.

Les serines protéases libérées par les neutrophiles comme l'elastase, cathepsine G et proteinase-3 stimulent potentiellement la sécrétion du mucus des glandes submu4queuse et des cellules caliciforme dans l'épithélium. **(Keatings et al,1996)**

II-1-2 les macrophages :

A l'état normale, les macrophages tapissent la surface épithéliale alvéolaire.
sous l'effet de la fumée de cigarette, les macrophages libèrent des médiateurs inflammatoires, y compris le TNFα, IL8, LTB4 et autre chimiokines CXC tel que MCP-1 (monocytechemotactic peptide-1). Ils secrètent aussi des substances cytotoxiques (les espèces oxygéné activées (EOA), protéases, radicaux libres) source de fibrose et de remodelage de la matrice extracellulaire. Les macrophages activées libèrent également un arsenal d'enzymes à elastolytique tel que les cathepsines k, l et s, et les métalloprotéinases (MMP) matricielles, la MMP1 détruit le collagène, la MMP9 agit sur les fibres élastiques et la MMP12 a une activité très puissante dans la destruction du tissu pulmonaire.
Les macrophages produisent aussi les RLO et NO, qui forment ensemble la peroxynitrite et peuvent contribuer à la résistance aux stéroïdes. **(Barnes, 2004).**

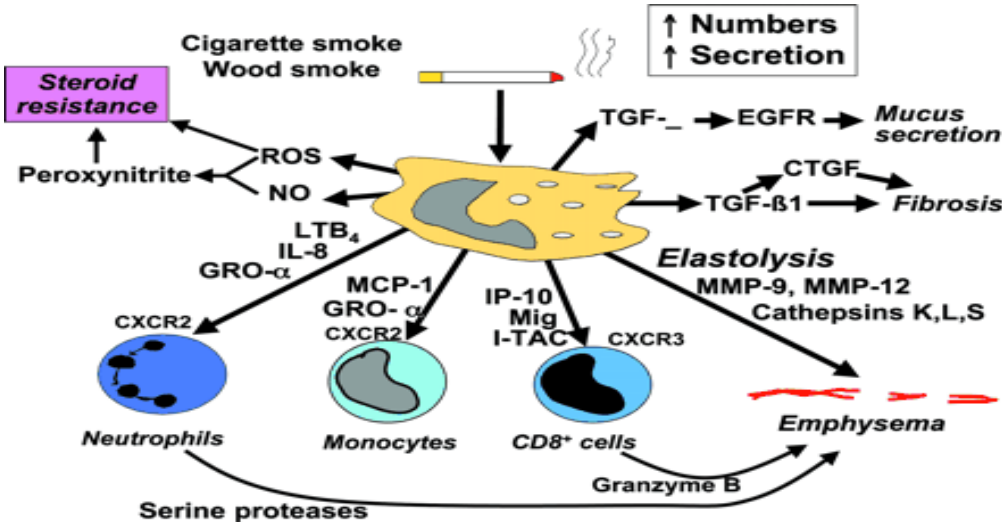


Figure 3:Rôle du macrophage dans la BPCO **(Barnes,2004).**

II-1-3 Les lymphocytes :

Le nombre total des lymphocytes T particulièrement le sous-groupe CD8+ producteurs d'interféron-y (les sous type Th1) est élevé dans les voies aériennes périphériques et centrale des patients BPCO. Le degré de la destruction alvéolaire et la sévérité de l'obstruction des débits aériens sont en corrélation avec le nombre total des cellules T. Les cellules T CD8+ une fois activées ont la capacité de générer la cytolyse et l'apoptose des cellules épithéliales alvéolaire via la libération des perforines, granzyme-B et TNF-α. En contraste avec données, le nombre des cellules Naturel Killer (NK, CD56+), qui sont la première ligne de défense contre les infections virales, est corrélée avec le degré de destruction alvéolaire et la sévérité du trouble ventilatoire obstructif. **(Hachimito et al, 2000)**

II-2- profil des médiateurs inflammatoire :

II-2-1 Cytokines :

l'inflammation dans la BPCO est complexe, plusieurs cellules inflammatoire et structurelles actives libèrent des différents médiateurs comme LTB4 qui est chimioattractant de neutrophiles, MCP-1 et MIP-1 qui attirent les monocytes, IL8 et GROα qui attirent les neutrophiles et les monocytes, IP-10 qui attire les cellules CD8+,

GM-CSF qui prolonge la survie du neutrophiles, et l'endothelines et TGFβ, qui induit la fibrose.**(Lucey et al,2002).**

De plus différentes protéases sont libérées, y compris les serine protéases, l'lestasse du neutrophile, les cathepsines, et les MMPs. Cette combinaison entre des médiateurs, qui produisent l'elastolyse et l'hypersécrétion de mucus, aboutit à la physiopathologie typique de la BPCO. **.(Qiu et al,2003)**

Les cytokines sont catégorisées en lymphokines, cytokines pro inflammatoires, les chimiokines, cytokines antiinflammatoires et les facteurs de croissance.

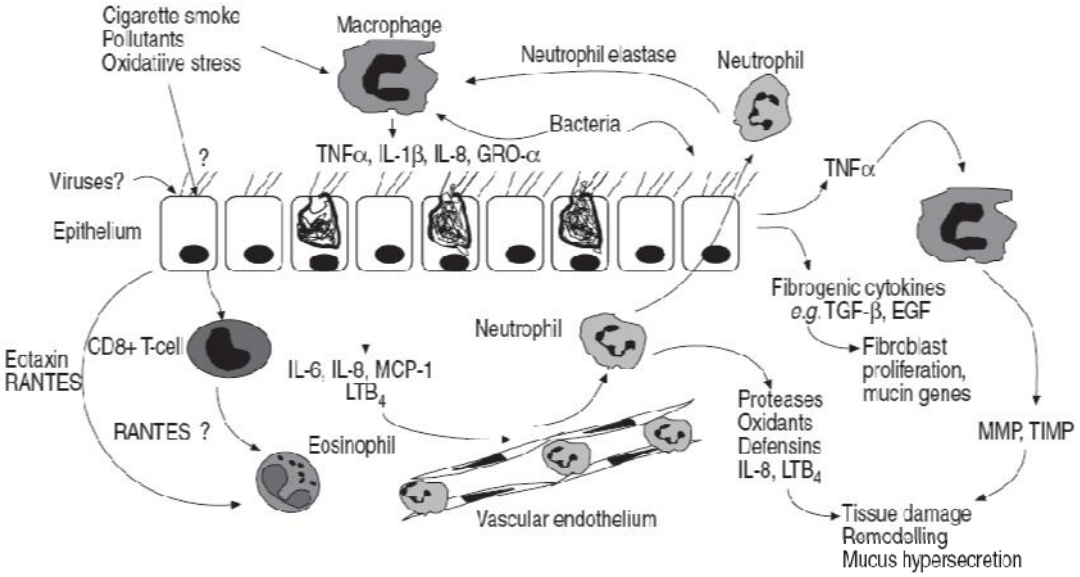


Figure 4: les interactions cellules- cytokines durant l'inflammation de voies aériennes dans la pathogenèse de la BPCO.**(Lucey et al,2002).**

II-3- Stress oxydatif :

le stress oxydatif se définit comme étant un déséquilibre profond de la balance entre les prooxydants et antioxydant. Dans les voies aériennes des patients BPCO, les cellules résidentes tel que les cellules épithéliales et les cellules inflammatoires activées ;les neutrophiles, éosinophiles, macrophages, sont une source importante des espèces oxygénées activées (EOA).

Plusieurs effets ont été attribués aux EOA dans les voies aériennes, entre autre l'amplification de la réponse inflammatoire et l'induction des lésions sur l'épithélium. De plus, les EOA peuvent diminuer l'activité des facteurs anti- proteasiques tel que le α1-AT et SLPI et accélérer la destruction des composantes de la matrice extracellulaire, l'élastine et collagène.**(Hogg JC, 2004)**

En outre, les EOA contribuent à l'augmentation de la production de mucus, de la bronchoconstriction et de l'eodeme en rapport avec la production d'isoprostantes.

Le stress oxydatif perturbe la liaison des récepteurs des glucocorticoïdes sur l'ADN et leur translocation du cytoplasme vers le noyau. Ceci en réduisant l'activité de l'histone deacétylase, enzyme responsable de l'inhibition de l'expression des gènes inflammatoires, et par conséquent rehausse la réponse inflammatoire**.(Barnes et al 2003).**

III- les conséquences de l'inflammation dans la BPCO :

1- augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchique :

l'augmentation de l'épaisseur de la paroi concerne les différentes sous-couches de la muqueuse bronchique : l'épithélium, le chorion muqueux, le muscle lisse et l'adventice. L'épithélium est remanié par l'inhalation de particules toxique entrainant une métaplasie malpighienne. Dans le chorion muqueux et l'adventice, on retrouve une fibrose bronchique. La couche musculaire lisse est épaissie par une hypertrophie des cellules musculaires lisses.

2- Augmentation du tonus musculaire bronchique :

la concentration du muscle lisse est sous la dépendance de médiateurs augmentant ou diminuant son tonus. tous les neurotransmetteurs ou médiateurs inflammatoires, à l'exception du peptide intestinal vasoactif ou des PGE2 ou I2, augmentent le tonus musculaire lisse.

3- Hypersécrétions des glandes séromuquses :

Comme pour le tonus musculaire lisse, la sécrétion de mucus bronchique est induite par des neurotransmetteurs

4- Pertes de structures élastiques :

elle résulte d'un déséquilibre entre les protéase et les anti protéases . cette perte est bien connue dans l'emphysème et participe à l'obstruction bronchique. **(Cosio M.G,2009).**

Partie III

La Protéine C- réactive (CRP):

I- Généralité :

La protéine C-réactive (CRP) est une protéine découverte et isolée par Tillet et France en 1930, lors de la phase aigue d'une infection à pneumocoque car elle réagissait avec le polysaccharide C de **Streptococcus pneumonie** d'où son nom « C-réactive protein », et a été la première protéine de phase aigüe à être décrite comme étant un marqueur d'inflammation. Sa valeur usuelle physiologique est inférieure à 6mg/l, mais La CRP au cours des infections bactériennes peut atteindre les valeurs les plus hautes, parfois 300 à 400 mg/l.

La CRP apparait dès les six heures de l'inflammation aigue et son taux augmente et devient maximal après deux jours, mais sa brève demi vie (18-19 heures) assure un retour rapide à un taux de base dès que la source de l'inflammation est éradiquée (de 7à 14 jours). **(Hajek et al,2011).**

II- La structure biologique de CRP :

C'est une molécule de reconnaissance de modèle calcium- dépendante, appartient à la famille des pentraxine. Composé de 5 sous unités polypeptidiques identiques et non glycosylées donnants une forme pentamètre cyclique, leurs poids moléculaire est de 23 kDa. Ces sous-unités contiennent 206 acides aminés et chacune sont associées entre elle par des liaisons non covalentes.

Chaque protomère est composée de deux feuillets beta stratifiés et chaque protomère contient un site de liaison pour une molécule phosphocholine et deux sites de liaison pour le calcium**. (Duclos,2000; Hengst et *al.*, 2003).**Ces sites de liaisons qui sont localisés sur la face concave de la molécule permettent la reconnaissance d'un grand nombre de substrats biologiques, notamment des composants phospholipidiques et phosphocholine, la liaison aux parois cellulaires endommagées et aux antigènes nucléaires qui entrainent la formation du complexe CRP-ligand**.**

La face opposée du pentamètre, contenant une seule hélice alpha, est la face effectrice ou le facteur du complément C1q se lie et ou le récepteur FcyR semble se fixer.

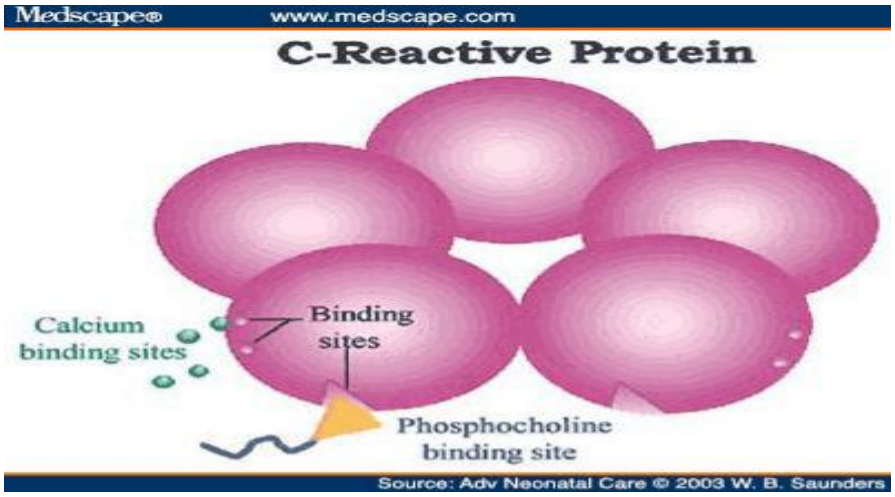


Figure 5: La structure Pentamère de la CRP**(Duclos,2000; Hengst et *al,* 2003).**

III- La synthèse de la CRP :

Une réponse inflammatoire de la phase aigüe se produit lorsque le corps humain montre une réponse systémique due à une lésion tissulaire lors d'une agression ou d'une défense contre un pathogène. Le facteur de nécrose interleukine-1 (IL-1), i,terleukine-6 (IL-6), et le facteur de nécrose tumorale (TNF), sont les principaux cytokines qui stimulent le foie pour synthétiser la CRP et d'autre protéines de la phase aigüeUne fois libérée dans la circulation sanguine, la protéine est repartie de façon égale dans le système vasculaire sans une importante séquestration au niveau des sites de l'inflammation.

.Il y a une forte corrélation entre la durée de la stimulation et le nombre des hépatocytes qui synthétisent la CRP.la demi-vie du CRP dans le plasma est d'environ 19 heures et demeure constante indépendamment de l'état de santé, donc le seul déterminant de sa concentration est son taux de synthèse, ce qui reflète alors l'intensité du processus pathologique.**(Belanger, 2007).**

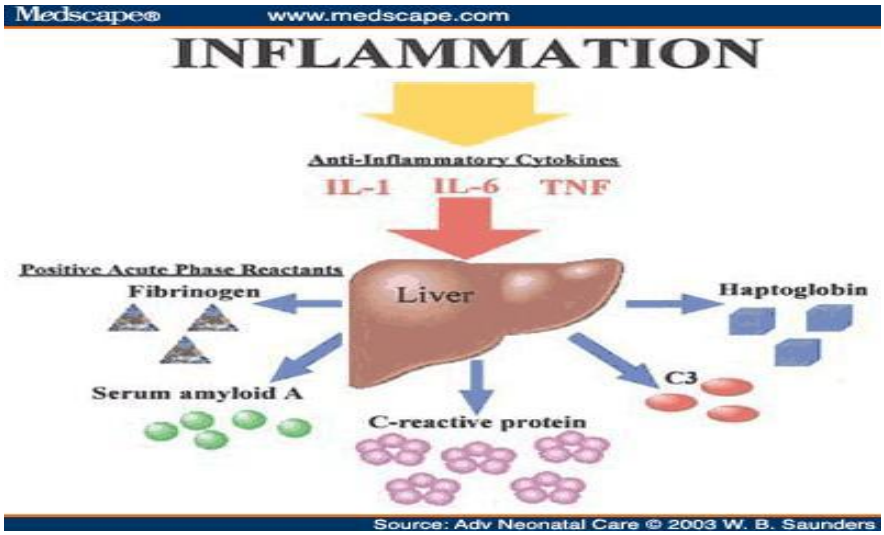


Figure 6: La stimulation et la synthèse des protéines de la phase aigüe inflammatoire.**(Hengest et al, 2003).**

IV- Les fonctions de la CRP :

Les fonctions biologiques de la CRP sont diverses et peuvent être tirées de ses propriétés à se lier au phosphocholine, présent chez les bactéries, les parasites et les champignons pathogènes et formant un complexe CRP-calcium- phosphocholline.

Ce complexe est reconnu par le corps et mène à la formation de C3 convertase et donc à l'activation de la voie classique de complément humain. ce qui facilitera l'opsonisation et la phagocytose de micro-organismes contenant la phosphocholine par le biais d'un complexe d'attaque membranaire et permet l'élimination des matières libérée par les cellules endommagées.

Comme il peut aussi se lier directement aux neutrophiles, aux macrophages, et à d'autres cellules phagocytaires, en stimulant une réponse inflammatoire et la libération de cytokines.Une autre importante propriété biologique est la capacité du ligand complexe CRP à se lier au récepteur Fc pour IgG, cette liaison suscite une réponse des cellules phagocytaires et ainsi renforce la phagocytose de micro-organismes ou cellule hôte endommagée ou morte. **(Duclos,2000).**

Les principaux fonctions de CRP dans le systèmes immunitaire innée comprenant la capacité de :

1- Reconnaitre la phosphocholine et se lie de façon Ca++dépendante à la phosphocholine présente sur les cellules endommagées et celle présente sur les pathogènes.

2- Agir comme une opsonine, pour le marquage des bactéries, des cellules endommagées, et les débris nucléaires pour la phagocytose.

3- La liaison au C1, le premier composant de la voie classique du système du complément qui déclenche l'activité phagocytaire.

4 - de favoriser l'opsonisation indépendamment du complément.

5- d'augmenter l'attraction des polynucléaire neutrophiles et la phagocytose.

6- elle permet la résistance aux infections bactériennes, l'élimination des cellules apoptotiques et nécrotiques, la restauration des tissus lésés et un effet pro-inflammatoire en favorisant l'activation des macrophages.

7- la CRP a un effet inhibiteur sur la fibrinolyse de la coagulation.**(Libby et al, 2004).**

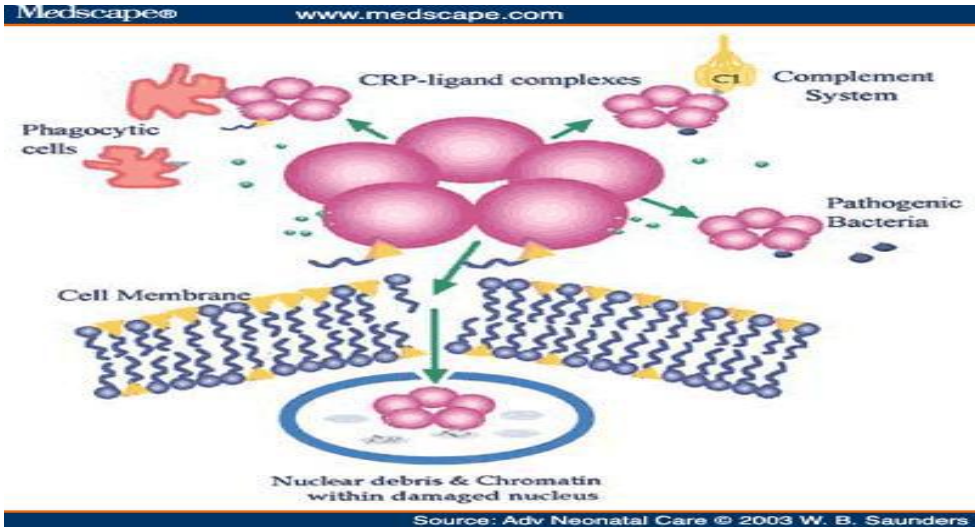


Figure7 : les principales fonctions de la CRP dans le système immunitaire inné (Duclos,20).

V- Cause d'augmentation de la protéine C réactive :

- Processus inflammatoires : Arthrites, rhumatisme articulaire aigu, maladie de Crhon .
– Infections bactériennes : pneumonie, abcès profond, méningite, infection urinaire.
– Nécroses tissulaires : marqueur de prédiction de risque d'accident cardiovasculaire, pancréatites.
– Néoplasmes malins : carcinomes, sarcomes, lymphomes.
– Traumatismes : brulures, fractures, interventions chirurgicales.
CRP augmentée suite à des situations non pathologiques :
- durant toute la grossesse
.- prise d'estrogènes.
- Inhalation de fumée de cigarette. **(Tina Borghini et al,2013).**

VI- Protéine C réactive comme marqueur clinique : Après la résolution de l'épisode inflammatoire ou infectieux, le taux de CRP décline rapidement avec une demi-vie estimée à 4-9 h . C'est de ce rapide déclin que découle tout intérêt de la CRP comme marqueur de l'activité pathogène, spécialement en comparaison avec d'autres marqueurs comme la vitesse de sédimentation. Actuellement, la CRP est très utilisée en routine en raison de sa bonne sensibilité. Elle a prouvé son intérêt dans le cadre des syndromes fébriles, permettant de détecter des infections bactériennes graves mais surtout de les écarter quand sa valeur reste basse. Cohen et al, 2006 a montré la fiabilité de son dosage quantitatif rapide, donc La CRP est incluse dans le score d'élévation quantitative du cours de l'affection. **(Libby et al, 2004).**

Matériels et méthodes :

1-Objectifs de l'étude :

1-1-Le cadre de l'étude :

Ce travail a été réalisé dans le cadre de préparation du mémoire de fin d'étude il porte principalement sur l'exploration de l'inflammation systémique par le dosage de la CRPus. Dans ce cadre une série de 51 patients atteints de la BPCO ont été recruté au niveau de le'EPH de Rouiba, diagnostiqués et classés selon les critères GOLD 2011 .Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive etmonocentrique portant sur des patients hospitalises et traites au sein de service de, sur une période de 6 mois allant de janvier 2018 jusqu'à juillet.

1-2- Critère d'inclusion :

- Malades ayant une Bronchopneumonie chronique obstructive diagnostiquée par des médecins spécialistes.
- les patients ayant une BPCO confirmée par l'EFR sont tous inclus dans l'étude.

- Age supérieure à 40 ans de sexeféminin ou masculin.
– Sujet fumeur ou non-fumeur.
– Les malades sous traitement de fond pour BPCO.

1-3- Critère d'exclusion :

– Patients suspect BPCO n'ayant pas bénéficies d'un EFR.

- Dossiers incomplets.

2- Fiche d'enquête :

Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux des patients, à l'aide d'une fiche d'exploitation **(voire annexe IV)**.

Tous les renseignements nécessaires sont notés dans la fiche après consultation du dossier médical et interrogatoire du patient. Le recueil de données a comporté quatre parties :

- les données sociodémographiques et anamnestiques.
-les antécédents personnels et familiaux (tabagisme, les antécédent médicaux, les pathologies associées).

- les données cliniques (début de la symptomologie, et le type des symptômes, IMC).
-les explorations fonctionnelles.

3-le plan d'analyse :

3-1- Les variables qualitatives :

- Le statut tabagique (les sujets non tabagique, les anciens fumeurs et les fumeurs actuels codées par NON, OUI et Actif).
- L'état clinique a été codée par exacerbation ou stable.
- Les déférent stades du GOLD 2011 on été codés comme suit **:** Groupe A, B, C, D ,

3-2-Les variables quantitatives : dans notre travail on a classé les variables quantitatives selon des travaux précédents.- Age : la variable est recordée par tranche d'âge de 10 ans.
- CRP:est classe en 6 tranche (CRP≥3 mg/l, CRP3-10 mg/l, CRP 10-20 mg/l, CRP 20-30mg/l, 30-40mg/l et > 40mg/l).

-FEV : est classée en (FEV<40, FEV 40-50 ,FEV 50-65,FEV65-75 ,FEV ≤75)

3-3 -Analyse statistique :

- les données ont été saisies et analysées avec logiciel Excel version 2013.

4- Réactifs et consommables :(kit des réactifs voir annexe 4)

-protéine c-réactive Gen 3, 250 .
- Antiseptique cutané.
–Gants.
– Tampon de coton
– Micro pansements.
– Tube de prélèvement.

5-Equipement et instrumentation :

Analyseur automate de biochimie(COBAS : INTEGRA 6000)

6- Méthode :

6-1- Principe de méthode de dosage de CRPus :

Le prélèvement sanguin s'effectue systématiquement à chaque hospitalisation d'un patient atteint BPCO au niveau de laboratoire de service. Les sujets doivent être à jeun (jeun 12 heures). L'échantillon sanguin est prélevé dans un tube sans

anticoagulant de 05 ml pour le dosage de CRPus. Par la suite, une centrifugation à 3000 tr/m pendant 5 mn est effectuée afin de récupérer le sérum pour doser la CRPus par immuno-turbidimetrique.

Il s'agit d'un test quantitatif destiné à déterminer les faibles niveaux de la protéine réactive c (CRP) dans le sérum humain. Le principe de base de cette méthode est l'utilisation des particules de Latex enrobées d'anticorps humains CRP qui seront agglutinées lorsqu'elles sont mélangées aux échantillons qui contiennent la CRP.

7-Interprétation :

Valeur attendue : < 0.8 mg / dl comme limite de détection et une valeur de >3 mg/dl est considérée comme résultats positif

Résultats

Notre étude a été réalisée a partir de dossier des patients de l'EPH de ROUIBA à Alger .Les données collectées des 51 patients (femmes et hommes) sont représentés sur le tableau (Annexe 5).

A-Répartition des patients selon les tranches d'âge :

Le moyen d'âge dans notre série est de 67.08±8.31 ans avec des extrêmes « 36 ans et 86ans ».

La classe d'âge supérieur a 70ans était la plus fréquente dans notre échantillon.

On remarque dans notre étude que la tranche d'âge est répartir en 3 groupes :

1- sujets inferieurs à 60 ans.
2- sujets entre 60 à 70 ans.
3- Sujets supérieur à 70 ans.

La figure suivante est une représentation en cercle de la répartition de la série étudié en fonction des 3 tranches d'âge

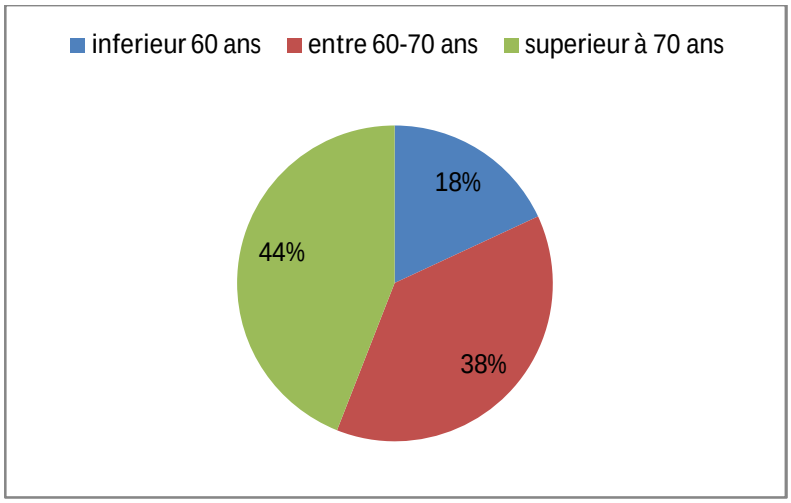


Figure8 :répartition de la série étudié en fonction des trois tranches d'âge

1-La CRP en fonction de l'âge :

Dans notre étude, une valeur de CRP supérieure à 6 mg/ml, était fortement évocatrice d'une infection, cette dernière s'accompagne dans la grande majorité des cas, d'une prise en charge.

Tableau4 : Répartition de patients selon la CRP en fonction de l'âge

CRP	<3mg/ml	3a10mg/ml	10a20mg/ml	20a30mg/ml	≥30mg/ml
Moyenne	1.85	5.56	13.81	24.93	60.45
Ecartype moyenne±	±0.65	±1.92	±2.48	±1.81	±22.65

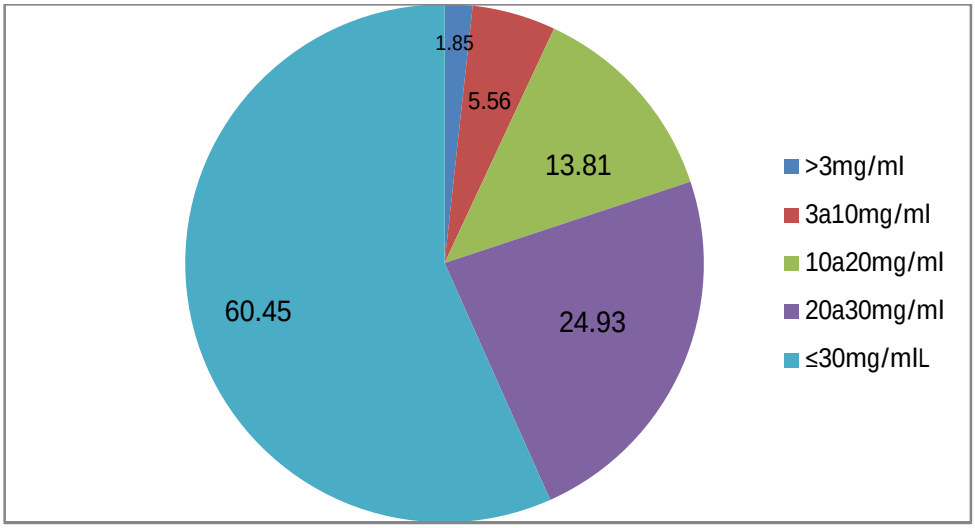


Figure9 : répartition graphique de patients selon la CRP en fonction d'âge

Dans notre figure précédente ; environ 54% de patients présentaient des taux élevés de la CRPus, ceci traduit une valeur sur deux de la CRPus serait positive chez les patients étudiés. Ce résultat explique en partie un rôle majeur de cette protéine pro-inflammatoire dans la pathogénie de la BPCO.

Voire a l'étude de **Ben Saad .2017,** la CRP joue un rôle important dans la médiation des complications extra-pulmonaires de la BPCO . A partir de notre étude on voit que les fourchettes des valeurs normales de CRP peuvent varier en fonction de l'âge. Donc ; il ce varie entre 1.85 et 60.45, On remarque que la valeur la plus élevé a été obtenu lorsque la protéine C –réactive est de ≥30mg/ml para port a la moyenne bas de l'âge a été obtenu lorsque la CRP est de <3mg/ml ; et d'après les études épidémiologiques prospectives chez les hommes d'âge montrent que la CRP est un facteur prédictif de risque d'événements cardiovasculaires. Nos résultats sont en

accord ceux de l'étude de **N.Terrier et al .(2003).**qui ont trouvé que malgré les modifications intra-individuelles des taux de CRP liées aux épisodes inflammatoires aigus ,il est actuellement reconnu qu'une augmentation modérée et chronique de CRP représente un facteur de risque de maladies cardiovasculaire dans une population générale.

2-volume expiratoire fonctionnel en fonction de CRP :

Dans notre étude, les résultats obtenus ont révélé une association entre les variations du FEV le taux sérique de la CRPus

Tableau2 : répartition de FEV en fonction de profil inflammatoire

CRP	<3mg/ml	3-10mg/ml	10-20mg/ml	20-30mg/ml	≥30mg/ml
Moyenne	56.22	58.00	52.96	52.96	52.29
Ecartype	±13,13	±9,89	±13,09	±13,09	±17,54

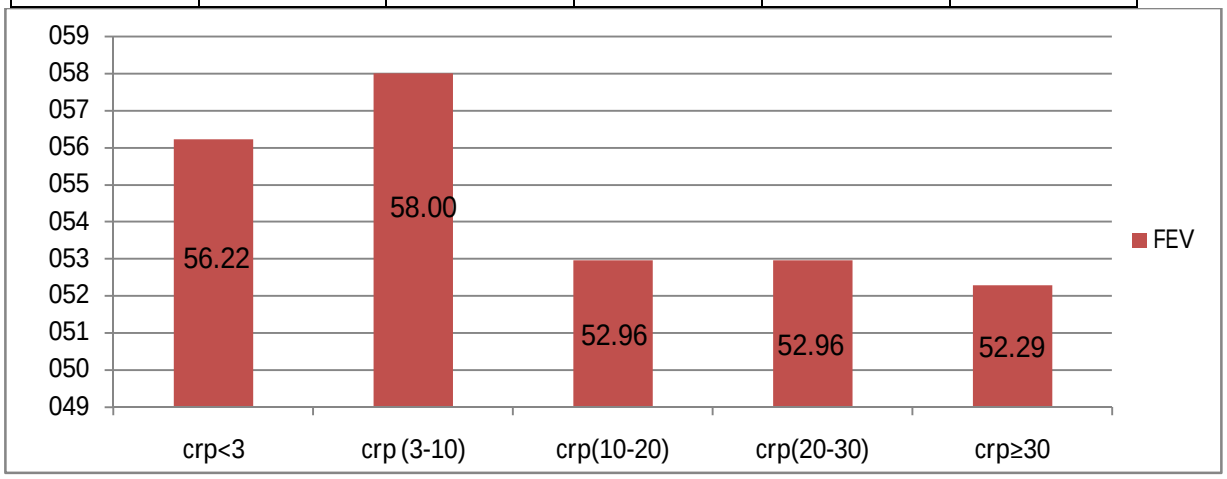


Figure10: graphe représente le FEV en fonction de profil inflammatoire

D'après les études d'ARONSON **et COLL 2006**, l'élévation de la CRP, considérée comme un marqueur des phénomènes inflammatoires systémiques, a été fréquemment retrouvée chez les patients atteints de BPCO. Les valeurs du FEV enregistré pour ces patients varient entre 52.29 à 58. Notons que les meilleurs FEV ont été corrélé aux valeurs minimes généralement de valeurs inferieurs à 6 mg/dl. Chez les patients ayant des valeurs sériques élevés de la CRPus (au dela de 30 mg/dl) nous avons enregistré les FEV les plus faibles. En se basant sur l'effet que la CRPus est une protéine bio

marqueur de l'inflammation, ces observations stipulent que probablement l'inflammation aggraver l'obstruction bronchique chez les patients en suggérant que les infections respiratoires pourraient être liés à ce phénomène obstructif.

Selon **Povot et al**, une augmentation du taux de crp de plus de 25% par rapport au jour précédent est tréss en faveur d'une inflammation **(povot et al,2006.Hajek et all,2001).**D'après **klenner,S (2007**) ,la CRP est un marqueur très sensible ,une augmentation du taux sérique de CRP est en général observable lors d'une infection . et pour une inflammation aigue constitue la principal cause d'un taux de CRP élevé.

3-L'analyse des variations de la CRPus en fonction du statut clinique

L'exploration des variations de la CRPus chez les patients atteints de la BPCO a démontré que la cette protéine est un excellent bio marqueur d'exacerbation.

Selon **Ben Saad ,2017.**l'élévation de la CRP au cours des exacerbations sévères de BPCO doit être considérée comme un facteur prédictif péjoratif dans les cours évolutif de la maladie. Donc, Chez les patients en état stable la CRPus était de6.59et5.30± tandis qu'en exacerbation elle était de 29.20et 19.22±. Ceci confirme en partie que la raison majeur des exacerbations est une inflammation respiratoire, le plus souvent d'origine infectieuse confirmée par les crachats purulents. D'après A.Ben Mansour que les patients présentant une dilatation des bronches ont une réaction inflammatoire locale et systémique lors des exacerbations. (**A.Ben Mansour .2007).**

Ainsi que d'après les études de **VERNOY** et **COLL**(2000),et de méta analyses ont montré que les patients atteints de BPCO a l'état stable présentaient des niveaux élevés de leucocytes circulants , CRP, IL6 ….

Tableau 2 : L'analyse des variations de la CRPus en fonction du statut clinique

CRP	**<3MG/ML**		**3-10MG/ML**		**10-20MG/ML**		**20-30MG/ML**		**≥30MG/ML**	
Clinique	Stable	exacerbation	Stable	exacerbation	Stable	exacerbation	Stable	exacerbation	Stable	exacerbation
Pourcentage %	100	0	100	0	57.14	42.85	50	50	0	100

4-L'étude du profil clinique des patients selon la classification GOLD :

Dans notre série d'étude parmi de 50 patients atteints la BPCO nous avons compté 14 patients, soit de prévalence environ (28%) classés en GOLD A, 17patients (34%) en classe GOLD B et 10 cas (20%) en GOLD C. Cependant, 9cas a été observé groupe D (prévalence de (18%). Selon **oujidi bahija .2018, les** groupes A et B, étaient caractérisés par une sévérité plus élevé de la dyspnée que les groupes C et D, présentaient 5 a 8 fois plus de mortalité par maladie cardiovasculaire et cancer que les groupes C ET D.

Tableau 7 : répartition des patients atteints BPCO ayant une CRPus <3 à ≤30 mg/ml selon la classification GOLD 2011.

CRP	<3a 30mg/ml			
GOLD	A	B	C	D
EFFECTIFS	14	17	10	9
POURCENTAGE %	28%	34%	20%	18%

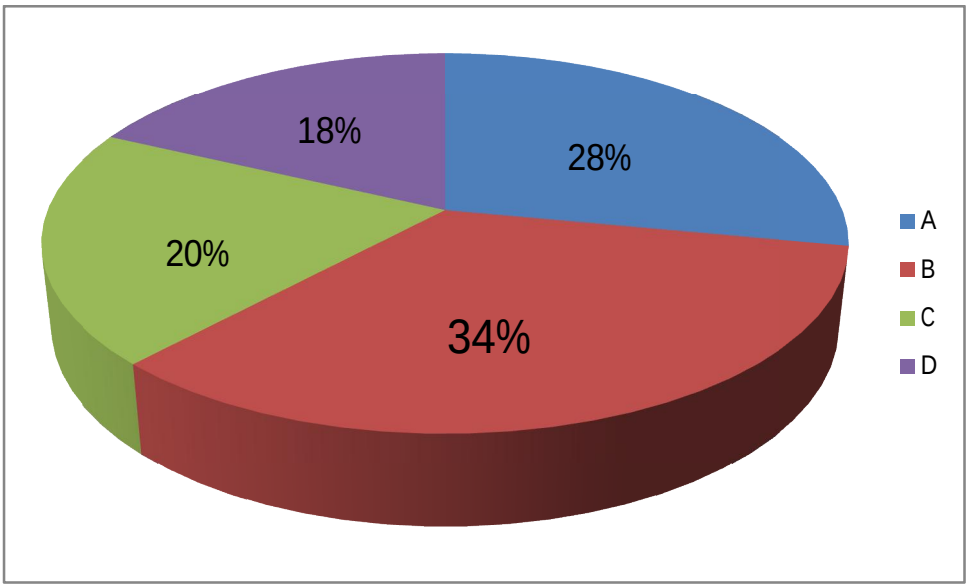


Figure 11 : **répartition des patients atteints BPCO selon la classification GOLD 2011.**

4-1-L'évolution de la CRPus en fonction du GOLD :

L'analyse des variations de la production sérique de la CRPus en fonction des quatre classes de la classification GOLD est résumée par les graphes et les tableaux suivant :

A-Patients séronégatifs

Tout d'abord, chez les patients ayant une CRPus négative, la répartition des patients en fonction du GOLD a démontré une prédominance de la classe A, qui regroupe les malades avec une BPCO assez modérée, et une absence totale des patients présentant une BPCO sévère classé en GOLD D.

D'apré **Dr.Oujidi Bahija 2018**.Les recommandations GOLD 2011 ont été appliquées chez les malades, dont la majorité environ 41.17% des malades appartenaient au groupe sévères A et B, avec absence des malades avec BPCO sévère au groupe D.

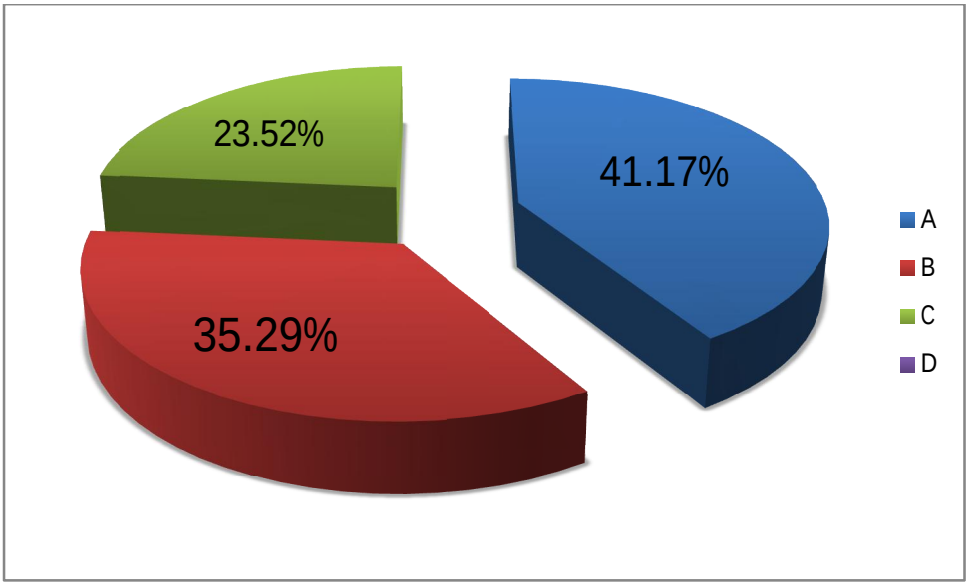


Figure 12 : répartition des malades selon GOLD 2011 chez les patients séronégatifs

B-Les patients ayant une CRPus entre 3 à 10 mg/dl :

Pour des taux sérique de CRPus compris entre 3 à 10 mg/l on a recensé seulement 9 patients soit de 18% de notre série étudié. Ces patients sont répartit comme suit : La majorité des malades étaient classés en GOLD B avec 7 cas soit de prévalence environ 77% contre seulement 2 cas en GOLD C soit de22%. Cependant aucun cas n'a été mentionné GOLD A ou D.

Tableau 8 : répartition des patients atteint BPCO ayant une CRPus 3 à 10 mg/dl selon la classification GOLD 2011.

CRP	3-10mg/ml			
GOLD	A	B	C	D
Pourcentage%	0%	77.77%	22.22%	0%

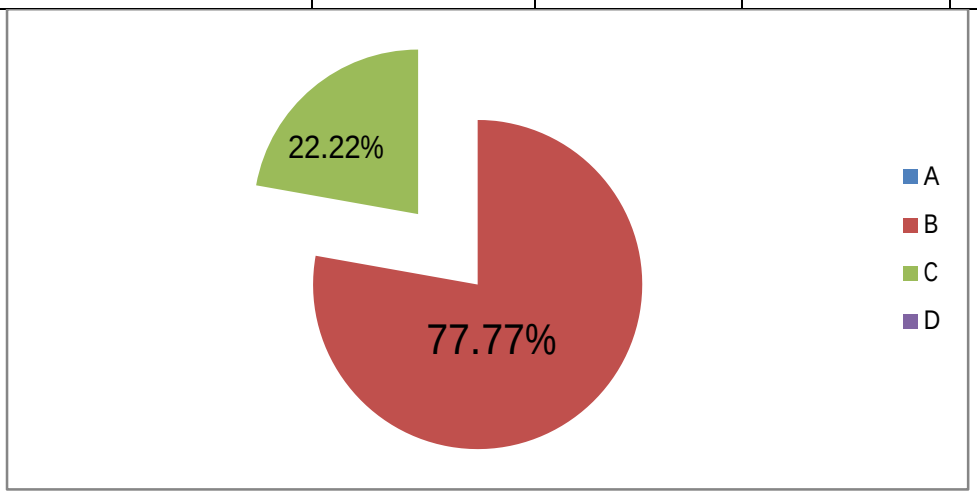


Figure 13 : répartition des patients selon GOLD 2011 chez les patients atteints BPCP ayant une CRPus 3 à10mg/l

C-Les patients ayant une CRPus entre 10 à 20 mg/dl :

Tableau 9 : répartition des patients atteint BPCO ayant une CRPus 3 à 10 mg/dl selon la classification GOLD 2011.

CRP	10-20mg/ml			
GOLD	A	B	C	D
Pourcentage%	28.57	21.42	7.14	42.85

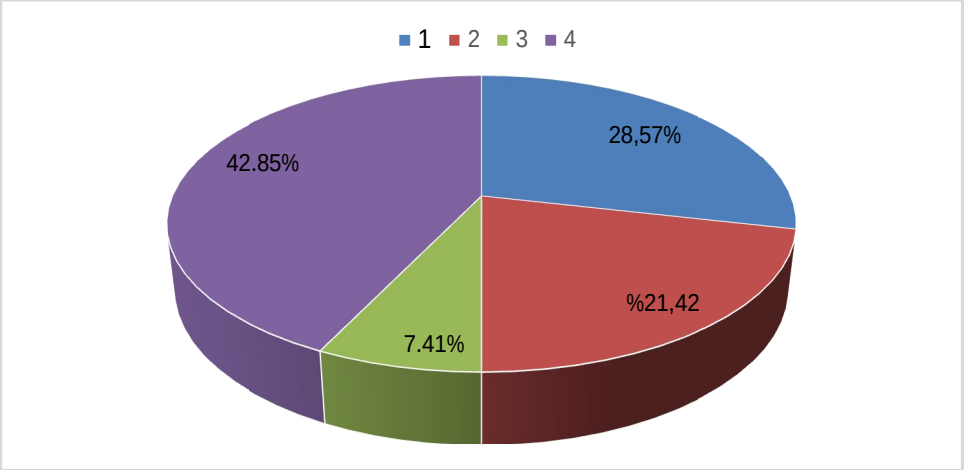


Figure 14: répartition des patients atteignent BPCO ayant une CRPus 10-20 mg/l selon la classification GOLD.

Concernant les taux de CRPus situés entre 10 à 20mg/l, le nombre des patients inclus en fonction de GOLD est de 14 cas, dont la majorité classe D avec 6 cas soit environ 42 %, qui regroupe les malades avec une BPCO très sévère. Par contre on a remarqué que les malades présentant une BPCO légère à modéré (groupe A et B) sont presque le même nombre, et qu'une seule malade a une BPCO sévère.

Les résultats des études de **GenKOLS** étaient comme suit : 20%des patients ont été classés dans le groupe A et B (léger) GOLD 2011 ,7.14%dans le groupe C et 42.85%dans le groupe D (très sévère).**Oujidi Bahija.2018.**

D-Les patients ayant une CRPus entre 20 à 30 mg/dl :

Tableau 10 : répartition des patients atteint BPCO ayant une CRPus 20-30 mg/dl selon la classification GOLD 2011.

CRP	20-30 mg/ml			
GOLD	A	B	C	D
Pourcentage%	33.33%	0%	50%	16.66%

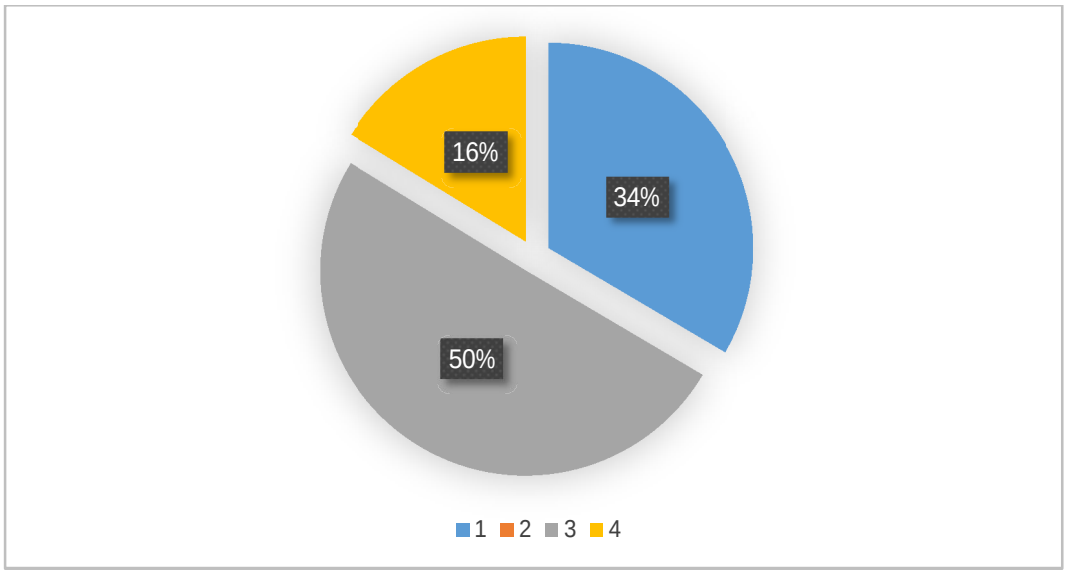


Figure15 : La répartition des patients selon GOLD 2011 en fonction de CRPus 20-30 mg/l

Les malades BPCO avec un taux de CRPus entre 20-30 mg/ml étaient classés plus fréquemment en grade C avec une BPCO sévère et en grade A avec une BPCO légère (C : 3 cas soit 50% représentant la moitié des malades, A : environ 33%), une légère fréquence dans le grade D (1 patient soit de 16% avec une BPCO très sévère). Par contre aucun patient n'a été trouvé dans le grade B, BPCO modéré.

Néanmoins, il existe une variabilité dans les fréquences des différents stades de la classification GOLD2011, tell que : grade A (sévère), Grade B (BPCO modéré), grade C(sévère) ,grade D (très sévère) .**Oujidi Bahija.2018.**

E-Les patients ayant une CRPus ≥30 mg mg/dl :

Tableau11: répartition des patients atteint BPCO ayant une CRPus ≥30 mg/dl selon la classification GOLD 2011.

CRP	≥30mg			
GOLD	A	B	C	D
Pourcentage%	25	25	0	50

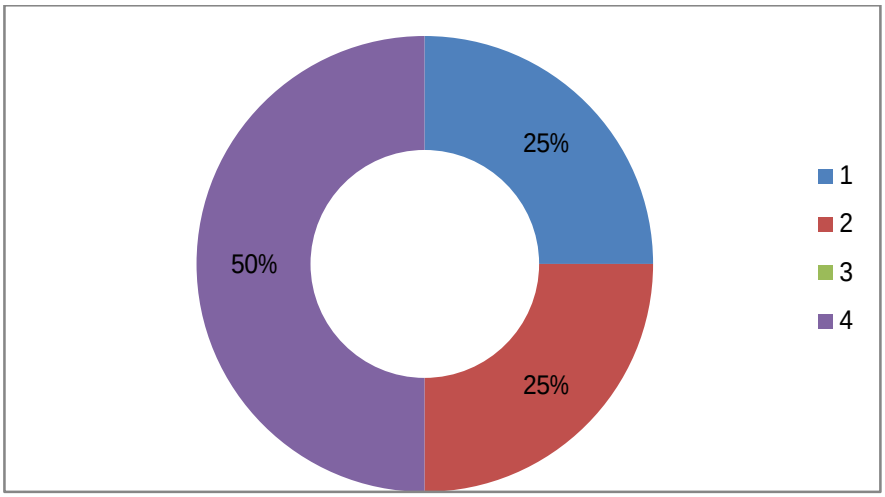


Figure16 : La répartition des patients selon GOLD 2011 ayant un CRPus ≥30 mg/l

50% des malades BPCO avec un taux de CRPus > 30mg/l étaient révélés dans le stade D avec un état clinique très sévère, les mêmes résultats ont été constatés pour les malades de groupe A et B avec une BPCO légère à modéré, cependant dans le groupe C le résultat était négatif aucun cas n'a été mentionné.

Et d'après **Kaplon-Merier,**les groupes **B** et **D** étaient caractérisés par une sévérité plus élevé de la dyspnée que les groupes A et C ,présentaient cinq a huit fois plus de mortalité par maladie cardiovasculaire et cancer que les groupes A et C .

Les auteurs ont conclu que la classification du GOLD 2011 était bien adapté pour identifier les sujets individus a risque d'exacerbation.

Conclusion :

Cette étude présente un intérêt clinique et pronostic du dossage de la CRP au cour de la BPCO**.**Etant donné que la BPCO se développe souvent chez les fumeurs de longue date et a l'âge moyen, les patients ont fréquemment d'autres pathologies en rapport avec le tabagisme et le vieillissement, expliquant en partie la grande fréquence des comorbidités cardiovasculaires.

Dans notre population d'étude de malades BPCO ,51 sujets sont inclus, avec une classe d'âge prédominante de 60 a 70 ans.

Les comorbidités cardiovasculaires étaient présentes chez 55% des malades.

Effectivement la moitie de notre population atteinte de BPCO, suivie dans l'unité de consultation présentait des comorbidités cardiovasculaires, l'intoxication tabagique est très importante chez ces malades, connue déjà comme facteur de risque commun.

Les facteurs prédictifs de survenue de la première exacerbation retenus sont : les cardiopathies et le grade D du GOLD 2011.

Ces résultats soulignent la nécessité de se consacrer en tant que professionnel de la santé aux importances comorbidités cardiovasculaires de ces patients obstructifs chroniques.

Pour tout pneumologue, il est important de mesurer le phénomène clinique que représentent les ecacebations.De ce fait, il est important de connaitre les facteurs prédictifs de survenue des exacerbations. En parallèle, il est impératif d'intégrer le suivi des BPCO dans un cadre pluridisciplinaire pour le diagnostic et la prise en charge des comorbidités cardiovasculaires qui restent la plus fréquente pour cette pathologie progressive.

Les pneumologues doivent considérer la BPCO comme une maladie globale, systémique, où en traite non seulement l'obstruction mais toutes les comorbidités notamment cardiovasculaires dont l'impact dans le pronostic des malades est tout aussi important.

A l'issu de ce travail, portant sur la maladies de BPCO et l'intérêt de la CRP ,le dossage de celle-ci a permet de suivre l'efficacité du traitement et également montre que le taux de CRP a l'admission sont de bons marqueurs précoces de l'inflammation et qu'elle constituent des données supplémentaires intéressantes ,discriminantes ,dans la prise en charge des patients

La CRP, doit occuper une place importante dans la démarche clinique et biologique puisqu'elle permet d'apprécier la réaction de défense de l'organisme, d'adapter un traitement au patient et d'émettre un pronostic.

References bibliographies:

Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimaes of COPD prevalence : Systematic review and meta-analysis. J GlobHealth2015;5: e020415.

AnthonisenNR,**Connett JE, Enright PL, Manfreda J**-Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study.*Am J RespirCrit Care Med* 2002; 166:333-9.

Barnes JP, shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease : molecular and cellular mechanisms. EurRespirJ.2003 ;22 : 672-688.
Barnes JP. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol Rev. 2004a;56:515-548.
Barnes JP. Distribution of receptor targets in the Lung. Proc Am Thorac Soc.2004;1:345-351.
Barnes JP, Adcok IM and Ito K. Histone acetylation and deacetylation; importance in inflammatory Lung diseases. EurRespirJ.2005; 25:552-563.
Beaumont M, Reychier G, Peran L, et al. Effets d'un programme de réhabilitation respiratoire selon la sévérité de la BPCO. Revue des Maladies Respiratoires011 ;28 :297-305.

Beaumont, M. 2017. Effet de l'entraîntiement des muscles inspiratoires sur la dyspnée chez des patients atteints de BPCO, en réhabilitation respiratoire. Thèse de Doctorat, Université de Bretagne occidentale – Brest. 227 pp.

BenmammarRiad.Interet du dosage de la CRP dans le dépistage des infections nosocomiales a l'unité de néonatologie de l'EHS mére –enfants de Tlemcen du 14 mai au 22 juin 2012. P 56 .

Belanger M-C, (2007). Les marqueurs d'inflammation et de dysfonction endotheliale**.**
Bouric G, Beaumont M. L'éducation thérapeutique du patient atteint de BPCO en réhabilitation respiratoire. Kinésithérapie, La Revue 2012 ; 121.p13-19.

Brurasco V. Reducing cholinergic constriction : the major reversible mechanism in COPD. Eur respire Rev.2006; **15**: 32-36.

Burgel P-R. Rôle des comorbidités dans l'évolutionde la BPCO. Revue des maladies respiratoires 2008, vol 25. S10.p11-15.

Calop J, et al. Pharmacie clinique et thérapeutique. 4éme édition. Elsevier Masson 2012. Partie VI Pathologie respiratoire, p467 -548.

Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combinedsalmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. Lancet 2003; 361:449-56.

CarrascoGarrido P, de Miguel Diez J, Rejas Gutierrez J, et al. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the health-related quality oflife of patients. Results of the the EPIDEPOC study. Health Qual life Outcomes 2006;4-31.

Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes DO, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body –mass index, airflow obstruction,dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease.NEngl J Med 2004;350:1005-12.

Chabot F,GomezE,Guillaumot A, ChaouatA.De la BPCO à l'insuffisance respiratoire chronique . La revue du praticien 2011, vol 61 : 781-788.

Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonarydisease N EngI J Med 2009 ; 360 : 2445-2454.

Churg A, Wang RD, Tai H, Wang X,Xie C, and Wright JL. Tumor necrosis factor-α drives 70% of cigarette smoke –induced emphysema in the mouse. AM J RespirCrit Care Med. 2004;170:492-498.

Gayan- Ramirez G, Janssens W, **Decramer M.**Physiopathologiee de la bronchopneumopatiechronique obstructive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 2012, 6-030-A-12.

Chinet T, Dumoulin J, Honore I, et al. Place des corticoïdes inhales dans la BPCO. Revue des Maladies respiratoires 2016 vol 33 :877-891.

Corhay J-L, Frush N, Louis R. Interrelationsgénétiqueenvironnement : la broncho-pneumopathie obstructive. Revue Medicale de Liege 2012, 67(5-6) :292-297.

Couillard A. Nouveaute dans la prise en charge therapeutique de la BPCO, d'apres la communication de N.Roche. Revue des maladies respiratoires Actualite 2010 ;2 :637-641.

Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, et al. Efficacity of a new once- daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice- daily formoterol in COPD. Thorax 2010;65:473-9.

Dakin J, Kourteli E, Winter R. Maîtriser les épreuves fonctionnelles respiratoires de la théorie à la clinique. Ed Elsevier Masson 2007.

Donaldson G.C, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD Chest 2005 ; 128 : 1995-2004.

Duclos T; Function of C- reactive protein. Ann Med, 32:274-278.

E. Marchand, G. Maury Evaluation of the COPD Assessment Test in patients with stable COPD Revue des Maladies Respiratoires Volume 29, numero 3 pages 391-397 (mars 2012).

Fuhrman C, Delmas MC.Épidémiologie descriptive de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. Revue des Maladies Respiratoires, 2009 ; 27(2) : 160-168.

Fletcher C, Peto R. The naturel history of chronicairflow obstruction. British Med J 1977;1: 1645-8.

Fuhrman C, Delmas MC. pour le groupe épidémiologie et recherché Clinique de SPLF.Epidemiologie et recherche clinique de la SPLF. Epidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. Rev Mal Respir2010 ;27(2) :160-8.

Fletcher MJ, Upton J, Taylor-Fishwick J, et al. COPDuncovered: an international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD]on a working age population. BMC Public Health 2011;11:612

Global initiative for chronic obstructive lung disease : global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2011.

Guerin J-C, Roche N, Vicaut E, Pipero D, Granet G, Jannin M, et al. Sujets à risque de BPCO en médecine générale : comment favoriser la réalisation de spirometries et la détection précoce de l'obstruction bronchique ? Rev Mal Respir. Sept 2012 ;29(7) :889-97.

G.Gayan-Ramirez, W. Janssens, M.Decramer. Physiopathologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive. EMC-Pneumologie2012 :1-12[Article 6-030-A-12].

Gold Initiative For Chronicobstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.www.goldcopd.com2005. Data Last accessed: September 25,2006.

Hajek V, Pasquit F et al. Profil etiologique et pronostique des valeurs extremes de proteine C- reactive :etudesretrospective de 168 valeurs chez 113 patients . la revue de medecine interne, 2011 ;32 : 663-668.

Hashimoto S, Kobayashi A, Kooguchi K, Kitamura Y, Onodera H, and Nakajima H. Upregulation of two death pathways of perforin/ granzyme and Fasl/ Fas in septic acute respiratory distress syndrome. Am J RespirCrit Care Med.2000;161:237-243.

Hellermann RD, Nagy SB, Kong X, Lockey RF, and Mohapatra SS. Mechanism of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells. Respir Res; 2002;3:22-28.

Huang Q, Liu D, Majewski P, Schulte LC, Korn JM, Young RA, Lander ES, and Hacochen N. The plasticity of dendritic cell responses to pathogens and their components. Science. 2001;294:870-875.

Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the USA population : a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol2002:156(8):738-746.

Huchon G. Bronchopneumopathie chronique obstructive :une maladie sous – diagnostiquée et à la mortalitéélevée. PresseMédicale .Mars 2008 ;37(3,Part 1) :374-5.

Hogg Jc :pathophysioloie of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2004; 364: 709-21.

Hammad H, Lamberchet BN. Dendretic cells and epithelial cells ; linking innate and adaptative immunity in asthma Nat Rev Immunol 2008 ; 8 :193-204

Jeffery PK. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. Thorax. 1998;**53**:129-136.

Keatings VM, Collins PD, Scott DM, and Barnes PJ. Differences in interleukine-8 and tumor necrosis factor-α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. Am J RespirCrit Care Med. 1996; 153: **530-534.**

Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease : the REDUCE randomized clinical trial.JAMA 2013; 309:2223-31.

Loddenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y. The burden of lung disease in Europe: why a European White Book on lung disease? EurRespir J 2003;22:869.

Libby, P. Ridker P.M (2004). Inflammation and atherosclerosis : role of C-Reactive protein in risk assessment. Is J Med, 116 Supp I 6A:9.

Lee LY and al. Hypersensitivity of bronchopulmonary C-fibers induced by airway mucosal inflammation: cellular mechanisms. PulmpharmacolTher. 2002;15:199-204.

Lucey EC and al. Severity of elastase-induced emphysema is decresed in tumor necrosis factor-α and interleukin-1β receptor-deficient mice. Lab Investig. 2002;82:79-85.

Mac Nee W . Pulmonary and systemic oxidant /antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease.Proc Am Thorax Soc.2005; **2**: 50-60.

MolfinoNA, and JefferyPK. Chronic obstructive pulmonary disease: Histopathology, inflammation and potential therapies. Pul Pharm Therap. 2006 ;72-105-112.

Nafstad P, Haheim L, Oftedal B, Gram F, Holme I, HjermannI, Leren P. Lung cancer and air pollution: a 27 year follow up of 16 209 Norwegian men. Thorax 2003; 58 (12):1071-1076.

O'Donnell DE, Parker CM: COPD exacerbations.3: Pathophysiology. Thorax. 2006, 61:354-361.10.1136/thx.2005.041830.

OujidiBahija . Impact de la pathologie cardiovasculaire dans la prise en charge des broncho pneumopathie chroniques obstructives au servise de pneumo-phtisiologie B du CHUY d'Oran .2018. 222 P.

Patout M, Cuvelier A. Les anticholinergiques dans la BPCO et l'asthme. Revue des Maladies respiratoire. Actualités 2015 ; Vol 7 N°2 :187-193.

PAARC Groupe coopératif. Pollution atmospherique et affections respiratoires chroniques ou à repetition, resultat et discussion. Bull EuropPhysiopathResp1988 ;18 :87-99.

Pison C, Cano N. les entretiens de Bichat 2012. Nutrition et rehabilitation respiratoire au cours de la BPCO. Disponible sur :http://www.lesentretiensde bichat.com/liste-publication-premium/nutrition/nutrition-et réhabilitation- respiratoire-au-cours-de la-bpco.Consulté en novembre 2012.

Pontier Marchandise S. Oxygénothérapies et ventilation non invasive chez les patients BPCO. Revue des Maladies respiratoire2017 ;34 :439-443.

Patel AR, Hurst JR (2011). Extrapulmonarycomorbiditiesvin chronic obstructive pulmonary disease : State of the art.Expert Rev Respir Med 5:647-662.

Pimpec-Barthes F, DasNevesPerelra JC, Gazes A et al.La chirurgie de réduction volumique et des bulles géantes dans l'emphysème pulmonaire. Revue de pneumologie clinique 2012 ; 68 :131-145.

Patout M, Zysman M, RaherisonSemjen C, PerezT, Cuvelier A, Roche N. Epidemiologie et depistage de la BPCO en France. Workshop de la societe de pneumologie de langue francaise(SPLF). Rev Mal Respir. Oct2014;31(8):693-9.

Pontier Marchndise S. Antibiotique chez patients 2017 ;34 :403-407.

Qui Y Zhu J, Bandi V, Atmar R, Hattotuwa K, Guntupalli K, and Jeffery P. Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor dene expression in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J RespirCrit Care Med. 2003;168:968-975.

Respiratoire Guide pratique. 2 éme édition. Paris : Editions Imothep ;2008 :123-8.

Raherison C. Epidémiologie de bronchopneumopathie obstructive. La revue de praticien 2011. Vol :769-773.

Roudergues, L. (2007). La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO): de la physiopathologie à la thérapeutique (Doctoral dissertation, Thèse pour le diplôme d'État de docteur en pharmacie, Clermont-Ferrand).

Roche P, Cuvelier P, Marquette P, Chabot P. Chronique obstructive (BPCO).cite [16 Fevr 2016] ;Disponible sur : http://www.urps-mk-hn.fr/medias/files/cep-ecn-2010-bpco.pdf.

Renard SI, Vestbo J.COPD: The dangerous underesti-mate of 15%. Lancet 2006: 367(9518):1216-1219.

Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, etal. Global starategy for the diagnostic, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease : GOLD executive summary. Am J RespirCrit Care Med 2007;176:532-55.

Roche N, Similowski T. Qualite de vie et BPCO.EdJhonLibbey Eurotext.2007.

Rennard S, Decramer M, Calverley PM, Pride NB, Soriano JB, VermierePA,et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects perspective of Confronting COPD international Survey.EurRespir J 2002;20(4):799-805.

Roche N, Perez T, Martinat Y, Huas D, SerrierP,Pribil C, et al. Difficultes de l'evaluation de la dyspnee et de la fonction respiratoire en medecinegenerale. PresseMedicale. Juill2009 ;38(7-8) :1041-8.

Risicato H, Piegay F, Peloni J, Dot J, Bylicki O. Dépistage de la BPCO en population militaire à l'aide du PIKO-6. Rev Mal Respir .Janv2016 ; 33 :A 36.

Sethi S. New developments in pathogenesis of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. CurrOpin Infect Dis. 2004;17: 698-702.

Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha 1- antitrypsin deficiency. Lancet 2005; 365:2225-36.

Scanlan PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC,Buist AS. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health.Am J RespirCrit Care Med 2000: 131(2 Pt 1):381-39.

Wakeling AE. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. CurrOpinPharmacol. 2002; 2:382-387.

Cosio MG, MajoJ .inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD; rol of T cells. Chest.2002 ; 121: 16 S-165S.

Tillie-leblondI. Quand penser à la BPCO et comment l'évaluer. La revue du praticien 2011, vol 61 :789-792.

Tina Borghini, Laurence Vernez, DagmerKesseler, 2013 . Fiche technique Proteine C-reactive (CRP) et vitesse de sidementation (VS).

Vestbo, Jörgen, et al. "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary." *American journal of respiratory and critical care médicine* 187.4 (2013): 347-365.

Vestbo J. COPD:definition and phenotypes. Clin Chest Med 2014;35(1):1-6.

Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA: Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J RespirCrit Care Med.2004, 169: 1298-1303. 10.1164/rccm.2003.10-1443OC.

Weis N, Almdal T. C-reactive protein--can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Eur J Intern Med* 2006; 17:88-91

Wedzicha JA, Seemungal TAR: COPD exacerbation: defining their cause and prevention. Lancet. 2007,370:786-796.10.1016/S0140-6736(7)61382-8.

Wedzicha JA, Seemungal TA.COPD exacerbation: defining their cause and prevention. Lancet 2007: 370(9589): 786-796.

Wood AM, de Pablo P, Buckley CD, Ahmed A, Stock-ley RA. Smoke exposure as a determinant of auto anti-body titre in alpha- antitrypsine deficiency and COPD. EurRespir J:37(1):32-38.

Zeng G, Sun B, Zhong N. Non – smoking-related chronic obstructive pulmonary disease : a neglected entity ?Respirology2012;17:908-12.

Zielinski J, Bednarek M, Gorecka D, Viegi G, VermeirePA, Fukuchi Yetal. Increasing COPD awareness. EurRespir J 2006;27:833-52.

Zidouni N. Symposium BPCO comment mener une enquête opérationnelle : les cas de BPCO. Jun 2005, Faculté de médecine, Annaba..

Stade 0	Dyspnée pour des efforts soutenus (montée 2 étages)
Stade 1	Dyspnée lors de la marche rapide ou en pente
Stade 2	Dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge
Stade 3	Dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur terrain plat
Stade 4	Dyspnée au moindre d'effort

Annexe N° 1 **:** les différents stades d'évaluation de la dyspnée selon le mMRC

Je ne tousse jamais	0	1	2	3	4	5	Je tousse tout le temps	
Je n'ai pas du tout de glaires (mucus) dans les poumons							J'ai les poumons entierement encombres de glaires (mucus)	
Je n'ais pas du tout la poitrine oppressée	1	2	3	4	5	6	J'ai la poitrine oppressée	
Quand je montre une cote ou une volée de marche je ne suis pas essoufflé (e)	1	2	3	4	5	6	Quand je montre une cote ou une volée de marche je suis très essoufflé (e)	
Je ne suis pas limite(e) dans mes activités chez moi	0	1	2	3	4	5	Je suis très limite(e) dans mes activités chez moi	
Je ne suis pas inquiet(e) quand je quitte la maison en dépit de mes problèmes pulmonaire	0	1	2	3	4	5	Je suis inquiet(e) quand je quitte la maison en raison de mes problèmes pulmonaire	
Je dors bien	0	1	2	3	4	5	Je dors mal à cause de mes problèmes pulmonaire	
Je suis plein(e) d'énergie	0	1	2	3	4	5	Je n'ai pas d'énergie du tout	
							Score total	

Annexe 2: Score CAT (COPD Assessment Test).

Médicaments	Effet	Effet secondaire	Molécules	Indication
Beta-agoniste à courte durée d'action (SABA)	Relâchement de la musculature des voies aériennes. Améliorent les symptômes, la capacité à l'effort et les débits expiratoires.	Tachycardie sinusale, tremblement, hypokaliémie, tachyphylaxie.	Salbutamol(ventolin R) 200 mg,3-4×/j Terbutaline (Bricanyl R) 500 mg,3-4×/j	En réserve, stade A
Beta-agoniste à longue durée d'action (LABA)	Idem, diminuent le nombre d'exacerbation	idem	Formiterol (Foradil R) 12mg 2×/j Salmétérol (Servent R) 50mg 2×/j Indicaterol (Onbrez R) 150-300mg 1×/j	Stade A, B, C, D
Anti-cholinergiques à longue durée d'action (SAMA)	Blocage de l'effet de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques	Sècheresse buccale, glaucome, symptômes prostatique, cardiaque	Ipratropium (Atrovent R) 250mg 3-4 ×/j	En réserve stade A
Anti- cholinergiques à longue durée d'action (LAMA)	Idem Améliorent les symptômes, la capacité à l'effort et les débits expiratoire. Diminuent le nombre d'exacerbations.	Idem	Tiopropium (Spiriva R) 18mg 1×/j	Stade A, B, C ,D
Traitementscombinés (ICS+ LABA)			-Fluticasone+ Salmétérol (Seretide R) 500/50mg 2×/j -Budenoside+ Formoterol (Symbicort R) 200/6 2×2 push/j	Stade C, D
Inhibiteurs de la phosphodiestérase 4	Réduction de l'inflammation par inhibition de la dégradation de l'AMP cyclique intra cellulaire.	Nausées, douleurs abdominales, sommeils, céphalées.	-Roflumilast 500 mg 1×/j	Stade C, D en 2 éme intention

ANEXE3: Molécules, effets, effets secondaires et doses des principaux médicaments disponible en suisse pour la BPCO.

SABA : Short acting Beta Agonists.LABA :long acting Beta Agonists.SAMA: Short Acting Muscarinic Agent.LAMA:Long Acting Muscarinic Agent .ICS;Inhaledcorticosteroids .

	Ambulatoire	Hospitalisation
		Oxygène ▪ au débit suffisant pour obtenir 88 % ≤ SpO_2≤ 92 % ▪ « lunettes » ou masques à mélangeurs ▪ surveillance SpO_2 et gaz du sang.
Bronchodilatateurs	aérosol-doseur pressurisé, chambre d'inhalation, poudre nébuliseur : ▪ β_2 mimétiques ▪ OU anticholinergiques	Nébulisation (+++) ▪ β_2 mimétiques systématiques (ex Terbutaline 5 mg 4 à 6 fois/j) ▪ ± anticholinergiques (ex Ipratropium 0,5 mg 3-4 fois/j)
Kinésithérapie	Désencombrement en cas de sécrétions bronchique abondantes	
Antibiothérapie	Amoxicilline +/– Ac clavulanique ▪ si il existe une dyspnée ou un VEMS <50% et que l'expectoration est purulente ou ▪ si la BPCO sous-jacente est très sévère (VEMS<30% de la théorique) ou ▪ s'il qu'il existe des signes cliniques de gravité	
Corticothérapie	Pas de bénéfice prouvé	Option en dose faible, et durée courte (0,5 mg/kg/j prednisolone, 7j)
Assistance ventilatoire mécanique		Ventilation non invasive si acidose respiratoire (pH < 7,35) Intubation endotrachéale si contre-indications à la VNI ou échec de la VNI
Héparinothérapie préventive (HBPM)	Non	Oui

Annexe 4: traitement des exacerbations de BPCO

âge	FEV	CRPus	IL6	clinique	GOLD	tabagisme
65	32,35	17,19	242,00	exa	D	actif
66	56,00	13,39	194,00	exa	B	NON
52	52,00	15,30	246,00	exa	C	OUI
75	37,00	61,20	456,00	exa	D	OUI
83	29,10	24,90	364,00	exa	C	actif
68	49,00	10,24	101,00	stable	D	actif
73	46,00	26,20	151,00	stable	C	actif
50	48,50	12,20	121,00	stable	D	actif
79	54,00	10,90	68,79	stable	B	OUI
36	72,00	2,84	13,00	stable	A	oui
68	80,00	21,50	20,00	stable	A	OUI
37	75,00	1,11	12,00	stable	A	oui
69	79,00	0,64	37,00	stable	A	OUI
65	68,00	3,84	82,00	stable	B	non
61	75,00	2,60	22,00	stable	A	NON
65	64,00	4,05	58,79	stable	B	oui
80	46,33	2,47	40,00	stable	A	non
54	32,00	2,61	88,79	stable	C	oui
68	74,00	10,10	129,31	exa	A	actif
76	53,37	1,27	87,00	stable	B	oui
81	24,17	26,97	221,00	stable	D	actif
65	56,79	2,26	77,76	stable	C	oui
86	42,00	4,81	72,00	stable	B	oui
69	76,00	22,93	138,45	exa	A	actif
81	76,24	16,19	157,41	exa	A	actif
75	33,43	1,59	222,00	stable	C	oui
80	32,50	33,30	237,41	exa	D	oui
64	45,00	17,50	22,24	stable	D	non
66	49,37	27,07	222,76	exa	C	oui
45	55,57	3,93	10,72	stable	C	non
65	65,43	105,00	126,90	exa	B	actif
72	53,68	1,72	98,79	stable	B	actif
42	77,41	4,63	14,83	stable	B	non
73	25,55	19,62	177,76	stable	D	oui
64	43,60	1,96	38,52	stable	B	actif
73	45,30	0,51	122,24	stable	C	oui
67	46,54	13,07	129,65	exa	B	actif
65	80,30	0,68	12,32	stable	A	oui
61	77,64	10,10	15,20	stable	A	actif

59	41,50	1,70	44,98	stable	B	actif
73	67,00	1,87	38,52	stable	A	oui
71	49,00	2,63	52,32	stable	B	oui
74	66,36	3,44	65,20	stable	B	oui
77	58,73	7,70	64,98	stable	B	oui
61	71,50	14,50	23,97	stable	A	actif
74	74,22	42,30	84,36	exa	A	actif
60	54,63	8,15	23,03	stable	B	oui
73	35,29	9,46	33,97	stable	C	oui
74	52,38	2,94	23,03	stable	B	non
74	33,05	13,08	149,84	stable	D	oui

Annexe6: les résultats

Test	Protéine c-réactive Gen 3
Casette de réactif	Etiquetée comme CRPL3
Nombre de test	250 tests
R1	Tampon TRIS, la sérumalbuminebovine
R2	Particules de latex recouvertes d'anti-CRP(souris) dans du tampon glycine- immunoglobuline(souris) ; conservateur.
Casette de diluant	Etiquetée comme NACL 9%
Diluant	NACL 9%

Tableau N°5 : Kit Roche de dosage de CRP par analyseur COBAS 6000.

Fiche de renseignement des malades BPCO
Master II : Immunologie et maladies infectieuse
Encadreur :M^{elle} DOUAOUI. S (Maitre assistante en Biotechnologie et santé)

Information personnelle

Nom…… Prénom…… Age……

Adresse…… Profession…… Num tel
…… …… ……
…… Retraité depuis…… ……

Motif de la Consultation
Routine……
Exacerbation…….

Exacerbateur fréquent
OUI ……
NON……

Num de dossier……
Date de la Consult……
Dernière hospitalisation……

Information clinique

Diagnostiqué depuis:……
Taille …… Pois…… BMI ……..
Spirométrie :

VEMS :…… % VEMS/CV : …….. % CVF : …… %

Stade de la maladie :

mMRC : …….. GODE : …….. BODE……..

Traitement

Bronchodilatateur OUI NON

Corticoïdes OUI NON

Antibiotique OUI NON

Tabagisme

Actif ……depuis l'âge de …… NBR de cigarettes par jour …….

Passive…… Sevrage OUI NON , Depuis……

Bilan biologique

CRP……,

Hb……..…..

Trigly……...…

LDL/HDL…….

Glycémie…….…..

Autres …….

Annexe 3 :