REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ER DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DE MÉDÉA

MÉMOIRE

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En : Science de la Nature et de la Vie

Spécialité : Immunologie et Maladies infectieuses

Intérêt clinique et pronostic du dosage de l'interleukine 6 chez des patients atteints de la broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Présenté par:

ALI MERZOUG HADJER **SAKHRI YAMINA**

Soutenu le : 10/9/2018. Devant le jury composé de :

Membre	Nom	Grade	Université
Promotrice	DOUAOUI S	MAA	Dr Yahia Farés MÉDÉA
Président	NABI I	MAA	Dr Yahia Farés MÉDÉA
Examinateur	ABBAS R	MCB	Dr Yahia Farés MÉDÉA

2017/2018

Remerciements

A Allah

Le Tout Puissant

Qui nous a guidés dans le bon chemin Louanges et remerciements
Pour Sa clémence et Sa miséricorde
Tout d'abord, nous tenons à remercier énormément notre Professeur ***Monsieur OUMOUNA Mustapha*** *pour tous ses efforts et ses précieux conseils durant toutes ces années d'études, vous avez été et vous serez toujours un exemple à suivre.*
A Notre Promotrice et Enseignante

Madame : DOUAOUI Sanaa

En acceptant d'encadrer notre projet, c'était un grand honneur, de nous avoir accueillies avec bienveillance et nous avoir aidé afin de mener notre travail à bon port. Nous sommes très reconnaissantes de votre profonde gratitude, collaboration et soutient apportés à notre projet.
A Mesdames et Messieurs, les Membres du Jury :

Nous vous remercions vivement pour votre présence et l'honneur que vous nous faites, tout en acceptant de juger ce projet, nous sommes très touchées par votre gentillesse et abnégation.
A tous nos Enseignants de la Faculté des Sciences de Médéa

.

Sans oublier, l'ensemble de servie pneumo-phtisiologie qui nous ont aidé a réalisé se travail surtout

PR : Y.Khelloui et DR : Graba

Veuillez accepter l'expression de notre dévouement, notre profond respect et notre reconnaissance et notre reconnaissance

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail aux êtres les plus chers de mon cœur a :

***A l'esprit de mon très cher père Tahar** : qui m'a beaucoup donné et qui a peu reçue, pour lui témoigner mon amour, et mon respect.*

***A ma très chère mère Aicha :** Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Pour son soutien, sa patience et son amour.*

***A ma seule et très chère sœur Fatima** : qui m'a suivi dans mes études, qui m'a soutenu et m'a guidé vers la réussite.*

A l'esprit de mon très chèr frère Houcine :
Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

À mes Frères: Ahmed, Ismail, Ishak, Hahemi.

Merci pour vos soutiens et vos encouragements. Tous mes vœux de bonheur, santé et de prospérité.

***A mon ange Houcine** et son frère Moussa et sa mère fouzia que je souhaite une vie plain de réussite et succès.*

A mon ancle Aioula Mohamed et sa fille soumia :
je t'exprime à travers ce travail mes sentiments d'amour et d'affection. Merci pour ton encouragement. Mes souhaits d'une vie pleine de joie, de bonheur et de bonne santé.

A mon binome Yamina Sakhri
qui a partagé avec moi ce travail, Tous mes vœux de bonheur, santé et de prospérité.

A tous mes amis : Akila , Fatima,Noura ;Zhor,Amira ,Soumia,Halima.
En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons Passés ensemble.

A tous mes proches et tous mes miens Je dédie ce modeste travail

ALI MERZOUG HADJER

Dédicaces

Je dédie cet humble travail avec sincérité, fierté et joie :

A mon cher père AHMED

Aucune dédicace ne serait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jours et nuits pour mon éducation et mon bien-être. Que dieu te protège.

A ma très chère maman KHEIRA

Ma perle précieuse qui ne cesse de prier pour moi et qui m'a été toujours source de volonté dans mon parcours d'études, chez qui j'ai toujours trouvé un cœur plein de tendresse. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon frère et mes sœurs

A mon fiancé et sa famille

Les mots ne suffisent pour exprimer l'attachement et l'affection que je porte pour vous.

A mon adorable binôme et toute sa famille.

A celle qui a partagé avec moi ce travail, je te souhaite une bonne continuation.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

A mes chères ami (e)s

SAKHRI YAMINA

SOMMAIRE

Sommmaire

Introdution…….……01 -02

Chapitre I : Etude bibliographique

I-La broncho-pneumopathie chronique obstructive …… 03

I-1- Définition ……..... 03

I-2-Epidémiologie ……..... 03

I-2-1-Prévalence ……03

I-2-2- Co morbidités ……..…….. 04

I-3- Etiologie …….……..... 04

I-3-1- Facteurs propre au malade ……..... 05

I-3-1-1- Facteurs génétiques ……..... 05

I-3-1-2- Infections …….……...05

I-3-2- Facteurs environnementaux ……..... 05

I-3-2-1- Tabagisme passif …….……..... 05

I-3-2-2- Asthme …….…….. 06

I-3-2-3- Expositions professionnelles ……..... 06

I-3-2-4- Pollution atmosphérique …… 06-07

I-4-Les symptômes …… 08

I-4-1- Taux et expectorations …….…… 08

I-4-2- La dyspnée …….……08

I-4-3- Les exacerbations …….…… 09

I-5- Diagnostic …… 10

I-5-1- Score GOLD …….…… 10

I-5-2- Score BODE ……..…… 11

I-5-3- Score CAT ……12

I-6- Traitement ……..…….. 13

II-Physiopathologie …….…… 14

II-1- Lésions bronchiques …….…….…….. 15

II-1-1- Réaction inflammatoire de la paroi bronchique ……..……. 15

II-1-1-1- Infltrat inflammatoire de la muqueuse bronchique ……15

II-1-1-2-Inflammation des glandes bronchiques……16
II-1-2-Remodelage de la paroi bronchique ……..……..... 17
II-1-2-1- Muqueuse bronchique ……..…….…… 17
II-1-2-2- Glandes bronchique ……..……. 17
II-1-2-3-Musculeuse bronchique ……..…….…… 17
II-2-Lésions du parenchyme pulmonaire …….…… 18-19
II-3- Lésions des artères pulmonaires ……..……..…… 20
III- Inflammation ……..……. 21
III-1- Inflammation des voies aériennes ……..……... 21
III-1-1-Altérations épithéliales ……..……... 21
III-1-2- Processus inflammatoire des voies aériennes …….…… 22
Les macrophages ……..……...……23
Les polynucléaires neutrophiles ……..……..…….23
III-2-- Exacerbations dans les syndromes obstructifs chroniques.. ……..……24
IV-Les cytokines comme médiateure pro-inflammatoire…...……25
IV -1-L'interleukin6 ……..……..26
IV-2-IL6 et BPCO.....….27
IV-3-BPCO et vieillesse……27
Chapitre II : Matériels et Méthodes
II-1-Matériels biologiques ……..……...……28
II-1-1- Echantillon Sanguin et plasmas ……..……...…28
II-1-2-Matériels non biologiques ……..……28
Les réactifs ……...…….28
Tampon de lavage……...…….28
Substrat ……..……..28
Les produits ……..……...……..29
II-2-Méthodes ……..……..30
II-2-1-La spiromètrie ……..……30
II-2-2- La centrifugation ……..……..……31
II-2-3-technique Elisa ……..……..32
II-2-4-Spectrophotomètrie……..……..…..……33
Procédure de dosage ……34-35

Chapitre III : Résultats et discussion

III-1-Hypothèse de travail ……36
III-2-Etude descriptive ……36
III-2- 1-En fonction d'âge ……36-37
III-2- 2-Le FEV en fonction d'âge ……38
III-2-3-Le statu clinique en fonction d'âge ……39-40
III-2- 4- la consommation du tabac en fonction de l'âge ……41-42
III -2-5- la classification GOLD en fonction de l'âge ……43-44
III-2-6-le taux IL6 en fonction de l'âge ……45
III-2-7-le taux IL6 en fonction de stade GOLD ……46
III-2-8-le taux IL6 en fonction de l'historique tabagique ……47
III-3-Discussion générale ……48-49
Conclusion ……50

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BD: bronchodilatateurs

B.O.D.E.: Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise.

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive.

CAT : COPD Assessment Test

CD: Cellules dendritiques.

CI: corticoïdes inhalés

CRP : C-réactive proteine.

CVF : Capacité vitale forcée

CVL : Capacité vitale lente.

DO: Densité optique.

EFR : Exlporations fonctionnelles respiratoires

ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbant Assay

GOLD : Initiative Globale pour les maladies chroniques obstructives du poumon.

IFNγ : Interféron gamma **Ig :**Immunoglobuline.

IL : Interleukine.

IMC : Indice de masse corporelle .

LT : Lymphocyte T.

LTB4 : leucotriéne B4

mM.R.C: Medical Research Council modifiée.

NF-κB: Nuclear Factor-κB.

NK: Natural killer.

OLD : Oxygénothérapie de Longue Durée

OMS : Organisation Mondiale Santé.

PNN : Polynuléaires Neutrophiles

TGF- β: Transforming growth factor β.

Th1: T helper 1.

TNF-α: Tumor necrosis factor α.

Treg : Lymphocyte T régulateur.

V.E.M.S. : Volume Expiratoire Maximal à la première Seconde.

LISTE DE FIGURE

Numéro	Titre	Page
1	Evaluation combinée de la BPCO	14
2	Réduction du diamètre des voies respiratoires	16
3	Schéma représentative de type d'emphysème	19
4	Schéma représentative de la bronchite chronique	20
5	Immun pathologie de la BPCO	23
6	les cytokines produites et leurs effets au cours de la BPCO	25
7	les rôles biologiques de l'interleukine 6.	26
8	préparation du standard humain IL6	28
9	courbe représentatif de variation de débit ventilatoire chez un sujet normal et un sujet attient de BPCO	30
10	étapes du récupération du plasma	31
11	réaction chimique du technique Elisa	32
12	courbe de variation de la concentration de l'IL6 selon la densité optique	33
13	Procédure du dosage	35
14	Secteur représentatif de la classification des malades en fonction des tranches d'âge	36
15	Histogramme représentatif de la classification des malades en fonction des tranches d'âge	37
16	Histogramme représentatif de la variation de FEV en fonction des tranches d'âge	38
17	Secteur représentatif de la classification des patients en fonction de leurs statu clinique	39

18	Histogramme représentatif de classification du statu clinique des patients en fonction des tranches d'âge	40
19	Secteur représentatif de la classification des patients en fonction de leur consommation du tabac	41
20	Histogramme représentatif la classification du cas tabagique des patients en fonction des tranches d'âge	42
21	Secteur représentatif de la classification des patients en fonction de leurs stades GOLD	43
22	Histogramme représentatif la classification du stade GOLD des patients en fonctions des tranches d'âge	44
23	Histogramme représentatif la moyenne du taux IL6 des patients en fonction de l'âge	45
24	Histogramme représentatif la moyenne du taux IL6 des patients en fonction de stade GOLD	46
25	Histogramme représentatif la moyenne du taux IL6 des patients en fonction de leur historique tabagique	47

LISTE DE TABLEAU

Numéro	Titre	Page
1	Classification des facteurs de risque de la BPCO	06
2	Correspondance des échelles de Sadoul ; MRC et MMRC	09
3	Classification GOLD	10
4	Score BODE	11
5	Les traitements selon des stades BPCO	13

Résumé :

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est un problème de santé publique majeur dont la prévalence est en croissance rapide. Elle est caractérisée par une diminution progressive des débits aériens non totalement réversible associée à une destruction des parois des alvéoles et une inflammation chronique. Aucun des traitements disponibles n'est à présent capable de ralentir la progression de cette maladie.

L'objectif de notre étude est basé sur l'évolution des maladies inflammatoires chroniques au cours du temps. Dans ce contexte nous nous suggérons que la sévérité de la BPCO est progressive sur le plan clinique ainsi que inflammatoire sachant que la plupart des patients BPCO sont traités. Dans un deuxième temps nous stipulons que les cytokines pro-inflammatoires pourraient constituer de bons marqueurs de suivi chez les patients atteints de BPCO. Dans cette optique ; L'objectif secondaire de notre travail est d'évaluer l'utilité du dosage de l'interleukine six (IL6) au cours de la BPCO dans le but d'analyser ses variations au niveau systémique en fonction du profil clinique.

Pour réaliser notre objectif nous avons fait une étude descriptive sur des échantillons sanguins de 50 patients atteints de BPCO. Ces prélèvements ont été effectués au niveau de service pneumo-phtisiologie de l'EPH de Rouïba ; après Le sérum a été récupéré après centrifugation au niveau du laboratoire de la faculté, puis conservé à -20°C pour le dosage ultérieur de l'IL6.

Nous avons aussi réalise une série d'analyses statistique de corrélation entre âge et d'autres paramètres clinico-biologiques (historique tabagique, FEV, GOLD, il6.. .).

Nous avons constaté que le taux systémique d'IL6 élevé est associe au stade sévère de la pathologie qu'aux exacerbations. Donc l'IL6 pourrait être un bon marqueur pro-inflammatoire au cours de la BPCO.

Mots clé : BPCO ;maladies inflammatoires; l'interleukine 6.

SAMMURY :

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a health problem major population whose prevalence is growing rapidly. It is characterized by a gradual decrease in airflows not completely reversible associated with destruction of the cell walls and chronic inflammation. None of the available treatments are now able to slow the progression of this disease.

The objective of our study is based on the evolution of chronic inflammatory diseases over time. In this context we suggest that the severity of COPD is progressive clinically as well as inflammatory knowing that most COPD patients are treated. In a second step we stipulate that pro-inflammatory cytokines could be good markers of follow-up in patients with COPD. In this context ; The secondary objective of our work is to evaluate the usefulness of the interleukin-6 (IL6) assay during COPD in order to analyze its variations at the systemic level according to the clinical profile.

To achieve our goal we did a descriptive study on blood samples from 50 patients with COPD. These samples were taken at the level of pneumo-phtisiology service of the EPH Rouïba; After the serum was recovered by centrifugation at the faculty laboratory and then stored at -20 ° C for subsequent IL6 assay.

We also carried out a series of statistical analyzes of correlation between age and other clinico-biological parameters (history of smoking, FEV, GOLD, il6 ...).

We found that the high systemic IL6 level is associated with the severe stage of the pathology as well as exacerbations. And also IL6 could be a good inflammatory marker during COPD.

Key words: COPD; inflammatory diseases; interleukin 6.

:ملخص

مرض الإنسداد الرئوي المزمن هو مشكلة صحية تهدد الصحة العامة و يتزايد انتشاره بسرعة، هو يتميز بانخفاض تدريجي في تدفق الهواء الغير قابل للإنعكاس بشكل كامل مع تدمير جدران الخلايا و الإلتهاب المزمن ، كما ان أيا من العلاجات المتاحة هي حاليا غير قادرة على ابطاء تطور المرض.

الهدف من دراستنا يرتكز حول تطور الأمراض الإلتهابية المزمنة مع مرور الوقت، في هذا السياق نقترح ان شدة مرض الإنسداد الرئوي المزمن تتطور سريريا و ايضا التهابيا مع العلم ان معظم مرضى الإنسداد الرئوي المزمن هم في حالةعلاج. و في الوقت نفسه نفترض ان السيتوكينات المحفزة للإلتهاب يمكن أن تكون علامات جيدة للمتابعة عند مرضى الإنسداد الرئوي المزمن ، و في هذا الإطار الهدف الثاني من عملنا هو تقييم مدى فائدة فحص الأنترلوكين 6 في حالة مرض الإنسداد الرئوي المزمن من خلال تحليل تغيراته في الوسط الداخلي وفقا للمظهر السريري .

لتحقيق هدفنا ، قمنا باجراء دراسة وصفية لعينات الدم المأخوذة من 50 مريضا يعانون من مرض الإنسداد الرئوي المزمن تم اخذها من قسم الأمراض الصدرية في المؤسسة اللإستشفائية العمومية رويبة بعدها تم استعادة المصل بعملية الطرد المركزي في مخبر الكلية و الإحتفاظ بها في درجة -20مئوية لتحليل انترلوكين 6 لاحقا.

كما أجرينا سلسلة من التحليلات الإحصائية حول العلاقة بين العمر و غيرها من المعايير البيولوجية و العيادية (تاريخ التدخين ،GOLD ،انترلوكين 6....).

حيث وجدنا ان مقدار الأنترلوكين 6 في الدم يرتبط بالمرحلة الأخطر من المرض و الأكثر تفاقما و بالتالي يمكن أن يكون الأنترلوكين 6 علامة التهابية جيدة لمرض الإنسداد الرئوي المزمن.

.**مفاتيح البحث:** مرض الإنسداد الرئوي المزمن، الأمراض الإلتهابية ، الأنترلوكين 6

Introduction:

Les poumons représentent une interface importante entre l'organisme et le monde extérieur ce qui les qualifié de première ligne de défense dont la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) représente l'une des pathologies la plus répondante chez les sujets âgés

La BPCO est une maladie respiratoire chronique complexe entrainant des lésions anatomiques et fonctionnelles des poumons altérant de la qualité de vie des patients. Elle se caractérise par une dyspnée d'effort puis de repos pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique. En effet ,elle est responsable chaque année d'environ 17000 décès soit trois fois plus que le nombre de décès causés par les accidents de la route. D'après l'OMS, d'ici 2020 elle sera la troisième cause de mortalité dans le monde après les maladies cardiovasculaires et les cancers.

Le premier danger de la BPCO est qu'elle souvent ignorée du grand public et des malades eux-mêmes car elle évalue de façon lente et insidieuse et pourtant le diagnostic précoce de la BPCO permettrait de réduire le handicap et d'améliorer la qualité de vie du patient.

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement capable de guérir de la BPCO mais depuis l'année 2001les premières recommandations de prévention ont était élaborées par l'OMS et le National Institutes of Heath Nord Américain, connus sous l'appellation :« the global initiative for chronic obstructive Lung disease (GOLD).

Sur le plan étiologique, le tabagisme est considéré comme le principal facteur de risque et de développement de la maladie car il joue un rôle crucial dans l'activation et l'attraction des cellules immunitaires. Ces dernières libèrent d'autres molécules telles que les cytokines pro-inflammatoires. Ces éléments contribuent au développement d'une inflammation pulmonaire se traduit par les différents signes caractéristique de la BPCO. Malgré les progrès scientifiques sur le plan immuno-pathologie les mécanismes physiopathologiques de la BPCO restent mal élucidés.

INTRODUCTION

La mise en évidence d'une augmentation des cytokines pro-inflammatoires chez les patients présentant une BPCO à l'exemple de l'expression accrue de l'IL6 chez ces malades, suggèrent un rôle important des cytokines dans la physiopathologie de la BPCO.

Dans cette optique, l'hypothèse principale de notre travail est d'explorer le taux de l'IL6 systémique comme marqueur de suivi et d'évaluation biologique de la sévérité chez les patients atteints de la BPCO.

INTRODUCTION

ETUDE

BIBLIOGRAPHIQUE

I-La broncho-pneumopathie chronique obstructive :

I-1- Définition :

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie pulmonaire engageant le pronostic vital qui interfère avec la respiration normale, **(OMS, 2016).**

La BPCO est définie comme une maladie évitable, caractérisée par une obstruction ventilatoire non complètement réversible, souvent progressive et associé à une réponse inflammatoire anormale des branches à des particules ou gaz nocif. (**K.Atsou ; 2012).**

La limitation des débits aériens ventilatoires résulte de deux mécanismes distincts, mais souvent associés : l'obstruction des voies aériennes (bronchite chronique obstructive) et la destruction du parenchyme pulmonaire (emphysème) **(J .Barnes, 2000).**

Son diagnostic repose sur la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoire (EFR) qui mettent en évidence une obstruction bronchique non ou incomplètement réversible aux bronchodilatateurs. **(A.larroque; 2012)**.

I-2-Epidémiologie :

I-2-1- Prévalence ; Morbidité et Mortalité :

La prévalence de la BPCO augmente avec l'âge et apparait dans la grande majorité des cas après 40 ans .Le risque pour un fumeur de développer une BPCO est classiquement estimé à 15-25% ; mais pourrait être supérieur **(SL.Rennard ; 2004)** .L'organisation Mondiale de la santé (OMS) prévoit qu'en 2020 ; la BPCO sera la 3eme cause mondiale de mortalité et la 5éme cause mondiale de morbidité**(TT. Hanset**;**2004)** .L 'OMS a estimé la prévalence de la BPCO dans le monde à 9.33 pour 1000 chez les hommes et à 7.33 pour 1000 chez les femmes. Cette prévalence était plus élevée dans les pays industrialisés .

En France ;la prévalence des BPCO est estimée à 15.5% chez les hommes et 14 ;8% chez les femmes (**Molinie** ;**2003**).

En Amérique ;plus de 26 millions américains souffrent de cette pathologie en 2003 et représente la 4 éme cause de mortalité **(D.Mapel** ;**2004**).

Dans les pays à revenu intermédiaire ; tels que l'Algérie ;la prévalence des BPCO est vraisemblablement sous-estimée ; car ces affections ne sont généralement diagnostiquées qu'une fois devenues apparentes sur le plan clinique et déjà passablement avancées .Une étude statistique en Algérie a estimé qu'en 2010 la prévalence de la BPCO serait de 250000/36000000 habitants **(N . Zidouni** ;**2005).**

I-2-2-Co morbidités :

La BPCO est une maladie chronique dont la prise en charge doit être globale. Aux pays –bas ; une étude sur les comorbidités dans l'asthme et la BPCO a été réalisée chez 25 médecins généralistes. Les comorbidités les plus fréquentes étaient des troubles musculo-squelettique (27.3% des patients) ; l'hypertension (17.4%) et les maladies cardiaques (19.3). à l'instar de l'asthme, au cours de la BPCO peu de comorbidités étaient associées à une diminution de la qualité de vie. **(H.Wijnhoven ; 2003).**

En Algérie, la BPCO reste encore une maladie sous diagnostiquée, sous-évaluée et sous-traité,

D'après la journée mondiale de la BPCO 300.000 patients vivent avec cette affection chronique dont la prévalence en Algérie s'élève à 3.7% dans la population âgée de 40 ans **(A.Bouakba ; 2012).**. D'autre part, celle de la wilaya d'Alger seul est estimée à 4.9%. (**R.khelafi; 2011)**

I-3- Etiologie :

Tableau N^0 1 : Classification des facteurs de risque de la BPCO. (K.Atsou ; 2012).

Facteurs propre au malade	Facteurs environnementaux
Facteurs genetique	Tabagisme
Infection	Pollution atmosphérique
Symptomes	Nutrition
Sexe	Expositions professionnelle
	Catégorie socio-professionnelle
	Astheme et tuberculose
	Association de facteurs de risque

Le risque de développer une BPCO est lié à une interaction entre des facteurs environnementaux et la susceptibilité génétique de la personne,

contribuant probablement à l'hétérogénéité dans la sensibilité aux facteurs de risque Tableau 1**(DM.Mnninoa et al ;2007)**

I-3-1-Facteurs propre au malade :

I-3-1-1-Facteurs génétiques :

Divers facteurs génétiques susceptibles d'augmenter le risque pour une personne de développer la BPCO ont été décrits **(EK. Silvermen ; 2006).** Le facteur de risque génétique de la BPCO le mieux documenté est une déficience héréditaire en α1-antitrypsine **(C.Mitmen et al;1971)**Cette déficience se traduit chez les malades BPCO (fumeurs ou non), par un développement prématuré et accéléré de l'emphysème et le déclin pan lobulaire de la fonction pulmonaire. Le tabagisme est un facteur d'activation de ce risque (**(EK. Silvermen et al ; 1992)** Toutefois, la déficience héréditaire en α1-antitrypsine n'explique qu'une petite proportion des cas de BPCO. Elle est responsable de 1 à 3% environ, des BPCO aux Etats-Unis **(C.Strang et al ; 2006).**

I-3-1-2-Infections :

Enfin, les infections ont un rôle important dans le développement , et la progression de la BPCO, en provoquant en particulier des exacerbations .Les infections, que ce soit virales ou bactériennes, contribue à l'apparition de la BPCO et une fois la maladie installée, elles ont une incidence sur l'état de santé du patient. Les épisodes infectieux dans la petite enfance pourraient être associés à la BPCO à l'âge adulte **(K. Astou; 2012).**

I-3-2-Facteurs environnementaux :

I-3-2-1-Tabagisme passif :

Une relation est documentée entre l'exposition au tabagisme passif, particulièrement durant l'enfance, et la fonction pulmonaire à l'âge adulte. L'association avec la BPCO est moins claire. Deux études chinoises ont montré un risque augmenté de BPCO pour les non-fumeurs exposés au tabagisme passif**. (P. Yin et al ; 2007)** .

Toutefois, cette association n'est pas systématiquement retrouvée dans les pays occidentaux, même si, dans nos pays, le tabagisme passif augmente le risque de

BPCO pour les fumeurs qui rapportent une exposition supplémentaire au tabagisme passif. **(PO.Bridevaux et al ; 2010).**

I-3-2-2-Asthme :

Se caractérise par des symptômes respiratoires chroniques et des fonctions pulmonaires anormales sans réversibilité après bronchodilatateur ou test aux stéroïdes. Ces caractéristiques sont aussi celles des patients souffrant de BPCO. On retrouve souvent chez ces patients une destruction emphysémateuse du poumon au scanner thoracique suggérant une pathogenèse commune entre asthme et BPCO**. (D.Bumbacia et al ; 2004).** Sur le plan épidémiologique, la cohorte de Tucson apporte la preuve d'une association entre asthme et développement de BPCO sur le long terme, le risque étant dix fois plus élevé pour ceux qui rapportaient un asthme. **(GE. Silva ; 2004).**

I-3-2-3-Expositions professionnelles

Les expositions professionnelles liées à la BPCO sont l'exposition aux poussières, vapeurs, fumées et autres produits chimiques dans le lieu de travail. Aux Etats-Unis, 19,2% des cas de BPCO sont attribuables à une exposition professionnelle; 31,1% des cas surviennent chez des non fumeurs **(E.Hnizdo ;2003).**

Les expositions professionnelles seraient responsables de15 à 19% de BPCO chez les fumeurs ,et près de30% chez les non fumeurs . Les professions les plus à risque de la BPCO sont ceux qui impliquent généralement une exposition aux poussières ou fumées. La poussière de charbon, la poussière de silice, le cadmium sont les plus documentés. D'autres poussières, fumées ou solvants professionnels ont également été mis en évidence **(K.Astou;2012).**

I-3-2-4-Pollution atmosphérique

Des niveaux élevés de pollution de l'air peuvent affecter le développement de la fonction pulmonaire, et ainsi devenir un facteur de risque de BPCO. De plus, par le biais du stress oxydant, ils peuvent être à l'origine des mécanismes inflammatoires à l'origine de la BPCO. l'effet de la pollution de l'air intérieure et extérieure sur la fréquence des exacerbations, des hospitalisations et la mortalité la BPCO.**(L.Curti et al ;2006)**.

Toutefois, l'impact de la pollution de l'air extérieur sur la pathogénie et l'histoire naturelle de la BPCO est difficile à mettre en évidence. De façon générale, il a été montré que la pollution de l'air par les moteurs des véhicules est associée à une diminution de la fonction respiratoire . **(DE. Abbey et al;1998).**

Les principaux polluants impliqués sont le dioxyde de soufre, le monoxyde de carbone, les oxydes d'azote et de particules ambiantes (PM2.5 et PM10) .**(JA .Bernstein et al ;2008).**

I-4-Les symptômes :

La broncho-pneumopathie chronique obstructive se développe lentement et ne se manifeste en général qu'à partir de l'âge de 40 ans ou 50 ans. Les symptômes les plus courants sont l'essoufflement (une impression d'avoir besoin d'air), une toux chronique et des expectorations (avec du mucus). Les activités ordinaires, comme la marche, le fait de monter un petit escalier ou de porter une valise ou même certaines activités du quotidien peuvent devenir très difficiles à mesure que la maladie s'aggrave progressivement.

Les patients souffrent fréquemment d'exacerbations de la maladie, c'est-à-dire des épisodes plus forts d'essoufflement, de toux et d'expectorations qui peuvent durer de quelques jours à quelques semaines. Ces épisodes peuvent être très handicapants, nécessiter des soins médicaux d'urgence et parfois entraîner la mort**. (OMS ; 2016).**

I-4-1-Toux et expectorations :

Les principaux symptômes se limitent longtemps à la présence d'une toux productrice quotidienne plutôt matinale associée à une expectoration. Ces symptômes de bronchite chronique doivent alerter notamment chez un individu fumeur et âgé de 40 ans et plus. Mais ils sont inconstants et souvent négligés par le fumeur. Et, il est important de rappeler que « l'existence d'une bronchite chronique n'est pas synonyme de BPCO : le pourcentage de patients atteints de BPCO sans toux ni expectoration varie de 26 à 90% selon les études » **(R.Escamilla ; 2013).**

I-4-2-La dyspnée :

La BPCO se caractérise par une dyspnée évoluant à bas bruit et longtemps négligée par le patient et son entourage. Elle apparaît à un stade plus avancé de la BPCO. D'abord présente à l'effort physique, elle connaît une aggravation progressive, limitant le patient dans ses activités quotidiennes, puis elle s'installe au repos. La dyspnée est un des facteurs principaux du handicap au cours de la BPCO altérant considérablement la qualité de vie**. (Li CG, Rand MJ; 2010).**

Tableau N^0 2 : Correspondance des échelles de Sadoul, MRC et MMRC.

I-4-3-

Échelles	Sadoul et Polu	MRC	MMRC
1	Essoufflement pour des efforts importants ou au-delà du 2e étage	Essoufflé seulement pour des efforts intenses	0
2	Essoufflé au 1er étage, à la marche rapide ou en légère pente	Essoufflé en hâtant le pas ou en légère côte	1
3	Essoufflé à la marche normale en terrain plat	Marche sur terrain plat plus lentement que les sujets de son âge ou doit s'arrêter en marchant à son rythme sur terrain plat	2
4	Essoufflé à la marche lente	Doit s'arrêter après 100 m ou quelques minutes de marche	3
5	Au repos	Trop essoufflé pour sortir de la maison	4

Les exacerbations :

Les symptômes de fond de la maladie peuvent fluctuer, notamment lors des exacerbations, définies en 2006 par les experts du GOLD et adoptées par la communauté médicale : « Une exacerbation est un événement caractérisé par une modification plus importante que les variations quotidiennes habituelles de la dyspnée, de la toux et/ou des expectorations chez un patient atteint de BPCO. Cette modification est de survenue aigue et peut justifier une modification du traitement de fond. ». IL s'agit d'un mode fréquent de découverte de la maladie, responsable d'hospitalisation avec une altération importante de la qualité de vie et d'une mortalité variable selon la sévérité de la BPCO. **(A.Cuvelier ; 2010).**

I-5- Diagnostic :

Le diagnostic repose sur l'utilisation de la spiromètre, elle est le meilleur outil pour mesurer L'obstruction des voies aériennes ; l'obstruction de la bpco est définie par rapport du volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) sur la capacité vitale forcée (CVF) inferieur à 0.7 après administration d'un bronchodilatateur il n'est pas nécessaire de quantifier le pourcentage de réversibilité pour le diagnostic de bpco. **(GOLD.2014).**

I-5-1-Score GOLD :

Il existe différents scores pour évaluer la gravité de la maladie le plus connu est celui de la Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) qui classifie la BPCO en 4 stades de gravité en fonction du syndrome obstuctif ses critères sont uniquement spirométriques et sont basée sur le VEMS. Cette classification centrée sur le VEMS a une faible corrélation avec les symptômes du patient et son pronostic. **(MK.Beauchaup ; 2010).**

Tableau N^0 3 : Classification GOLD.

Stade 1 : léger	VEMS/CVF < 70%	VEMS ≥ 80 % valeur prédite
Stade 2 : modéré		50 % ≤ VEMS < 80 % valeur prédite
Stade 3 : sévère		30 % ≤ VEMS < 50 % valeur prédite
Stade 4 : très sévère		VEMS < 30 % valeur prédite ou VEMS < 50 % valeur prédite avec insuffisance respiratoire chronique grave
Abréviations : VEMS : volume expiré en 1s ; CVF : capacité vitale forcée		

I-5-2-Score BODE :

Des scores composites ont été créés afin d'évaluer le risque globale du patient : le score BODE (Body mase index, Obstructive, Dyspnoea, Exercice capacity) tient compte de 4 facteurs. Il nécessite l'évaluation de l'indice de l'indice corporel(IMC) du syndrome obstructif a l'aide du VEMS post bronchodilitation de la dyspnée grâce au score modifié du Medical Research Concil (MMRC) et de l'activité physique avec le test de marche en 6 minutes. Un IMC faible est un reflet d'une dénutrition et de de la sarcopénie fréquemment rencontrée dans la BPCO le faible IMC associé à la BPCO est un facteur facteur de risque de mortalité**. (VS .Probst ; 2011).**

Tableau N^0 4 : Score BODE.

	Points au score BODE			
Variable	**0**	**1**	**2**	**3**
VEMS (% de la valeur prédite)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Distance parcourue au test de marche en 6 minutes (en mètres)	> 350	250-349	150-249	≤ 149
MMRC : échelle de dyspnée	0-1	2	3	4
IMC (kg/m²)	> 21	≤ 21		

Abréviations : IMC : indice de masse corporelle, MMRC: échelle modifiée du Medical Research Council incluant 5 stades. 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 effort.

L'une des principales cliniques faites à l'index BODE est qu'il n'intègre pas un élément essentiel de la maladie BPCO à savoir la fréquence des exacerbations, dont on sait aujourd'hui qu'elle est un déterminant majeur de pronostic de ces patients**. (A.Linneberg ; 2012).**

I-5-3- Score CAT :

Un score prenant en compte l'histoire du patient, ses symptômes et son syndrome obstructif a été récemment introduit dans les recommandations de la GOLD il permet d'identifier les patients à haut risque d'hospitalisation st de décès.

Il nécessite l'évaluation de la symptomatologie à l'aide de l'échelle COPD Assessement Test(CAT) ou de la dyspnée grâce à l'échelle MMRC. Il faut ensuite évaluer le risque d'exacerbations en prenant en compte le nombre d'exacerbations par un ou Les critères spirométriques un patient ayant au moins 2 exacerbations par an ou une exacerbation ayant conduit à une exacerbation ayant conduit à une hospitalisation ou un VEMS≤50% doit être considéré a haut risque d'exacerbation les patients sont ainsi répertoires en 4 groupes en fonction des symptômes et du risque d'exacerbation ainsi les patients avec peu d'exacerbations mais aux stades 3 ou 4 de la classification spirométrique GOLD sont considérés à haut risque**.** **(H.Guihard ; 2014).**

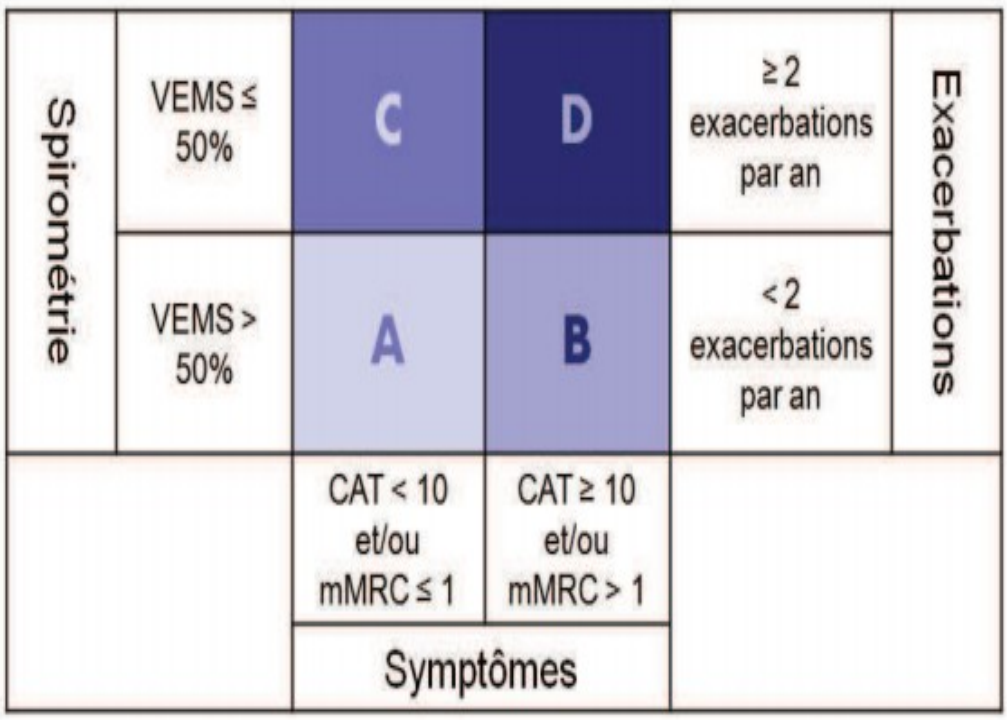


Figure1 : Evaluation combinée de la BPCO.

I-6-Traitement :

La prise en charge thérapeutique d'un patient BPCO dépend du stade de sévérité de la maladie respiratoire. **(Gold ; 2006).** L'une des premières mesures dans la prise en charge d'un patient BPCO est le sevrage tabagique les traitements médicamenteux disponibles actuellement sont deux types : Les substitues nicotiniques et certains psychotropes, l'arrêt du tabac a un effet bénéfique sur le déclin de la fonction respiratoire et la survie quelque soit le stade de la maladie. **(D.Debeaumont ; 2012).**

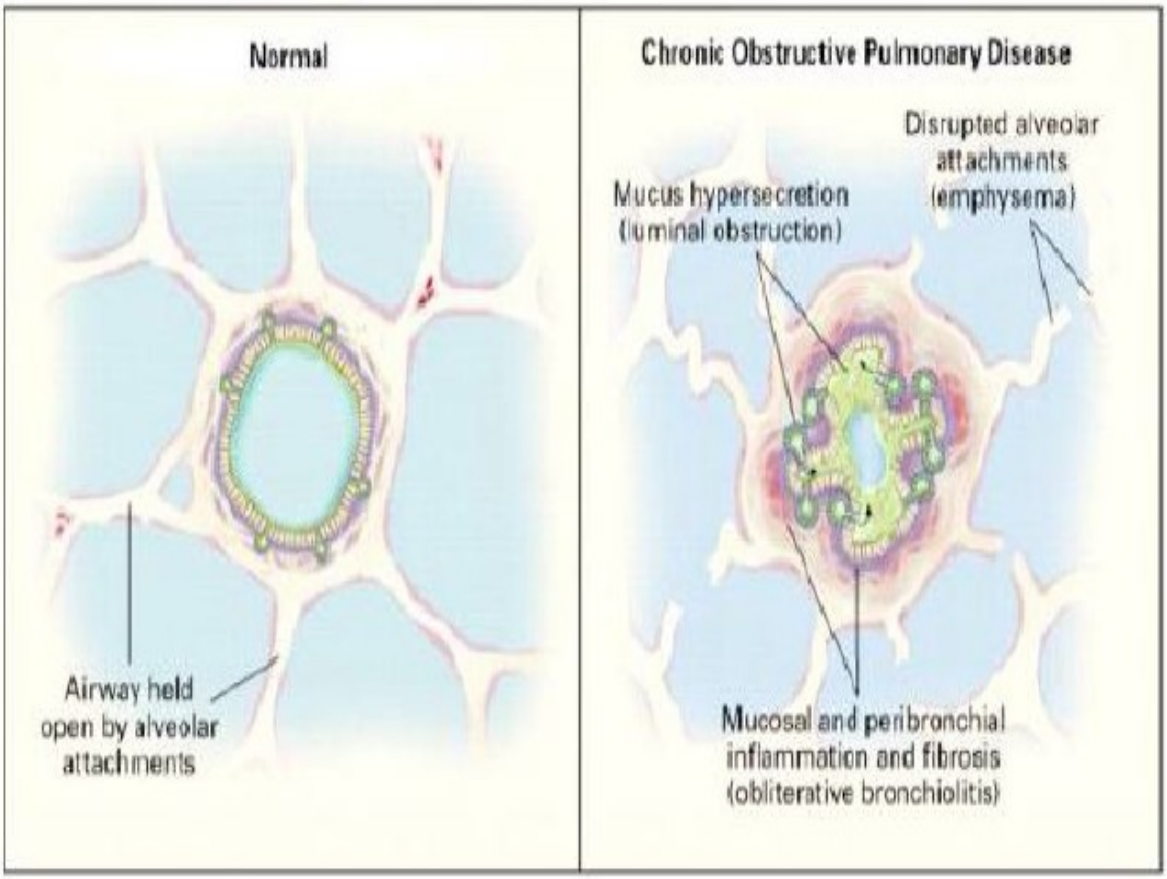
Tableau N^0 5 :Les traitements selon les stades BPCO.

Stades	Obstruction bronchique	EFR	Traitement
0	A risque	Normale Symptômes cliniques	SEVRAGE TABAGIQUE Eviction des facteurs de risque Vaccinations
Obstruction		**VEMS/CVF < 70%**	
I	Légère	VEMS > 50% avec ou sans symptômes cliniques	BD action rapide ALD
II	Modérée	50% < VEMS < 80% avec ou sans symptômes cliniques	BD LA Réhabilitation
III	Sévère	30% < VEMS < 50% avec ou sans symptômes cliniques	BD LA CI si exacerbations répétées Réhabilitation
IV	Très sévère	VEMS < 30% Ou VEMS < 50% avec IRC ou insuffisance cardiaque droite clinique	BD LA CI si exacerbations répétées Réhabilitation Traitement des complications OLD si IRC Traitements chirurgicaux

II- Physiopathologie :

La BPCO est la conséquence de l'inhalation chronique d'agents irritants ; le tabac en premier lieu ; provoquant une réponse inflammatoire anormal et chronique des voies aériennes .cette réponse inflammatoire chronique affecte les bronches ; provoque des lésions anatomique et fonctionnelles du poumon et perturbe les mécanismes de défense. Il en résulte une atteinte des petites voies aériennes associant inflammation et remodelage bronchique responsables d'une obstruction bronchique intrinsèque .De plus ; la maladie du parenchyme pulmonaire ; appelée emphysème ; est responsable d'une diminution du calibre bronchique par une perte des attaches alvéolaires des bronches ; ainsi que d'une diminution de la pression de rétraction élastique pulmonaire .l'ensemble de ces anomalies induit une réduction importante des débits expiratoires. **(Baccheloni .H ; 2014).**

Figure 2 : Réduction du diamètre des voies respiratoires (Barnes, 2004).



II-1- Lésions bronchiques :

La bronchite chronique est caractérisée par une inflammation de la muqueuse bronchique, une hyperplasie des glandes muqueuses, une hypersécrétion bronchique et une augmentation de la perméabilité épithéliale **(M.Nee, 2006).**

30%des patients atteints de bronchite chronique développent ultérieurement un trouble ventilatoire obstructif. Cependant, les lésions inflammatoires des petites bronches et des bronchioles, présentes dès les stades précoces, sont d'autant plus importantes que la BPCO est sévère **.** Ces lésions inflammatoires sont caractérisées par l'épaississement de la paroi bronchique et par l'obstruction de la lumière bronchique par un exsudat inflammatoire et muqueux **(Molfino, 2005)**.

II-1-1- Réaction inflammatoire de la paroi bronchique :

II-1-1-1- Infiltrat inflammatoire de la muqueuse bronchique :

Il prédomine sous la membrane basal et se caractérise par l'accumulation prédominant de macrophages ; de lymphocytes T ; particulièrement CD8+. Il existe une augmentation des lymphocytes T CD 8+ dans la muqueuse des fumeurs atteints de BPCO par rapport aux fumeurs indemnes de BPCO et il existe une corrélation entre le nombre de lymphocytes T CD8+ et la chute du VEMS (volume expiratoire maximal par seconde). (**BE .Lams ;2000).**

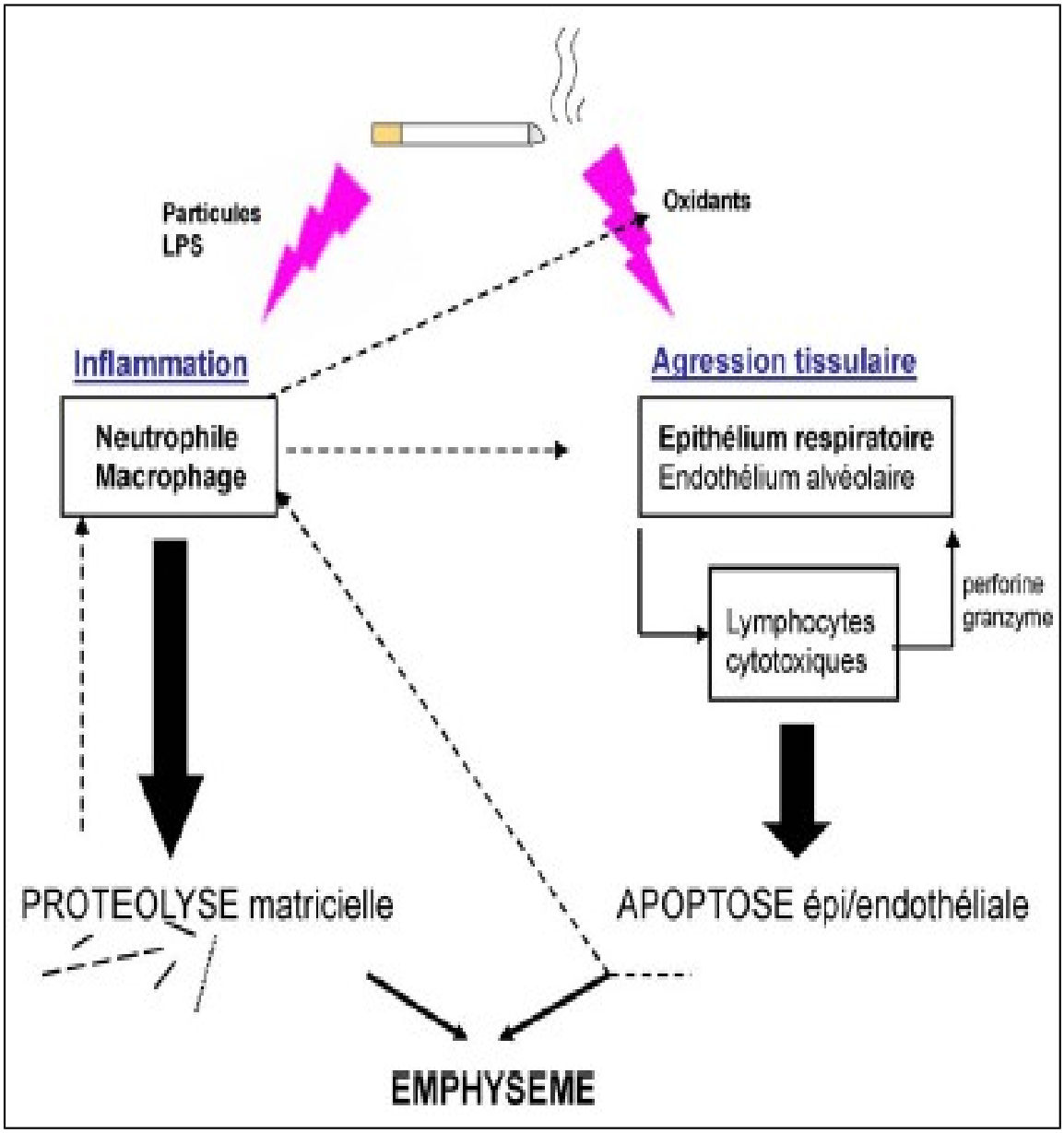
Ces lymphocytes sont le plus souvent de phénotype activé ; exprimant CD25 (récepteure de la chaine alpha de L'IL-2) .et VLA-1(very late antigen). Une augmentation des lymphocytes intra épithéliaux a été rapportée chez les fumeurs atteints de BPCO par rapport aux fumeurs indemnes de BPCO. (**M** .**Fournier** ; **1989).**

Les lymphocytes T intra- épithéliaux de la muqueuse bronchique normal semblent différents de ceux présents au sein du tissu conjonctif de la bronche ;bien que très peu d'entre eux expriment la chaine gamma /delta du récepteur T ; comme c'est le cas pour les lymphocytes intra épithéliaux intestinaux .En effet ; il a été récemment montré par transplantation de muqueuse bronchique humaine sur des souris immunodéficientes que la survie des lymphocytes T intraépithéliaux pouvait se prolonger pendant plusieurs mois ; probablement grâce aux cellules épithéliales ; alors que les lymphocytes du chorion de la bronche disparaissaient rapidement . **(E** ;**Goto** ;**2000**).

II-1-1- 2- Inflammation des glandes bronchiques :

Il existe ;dans la bronchite chronique ;une augmentation des mastocytes ;des macrophages ; des lymphocytes TCD8+ et des neutrophiles au niveau des glandes .Les neutrophiles ;par la production de l'élastase ; seraient des inducteurs de la sécrétion muqueuse par les glandes bronchique .Bien que l'hypersécrétion muqueuse ne soit pas considérée comme pouvant être impliquée dans le dévelloppement d'une BPCO **.(J .Vestbo ;1996)**.

Figure3 :Mécanisme potentiels conduisant a l'emphysème.(PR.Burgel ;2011)



II-1-2-Remodelage de la paroi bronchique :

II-1-2-1-Muqueuse bronchique :

L'étude histopathologique des bronches de fumeurs atteints de bronchite chronique montre un épithélium le plus souvent intact ; parfois en métaplasie malpighienne ; avec une augmentation des cellules à mucus .Il existe une diminution du nombre de cellules ciliées et de la taille moyenne des cils .Une augmentation du nombre de cellules muco-sécrétantes au niveau de l'épithélium de revêtement est rapportée . En effet ; à l'état normal ;les cellules mucosécrétantes de l'épithélium de revêtement représentent 1 cellule sur 20 cellules cylindrique ciliées au niveau de la trachée et diminuent dans les bronches lobaires et segmentaires .En cas de BPCO ces cellules peuvent devenir plus nombreuses que les cellules ciliées .(**P**.**Chanez** ;**1997**).

II-1-2-2- Glandes bronchique :

L'hypertrophie des glandes de la sous – muqueuse est évaluée par rapport entre la hauteur de la couche des glandes et la distance entre la membrane basal épithéliale et le bord supérieur du cartilage bronchique. Ce rapport ; appelé index de Reid ; est inférieur à 0,4 à l'état normal .Il est augmenté en cas de BPCO .une augmentation du nombre de cellules mucosécrétantes intra épithéliales est également rapportée au niveau de l'épithélium bronchiolaire chez les patients tabagiques atteits de BPCO.Toutefois il n'existe pas de différence significative avec les patients tabagique indemnes de BPCO ; Ce qui suggère que c'est la fumée de cigarette qui est responsable de l'hyperplasie des cellules à mucus**.** **(M .Saetta** ;**2000).**

II-1-2-3- Musculeuse bronchique :

Il y aurait chez certains patients bronchitique chroniques une augmentation de volume de la musculeuse ; mais son incidence précise nécessite des études complémentaires .Il s'agirait d'une hyperplasie musculaire lisse (augmentation du nombre de cellules) plutôt que d'une hypertrophie (augmentation de la taille des cellules). (**WM**.**Thurlbeck** ; **1999**).

II- 2-Lésions du parenchyme pulmonaire :

Les lésions du parenchyme sont essentiellement des lésions d'emphysème. Elles sont caractérisées par un élargissement des espaces aériens (au-delà des bronchioles terminales) avec destruction des parois alvéolaires sans fibrose alvéolaire. il existe deux principaux types d'emphysémes qui se distinguent par les zones du tissu pulmonaire qui sont détruites :

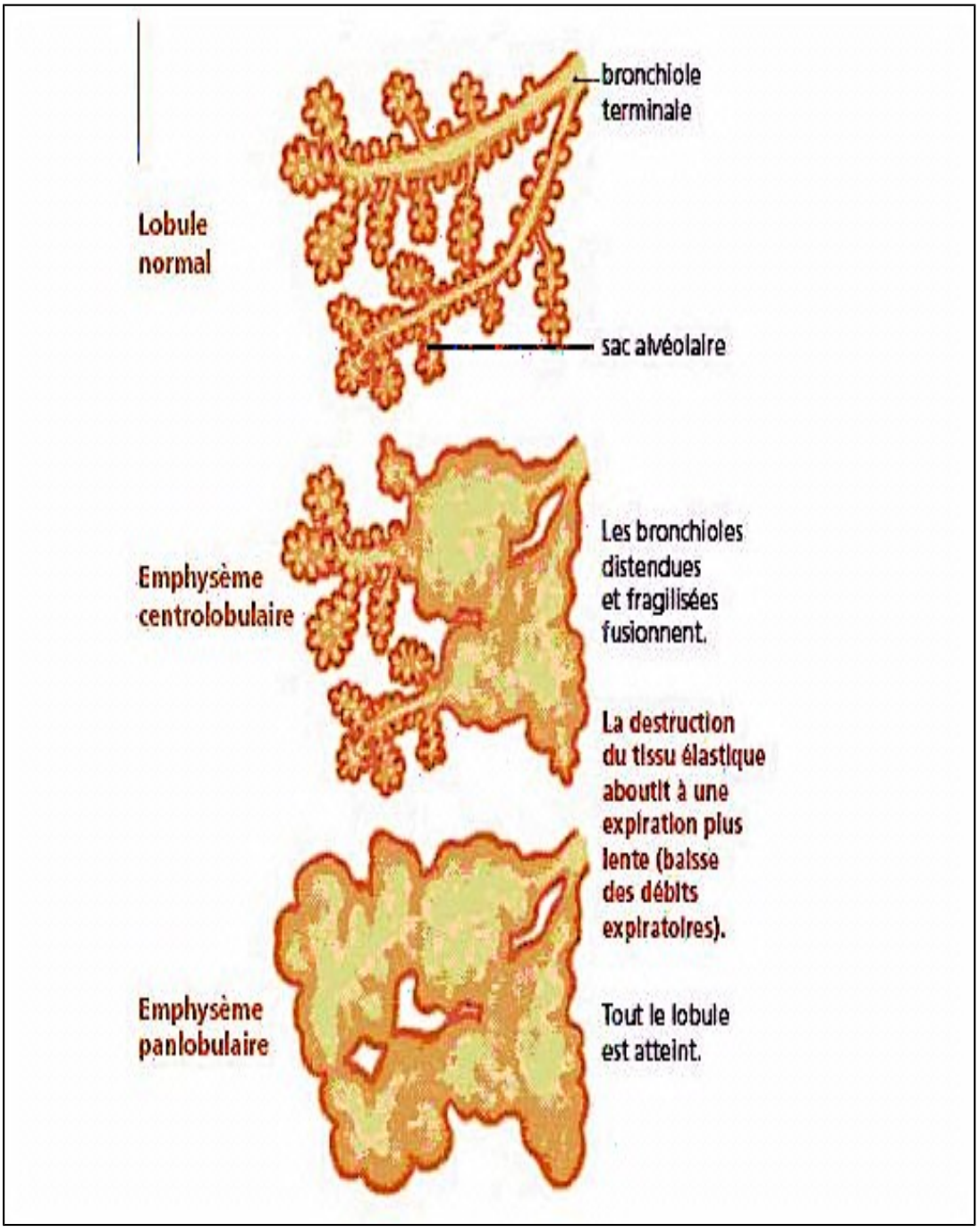
-Emphyséme centrolobulaires :

la destruction concerne uniquement le centre du lobule .Présence d'une hypoxémie précoce par effet « shunt » conséquence caractéristique de la présence de zones perfusée mais non ou mal ventilées .Il s'observe plus volontiers chez le tabagisme et/ ou bronchitique chronique. Les deux types d'emphysème peuvent coexister au cours de la BPCO.

-Emphysème panlobulaire :

l'ensemble des structures du lobule est touché (bronchiole respiratoire, alvéoles). Cette forme d'emphysème est observée notamment au cours du déficit héréditaire en alpha1-antitrypsine. Les conséquences ventilatoires de cet emphysème sont caractérisées par une hypoxémie précoce à l'exercice mais tardive au repos et une hypercapnie plus tardive que dans l'emphysème centrolobulaire. **(Thomas ;2004).**

Figure4 : schéma représentative de type d'emphysème.(SPLF ;2004).

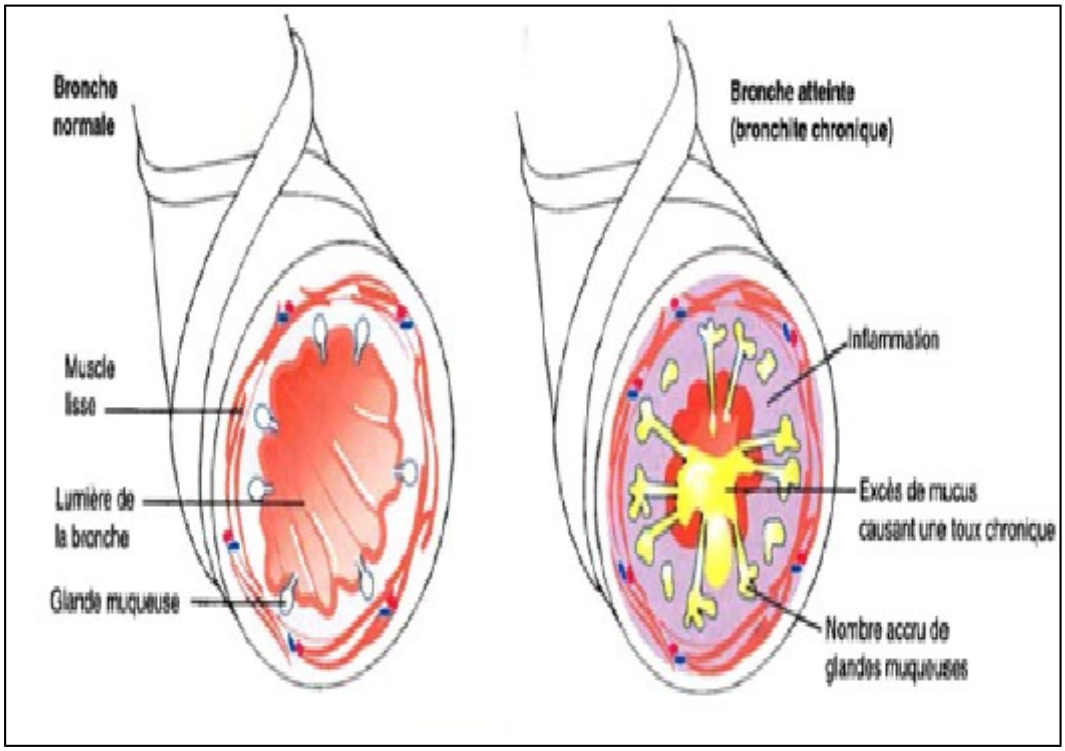


II-3-Lésions des artères pulmonaires :

L'hypertension pulmonaire et le cœur pulmonaire chronique sont des conséquences classiques de l'obstruction des voies aériennes. Les mécanismes de cette augmentation des résistances vasculaires sont méconnus. Les causes potentielles de cette hypertension pulmonaire impliquent une destruction par l'emphysème du lit capillaire ; un remodelage des vaisseaux pulmonaires et une vasoconstriction pulmonaire hypoxique.

L'étude histologique des artères pulmonaires de patients atteints de BPCO montre un épaississement de L'intima ; lié à une prolifération de cellules musculaires lisses provenant de la média et à un dépôt de fibres collagènes et élastiques .Plus rarement ; il existe une hypertrophie de la musculeuse .L'hypoxémie pourrait être impliquée dans la genèse de ces lésions. Néanmoins ; même chez les sujets fumeurs non hypoxémiques atteints d'une BPCO légère ; il existe un épaississement de l'intima. D'autre facteurs sont donc en cause ; tels qu'une réaction inflammatoire ;d'autant qu'une augmentation des lymphocytes T CD8+ a été retrouvée dans l'adventice d'artères pulmonaires chez les fumeurs avec ou sans BPCO **. (VI. Peinado; 1999).**

Figure5: schéma représentative de la bronchite chronique (Brunner et al ; 2006).



III-Inflammation :

Les broncho-pneumopathies chronique obstructive sont caractérisées par une obstruction chronique du flux respiratoire dans les petites voies aériennes associée à une bronchite chronique ou un emphysème. La bronchite chronique a une définition clinique qui renvoie a l'hypersécrétion de mucus par les cellules caliciformes et les glandes sous-muqueuses hyperplasiées. Cette hypersécrétion est liée à des phénomènes inflammatoires qui entrainent ; de plus ;un remodelage des parois bronchiques .Elles s'épaississent et deviennent fibrosées ou ; au contraire ;parfois dilatées (bronchiectasies).L'emphysème ;issu d'une destruction du tissu de soutien des parois aériennes distales et proximales ; est associé à une perte des forces de rappel élastique ; avec collapsus des bronches et diminution du flux expiratoire .Les facteurs déterminants lors d'une BPCO sont donc l'inflammation des voies aériennes ; la destruction du parenchyme pulmonaire et les exacerbation récidivantes .**(L.P.Nicod ;M.W.Gerbase ;2003).**

III-1- Inflammation des voies aériennes :

Elle peut être décomposée en plusieurs phénomènes :

-les lésions de l'épithélium ; avec l'augmentation de sa perméabilité et l'altération des fonctions des cellules épithéliales.

-l'afflux de cellules inflammatoires dans la paroi et la lumière des bronches.

-les changements structurels des parois bronchique ; avec une augmentation du tissu conjonctif et des myofibroblastes en plus des dysplasies épithéliales pour les cas les plus grave. (**L**.**P**.**Nicod** ;**M** .**Gerbase** ;**2003**).

III--1-1-Altérations épithéliales

L'épithélium est une barrière efficace pour prévenir la pénétration des particules et des germes pathogènes ; grâce en particulier à son appareil mucociliaire . La fonction de barrière de protection de l'épithélium est altérée par la fumée de cigarette. Les composantes de celle-ci altèrent la perméabilité de l'épithélium par la destruction non seulement de l'appareil mucociliaire ;mais aussi des complexes jonctionnels intercellulaires .Ainsi la pénétration des particules ;des irritants ;des antigénes ou des pathogènes inhalés augmente. **(JG**. **Jones** ; **1980)**.

Les ulcérations de la muqueuse avec dénudation de l'épithélium sont souvent associées à une métaplasie des cellules épithéliales. L'altération de la perméabilité de

l'épithélium expose en outre les terminaisons nerveuses et divers récepteurs à des barrières épithéliale peuvent augmenter la perméabilité des vaisseaux péri bronchiques ; ce qui entraine une exsudation de plasma avec des conséquences mécaniques et des effet inflammatoires . **(D**.**Yager** ;**1991).**

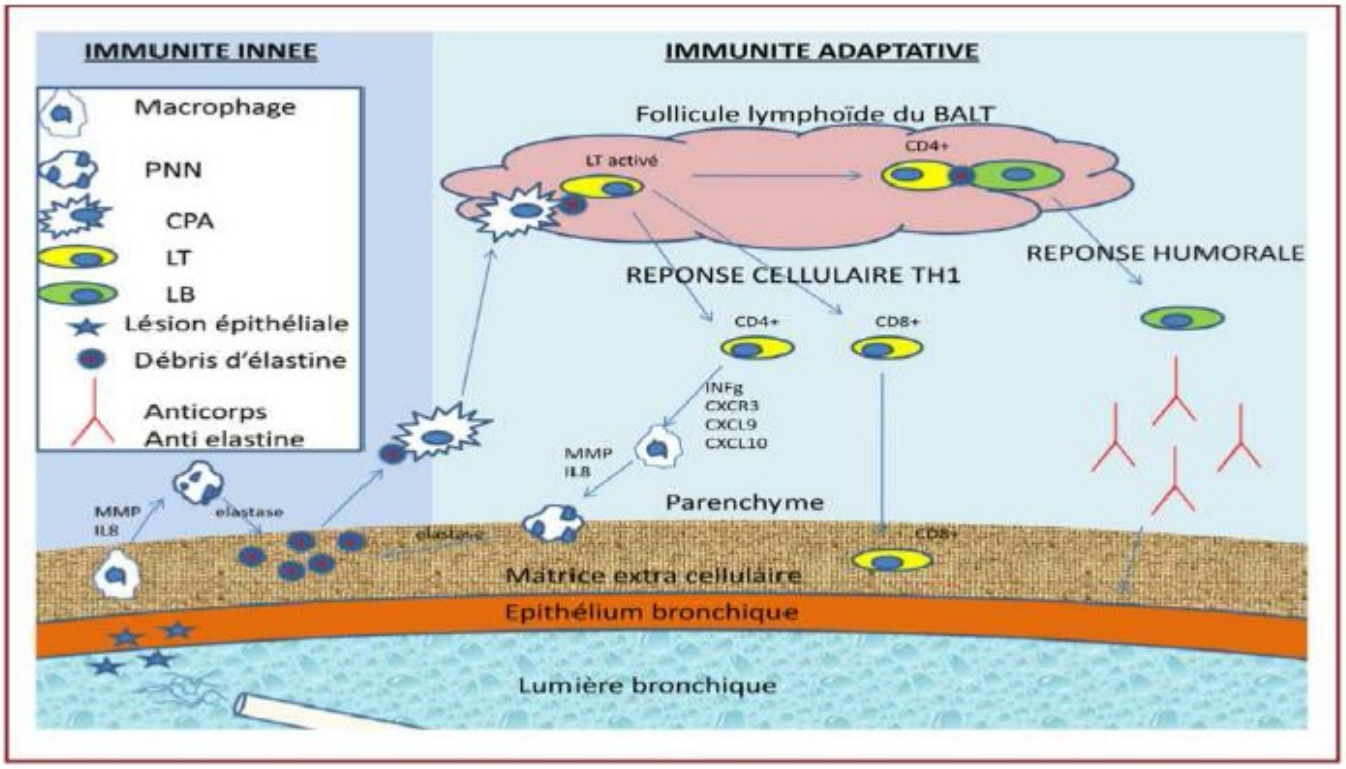
D'abord ;la lumière bronchique est diminuée par l'œdème interstitiel ;puis ;dans un second temps ;survient l'exsudation de protéines plasmatiques ;ce qui peut altérer les propriétés du film liquidien à la surface des voies aériennes .L'épithélium est une source importante de médiateurs inflammatoires qui peuvent amplifier l'inflammation des voies aériennes .Ainsi ;les cellules épithéliales sont ;par exemple ; la source de leucotriènes ; de cytokines et de nombreux peptides chimiotactiques capables d'attirer dans la muqueuse bronchique tous les éléments sanguins qui vont participer à l'inflammation bronchique .(**N**.**Frossard** ;**1989**).

III-1-2-Processus inflammatoire des voies aériennes :

Rôle d'immunité innée et adaptative dans l'initiation et la persistance de l'inflammation :

L'inhalation de gaz et de particules nocives au contact de l'épithélium bronchique et alvéolaire provoque l'activation des mécanismes de l'immunité innée pulmonaire et aussi adaptative . les cellules épithéliales des voies aériennes de conduction et les macrophages alvéolaires activés vont alors synthétisés des médiateurs de l'inflammation tels que le leucotriéne B4 (LTB4) et des chimio kinés dont l'interleukine 8 (IL-8) . ces deux puissant médiateurs chimiotactiques vont ainsi provoquer le recrutement dans les voies aériennes et le tissu pulmonaire de cellules inflammatoires. Les principales cellules inflammatoires retrouvées chez les patients atteints de BPCO sont les macrophages ; les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes T en particulier CD8+. (**M**. **Aubier** ; **2010**).

Figure6: Immunopathologie de la BPCO. (L. Le Guennec et al ; 2012).



❖ **Les macrophages :**

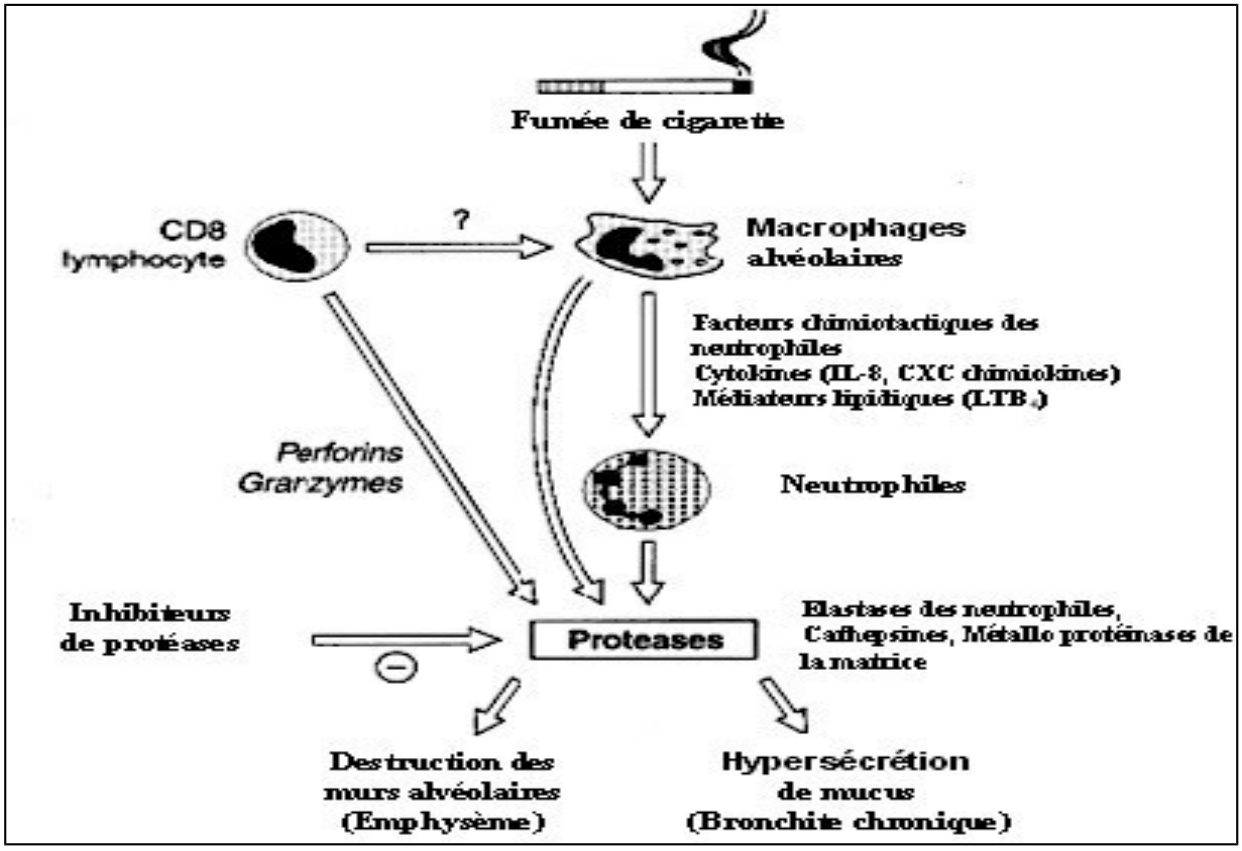
leur nombre est fortement augmenté dans les voies aériennes ;le parenchyme pulmonaire et le lavage broncho-alvéolaire. Leur nombre est corrélé à la sévérité de l'atteinte respiratoire . Les macrophages sont les cellules centrales de l'inflammation chronique .Une fois activés par les composants de la fumée de cigarette ;ils synthétisent et libèrent des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha(tumor necrosis factor alpha) ;il-8 et des médiateurs lipidiques (le LTB4) permettant de recruter et stimuler d'autres cellules inflammatoires comme les neutrophiles et les lymphocytes .Ils sécrètent aussi des substances cytotoxiques (protéases ; radicaux libres) sources de fibrosee et de remodelage de la matrice extracellulaire .**(G.Gayan-Raminer ;2012).**

❖ **Les polynucléaires neutrophiles** :

Ils sont augmentés dans les expectorations de patients atteints de BPCO .Leur nombre est corrélé à la gravité de la BPCO .les neutrophiles en libérant des protéases telles que les élastases (élastase neutrophile) ; des MMP ;des cathepsines ainsi que des oxydants et des peptides toxiques (les défensives)contribuent très tôt aux altérations tissulaire de la BPCO.

L'activité élastase des neutrophiles mesurée dans le sang et dans le lavage broncho-alvéolaire est en effet fortement augmentée chez les patients souffrant de BPCO. (**G .Gayan Ramirez ;2012).**

Figure7: Mécanisme de l'inflammation. (Barnes ; 2004).



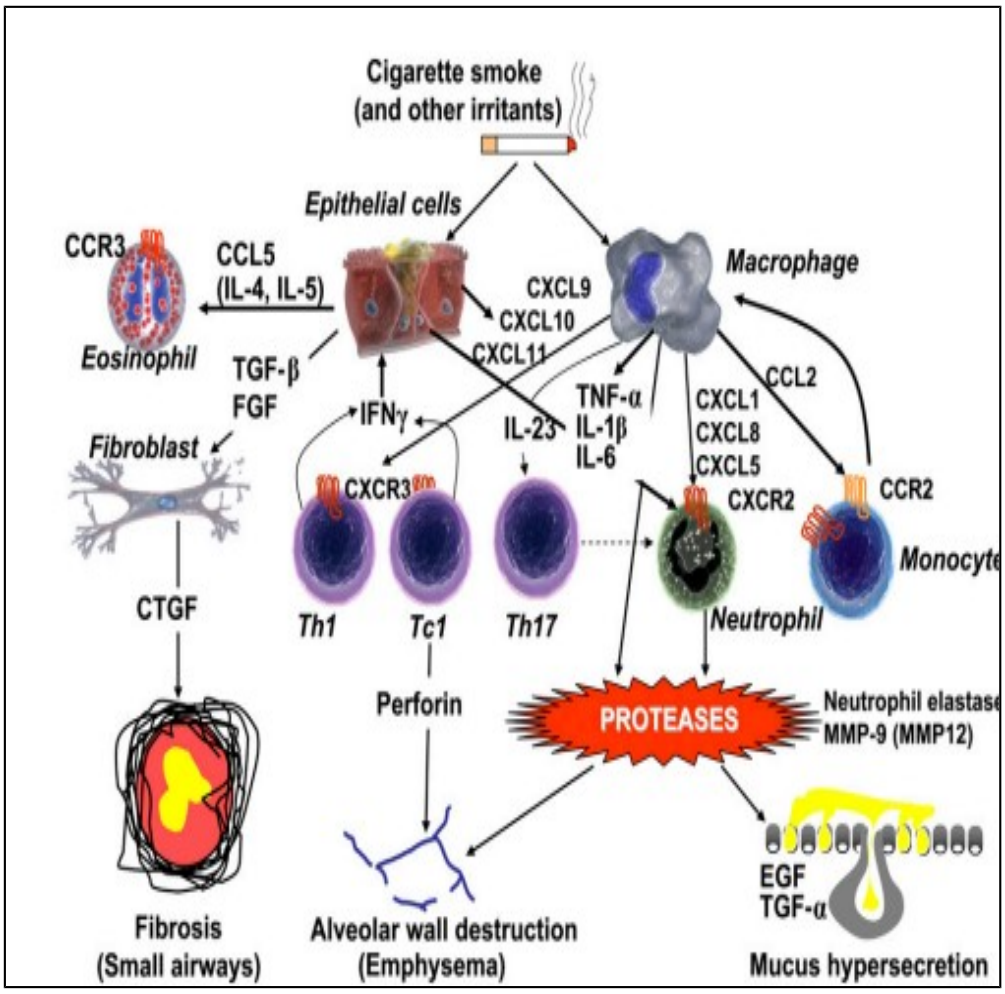
III-2-Exacerbations dans les syndromes obstructifs chroniques :

Bien que les exacerbation lors des BPCO soient une préoccupation clinique majeure pour es patients et leur médecin ;l'origine de ces épisodes reste peu claire. Les causes le plus souvent évoquées sont les expositions environnementales et l'implication de phénoménes simlaires aux mécanismes décrits dans l'asthme .Les infections bactérienne sont très probblement impliquées dans un nombre non négligeable d'exacerbations . Il a été en effet suggéré que le tabagisme prédisposait à la colonisation bactériene et que les produits bactériens contribuaient ensuite à l'inflammation ;à l'activation de protéases et à l'altération des mécanismes de réponse de l'hote .(**S**.**Sethi** ;**2002**).

IV- les cytokines comme médiateurs proinflammatoire:

Les cytokines jouent un rôle important dans de nombreux processus pathobiologiques de la BPCO y compris le processus inflammatoire chronique, l'emphysème et la réponse immunitaire innée altérée .Les cytokines pro-inflammatoiresayant une importance potentielle au cours de la l'immunopahologie de la BPCO comprennent le facteur de nécrose tumorale (TNF) -α, l'interféron-γ, l'interleukine (IL)-1β, l'IL-6, l'IL-17, l'IL-18, l'IL-32 et la lymphopoïétinestromale thymique (TSLP) et des facteurs de croissance tels que le facteur de croissance transformant-ß. **(J.P.Barnes ;2009).**

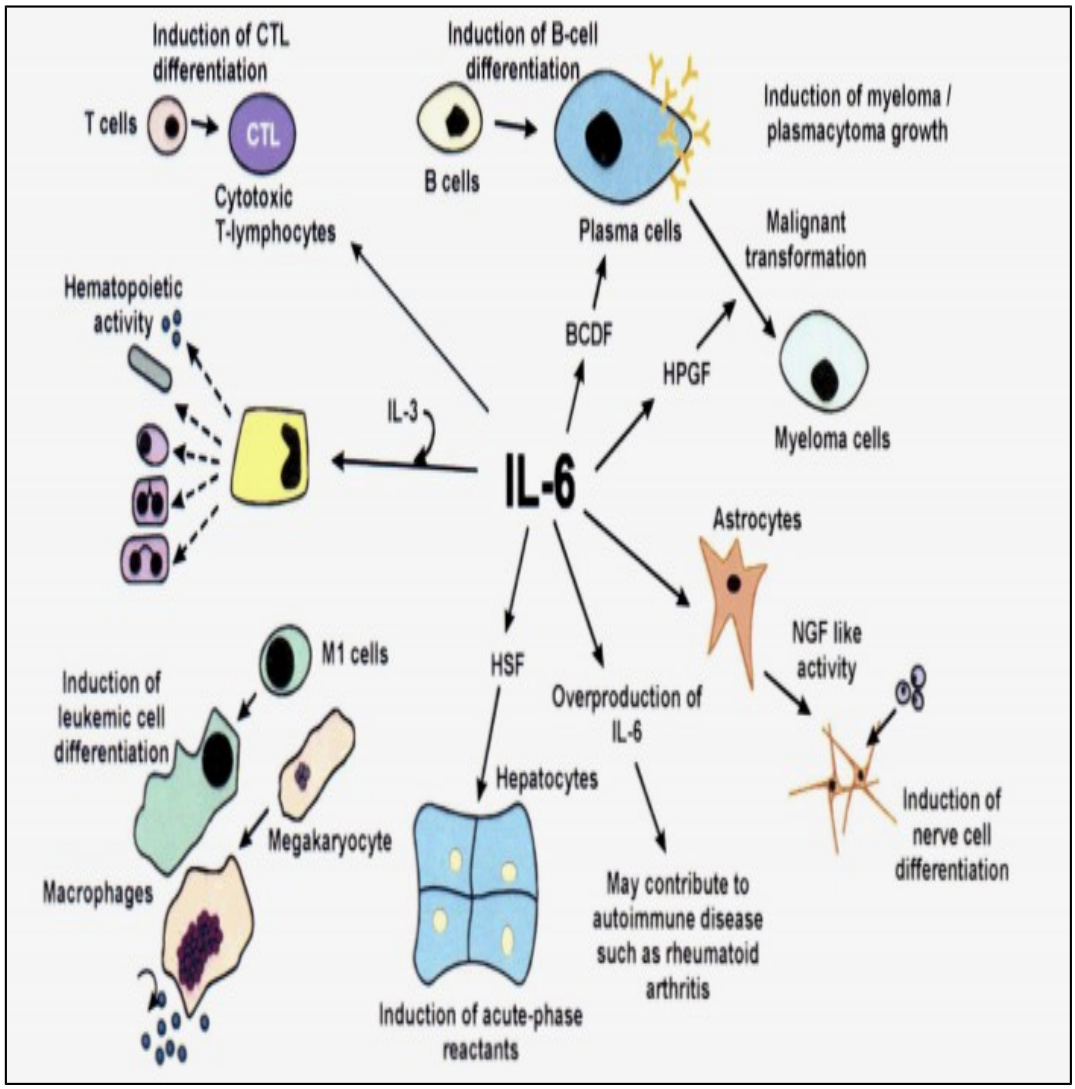
Figure 8 : les cytokines comme médiateurs pro- inflammatoire (J.P.Barnes ;2009).



IV-1- L'interleukine 6 :

IL-6 est un médiateur soluble avec un pléiotropique effet sur l'inflammation, la réponse immunitaire, et l'hématopoïèse.**.** L'IL-6 humaine est composée de212 acides aminés, y compris un acide 28-aminépeptide signal, et son gène a été cartographié chromosome 7p21. **(T.Kishimotoet al ; 1994).**

Figure 10 : les rôles biologiques de l'interleukine 6.



IV-2-IL6 et BPCO :

IL6 est une cytokine pléiotropique pro-inflammatoire et immun modulatrice sécrétée par voie aérienne cellules épithéliales, macrophages alvéolaires, adipocytes . Le rôle majeur de l'IL6 dans la pathogenèse de la BPCO est démontré par plusieurs études montrant que des niveaux élevés de l'IL6 dans les sérum et aussi au niveau des

expectorations sont associés à un déclin de la fonction respiratoire menant par fois à une insuffisance pulmonaire**.(GC. Donaldson et al ;2004).**

En outre, la surexpression d'IL6 dans le poumon murin a provoqué une inflammation des voies respiratoires et l'élargissement de l'espace aérien semblable à l'emphysème**. (C.Kuhn et al ;2000).**

De plus, IL6 est un médiateur important la réponse de phase aiguë et peut upregulate protéine C-réactive (CRP) ..**(D.Fshman et al ;1998).**

IV-3-BPCO et vieillesse :

Le vieillissement du système repiratoire est caractérisé par des modifiations de la mécanique respiratoire avec l'age ; la force de rétraction élastique du poumon . la capacité pulmonaire totale varie très peu avec l'age l'augmentation progressive du VR avec l'age se traduit par une diminution de la CV , tandis que l'augmentation de la capaité inspiratoire**(E.Orveon Frija et al ;2010)**

Les exacerbations aiguës de la BPCO chez les personnes âgées sont particulièrement importance. L'âge avancé était considéré comme un risque indépendant facteur d'exacerbations aiguës. **(N.Jarad ;2011).**

Matériel et Méthodes

II-Matériels et Méthodes

II-1-Matériels biologiques :

II-1-1- Echantillon Sanguin et plasmas :

Des échantillons sanguins de 50 patients atteints de BPCO ont été prélevés dans des tubes héparines de 4mL. Ces prélèvements ont été effectués au niveau de service pneumo-phtisiologie de l'EPH de Rouïba

Le sérum a été récupéré après centrifugation (1000g / 10 min) au niveau du laboratoire de la faculté, puis conservé à -20°C pour le dosage ultérieur de l'IL6

II-1-2-Matériels non biologiques :

Les réactifs :

Ramener tous les réactifs à température ambiante avant utilisation.

- Tampon de lavage :

Verser tout contenu (20 ml) du concentré de Tampon de lavage dans un cylindre gradué propre de 500 ml. Remplir au volume final à 500 ml avec de l'eau distillée ou dés ionisée. Mélanger doucement pour éviter la formation de mousse.

-Substrat :

Le réactif de couleur A c'est a solution de peroxyde d'hydrogène.

Le réactif de couleur B c'est à solution de tétraméthyl benzidine.

Les réactifs colorés A et B doivent être mélangés ensemble en volumes égaux dans les 15 minutes pour obtenir une solution de substrat.

- Standard humain IL-6 : diluer RD6F (pour les échantillons de sérum / plasma).

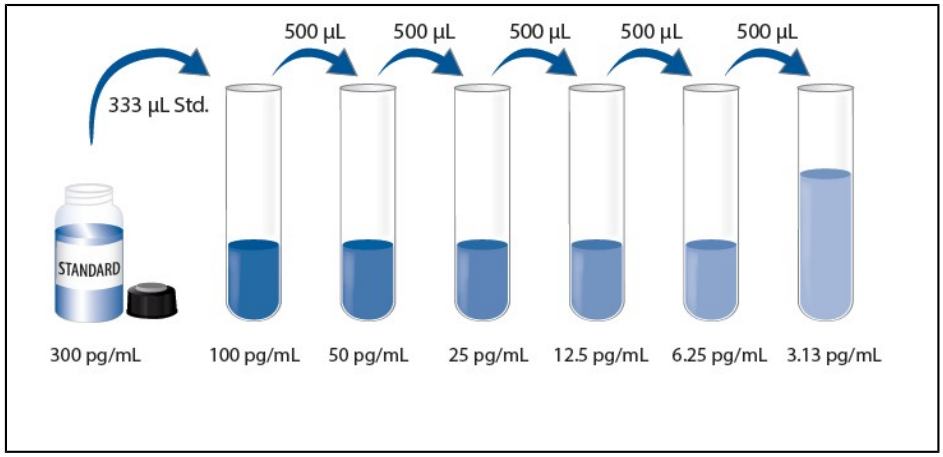


Figure11 : préparation du standard humain IL6

Les produits :

Les compositions du kit d'Elisa (voir annexe). (R&D Systems° ; Catalogue # PD6050)

Autres :

- Spiromètre.
- Centrifugeuse.
- Lecteur de microplaques capable de mesurer l'absorbance à 450 nm ; avec la longueur d'onde de correction réglée à 540 nm ou 570 nm.
- Tube de prélèvement avec anticoagulant de type héparines
- Seringues, gants
- Pipettes et pointes de pipette.
- Eau dé ionisée ou distillée.
- Cylindre gradué de 500 ml.
- Flacon d'injection ; distributeur ou laveur de microplaque automatique.
- Tubes à essai pour la dilution des étalons.

II-2-Méthodes :

II-2-1-La spiromètrie :

- **Principe :**

Le diagnostic de BPCO repose sur la mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructive caractérisé par un rapport VEMS/CV post-bronchodilatateur appelé coefficient de Tiffeneau inférieur à 70%. La chute du rapport VEMS/CV est un indice précoce et sensible de la BPCO. L'examen clé pour mettre en évidence ce trouble est la spirométrie. Elle va permettre de détecter ce trouble ventilatoire obstructif en mesurant les débits aériens et les volumes pulmonaires mobilisables. Elle explore le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) lors d'une expiration forcée et la capacité vitale forcée (CVF) ou la capacité vitale lente CVL qui est mesurée au cours d'une expiration prolongée mais non forcée. Pour plus de simplicité, la capacité vitale prise en compte dans les recommandations est la CVF.

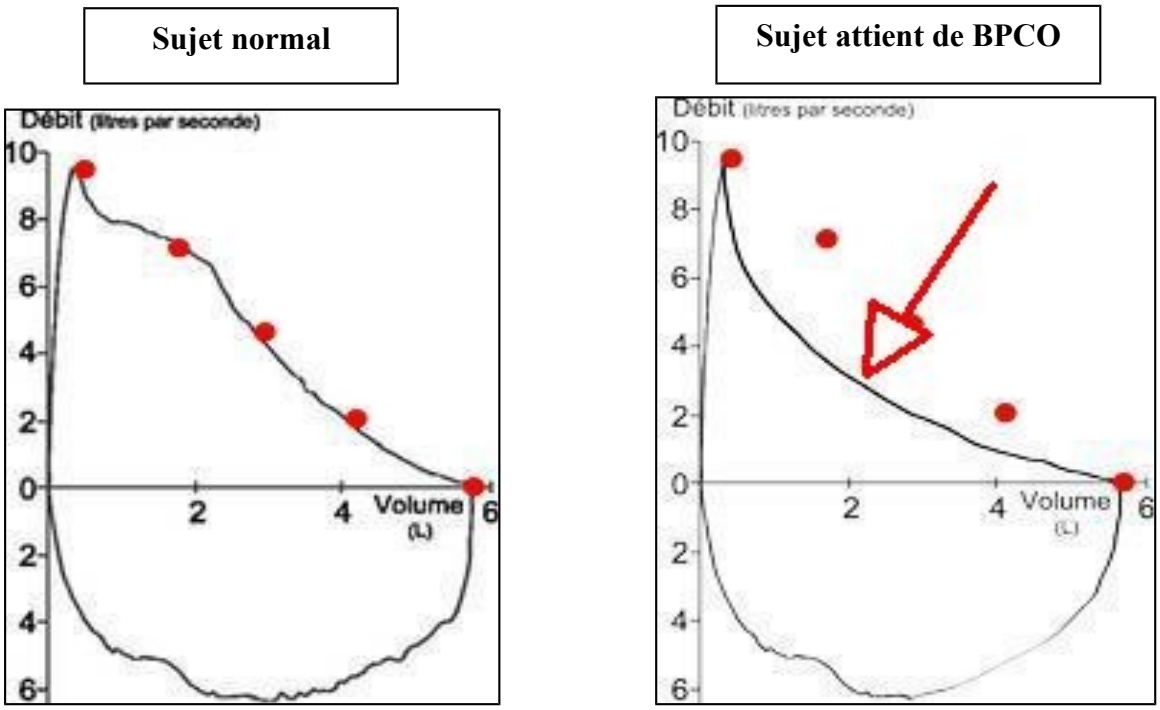


Figure12 : courbe représentatif de variation de débit ventilatoire chez un sujet normal et un sujet attient de BPCO

II-2-2- La centrifugation :

- **Principe :**

La centrifugation est une technique qui utilise la force centrifuge pour séparer les différents composants d'un fluide .Au laboratoire médical ; elle est principalement utilisée pour séparer le plasma ou le sérum à partir de prélèvement sanguins ou pour obtenir un sédiment urinaire. Le sang est collecté dans des tubes résistants à la centrifugation qui sont ensuit placés dans une centrifugeuse. Pendant la centrifugation ; les composants du sang ou des urines les plus lourds sont entrainés au fond du tube ; accélérant une sédimentation naturelle. Ils sont ainsi séparés du surnageant ; du plasma s'il s'agit de sang anti coagulé ou du sérum si le sang a coagulé naturellement.

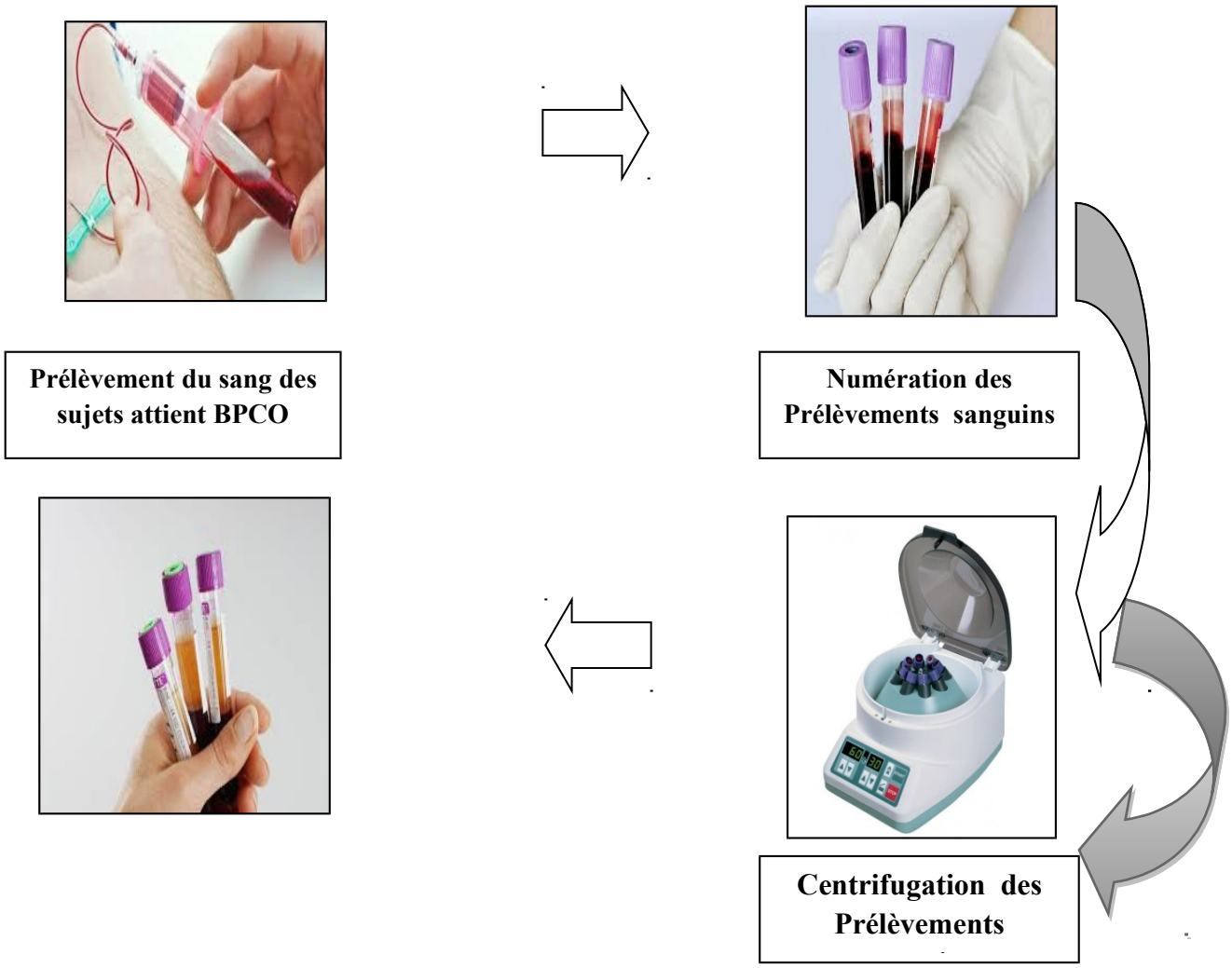


Figure13 : étapes du récupération du plasma

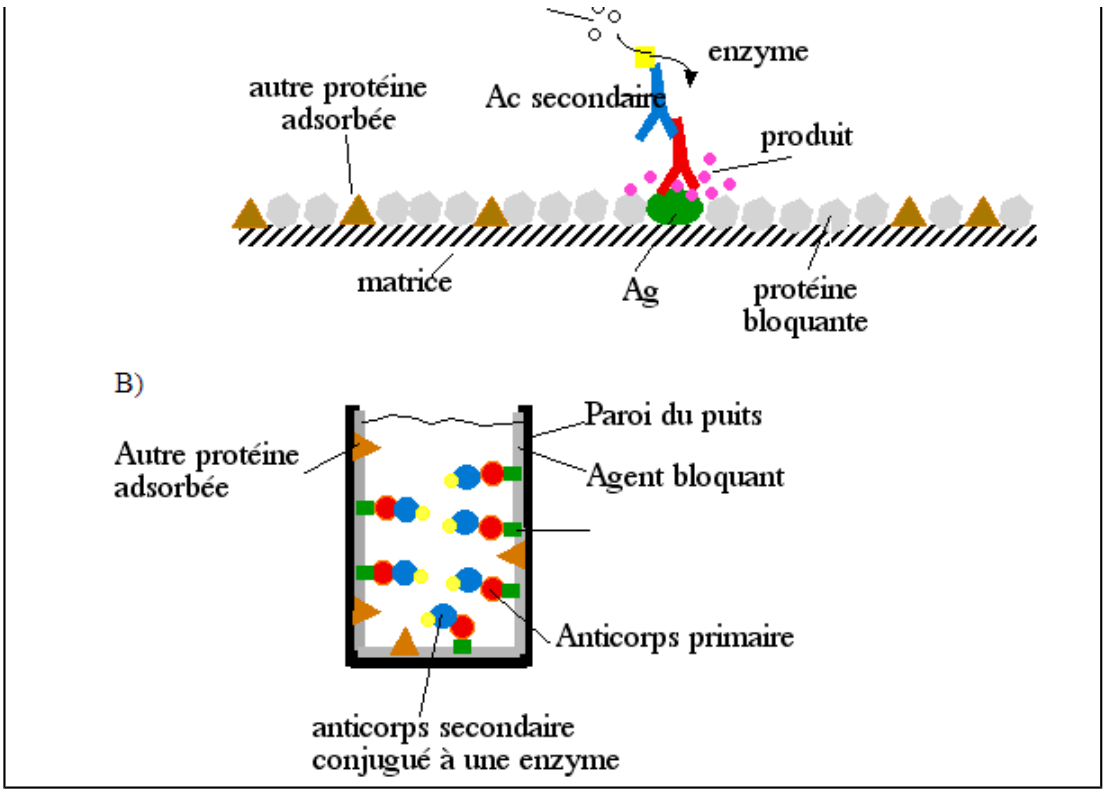
II-2-3-technique Elisa :

- **Principe :**

C'est une technique quantitative d'immuno–essaie enzymatique en sandwich dont un anticorps monoclonal spécifique de l'IL-6 humaine a été préfixé sur la microplaque. Les étalons et les échantillons sont déposés dans les puits et toute présence d'IL-6 est liée à l'anticorps immobilisé. Après élimination de l'excès des substances non liées par lavage, un anticorps polyclonal lié à une enzyme, spécifique de l'IL-6 humaine, est ajouté aux puits.

Après le dernier lavage pour éliminer tout réactif anticorps-enzyme non lié, une solution de substrat est ajoutée aux puits et la couleur se développe en proportion de la quantité d'IL-6 liée au développement.

Figure14 : réaction chimique du technique Elisa



II-2-4-Spectrophotométrie :

C'est un système qui mesure la densité optique de chaque échantillon dans la plaque et élimine les erreurs dues à des variations de l'éclairage entre les fibres optiques d'autres instruments pour une meilleure fiabilité des rapports.

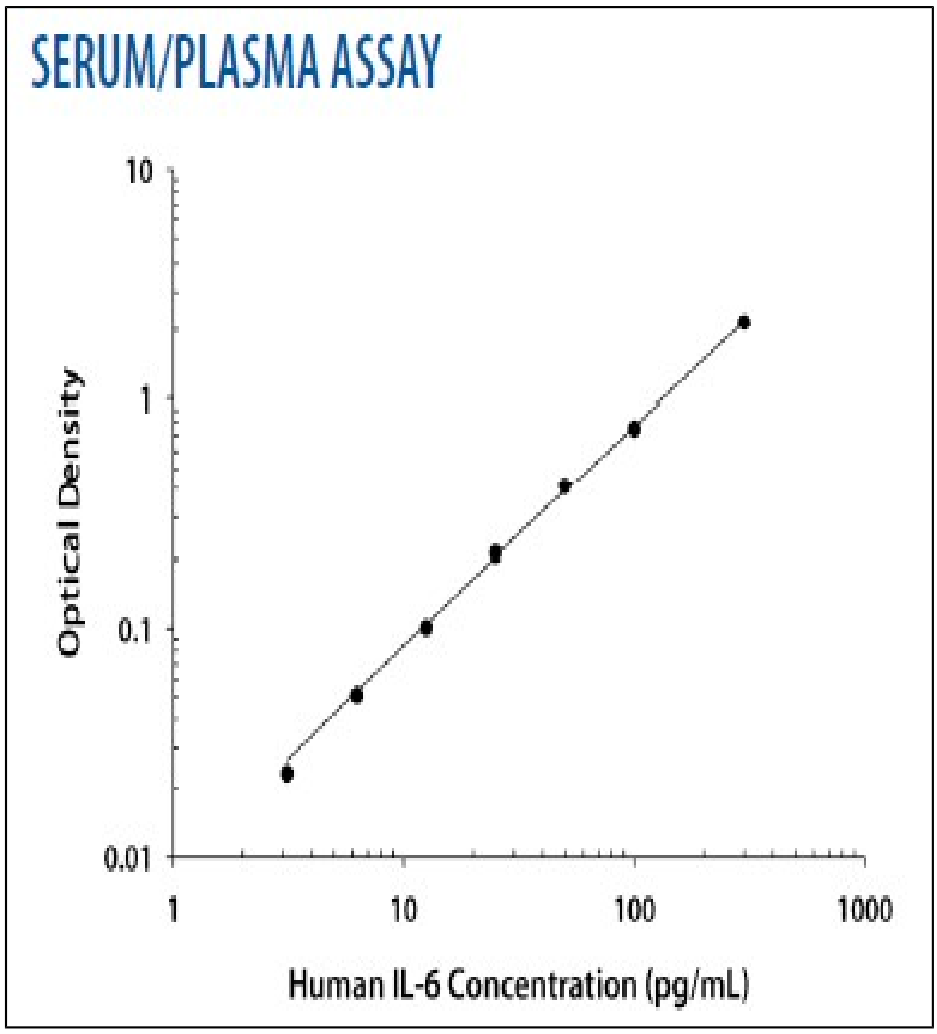


Figure15 : courbe de variation de la concentration de l'IL6 selon la densité optique

❖ **Procédure de dosage :**

Un test Elisa de type sandwich a été réalisé afin de doser l'expression de la cytokine pro-inflammatoire IL-6 au niveau de sérum.

- ❖ Au début Les échantillons étaient placé dans une plaque de 96 puits (12 barrettes de 8 puits) prétraités avec un anticorps de capture ; spécifique pour la cytokine IL-6 Humain ; fourni dans le Kit.(Une incubation de 2 h è température ambiante ainsi à la cytokine du milieu de se lier aux anticorps de capture).
- ❖ Ensuite ; une solution contenant un anticorps de détection conjugué à la peroxydase de raifort. Une solution de tétraméthylbenzidine + une solution de peroxyde d'hydrogène est ajoutée et produit une couleur bleue qui est proportionnelle à la quantité d'IL-6.
- ❖ Finalement ; une solution d'arrêt d'acide sulfurique est ajoutée pour transformer la couleur bleue en jaune ; laquelle peut être lue à une longueur d'onde de 450 nm à l'aide d'un lecteur de microplaque. Quatre lavages avec du tampon de lavage étaient appliqués entre chaque étape.

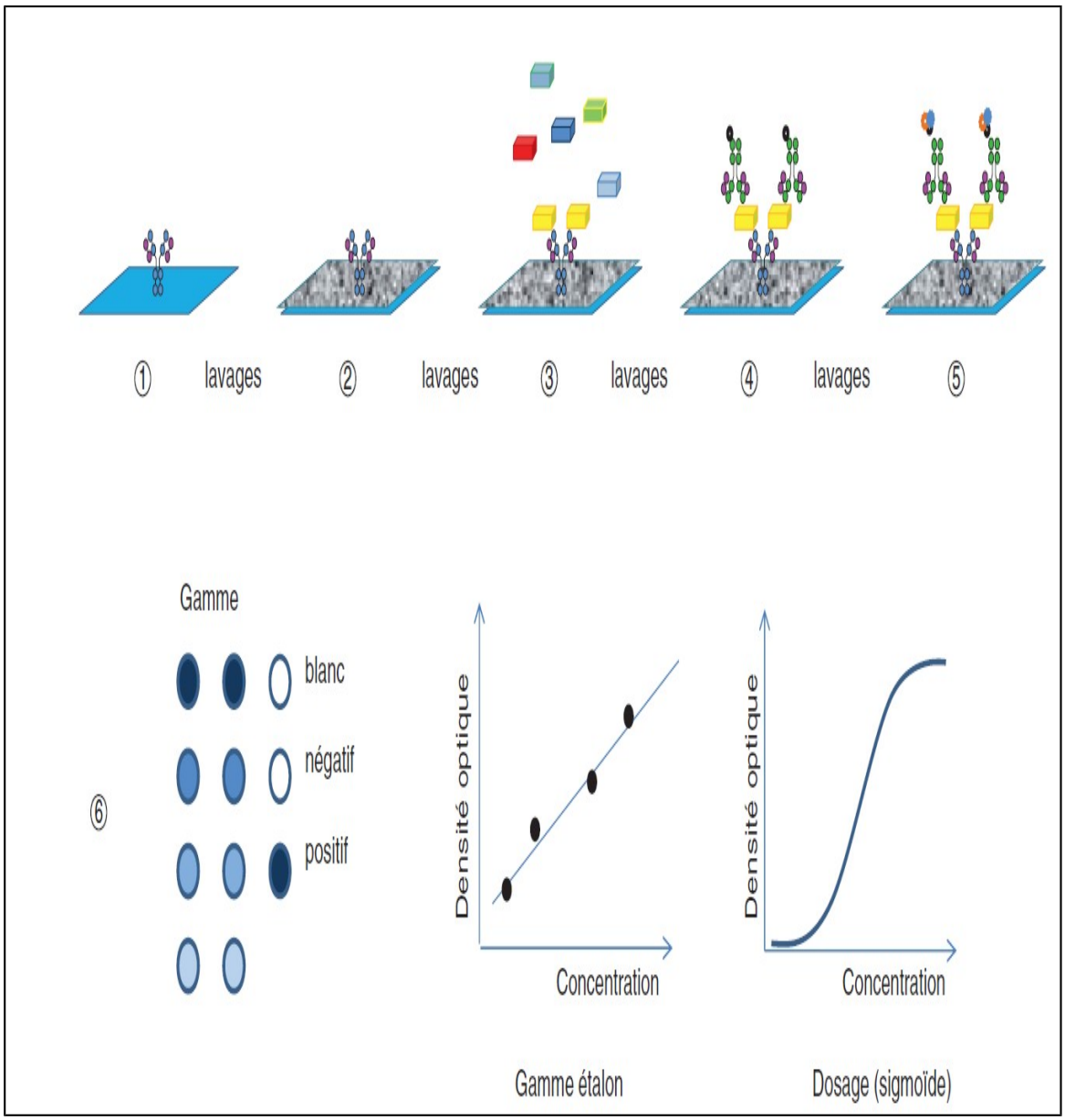


Figure16: Procédure du dosage

III- Résultats et discussion

III-1-Hypothèse de travail :

L'hypothèse de notre travail est basée sur l'évolution des maladies inflammatoires chroniques au cours du temps. Dans ce contexte nous nous suggérons que la sévérité de la BPCO est progressive sur le plan clinique ainsi que inflammatoire sachant que la plupart des patients BPCO sont traités. Dans un deuxième temps nous stipulons que les cytokines pro-inflammatoires pourraient constituer de bons marqueurs de suivi chez les patients atteints de BPCO. Dans cette optique, l'objectif secondaire de notre travail est d'évaluer l'utilité du dosage de l'IL6 au cours de la BPCO dans le but d'analyser ses variations au niveau systémique en fonction du profil clinique.

III-2-Etude descriptive :

III2-1-En fonction d'âge :

Dans le cadre de ce travail, nous avons prélevé 50 patients atteints de la BPCO dont l'âge des sujets varie entre : 36à 86 avec un âge moyen de **67±8.52.**

Afin de mieux caractériser notre série étudiée, nous l'avons stratifié en 3 tranches d'âge, des sujets moins de 60 ans, des patients entres 60 à 70 ans et des patients au-delà de 70 ans.

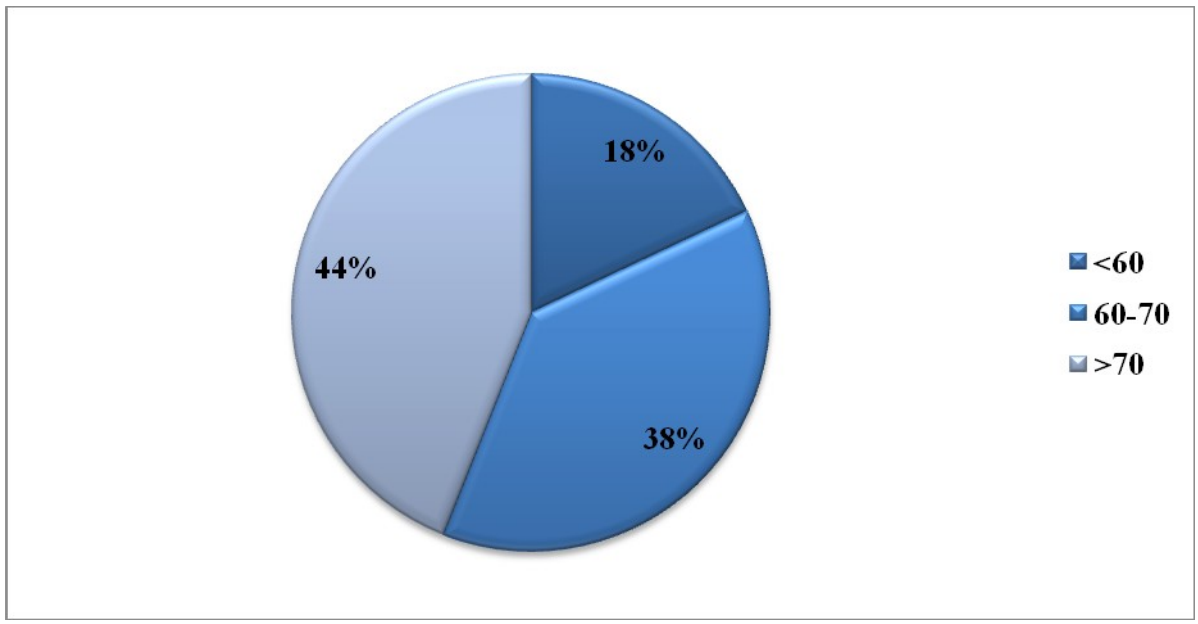


Figure 17: répartition des patients en fonction des tranches d'âge

L'effectif le plus élevé des patients atteints de BPCO est inclus dans la troisième tranche d'âge (>70ans) ce qui confirme que la BPCO attient les sujets les plus âgé.

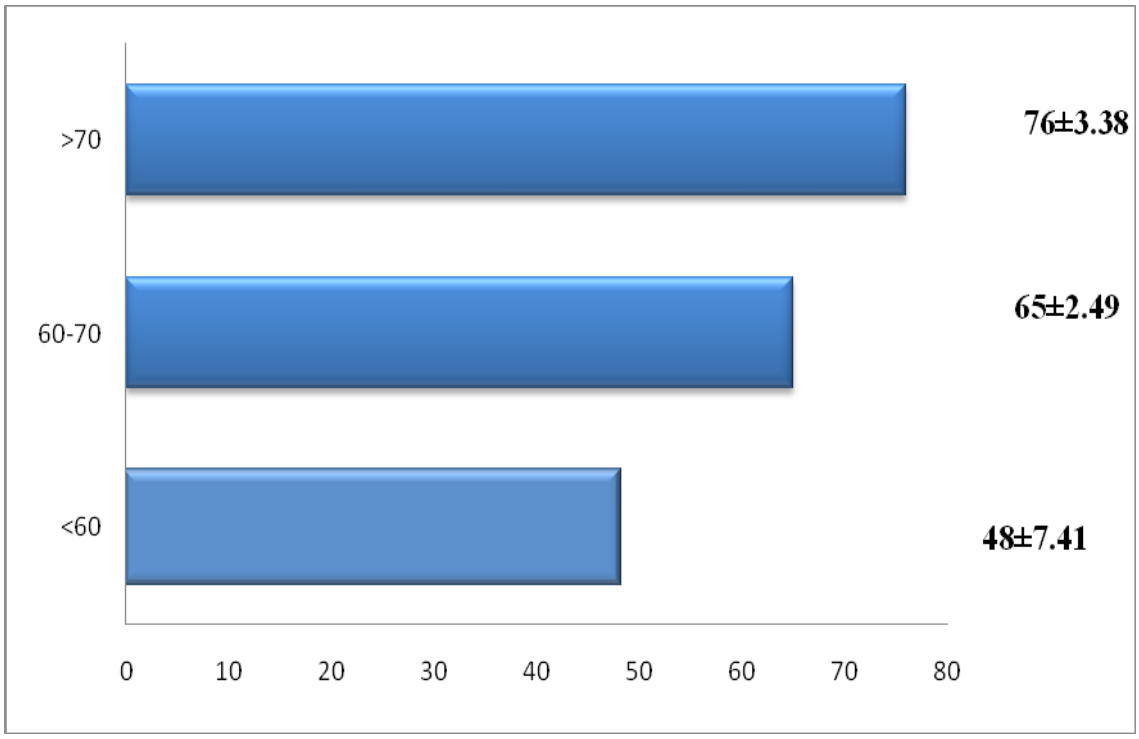


Figure 17: histogramme représentatif de la stratification des malades en fonction des tranches d'âge.

L'âge moyen de la première tranche (<60) était de 48±7.41 ans ; la deuxième tranche d'âge inclut les patients qui sont entre 60 et70 ans avec une moyenne de 65±2.49 ans tandis que la troisième tranche (>70 ans) la moyenne était de 76±3.38ans (figure).

III-2-2-Le FEV en fonction d'âge :

Le FEV (Forced Expiratory Volume) mesuré par spiromètrie varie entre 29.10 et 80.30 avec une moyenne : 54.66 ±16.44. La première tranche d'âge est caractérisée d'un FEV moyenne de 56.51±12.19 par contre la deuxième tranche d'âge est caractérisée d'un FEV moyenne de 62.61±14.85. Concernant la troisième tranche d'âge est caractérisé d'un FEV moyenne de 47.03±12.24.

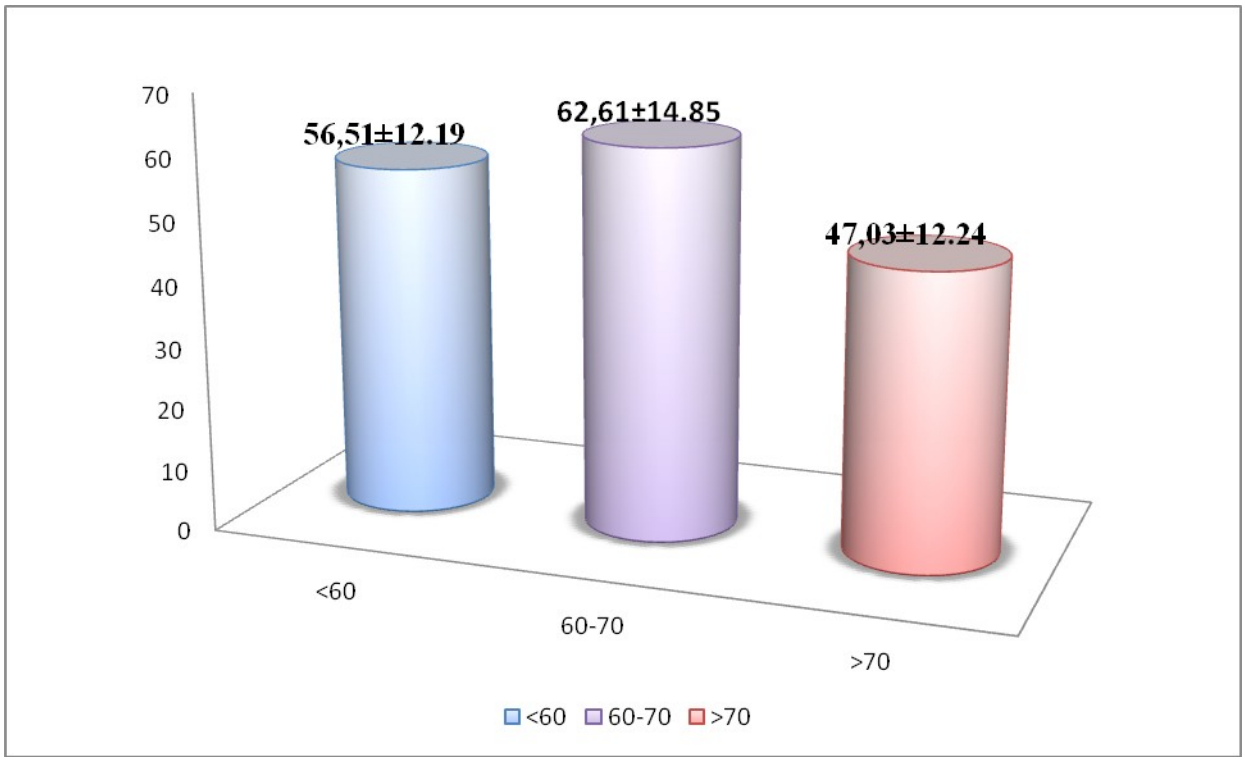


Figure 18: histogramme représentatif de la variation de FEV en fonction des tranches d'âge

On remarque d'après les résultats que les patients qui on un âge >70 ans représentent une teneur du FEV la plus basse par apport au patients qui on un âge ≤70ans ce qui indique que la diminution du FEV est liée probablement au vieillissement.

III-2-3-Le statu clinique en fonction d'âge :

Les patients BPCO présentent des périodes d'exacerbation résultent généralement à des complications liées aux infections respiratoires (bronchite, bronchiolite….)
Dans notre travail, la série étudiée est constituée de 89 % de sujets BPCO stable et de 11% de patients en exacerbation.

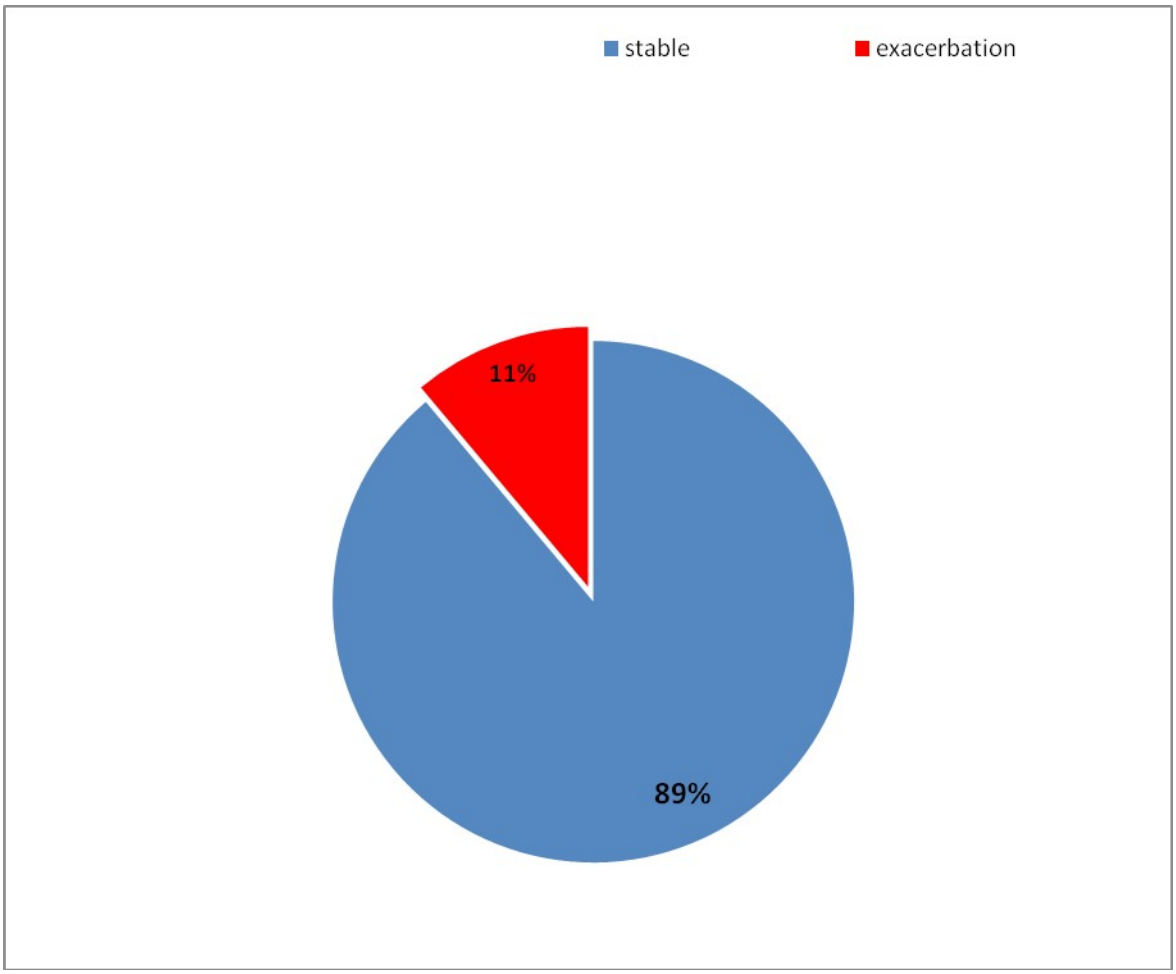


Figure19 : répartition des patients en fonction de leurs statu clinique

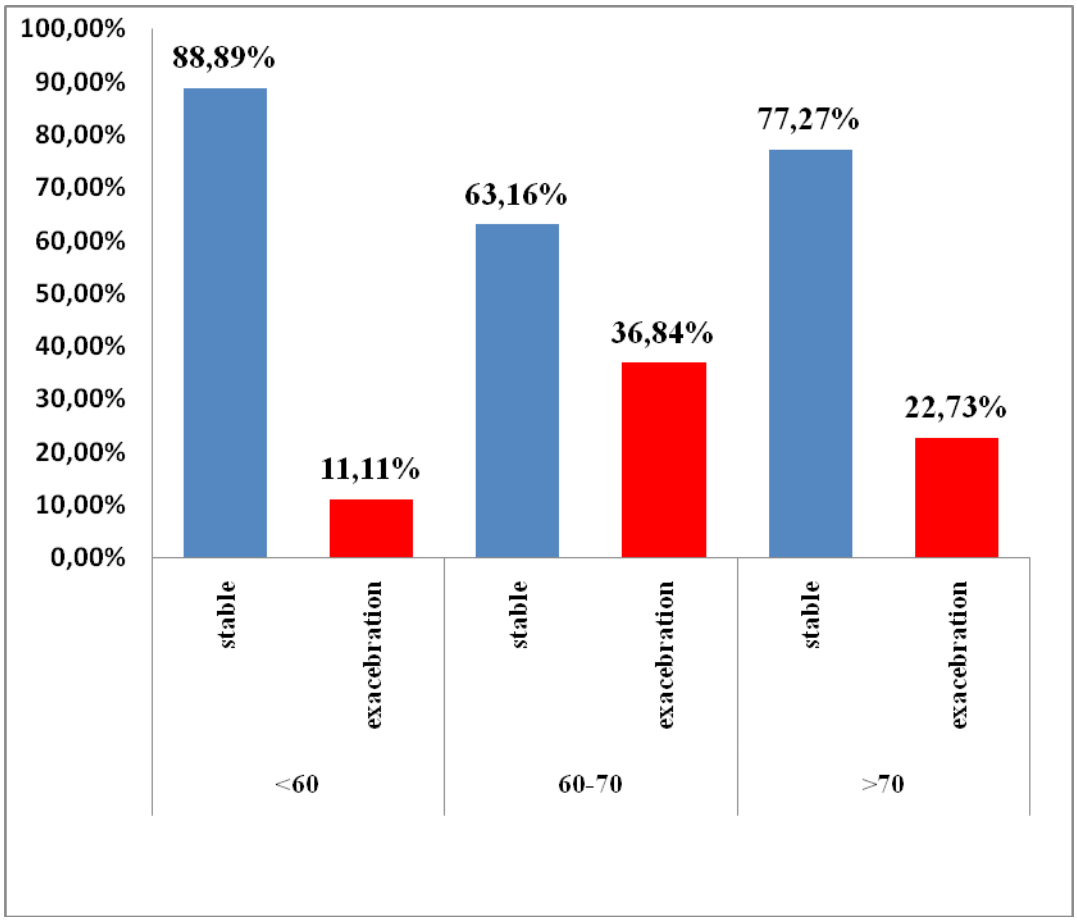


Figure20 : stratification du statu clinique des patients en fonction des tranches d'âge

L'analyse du statu clinique en fonction des tranches d'âge a révélé une répartition hétérogène.

Les patients de moins de 60 ans étaient majoritairement en état stable avec 88.89%. Les mêmes données ont étaient observées pour les deux autres tranches mais avec des proportions différentes. Les sujets au-delà de 60 ans présentaient plus d'exacerbation avec 36.84% et 22.73% chez les patients entre 60 à 70 ans et ceux de plus de 70 ans respectivement.

III-2-4- la consommation du tabac en fonction de l'âge :

Les habitudes tabagiques des patients sont diverses, on a constaté que la majorité des m alades étaient de anciens représentant 56%tandis des fumeurs actifs et les non-fumeurs partagés équitablement les 44% restante.

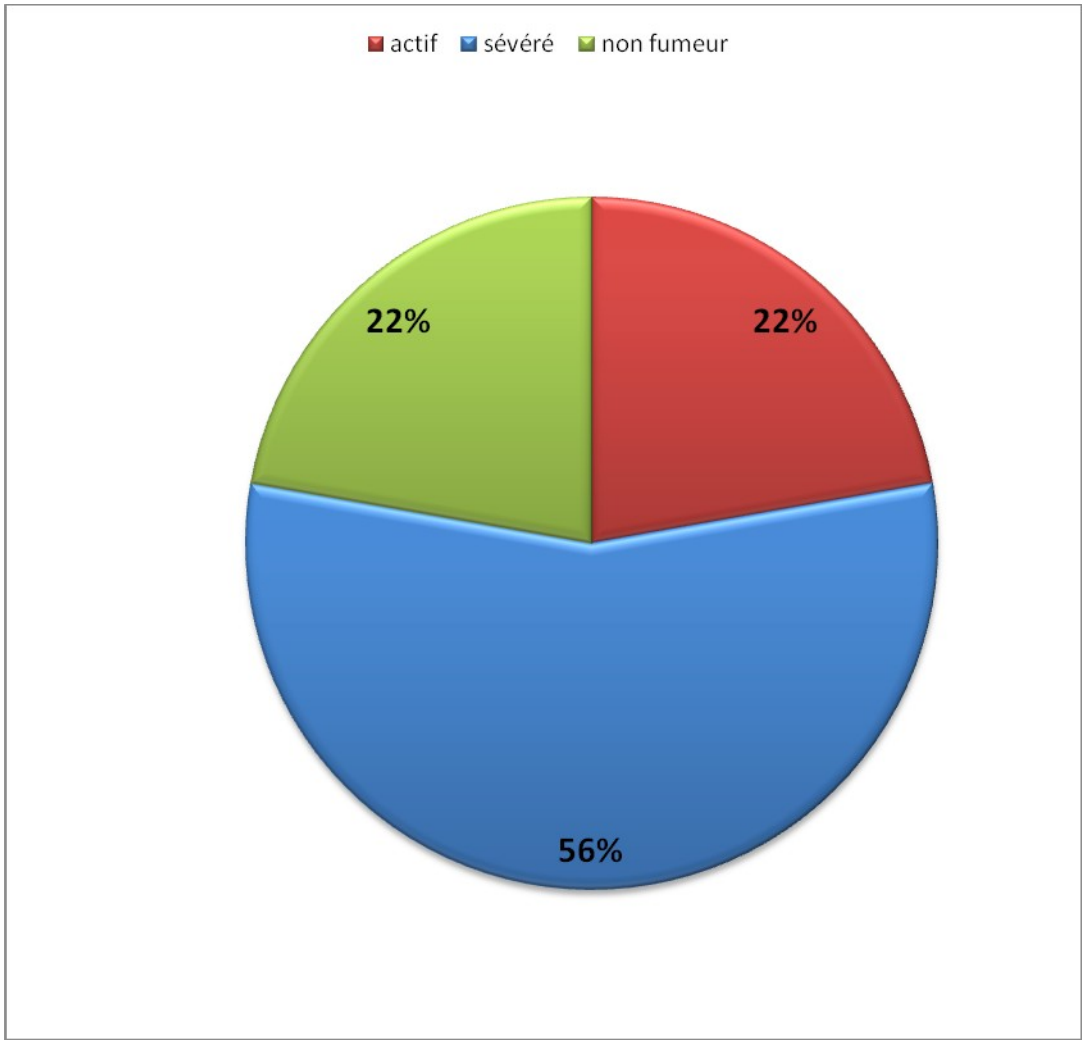


Figure 21: répartition des patients selon leur l'historique tabagique

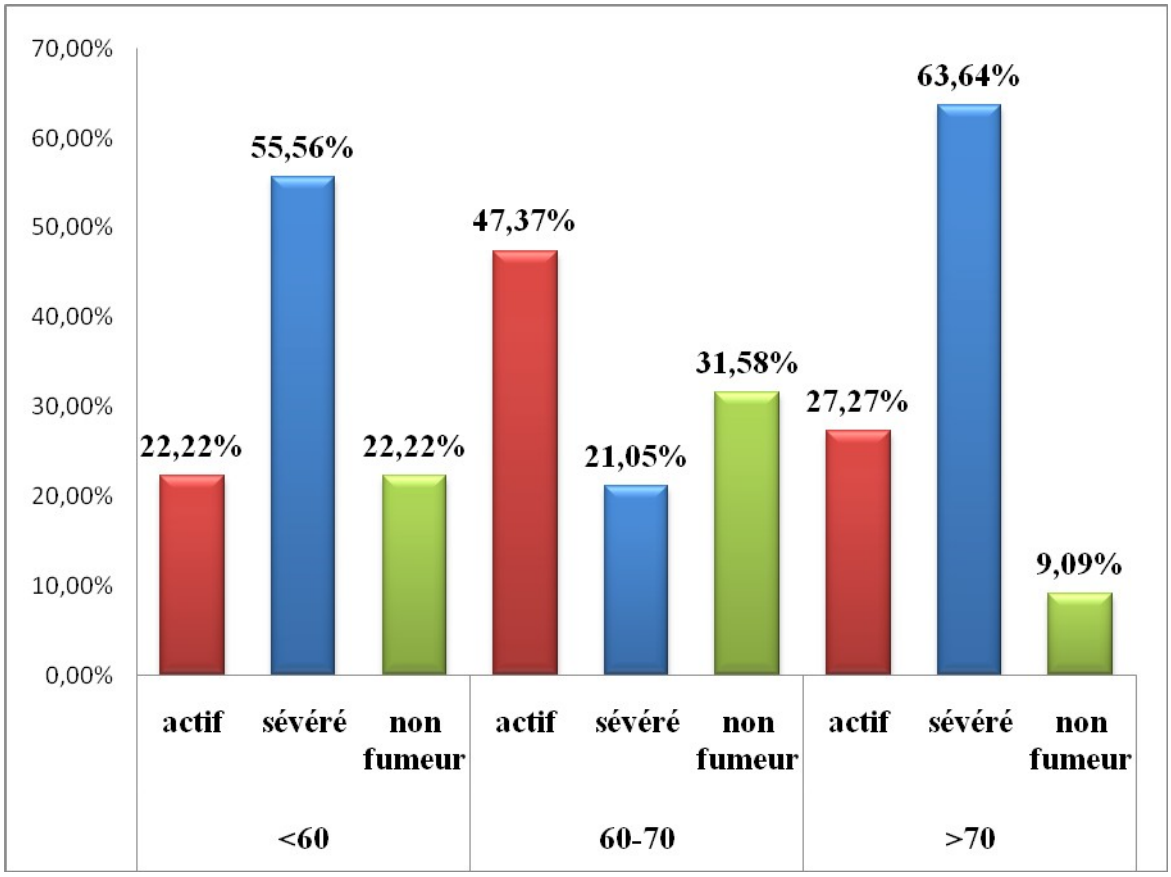


Figure22: stratification du l'historique tabagique des patients en fonction des tranches d'âge

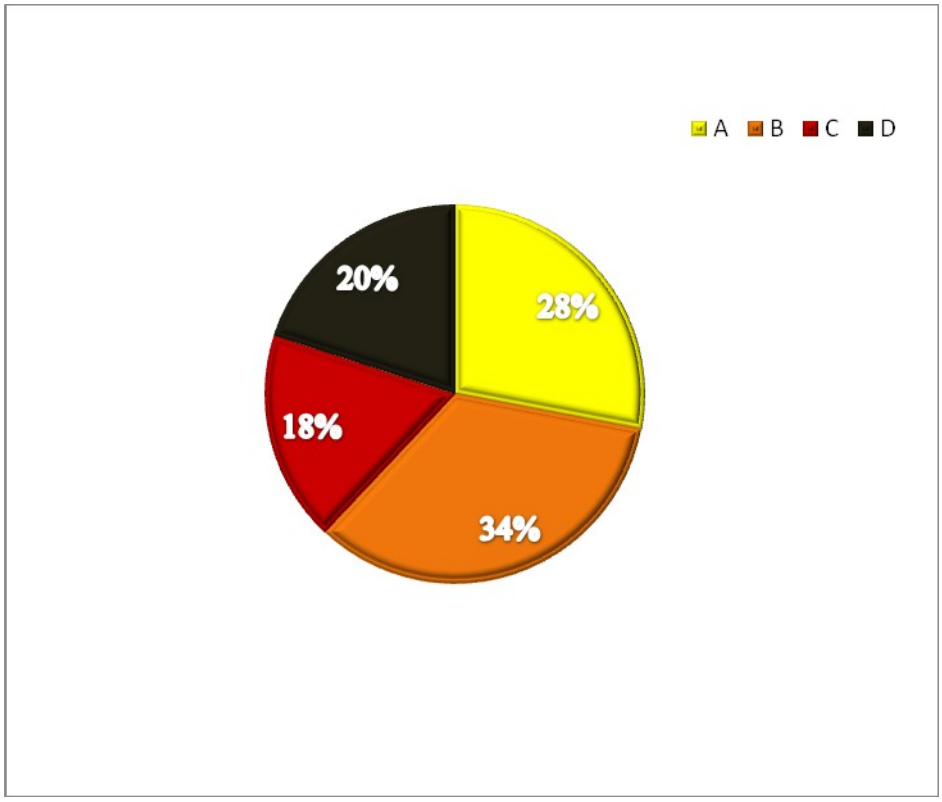
La consommation du tabac en fonction de tranche d'âge est représentée dans la figure (17).

Le pourcentage des cas actif le plus élevé est remarqué chez les patients de la deuxième tranche d'âge. D'autre part Le pourcentage des cas sévère le plus élevé est remarqué chez les patients de la troisième tranche d'âge.

III-2-5- la classification GOLD en fonction de l'âge :

L'examination du profil clinique des patients nous a permis d'avoir une vision sur la répartition des patients en fonction de la classification GOLD. Le stade le plus dominant dans notre série est le stade B avec un pourcentage de 34% suivie par le stade A, D puis le C avec 28%, 20% et 18% respectivement

Figure23 : secteur représentatif de la classification des patients en fonction de leurs stades GOLD



Afin d'étudier l'évolution de la maladie en fonction de l'âge et approfondir l'analyse le profile clinique des patients nous avons exploré leur répartition GOLD en fonction des tranches d'âge

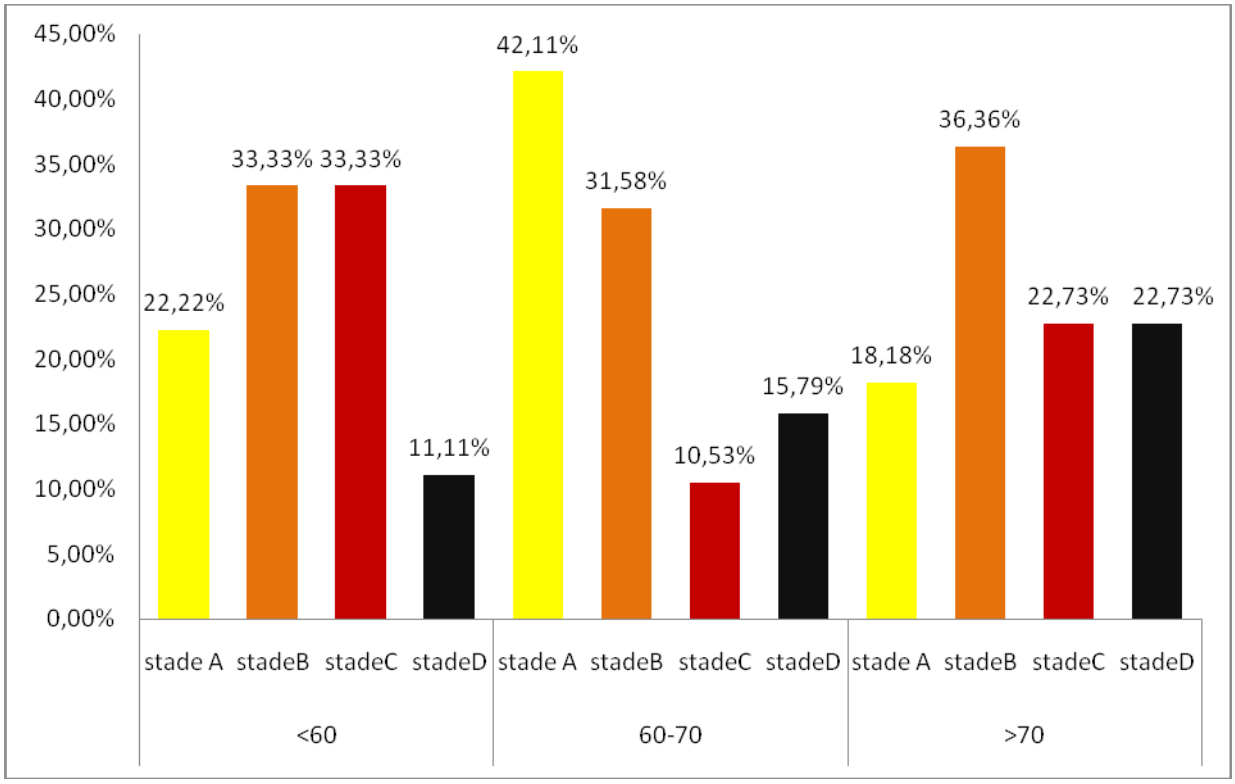


Figure24 : Histogramme représentatif la classification du Stade GOLD des patients en fonction des tranches d'âge

L'analyse des résultats décrivent une prédominance de stade modéré (B) avec un pourcentage de 36.36%, et très sévère (D) avec un pourcentage de 22.73% chez les patients qui ont un âge >70 ans ; alors que la prédominance de stade légère (A) avec un pourcentage de 42.11% chez les patients qui ont un âge entre 60-70 ans ; et le stade sévère (c) avec un pourcentage de 33.33% chez les patients qui ont un âge<60.

III-2-6-le taux IL6 en fonction de l'âge :

L'intervalle de l'IL6 plasmatique dans notre série varie entre 10.72pg/ml et 456pg/ml .avec une moyenne de 110.57±74.26.L'analyse de l'expression de l'IL6 en fonction des trois tranches d'âge nous a permis d'observé une nette différence entre ces dernières. Le taux de l'IL6 en circulation chez les sujets classés en première tranche d'âge était de 63,82±58.74, pour la deuxième tranche était de de89,15±60.09 et la dernière tranche d'âge est caractérisé d'un taux l'IL6 moyen de 135,83±83.11.

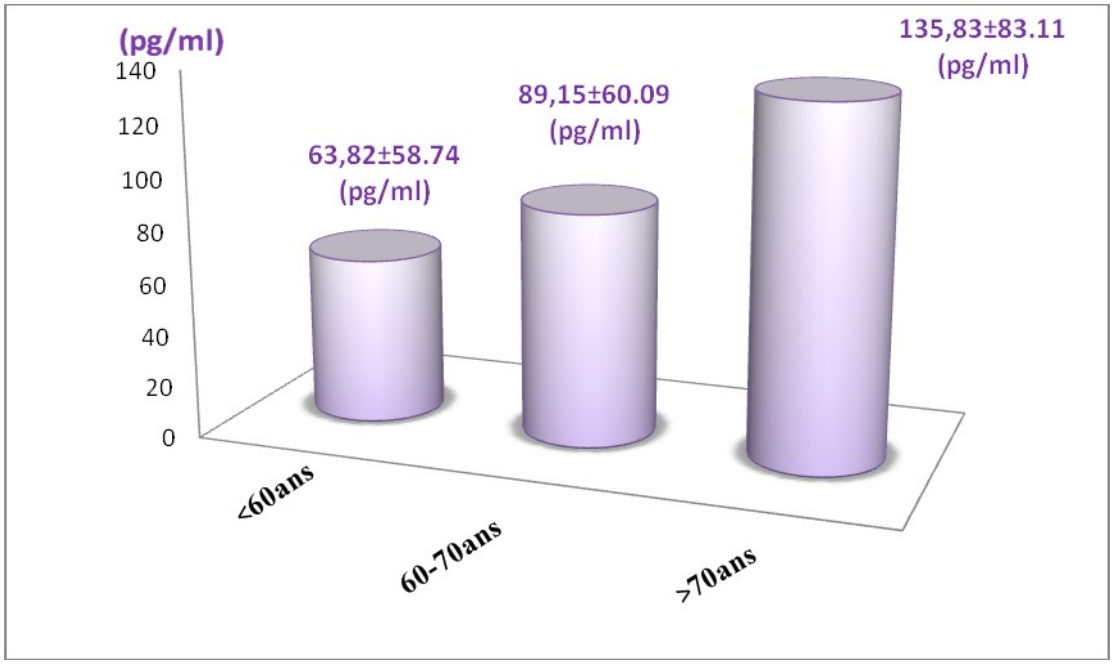


Figure 25: Histogramme représentatif la moyenne du taux IL6 des patients en fonction de l'âge

NB :D'après les résultats obtenus le taux de l'IL6 plasmatique est significativement élevée chez les sujets qui ont un âge supérieur a 70 ans.

III-2-7-le taux IL6 en fonction de stade GOLD :

Pour étudier la relation entre l'IL6 et l'évolution de la maladie nous avons calculé la moyenne de l'IL6 pour chaque stade.

Les résultats montre que les malades classés en stade (D) le plus sévère ont un taux d'IL6 plus élevé 192.03±86.29(pg/ml) que les autres stades, et les malades classés en stade (A) légère ont un taux d'IL6 plus bas **53.11±42.44** (pg/ml)

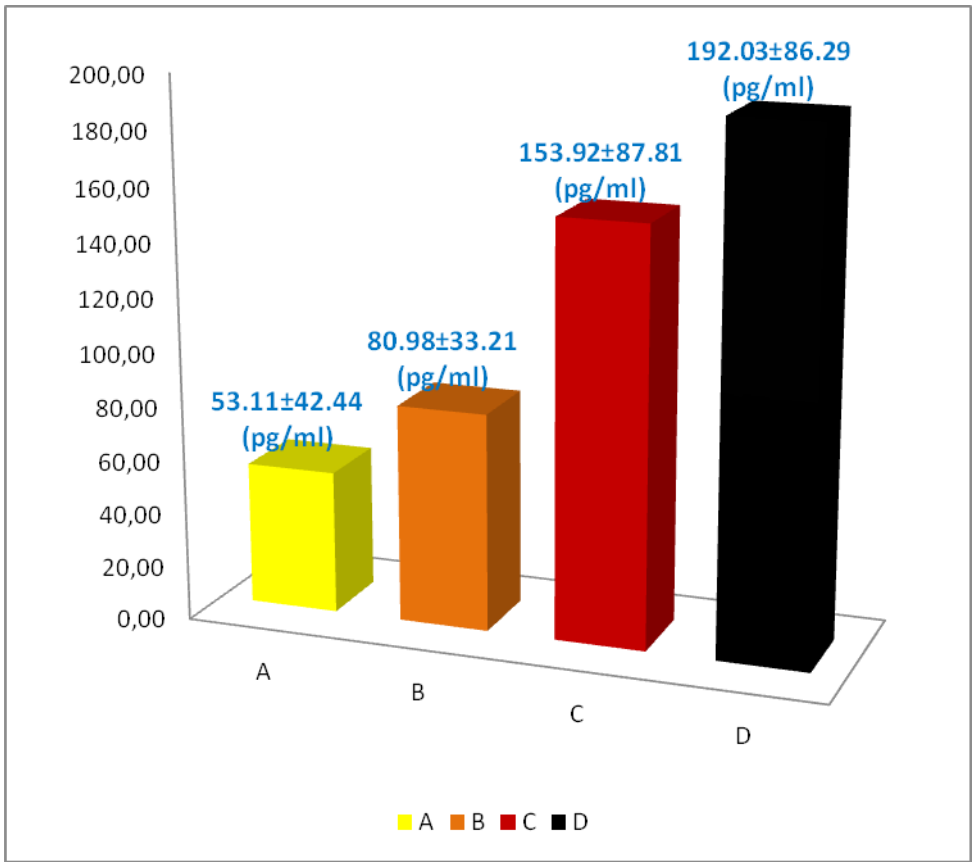


Figure26: Histogramme représentatif la moyenne du taux IL6 des patients en fonction de stade GOLD

NB : nous observons l'existence d'une corrélation entre le taux de l'IL6 et l'évolution de la du la maladie

III-2-8- le taux IL6 en fonction de l'historique tabagique :

l'analyse de taux d'Il6 chez les sujets fumeurs donne des moyennes presque identiques128.68±59.22(pg/ml) pour les fumeurs atifs et130.55±91.61(pg/ml) pour les fumeur sévérés , alors que les non fumeurs avec une moyenne de 51.1±43.45(pg/ml)

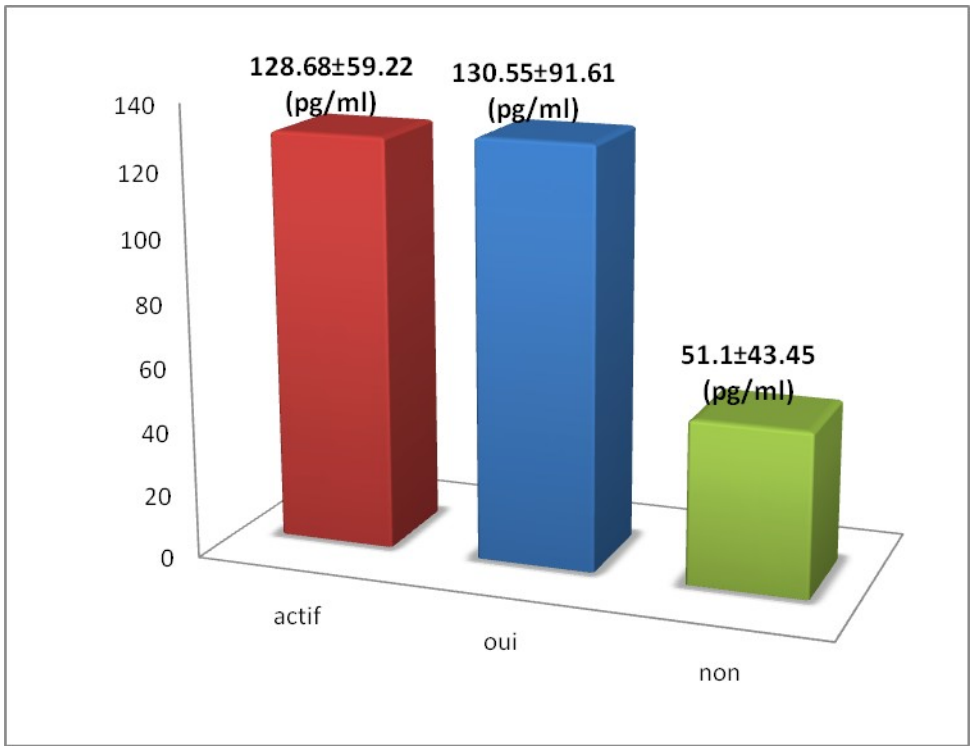


Figure 27: Histogramme représentatif la moyenne du taux IL6 des patients en fonction de leur historique tabagique

NB : nous remarquons que le taux d'Il6 est très élevés chez les malades qui sont des fumeurs actifs ou sévéres para port aux sujet non fumeurs.

III-3-Discussion générale :

D'après les résultats de notre étude :

En concordance avec les données de la littérature, nos résultats confirment que La BPCO est une maladie qui touche principalement les sujets âgés au delà de 70 ans avec un pourcentage de 44% de la série étudié. **:**

La prévalence de la BPCO est rare avant l'âge de 40 ans, elle attient environ 9.2% chez les plus âgés. **(R.Khelafi ; 2011).**

D'autre part ; La courbe de **Fletcher (voir annexe)** montre très clairement que le tabagisme n'est pas seulement une cause importante de la BPCO, mais qu'il est extrêmement Important d'arrêter de fumer **(A .Hattab ; 2010).** Ce que nous avons observé avec Les patients de la deuxième tranche d'âge (60-70ans) qui se caractérise par un statut tabagique actif prédominant (47.37%) et une état clinique d'exacerbation fréquente (36.84%).C'est ce qui nous permet de conclure qu'il ya une forte association entre le tabagisme et la fréquence des exacerbations chez les patients BPCO.

Cette courbe permet également de donner la notion « d'âge des poumons » en situant le VEMS du patient sur la courbe. Ce qui marche en corrélation avec nos résultats de la figure (18) qui démontre que les sujets atteints de BPCO âgés de plus de 70 ans présentaient les FEV les plus faibles. Au même titre, nous avons noté que le stade D selon les critères de GOLD le plus dominant chez les sujets âgés ce qui suggère que l'âge constitue probablement un critère important dans l'évolution de cette maladie. Ces données sont ressemblable à plusieurs d'autres études précédentes **(MK.Beauchaup ; 2010).**

Les résultats de l'étude biologique pour l'evaluation de l'inflammation sytémique chez les patients BPCO a été réalisée par le dosage plasmatique del'IL6. Cette exploration a démontré la production des taux élevé de cette molécule clé dans les processus pro-inflammatoires. Nos résultats sont également confirmés par d'autre étude précédentes **(song et al ; 2001)** et **(Buchioni et al ; 2003)**, ce qui suggère un rôle important à cette cytokine dans les différents aspects immuno-pathologies de la BPCO

Les résultats représentaient sur les figures 20, 21 et 22confirment de son côté que les taux systémiques élevés de l'IL6 sont corrélée avec la sévérité de la maladie, l'âge et ainsi que historique tabagique des patients. Les mêmes données ont été soulevé par **(T. Rochat;2012),** confirmant ainsi que les processus inflammatoires sont aussi liés aux différents façades de la pathogénie de la BPCO.

Le tabagisme induit chez un peu plus de 20% de fumeurs une réponse inflammatoire anormale du tissu broncho-pulmonaire qui entrainera une destruction, remodelage et incapacité fonctionnelle et respiratoire.

Aussi ; on trouve des études sur le sevrage tabagique Réhabilitation du malade atteint de BPCO montre que :

L'arrêt du tabac a prouvé son efficacité sur la prévention de la dégradation de la fonction respiratoire et sur la mortalité, son efficacité est plus modérée sur les symptômes, le nombre d'exacerbations et la tolérance à L'effort.

Conclusion :

La BPCO est une maladie respiratoire chronique dont l'inflammation des petites voies aériennes et du parenchyme pulmonaire joue un rôle central dans son apparition et son développement. C'est une maladie lente et insidieuse dont la morbidité et mortalité sont en hausse. Elle est responsable d'un handicap important par la dyspnée, le risque d'insuffisance respiratoire chronique et les exacerbations qu'elle induit, limitant les activités quotidiennes de la vie. Ce n'est pas qu'une maladie respiratoire, des manifestations extra-respiratoires (ou comorbidités) viennent aggraver considérablement la qualité de vie et le pronostic vital des patients.

Cette etude nous a permit de suivre l'évolution des maladies inflammatoires chroniques au cours du temps, et d'évaluer le rôle du l'interleukine 6 comme marqueur pro-inflammatoire pronostic mais aussi un bio-marqueur importants d'évaluer la sévérité de la pathologie.

On outre, d'après les résultats obtenus il semble que le dosage du IL6 au niveau plasmatique et ses variations au cours de la BPCO peut etre tres utile dans le profil clinique

Ce travail s'ouvre à d'autres perspectives et il doit être suivi par d'autres travaux complémentaires afin de mieux caractériser le rôle de ce bio-marqueur et l'intérêt de son dosage au cours des pathologies respiratoires en raison de son rôle.

En fin on conclut qu'Il est important de poser un diagnostic précoce par spirométrie chez les sujets à risque. L'arrêt du tabac est le seul traitement permettant de ralentir l'évolution de la maladie.

Références bibliographique

Références Bibliographique

-A-

Astou K; et al : COPD, definition , prévalane,etiology, and medical-economic evaluation;J Fran Viet Pneu 2012;03(08):1-65

-Abbey .DE, Burette RJ, Knutsen SF , Donnell WF . Long-Term partiulate and otherair pollutants and lung fontion in non smoker . Am Jhespir Crit Care Med 1998. 158(1) :289-298.

-Aubier M ; Marthan R ;Berger P .et al .BPCO et inflammation :mise au point d'un group d'expert .Les mécanismes de l'inflammation et du remodelage Revues maladies Respiratoires 2010 ;27 :1254-1256.

-B-

Barnes PJ.2003.New Concepts in COPD.Annu Rev Med.54:113-29.review.

-Beauchaup MK , Nonoyama M, et al . Interval versus continous Traing in individuals with chronic asystematic review Torax 1 Fev 2010 ; 65(2) : 157-64.

-Beaumont M, Mialon P, et al .Inspiratory musccle Training during pulmonury in COPD 2015 ; 12(4) : 305-12.

-Beckerman M,magadle R.weiner M.the effects of 1 year ofspecific inspiratorg huscele trainig in patients with COPD. Chest 2015 ;(128) : 3177-82.

-Bernstein Ja ,Alexis N ,Bacchus H ,Bernstein IL, Fritz p horner E,et al .The health effects fo non-industrial indoor air pollution J Allergy clin Immunol 2008:121(3):585-591 .

-Bernstein JA , Alexis N , Baechus H , Berstien IL, Fritz P , Horner E ; The health effets of non –indurstral indoor air pollution.

-Bosken CH ;Wiggs BR ; Paré PD ;et al .Small airway dimensions in smokers with obstruction to airflow .Am Rev Respir Dis 1990 ;142 :563-70.

-Brdevauxpo. Probst hensch N ,M s-ahindler C et al. Prevalace of au flou obstrution in sm okers and mever – sinokers in suiz erland Eur respir G 2010(36 : 1259-69).

-Bumbacea D.campbll D.nguyen L et al. Paran eters asso ciated with persisent airflow obstruction in chronic severe asthma. Eur respir G 2004 ; 24 : 122 -8.

Références Bibliographique

-Burgel P-R ; Bourdin A ; Pilette C et al . Modifications structurales et inflammation dans la BPCO .importance des voies aériennes distales .Revues maladies respiratoirees 2011 ;28 :749-760.

-C-

-Chanez P ; Vignola AM ;O'Shaughnessy T ;et al .Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma.Am J Respir Crit Care Med 1997 ;155 :152-34.

- Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, and Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. Eur Respir J 2003; 22: 268–273.

-Córdoba-Lanús E, de-Torres J-P, López-Aguilar C, et al. Association of IL-6 gene polymorphisms and COPD in a Spanish Population. Resp Med 2008;102(12):1805–11.

-Cutrtis L ,Rea W Smith-Willis p,fenyves E ,pan y adverse health effects of outdoor air pollutants. Enivi Rom int 2006:32(6) :185-830.

-Cuve lier A.benhamon D.lamia B.muir G-F exacerbation de la BPCO emc (elsevier masson sasi paris) pneumologie. 6-30-A30 (2010).

-D-

-DE,burchette RJ, Knudsen SF,McDonnell WF , le-bowitz M.D,Enright pl. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. Am J Respir Crit Care Med 1998 :158(1):289-298.

-Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. Chest 2005;128(4):1995–2004. [PubMed: 16236847]

-Dutau H.thomas P,Pinetc. Traitement en doscopique de l'emphigsème : des tehniques davenir rev in al resp 21 : 1049-52.2004.

Escamilla R, Confirmation du diagnosti.Evaluation de la severté bilan des comorbidités. Les concours mediale 2013 ; 135 (5) 361-364..

-F-

-Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6(IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an

association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. J Clin Invest 1998;102(7):1369–76. [PubMed: 9769329]

-Fournier M ;Lebargy F ;Le Roy Ladurie F ;et al. Intraepithelial T-lymphocyte subsets in the airways of normal subjects and of patient with chronic bronchitis . Am Rev Resp ir Dis 1989 ;140 :737-42.

-Frossard N ;Rhoden KJ ; Barnes PJ.Influence of epithelium on guinea –pig airway responses to tachykinins :role of endopeptidase and cyclo-oxygenase .J Pharmacol Exp Ther 1989 ;248 :292-8 .

-G-

-Gayan-Ramirez G .Janssens W ; Decramer M .Physiopathologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive .EMC (Elsevier Masson SAS ;Paris) ; Pneumologie ;6-030-A-12 ;2012.

-Gérard Huchon . Broncho Pneumopathies Chronique Obstrutives ;2003.

-Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Available from :http ://www.goldcopd.org.

-Godenir boris (thése) l'education thèraputique du patient attient de BPCO Dans le bassin chamberien. 2011.

-Goto E ; Kohrogi H ;Hirata N ;et al . Human bronchial intraepithelial T lymphocytes as a distrinct T-cell subset :their long –term survival in SCID-Hu chimeras . Am J Respir Cell Mol Biol 2000 ;22 :405-11 .

-Guihard Hugo . Thérapies nom médiamenteuse en soins 55edicine55 chez les patients de BPCO.2014.

-H-

-Hattab A; BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE (BPCO) ET LUTTE ANTI-TABAC : GUIDES PRATIQUESA L'USAGE DES MEDECINS EN FORMATION ET MEDECINS GENERALISTES ;2010.

-Haraguchi M ;Shimura S ;Shirato K. Morphometric analysis of bronchial cartilage in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma .Am J Respir Crit Care Med 1999 ;159 :1005-13.

-Hirano T, Taga T, Nakano N, Yasukawa K, Kasbiwamura **S,** Shimizu K, Nakajima

Références Bibliographique

-Hansel TT, Barnes PJ, and Cell BR. Introduction: definitions, burden and causation. In: An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Eds: Hansel, T.T., Barnes, P.J. Cell, B.R.), the Parthenon Publishing Group, 2004, pp. 1-19.

-Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. Thorax 2000: 55(1): 32-38.

-HnizdoF, vallyathan V.chronic obstructive pulmo-nary disease due to occupational exposure to silica dust :a review of epidemiological and pathological evidence. Occup Environ Med 2003 :60(4) :237-243.

-J-

-Jones JG ;Lawler P ; Minty BD ; et al .Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers .Lancet 1980 ;1 :66-8.

-K-

Khelafi R. & F.Skander . Epidémiologie de la BPCO dans la wilaya d'Alger – Rev.mal.resp. vol.28, janv. 2011.

-Kishimoto T, Akira **S,** Taga T. 1992. Interleukin-6 and its receptor : A paradigm for cytokines. ***Science*** 258593-597

-Kishimoto T, Taga T, Akira **S.** 1994. Cytokine signal transduction. ***Cell*** 76 :253-262

-Kuhn C III, Homer RJ, Zhu Z, et al. Airway Hyperresponsiveness and Airway Obstruction in Transgenic Mice. Morphologic Correlates in Mice Overexpressing Interleukin (IL)-11 and IL-6 in the Lung. Am J Respir Cell Mol Biol 2000 ;22(3) :289–95. [PubMed : 10696065].

-Kokuvi Asou ,Maesano C . Chouaid : Definition , prevalence , etiologie et evaluation medio -éconmique G . fran Viet Pneu2012 ;03 (08) : 12 -26 .

-Koppers RJH . vos P j E, Boot CRL , Folgering HTM . Exerice performance in patients with COPD due to 56edicine56ry muscle endurance traing chest 2006 129(4) : 886-92.

K, Pyun KH, Kishimoto T. 1985. Purification to homogeneity and *Proc Natl Acad* ***Sci USA*** 82 :5490-5494. Characterization of human B-cell differen.

Références Bibliographique

-L-

-Lams BE ;Sousa AR ; Rees PJ ;et al.Subepithelial immunolopathology of the large airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonay disease . Eur Respir J 2000 ;15 :512-6

-Larroque A ;2012 : Intert de l'utilisation de la spirometrie en 57edicine génerale dans le cadre du dipistage de la BPCO.

-Le moniteur des pharmacies. La BPCO. Cahier II formation 2010 ; 2849, p.614 Li CG, Rand MJ. Evidence that part of the nanc relaxant response of guinea-pig trachea to electrical field stimulation is mediated by nitric oxide. Br J Pharmacol 1991;102:91-94.

-Limmeberg A ; Rasmussen M , Buch TF . Wester A et al. Arandomised study of the effets of supplemental excerie sessions after a 7week COPD rehabilitation programme.Clin resp avr 6(2) 2012.

-M-

-Marc Beamont 2017 .Effet de l'entrainement des muscle (thèse) .

-Mittman C , liberman J, Marasso F , Miranda Asomking and chornic obstructive lung disease in alpha 1- antitrypsin deficiency. Chest 1971 :60(3) :214-221.

-Mittman C ,Lieberman J , Marasso F ,Miranda A.Smoking and Chronic Obstrutive Lung Desase in Alpha-1- antitrypsin defiieny.Chest1971 :60(3) :214-221.

-Mapel D, Chen JC, GEOAge D, and Halbert RJ. The cost of chronic obstructive pulmonary disease and its effects on managed care. Manag Care Interface. 2004; **17**: 61-66.

-**M**olinie F, Kauffman F. Epidémiologie et conséquence socio-économiques. Epidémiologie descriptive. In : Margaux. Paris: Broncho-pneumopathie chronique obstructives. 2003; pp 15-34.

-N-

-Nabil Jarad, Respiratory Department, Bristol Royal Infirmary, Bristol BS2 8HW, UK Email: Nabil.Jarad@ubhbritol.nhs.uk

Références Bibliographique

-P-

-Peinado VI ;Bardera JA ;Abate P ;et al . Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary didease .Am J Respir Crit Care Med 1999 ;159 :1605-11.

Probst VS , Kovelis D , Hernandes NA , Camillo CA , Cavalhri V, Pitta F . Effect of 2 exercise traing Programs On physiacal activity in daily life in patients with COPD resp care 1 nov 2011 ; 56(11) : 1799-807.

-R-

- **R**ennard SL. Looking at the pateint- approaching the problem of COPD. N Engl J Med. 2004; **350**: 965-966.

-S-

-Saetta M ; Turato G ;Braldo S ; et al . Goblet cell hyperplasia and epiythelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation .Am J Respir Crit Care Med 2000 ;161 :1016-21.

-Saetta M ;Ghezzo H ; Kim WD ;et al .Loss of alveolar attachments in smokers .A morphometric correlate of lung function impariment .Am Rev Respir Dis 1985 ;132 :894-900 .

-Sara Roversi ,lorenzo Corlbetta andenrio clini GOLD 2017 reommendations for COPD patients.

-Seifart C, Dempfle A, Plagens A, et al. TNF-alpha-, TNF-beta-, IL-6-, and IL-10-promoter polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Tissue Antigens2005;65(1):93–100. [PubMed: 15663746].

-Silverman EK.progress in obstructive pulmo -nary disease genetics .proc Am Thorac soc antiturypsin defi ciency: effects of cigarette smoking ,measured geno-type,and their interaction on pulmonary function and biochemical traits. Genet epidemiol 1992 :9(5):317-331.

-Silverman EK , Provine MA , Campbell EJ, Pierce JA,Rao DC. Fammilly stady of alpha 1-deficieng effects of cigarrette smoking.measured genotype and their interaction on pulmonary fonction and biohemical traits . Genet Epideniol 1992 :9(5) :317-331.

Références Bibliographique

-Sitva GE. Sherrildl, gu erras. Barbee RA.Asthma asrisk factor for COPD in lon gdudin al study chest 2004 ; 126 :59-65.

-T-

-Thurlbeck WM ; Wright JL.Chronic airflow obstruction.London :Marcel Dekker ;1999.

- Thèmes mis à jour : Définitions, classification, mortalité et facteurs pronostiques Traitement pharmacologique incluant le sevrage tabagique Réhabilitation du malade atteint de BPCO Fiches de synthèse Promoteur : SPLF. Rev Mal Respir 2010;27:S73-6.

-V-

-Vestbo J ;Prescott E ; Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhangen City Heart Study Group . Am J Respir Crit Care Med 1996 ;153 :1530-5.

-Vestbo J.Hurds S. Agusti AG,Jones PW, Vogelmeieir C, Anzueto A , et al . Global Strategy Diagnostic Management and Prevention of Chronic Obbstuive Pulmonary Disease. Gold Executive Summary .Amj Respir crit care Med 2012 ; 9(c) :1-67.

-Y-

-Yager D ;Shore S ;Drazen JM .Airway luminal liquid .Sources and role as an amplifier of bronchoconstriction .Am Rev Respir Dis 1991 ;143 :S52-S4 .

-Yin P.Gan CQ, chengkk et al. Passive smoking ex posure and risk of COPD among adults in china the guangzhou bio bank cohort stady ,lancet 2007 370 – 751 -7.

-Yende S, Waterer GW, Tolley EA, et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. Thorax 2006;61(1):10–16. [PubMed: 16284220]

-Yende S, Tuomanen EI, Wunderink R, et al. Preinfection systemic inflammatory markers and risk of hospitalization due to pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;172(11):1440–6. [PubMed: 16166617].

Références Bibliographique

-W-

Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. Thromb Haemost 2000;84(2):210–5. [PubMed: 10959691]

-Z-

- **Z**idouni N. Symposium BPCO comment mener une enquête opérationnelle: les cas des BPCO. Juin 2005, Faculté de médecine, Annaba.

Annexes

Annexes

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 **Exacerbateur fréquent** Num de dossier……
Routine…….…….. OUI …… Date de la Consult……
Exacerbation…. NON…… 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 …….

Annexes

Spiromètre



Quantikine® ELISA

Human IL-6 Immunoassay

Catalog Number D6050
S6050
PD6050

For the quantitative determination of human Interleukin 6 (IL-6) concentrations in cell culture supernates, serum, and plasma.

This package insert must be read in its entirety before using this product.
For research use only. Not for use in diagnostic procedures.

Annexes

-Matériel fourni et conditions de stockage(le dosage l'il-6)

Conserver le kit non ouvert à 2-8°C.N'utilisez pas la date d'expiration du kit passée.

PARTIE	PARTIE#	CATALOG #D6050	CATALOG #S6050	DESCRIPTION	Stockaged'ouvert/ MatérielReconstitué
Microplaque il-6 Humain	890045	1assiette	6 assiettes	Microplaque en polystyrènne à 96 puits (12 Barrettes de 8 puits) revètue d'un anticorps monoclonal spécifique de l'-il-6 humaine .	Retourner les puits inutilisés dans le sachet contenant le sachet déshydratant.Refermer le long du bord du zip-seal. peut être conservé jusqu'à 1 mois entre 2-8°C.*
Standard humain il-6	890047	1 flacon	6 flacons	IL-6 humaine recombinante dans une base protéique tamponnée des conservateurs ;lyophilisé.Référer à l'étiquette de la fiole pour le volume de reconstitution.	Aliquote et stocker jusqu'à 1 mois -20°C Dans un congélateur à dégivrage manuel*. évitez les cycles répétés de congélation-décongélation.
Conjugué humain il-6	890046	1 flacon	6 flacon	21 ml/flacon d'un anticorps polyclonal spécifique de l'IL-6 humain conjugué à la peroxydase de raifort avec des conservateurs.	
Diluant de dosage RD1W	895117	1flacon	6 flacons	11 ml/flacon d'une base de protéine tamponnée avec des conservateurs. Pour les échantillons de surnageant de culture	Peut être conservé

Annexes

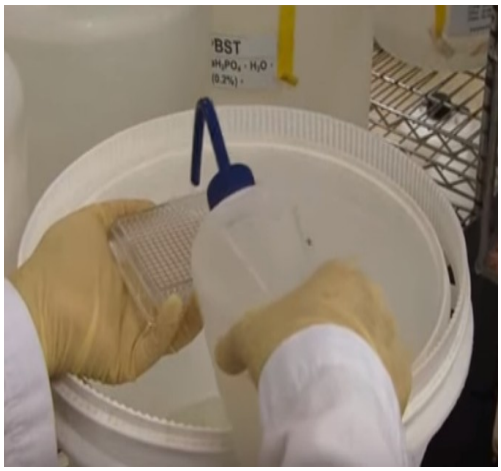
				cellulaire.	jusqu'à 1 mois entre 2 et 8 C.*
Calibrator Diluent RD6F	895018	1 Flacon	6 flacons	21ml/flacon de sérum animal contenant des conservateurs .Pour les échantillons de sérume/plasma.	
Tompon de lavage concentré	895003	1 flacon	6 flacons	D'une solution concentrée 25 fois de tensioactif tamponné avec conservateur ; Peut devenir jaune au fil du temps.	
Réactif de couleur A	895000	1flacon	6 flacons	12 ml /flacon de peroxyde d'hydrogéne stabilisé.	
Réactif de couleur B	895001	1flacon	6 flacons	12 ml/ flacon de chromogène stabilisé (tétraméthylbenzidine)	
Solution d'arrèt	895032	1flacon	6 flacons	6 ml flacon d'acide sulfurique 2 N	
Scelleur de plaques N	N /A	4 bandes	24 bandes	Blandes adhésives.	

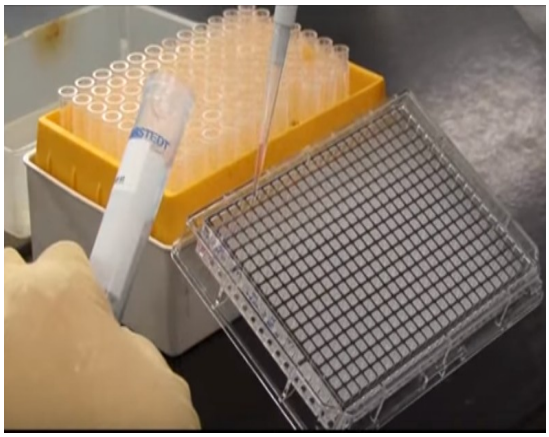
*A condition que ce soit dans la date d'expiration du Kit.

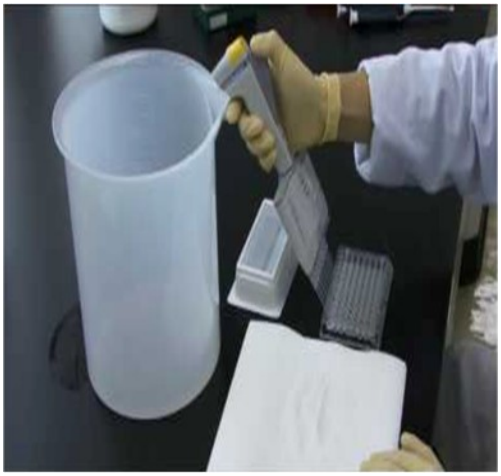
Annexes

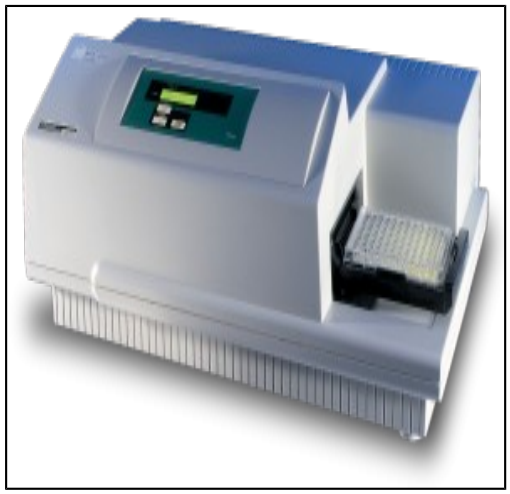




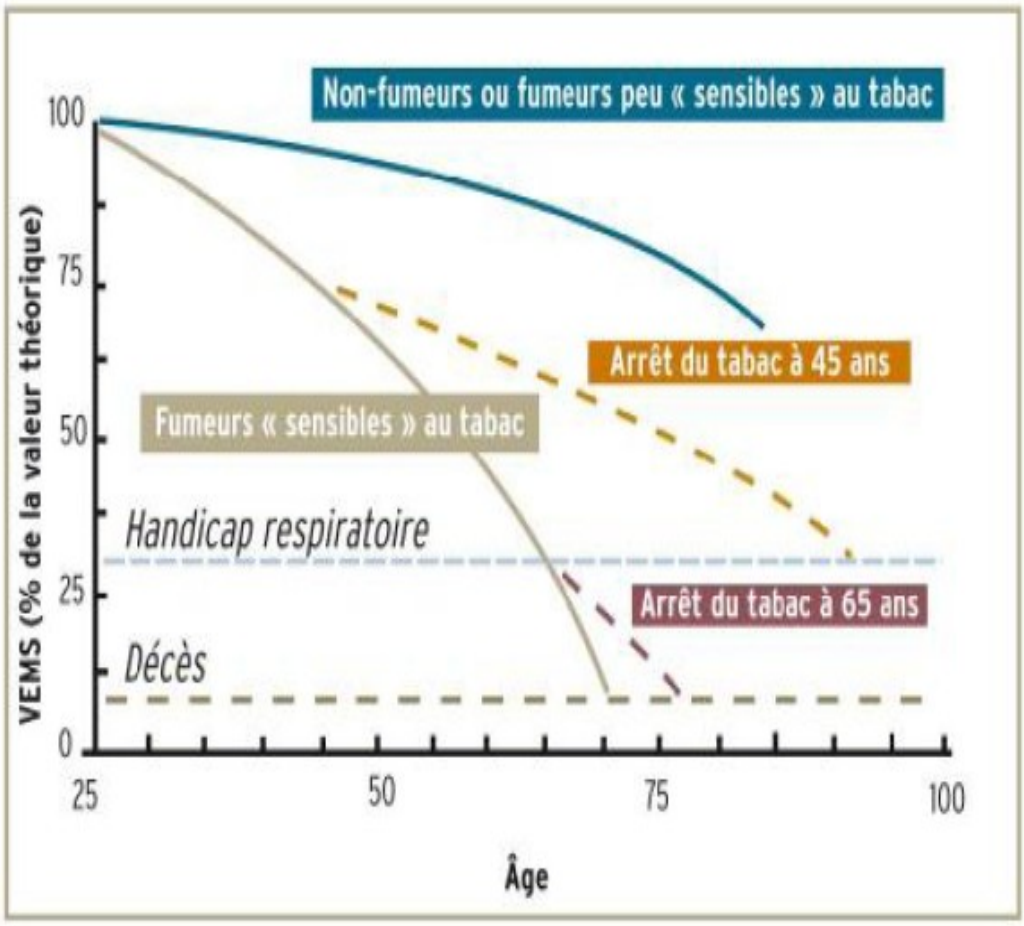








Annexes



Courbe de Fletcher