République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

Université Dr. Yahia Farès de Médéa

Faculté des Sciences

Mémoire

Pour l'obtention du diplôme

MASTER

Département : Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité : physiologie et pathologie cellulaire

Préparé par

Mlle Cherroud Ouafa et **Mme Tahraoui Samia**

Thème

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE RETROSPECTIVE DE L'INCIDENCE DES BPCO : ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE RETROSPECTIVE DANS LA WILAYA DE MEDEA

Encadreur : Madame le professeur K.Benachour

Co-encadreur : Mlle. Slama Nada

Devant le jury proposé, composé de :

Mlle .Elhassani Mouna	**M.C.A**	**univ.médéa**	**examinateur**
Ms.khames maamer	**M.C.A**	**univ.médéa**	**examinateur**

2020/2021

Remerciement

C'est garce à Dieu le tout puissant, qui nous a donné la santé, la volonté et la patience que nous avons pu terminer notre travail et réaliser cette modeste étude.

Nous tenons à exprimer nos profonds remerciements

Á notre encadreur. Madame le Professeur K. BenachourNous vous sommes infiniment reconnaissants du grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail, nous vous remercions pour votre patience et de votre soutien lors de la réalisation de projet de fin d'étude.

À notre cher co-encadreur Mlle.Slama Nada pour tous les efforts fournis afin de mener à terme notre mémoire. En souvenir d'une agréable collaboration, veuillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements.

Nos remerciements vont également aux membres du jury :

D'avoir accepté de faire partie du jury afin de l'examiner et de l'enrichir par vos connaissances et vos propositions.

Nos remerciements particuliers à ***Mr. Hellali****, chef de service de pneumo-phtisiologie d'hôpital Mohamed Boudiaf de MEDEA ainsi qu'à tout le personnel de ce service, de nous avoir accueillies et orientées pour mener à bien ce modeste travail.*

Enfin nos sincères gratitudes à tous les enseignants du département de sciences Sans oublier les enseignants et les enseignantes qui nous ont dirigé le long des cinq années d'études.

Dédicace

A mon très cher père Bachir

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut, tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude, mon amour, ma reconnaissance. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.. Qu'Allah, le tout miséricordieux, te préserve, t'accorde santé, bonheur et te protège de tout mal.

A ma très chère mèreKirouaniWahiba

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A Mes chères SŒURSAbir,Khadidja ET A Mes chèrsFRERESSalah eddine, Mohamed

Merci de m'avoir accompagné pendant toute ma vie, d'être toujours là pour moi et de m'avoir supporté. Je vous aime tous. Qu'Allah le tout puissant, vous protège et vous exhausse tous vos vœux.

A MA CHERE FAMILLE MATERNELLE ET PATERNELLE

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A MA binôme et très chère amie TAHRAOUI SAMIA

En témoignage de l'amitié qui nous unie et des souvenirs que nous avons passés ensemble, je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. Ma chère sœur qui m'est le père et la mère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi

À mes collègues de la promotion de physiologie et pathologie cellulaire 2020

Pour toute l'aventure qu'on a vécue ensemble durant les 5 dernières années, je vous félicite pour votre patience, soutien et fidélité.

À mes très chères amies

SAMIA, ASMA, CHAHINEZ, BATOUL, KARIMA à tous ceux que je n'ai pas mentionnés.

Merci d'être à mes côtés dans mes pires et bons moments.

Tous les gens que j'aime sans exception.

OUAFA

Dédicace

Je dédie ce travail accompagné d'un profond amour à :

A la merveilleuse femme qui a tracé le chemin de ma réussite, à la rose qui se fane pour m'arroser de son amour et de sa tendresse, a celle qui ne cesse de me pousser en avant, et qui grâce a ces sacrifices que je rapproche aujourd'hui à réaliser notre rêve attendu.***Ma chère Maman : FATIMA***

A l'homme qui a toujours attendu mon succès et mis sa confiance en mes capacités,à l'épaule solide sur laquelle je peux compter, l'œil attentif compréhensif aucune dédicace ne s'aurait exprimer mes sentiments, que Dieu te préserve et te procure santé et longue vie.***Mon cher Papa : HOUCINE***

***Mes* sœurs NABILA, NAIMA**lessouriantes,que Dieu leurs donne une longue et joyeuse vie avec ses maris et ses enfants

A Mes frèresqu'ils m'ont supportés et encouragés et surtout **mon cher frère : AMIR**.***Et mes belles sœurs : KHALIDA, FATMA ZOHRA, RANIAet ma belle-mère : GHANIA***

A Mes deuxièmes frères : MAHDJOUB et TAHER

Je vous aime fort et je sais que je pourrai toujours compter sur vous.

A mes neveux et mes nièces

A MA binôme et très chère amieCHERROUD OUAFA

Ma chère sœur, tu sais toujours me faire rire et tu sais surtout m'accompagner dans les bons et mauvais momentsavec t'on amour sincère et ton jolie sourire je te remercie d'être toujours là pour moi et pour ta patience et tes efforts durant ce travail.

A ma famille paternelle et maternelle

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur de santé et de réussite

À mes collègues de la promotion de physiologie et pathologie cellulaire 2020
Avec tous mes vœux de réussite dans la vie personnelle et professionnelle

A mes chères amies

FOUZIA, KARIMA, MAROUA, KENZA, MIMI,*en témoignage de l'amitié que nous uni et de souvenirs que nous avons passé ensemble je vous dédie ce travail avec mon amour sincère*

A mon partenaire de vie

Mon mari ***SAMIR*** *j'aimerai bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour.*

SAMIA

Résumé :

C’est une maladie évitable et traitable caractérisé par une limitation du débit d'air ppersistante qui est habituellement progressive et associée avec une réponse inflammatoire cchronique dans les voies respiratoires et les poumons à des infections rexpiratoires ou des gaz nocifs, aucun des traitements disponibles capable de ralentir la progression lente de cette maladie.

L’objectif de notre étude est d’estimer la prévalence de la BPCO de la wilaya de Médéa, de chercher les facteurs de risques qui déclenchent la maladieet d’évaluer la gravité de la maladie chez les patients hospitalisés au service de pneumo-phtisiologie de l’hôpital de Médéa

Une étude rétrospective a été réalisée au niveau de service pneumo-phtisiologie de l’hôpital Mohamed BOUDIAF de la wilaya de Médéa, on a consulté 120 dossiers des patients de l’âge entre 45 ans et 96 ans, dont 78% de genre masculin, l’HTA parmi les antécédents médicaux le plus remarqué (28%) ensuite la cardiopathie (19%) puis l’asthme (16%) et le diabète (15%), il existe d’autre antécédents y’a compris le goitre, RAS et DDB (17%), la grandeportion des gens hospitalisée ont une dyspnée (76%), de toux (62) associées parfois aves une fièvre et crachat, la plus part des patients atteints de BPCO présentent des comorbidités et des complications majoritairement cardiovasculaires (cardiopathies 43%), on remarque un taux anormal des cellules de système immunitaire : les lymphocytes (40%), les neutrophiles (45%),et un déséquilibre de taux de glycémie (65%) et de tension artérielle (75%).

Cette étude permet d’identifier les facteurs de risques de la BPCO ainsi que les paramètres qui permet d’aggraver la maladie, les comorbidités et les complications ainsi qu’un déséquilibre du bilan biologique a cause de cette maladie.

Mots clés : broncho-pneumopathie chronique obstructive, étude rétrospective, dossiers médicaux, comorbidités

Sammury

COPD It is a preventable and treatablediseasecharacterized by persistent airflow limitation whichisusually progressive and associatedwith a chronicinflammatoryresponse in the airways and lungs to respiratory infections or noxiousgases, none of the availabletreatments capable. slow down the slow progression of this disease.

The objective of our study is to estimate the prevalence of COPD in the wilaya of Medea, to look for the risk factors that trigger the disease and to assess the severity of the disease in patients hospitalized in the pneumo-phthisiology service. of Medea hospital

A retrospective study was carried out at the level of the pneumo-phthisiology service of Mohamed BOUDIAF hospital in the wilaya of Médéa, 120 files of patients aged between 45 and 96 years were consulted, of which 78% were male, Hypertension among the most noticed medical history (28%) then heart disease (19%) then asthma (16%) and diabetes (15%), there is other history including goiter, RAS and DDB (17%), the large portion of people hospitalized have dyspnea (76%), cough (62) sometimes associated with fever and sputum, most of the patients with COPD present with co-morbidities and complications mainly cardiovascular disease (heart disease 43 %%), we notice an abnormal level of cells of the immune system: lymphocytes (40%), neutrophils (45%), and an imbalance in blood sugar levels (65%) and arterial blood pressure (75 %).

This study makes it possible to identify the risk factors of COPD as well as the parameters which make it possible to worsen the disease, comorbidities and complications as well as an imbalance in the biological balance due to this disease.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, retrospective study, medical records, comorbidities.

الملخص :

هو مرض يمكن الوقاية منه وعلاجه يتميز بحد من التدفق الهواء المستمر والذي عادة ما يكون تقدميا ويرتبط بالاستجابة الالتهابية المزمنة في الشعب الهوائية والرئتين إلى التهابات الجهاز التنافسي أو الغازات الضارة، ولا يمن لأي من العلاجات المتاحة لإبطاء التقدم البطيء لهذا المرض.

الهدف من دراستنا هو تقدير مدى انتشار مرض الانسداد الرئوي المزمن في ولاية المدية والبحث عن عوامل الخطر التي تؤدي إلى المرض وتقديم شدة المرض لدى المرضى في المستشفى في خدمة أمراض الرئة في مستشفى المدية .تم إجراء دراسة بأثر رجعي على مستوى خدمة أمراض الرئة في مستشفى محمد بوضياف بولاية المدية، تمت معالجة 120 ملف تتراوح أعمارهم 45 و96 عاما، منهم 78 من الذكور، وارتفاع ضغط الدم من بين الامراض الأولية الأول ملاحظ بتاريخ الطبي، 28 بالمئة تم أمراض القلب 19 بالمئة تم الربو 16 بالمئة والسكري 15، وهناك أيضا تضخم القدة الدرقية والسعال 62 بالمئة (مرتبط أحيانا بالحمى) والجزء الأكبر من الأشخاص في المستشفى يعانون من ضيق التنفس 76 بالمئة يعاني معظم مرضى الانسداد الرئوي المزمن من أمراض مصاحبة ومضاعفات أمراض القلب والأوعية الدموية 43 بالمئة خلل في خلايا الجهاز المعاني: الخلايا لنفاوية 45 بالمئة وخلل في سكر الدم 65 بالمئة وضغط الدم 75 بالمئة

تتيح هذه الدراسة تحديد عوالم الخطر الاصابة بمرض الانسداد الرئوي المزمن وكذلك العوامل التي تجعل من الممكن تفاقم المرض والامراض المصاحبة والمضاعفات بالإضافة إلى اختلال التوازن البيولوجي بسبب هذا المرض.

الكلبات المفتاحية: مرض الانسداد الرئوي المزمن، دراسة بأثر رجعي، سجل طبية، أمراض مصاحبة.

Partie bibliographique :

Chapitre I: généralité (la broncho-pneumopathie chronique obstructive)

I.1-Physiologie (Anatomie et histologie des poumons)

I.2-Définition de BPCO

I.3-Les différents stades

I.4-Les facteurs de risques

I.5-Epidémiologie

I.6-Mécanisme de défense pulmonaire

I.7-Fonctionnement de système respiratoire

I.8-La ventilation pulmonaire

Chapitre II : La physiopathologie

II.1-La réponse inflammatoire et le BPCO

II.2-Le tabagisme et BPCO

1. Les principaux types de tabac
2. Les différents courants de la fumée
3. L'effet de la fumée de cigarette sur BPCO
4. Composition de tabac
5. L'effet de la nicotine sur les cellules de système immunitaires

Chapitre III : stress oxydatif et BPCO

III.1- Définition de stress oxydant

III.2- Implication de stress dans la genèse de BPCO

Partie pratique

Chapitre IV :Matériels et méthodes

IV.1-Présentation du travail

IV.2- Objectifs de l'étude

IV.3- Durée d’étude

IV.4- Méthode de travaille

IV.5- La population étudiée

IV.6- Lescritères d’inclusions

IV.7- Les critères d’exclusions

IV.8- Analyse statistique des données

Chapitre V : Résultats et discussion

V.1- Profil épidémiologique

V.1.1- Répartition en fonction des années

V.1.2-Fréquence des exacerbations en fonction des mois

V.1.3-Répartition en fonction du sexe

V.1.4-Répartition en fonction de l’âge

V.1.5-Réparation en fonction des complications

V.1.6-Antécédents des patients

V.1.7-Réparation en fonction de l’origine des patients

V.1.8-Réparation en fonction du motif d’hospitalisation

V.1.9-Réparation en fonction de bilan biologique

Conclusion et perspective

Référence bibliographiques

Liste des abréviations

AAT: α-1-antitrypsine;

BPCO : Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive ;

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

EDTA : Ethylénediamine-tétra-acétique ;

EPH : Etablissement public Hospitalier ;

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

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire ;

IRC : L'insuffisance respiratoire chronique ;

LBA : liquide de lavage broncho alvéolaire ;

LPS : Lipopolysaccharide ;

MMP: Métalloprotéases matricielles ;

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique ;

NK : Natural killer ;

OMS : Organisation mondiale de la santé ;

ONS : Office National des Statistiques :

ROS : Espèces réactives dérivées de l'oxygène ;

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde ;

MPCO : maladie pulmonaire chronique obstructive ;

La liste des figures :

Figure 02 : Structure de la paroi d'une bronche
Figure 03 : Structure de la paroi d'une bronchiole
Figure 04 : Structure d'un alvéole pulmonaire
Figure 05 : Différence entre un poumon sain et un poumon atteint de BPCO « bronchite et emphysème »
Figure 6 : Estimation de la prévalence de la BPCO dans 17 pays à partir des résultats de l'étude BOLD et du projet PLAT
Figure7 : le nombre de patients sélectionnés dans chaque pays de la région MEA
Figure 8: mécanisme cellulaire de la BPCO
Figure9 : Interrelation possible entre la fumée de cigarette, l'inflammation des voies respiratoires et les CD dans la pathogenèse de la BPCO
Figure 10: la fonction des neutrophiles dans la genèse des BPCO
Figure 11 : la fonction des macrophages dans la genèse des BPCO
Figure 12 : Les évènements moléculaires et cellulaires durant la pathogénèse de la BPCO.
Figure 13 : Les 3 courants de la fumée de tabac.
Figure14 : Mécanismes de transduction du signal induit parl'activationdeTLR4parLPS
Figure 15: les Principaux constituants de la fumée de cigarette.
Figure16 : Structure de la nicotine.
Figure 17 : implication de stress oxydatif dans BPCO
Figure 18 : Schéma des principales formes de ROS
Figure 19: le stress oxydant dans la BPCO.
Figure 20 : Répartition des patients selon l'année d'admission.
Figure 21 : la répartition en fonction des mois
Figure 22 : Répartition des patients selon le sexe.
Figure 23 : Répartition des patients selon l'âge.
Figure 24 : la répartition en fonction des complications
Figure 25 : la réparation en fonction des antécédents médicaux
Figure 26 : la réparation selon l'origine
Figure 27 : la répartition en fonction du motif d'hospitalisation
Figure 28 : la réparation en fonction de bilan biologique

La liste des tableaux :

Tableau 1: Classification de la BPCO en stade de sévérité (d'après la recommandation Gold 2007 repris par la SPLF)
Tableau 2 : Répartition des patients BPCO en fonction des années
Tableau 3: la répartition en fonction des mois
Tableau 4 : Répartition des patients selon les tranches d'âges
Tableau 5: la répartition selon les complications
Tableau6 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux
Tableau 7: Répartition des patients selon l'origine
Tableau 8 : Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation
Tableau9 : Répartition des patients selon le bilan biologique

Introduction

Introduction :

Parmi les pathologies qui touchent les poumons, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), elle est reconnue comme un problème majeur de santé publique en termes de morbidité et de mortalité.Est une maladie respiratoire chronique complexe caractérisée par une dyspnée d'effort puis de repos.
Cette maladie atteint principalement les adultes de plus de 40 ans et qui est définie par une obstruction progressive et permanente des voies aériennes.cependant, la BPCO demeure longtemps peux symptomatique : la dyspnée, la toux et l'expectoration.Toutefois, les individus présentant une toux chronique et une expectoration ne développent pas forcément une BPCO.
La toux chronique et l'expectoration apparaissent souvent bien avant le développement d'une obstruction bronchique.

Une inflammation chronique responsable de nombreux changement physiopathologique au niveau bronchique et alvéolaire, l'inflammation induit un processus agressif qui regroupe un déséquilibre de la balance protéase /antiprotéase et un stress oxydatif.

Cette pathologie responsable chaque année d'environ 1700 décès soit trois fois plus que le nombre de décès causés par les accidents de la route, elle est l'un des principaux problèmes de santé publique dans le monde, d'après l'OMS en 2020 la BPCO est la troisième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires et les cancers.

Parmi les facteurs de risque y'a les facteurs environnementaux et innés jouent un role important dans l'apparition et l'aggravation de cette maladie mais le tabac reste de loin le facteur de risque le plus important.

Notre objectif est d'estimer le nombre de patients ayant déjà été hospitalisés à l'hôpital de Mohammed Boudiaf à cause de cette maladie ; mais aussi de définir les facteurs de risque les plus redondants dans cette région, ainsi que le niveau d'handicap de ces sujets. Cela permettrait Par la suite de mieux comprendre cette pathologie et donc une meilleure prise en charge des patients.

CHAPITRE 1: GENERALITE

I.1. Rappel anatomique et physiologique de l'appareil respiratoire :

Le sang pour entretenir la vie et l'excitation physiologique de nos organes, a besoin d'un agent qui lui rende à chaque instant les propriétés vitales que lui fait perdre incessamment l'accomplissement même du rôle qui lui est dévolu dans l'organisme. Pour l'homme, comme pour tous les animaux, l'oxygène est l'agent de celle revivification : qu'il soit contenu dans l'air comme partie constituante, qu'il soit dissous dans l'eau, son action est la même dans son essence l'air atmosphérique et le sang varient considérablement, à mesure que l'on s'élève dans l'échelle des êtres. (Livre adrien delahaye.libraire, 1859)

I.1.1. Les voies aériennes :

L'appareil respiratoire est divisé en :
Voies aériennes supérieures : le nez, le pharynx et le larynx
Voies aériennes inférieures :
Les voies aériennes extra-pulmonaires : la trachée et les bronches souches
Les poumons, les voies aériennes intra-pulmonaires et l'espace alvéolaire. (Launois-RollinatS.2013)

I.1.2. Les poumons :

Les poumons sont deux organes spongieux et élastiques essentiels de l'appareil respiratoire, c'est là où se déroule l'hématose plus précisément au niveau des alvéoles pulmonaires. Ils sont situés dans la cage thoracique, au-dessus du diaphragme. Les poumons sont enveloppés et protégés par la plèvre. Elle est constituée de deux feuillets, l'un viscéral qui tapisse la surface du poumon et l'autre pariétal qui recouvre la face interne de la cage thoracique. Ces deux Feuillets sont séparés par un espace nommé la cavité pleurale contenant un film liquide permettant le glissement en douceur des poumons à l'intérieur de la cage thoracique lors des mouvements respiratoires.
Chacun des deux poumons est divisé en lobes :
Le poumon droit : trois lobes.
Le poumon gauche : deux lobes.

Chaque lobe est divisé en segment et chaque segment est constitué d'unités encore plus petites les lobules pulmonaires. Ces derniers constituent les unités fonctionnelles du poumon. Toute cette structure interne du poumon est en étroite relation avec les subdivisions bronchiques. **(Launois-RollinatS.2013)**

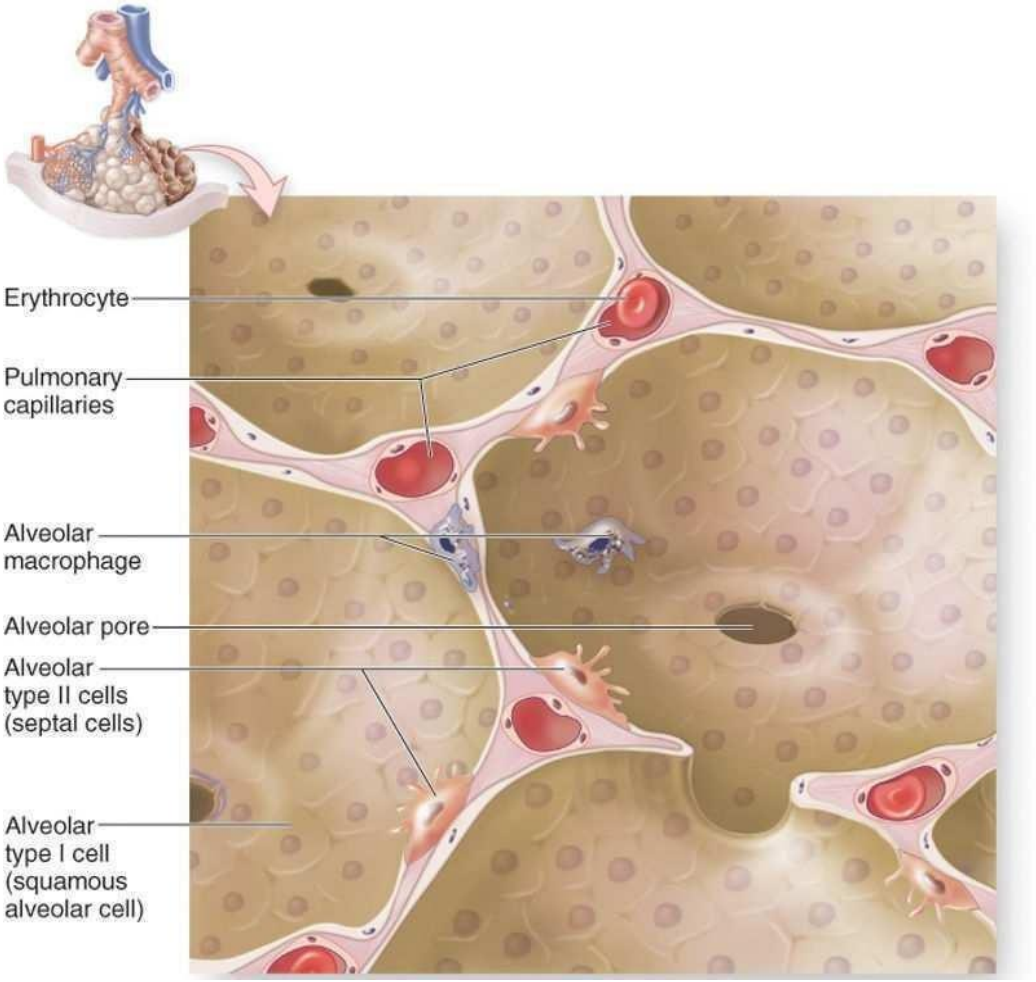


Figure 01 : structure de l'alvéole pulmonaire. **(Tatiana victoni, 2013)**

I.1.3. L'arbre bronchique :

On peut le diviser en trois zones :

1.3.1 Zone de conduction :

A partir de la trachée, les voies aériennes se divisent en :

Les deux bronches souches (grosses bronches) qui résultent de la dichotomie trachéale.

Les cinq bronches lobaires (petites bronches) dont chacune est en relation avec un lobe pulmonaire.

Les vingt bronches segmentaires (petites bronches) dont chacune pénètre dans un segment pulmonaire.

Les bronchioles lobulaires dont chacune pénètre dans un lobule pulmonaire.

Et les bronchioles terminales au sein du lobule pulmonaire (Launois-Rollinat S. 2013). (Huchon G. 2001) (Carillo S 2004)

1.3.2 Zone de transition :

Elle correspond aux bronchioles respiratoires partiellement alvéolées issues des subdivisions des bronchioles terminales. Elles participent à la conduction de l'air et les échanges. (Launois-Rollinat S. 2013). (Huchon G. 2001) (Carillo S 2004)

1.3.3 Zone respiratoire :

Elle correspond aux territoires alvéolaires comprenant les canaux alvéolaires ultimes ramifications des bronchioles respiratoires et les alvéoles entourant ses canaux. Cette association forme des sacs alvéolaires.

La zone de transition et la zone respiratoire correspondent au tissu fonctionnel du poumon le parenchyme pulmonaire. (Launois-Rollinat S. 2013). (Huchon G. 2001) (Carillo S 2004)

1.1.4. Structure des parois :

1.1.4.1 Les bronches et les bronchioles :

La structure histologique de la paroi, est formée d'une muqueuse et d'une sous muqueuse dont la répartition varie parallèlement à la diminution de leur calibre de la trachée à la bronchiole. (Huchon G. 2001) (Carillo S 2004) (Manuelle C. 2008)

1.1.4.2 La muqueuse bronchique *:* est composée d'un épithélium de type respiratoire reposant, par l'intermédiaire d'une membrane basale, sur un chorion formé de tissu conjonctif, de fibres élastiques, de collagènes, de fibroblastes et de cellules de l'immunité telles que les lymphocytes et les plasmocytes sécrétant des immunoglobulines de type A (IgA).

L'épithélium est composé de 5 types de cellules principales :

1. Les cellules ciliées : Ce sont les cellules les plus nombreuses de l'épithélium des bronches et des bronchioles. Qui jouent un rôle important dans l'épuration pulmonaire

2. Les cellules caliciformes *:* qui participent à la formation du mucus (10%). Leur nombre diminue parallèlement au calibre des bronches. Elles ne sont plus présentes dans les bronchioles
3. Les cellules basales *:* sont situées dans la partie profonde de l'épithélium et sont importantes dans le renouvellement cellulaire de l'épithélium
4. Les cellules neuroendocrines : sont rares mais elles sembleraient intervenir dans la réponse inflammatoire.
5. Les cellules de Clara *:* localisées au niveau *des* bronchioles respiratoires.

   L'épithélium diminue d'épaisseur parallèlement au calibre des bronches. On passe d'un épithélium pseudo-stratifié dans les bronches à un épithélium uni-stratifié dans les bronchioles respiratoires. (Huchon G. 2001) (Carillo S 2004)

1. **1.4.3** ***La sous-muqueuse :***

Dont l'épaisseur diminue parallèlement au calibre des bronches est composée d'un tissu conjonctif et élastique, de fibres musculaires et plus ou moins de fibres cartilagineuses et de glandes sero-muqueuses s'ouvrant dans la lumière bronchique par l'intermédiaire d'un canal excréteur produisant plus de 90% du mucus bronchique. (Launois-Rollinat S. 2013) (Huchon G. 2001)

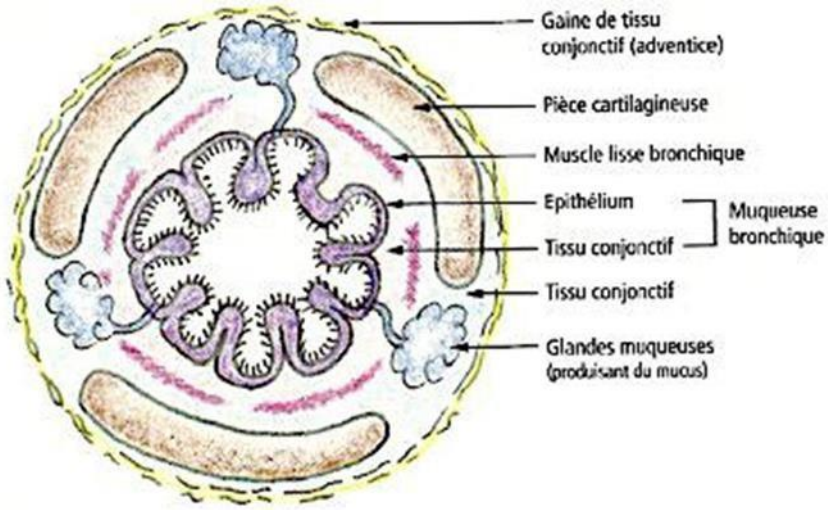


Figure 02 : Structure de la paroi d'une bronche (Manuelle C. 2008) :

Au niveau des bronches intra-pulmonaires, la couche cartilagineuse est fragmentée en différentes plaques irrégulières contrairement à la trachée où elle est formée d'un empilement d'anneaux. Elle assure la rigidité de l'arbre bronchique. Les fibres musculaires se détachent progressivement de la structure cartilagineuse. (Carillo S 2004)

Au niveau des bronchioles, les éléments cartilagineux disparaissent ainsi que les glandes et les fibres musculaires forment de véritables anneaux concentriques capables de régler le calibre des conduits. Ce phénomène de bronchomotricité est dépendant du système nerveux végétatif. Le système parasympathique est bronchoconstricteur et le système sympathique est bronchodilatateur. L'innervation sympathique est plus faible que l'innervation parasympathique. (Carillo S 2004)

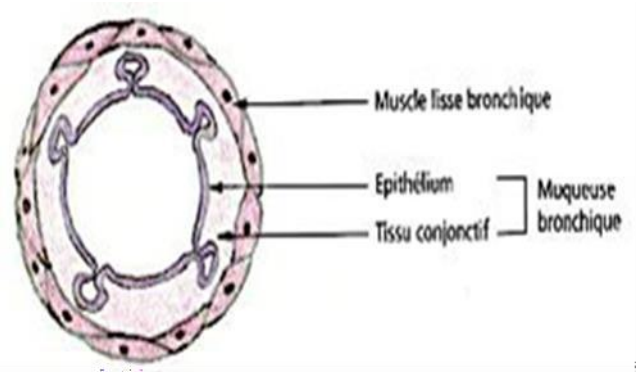


Figure 03 : Structure de la paroi d'une bronchiole : (Manuelle C. 2008)

1.1.4.4 Les alvéoles :

Sac microscopique du tissu pulmonaire d'un diamètre d'environ 250 µm, situé à l'extrémité d'une bronchiole .elles représente une surface d'échange de 150m ^{2}
Pour faciliter les échanges gazeux, elles sont formées d'une paroi épithéliale mince, dépourvue de fibres musculaires et de cils. L'épithélium alvéolaire est constitué de deux types de cellules les pneumocytes de type 1 et les pneumocytes de type 2, Le premier type représente 97% de la surface alvéolaire. Elles sont sensibles aux toxiques et incapable de se diviser, le deuxième type qui sécrètent un surfactant dans la lumière alvéolaire qui permet de diminuer la tension superficielle air/liquide a la surface des alvéoles. Elles sont capables de se diviser et de se différencier en pneumocytes de type I afin de régénérer l'épithélium lorsqu'il est lésé. (Huchon G. 2001) (Carillo S 2004)

La lumière alvéolaire est constituée des cellules telles que des macrophages, des polynucléaires neutrophiles, immergées dans le surfactant au contact de l'épithélium, et on retrouve de l'aire aussi. (Huchon G. 2001)

A l'extérieure, l'épithélium alvéolaire est accolé à l'endothélium des capillaires sanguins formant ainsi la membrane alvéolo-capillaire. Cette membrane permet les échanges rapides d'oxygène et de dioxyde de carbone entre un compartiment liquide (sang) et un compartiment gazeux (alvéole), elle est mince. Si l'épithélium repose sur le tissu conjonctif de soutien appelé matrice extracellulaire, formé de fibres de collagène, de fibres d'élastines et de différentes cellules comme des fibroblastes, des macrophages, des lymphocytes donc il n'est pas au contact des capillaires. Ce tissu représente les propriétés élastiques du poumon. Donc toute cette partie externe de l'épithélium alvéolaire c'est l'espace inter-alvéolaire.

(Carillo S 2004)

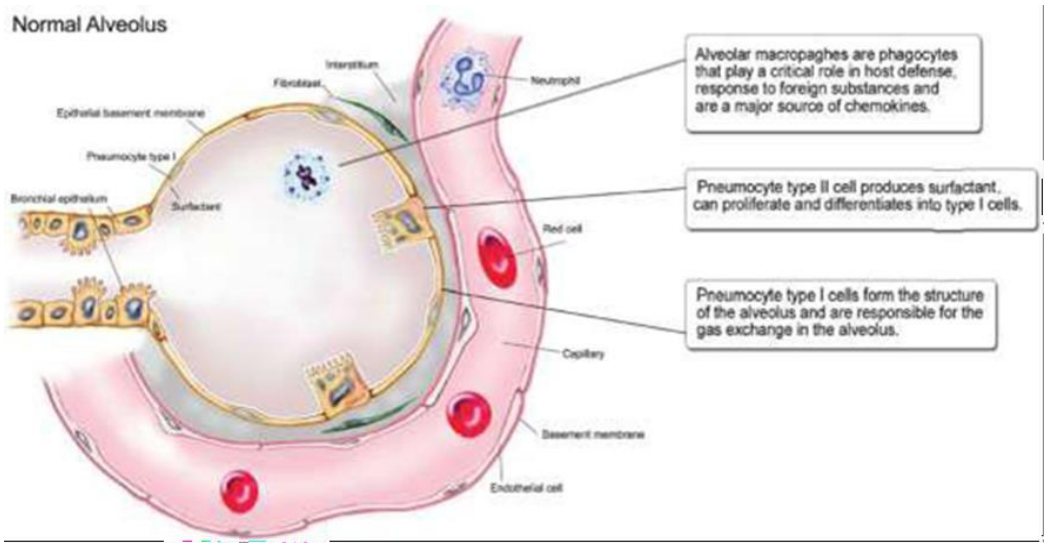


Figure 04 : Structure d'un alvéole pulmonaire **(Grommes and Soehnlein 2011).**

1.2. Définition de BPCO :

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie pulmonaire obstructive chronique complexe, non ou incomplètement réversible, habituellement progressive, caractérisée par une diminution des débits aériens de façon lente, progressive, de manière irréversible avec une réponse anormale de l'inflammation. (REYCHLER G et al 2007). entrainant des lésions anatomiques et fonctionnelles des poumons, caractérisée par une

limitation incomplètement réversible des débits dans les voies aériennes .Cette limitation est due au rétrécissement permanent et progressif des bronches associé à l' épaississement de leur paroi et une destruction du poumon , causé par l'exposition prolongée de substances toxiques principalement la cigarette mais elle peut aussi concerner certaines personnes qui travaillent ou vivent dans un lieu très exposé aux fumées ou à certaines pollutions. (Huchon G 2009 et Gayan-Ramirez G 2012).

La BPCO est une maladie sous-diagnostiquée. Le sousdiagnostic peut s'expliquer par la banalisation des premiers symptômes évocateurs chez des patients fumeurs mais aussi par la nécessité de mesurer la fonction ventilatoire pour faire le diagnostic et évaluer la sévérité de la maladie. (Chapman KR 2007).

Elle est définie la présence de symptômes respiratoires chroniques (au moins un parmi toux, expectoration, dyspnée d'exercice, infections respiratoires basses répétées ou traînantes) et d'une obstruction bronchique permanente. (MinervaF 2013)

La BPCO qui définit par une destruction du parenchyme pulmonaire et la bronchiolite obstructive (maladie des petites voies aériennes), elle est une des maladies pulmonaires les plus répondues et son impact en termes de santé publique est énorme. Elle touche 6% de la population mondiale et représente la quatrième cause de mortalité dans le monde (Lopez et Murray, 1998).

En effet, la compréhension de la BPCO a évolué d'une maladie exclusivement pulmonaire à une maladie associée à différentes atteintes d'organes qui déterminent l'évolution et le pronostic de cette pathologie. La survenue de ces comorbidités, notamment les maladies cardio-vasculaires, pourrait être en lien direct avec le mécanisme physiopathologique de la BPCO à savoir l'inflammation systémique chronique. (bourdin A et al 2009).

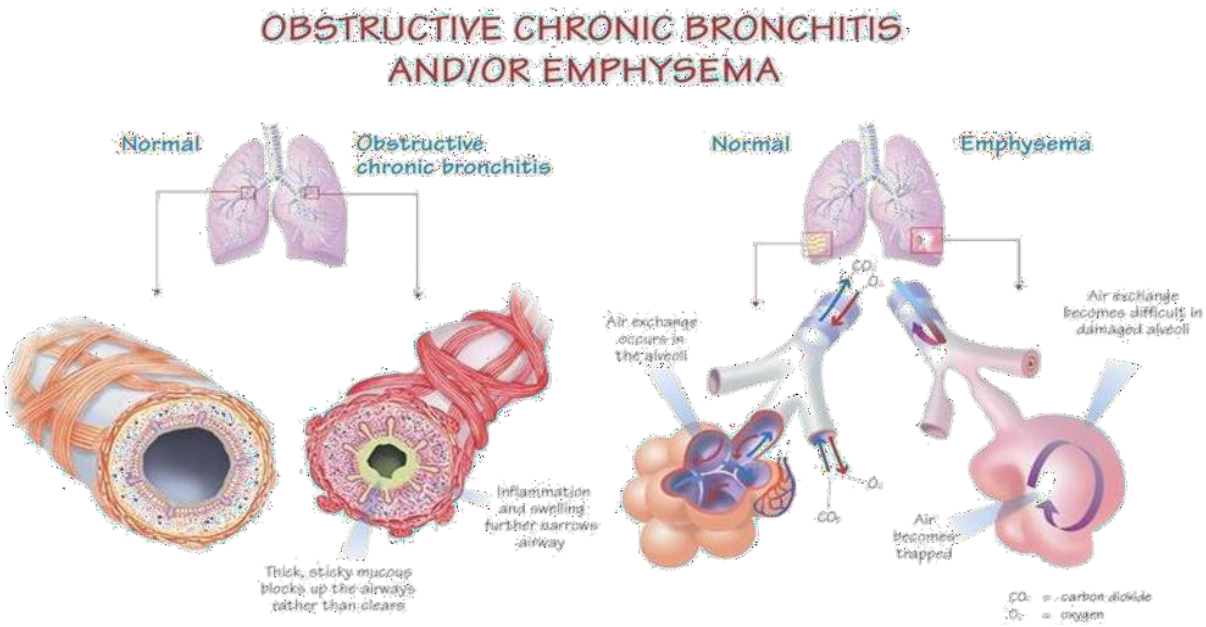


Figure 05 : Différence entre un poumon sain et un poumon atteint de BPCO « bronchite et emphysème » **(BPCO Dr A.KADI)**

Y'a une différence entre la BPCO et la bronchite chronique qui est définie par une toux et une expectoration depuis au moins deux années consécutives sans autre cause identifiée.

La bronchite chronique : définie de façon purement clinique par une toux et une expectoration au moins 3 mois par an et depuis au moins deux années consécutives sans autre cause identifiée (Huchon G 2009 Gayan-Ramirez G et al 2012).

Emphysème : est une maladie pulmonaire entrant dans le cadre des BPCO caractérisée par un élargissement anormal et permanant des espaces aériens distaux, accompagnée d'une destruction des parois alvéolaires, sans fibrose associée. (Huchon G 2009)

1.3. Classification de la gravité :

Longtemps, ils ont a classés la BPCO en fonction de la gravité de l'obstruction des bronches, mesurée par un test appelé Epreuve Fonctionnelle Respiratoire (EFR en abrégé).

On distingue alors 4 stades de gravité de l'obstruction bronchique allant de la forme légère (stade 1) à la forme très sévère (stade 4). Mais il existe d'autres critères de sévérité tels que la fréquence des épisodes d'exacerbations, et le degré d'essoufflement ressenti.

Tableau 01 : Classification de la BPCO en stade de sévérité **(d'après la recommandation Gold 2007 repris par la SPLF)**

Le stade	Caractéristiques
1 : risque de BPCO	**Spirométrie normale, symptomes chroniques, toux, expectoration.**
2 : BPCO légère	**VEMS/CVF <70%et VEMS**
3 : BPCO modérée	**VEMS <**
4 : BPCO sévère	**VEMS**

1.4. Facteurs de risque :

La BPCO est d'origine multifactorielle.

1.4.1 Le tabac :

Le facteur de risque mis en cause dans 80 % des BPCO. Le tabagisme joue donc un rôle majeur dans le développement de la maladie, mais les facteurs de susceptibilité individuelle au tabagisme ne sont pas clairement élucidés (Barnes *et al*, 2003). Dans les autres cas elle résulte d'une exposition à des toxiques professionnels (charbon, silices, coton, céréales) endotoxines (élevage de porc ou production de lait) (Sarah Jilani, 2016).

1.4.2 Le facteur génétique :

Il est impliqué dans certaines cas de BPCO, c'est un déficit en α1-antitrypsine (α1-AT) induisant un emphysème de type pan lobulaire (DeMeo et Silverman, 2004).

Les mutations génétiques impliquées dans le métabolisme oxydatif comme la

glutathion transférase ou encore dans l'inflammation tel que le TNF-α pourraient constituer des facteurs de risque dela BPCO modéré ou sévère dont leur rôle exacte reste à préciser selon les populations.

-l'asthme / L'hyperréactivité bronchique, le poids très faible et les infections respiratoires à l'enfance sont des autres facteurs de risque identifiés dans le cas de BPCO. (Joos, 2004)

-autres facteurs environnementaux peuvent agir comme facteur **declanchan**t ou comme co-facteur associé au tabagisme. Les polluants professionnels minéraux, chimiques ou organique sont responsables de 20 % des BPCO. (Pauwels *et al*, 2001)

- Des facteurs infectieux bactériens ou viraux sont également probablement impliqués dans la genèse et l'aggravation des BPCO. (Chodoch, 1991 ; Saint *et al*, 1995)

-Enfin une carence en certains éléments nutritionnels, tels que la vitamine C et E, β-carotène et les flavonoides, est suggérée comme facteur déterminant la BPCO (Barnes, 2003 ; Barnes *et al*, 2003)

1.5. Epidémiologie :

1. 5.1 Dans le monde :

La prévalence de la BPCO augmente avec l'âge et apparaît dans la grande majorité des cas après 40 ans. Le risque pour un fumeur de développer une BPCO est classiquement estiméà 15-25%, «15 % chez les fumeurs actifs, 11 % chez les ex-fumeurs et 4 % chez les non-fumeurs (Halbert RJ *et al*, 2006) », mais pourrait être supérieur (Rennard, 2004), varie encore en fonction de la qualité méthodologique des études : elle est de l'ordre de 7 % dans les études employant une méthodologie satisfaisante etde l'ordre de 10 % dans les études ayant une méthodologie jugée faible (Halbert RJ *et al*, 2006).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) annonce on 2020 que, la BPCO est la 3ème cause mondiale de mortalité et la 5ème cause mondiale de morbidité), L'OMS a estimé la prévalence de la BPCO dans le monde à 9,33 pour 1000 chez les hommes et a` 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 pathologieen 2003 et représente la 4ème cause de mortalité (Mapel *et al*, 2020).

L'étude BOLD (Buist AS *et al*, 2007), a eu pour objectif de mesurer les variations internationales de la prévalence de la BPCO, en fonction de l'âge, sexe et le statut tabagique. Elle a porté sur 9425 sujets dans 12 pays. Les critères spirométriques retenus pour le diagnostic de BPCO étaient les critères de l'initiative GOLD (VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70 %).

La même méthodologie a été réalisée dans l'étude PLATINO (Menezes AM *et al*, 2005), qui a étudié la prévalence de la BPCO dans 5 villes d'Amérique Latine situées dans des pays différents, montrent une grande disparité entre les pays.

Ces données indiquent que la prévalence de la bronchite chronique était élevée dans cette population (de 20 à 30 % de la population). La prévalence de la BPCO était de 5 à 11 % pour le stade GOLD I et de 2 à 6 % pour le stade GOLD II. De façon notable, la prévalence des stades sévères était très faible : de 0,5 à 0,9 % pour le stade GOLD III et de moins de 0,3 % pour le stade GOLD IV (Menezes AM *et al*, 2005).

Ces données confirment les études antérieures qui indiquaient une plus faible prévalence de la BPCO sévère par rapport aux stades plus modérés de la maladie (Mannino DM *et al*, 2000 / Pena VS *et al*, 2000 / Zielinski J *et al*, 2001).

L'importante prévalence de la BPCO en Afrique du Sud et aux Philippines peut s'expliquer par l'exposition importanteaux principaux facteurs de risque : le tabac, les expositions professionnelles et l'exposition aux fumées de ménage résultant de la combustion de la biomasse. (Mannino DM *et al*, 2007)

De plus, même si dans la majorité des pays il existe une prévalence supérieure chez les hommes par rapport aux femmes, la situation inverse est constatée, par exemple aux Etats- Unis, en Australie et en Autriche. Cette particularité est liée à l'augmentation de la consommation de tabac chez les femmes (Mannino DM *et al*, 2007) (figure 6)

La BPCO est un problème de santé publique dans la région du Moyen-Orient et de l'Afrique (MEA)

Les données épidémiologiques sur la BPCO dans la région MEA sont très limitées, bien que la prévalence de la BPCO doive augmenter en raison de l'augmentation du tabagisme et d'autres facteurs de risque tels que la combustion de la biomasse

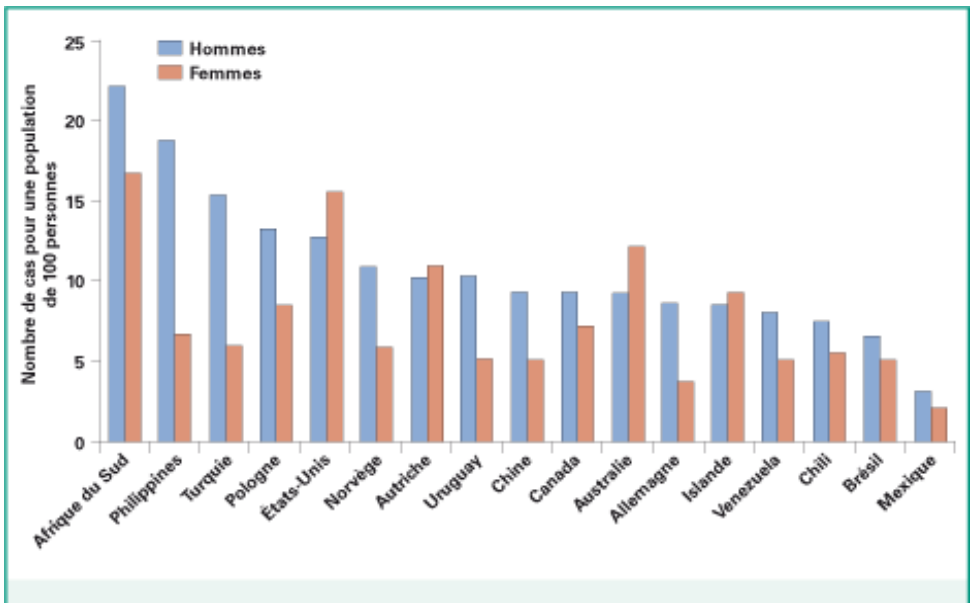


Figure 6 : Estimation de la prévalence de la BPCO dans 17 pays à partir des résultats del'étude BOLD et du projet PLAT

1.5.2 Dans Moyen-Orient :

Selon l'étude de COPVAR qui a était réaliser en 2015 sur 3253 patients atteints de BPCO sévère d'origine diffèrent (huit pays : Algérie, Egypte, Arabie saoudite, koweïtie, Qatar, torque, Afrique du sud et EAU) il s'agit d'un questionnaire selon les symptômes et l'activité de Matin et les symptômes matinaux, Évaluer la variabilité des symptômes et leur impact sur les activités matinales chez des patients atteints de BPCO sévère et stable dans des pays du Moyen-Orient et de l'Afrique (MOA). Les résultats de cette étude indiquent que les symptômes sont presque les même dans toute la journée par contre ces symptômes augment à chaque exacerbation (variation de 12 à 22 %). (CARE Algérie, 2020)

L'augmentation du risque de 2 à 3% chaque année pendant le diagnostic de BPCO et le diminution du risque de 27 à 49% après l'arrêt du tabac , d'après le consultation des patients pendant cette étude ils sont trouvé qui 55.3% des patients éprouvaient des difficultés à sortir du lit en raison de BPCO, 55.1% à de sécher eux même , 63.7% à se laver eux même, 58.7% à s'habiller, 44.1% à prendre leur petit-déjeuner, 69.9% à se promener autour de la maison tôt le matin et 71.1% à se promener autour de la maison plus tard dans la matinée ces résultats

indiquent l'effet des symptomatologie de cette maladie sur la vie des patients. (CARE Algérie, 2020)

Étant donné son impact élevé sur la qualité de vie, la variabilité quotidienne et hebdomadaire des symptômes représente un défi majeur chez les patients atteints de BPCO au MOA. (CARE Algérie, 2020)

Une autre étude qui a été faite en 2012, L'étude de BREATHE impliquées sur les patients plus des 10 ans de la région MEA, il s'agit d'étude épidémiologique transversale observationnelle. (CARE Algérie, 2020) (figure7) Ils ont fait un questionnaire en se basant sur les symptômes et les morbidités de la BPCO selon la population étudiée. (CARE Algérie, 2020)

D'après la consultation des patients pendant cette étude, ils ont trouvé que la prévalence de la BPCO dans la région MEA est de 4% et le risque de développer une BPCO est supérieure à 30% en Algérie. (CARE Algérie, 2020)

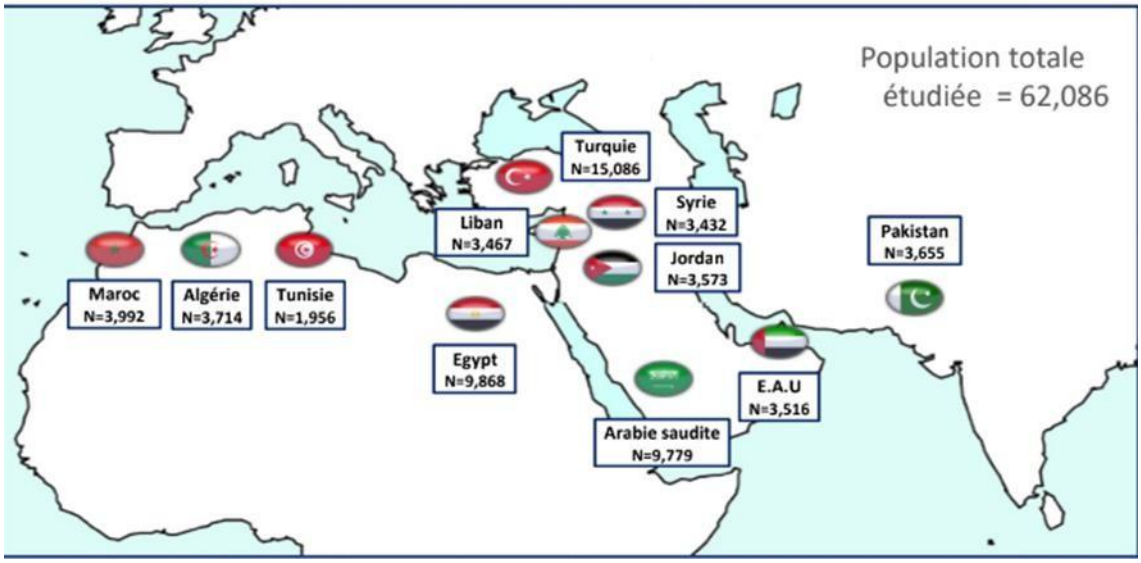


Figure7 : le nombre de patients sélectionnés dans chaque pays de la région MEA – **étude Breathe**

1. 5.3 Dans l'Algérie :

La prévalence des BPCO est sous- estimée dans l'Algérie, car ces affections ne sont généralement diagnostiquées qu'une fois devenues apparentes sur le plan clinique et déjà passablement avancées. (Zidouni, 2003).

Une enquête de prévalence de la BPCO a été réalisée par Khellafi et al, Il s'agit d'une étude par questionnaire et spirométrie sur un échantillon représentatif de la population générale adulte, âgée de plus de 21 ans. (R. Khelafi et al, pages 32-40)

1800 personnes (50,4 % hommes et49,6 % femmes) quel que soit leur statut Tabagique ont été interrogées et ont bénéficié d'un spiromètre. Dans les résultats ; La prévalence de la BPCO est de 4,9 % pour l'ensemble de la population, elle est rare avant l'âge de 40 ans (0,1 %) et atteint 9,2 % chez les plus âgés, la différence en fonction du sexe (16,1 % chez l'homme, 2,5 % chez lafemme) Le tabagisme majore cette prévalence qui atteint 31,5 % chez les fumeurs, 14,6 % chez les ex-fumeurs et 2,5 % chez les non-fumeurs. Elle augmente avec l'âge et concerne un homme sur quatre et un fumeur sur deux, âgés de plus de 65 ans. La prévalence des différents stades de sévérité est respectivement de 6 %, 2,7 %, 0,3 % et 0,2 (R. Khelafi *et al*, pages 32-40)

Selon l'étude Breathe, La prévalence du tabagisme est de 25,8%. En Algérie les cigarettes seules représentent 99% du tabagisme et l'association cigarette-chicha n'est retrouvée que dans 1% des cas. Parmi les fumeurs de cigarettes seules, on retrouve 2% de femmes pour 50% d'hommes. 60% des fumeurs de cigarettes ont consommé plus de 10 paquets-années. (CARE Algérie, 2020)

La prévalence de la BPCO selon la définition épidémiologique de la BPCO est de 3.6%. La prévalence de la BPCO est de 25% chez les fumeurs, sa prévalence selon le statut tabagique est de 5.1% chez les non-fumeurs, 8.1% chez les fumeurs de cigarettes seuls, 9 .6% chez les consommateurs de chicha et de cigarettes. (CARE Algérie, 2020)

La prévalence du tabagisme en Algérie est de 26%, le pourcentage des fumeurs qui ont consommé plus de 10 PA est de 53,3% 1,8% de femmes pour 49,5 % d'hommes (uniquement la cigarette) Bien qu'il y ait une demande considérable de soins :

Seulement 32 % des patients atteints de BPCO ont fait une spirométrie Plus de 60 % ont consulté pour des problèmes respiratoires durant les 6 derniers mois. (CARE Algérie, 2020)

53,3% ont consulté un médecin au moins une fois l'année dernière, avec 50 % des patients avaient reçu un traitement pour leurs problèmes respiratoires mais seulement 15 % utilisaient des

bronchodilateurs La qualification du médecin consulté est à 44% MG, 13% Pneumologue et 43% autre spécialités. (CARE Algérie, 2020)

1.6. Mécanisme de défense pulmonaire :

La protection du corps par les poumons contre les agressions de l'environnement se fait à trois niveaux :

Dans les voies aériennes supérieures, l'air qui pénètre par le nez est réchauffé, humidifié et dépoussiéré. Cette régulation se poursuit tout au long de la trachée et des bronches.

Dans la trachée et les bronches, les micro-organismes et particules nocives sont remontés vers l'oropharynx et déglutis, Grâce au transport muco-ciliaire. **(**SPLF. Guide à l'usage du patient et de son entourage Edition Bash, 2004)

Au niveau de la muqueuse des bronches et des bronchioles, les cellules épithéliales constituent d'une part une barrière physique et d'autre part elles participent activement dans le contrôle des mécanismes inflammatoires pour neutraliser les toxines, les virus et les bactéries. **(**SPLF. Guide à l'usage du patient et de son entourage. Edition Bash, 2004)

Dans les alvéoles pulmonaires, les macrophages contient des enzymes qui digèrent les particules et les micro-organismes. D'autres cellules comme les neutrophiles, les éosinophiles et les lymphocytes participent à la défense immunitaire. **(**SPLF. Guide à l'usage du patient et de son entourage. Edition Bash, 2004)

1.7. Le fonctionnement du système respiratoire :

L'oxygène, est un gaz indispensable à notre organisme pour vivre. Les cellules ont besoin de cette source d'énergie pour fonctionner. En contrepartie les cellules libèrent un gaz toxique, le dioxyde de carbone, qui doit être éliminé,le rôle de l'appareil respiratoire est de permettre l'échange d'oxygène et de gaz carbonique entre les alvéoles et le sang contenu dans les capillaires sanguins pulmonaires. Le sang sortant des poumons est enrichi en oxygène et est distribué à l'ensemble de l'organisme par l'intermédiaire d'une double pompe le coeur. Le rôle et le fonctionnement du système respiratoire et du système cardiovasculaire sont étroitement liés. (Manuelle C. 2008)

1.8. La ventilation pulmonaire :

Elle permet de renouveler les gaz respiratoires présents dans les alvéoles pulmonaires par les mécanismes d'inspiration et d'expiration :

1/ phase active : le diaphragme et les muscles intercostaux se contractent a l'inspiration, donc une augmentation du volume de la cage thoracique. Etant donné que la paroi de la cage thoracique est reliée aux poumons par la plèvre, ces derniers vont à leur tour provoquant une diminution de la pression intra-pulmonaire.qui devenant inférieure à la pression atmosphérique l'air entre dans les poumons. (Manuelle C. 2008)

2/ phase passive : les muscles inspiratoires principaux se relâchent à l'expiration, mais y'a une partie active lors d'un effort ou lors d'une expiration forcée où les muscles abdominaux se contractent rendant l'expiration active, Donc une diminution du volume de la cage thoracique.

Grace à la plèvre et à la rétractibilité naturelle du poumon, ces derniers diminuent de volume engendrant une augmentation de la pression intra-pulmonaire.donc elle devenant supérieure à la pression atmosphérique. (Manuelle C. 2008)

L'entrée et la sortie de l'air dans les poumons dépendent aussi des résistances à l'écoulement de l'air rencontrées dans les conduits aériens. (Manuelle C. 2008)

CHAPITRE 02: LA PHYSIOPATHOLOGIE

II. 1. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA BPCO :

Actuellement, il est devenu évident que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une affection respiratoire chronique définie par une obstruction lente et progressive, non complètement réversible, des voies aériennes caractérisée par une inflammation chronique responsable de nombreux changements physiopathologiques au niveau des voies aériennes, l'inflammation observée dans les poumons de BPCO résulte de l'inhalation de particules et de gaz délétères provoquant l'épaississement des parois par atrophie des muscles lisses, ainsi qu'une hypersécrétion réactionnelle de mucus**. (Daheshia, 2005)**

Le trouble ventilatoire obstructif des voies aériennes distales est alors installé, Le tissu pulmonaire est également inflammatoire, ce qui entraine des perturbations cellulaires et des anomalies fonctionnelles. Les alvéoles pulmonaires qui permettent les échanges gazeux lors de la respiration sont progressivement détruites. Le rapport ventilation-perfusion est alors altéré. Les conséquences respiratoires qui découlent de ces altérations sont une dyspnée et une réduction de la capacité à l'exercice par diminution de la capacité inspiratoire elle-même due à un piégeage d'air pendant l'expiration par limitation des débits aériens à l'expiration, La fumée de tabac a la capacité d'induire cette inflammation et d'entraîner des dommages directs dans les bronches et le parenchyme pulmonaire. Il est très probable que d'autres facteurs de risque pour la BPCO soient en mesure d'initier un processus d'inflammation similaire. La BPCO est la conséquence de multiples agressions environnementales dont le tabac est de loin le principal agresseur, survenant dans un contexte de susceptibilité génétique particulier. **(Gayan-Ramirez G., Janssens W.,et al 2012)**

Chez les patients atteints de BPCO les modifications de l'architecture normale du poumon touchent tous les compartiments pulmonaires c'est-à-dire les bronches, les bronchioles, les alvéoles et la vascularisation pulmonaire, mais le siège principal de l'obstruction bronchique se trouve au niveau des voies aériennes distales comprenant les bronchioles de moins de 2 mm jusqu'aux alvéoles. **(Burgel P-R., Bourdin A., 2011)**

La conséquence des lésions pulmonaires est la baisse des débits bronchiques qui engendrent des destructions emphysémateuses du parenchyme pulmonaire responsables d'une part d'une augmentation des résistances des voies aériennes et d'autre part d'une diminution de la rétraction élastique du poumon, Chez les patients atteints de BPCO les modifications de l'architecture normale du poumon touchent tous les compartiments pulmonaires c'est-à-dire les

bronches, les bronchioles, les alvéoles et la vascularisation pulmonaire, mais le siège principal de l'obstruction bronchique se trouve au niveau des voies aériennes distales comprenant les bronchioles de moins de 2 mm jusqu'aux alvéoles. **(Burgel P-R., Bourdin A., 2011)**

Cet infiltrat inflammatoire est constitué de neutrophiles et de macrophages, mais aussi de cellules dendritiques et de cellules T activées. Le recrutement et l'activation des différentes cellules inflammatoires jouent un rôle majeur dans la progression de la BPCO. Chez les patients atteints de BPCO une augmentation du nombre de lymphocytes T CD4+ et T CD8+ dans les tissus pulmonaires est observée avec un ratio lymphocytes T CD4+ /CD8+ en faveur des CD8+. Il existe une corrélation entre le degré de destruction des parois alvéolaires et l'augmentation du nombre de lymphocytes T CD8+. **(Barnes PJ 2004, Motz GT, 2008)**

La fumée de cigarette contient plus de 4500 xénobiotiques et 1014 radicaux libres capables d'endommager les cellules épithéliales. Les produits générés par ces cellules endommagées peuvent constituer des ligands pour les Toll-like receptors (TLR) 2 et 4, La fixation des ligands sur ces récepteurs, en activant la voie NF-κB, entraine la production de facteurs proinflammatoires par les cellules épithéliales , Ces facteurs recrutent et activent les cellules de l'immunité innée dont les macrophages et les neutrophiles qui répondent en produisant des enzymes protéolytiques et accentuent les dommages causés aux tissus pulmonaires. **(Cosio MG, 2009)**

A l'instar d'autres pathologies chroniques inflammatoires, des études récentes indiquent que le lien entre la réponse immunitaire innée et la réponse adaptative est réalisée par les cellules dendritiques impliquées dans la pathogénèse de la BPCO. **(Demoor, T, 2009)**

Chez les patients atteints de BPCO une augmentation des cellules dendritiques matures est retrouvée dans les tissus pulmonaires. **(Cosio MG, 2009)**

Il est possible que dans les poumons de fumeurs ces cellules utilisent le matériel issu des cellules endommagées ou apoptotiques pour les présenter associés à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et activer les cellules de l'immunité adaptative. La réponse immunitaire adaptative fait intervenir des lymphocytes B et T (CD4+ et CD8+), activés par les 30 cellules dendritiques. Attirés par l'inflammation persistante des tissus sous-jacents, ces lymphocytes sont recrutés au niveau de l'endothélium vasculaire. La réponse adaptative peut s'installer dans le temps. Il s'agit d'une réponse inflammatoire chronique qui

fait intervenir des lymphocytes T CD4+ effecteurs de type Th1 et des lymphocytes T CD8+. **(Cosio MG, 2009)**

II. 2. La réponse inflammatoire dans la BPCO

Plusieurs cellules immunitaires participent à la réponse inflammatoire dans les BPCO. L'exposition à la cigarette, la fumée, les particules ou les gaz nocifs peuvent activer une cascade inflammatoire dans les voies respiratoire, entrainant la production d'une panoplie cytokines et de chimiokines qui jouent un rôle essentiel dans l'induction d'une inflammation chronique et la destruction tissulaire. **(P.J.Barnes et *al*, 2003)(Figure 08)**

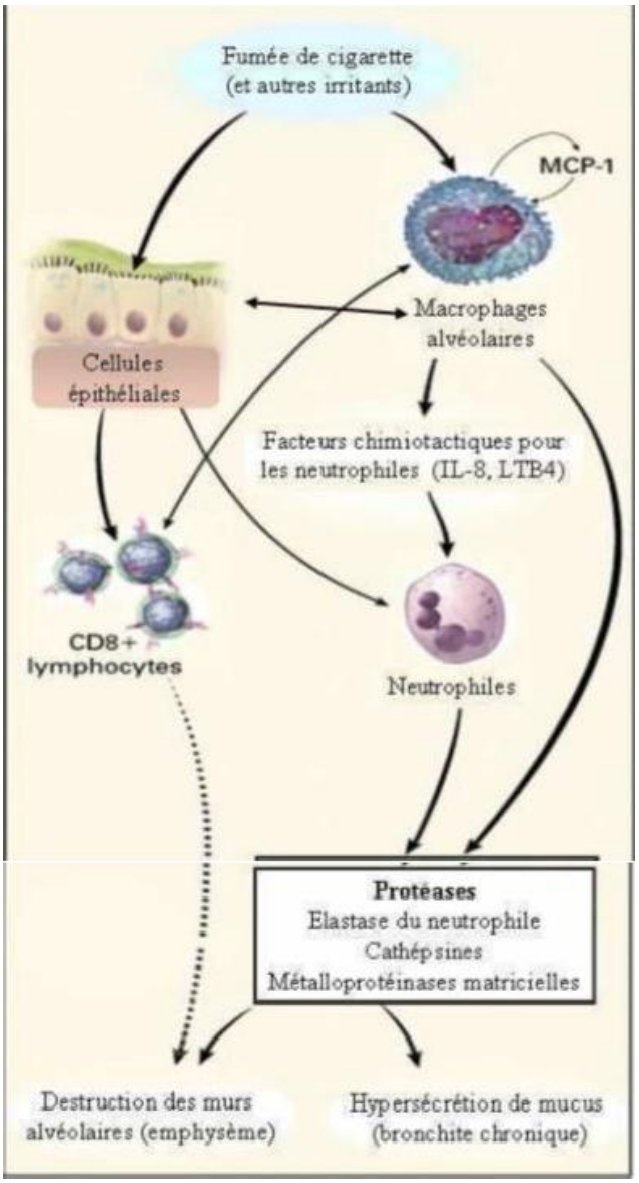


Figure 8 : le mécanisme cellulaire de la BPCO **(Barnes, 2000)**

II. 2.1 Les cellules épithéliales

Les cellules épithéliales sont activées par la fumée de cigarette et d'autres nocifs inhalés, tels que la fumée de carburant, pour produire des médiateurs inflammatoires, y compris le facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha, l'interleukine (IL)-1 bêta, l'IL-6, le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophage (GM-CSF) et CXCL8 IL-8. **(P.J.Barnes et *al*, 2003, S.Baraldo,G et *al*,2004)**

Elles peuvent sécréter aussi le TGF-b qui induit une fibrose locale. **(P.J.Barnes et *al*, 2003)**

Les cellules épithéliales sont importantes dans la défense des voies respiratoires avec la production de mucus par les cellules caliciformes plus la sécrétion d'antioxydant, d'antiprotéase et de défensines. **(P.J.Barnes et *al*, 2003)**

L'expression accrue des récepteurs du facteur de croissance (EGFR) par les cellules épithéliales des voies respiratoires chez les patients atteints de la BPCO peuvent contribuer à la prolifération des cellules épithélial basale, résulter une métaplasie squameuse et un risque de carcinome bronchique. **(Aubier et al. 2010)**

II. 2.2 Les cellules dendritiques :

Les voies respiratoires et les poumons contiennent un réseau des cellules dendritique localisé près de la surface, le rôle de ces cellules est de faire la liaison entre la réponse immunitaire inné et la réponse adaptative, dans la réponse pulmonaire à la fumée de cigarette et à d'autre agent étrangères nocifs inhalés, les cellules dendritiques peuvent activer les cellules inflammatoires et immunitaires, tels que les macrophages, les neutrophiles et les lymphocytes B et T, elles sont activées dans les poumons des patients atteints de BPCO et sont liée à la gravité de la maladie. **(M. Aubie et *al*, 2010)**

Les cellules dendritiques sont des cellules professionnelles pour la présentation de l'antigène, l'initiation et l'orchestration de l'immunité innée et adaptative. Elles capturent l'antigène qui a pénétré la barrière épithéliale. L'antigène est alors scindé en petits peptides par les cellules dendritiques qui migrent dans les ganglions lymphoïdes médiastinaux ou le formations lymphoïdes muqueuses où elles présentent les fragments antigéniques aux lymphocytes. Elles sont immatures dans la muqueuse bronchique et mature dans le ganglion.

Dans la BPCO, les cellules dendritiques immatures augmentent dans les petites bronches et dans les grosses bronches, La fumée de cigarette induit une diminution de la maturation des cellules dendritiques, favorisant les infections, les exacerbations et l'augmentation des CD8 La cellule dendritique est dite mature lorsqu'elle n'est plus capable de capturer l'antigène dans son environnement et qu'elle exprime à sa surface des molécules de costimulation (MHC, CD80, CD86, CD83, CD40) indispensables à l'activation de lymphocytes spécifiques de l'antigène. **(Aubier et al. 2010) (Figure 9)**

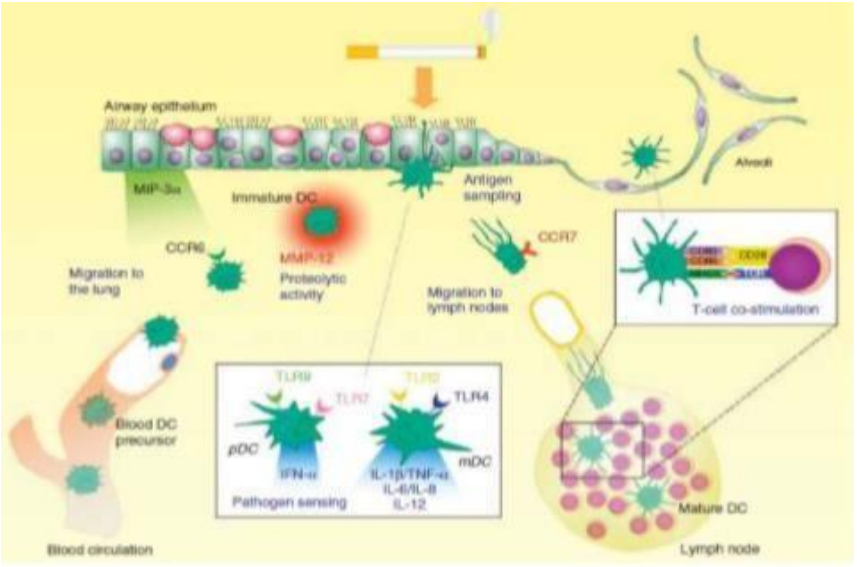


Figure 9 : Interrelation possible entre la fumée de cigarette, l'inflammation des voies respiratoires et les CD dans la pathogenèse de la BPCO **(Lambrecht and Brusselle 2009).**

II. 2.3 Les neutrophiles :

Les neutrophiles activés sont trouvés dans les expectorations et le lavage broncho-alvéolaire et les muscles lisses des voies respiratoires des patients atteints de BPCO **(NikolettaRovina et *al,* 2013)**

L'accumulation des neutrophiles est corrélée à la gravité de la maladie **(NikolettaRovina et *al,* 2013)**

Il existe plusieurs signaux chimiotactiques qui ont un potentiel de recrutement de neutrophiles notamment LTB4, IL-8 et les chimiokines CXC apparentées **(NikolettaRovina et *al,* 2013) (figure 10).**

Ces médiateurs peuvent être dérivés des macrophages alvéolaires et des cellules épithéliales, mais les neutrophiles sont une source majeure d'IL-8. **(NikolettaRovina et *al,* 2013)**

Le recrutement des neutrophiles dans les voies respiratoires et le parenchyme implique une adhésion aux cellules endothéliales et la sélectine E **(NikolettaRovina et *al,* 2013)**

Ces neutrophiles migrent ensuite dans les voies respiratoires sous la direction de facteurs chimiotactiques des neutrophiles « IL-8 et le leucotriène B4 (LTB4) », la survie des neutrophiles dans les voies respiratoires peut être augmentée par les cytokines, telle que le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophage (GM-CSF) le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF). Les neutrophiles sécrètent des protéases à sérine, notamment l'élastase des neutrophiles (NE), la cathepsine G. et la protéinase-3, ainsi que la métalloprotéinase matricielle (MMP) 8 et MMP-9, qui peuvent contribuer à la destruction alvéolaire. **(P.J.Barnes et *al,* 2003)** (**Figure 10)**

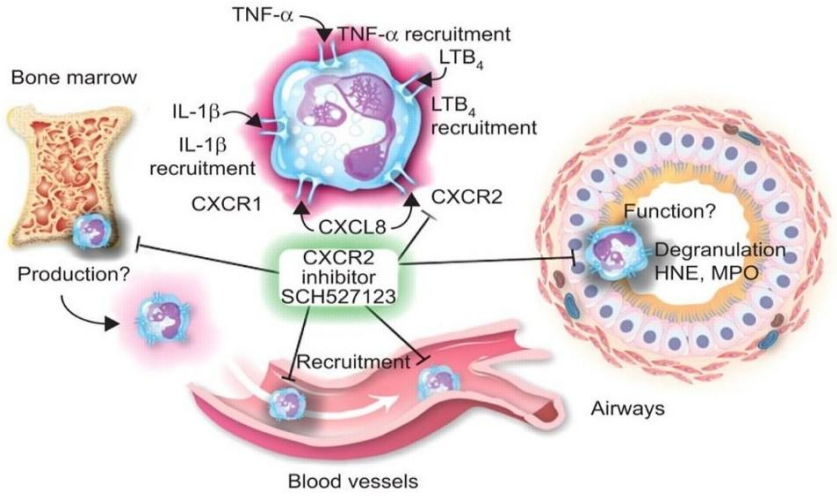


Figure 10 : la fonction des neutrophiles dans la genèse des BPCO

II. 2.4 Les macrophages :

Les macrophages semblent jouer un rôle central dans la physiopathologie de la BPCO et peuvent expliquer la plupart de la caractéristique connue de la maladie. **(NikolettaRovina et *al,* 2013**) Ils ont trouvés qu'il y a une augmentation réduite (50 à 10 fois) du nombre de macrophages dans les voies respiratoires, le liquide BAL et les expectorations chez les patients atteints de BPCO. **(NikolettaRovina et *al,* 2013)**

Les macrophages sont localisés aux sites de destruction de la paroi alvéolaire chez les patients atteints de emphysème **(R.Finkelstein et *al,* 1995)** .il existe une corrélation entre le

nombre de macrophage dans les voies respiratoires et la gravité de la BPCO. **(NikolettaRovina et *al,* 2013)**

L'augmentation du nombre de macrophages chez les fumeurs et les patients atteints de BPCO peut être due à un recrutement accru de monocyte dans la circulation suite aux chimiokines libérées par les cellules voisines, mais peut également être due à une prolifération accrue et une survie prolongée dans les poumons. **(NikolettaRovina et *al,* 2013) (Figure 11)**

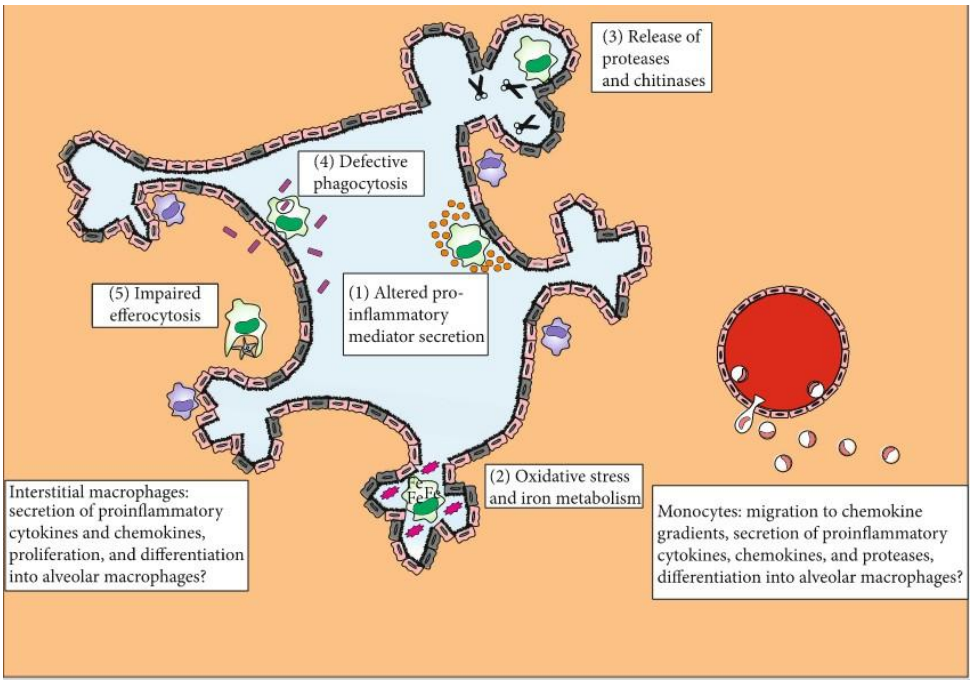


Figure 11 : la fonction des macrophages dans la genèse des BPCO **(R.Finkelstein et *al,* 1995)**

II. 2.5 Cellule T :

Les antigènes provoqués par la fumée de cigarette, les agents bactériens ou viraux, les produits de dégradation de la matrice extracellulaire et les auto-antigènes du tissu pulmonaire peuvent déclencher des réponses immunitaires adaptatives dans les poumons des patients atteints de BPCO avec la participation de cellules cytotoxiques T CD8+, T helper 1 et Th17 CD4+ et réponses des lymphocytes B avec production d'anticorps. **(NikolettaRovina et *al,* 2013)**

Le nombre de lymphocytes T CD8+ pulmonaires augmente considérablement avec les stades plus élevés de limitation du flux d'air et d'emphysème. **(NikolettaRovina et *al,* 2013)**

Lors de l'activation, les lymphocytes T CD8+ libèrent des enzymes protéolytiques telles que la perforine et les granzymes qui provoquent la mort cellulaire des cellules structurelles par apoptoses ou nécrose. **(NikolettaRovina et *al,* 2013)**

Le nombre des lymphocytes CD4+ augmente dans les voies airiennes et les poumons des patients fumeurs atteints de bpco, il existe 2 types de cellules lymphocytaire, TH1 et TH17, TH1 secrete interferon alors que TH17 régule l'inflammation en liberant il17-A et IL-17F, les cytokines Th17 activent les cellules épithéliales à produire des peptides antimicrobiens, des chimiokines et des facteurs de croissance des granulocytes G-CSF et GM-CSF pour favoriser l'accumulation de neutrophiles sur le site de la lésion, les patients atteints de BPCO ont un nombre accru d'IL23 et d'IL17 dans l'épithélium bronchique, au contraire les fumeurs atteints de MPOC ont significativement moins de cellules T-régulatrices dans les poumons et des niveaux bas d'IL10, ces cellules sont des sous-ensembles de cellule CD4+ avec des fonction immuno--régulatrices, ils inhibent l'auto-immunité et suppriment l'inflammation, ils exercent également un effet suppresseur sur d'autres cellules T ou sur les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes par la production de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL10.**(Q. Tang and J. A. Bluestone,2008) (figure 12)**

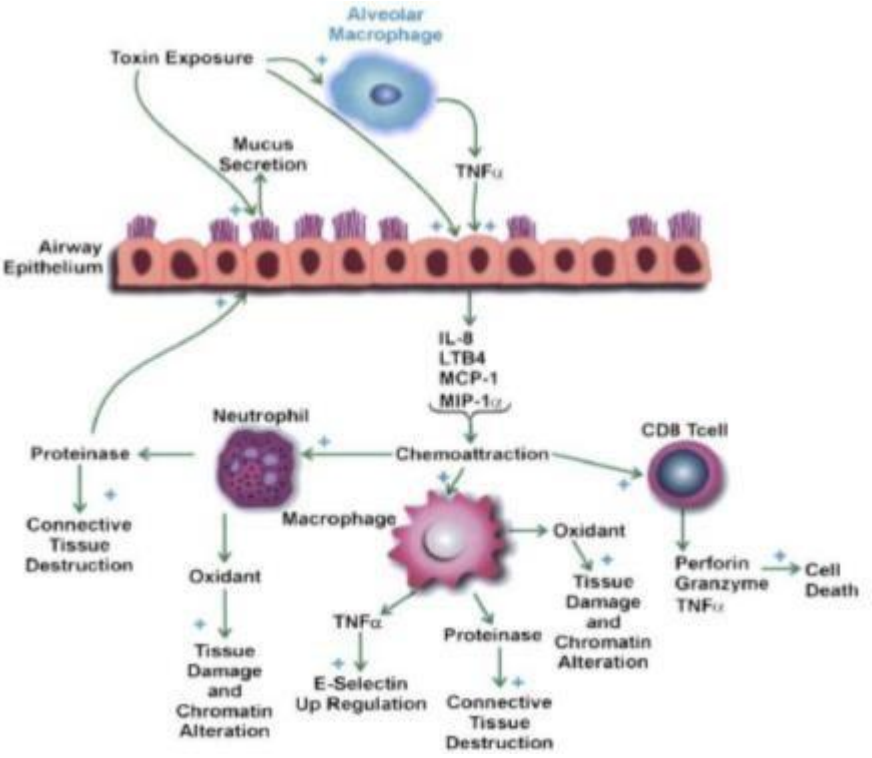


Figure 12 : Les évènements moléculaires et cellulaires durant la pathogénèse de la BPCO. **(Daheshia, 2005)**

II. 2.6 Cellules B :

Le nombre des cellules B est augmenté dans les grandes voies respiratoires des patients atteints de MPCO.

Les follicules lymphoïdes péri bronchiques sont organisés dans des compartiments des lymphocytes T et B à travers les chimiokines lymphoïdes et CCL21 et CXCL 12 et CXCL 13. (NikolettaRovina et *al*, 2013)

La chimiokine CXXL 13, un médiateur important dans la formation des organes lymphoïdes tertiaires. Dans une étude récente de Litsiou et al, la formation de follicules lymphoïdes peut être induite par les cellules B pulmonaires via un mécanisme dépendant de CXCL 13 qui implique la signalisation de récepteur Toll-Like et du récepteur lymphotoxines. . (NikolettaRovina et *al*, 2013)

La BPCO a été considérée comme une maladie auto-immune sur la base de la présence de follicules lymphoïdes à cellules B dans la BPCO avancée et de la détection de plusieurs auto-anticorps dans le sérum des patients atteints de BPCO. (NikolettaRovina et *al,* 2013)

II. 3. Le tabagisme et BPCO :

Le tabac, dont le nom scientifique est *Nicotiana tabacum*, est une plante robuste de la famille des *Solanacées*, (**Tela Botanica. Le réseau de la botanique francophone. *Nicotiana tabacum* L. 2013)**

II. 3.1 Les principaux types de tabac :

• les tabacs bruns utilisés dans la fabrication de cigares, de cigarettes traditionnelles couramment dénommées “cigarettes brunes”, ou destinés à l’usage de la pipe ; ces modes de consommation étant marginaux, la production de ce type de produit est réduite ;

• le Burley, tabac clair très répandu ;

• le Virginie, la variété la plus cultivée dans le monde ;

• le tabac oriental, Le tabac oriental est souvent dénommé « tabac turc » en raison de sa culture historique dans les régions appartenant à l’Empire ottoman, **(Turquie, Grèce, Macédoine, Italie…). (France-Tabac. Botanique/ Variétés. 2013) (Lemarchand F, Tassin JP, 2009)**

II. 3.2 Les différents courants de la fumée :

1) Le courant primaire (ou principal) directement inhalé par le fumeur, il donne une fumée moins chargée de composants toxiques, au contraire de la partie proximale. **(Abrous, N et al, 2004)**

2) Le courant secondaire (ou latéral) issu du bout incandescent de la cigarette est, pour sa part, trois fois plus chargé en goudrons, nicotine et monoxyde de carbone que le courant primaire. **(Abrous, N et al, 2004)**

3) Le courant tertiaire correspond à la fumée exhalée par les fumeurs. **(Abrous, N et al, 2004)**

La composition de la fumée varie plus en fonction de la façon de fumer que de la marque et du type de cigarette. La fumée secondaire contient une concentration de produits toxiques particulièrement élevée**. (Dautzenberg B. Rapport du groupe de travail DGS. Le tabagisme passif. 2001)**

Ces particules toxiques pénètrent ensuite dans différents sites de l'organisme en fonction de leur diamètre. Les plus grosses restent dans les voies aériennes supérieures où, en contact direct avec les muqueuses, elles peuvent provoquer des irritations, ce qui augmente l'incidence des maladies oto-rhino-laryngologiques (ORL), et une altération du système d'épuration (mucus plus épais, mouvements ciliaires inhibés). Elles restent donc en contact plus longtemps avec l'organisme **(Catherine CHEVALIER, 2016) (figure 13)**

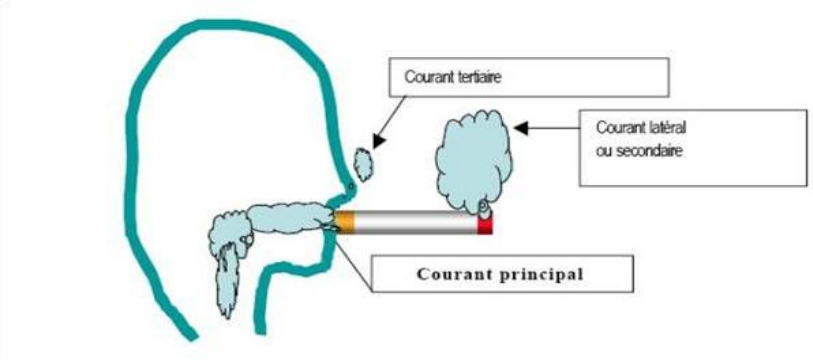


Figure 13 : Les 3 courants de la fumée de tabac. **(Perriot, J, 2003)**

II. 3.3 L'effet de la fumée de cigarette sur BPCO :

Le tabagisme constitue le facteur de risque majeur de la BPCO, la fumée de tabac contient de multiples composants chimiques et oxydatifs qui peuvent être impliqués dans la genèse de l'inflammation caractérisant la BPCO. Ces composants peuvent agir sur plusieurs aspects de la physiopathologie de la BPCO : stimulation de la sécrétion de médiateurs inflammatoires, effet toxique direct sur l'épithélium et la matrice extracellulaire,déséquilibre de la balance protéase-antiprotéase par différents mécanismes et induction d'un stress oxydatif, Parmi de nombreux composés chimiques, il a été démontré que la fumée de cigarette contient de 0,12 à 20 µg de lipopolysaccharide (LPS) par cigarette, et que le LPS constitué un élément majeur de l'inflammation induite par la fumée de tabac (Hasday, 1999). Le lipopolysaccharide (LPS) est le constituant principal de la membrane externe des bacilles à Gram négatif et un contaminant ubiquitaire de l'environnement. Le LPS agit comme un puissant agent pro-inflammatoire de

type PAMP (pathogen-associated molecular patterns) capable d'induire une réponse immunitaire innée **(Beutler, 2002).** Une inflammation liée à une exposition chronique au LPS est associée à la présence d'un afflux de neutrophiles et par la libération des cytokines pro-inflammatoires **(Creamer *et al,* 1991**). Les recherches menées dans le but de comprendre les mécanismes impliqués dans la BPCO utilisent le LPS comme un modèle d'infection car il permet de reproduire une inflammation caractéristique de la maladie BPCO. La réponse au LPS implique le TLR-4 (Toll-like-Receptor) associé aux molécules CD14 et MD-2 **(Hoshino *et al,* 1999 ; Nagai *et al,* 2002).** Le TLR-4 est aussi impliqué, au moins *in vitro*, dans la réponse inflammatoire à la fumée de cigarette. **(Karimi *et al,* 2006)**

Dans le tissu pulmonaire, l'expression des récepteurs TLR-4 est ubiquitaire. Ils sont exprimés par les cellules épithéliales et les cellules musculaires lisses des voies aériennes (Shan *et al*, 2006), les macrophages alvéolaires, les cellules dendritiques, les fibroblastes, les mastocytes, les lymphocytes B et T et les cellules endothéliales. **(Takeda *et al,* 2003)**

L'interaction du LPS avec le complexe TLR4/CD14/MD-2 entraîne une Cascade d'activation intracellulaire via le complexe de signalisation du récepteur à l'IL-1, impliquant les protéines adaptatrices MyD88 (myeloid differentiation) et TRAF6 (TNF receptor-associated factor 6), ainsi que la serine-thréonine-kinase IRAK. De nombreuses kinases sont impliquées dans différentes voies de transduction du signal, notamment des MAP kinases (mitogen-activated protein kinases) telles que ERK1/2 (extracellular signal- regulated kinase) et la p38 kinase **(Takeuchi, 2000).** Cette transduction du signal aboutit à l'induction du codage de multiples gènes des médiateurs inflammatoires. **(Takeuchi, 2000).**

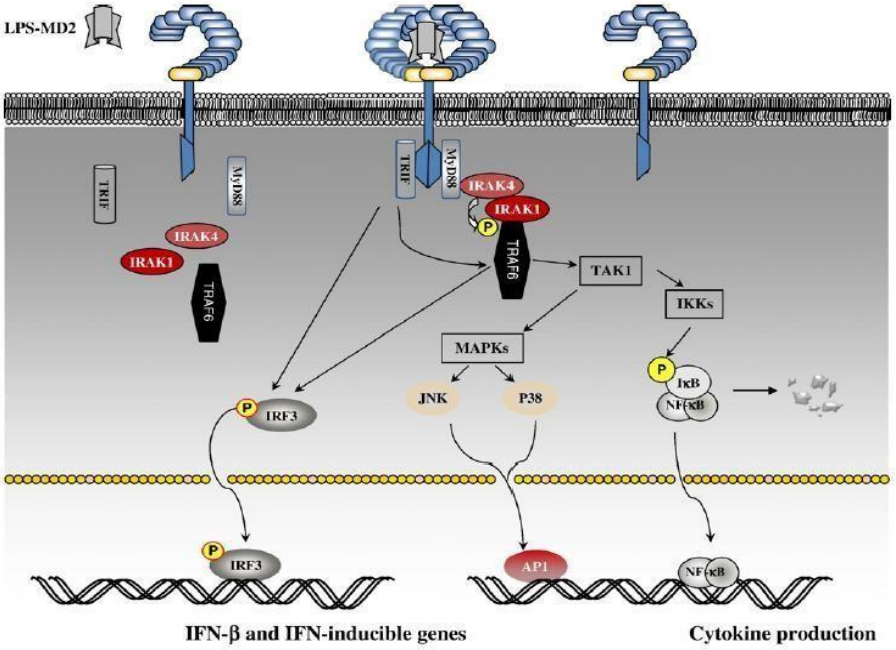


Figure 14 : Mécanismes de transduction du signal induit par l'activation de TLR4 parLPS **(Sarir et al, 2008)**

II. 3.4 Composition du tabac:

La fumée de cigarette est un aérosol qui mélange gaz et particules Elle contient environ 4 000 composants différents. **(Comité national contre le tabagisme (CNCT)**

Les quatre principaux composants sont la nicotine, l'oxyde de carbone, les composés irritants et les goudrons. **(Reynaud M. 2006)**

Lorsque la cigarette est allumée, la combustion entraîne la formation de nombreux composés toxiques comme les goudrons, divers gaz toxiques (monoxyde de carbone, ammoniac), des métaux lourds (plomb, mercure), ainsi que des substances irritantes. **(Tabac Info Service. Risques du tabagisme)**

Une cigarette dans son paquet contient 2.500 produits chimiques, 12 à 20 mg de nicotine et 0 mg de goudron, dans la fumée d'une cigarette, il y a 4.000 produits chimiques dont : nicotine gazeuse (0,2 à 3 mg inhalée par cigarette), CO, goudrons, substances irritantes. **(Perriot, J, 2009)**

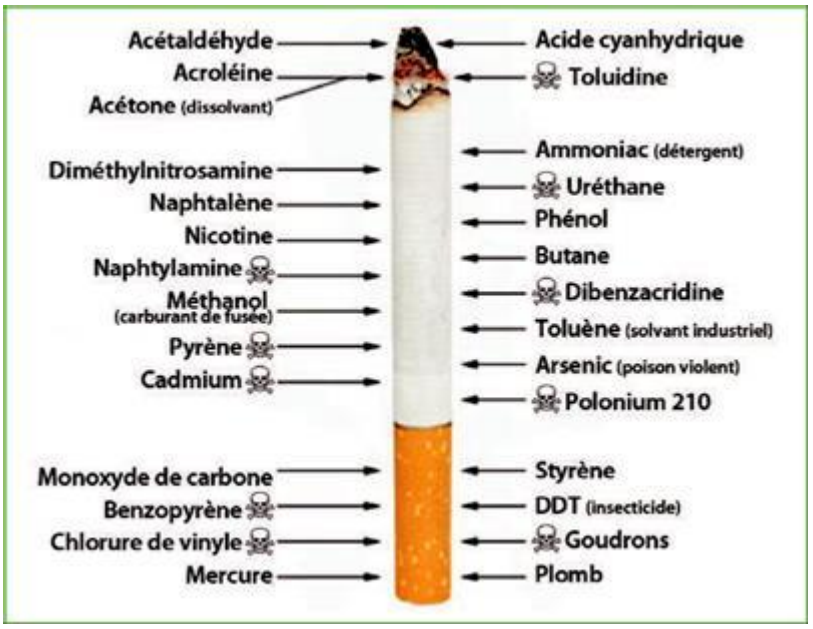


Figure 15 : les Principaux constituants de la fumée de cigarette. **(Catherine CHEVALIER, 2016)**

II. 3.4.1 Le monoxyde de carbone (CO) :

Le CO est un gaz inodore, incolore, insipide, non irritant, non suffocant, inflammable et potentiellement détonant, identifié en 1799 par Priestley comme étant la cause de la nocivité des vapeurs résultant de la combustion du charbon. **(Even P, 1995)**

Sa toxicité est due à sa forte affinité avec la molécule d'hémoglobine. Une fois fixé sur cette dernière, le CO ayant une affinité plus forte que celle du dioxygène vis-à-vis du fer de l'hémoglobine provoque une hypoxie par défaut du transport de l'oxygène, Le corps répond alors par une tachycardie et une augmentation de la pression artérielle, d'où un risque cardiaque accru. **(Catherine CHEVALIER, 2016)**

Pour contrer cet effet, la fréquence cardiaque et la pression artérielle augmentent, diminuant la capacité à l'effort et augmentant les risques pour le cœur et les vaisseaux. **(Lemaitre, B.et al, 2008)**

II. 3.4.2 Goudron :

Les goudrons sont les principales substances responsables des cancers liés au tabagisme. Ce terme générique englobe un grand nombre de molécules différentes : des hydro-carbures

comme le benzène et le benzopyrène, qui est cancérigène à cause de ses propriétés d'agent intercalant de l'acide désoxyribonucléique (ADN). **(Catherine CHEVALIER, 2016)**

Il a aussi un effet nocif sur les tissus et les muqueuses. **(Perriot, J, et al 2003)**

II. 3.4.3 Les irritants :

Les irritants sont un mélange d'éléments très divers qui se révèlent lors de la combustion ; il s'agit, entre autres, de l'acétone, de l'aldehyde, de l'acroléine, des phénols et de l'acide cyanhydrique. **(Perriot, J., et al 2003)**

Et comme les nitrosamines sont fortement cancérigènes, l'inhalation de l'acroléine provoque, pour sa part, une sensation de brûlure, de la toux, des maux de gorges, des nausées. **(Centers for disease control and prevention. Acroléine. 1999)**

Ces substances attaquent les muqueuses respiratoires, modifient le tapis muco-ciliaire de l'arbre bronchique et elles induisent une hypersécrétion du mucus qui ne pourra pas être éliminé par le tapis roulant mucociliaire à cause de l'altération des cils ; elles affectent donc la capacité de respiration, Combinées aux goudrons, les substances irritantes entraînent la toux et l'inflammation des bronches. **(Perriot, J., et al 2003)**

II. 3.4.4 Les additifs

Sont utilisés pour différentes raisons, notamment pour donner un arôme particulier à la cigarette dans le but de fidéliser le consommateur à sa marque. Donner un arôme à la cigarette permet aussi de masquer une amertume ou une odeur désagréable, d'adoucir la fumée et de réduire l'irritation des voies aériennes. Les additifs aident également à contrôler la façon dont la cigarette se consume et à maintenir une humidité constante afin d'éviter que le tabac ne devienne sec. **(Laboratoire national métrologie et d'essais. 2012)**

Les menthols, les alcools, les glycols ou encore les cétones, qui sont des substances utilisées en parfumerie pour leur pouvoir aromatique et adoucissant, sont utilisés pour rendre la fumée moins irritante et donc plus facile à inhaler augmenter l'efficacité de la nicotine en augmentant dans la fumée la concentration de la nicotine libre, capable d'avoir un effet rapide sur les récepteurs nicotiniques. **(Gonseth, S., et al 2009)**

Ils peuvent aussi servir à blanchir la fumée et les cendres pour améliorer l'aspect général de la ciga-rette et rendre son image plus attrayante. **(Laboratoire national métrologie et d'essais. 2012)**

Ces additifs, constituent environ 15 % du poids de la cigarette. **(Gonseth, S., et al 2009)**

II. 3.4.5 Les ROS :

Dans la cigarette brûlante Des milliers de ROS sont produits et ne sont pas éliminés par les filtres de cigarette **(Huang et al, 2005).** Les ROS contenus dans la phase gazeuse affectent principalement les voies respiratoires supérieures, Ceux en phase particulaire, en particulier les radicaux libres. **(Huang et al, 2005)**

Les ROS endommagent les cellules épithéliales qui tapissent les voies respiratoires en induisant la peroxydation des lipides et activent les voies cellulaires sensibles à l'oxydation et induisent des dommages à l'ADN. (**Valavanidis et al. 2009)**

Les constituants du ROS activent les cascades de signalisation intracellulaire des cellules épithéliales qui conduisent à l'activation des gènes inflammatoires [par exemple, l'interleukine-8**. (Churg et al, 2002 ; Chung, 2005)**

La sécrétion de ces médiateurs inflammatoires favorise le recrutement chronique des cellules immunitaires et l'inflammation, Les lymphocytes T peuvent être induits à sécréter des cytokines qui assurent la médiation d'importantes fonctions biologiques, La réponse inflammatoire adaptative des lymphocytes T qui s'ensuit peut être classée en tant qu'inflammation de type T-helper (Th) 1, Th2 et Th17**. (Zhou et al, 2009)**

Les ROS suppriment certaines réponses Thl, tout en facilitant la génération d'une inflammation Th2 **(Cozen et al, 2004, Vassallo et al, 2005, Nakamura et al, 2008 ; de Heens et al, 2009 ; Robays et al, 2009)**

Le fait que le ROS favorise l'inflammation, bien qu'il existe des preuves suggérant que, chez certains individus, l'exposition chronique au ROS peut favoriser l'immunité adaptative Th17 (Shan et al, 2009). L'analyse des données épidémiologiques montrant une prévalence accrue de maladies inflammatoires associées à l'inflammation Th17 chez les fumeurs suggère également que l'exposition chronique au ROS peut favoriser l'immunité polarisée Thl7. **(Heliovaara et al, 1993 ; Zivadinov et al, 2009**)

II. 3.4.6 Nicotine :

La nicotine, joue un rôle principal, renforcé par l'action d'autres molécules inhibitrices de la monoamine oxydase présentes dans la fumée de tabac. La nicotine franchi la barrière alvéolocapillaire sous forme de base libre et atteint en quelques secondes des récepteurs spécifiques situés sur le système de récompense cérébral, induisant une libération de dopamine qui est à l'origine de la sensation de satisfaction associé à l'inhalation. **(Abrous N, Aubin HJ, et al 2004)**

La nicotine peut être transformée en NNK lors de la fermentation et durant la combustion du tabac. **(Hecht, S.S., Hochalter,J.B et al 2000).** La nicotine, qui est responsable de la dépendance des fumeurs est absorbée via la membrane cellulaire selon un mécanisme pH-dépendant, Le pH de la fumée de cigarette étant principalement acide, il y a peu d'absorption qui se produit via les muqueuses buccales. L'étape d'inhalation permet donc à la nicotine d'être absorbée par la surface que représente l'interface alvéolaire. **(Le HouezecJ. 2003).**

La circulation sanguine pulmonaire facilite l'absorption de nicotine au niveau pulmonaire, une fois absorbée au niveau pulmonaire, celle-ci se rend rapidement au cerveau et aux autres tissus, avec un volume de distribution moyen de 2,6 1/kg, L'inhalation de la fumée de cigarette permet donc une exposition systémique à la nicotine, cette dernière est ensuite métabolisée par le foie et les poumons et éliminée par les reins**. (LehouezecJ et Benowitz,N.L. 2000)**

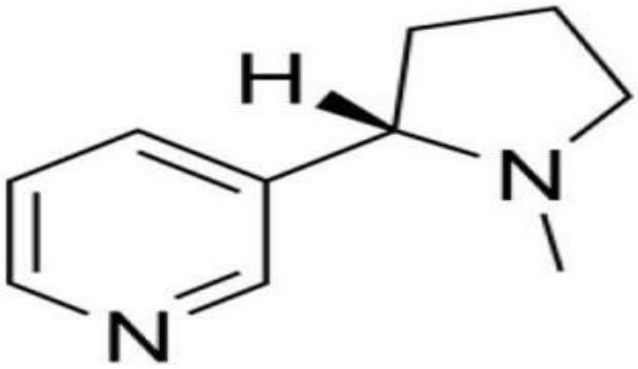


Figure16 : Structure de la nicotine. (**Reichl, F.X. et al 2010)**

L'effet de nicotine est moindre que celui observé lorsque les cellules sont exposées à un extrait de fumée de cigarette. L'exposition des monocytes sanguins à une concentration de 200 |ig/ml de nicotine pendant 3 h inhibe la production d'interleukine-ip (IL-ip), de (TNF), d'IL-2 et 12 d'interféron-y (IFN-y). **(Ouyang,Y., Virasch,N. et al 2000)**

Ces cytokines sont impliquées dans l'activation des cellules T cytotoxiques responsables de la destruction des cellules tumorales. **(Saijo,Y., Hong,X et al 2000)**

L'inhibition de la production de ces cytokines résulte en une diminution de l'activation des cellules T cytotoxiques et en une diminution des défenses de l'organisme envers les cellules tumorales. **(Saijo,Y., et al 2000)**

Elle est métabolisée par le cytochrome P450 2A6 (CYP2A6) un polymorphisme des gènes codant pour le CYP2A6 explique l'existence de « métaboliseurs » lents ou rapides. **(Chen LS, et al 2014)**

La puissance et la rapidité d'installation de la dépendance au tabac sont liées à la quantité de nicotine délivrée et à la vitesse d'atteinte du cerveau, En l'absence d'apport de nicotine le fumeur dépendant ressent un syndrome de sevrage avec « craving » (besoin de consommer une substance psychoactive (SPA) conditionné par l'envie obsédante d'en profiter sans délai). **(Brousse G, et al 2014)**

Le syndrome de sevrage atteint son acmé lors de la première semaine de l'arrêt du tabac, en revanche le « craving » persiste parfois plusieurs mois après la disparition du manque et peut être à l'origine d'une reprise tardive du tabagisme si un signal le déclenche. **(Piasecki TM 2006)**

L'exposition cérébrale au tabac induit des altérations de la plasticité du système nerveux, elle est fréquemment associée à des troubles anxieux ou dépressifs**. (Abrous N, et al 2004**

Au niveau des cellules immunes monocyte /macrophage, une stimulation par 1 mg/ml de LPS induit une réponse inflammatoire caractérisée par une augmentationsignificative de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-8. Au niveau des cellules épithéliales bronchiques, une stimulation par 1-10 µg/ml de LPS est nécessairepour obtenir une réponse équivalente en termes de production d'IL-8 **(Guillot, 2004).**

Les monocytes/macrophages expriment fortement le TLR-4 à la membrane. À l'état basal, les cellules épithéliales bronchiques n'expriment pas le TLR-4 sur la membrane, mais il est plutôt présent au niveau intracellulaire. Il a été récemment démontré que l'interaction entre le LPS et le TLR-4 est réalisée au niveau intracellulaire, et active les molécules de transduction du signal ERK1/2, MyD88, IRAK et TRAF6, ainsi que le facteur de transcription NF-κB, aboutissant à la production de médiateurs inflammatoires **(Guillot, 2004).**

Compte tenu de ces capacités à induire une réponse inflammatoire, le LPS constitue un élément potentiel d'initiation et/ou de maintien de l'inflammation pulmonaire chronique. Chez les sujets sains, l'inhalation expérimentale de LPS entraîne un afflux de cellules inflammatoires et une augmentation de la production de médiateurs inflammatoiresau niveau bronchique **(Sandstrom, 1992 ; Michel, 1997)**. De plus, des études épidémiologiques suggèrent que le niveau d'exposition au LPS dans certaines professions constitue un facteur de risque à développer une BPCO **(Schwartz, 1995).** Chez les souris, l'exposition intratrachéale chronique au LPS entraîne le développement d'une inflammation broncho-pulmonaire de type BPCO **(Vernooy, 2002).** L'administration intranasale de LPS induit une inflammation pulmonaire intense, accompagnée par l'activation des macrophages et le recrutement des neutrophiles dans l'intertitium, les alvéoles et les voies aériennes de cobayes, de rats et de souris **(Haddad et Fahlman, 2002).** De plus, l'instillation intrabronchique d'endotoxine se traduit par une réaction inflammatoire en deux phases **(O'Grady *et al,* 2001**). Une phase précoce, 2 à 6 heures après l'exposition au LPS , caractérisée par une augmentation dans les liquides LBA, du nombre de neutrophiles et des concentrations de plusieurs cytokines et chimiokines telles que TNF-α et des récepteurs solubles, IL-1β et IL-1RA, IL-6, G-CSF, IL-8, ENA-78, MCP-1, MIP-1α et MIP-1β, mais sans variation des taux d'IL-10 et de GRO-α. Une phase tardive, entre la 24ème et la 48ème heure caractérisée par une augmentation dans les liquides de lavage bronchoalvéolaire (LBA) du nombre de neutrophiles, de macrophages, de monocytes et de lymphocytes, et par retour au niveau basal après 48 heures de la plupart des médiateurs mesurés **(O'Grady *et al,* 2001).** Ces résultats suggèrent que la régulation de la réponse inflammatoire au LPS pourrait constituer un élément impliqué dans la physiopathologie de la BPCO **(Risse, 2006).**

CHAPITRE 03: LE STRESS OXYDATIF ET BPCO

III.1 Le stress oxydatif :

Le stress oxydatif intervient dans la genèse et la complication de nombreuses pathologies telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Cette pathologie désigne une affection caractérisée par une réduction des débits expiratoires pulmonaires ce qui se traduit par une importante rétention de nombreux toxiques environnementaux dans le système respiratoire. Les mesures de réduction de l'exposition personnelle à la fumée de tabac, aux poussières et aux produits chimiques professionnels, ainsi qu'aux polluants de l'air intérieur et extérieur sont des objectifs importants dans la prévention primaire et secondaire de la BPCO. **(R. Lakhdar et al. 2013)**

Le déséquilibre entre les systèmes de défense antioxydants et la production des radicaux libres oxygénés (ROL) résulte le syndrome de stress oxydant, Ce déséquilibre peut etre d'origine de déficit nutritionnel en antioxydant, surproduction endogène d'origine inflammatoire et exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants, La résultante de ce phénomène est une surcharge intra et extracellulaire de diverses formes agressives de l'oxygène responsable de l'oxydation des composantes de la cellule entrainant des lésions moléculaires, cellulaires et tissulaires Ce stress oxydatif est un cause ou conséquence de nombreuses pathologies telle que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). **(Langen et al., 2003; Cantin, 2010)**

Le terme espèces oxydantes ou pro-oxydante essaie de rassembler trois caractéristiques : espèce (molécule, atome, radical) capable d'oxyder une autre ou capable de générer une espèce réactive, de manière spontanée et de manière relativement aspécifique (réaction possible avec de nombreuses molécules). **(R. Lakhdar et al. 2013)**

La fumée de cigarette expose le poumon à des niveaux extrêmes de stress oxydatif. Dans sa phase gazeuse, la fumée de cigarette contient plus de 1014 molécules réactives par bouffée, incluant des oxydants tels que O2-, oxydes nitriques et péroxynitrites. **(Halliwell et al. 2006)** La fumée de cigarette induit une augmentation de la charge oxydante et provoque des changements irréversibles dans les effets antioxydants protecteurs au niveau des voies respiratoires. **(Van Der Toorn et al. 2007)(Figure 17)**

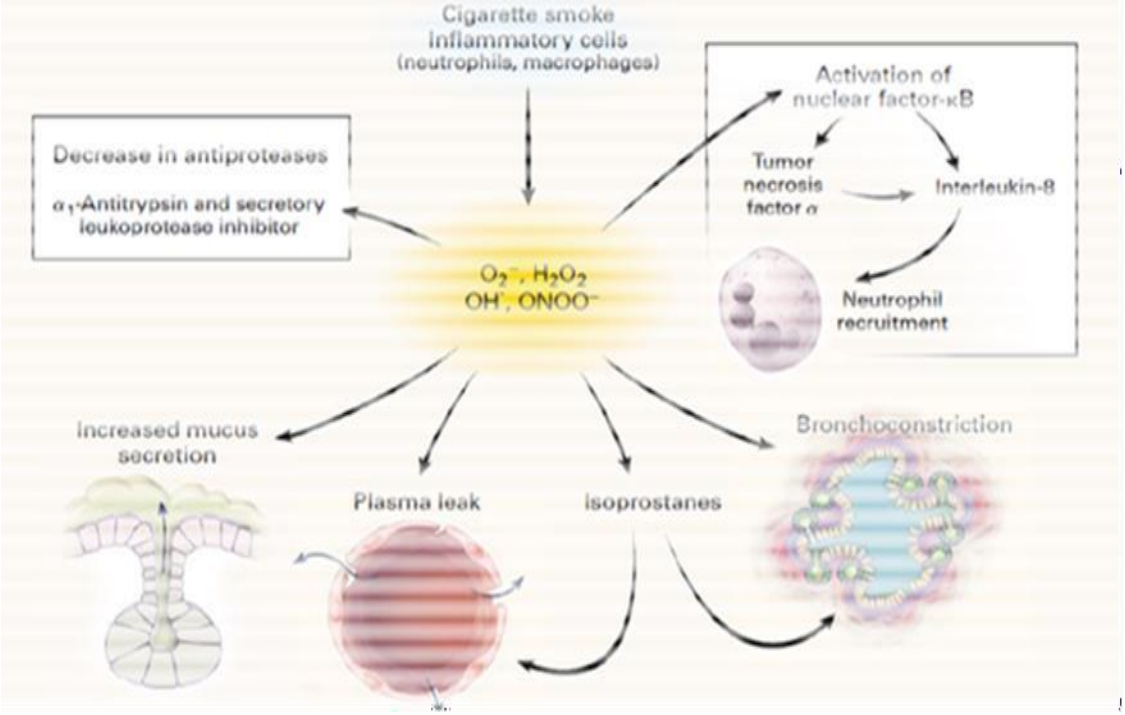


Figure 17 : implication de stress oxydatif dans BPCO **(Barnes 2000)**

III.2 Le rôle de stress oxydant dans la genèse de BPCO :

Le stress oxydant est l'un des caractéristiques de la maladie pulmonaire chronique obstructive

La production des ROS par les cellules inflammatoires et structurelles y compris les neutrophiles, les macrophages et les cellules épithéliales qui sont activé dans les voies respiratoires déclenche le stress oxydatif par les mécanismes de défense antioxydants, et entrainent des effets nocifs « au niveau les lipides, des protéines et de l'ADN ». **(Peter J et *al*, 2014)**

Les ROS ont des effets sur les voies respiratoires et le parenchyme et augmentent la réponse inflammatoire, par l'activation de NF-KB, qui active plusieurs gènes inflammatoires entraînant une amplification de la réponse inflammatoire. Le stress oxydatif entraîne

l'activation de l'activité histone acétyltransférase, qui ouvre la structure de la chromatine et active la transcription de plusieurs gènes inflammatoires, altérer aussi la fonction des anti-protéases telles que l'alpha-1-antitrypsine et le SLPI, et accélère ainsi la dégradation de l'élastine dans le parenchyme pulmonaire. Le stress oxydatif réduit considérablement l'activité et l'expression de HDAC2, par l'activation de la phosphoinositide-3-kinase-delta (PI3K8) et la nitration induite par le peroxynitrite de la tyrosine réside. Ce processus amplifie l'avantage d'inflammation et empêche les corticostéroïdes d'inactiver les gènes inflammatoires activés. Le stress oxydatif réduit l'expression et l'activité de la sirtuine-1, qui est impliquée dans le vieillissement. La réduction de la sirtuine-1 dans les poumons et les cellules de la MPOC peut être à l'origine de la réponse de vieillissement accéléré observée dans la MPOC. **(Peter J et *al*, 2014)**

D'autre part, La nicotinamide hydrogène oxydase (NADPH) génère les anions superoxyde (O2) par le superoxyde dismutase pour donner le peroxyde d'hydrogène (H2O2), le H2O2 ensuite converti en eau par la catalase O et H2O2 peuvent interagir en présence de fer libre pour former le radical hydroxyle hautement réactif (OH). O2 peut également se combiner avec NO pour former du peroxynitrite, qui génère également OH. Le peroxynitrite est également augmenté dans l'haleine des patients atteints de BPCO. **(Peter J et *al*, 2014)(Figure 18)**

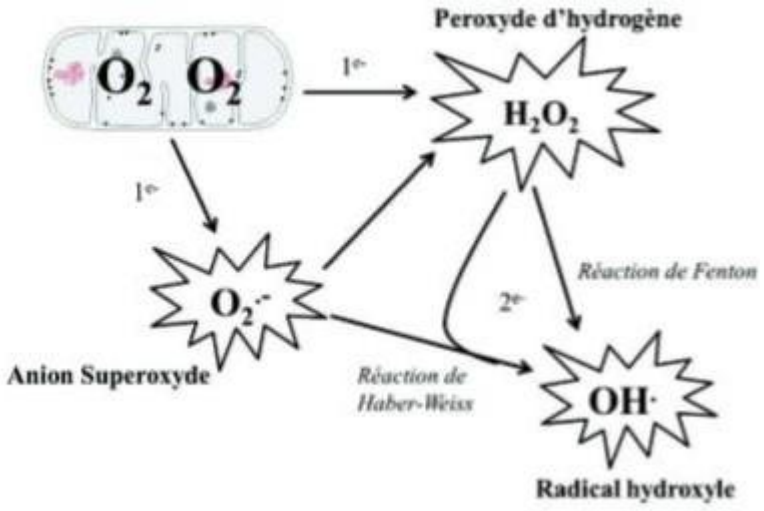


Figure 18 : Schéma des principales formes de ROS **(Jonathan Maury, 2015)**

Le stress oxydatif conduit à l'oxydation de l'acide arachidonique et à la formation d'une nouvelle série de médiateurs prostanoïdes appelés isoprostanes, qui peuvent exercer des effets fonctionnels importants, notamment la bronchoconstriction et l'exsudation plasmatique. Adénine dinucléotide phosphate 69 L'oxyde nitrique peut être augmenté dans le poumon périphérique des patients atteints de BPCO et semble être lié à une expression accrue des NO synthases inductibles et neurales (NOS2, NOS1). **(Peter J et *al*, 2014)**

Les antioxydants extracellulaires, telle que les glutathion peroxydase, sont fortement régulés à la hausse en réponse à la fumée de cigarette et au stress oxydatif, ils comprennent également les antioxydants alimentaires que sont la vitamine C (acide ascorbique) et la vitamine E (alpha-tocophérol), l'acide urique, la lactoferrine et la SOD3 extracellulaire, qui est fortement exprimée dans les poumons humains. La plupart des antioxydants sont régulés par le facteur de transcription nucléaire erythroid-2-related factor-2 (Nrf2), qui est activé par le stress oxydatif. **(Peter J et *al*, 2014)(Figure 19)**

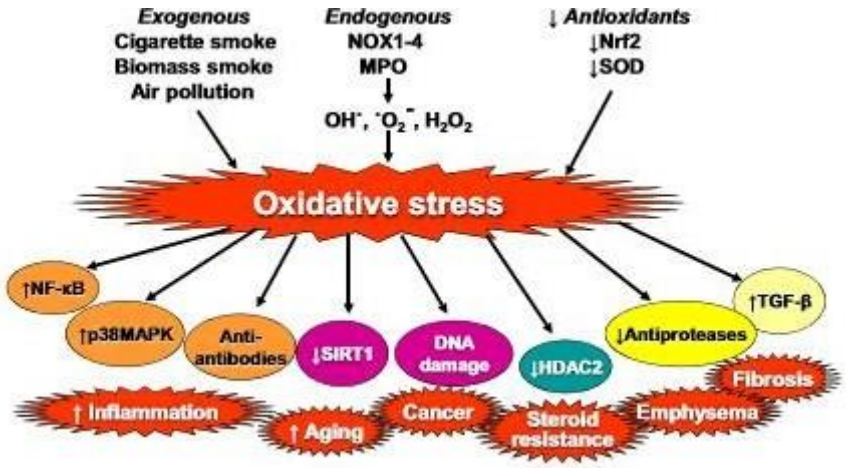


Figure 19 : le stress oxydant dans la BPCO**. (Peter J et *al*, 2014)**

PARTIE PRATIQUE

MATERIEL ET METHODE

IV.1- **Présentation du travail :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique portant sur des patients hospitalisés et traités au sein du service de pneumologie de l'hôpital Mohammed Boudiaf.

IV.2- **L'objectif de l'étude**

Notre étude a pour objectifs de déterminer la proportion des malades hospitalisés atteints de BPCO, ainsi que leur état de santé général, d'identifier et d'évaluer les facteurs de risque récurrents associés à cette pathologie. La recherche du lien entre les différentes étiologies de la maladie et la survenue de la BPCO chez ces malades

IV.3- **Durée d'étude**

Nous avons entamé l'étude au niveau de la salle des archives du service à partir du 27 mars 2021. Celle-ci a pris fin le 29 avril 2021

IV.4- **La méthode de travail :**

Au cours de ces derniers mois, nous avons mené une étude rétrospective sur les dossiers médicaux des malades atteints de BPCO, hospitalisés au niveau de l'hôpital Mohammed Boudiaf de Médéa au sein de pneumo phtisiologie .Pour ce faire, nous avons élaboré une liste de variables à rechercher grâce auquel nous avons récolté un bon nombre de données et d'informations telles que les variables démographiques, les caractéristiques pathologiques, la répartition de la BPCO dans la wilaya de Médéa , ainsi que les facteurs mis en cause dans cette pathologie.

IV.5- **La population étudiée :**

Notre étude a été menée sur les dossiers archivés des patients hospitalisés à l'hôpital à qui une BPCO a été diagnostiquée. Au total 130 dossiers ont été comptabilisés dans les registres sur les huit dernières années (entre 2013 et 2020), tous âgés de plus de 50 ans. Cependant, en fouillant dans les archives, seulement 120 dossiers ont été retrouvés.

IV.6- **Les critères d'inclusions :**

Pour notre étude, nous avons inclus tous les patients BPCO ayant été hospitalisés au moins une (01) fois, au sein du service de pneumo-phtisiologie de l'hôpital de Médéa, au cours des 8 dernières années.

La présence des symptômes évocateurs, à savoir : dyspnée, toux chronique, expectoration, présence des complications (cardiopathie, emphysème pulmonaire).

IV.7- **Les critères d'exclusions** :

-Patients suspect BPCO confondus par l'asthme.

- Dossiers incomplets

IV.8- **Analyse statistique des données :**

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel Excel 2010 :

*** Considérations éthiques**

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

RESULTAT ET DISCUSSION

V.1 Profil épidémiologique

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au Service de Phtisio-pathologie de l'Hôpital de Mohamed Boudiaf de Médéa sur une période de cinq ans, du 1er Janvier 2014 au 31 Décembre 2018.

V.1.1 Répartition en fonction des années

Durant cette période, 120 cas d'exacerbations de BPCO ont été hospitalisés au service de phtisio-pathologie de l'Hôpital Mohamed Boudiaf de Médéa

Selon nos observations, l'année 2019 comptait le plus grand nombre d'hospitalisations (n= 23) par opposition à 2015 qui elle en comptait le moins (n=8).

Tableau 2 : Répartition des patients BPCO en fonction des années

Année	Effectif	Pourcentage
2013	9	8%
2014	11	9%
2015	8	7%
2016	14	12%
2017	13	11%
2018	18	15%
2019	23	19%
2020	15	13%

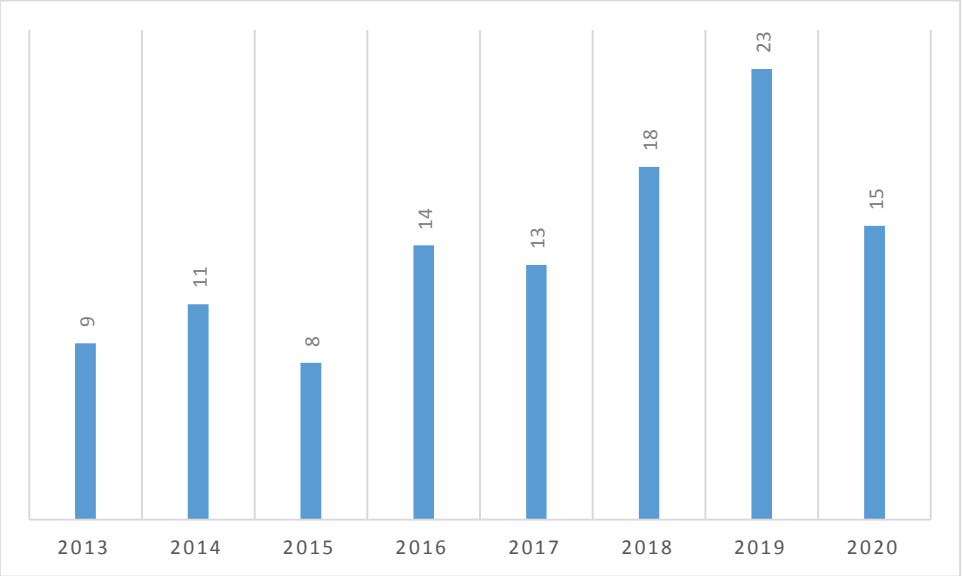


Figure 20 : Répartition des patients selon l'année d'admission.

V.1.2 Fréquence des exacerbations en fonction des mois

Dans notre étude, on note une augmentation du nombre d'exacerbations en période hivernale (surtout en mois de décembre et janvier).

Nous avons divisé les années en deux saisons en fonction des températures, ainsi, la saison froide regroupe les mois de décembre à mars, et la saison chaude comprend les mois de juin à septembre

Tableau 3 : la répartition en fonction des mois

Les moins	Effectif	Pourcentage
Janvier	19	16%
Février	8	7%
Mars	14	12%
Avril	12	10%
Mai	8	7%
Juin	12	10%
Juillet	4	3%
Aout	7	6%
Septembre	10	8%
Octobre	9	7%
Novembre	4	3%
Décembre	13	11%

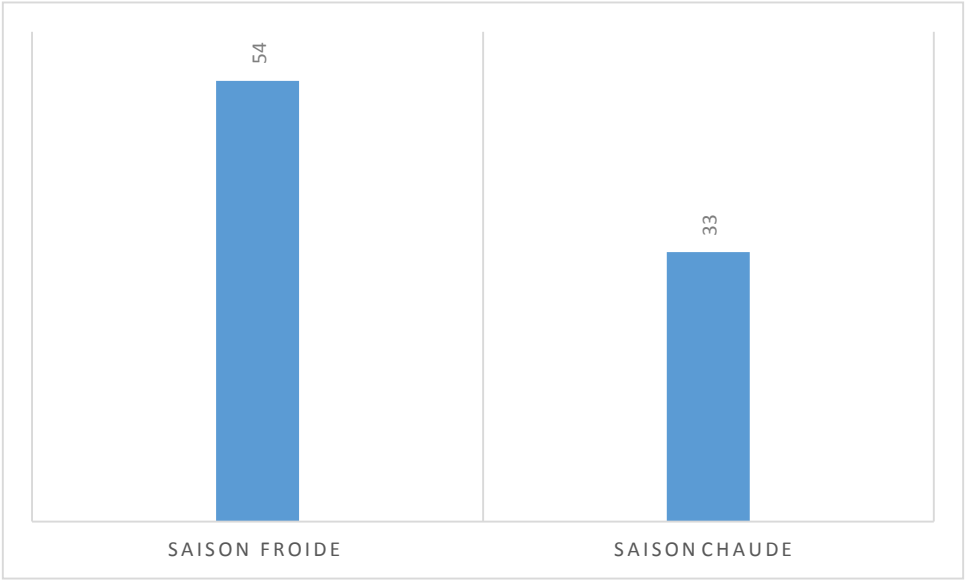


Figure 21 : la répartition en fonction des mois

Nous avons remarqué que 47 % des patients ont été hospitalisés durant la saison froide, et 27% durant la saison chaude. Le froid serait donc un facteur à prendre en compte dans les exacerbations de la maladie.

V.1.3 Répartition en fonction du sexe

Nous avons noté une prédominance masculine dans notre série de 120 on trouve :94 patients de sexe masculin, soit 78% et 26 patients de sexe feminin (soit 22%).

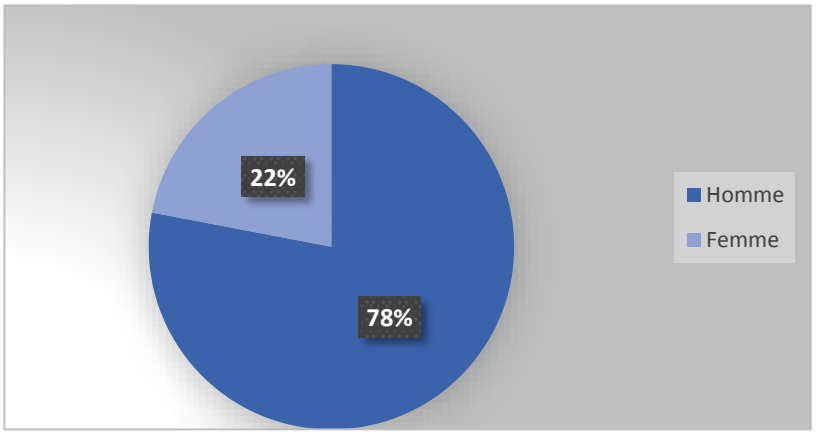


Figure 22 : Répartition des patients selon le sexe.

V.1.4 Répartition en fonction de l'âge

L'âge de nos patients est situé entre 45 et 96 ans, avec un âge moyen de 64 ans.

Par ailleurs, 43.22% de nos patients étaient dans l'âge situé entre 65 et 85 ans.

Tableau 4 : Répartition des patients selon les tranches d'âges

L'âge	[45-55[	[55-65[	[65-75[	[75-85[	[85-96]
Effectif	5	6	43	41	25

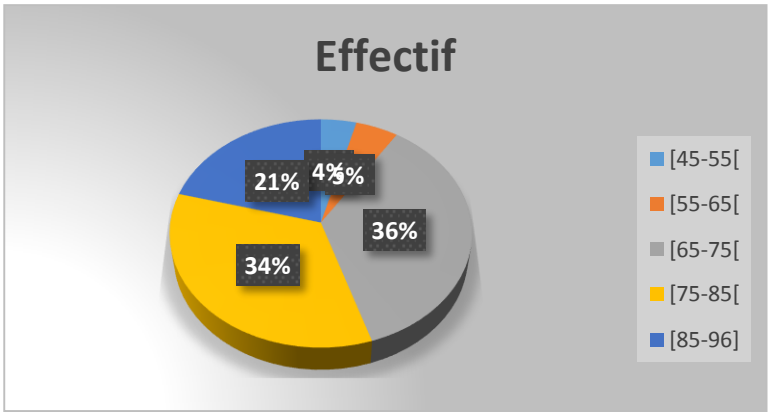


Figure 23 : Répartition des patients selon l'âge.

V.1.5 Réparation en fonction des complications

L'étude des dossiers des 120 patients a révélé que 79 d'entre eux, ont développés des complications qui sont repartis comme suit :

Tableau 5 : la répartition selon les complications

Les complications	Effectif	Pourcentage
Emphysème pulmonaire	7	9%
Cardiopathie	34	43%
Pneumopathie	11	14%
CPC décompensation respiratoire	6	8%
HTA	5	6%
Diabète	2	3%
Fibrose pulmonaire	3	4%
Bronchopneumopathie infectieuse	3	4%
DDB	7	9%

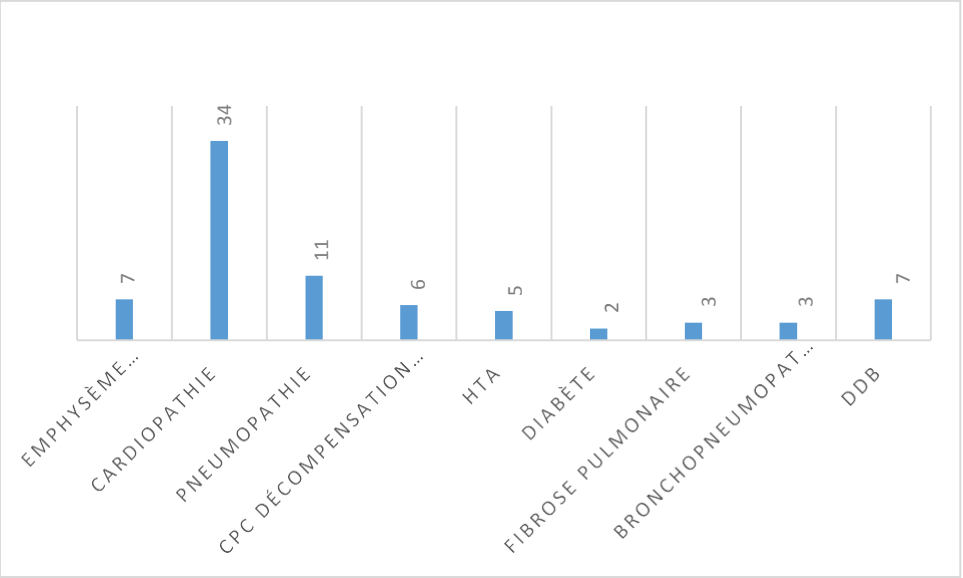


Figure 24 : la répartition en fonction des complications

Sur les 120 dossiers retenus, 75 patients présentent des complications et des comorbidités liées à la BPCO. La complication la plus souvent rencontrée est les cardiopathies, présente chez 43% (n=17) des patients, étant en effet la caractéristique la plus connue de la BPCO et la complication la plus courante dans la littérature.

V.1.6 Antécédents des patients

L'étude des dossiers des 120 patients a révélé que 75 d'entre eux, soit 62.5% des cas, ont des antécédents médicaux qui sont repartis comme suit :

HTA est l'antécédent commun le plus remarquable (28%), suivi par les pathologies cardiaques (19%) et le diabète (16%)

Tableau 6 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux

Les antécédents	Effectif	Pourcentage
HTA	21	28%
Asthme	12	16%
Goitre	4	5%
Cardiopathie	14	19%
Diabète	11	15%
RAS	5	7%
DDB	4	5%

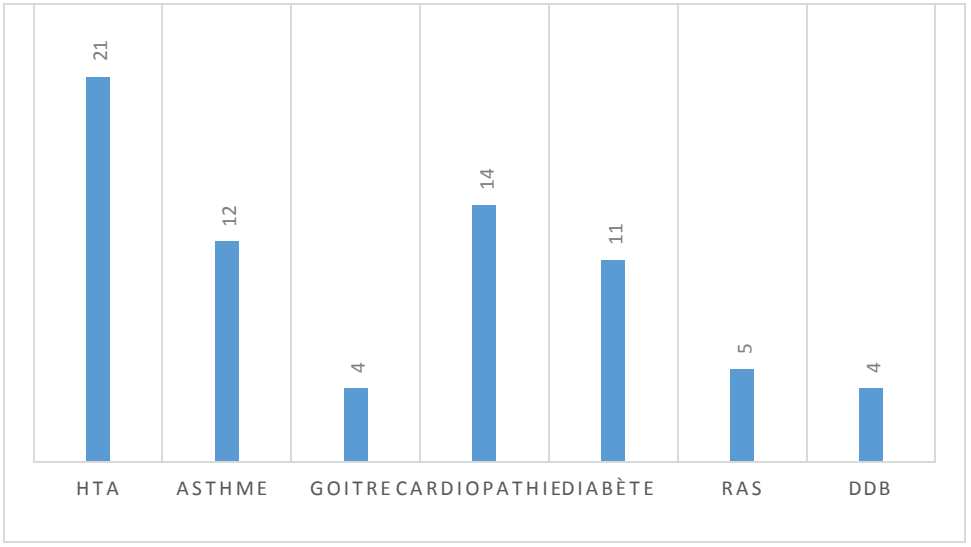


Figure 25 : la réparation en fonction des antécédents médicaux

V.1.7 Réparation en fonction de l'origine des patients

L'hôpital Mohamed Boudiaf reçoit des malades de la région de Médéa, mais aussi de ses environs

D'après l'étude des dossiers, on trouve que la plupart des patients malade habitent dans les zones urbaines

Tableau 7 : Répartition des patients selon l'origine

La zone	Effectif	Pourcentage
La zone Rurale	27	23%
La zone urbaine	93	77%

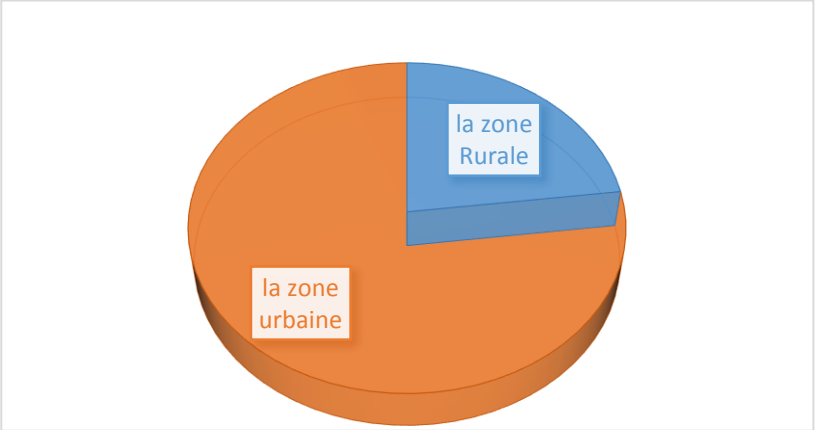


Figure 26 : la réparation selon l'origine

V.1.8 Réparation en fonction du motif d'hospitalisation

La dyspnée se trouve dans la majorité des patients (n=91) et même la toux (n=74), avec l'association d'autres symptômes comme le crachat et la fièvre

Tableau 8 : Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

Les symptômes	Effectif	Pourcentage
Dyspnée	91	76%
Toux	74	62%
Fièvre	36	30%
Autres	12	10%
Crachat	26	22%

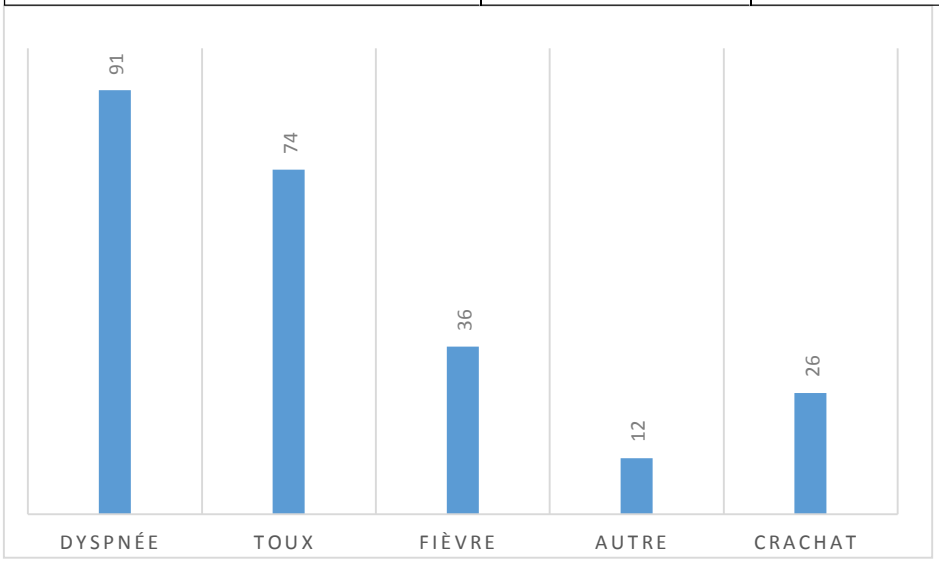


Figure 27 : la répartition en fonction du motif d'hospitalisation

V.1.9 Réparation en fonction de bilan biologique :

On à éliminer quelques patients à cause de manque des informations

Il y a un déséquilibre dans le taux des cellules de système immunitaire, y a compris les neutrophiles (80% anormal), les lymphocytes (85% anormal), et même de taux de glycémie (65% anormal) et l'hypertension tension artérielle (75% anormal).

Tableau 9 : Répartition des patients selon le bilan biologique

Les cas	Glycémie	Plaquette	Lymphocyte	Neutrophile	La tension artérielle
Normal	**28**	**88**	**7**	**8**	**15**
Pourcentage	**35%**	**86%**	**15%**	**20%**	**29%**
Anormal	**52**	**14**	**39**	**32**	**36**
Pourcentage	**65%**	**14%**	**85%**	**80%**	**75%**
La somme	**80**	**102**	**46**	**40**	**51**

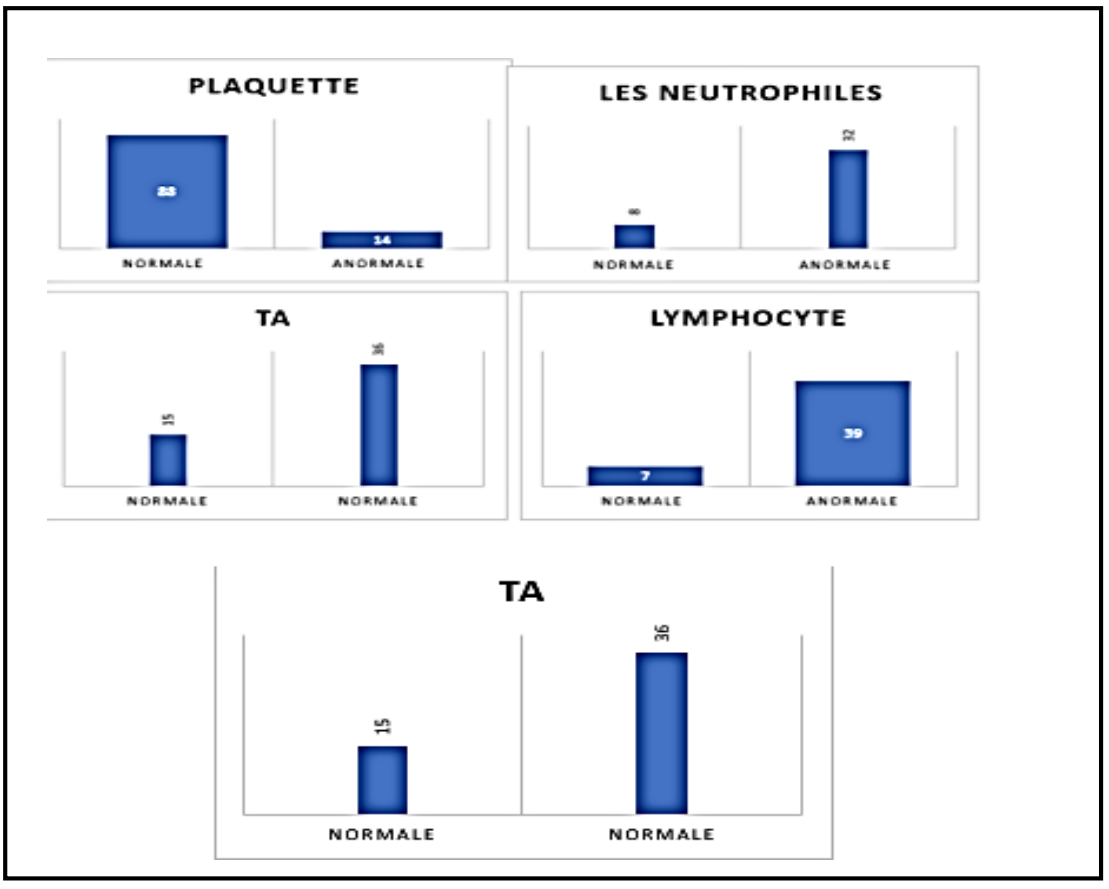


Figure 28 : la réparation en fonction de bilan biologique

V.2. Discussion :

L'étude que nous avons faite a mis en évidence 130 patients admis au sein du service, mais nous n'avons examiné que 120 de leurs dossiers. Ce chiffre de 130 dossiers en 7 ans est vraiment minime comparé aux autres études menées dans d'autres pays.

Ce chiffre bas (130 dossiers) pourrait être expliqué par le fait que les patients ne consultent pas un médecin à cause des symptômes liés à la BPCO. Cette pathologie peut progresser silencieusement pendant des années et elle est donc largement sous-diagnostiquée.

En effet les patients admis aux urgences pour des difficultés respiratoires ne nécessitant pas d'hospitalisation plus longue (une nuit minimum), ne sont pas automatiquement inscrits dans les dossiers auxquels nous avons eu accès.

Par contre, la littérature du monde occidentale rapporte un échantillon plus significatif illustrant une stratégie de diagnostic précoce et de recensement plus élaborée ainsi qu'une culture du check-up plus ancrée. On relève l'exemple d'un hôpital canadien ou sur 4 ans, 1 894 patients ont été admis **(Ronksley et al, 2017)**

L'Age :

La tranche d'âge des patients de notre étude est entre 65-75 ans, ce qui correspond aux résultats trouvés dans d'autres enquêtes, Il est connu que la BPCO est une pathologie qui commence dès l'âge de 40 ans, le vieillissement général de la population mondiale augmente le risque d'apparition de la BPCO, en partie du fait que la prévalence est plus élevée dans les groupes d'âge >50 ans et l'âge moyen des patients atteints de BPCO est de 70 ans ce qui s'accorde avec notre résultat, cette moyenne d'âge élevée pourrait s'expliquer par l'accumulation de substances toxiques dans les poumons de ces patients, entrainant une apparition tardive de la maladie.

Le vieillissement représente un facteur de critique dans le développement des BPCO, Inflammaging (le vieillissement du système immunitaire) observé chez les personnes âgées induit une inflammation de bas grade , une inflammation systémique qui aggravent et accélèrent la genèse des BPCO .(Cho, Lee and Kim, 2019)

Le sexe :

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) était toujours considérée comme une maladie qui touche principalement les hommes âgés, qui reflète la forte prévalence du tabagisme chez les hommes.

En accord avec tous les documents que nous avons pu analyser, notre étude a mis en avant la prédominance masculine. Cette prédominance dans notre pays a été aussi constatée dans l'étude Breath réalisée en Afrique du nord, au moyen Orient et au Pakistan, où plusieurs types d'études

épidémiologiques sur la BPCO ont été réalisées. Parmi les 12 pays ayant participé à l'étude, l'Algérie a été marquée par sa prédominance masculine (96.2%) suivie par ordre décroissant de la Tunisie (94,3%), du Maroc (93.5%), des Emirates unies (92,6%), de l'Égypte (86.6%), de l'Arabie Saoudite (85,6%), de la Jordanie (83.6%), du Pakistan (83.3%,), de la Syrie (71,1%), de la Turquie (55.5%) et enfin du Liban (49.5%) **(Uzaslan et al. 2012)**.

Maintenant la BPCO est couramment observée chez les femmes, car la prévalence du tabagisme chez les femmes a augmenté progressivement. En effet, l'augmentation de la morbidité et de la mortalité par BPCO au cours des dernières décennies est en partie due à leur augmentation chez les femmes. Dans de nombreux pays développés, la BPCO est maintenant devenue encore plus répandue chez les femmes que chez les hommes. (Ntritsos *et al.*, 2018)

La saison

Le froid, un facteur déclenchant des maladies respiratoire, Le nombre de patients hospitalisés durant la saison froide était significativement plus levé pendant les mois d'hiver que pendant le reste de l'année (47 % durant la saison froide alors que 27 % durant la saison chaude), Des travaux similaire à travers le monde viennent confirmer nos observations (Donaldson, Goldring and Wedzicha, 2012)

En hiver, les patients atteints de BPCO ont plus d'exacerbations qui mettent plus de temps à se rétablir, ils restent confinés chez eux plus longtemps, et ils sont plus susceptibles d'être admis à l'hôpital. Ces informations peuvent s'expliquer par l'augmentation des infections virales respiratoires en hiver. (Donaldson, Goldring and Wedzicha, 2012)

La résidence

Nos patients en majorité habitaient en zone urbaine constat fait par beaucoup d'auteurs. La zone urbaine est exposée à la pollution atmosphérique due à la fumée des automobiles renfermant majoritairement du dioxyde de carbone, le tabagisme élevé dans les zones industrialisées. Cela favorise la survenue de broncho-pneumopathie chronique dont l'emphysème pulmonaire .(Raju *et al.*, 2020).

Le motif d'hospitalisation

La dyspnée d'effort dont l'existence et la progression témoignent de la gravité de l'emphysème est présente chez la majorité (76 %) de nos patients et se trouve en conformité avec les autres auteurs (Ramdani, Pescatore and Bouazza, 2020)(Ai-Ping, Lee and Lim, 2005)

La toux et l'expectoration : il est surprenant de constater que la toux et l'expectoration ne sont pas prises au sérieux, bien qu'elles constituent de véritables signaux d'alarme, et leur persistance prouve que les voies respiratoires et les poumons sont déjà bien détériorés. La plupart du temps ces deux phénomènes sont banalisés par le patient.

La glycémie

Il existe de plus en plus d'indices que la BPCO soit une pathologie plus complexe qu'une pure atteinte des voies aériennes et du poumon. Les données de la littérature récente convergent pour faire appel à une approche plus systémique de cette maladie, comprenant les comorbidités cardiovasculaires qui y sont très souvent associées,

Parmi les 120 dossiers analysés, le taux de glycémie n'était mentionné que dans 80 dossiers, parmi lesquels 52 avaient une hyperglycémie.

Nos résultats sur le diabète confirment ceux retrouvés dans la littérature, notamment ,une étude italienne montrent que 18% des patients BPCO présentent le diabète .(Rogliani *et al.*, 2014)

Parmi les sujets avec une BPCO de stade GOLD 3 ou 4, 14,5% souffrent d'un diabète sucré. Le diabète de type 2 est associé avec une fonction pulmonaire diminuée, et ce déficit peut être mesuré déjà des années avant le diagnostic du diabète.En effet, dans une étude prospective, une baisse du volume expiré maximal par seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) était associée à une plus haute incidence de diabète. A noter toutefois que ce n'était pas le cas du rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) – il s'agissait donc d'un trouble ventilatoire restrictif et non obstructif qui prédisait un risque plus élevé de développer un diabète.(Mihalache, Fitting and Nicod, 2015)

Les mécanismes postulés pour expliquer l'association entre la diminution respiratoire fonctionnelle et l'incidence de diabète incluent une accumulation de collagène dans le tissu pulmonaire, après glycosylation, une diminution de la force musculaire chez les sujets diabétiques, et la possible implication de certaines hormones, leptine et résistine, connues pour leur rôle dans l'intolérance au glucose et la résistance à l'insuline(Aubier *et al.*, 2010). Un état d'inflammation chronique associée à la maladie pulmonaire pourrait également jouer un rôle. En effet, il a été démontré que les patients BPCO non hypoxémiques non diabétiques présentent plus souvent une résistance à l'insuline que des sujets sains et que ceci est associé à une augmentation de certains marqueurs d'inflammation systémique (IL-6, TNF-a, CRP). (Mihalache, Fitting and Nicod, 2015)(Barnes, 2014)

La tension artérielle

Hypertension artérielle (HTA) est la comorbidité la plus fréquente associée à une BPCO. En effet, selon les études, jusqu'à 50% des patients BPCO souffrent d'une HTA.

L'augmentation du taux de mortalité chez ces patients, par rapport à ceux sans HTA, reste à l'heure actuelle un sujet débattu (Mihalache, Fitting and Nicod, 2015)

D'après nos résultats, 75% des patients souffrent d'une hypertension .Nos résultats s'accordent avec les résultats de Isabel Blanco Isabel et al et celui de Gupta et al qui ont rapportés que les

patients ayant des antécédents de BPCO ont un risque plus élevé de souffrir d'une maladie cardiaque.(Blanco *et al.*, 2020) (Gupta *et al.*, 2018)

A la recherche d'un lien entre BPCO et le risque cardio- vasculaire augmenté qui lui est associé, il a été démontré que les sujets atteints de BPCO avaient une rigidité plus élevée des parois artérielles ainsi que des valeurs plus importantes de pression artérielle systolique et diastolique par rapport aux sujets contrôles, et ceci après ajustement pour l'âge et pour la consommation de tabac. Le dysfonctionnement endothéliale sous-jacente pourrait être en relation avec un état inflammatoire systémique puisque les valeurs mesurées de CRP se trouvaient trois fois plus élevées chez les patients BPCO (Mihalache, Fitting and Nicod, 2015).

Le rapport neutrophiles/lymphocytes :

Le comptage des cellules inflammatoire est considéré comme un facteur inflammatoire dans nombreuse maladies chroniques compris BPCO, récemment, nombreuses études montrent le rôle potentiel du rapport neutrophiles -lymphocytes pendant le processus inflammatoire.

D'après notre résultat, plus de 40% des patients présentent un taux élevé de neutrophiles et de lymphocytes

Nos résultats concordent avec les résultats des autres(Yousef and Alkhiary, 2017)(El-Gazzar *et al.*, 2020) qui montrent l'utilité d'utiliser cet rapport comme un marqueur inflammatoire important afin de détecter l'état inflammatoire pendant les exacerbations aiguës de la BPCO et pourrait identifier les exacerbations aiguës pour une meilleure prise en charge.(El-Gazzar *et al.*, 2020), par contre , une étude française annonce que le Le rapport PNN/LT n'est pas un marqueur fiable prédictif du risque d'exacerbation aiguë au cours de la BPCO.(Touil *et al.*, 2020).

CONCLUSION

Conclusion :

La BPCO est une maladie chronique des voies respiratoires, elle représente un problème majeur de santé publique à l'échelle mondial et national. Elle est la 5éme cause d'handicap et la 3éme cause de mortalité dans le monde.

L'étude rétrospective que nous avons effectuéedans le service pneumo-phtisiologie dans la wilaya de MEDEA, nous a permis d'évaluerla pathologie et de connaitre les facteurs de risques liés à la BPCO, les différents paramètres qui participent à la genèse de la maladie et les complications et les comorbidités des BPCO.

Après la consultation des dossiers des patients de BPCO, on trouve que :

- Elle touche les hommes plus que les femmes, on parle d'une prédominance masculine.
- C'est une maladie de vieillissement, la grande portion des malades est de l'âge entre 65 et 85.
- Les patients hospitalisés souffrent de BPCO au stade bien développé et la majorité des symptômes sont sous forme de dyspnée et la toux.
- Lors de la BPCO, il y'a un déséquilibre dans le taux des cellules immunitaire : les neutrophiles, les lymphocytes et les macrophages, notamment le taux de glycémie et la tension artérielle.
- L'hospitalisation est plus remarquable dansla saison froide.
- Les gens de la zone urbaine développent la BPCO plus que les gens de la zone rural.
- L'existence de comorbidité cardiovasculaire, ainsi que l'hypertension artérielle.

L'évolution des études épidémiologiques dans l'Algérie permet de connaitre le déclenchement de la maladie, les différents facteurs de risque et le mode de vie des patients atteints de BPCO afin de mieux prévenir et éviter l'aggravation de la pathologie.

Recommandations

Au Ministère de la Santé

- Renforcer le programme national de lutte contre le tabagisme qui passe par l'information sur les dangers du tabac, l'interdiction de fumer dans les lieux publics, de toute publicité sur les cigarettes et par la lutte contre l'importation frauduleuse des cigarettes
- Créer des centres spécialisés pour le sevrage du tabagisme.
- Former des spécialistes en pneumo-phtisiologie, en cardiologie et en chirurgie thoracique pour l'amélioration de la couverture médicale.

Au service de Pneumo-phtisiologie

- Continuer à sensibiliser les patients tabagiques sur les méfaits de la cigarette.
- Établir un diagnostic précoce de l'emphysème pulmonaire en motivant les patients tabagiques et bronchiteux chroniques à réaliser le scanner thoracique.

REFERENCES BIBIOGRAPHIQUE

La liste des references:

1. Centers for disease control and prevention. Acroléine. 1999
2. Comité national contre le tabagisme (CNCT)
3. Laboratoire national métrologie et d'essais. 2012
4. Tabac Info Service. Risques du tabagisme
5. 106(SUPPL. 2): S45–59. http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111(12)70014-8.
6. Abrous, N., Aubin, H.J., Berlin, I., Junien, C., Kaminski, M., Le Foll, B., Le Houezec, J., Le Novere, N., Lefevre, P., Stinus, L., Tassin. J-P. Tabac, comprendre la dépendance pour agir. Expertise collective. INSERM, 2004, 473 p.
7. Ai-Ping, C., Lee, K. H. and Lim, T. K. (2005) 'In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: A retrospective study', Chest. The American College of Chest Physicians, 128(2), pp. 518–524. doi: 10.1378/chest.128.2.518.
8. Aubier M., Marthan R., Berger P. et al. BPCO et inflammation : mise au point d'un groupe d'expert. Les mécanismes de l'inflammation et du remodelage. Revues Maladies Respiratoires 2010 ; 27 : 1254-1256
9. Aubier, M. et al. (2010) 'COPD and inflammation:Statementfrom a French expert group: Inflammation and remodellingmechanisms', Revue des Maladies Respiratoires. Elsevier Masson SAS, 27(10), pp. 1254–1266. doi: 10.1016/j.rmr.2010.10.004.
10. Barnes JP, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. EurRespir J. 2003; 22: 672-688.
11. Barnes JP. Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2000a; 343: 269-280. Barnes JP. Mechanismes in COPD. Chest .2000b ; 117: 10S-14S.
12. Barnes JP. New concepts in COPD. Annu Rev Med. 2003; 54: 113-129.
13. Barnes P.J. Avancées thérapeutiques pouvant modifier l'évolution clinique de la BPCO. Revue Maladies Respiratoires 2008 ; 25 : 16-19.
14. Barnes, P. J. (2004). Alveolar macrophages as orchestrators of COPD. COPD, 1(1), 59–70. http://doi.org/10.1081/COPD-120028701
15. Barnes, P. J. (2014) 'Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease', Clinics in Chest Medicine. Elsevier Inc, 35(1), pp. 71–86. doi: 10.1016/j.ccm.2013.10.004.
16. Beutler B. "TLR4 as the mammalian endotoxin sensor." Curr Top MicrobiolImmunol. 2002 ;270: 109-120.

17. Blanco, I. et al. (2020) 'Updated perspectives on pulmonary hypertension in COPD', International Journal of COPD. Dove Medical Press Ltd, pp. 1315–1324. doi: 10.2147/COPD.S211841.

18. Bourdin A., Gamez A.-S., Godard P., et al. Bronchodilatateurs. EMC. Pneumologie 6-000-P-30 2012 ; 9(4) : 1-7.

19. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, G illespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska- Mogilnicka E : International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet2007 ; 370 : 741-50.

20. Carillo S. Histologie de l'appareil respiratoire. Voies aériennes profondes. (2004) (En ligne) Disponible sur : http://www.med.univmontp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/modintegres/MI2_cardio_pneumo/Ressources_locale/histo_resp_voiesprof_nov20 04.pdf. (Consulté le 15 novembre 2013)

21. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. EurRespir J 2006; 27:188—207.

22. Cho, W. K., Lee, C. G. and Kim, L. K. (2019) 'COPD as a disease of immunosenescence', Yonsei Medical Journal, 60(5), pp. 407–413. doi: 10.3349/ymj.2019.60.5.407.

23. Chodosh S. Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: state of the art. Am J Med. 1991; 91: 87S.

24. Chung KF (2005). Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 4:619-625.

25. Churg A, Dai J, Tai H, Xie C, Wright JL (2002). Tumor necrosis factor-alpha is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown. Am J RespirCrit Care Med 166:849-854.Cosio MG, Saetta M, Agusti A (2009). Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 360:2445-2454.

26. Cosio MG, Majo J, and Cosio MG. Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD; role of T cells. Chest. 2002; 121: 160S-165S

27. Cozen, W., Diaz-Sanchez, D., James Gauderman, W., Zadnick, J., Cockburn, M. G., Gill, P. S., … Mack, T. M. (2004). Th1 and Th2 cytokines and IgE levels in identical twins with varying levels of cigarette consumption. Journal of Clinical Immunology, 24(6), 617–622. http://doi.org/10.1007/s10875-004-6247-0

28. Creamer HR, Hunter N, Bullock WW, and Gabler WL. Concurrent lipopolysaccahride enhances chemotactic response of human polymorphonuclear leucocytes to bacterial chemotaxin. Inflammation. 1991; 15: 201-211.

29. Daheshia M. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ClinapplImmunol Rev. 2005; 5: 339-351.

30. Dautzenberg B. Rapport du groupe de travail DGS. Le tabagisme passif. 2001

31. DeMeoDL, and Silverman EK. Alpha-antitrypsin deficiency. 2: Genetic aspect od alpha (1)antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. Thorax. 2004; 59: 250-264

32. Donaldson, G. C., Goldring, J. J. and Wedzicha, J. A. (2012) 'Influence of season on exacerbation characteristics in patients with COPD', Chest. The American College of Chest Physicians, 141(1), pp. 94–100. doi: 10.1378/chest.11-0281.

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

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

35. Gohy ST, Detry BR, Lecocq M, Bouzin C,Weynand BA, Amatngalim GD, Sibille YM, Pilette C. Polymeric Immunoglobulin Receptor DoWn-regulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Persistence in the Cultured Epithelium and Role of Transforming GroWth Factor-beta Am J RespirCrit Care Med 2014; 190: 509-521.

36. Gohy ST, Hupin C, Fregimilicka C, Detry BR, Bouzin C, GaideChevronay H, Lecocq M, Weynand B, Ladjemi for dedifferentiation and mesenchymal transition. EurRespir J 2015.

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

38. Gupta, K. et al. (2018) 'Prevalence of pulmonary artery hypertension in patients of chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with stages of chronic obstructive pulmonary disease, exercising capacity, and quality of life', Journal of Family Medicine and Primary Care. Medknow, 7(1), p. 53. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_18_17.

39. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, ManninoDM : Global Burden of COPD: systematic review and global analysis. EurRespir J 2006 ; 28 : 523-32.

40. Hasday JD, Bascom R, Costa JJ, Fitzgerald T, and Dubin W. Bacterial endotoxin is an active compoent of cigarette smoke. Chest, 1999; 115: 829-835.

41. Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, Sanjo T, Ogawa Y, Takeda Y, Takeda K, and Akira S. Cutting edge: toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccahride: evidence for TLR4 as the LPS gene product. J immunol.1999, 162: 3749-3752.

42. Huang, C.-T., Workman, C. J., Flies, D., Pan, X., Marson, A. L., Zhou, G., …Vignali, D. A. A. (2004). Role of LAG-3 in regulatory T cells. Immunity, 21(4), 503–513. http://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.08.010 (2005)

43. Huchon G. Définitions et classifications des BPCO. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-030-A-10-2009.

44. Huchon G. Pneumologie pour le praticien. Ed. Masson Paris 2001 : p.1-8.

45. Jonathan Maury. Dysfonction musculaire périphérique et réhabilitation respiratoire dans la BPCO: intérêt d'une supplémentation en antioxydants. Médecinehumaineetpathologie. Université Montpellier, 2015.

46. Joos L. COPD and genetics –what's new? Swiss Med Wkly. 2004; 134: 437-439.

47. J-perriotG,peifferM,underner Les effets respiratoires du tabagisme 2018

48. Karimi KH, Sarrir E, Mortaz JJ, Smit H, Hosseini SJ, DeKimpe F, Nijkamp P, and Folkertz G. Toll-like receptor-4 mediates cigarette smoke-induced cytokine production by human macrophages. Respir Res. 2006; 7: 66-77

49. Launois-Rollinat S. Physiologie du système respiratoire. Chapitre 2 : Anatomie fonctionnelle de l'appareil respiratoire. (En ligne). umvf.biomedicale.univparis5.fr/wiki/docvideos/Grenoble_0708/LAUNOIS_ROLLINAT_Sandrine/LAUNOIS_ROLLINAT_PO2/LAUNOIS_ROLLINAT_Sandrine_PO2.pdf. (Consulté le 15 mai 2013).

50. LIVRE ADRIEN DELHAYADE LIBRAIRE

51. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease : Current burden and future projections. EurRespir J 2006;27 :397-412.)

52. Mannino DM, BuistAS : Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. Lancet 2007 ; 370 : 765-73.

53. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, LydickE : Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2000 ; 160 : 1683-9.

54. Manuelle C. Les 5 fonctions vitales du corps humain. Anatomophysiopathologie. Editions Lamarre Wolters kluwer France, 2008, p.132-160.

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

56. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, VictoraCG : Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005 ; 366 : 1875-81.

57. Middle East and North Africa: Results of the BREATHE Study." Respiratory Medicine

58. Mihalache, A., Fitting, J. W. and Nicod, L. P. (2015) 'La bronchopneumopathie chronique obstructive et son lien avec les facteurs de risque cardiovasculaires', Revue Medicale Suisse, 11(495), pp. 2151–2156.

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

60. Murray CJ, Lopez AD : Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997 ; 349 : 1498-504.

61. Nagai Y, Shimazu R, Ogala H, Akashi S, Sudo K, Yamazaki H, Hayashi S, Iwakura Y, Kimoto M, and Miyake K. Requirement for MD-1 in cell surface expression of RP 105/CD 180 and B-cell responsiveness to lipopolysaccharride. Blood. 2002, 99: 1699-1705.

62. Nakamura Y, Miyata M, Ohba T, Ando T, Hatsushika K, Suenaga F, et al. (2008). Cigarette smoke extract induces thymic stromal lymphopoietin expression, leading to T(H)2-type immune responses and airway inflammation. J Allergy ClinImmunol 122:1208-1214.

63. Ntritsos, G. et al. (2018) 'Gender-specific estimates of COPD prevalence: A systematic review and meta-analysis', International Journal of COPD, 13, pp. 1507–1514. doi: 10.2147/COPD.S146390.

64. P.J.Barnes,S.D.Shapiro,andR.A.Pauwels,"Chronicobstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms," The European Respiratory Journal, vol. 22, no. 4, pp. 672–688, 2003.

65. Pauwels RA, Buist AS, Ma P, Jenkins CR, and Hurd SS. Global strategy for the dagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global Initaitive for Chronic Obstructive lund Disease (GOLD) Workshop Summary. Am J RespirCrit Care Med 2001; 163: 1265-1276.

66. Pena VS, Miravitlles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, Viejo JL, Fernandez-FauL : Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chest 2000 ; 118 : 981-9.

67. Perriot, J., M.Liorca, P., Boussiron, D., Schwan, R. Tabacologie et sevrage tabagique, John LibbeyEurotext .2003, 234 p.

68. R. Khelafi , A. Aissanou, S. Tarsift, F. Skander Épidémiologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive dans la wilaya d'Alger Revue des Maladies Respiratoires Volume 28, numéro 1 pages 32-40

69. R. LakhdarLaboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, Faculté de Pharmacie, Monastir, Tunisie 2013

70. Raju, S. et al. (2020) 'The burden of rural chronic obstructive pulmonary disease: Analyses from the National Health and Nutrition Examination survey', American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 201(4), pp. 488–491. doi: 10.1164/rccm.201906-1128LE.

71. Ramdani, I., Pescatore, K. A. and Bouazza, B. (2020) 'Causes of hospitalization and characteristics of Algerian chronic obstructive pulmonary disease patients in Tizi-Ouzou: A retrospective study', Monaldi Archives for Chest Disease, 90(3), pp. 403–408. doi: 10.4081/monaldi.2020.1317.

72. Raynaud, J. 2005. Prescription et Conseil en Phytothérapie. Lavoisier, Paris. p.15.

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

74. REYCHLER G., ROESELER J., DELGUSTE P. – Kinésithérapie respiratoire. – 2ème éd. – Elsevier Masson, 2007, p. 129 – 134. ISBN 978-2-84299-836-3

75. Robays LJ, Lanckacker EA, Moerloose KB, Maes T, Bracke KR, Brusselle GG, et al. (2009). Concomitant inhalation of cigarette smoke and aerosolized protein activates airway dendritic cells and induces allergic airway inflammation in a TLR-independent way. J Immunol 183:2758-2766.

76. Rogliani, P. et al. (2014) 'Diabetes mellitus among outpatients with COPD attending a university hospital', ActaDiabetologica. Springer-Verlag Italia s.r.l., 51(6), pp. 933–940. doi: 10.1007/s00592-014-0584-0.

77. S.Baraldo,G.Turato,C.Badinetal.,"Neutrophilicinfiltration within the airway smooth muscle in patients with COPD," Thorax,vol.59,no.4,pp.308–312,2004.

78. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, and Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. JAMA. 1995; 273:957-960.

79. Sarah Jilani. Prise en charge globale du patient BPCO en médecine générale: prise en compte de la notion de multimorbidité . Médecinehumaineetpathologie. 2016. dumas-01619868

80. Sarir H, Henricks P.A.J, van Houwelingen AH., Nijkamp FP., Folkerts G. Cells, mediators and Toll-like receptors in COPD. Eur J Pharmacol. 2008; 585: 346–353.

81. Shan X, Hu A, Veler H, Fatma S, Grunstein JS, Chuang S, and Grunstein MM. Regulation of tolllike receptor 4-induced proasthmatic changes in airway smooth muscle function by opposing actions of ERK 1 / 2 and p38 MAPK signaling. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006; 291: L324-L333.

82. Takeda K, Kaisho T, and Akira S. Toll-like receptor. Annu Rev Immunol. 2003; 21: 335-376.

83. Takeuchi O, Takeda K, Hoshino K, Adachi O, Ogawa T, and Akira S. Cellular responses to bacterial cell wall components are mediated through MyD88-dependent signaling cascades. IntImmunol. 2000; 12: 113-117.

84. Tatiana Victoni. Etude de l'activation de cellules pulmonaires par un extrait de fumée de cigarette ou par l'élastase du neutrophile associés au lipopolysaccharideEtude des effets d'un inhibiteur de phophodiestérase de type 4, le roflumilast. Médecinehumaineetpathologie. Université Rennes 1, 2013.

85. Tela Botanica. Le réseau de la botanique francophone. *Nicotiana tabacum*L. 2013

86. Uzaslan, Esra et al. 2012. "The Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the

87. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K (2009). Tobacco smoke: involvement of reactive oxygen species and stable free radicals in mechanisms of oxidative damage, carcinogenesis and synergistic effects with other respirable particles. Int J Environ Res Public Health 6:445-462. van der Toorn M, Slebos DJ, de Bruin HG, Leuvenink HG, Bakker SJ, Gans RO, et al. (2007). Cigarette smoke-induced blockade of the mitochondrial respiratory chain switches lung epithelial cell apoptosis into necrosis. Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol 292:L1211-L1218?

88. Vassallo R, Tamada K, Lau JS, Kroening PR, Chen L (2005). Cigarette smoke extract suppresses human dendritic cell function leading to preferential induction of Th-2 priming. J Immunol 175:2684-2691

89. Zhou L, Chong MM, Littman DR (2009). Plasticity of CD4+ T cell lineage differentiation. Immunity 30:646-655.

90. Zidouni N. Symposium BPCO comment mener une enquête opérationnelle: les cas des BPCO. Juin 2003, Faculté de médecine, Annaba.
91. Zielinski J, BednarekM : Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. Chest 2001 ; 119 :731-6.