



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE DES FRÈRES MENTOURI – CONSTANTINE 1

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire**

N° d'Ordre : 25/D3c/2018

N° de Série: 02/Bio/2018

Thèse

En vue de l'obtention du

DOCTORAT TROISIÈME CYCLE

OPTION : Biologie et Santé

THÈME

**Profil inflammatoire systémique des fumeurs atteints de
bronchopneumopathie chronique obstructive comparés aux fumeurs
indemnes de bronchopneumopathie chronique obstructive**

Présentée par : Yousra MOSRANE

Soutenance prévue pour le :18/03/2018

Devant le Jury :

Présidente :	L.ROUABAH	Pr, Université Des Frères Mentouri 1
Directeur de thèse :	M.BOUGRIDA	Pr.Université Constantine 3
Examineurs :	H.MEHDIOUI	Pr.Université Constantine 3
	F.CHIHA	Pr.Université Abd El Hamid Mahri 2
	R.KHELAFI	Pr.Faculté De Medecine Alger
	M.BOURAHLI	Pr.Université Constantine 3

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2017-2018

REMERCIEMENTS ET
DEDICACE :

Remerciements

A monsieur le professeur Mohamed BOUGRIDA,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant d'encadrer cette thèse. J'ai été très sensible à votre dynamisme afin de réaliser ce travail. Merci pour les références et les contacts que vous m'avez conseillé. Ils m'ont été d'une aide précieuse.

A monsieur le professeur Hacène MEHDIOUI,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse et de juger ce travail et de l'intérêt que vous y avez porté. Pour votre disponibilité, pour vos encouragements, pour vos conseils, je vous remercie. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude.

A madame le professeur Leila ROUABAH,

Mon professeur de biologie ; Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce travail ; merci pour tout ce que vous m'avez appris durant toutes ces années. Merci pour votre confiance en moi ; Veuillez trouver ici le témoignage de mes remerciements sincères.

A monsieur le professeur Helmi BEN SAAD, pour ses qualités humaines qui demeurent rares de nos jours, sa patience, sa générosité, et ses encouragement.

A madame le professeur Rachida KHELAFI

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de juger mon travail et être membre de mon jury de thèse, vous êtes les bienvenue.

A Monsieur le professeur Mohamed BOURAHLI, qui sans lâche m'a guidé, encouragé et conseillé, veuillez trouvez dans ce travail l'expression de mon plus grand respect.

A monsieur le docteur Djamel MOHCEN et toute l'équipe du laboratoire El Redah.

*A toute l'équipe médicale et soignante du service de physiologie, pour ces années passées auprès de vous, une période très riche en émotions.
Merci pour le soutien que vous m'avez apporté.*

Un hommage à la mémoire de la résidente Zohra CHOUARFIA, je ne t'oublierai jamais.

Aux médecins résidents m'ayant guidé pendant mes années d'études, j'ai aimé travailler avec vous, merci.

A mes parents,

C'est grâce à vous que je deviens aujourd'hui docteur en biologie. Vous m'avez donné le courage de persévérer, le gout du travail. Vous m'avez soutenu au quotidien malgré les moments difficiles et mes sauts d'humeurs. Merci d'être auprès de moi aujourd'hui, merci de ce que vous m'avez permis de devenir.

A mes sœurs et frères.

A mes belles-sœurs et beau-frère.

Un immense merci à mon mari, mon ami de toujours, sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour sans son soutien qui, sans faille, il me confère depuis toujours.

C'est avec tout autant de reconnaissance que je remercie chaleureusement ma belle famille, pour leurs conseils avisés, leur générosité et leur soutien sans relâche.

A mes amies, Aya, Souheila, Karima et Rayen, mes confidentes et partenaires de rires, de larmes et de délires qui m'ont aidé à traverser ces années d'études avec succès. Je suis ravie de partager avec vous de si bons moments au fil des années.

A toute l'équipe du laboratoire d'hygiène, pour cette année passée auprès de vous dans la bonne humeur.

Je voudrais remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Dédicace :

*À la mémoire du professeur, **Fayçal NEDJAR**...*

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

RESUME

Introduction..... 1

CHAPITRE1 :REVUE DE LA BIBLIOGRAPHIE3

**PREMIERE PARTIE : généralités sur la bronchopneumopathie chronique
obstructive..... 3**

I Définitions de la bronchopneumopathie chronique obstructive 3

I.1 Définitions 3

I.2 Définitions selon les sociétés savantes 3

I.3 Classifications 5

I.4 Actualités..... 5

II Diagnostic 5

II.1 Un diagnostic spirométrique fonctionnel 5

II.2 Spirométrie et questionnaire sur les symptômes 6

III Prévalence 6

IV Facteurs de risque..... 6

IV.1 Facteurs endogènes 7

IV.1.1 Facteurs de risque génétiques..... 7

IV.1.2 Hyperréactivité bronchique 7

IV.1.3 Maturité du système respiratoire 7

IV.2 Facteurs exogènes 7

IV.2.1 Tabagisme 7

IV.2.2 Risques professionnels 8

IV.2.3 Pollution atmosphérique et biomasses 8

IV.2.4 Statut socio-économique 8

DEUXIEME PARTIE:Physiopathologie de la BPCO 9

V Inflammation pulmonaire..... 9

V.1 Cellules inflammatoires..... 9

V.1.1 Macrophages 9

V.1.2 Neutrophiles 9

V.1.3	Lymphocytes	10
V.1.4	Éosinophiles	10
V.2	Stress oxydant	10
V.2.1	Oxydants.....	10
V.2.2	Antioxydants	11
V.2.3	Conséquences du stress oxydant	11
V.3	Déséquilibre protéases/ anti protéases.....	12
V.4	Inflammation et relations structure / fonction	12
V.4.1	Augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchique	12
V.4.2	Augmentation du tonus musculaire lisse bronchique.....	14
V.4.3	Hypersécrétion des glandes séromuqueuses	14
V.4.4	Perte de structures élastiques.....	14
V.5	Hypertension pulmonaire	14
V.6	Effets systémiques.....	15
VI	Nouveaux concepts dans la pathobiologie de la maladie pulmonaire obstructive chronique.....	16
VI.1	Immunité et inflammation dans la BPCO	16
VI.1.1	Immunité innée et réponse inflammatoire.....	17
VI.1.2	Cellules dendritiques et immunité adaptative dans la BPCO.....	17
VI.1.3	Composants immunologiques dans le développement de la maladie	18
	TROISIEME PARTIE: L'inflammation systémique dans la BPCO.....	20
VII	Marqueurs de l'inflammation systémique dans la BPCO	20
VII.1	Les cytokines.....	20
VII.1.1	L'interleukine-6.....	20
VII.1.2	Facteur de nécrose tumoral alpha	20
VII.1.3	Les chimiokines	20
VII.1.4	Les adipokines	20
VII.2	Les Protéines de phase aiguë.....	21
VII.2.1	La C- Réactive Protein	21
VII.2.2	Le fibrinogène.....	21
VII.2.3	Le sérum amyloïde A	21
VII.3	Cellules circulantes	21
VII.3.1	Monocytes	22
VII.3.2	Lymphocytes	22
VII.3.3	Les cellules tueuses naturelles	22

VII.3.4	Neutrophiles.....	22
VII.4	Stress oxydatif systémique	22
VIII	Preuves d'une inflammation systémique associée à la bronchopneumopathie chronique obstructive	23
VIII.1	La BPCO : une maladie associée à une inflammation systémique	23
VIII.2	Relation entre l'inflammation broncho-pulmonaire et l'inflammation systémique	25
VIII.2.1	Translocation et mécanismes cellulaires d'entrée des nanoparticules dans les voies respiratoires	26
VIII.2.2	Le destin de particules de taille nanométrique inhalées et déposées	26
VIII.2.3	La translocation des particules de taille nanométrique à travers la barrière air-sang	27
VIII.2.4	Preuve du mouvement de protéines du sérum vers les sécrétions pulmonaires	27
VIII.2.5	Des preuves de déplacement de protéines des poumons vers la circulation systémique	27
VIII.2.6	La preuve que les substances inhalées peuvent influencer l'inflammation systémique	28
IX	Les causes de mortalité chez les patients atteints de BPCO	31
X	Comorbidités.....	32
X.1	Anémie et BPCO.....	32
X.2	Ostéoporose et BPCO.....	33
X.3	Maladies cardio-vasculaires et BPCO.....	33
X.4	Atrophie musculaire	33
	QUATRIEME PARTIE: Traitement	36
XI	Traitement	36
XI.1	Sevrage tabagique	36
XI.2	Traitement médicamenteux et réhabilitation respiratoire.....	36
	CHAPITRE 2: MATERIELS ET METHODES	38
I	METHODOLOGIE.....	38
I.1	Type d'étude.....	38
I.2	Population d'étude.....	38
I.2.1	Population cible.....	38
I.2.2	Population source	38
I.3	Echantillonnage	38
I.3.1	Taille de l'échantillon.....	38

I.3.2	Les critères d'inclusion	39
I.3.3	Les critères de non-inclusion.....	39
I.3.4	Les critères d'exclusion.....	39
I.4	Considération éthique.....	40
I.5	Déroulement de l'étude	40
I.6	Matériel	41
II	Données anthropométriques et obésité	41
III	Données spirométriques et diagnostic positif de la BPCO	42
III.1	Explorations fonctionnelles respiratoires [EFR]	42
III.2	Réalisation pratique.....	44
III.3	Réalisation de la courbe débit/volume	44
IV	Données biologiques	45
IV.1	Prélèvements sanguins et conservation des échantillons	45
IV.2	Dosage des leucocytes et de l'hémoglobine	45
IV.3	Dosage de l'interleukine-6 et du facteur de nécrose tumorale TNF- α	45
IV.4	Dosage de la protéine C réactive.....	46
IV.5	Dosage de l'albumine.....	46
IV.6	Mesure de la vitesse de sédimentation	46
V	Analyse statistique des données.....	47
	CHAPITRE 3:RESULTATS	48
I	La répartition des caractéristiques des fumeurs atteints de BPCO et indemnes de BPCO	48
II	Paramètres biologiques et profils inflammatoires des fumeurs atteints de BPCO et indemnes de BPCO	50
III	Corrélation entre les différents marqueurs biologiques, anthropométriques et spirométriques :	52
IV	Distribution statistique des variables étudiées	55
V	Comparaison des moyennes par le test de Student	57
VI	Corrélation des marqueurs inflammatoires par rapport au déclin du VEMS	61
VII	Comparaison graphique des marqueurs inflammatoires par rapport à la sévérité de la BPCO	64
	CHAPITRE 4: DISCUSSION	66
I	Discussion de la méthode.....	66
I.1	Choix de la population	66
I.2	Caractéristiques des fumeurs.....	67
I.3	Taille de l'échantillon.....	68

I.4	Limites de la présente étude	69
II	Discussion des résultats	70
II.1	Médiateurs de l'inflammation (cytokines : IL-6 et TNF- α).....	70
II.2	Cellules inflammatoires circulantes : leucocytes	71
II.3	La protéine C. réactive : CRP.....	72
II.4	La vitesse de sédimentation : VS	73
II.5	L'hémoglobine	73
II.6	L'albumine	74
III	Corrélations entre les différents marqueurs biologiques et entre les marqueurs biologiques et l'âge, l'IMC, le tabagisme et le VEMS post-BD.....	75
	Chapitre 5 : conclusion.....	77
	Références bibliographiques.....	79
	Annexes.....	104

Publications

Liste des figures :

Figure 1 : les définitions de la BPCO selon les sociétés savantes. (Recommandations SPLF 2005).....	4
Figure 2 : Représentation schématique de la pathogénèse de la bronchopneumopathie chronique obstructive [87] (Barnes PJ et al 2000).	13
Figure 3 : Résumé des relations structure/fonction dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). (Modifiée d'après Barnes PJ et al 2009) [93].....	15
Figure 4 : manifestations systémiques de la BPCO.(Agusti AG et al 2003).....	16
Figure 5 : la physiopathologie de l'asthme et de la BPCO (Peter J , Barnes).....	19
Figure 6 : Les effets systémiques et les comorbidités de la maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO).(Barnes PJ 2009).	25
Figure 7 : Représentation schématique des mécanismes qui influencent le processus de «débordement» et sa détection. (Hall IP et al 2010).	29
Figure 8 : Représentation schématique des mécanismes qui influencent le processus de «débordement» et sa détection dans la circulation. (Hall IP et al 2010).	30
Figure 9 : le déclin du VEMS en fonction du statut tabagique. (Calverley PM 2007).	31
Figure 10 : causes de mortalité dans l'étude TORCH [172]. (Similowski T et al 2006).	32
Figure 11 : Processus de l'atrophie musculaire dans la BPCO.(Barreiro E et al 2005).	34
Figure 12 : le principal rôle du TNF- α dans les comorbidités associées à la BPCO. .(Barreiro E et al 2005).	35
Figure 13 : Organigramme de la sélection de la population de l'étude.....	40
Figure 14 : Distribution statistique gaussienne pour l'IMC des patients BPCO.....	55
Figure 15 : Distribution statistique gaussienne pour l'IMC des témoins.	55
Figure 16 : Distribution statistique gaussienne du rapport Tiffeneau des patients BPCO.	56
Figure 17 : Distribution statistique gaussienne du rapport Tiffeneau des témoins.	56
Figure 18 : Comparaison graphique des moyennes entre VEMS BPCO vs VEMS témoins..	57
Figure 19 : Comparaison graphique des moyennes du VEMS/CV BPCO vs VEMS/CV témoins.	58
Figure 20 : Comparaison graphique des moyennes du TNF- α BPCO vs TNF- α témoins.	58
Figure 21 : Comparaison graphique des moyennes de l'IL6 BPCO vs témoins.....	59
Figure 22 : Comparaison graphique des moyennes de la CRP BPCO vs CRP témoins.	59
Figure 23 : Comparaison graphique des moyennes de la vitesse de sédimentation BPCO vs vitesse de sédimentation témoins.	60
Figure 24 : Corrélation VEMS BPCO et IL-6 BPCO.	61
Figure 25 :Corrélation VEMS BPCO et TNF- α BPCO.	61
Figure 26 : Corrélation VEMS BPCO et CRP BPCO.....	62
Figure 27 : Corrélation Tiffeneau VEMS/CV BPCO et TNF- α BPCO.	62
Figure 28 : Corrélation Tiffeneau VEMS/CV BPCO et VS1 BPCO.....	63
Figure 29 : Corrélation Tiffeneau VEMS/CV BPCO et IL-6 BPCO.....	63
Figure 30 : Comparaison graphique des moyennes du TNF- α par rapport à la gravité de la BPCO.	64
Figure 31 : Comparaison graphique des moyennes de la VS par rapport à la sévérité de la BPCO.	64

Figure 32 : Comparaison graphique des moyennes de la CRP par rapport à la gravité de la BPCO.	65
Figure 33 : Comparaison graphique des moyennes de l'IL-6 par rapport à la gravité de la BPCO.	65

Liste des tableaux :

Tableau 1 : classification GOLD 2011. (GOLD 2012).....	6
Tableau 2 : Les données démographiques et les caractéristiques cliniques de la population de Pinto Plata.(Pinto Plata et al 2006).....	24
Tableau 3 : Recommandations pour la prise en charge de la BPCO.	37
Tableau 4 : Caractéristiques des fumeurs atteint de BPCO et Non-BPCO exprimées en moyennes et écart-types.	48
Tableau 5 : Statut pondéral et comorbidités des fumeurs atteints de BPCO et Non-BPCO...	49
Tableau 6 : Données biologiques des fumeurs atteint de BPCO et Non-BPCO.....	50
Tableau 7 : Profils inflammatoires des fumeurs atteints de BPCO et Non-BPCO.....	51
Tableau 8 : Coefficient de corrélation r entre les marqueurs biologiques et l'âge, l'IMC,le VEMS post-bronchodilatateur (post-BD) et le tabagisme des fumeurs atteints de BPCO (n =56) et indemnes de BPCO(n=32).....	52
Tableau 9 : Coefficient de corrélation r entre les différents marqueurs biologiques des fumeurs atteints de BPCO (n=56) et indemnes de BPCO (n=32).....	53
Tableau 10 : échantillonnage des études antérieures.	69

LISTE DES ABRÉVIATIONS

95%IC	Intervalle de confiance de 95%
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	Protéine C réactive
CVF	Capacité vitale forcée
DAMP	Danger associated molecular pattern
DVO	Déficit ventilatoire obstructif
GM-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
IL-6	Interleukine-6
IMC	Indice de masse corporelle
NF-kb	Nuclear factor kappa B
PA	Paquets-années
PG	Prostaglandine
Post-BD	Post-bronchodilatateur
PRR	Pattern recognition receptor
r	Coefficient de corrélation
ROS	Reactive oxygen species
Th1	Type 1 t-Helper lymphocytes
Th2	Type 2 t-Helper lymphocytes
TNF	Tumor necrosis factor
TNF- α	Facteur de nécrose tumorale- α
VEMS	Volume expiré maximal à la première seconde
VS	Vitesse de sédimentation

RESUME :

Les études comparant les profils inflammatoires systémiques des fumeurs atteints et indemnes de BPCO présentent des conclusions discordantes.

L'objectif de cette étude est de comparer le profil inflammatoire systémique des fumeurs atteints de BPCO avec ceux indemnes de BPCO.

Il s'agit d'une étude prospective de type comparative incluant deux groupes de fumeurs actifs de plus de 10 paquets-années et cliniquement stables: 56 BPCO consécutifs (VEMS/CVF postbronchodilatateur < 0,70) et 32 fumeurs consécutifs non-BPCO (VEMS/CVF postbronchodilatateur \geq 0,70). Le tabagisme et les données cliniques, anthropométriques et spirométriques ont été notés. Les marqueurs biologiques sanguins suivants ont été déterminés: leucocytes, hémoglobine, facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), interleukine-6 (IL-6), protéine C réactive (CRP) et vitesse de sédimentation (VS). Selon les taux (normaux/anormaux) de ces marqueurs, deux groupes de fumeurs ont été formés. Les variables quantitatives et qualitatives ont été exprimées, respectivement, en moyennes \pm écart-types et en pourcentages.

Comparativement au groupe non-BPCO, le groupe BPCO était plus âgé (56 \pm 12 contre 65 \pm 8 ans) et avait une consommation de tabac plus élevée (30 \pm 18 contre 52 \pm 31 paquets-années). Comparativement au groupe non-BPCO, le groupe BPCO avait des valeurs plus élevées de CRP (2,06 \pm 1,24 contre 11,32 \pm 11,03 mg/L), de VS (9,59 \pm 8,29 contre 15,96 \pm 11,56), d'IL-6 (9,28 \pm 4,69 contre 20,27 \pm 5,31 ng/L) et de TNF- α (18,38 \pm 7,98 contre 8,62 \pm 3,72 ng/L). Comparativement au groupe non-BPCO, le groupe BPCO incluait des pourcentages plus élevés de fumeurs ayant une CRP élevée (0 contre 32%), une hyperleucocytose (6 vs 16%), des taux élevés d'IL-6 (81 vs 98%) ou de TNF- α (91 vs 100%).

Les fumeurs atteints de BPCO, comparés aux fumeurs indemnes de BPCO, ont une inflammation systémique plus marquée.

Mots-clés: Tabac; spirométrie; BPCO; inflammation systémique, VEMS, VEMS/CVF.

ABSTRACT:

Studies comparing the systemic inflammatory profiles of smokers with and without COPD present discordant findings.

The aim of our study is to compare the systemic inflammatory profile of smokers with and without COPD.

This is a cross-sectional comparative study. Two groups of active smokers of more than 10 pack-years were included: 56 consecutive stable COPD (postbronchodilator FEV₁/FVC < 0.70) and 32 consecutive non-COPD (postbronchodilator FEV₁/FVC ≥ 0.70). Smoking and clinical, anthropometric and spirometric data were noted. The following blood biomarkers were identified: leukocytes, hemoglobin, tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), C reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR). According to the levels (normal/abnormal) of these markers, two groups of smokers were formed. Quantitative and qualitative data were expressed, respectively, as means±SD and percentages.

Compared to the non-COPD group, the COPD group was older (56±12 vs. 65±8 years) and had a higher smoking consumption (30±18 vs. 52±31 pack-years). Compared to the non-COPD group, the COPD group had higher values of CRP (2.06±1.24 vs. 11.32±11.03 mg/L), of ESR (9.59±8.29 vs. 15.96±11.56), of IL-6 (9.28±4.69 vs. 20.27±5.31 ng/L) and of TNF-α (18.38±7.98 vs. 8.62±3.72 ng/L). Compared to the non-COPD group, the COPD group included higher percentages of smokers with elevated CRP (0 vs. 32%), with leukocytosis (6 vs. 16%), with higher levels of IL-6 (81 vs. 98%) or TNF-α (91 vs. 100%).

Smokers with COPD, compared to smokers free from COPD, have a marked systemic inflammation.

Key-words: Tobacco; spirometry; COPD; systemic inflammation, FEV₁, FEV₁/FVC.

ملخص:

دراسات مقارنة الأنماط الإلتهابية للمدخنين مع مرض الإنسداد الرئوي المزمن والمدخنين الأصحاء لديهم نتائج متضاربة.

الهدف مقارنة النمط الإلتهابي الجهازى للمدخنين مع مرض الإنسداد الرئوي المزمن مع المدخنين الأصحاء.

هذه الدراسة مقارنة مستقبلية لفتتين من المدخنين لأكثر من 10 حزمة/سنوات، مستقرين سريريا.

56 مدخن BPCO على التوالي و 32 مدخن بدون BPCO و قد تم تدوين كمية التدخين و البيانات السريرية و الأنتروبومترية و بيانات التنفس (VEMS/CVF post : BPCO) و غير (VEMS/CVF post bronchodilatateur < 0.70 : BPCO) تم تحديد مؤشرات الدم الحيوية التالية: الكريات البيضاء، الهيموغلوبين، عامل نخر الورم TNF-a، الأنترلوكين-6، بروتين C- التفاعلي و معدل الترسيب VS، اعتمادا على مستويات (طبيعية / غير طبيعية). من هذه العلامات، تم تشكيل مجموعتين من المدخنين، تم التعبير عن المتغيرات الكمية و النوعية، على التوالي، في المتوسط \pm الانحراف المعياري و بالنسب المئوية.

مقارنة مع المجموعة غير BPCO، كانت مجموعة الـ BPCO أكبر سنا (12 \pm 56 مقابل 8 \pm 65 سنة) و أعلى إستهلاكاً للتبغ (18 \pm 30 مقابل 31 \pm 52 حزمة /سنة). مقارنة مع المجموعة غير BPCO كانت قيمة البروتين C- التفاعلي أعلى (1.24 \pm 2.06 مقابل 11.03 \pm 11.32 مغ/لتر) و VS (8.29 \pm 9.59 مقابل 11.56 \pm 15.96)، و IL-6 (4.69 \pm 9.28 مقابل 5.31 \pm 20.27 مغ/لتر) و TNF-a (7.98 \pm 18.38 مقابل 3.72 \pm 8.62). مقارنة مع مجموعة غير BPCO، شملت مجموعة BPCO نسب أعلى من المدخنين مع نسب مئوية عالية لـ CRP (0 مقل 32%)، زيادة عدد كريات الدم البيضاء (6 مقابل 16%) و مستويات مرتفعة من IL-6 (81 مقابل 98%) و TNF-a (91 مقابل 100%).

مرضى الإنسداد الرئوي المزمن بالمقارنة مع المدخنين بدون هذا المرض لديهم نمط إلتهاىى جهازى أكثر وضوحا.

الكلمات المفتاحية: تبغ، قياس التنفس، BPCO، VEMS، CVF.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La Bronchopneumopathie Chronique Obstructive [BPCO] est une pathologie complexe dans laquelle l'inflammation joue un rôle prépondérant [1-3]. En effet, l'inflammation locale des voies respiratoires et du parenchyme pulmonaire a été reconnue comme faisant partie du processus de la BPCO [1-3]. Cependant, il devient clair que la réponse inflammatoire est systémique [4, 5]. En effet, de nombreuses études ont démontré une augmentation des cytokines inflammatoires, non seulement, dans le poumon, mais aussi de manière systémique [5]. Il y a, en particulier, une augmentation du facteur de nécrose tumorale α [TNF α], de l'interleukine 6 [IL-6] et, en plus, de certains marqueurs inflammatoires comme la protéine C réactive [CRP] [1-7]. Cependant, jusqu'à aujourd'hui, il existe plusieurs théories quant à l'origine de l'inflammation systémique dans la BPCO [5].

La véritable origine de l'inflammation systémique est susceptible d'être multifactorielle et plus de recherches sont nécessaires pour identifier les différents facteurs contributifs et leurs importances relatives [5]. Dans la littérature, cinq hypothèses plus ou moins intriquées, ont été avancées pour expliquer cette inflammation systémique [5]. La première évoque la «*dispersion*» dans la circulation systémique d'un processus inflammatoire local (dans les voies respiratoires et le parenchyme pulmonaire) [8]. La deuxième invoque certains changements pathophysiologiques qui se produisent dans les poumons, tels que l'hypoxie et/ou l'hyperinflation et qui peuvent conduire à une inflammation systémique [9, 10]. La troisième avance un processus normal de vieillissement qui s'accompagne d'une augmentation de l'inflammation systémique de bas grade [11]. La quatrième allègue la production de médiateurs inflammatoires systémiques dans d'autres parties du corps, comme le muscle squelettique et la moelle osseuse [12, 13]. La dernière implique le rôle néfaste de la fumée du tabac [5].

L'hypothèse du rôle néfaste de la fumée du tabac est séduisante. En effet, la fumée du tabac a été impliquée en tant que cause d'autres maladies inflammatoires systémiques telles que l'athérosclérose et la maladie coronarienne [14]. Comme les ex-fumeurs ont des signes d'inflammation persistante [5], cela implique que le tabagisme peut lancer l'inflammation, mais ne peut pas expliquer sa persistance comme c'est le cas dans la BPCO [5]. Une étude comparative dosant les marqueurs de l'inflammation systémique les plus étudiés [tels que l'IL-6 et le TNF- α [6, 15, 16] et incluant des fumeurs indemnes de BPCO et d'autres atteints de BPCO pourra clarifier le rôle attribué à la fumée du tabac dans la genèse de l'inflammation systémique.

En plus des marqueurs de l'inflammation systémique les plus étudiés [IL-6 et TNF- α] [6, 15, 16], d'autres marqueurs, tels que le taux de leucocytes dans le sang, la CRP et la vitesse de sédimentation (VS) sont peu étudiés dans la littérature. Depuis les années 1970, le tabagisme a été lié à une inflammation systémique de bas grade comme en témoigne l'hyperleucocytose [17], un prédicateur bien établi de survenue de BPCO [18]. En effet, par rapport aux fumeurs indemnes de déficit ventilatoire obstructif [DVO], ceux atteints de ce déficit ont un nombre plus élevé de leucocytes [19]. Chez les sujets sains non-fumeurs, la CRP avait une relation linéaire inverse avec le Volume Expiré Maximal (VEMS) à la première seconde [20]. Chez les fumeurs, les données concernant la CRP sont controversées, avec des études qui montrent une élévation de la CRP chez ceux atteints de BPCO par rapport aux témoins non-fumeurs [21-23] et d'autres qui ne trouvent pas de telles différences dans les taux de CRP [24].

Peu d'études ont évalué les taux d'hémoglobine ou d'albumine chez les fumeurs non-BPCO ou atteints d'une BPCO stable [25]. Une récente revue systématique [25] a traité la question de l'anémie chez les patients atteints de BPCO et sa relation avec les marqueurs de l'inflammation. D'une part, il semble que la pathogénèse de l'anémie, qualifiée d'«*inflammatoire chronique*» lors de la BPCO est incomplètement élucidée [25] d'autre part, les auteurs ont recommandé d'étudier la possibilité d'une association entre l'inflammation, l'anémie et la gravité de la maladie [25]. Les protéines sériques sont affectées par l'inflammation [5] l'albumine, qui est un réactif négatif durant la phase aigüe de l'inflammation, diminue durant la phase aigüe et ceci en réponse à l'augmentation de son métabolisme [26] de plus, une hypo-albuminémie fait partie des facteurs influençant qui prolongent l'hospitalisation en unité de soins intensifs des patients en exacerbation de BPCO [27].

Enfin, les études analysant le profil de la VS dans la BPCO présentent des résultats divergents : Dans une étude iranienne [28], les 90 patients atteints de BPCO et les 50 sujets contrôles avaient des taux similaires de VS. Dans une étude italienne incluant 223 patients atteints de BPCO stables âgés de plus de 65 ans [29], la VS n'était pas corrélée à la sévérité de la BPCO, mais les patients ayant une VS élevée avaient des prévalences plus élevées d'anémie et d'hypo-albuminémie.

L'étude des marqueurs de l'inflammation systémique chez les fumeurs atteints ou non de BPCO contribuera à la compréhension de la physiopathologie de cette «*inconnue meurtrière*». D'où l'objectif principal de la présente étude : comparer le profil inflammatoire des fumeurs atteints de BPCO avec ceux indemnes de BPCO.

CHAPITRE 1:
Revue de la bibliographie

PREMIERE PARTIE :
Généralités sur la broncho-
pneumopathie chronique
obstructive

Chapitre 1 : revue de la bibliographie

I Définitions de la bronchopneumopathie chronique obstructive

I.1 Définitions

La BPCO est une maladie chronique ; définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes.

L'obstruction bronchique est causée par l'association, variable selon les patients, d'une diminution du calibre des bronches (remodelage) et d'une destruction des alvéoles pulmonaires [emphysème] et il s'y associe une réponse inflammatoire pulmonaire anormale suite à des toxiques inhalés (fumée de tabac, polluants, etc.).

De ce fait, c'est une maladie inflammatoire systémique à point de départ pulmonaire. La BPCO est une maladie qui peut être prévenue et traité [30].

I.2 Définitions selon les sociétés savantes

La valeur du rapport VEMS/CV en dessous de laquelle une personne est considérée comme atteinte de BPCO diffère selon les définitions de la BPCO (Figure 1) élaborées par les sociétés savantes compétentes telles que :

l'American Thoracic Society (ATS) [31].

la British Thoracic Society (BTS) [32].

l'European Respiratory Society (ERS) [33].

la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [34] .

la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) [35].

Définition et classification de la sévérité de la BPCO

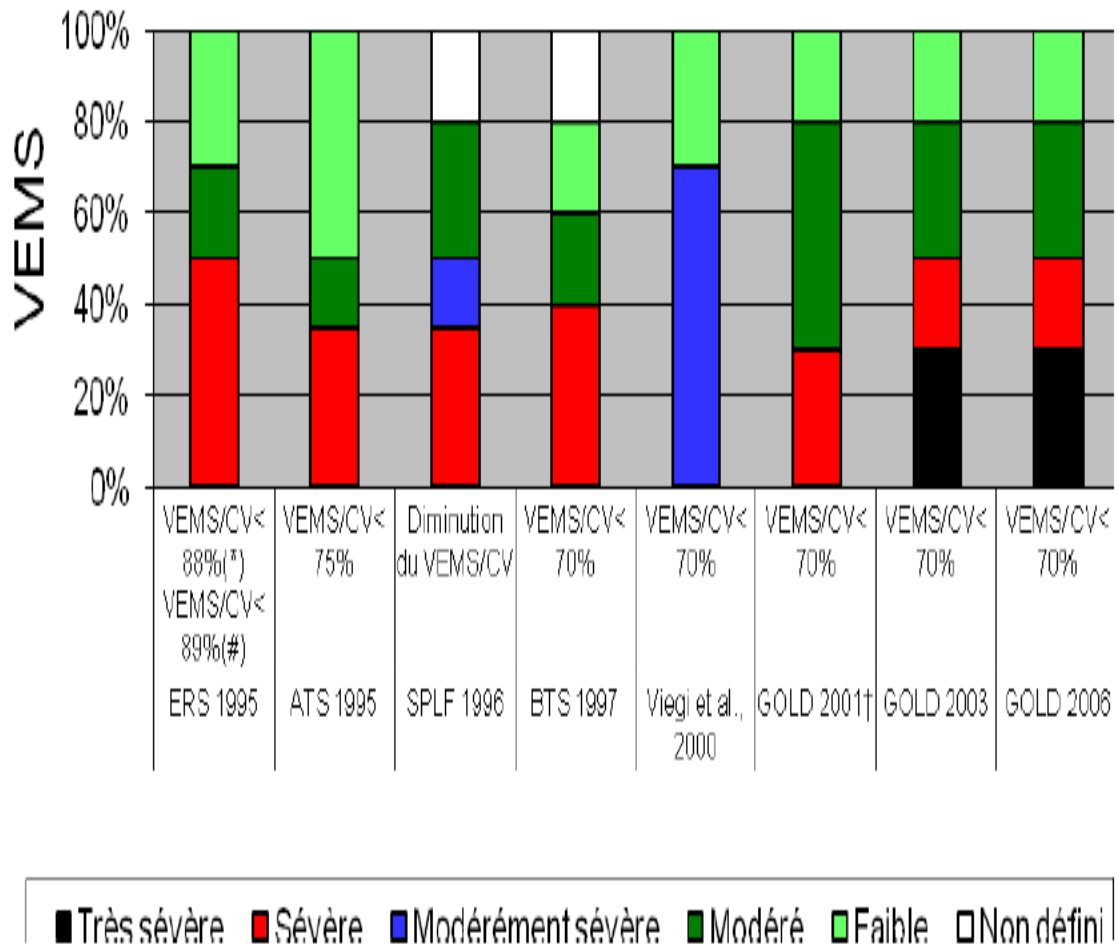


Figure 1 : les définitions de la BPCO selon les sociétés savantes.[35] (Recommandations SPLF 2005).

I.3 Classifications

Les critères de la définition fonctionnelle de la BPCO ne sont pas clairs sur l'utilisation des valeurs de la fonction pulmonaire avant ou après administration de bronchodilatateur pour définir et classer la BPCO, les critères GOLD se réfèrent aux valeurs après bronchodilatation.

Cette dernière semble être le standard actuel, elle classe les patients atteints de BPCO en quatre stades de sévérité selon la valeur de leur VEMS [34] :

- ✓ GOLD1 : légère VEMS > à 80 % du VEMS prédit.
- ✓ GOLD2 : modérée VEMS compris entre 50 et 80 % du VEMS prédit.
- ✓ GOLD3 : sévère VEMS compris entre 30 et 50 % du VEMS prédit.
- ✓ GOLD4 : très sévère VEMS inférieur à 30 % du VEMS prédit.

Ainsi, en plus des données d'obstruction bronchique, les classifications BODE [36] et DOSE [37], par exemple, considèrent en plus l'indice de masse corporelle, la dyspnée et l'activité physique évaluée par le TDM6 pour le premier (BODE), l'essoufflement, le statut tabagique et les exacerbations pour le second (DOSE).

I.4 Actualités

Le congrès de l'European Respiratory Society de 2012 a été l'occasion pour les docteurs Roberto Rodriguez-Roisin (Barcelone), Paul Jones (Londres) et Jorgen Vestbo (Hvidovre, Danemark) de présenter pour la première fois devant les pneumologues européens l'actualisation des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des BPCO stables. Ces recommandations ont été publiées en Décembre 2011 [38].

II Diagnostic

II.1 Un diagnostic spirométrique fonctionnel

Le critère retenu par l'alliance GOLD est la présence en post-dilatation d'un rapport volume expiratoire maximal par seconde sur capacité vitale (VEMS/CV) inférieur à 0,70. Une fois le diagnostic établi et afin de guider le traitement, d'autres facteurs doivent être pris en compte : les symptômes, la dyspnée, le degré de limitation des fonctions respiratoires, le risque d'exacerbation et les comorbidités.

II.2 Spirométrie et questionnaire sur les symptômes

Depuis fin 2011, outre les résultats spirométriques, sont pris en compte :

- les symptômes appréciés grâce au questionnaire modified Medical Research Council [mMRC] [39] ou le score COPD Assessment Test [CAT] [40].
- le risque d'exacerbations fondé sur l'analyse du nombre des épisodes au cours de l'année précédente et des résultats des tests spirométriques.

Désormais, les patients sont individualisés en quatre catégories qui prennent en compte les risques et les symptômes.

Quatre catégories de risque combiné de BPCO :

Tableau 1 : classification GOLD 2011. (GOLD 2012).

Patient	Caractéristiques	Classification spirométrique	Exacerbations par an	mMRC	CAT
A	Risque faible Peu de symptômes	GOLD 1-2	<1	0-1	<10
B	Risque faible Symptômes importants	GOLD 1-2	<1	>2	>10
C	Haut risque Peu de symptômes	GOLD 3-4	>2	0-1	<10
D	Haut risque Symptômes importants	GOLD 3-4	>2	>2	>10

III Prévalence

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), la BPCO touche 210 millions de personnes dans le monde, soit une prévalence en fonction des pays qui varie de 4 à 10%, avec autant d'hommes que de femmes atteints dans le monde [41].

Par ailleurs, la prépondérance mondiale de la maladie du stade modéré à très sévère selon l'étude BOLD est de 10.1% selon l'étude Platino [42].

En Algérie, la prévalence de la BPCO au niveau de la wilaya d'Alger 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 [43].

IV Facteurs de risque

Environ 80% des BPCO sont d'origine tabagique, mais seulement 15% à 20% des fumeurs développent une BPCO [44].

Ces données indiquent que des facteurs non tabagiques, endogènes et exogènes jouent, certainement, un rôle déterminant dans le développement de la BPCO.

IV.1 Facteurs endogènes

IV.1.1 Facteurs de risque génétiques

Il a été prodigué que la fonction respiratoire de l'enfant est déterminée par celle des deux parents. Ainsi, parmi les enfants dont les parents ont une fonction respiratoire basse, 37% auraient une fonction respiratoire basse, inversement, parmi les enfants dont les parents ont une fonction respiratoire normale ou élevée, 41% auraient une fonction normale [45].

Ce qui corrobore les dires de R.J. Halbert et al. [46], que même si le tabagisme représente le facteur de risque le plus important, tous les sujets fumeurs ne développent pas de bronchopneumopathie chronique obstructive au cours de leur vie, ce qui sous-entend l'intervention de facteurs génétiques [46].

A l'heure actuelle, seul le déficit sévère en alpha-1-antitrypsine, lié au phénotype PiZZ, présente un facteur étiologique génétique prouvé. Ce déficit concerne seulement un à trois pourcent des patients ayant une BPCO [47].

IV.1.2 Hyperréactivité bronchique

La présence d'une hyperréactivité bronchique chez, environ, les deux tiers des patients atteints de BPCO [48] et la sévérité de cette dernière sont associées à un déclin plus rapide du volume expiratoire maximal-seconde [VEMS] particulièrement chez les sujets qui continuent à fumer [49].

IV.1.3 Maturité du système respiratoire

La maturité du système respiratoire dépend du processus de gestation, du poids à la naissance et des expositions encourues dans l'enfance. Les individus ayant une diminution de la capacité pulmonaire pourraient présenter un risque accru de développer une BPCO [34].

IV.2 Facteurs exogènes

IV.2.1 Tabagisme

Le risque de BPCO chez les fumeurs est lié à la sévérité du tabagisme [50]. L'âge auquel le tabagisme a débuté, le nombre total de paquet-année de cigarettes et le statut du tabagisme en cours, sont prédictifs de la mortalité dans la BPCO.

Le tabagisme passif peut, également, contribuer aux symptômes respiratoires et à la BPCO en surchargeant les poumons en particules et gaz inhalés [51, 52].

L'exposition chronique à la fumée de cigarette est associée à une réduction d'environ 66 ml/an du VEMS [53].

Chez l'enfant, il existe une relation causale entre l'exposition à un tabagisme passif et la présence d'une symptomatologie respiratoire avec diminution de la fonction respiratoire [54, 55].

Ces anomalies fonctionnelles pourraient favoriser, voire accélérer, l'apparition d'une BPCO à l'âge adulte, surtout, si un tabagisme actif s'y associe [56].

IV.2.2 Risques professionnels

Aux plans clinique, radiologique, fonctionnel et évolutif, les BPCO dites professionnelles ne peuvent être distinguées des autres BPCO, en particulier tabagique [57, 58].

D'après l'American Thoracic Society, l'exposition professionnelle (poussières végétales, minérales et industrielles, gaz, irritants, etc.) représenterait 10% à 20% des symptômes ou anomalies fonctionnelles compatibles avec une BPCO.

IV.2.3 Pollution atmosphérique et biomasses

La pollution atmosphérique demeure délétère pour les personnes souffrant d'une maladie respiratoire ou cardiaque. Les données de la littérature suggèrent que le déclin du VEMS est accéléré dans les régions hautement polluées, en plus de l'effet attribuable au tabagisme actif ou à d'autres facteurs confondants [59].

La pollution de l'air intérieur peut être importante lors de la combustion de bois, de fumier animalier, de résidus de récolte et de charbon dans des cheminées ouvertes ou des fourneaux peu performants. La pollution de l'air intérieur peut être un facteur important de risque pour le développement d'une BPCO [34].

IV.2.4 Statut socio-économique

Il a été souligné que le risque de développer une BPCO est inversement proportionnel au statut socio-économique. Indépendamment du tabagisme, ce risque est présent aussi bien chez les hommes que chez les femmes [60].

Plusieurs mécanismes, mis en jeu par l'exposition à la fumée de tabac ou à d'autres toxiques inhalés, concourent au développement de la BPCO [61]. L'inflammation est la principale caractéristique histologique de la BPCO.

L'inhalation de tabac induit la production de chimiokines par l'épithélium bronchique et les macrophages alvéolaires, à l'origine d'un afflux local de cellules inflammatoires dans la paroi bronchique, les glandes bronchiques et la lumière bronchique [62].

La présence de cellules inflammatoires est plus marquée chez les patients fumeurs ayant une BPCO que chez les fumeurs sans BPCO [62, 63].

La BPCO est caractérisée par une inflammation chronique excessive des voies aériennes, du parenchyme et de l'arbre vasculaire pulmonaires (Figure 2). Cette inflammation est causée par l'inhalation de particules de gaz toxiques et par le tabagisme, ce dernier peut induire de l'inflammation et endommager directement les poumons. À côté de l'inflammation, deux autres processus jouent, probablement, un rôle important dans la pathogénèse de la BPCO. Il s'agit, d'une part, du déséquilibre entre protéases et antiprotéases au niveau pulmonaire et, d'autre part, du stress oxydant.

DEUXIEME PARTIE:
Physiopathologie de la BPCO

V Inflammation pulmonaire

V.1 Cellules inflammatoires

La BPCO est caractérisée par un profil inflammatoire spécifique mettant en jeu les neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes [64] (figure 2).

V.1.1 Macrophages

Leur nombre est fortement augmenté dans le lumen des voies aériennes, le parenchyme pulmonaire et le lavage broncho-alvéolaire. Ils proviennent des monocytes du sang qui se différencient dans le tissu pulmonaire.

En effet, les macrophages sont les cellules centrales de l'inflammation chronique; Ils produisent des substances cytotoxiques (protéases, radicaux libres) chimiotactiques (cytokines), source de fibrose ou de remodelage de la matrice extracellulaire (facteurs de croissance, métalloprotéases, élastase) ou ayant des propriétés vaso-actives (leucotriènes).

Ainsi, l'activation des macrophages par la fumée de cigarette induit une libération de marqueurs inflammatoires comme le tumor necrosis factor α (TNF- α), l'interleukine 8 [IL-8] et le leucotriène B4(LTB4) [65, 66].

Les macrophages sont source d'enzymes électrolytiques telles que les cathepsines et les métalloprotéinases matricielles (MMP) qui sont élevées dans la BPCO [67].

La MMP9 agit sur plusieurs éléments de l'interstitium, notamment sur les fibres élastiques, tandis que la MMP12 produite sous l'influence de la fumée de cigarette a une activité très puissante dans la destruction du tissu pulmonaire [68].

Enfin, les macrophages activés par la fumée libèrent des facteurs chimiotactiques pour les neutrophiles [69].

V.1.2 Neutrophiles

Ils sont augmentés dans les expectorations des fumeurs et encore davantage chez les patients BPCO. Leur nombre est d'ailleurs corrélé à la gravité de la BPCO. Peu de neutrophiles se trouvent dans les tissus.

Les neutrophiles, en libérant des élastases, des métalloprotéinases, des oxydants et des peptides toxiques (les défensines, par exemple) contribuent très tôt aux altérations tissulaires de la BPCO. L'activité élastase des neutrophiles mesurée dans le sang et le lavage broncho-alvéolaire est, en effet, élevée chez les patients souffrant d'emphysème [70].

Les médiateurs d'inflammation à neutrophiles tels que les myéloperoxydase et les leucotriènes sont élevés dans les expectorations des BPCO [71, 72].

La fumée de cigarette diminue la déformabilité des polynucléaires neutrophiles, ce qui favorise leur séquestration dans la microcirculation pulmonaire et leur recrutement dans les voies aériennes. Ce phénomène entretient l'activation des polynucléaires neutrophiles.

Ces données témoignent que les neutrophiles peuvent contribuer à la pathogénie de la BPCO par l'intermédiaire des radicaux libres de l'oxygène, des protéases et de certaines cytokines.

V.1.3 Lymphocytes

Le nombre de lymphocytes T CD8+ augmente dans les voies aériennes centrales et périphériques, ainsi que dans le parenchyme pulmonaire, chez les fumeurs atteints de BPCO [64]. Le taux des lymphocytes est, par ailleurs, corrélé au VEMS [64]. Taux élevé de lymphocytes et expression de leurs marqueurs d'activation persistent jusqu'à un an après l'arrêt du tabac.

Les cellules T CD8+ une fois activées peuvent provoquer une cytolysse et une apoptose des cellules épithéliales alvéolaires en libérant les perforines, granzyme B et TNF- α . Les lymphocytes libèrent différentes cytokines qui vont alors exercer une influence sur d'autres lignées cellulaires telles les éosinophiles, les neutrophiles, les mastocytes ou les monocytes [73].

V.1.4 Éosinophiles

Le rôle des éosinophiles dans la BPCO est encore incertain. Une augmentation du nombre d'éosinophiles inactivés a été rapportée dans les voies aériennes et dans le lavage broncho-alvéolaire des patients atteints de BPCO stables, mais d'autres études n'ont pas trouvé d'augmentation dans les biopsies bronchiques et l'expectoration provoquée [64]. Cependant, les protéines éosinophiles augmentent dans les expectorations et le nombre d'éosinophiles est élevé dans la paroi des voies aériennes au cours d'exacerbations.

L'importance de cet infiltrat inflammatoire est corrélée à la sévérité de la BPCO [74].

V.2 Stress oxydant

Le stress oxydant représente un déséquilibre entre oxydants et antioxydants et ce au bénéfice des oxydants. Les oxydants, espèces oxygénées hautement réactives ou radicaux libres, exercent des effets délétères du fait de l'oxydation des protéines, des lipides et de l'acide désoxyribonucléique. Les principaux radicaux libres sont pour l'oxygène : l'anion superoxyde O₂⁻, le radical hydroxyle OH⁻, le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ et l'acide hypochlorique HOCl, et pour l'azote : le monoxyde d'azote NO.

Pour s'opposer aux oxydants, un système d'antioxydants élaboré est présent dans l'organisme, y compris dans le poumon. Les mucines, l'acide urique, la vitamine C, l'albumine et le glutathion sont les agents antioxydants présents dans la phase liquidienne du mucus.

V.2.1 Oxydants

La fumée de cigarette contient des radicaux libres et divers oxydants en forte concentration [75, 76]. La phase gazeuse et la phase particulaire de la fumée contiennent également une forte quantité de radicaux libres de l'oxygène [75]. Les oxydants peuvent aussi être générés par les particules inhalées. Ils sont libérés par les cellules inflammatoires activées telles les macrophages et les neutrophiles.

La concentration du 8-isoprostane est élevée dans l'air exhalé des patients atteints de BPCO [77].

Il en va de même pour le H_2O_2 , mais seulement dans le cas de BPCO sévère [78]. Le 8-isoprostane et H_2O_2 sont également élevés dans la circulation systémique. Dans le lavage bronchoalvéolaire, la xanthine oxydase [enzyme qui produit le radical O_2^-] [79] et les thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) témoins des réactions de peroxydation lipidique, [79] sont augmentées en cas de BPCO. Les TBARS sont également élevées dans le sérum des patients atteints de BPCO [80]. Par ailleurs, le 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) issu de la peroxydation lipidique est présent en grande quantité dans les poumons de patients fumeurs atteints de BPCO [80].

V.2.2 Antioxydants

La concentration du glutathion est élevée dans le lavage broncho-alvéolaire de patients atteints de BPCO [81]. Il existe, d'ailleurs, une relation inverse entre la concentration du glutathion et le VEMS [79]. Les taux plasmatiques de la superoxyde dismutase [82] et la métallothionéine sont également élevés chez les patients atteints de BPCO [83]. À l'inverse, les taux plasmatiques de vitamine E [82] et de catalase [84] sont diminués dans la BPCO.

V.2.3 Conséquences du stress oxydant

D'une manière générale, un excès d'oxydant est associé à une déplétion cellulaire en glutathion et une peroxydation des membranes cellulaires [83, 84] (figure 2). Dans le cadre de la BPCO, même si la concentration de glutathion dans le lavage broncho-alvéolaire est augmentée, cette augmentation n'est, probablement, pas suffisante pour éviter les dégradations causées par la fumée de cigarette sur les cellules épithéliales [83]. Les oxydants peuvent dégrader la matrice extracellulaire et altérer la production d'élastine.

Ils interfèrent, aussi, avec les phénomènes de réparation comme en témoigne l'activation du facteur de transcription TGF- β 1 par le 4-HNE [80]. Ils peuvent également participer aux phénomènes inflammatoires, notamment, en activant le facteur de transcription « nuclear factor-kappa B » qui induit une production de TNF- α et d'IL-8. La diminution de la déformabilité des polynucléaires neutrophiles causée par la fumée de cigarette entretient l'activation des polynucléaires neutrophiles d'où une libération accrue de radicaux libres et la formation de dérivés secondaires très cytotoxiques.

Par ailleurs, les oxydants sont capables d'induire un déséquilibre en faveur des protéases et, plus particulièrement, des métalloprotéinases [84, 85]. Le stress oxydant stimule la sécrétion du mucus et induit une exsudation du plasma. La plupart des effets néfastes est provoquée par la peroxydation formée par l'interaction entre les anions superoxyde et le monoxyde d'azote.

V.3 Déséquilibre protéases/ anti protéases

Le rôle d'un déséquilibre entre protéases et antiprotéases dans la genèse de la BPCO a été suggéré après la découverte du déficit en alpha-1-antitrypsine. En effet, cette glycoprotéine inhibe plusieurs sérine-protéases dont l'élastase produite par les polynucléaires neutrophiles et les métalloprotéinases. L'idée est que le déficit en alpha-1-antitrypsine conduirait à une activité excessive non contrôlée de l'élastase neutrophile résultant en une perte progressive de tissu alvéolaire [86].

La fumée de tabac augmente aussi l'apoptose et la sénescence cellulaire. La persistance du recrutement de cellules inflammatoires et l'aggravation de l'emphysème après l'arrêt du tabac font évoquer d'autres mécanismes comme l'auto-immunité (la libération de fragments d'élastine induirait une réponse immune anti-élastine) et une infection virale (augmentation du nombre de cellules exprimant une protéine de l'adénovirus dans l'infiltrat inflammatoire) [62].

V.4 Inflammation et relations structure / fonction

L'inflammation des voies aériennes modifie les relations structure / fonction dans la bronche des patients ayant une BPCO. Des cellules (macrophage, lymphocytes T ou neutrophiles) sont recrutées dans les voies aériennes [61]. On retrouve même des mastocytes dans la bronche des sujets atteints de BPCO [88] et des éosinophiles lors des exacerbations.

Les conséquences de l'inflammation dans la BPCO peuvent se décomposer en quatre grands mécanismes physiopathologiques responsables de l'obstruction bronchique et dont l'importance relative peut varier d'un patient à l'autre [87] (figure 3).

V.4.1 Augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchique

L'augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchique touche, essentiellement, les voies aériennes distales des patients les plus sévèrement atteints (stade III et IV) et concerne les différentes sous-couches de la muqueuse bronchique [61] : l'épithélium, le chorion muqueux, le muscle lisse et l'adventice.

L'épithélium est remanié par l'inhalation de particules toxiques entraînant une métaplasie malpighienne. Les cellules ciliées sont de moins en moins nombreuses et remplacées par des cellules à mucus. Il existe, de plus, une hypertrophie des glandes séromuqueuses qui favorise la présence de bouchons muqueux, aggravant ainsi l'occlusion des voies aériennes distales. Dans le chorion muqueux et l'adventice, on retrouve une fibrose bronchique et péribronchiolaire dont le mécanisme passe par l'activation des fibroblastes résidents ou la transition épithéliomésenchymateuse.

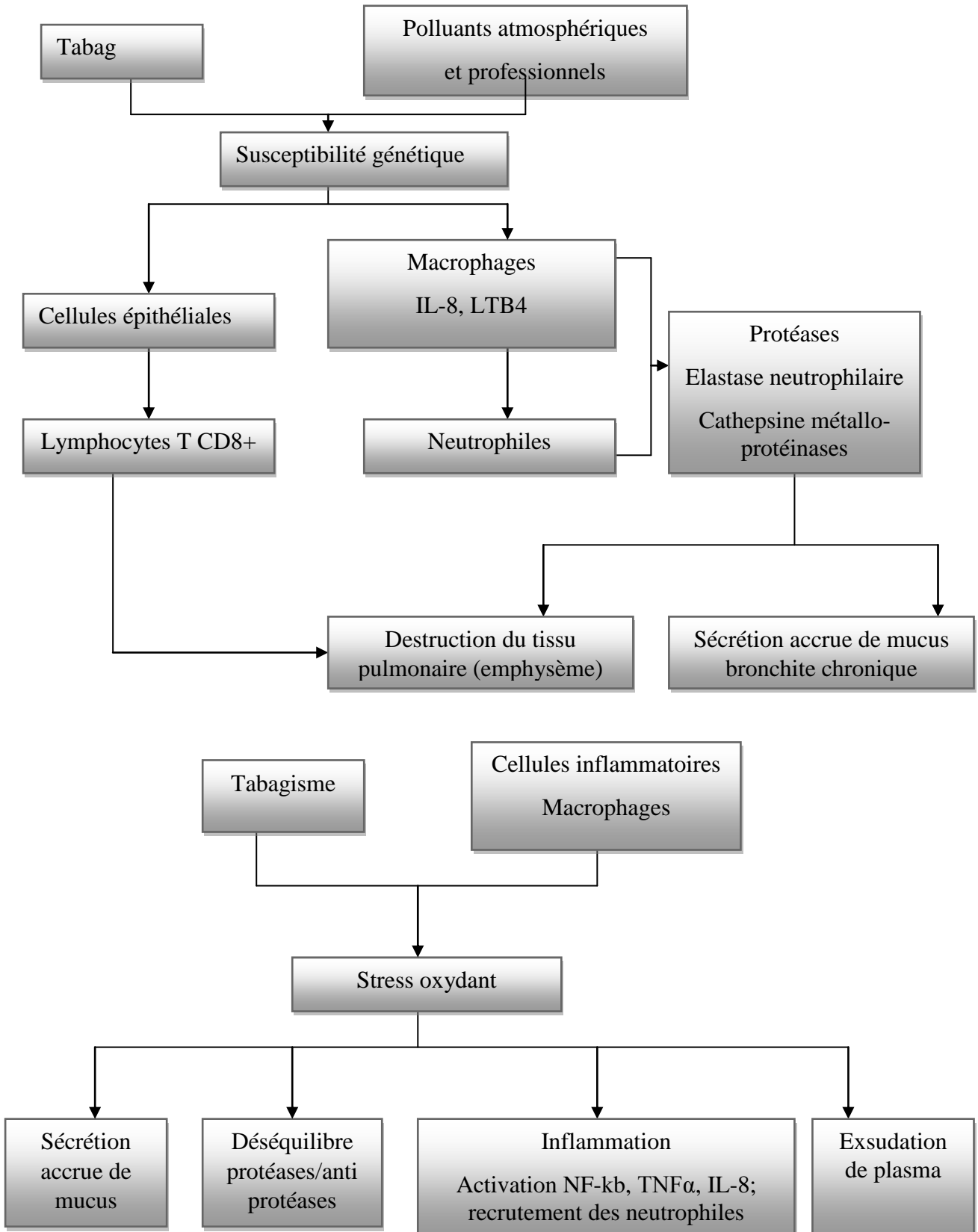


Figure 2 : Représentation schématique de la pathogénèse de la bronchopneumopathie chronique obstructive [87] (Barnes PJ et al 2000).

V.4.2 Augmentation du tonus musculaire lisse bronchique

La contraction du muscle lisse bronchique est sous la dépendance de médiateurs augmentant ou diminuant son tonus. Tous les neurotransmetteurs ou médiateurs inflammatoires, à l'exception du peptide intestinal vaso-actif ou des prostaglandines PGEI₂, augmentent le tonus musculaire lisse [89]. Chez le patient avec une BPCO, la libération d'acétylcholine (hypertonie vagale), de tachykinines ou de prostaglandines contractantes est augmentée [88, 90]. Les cellules inflammatoires infiltrant la bronche sécrètent ces médiateurs dont l'effet sur le diamètre bronchique et d'autant plus important que le muscle lisse est hypertrophié. Cependant, la fibrose bronchique ou péribronchique, ainsi que le siège distal de l'hypertrophie des muscles lisses, limitent ces effets.

V.4.3 Hypersécrétion des glandes séromuqueuses

Comme pour le tonus musculaire lisse, la sécrétion de mucus bronchique est induite par des neurotransmetteurs (acétylcholine ou tachykinines : substances P par exemple) ou des médiateurs inflammatoires sécrétés par l'épithélium bronchique (PG), les neutrophiles (élastases, MMP-9 et cathepsine G) ou les mastocytes (cathepsine G, histamine et chymase) [91]. Cette hypersécrétion est favorisée par le remodelage épithélial et l'hypertrophie des glandes séromuqueuses.

V.4.4 Perte de structures élastiques

La perte des structures élastiques alvéolaires est bien connue dans l'emphysème et participe à l'obstruction bronchique via la diminution des forces de rétraction élastique qui s'exercent sur les bronches distales. Elle résulte d'un déséquilibre entre les protéases et les antiprotéases, favorisé notamment par la production de radicaux libres par les phagocytes stimulés par la fumée de cigarette [90, 92]. Certaines protéases, comme les MMP, inhibent l'alpha-antitrypsine qui est l'antiprotéase naturelle de l'élastase et l'élastase inhibe l'antiprotéase naturelle de la MMP. Parmi les cellules infiltrant la bronche des patients atteints d'une BPCO, les neutrophiles sécrètent l'élastase, la MMP-9 et la cathepsine G; Les macrophages sécrètent la MMP-9, la MMP-12 et les cathepsine B, L, K; Les lymphocytes Tc1 sécrètent les perforines et le granzyme B; Les mastocytes sécrètent la trypase et la cathepsine G. La matrice extracellulaire, dégradée partiellement par la plupart de ces protéases, va libérer le TGF-B1 stocké dans la matrice.

V.5 Hypertension pulmonaire

Elle peut se développer tardivement dans l'évolution de la BPCO. Les causes potentielles de cette hypertension pulmonaire impliquent une destruction par l'emphysème du lit capillaire, un remodelage des vaisseaux pulmonaires et une vasoconstriction pulmonaire hypoxique. L'hypertension pulmonaire progressive pourrait aboutir à une hypertrophie du ventricule droit et éventuellement à une dysfonction ventriculaire droite.

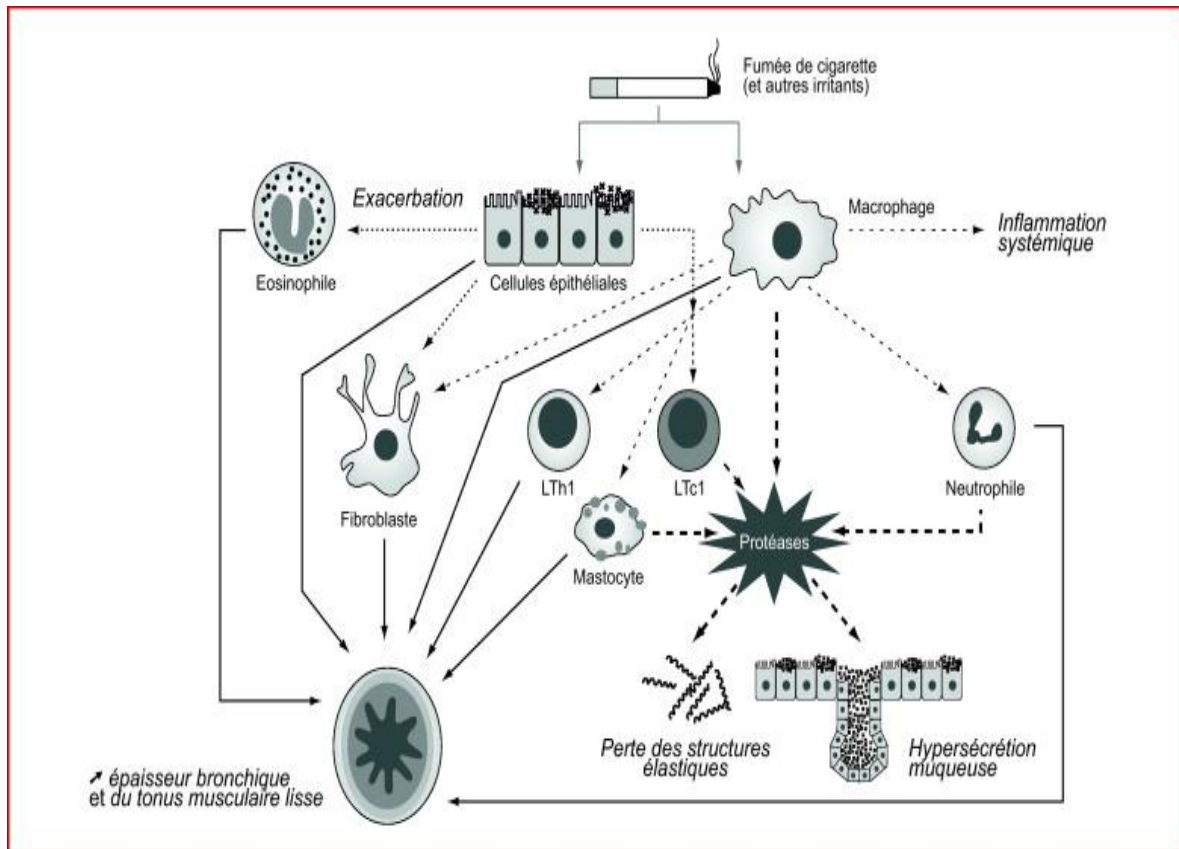


Figure 3 : Résumé des relations structure/fonction dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). (Modifiée d’après Barnes PJ et al 2009) [93].

V.6 Effets systémiques

Il est maintenant bien admis que la BPCO n'est pas uniquement une maladie pulmonaire. L'évolution spontanée de la BPCO est compliquée par le développement d'un certain nombre d'effets systémiques qui ont un impact majeur sur la survie et les comorbidités [34].

Chez les patients atteints de BPCO, les changements inflammatoires présents dans les poumons se retrouvent au plan systémique comme en témoignent la présence de stress oxydant, de cellules inflammatoires activées et l'augmentation plasmatique des niveaux de cytokines pro-inflammatoires [8].

La BPCO est associée à une prévalence élevée de manifestations ou de dysfonctions extrathoraciques comme la cachexie, la dysfonction musculaire squelettique, les troubles neuropsychiques, l'ostéoporose et les pathologies cardio-vasculaires (figure 4).

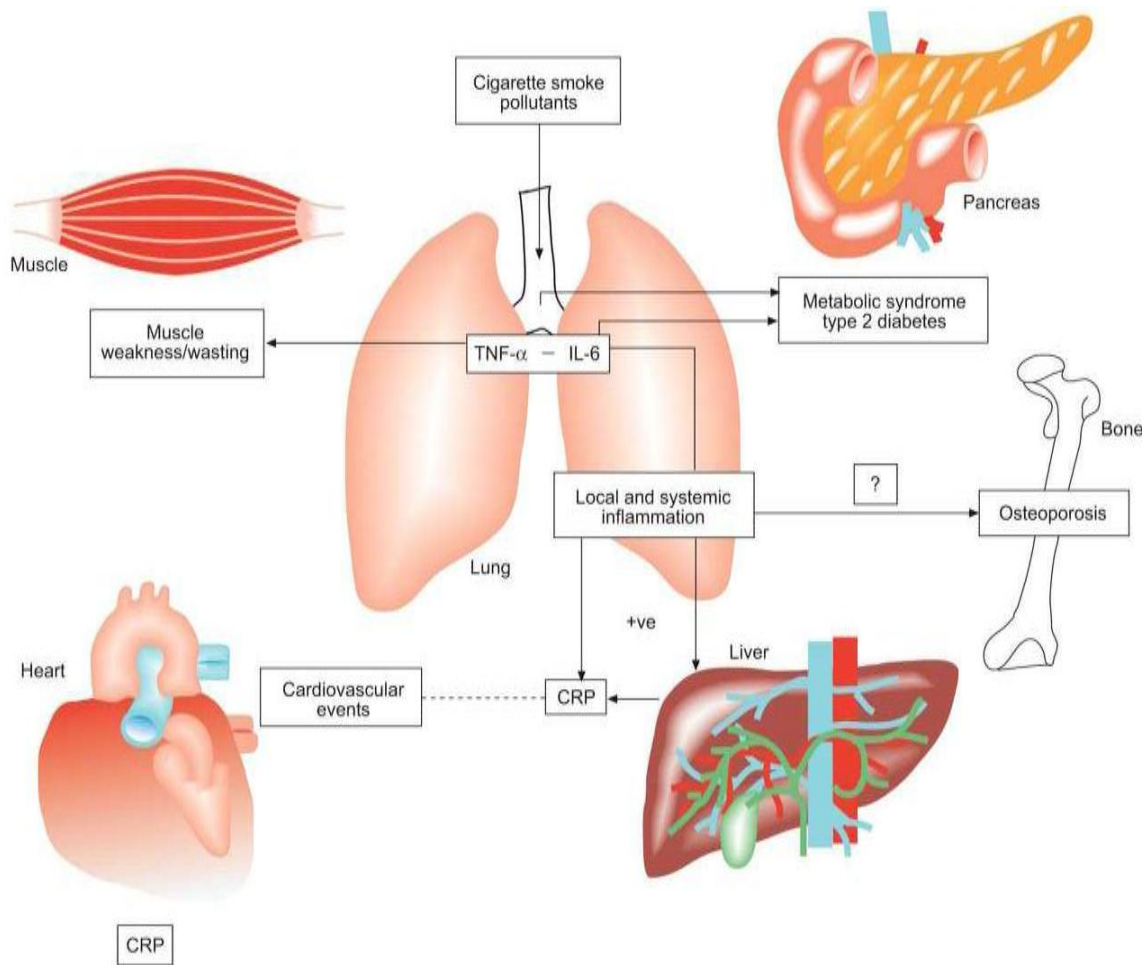


Figure 4 : manifestations systémiques de la BPCO [8].(Agusti AG et al 2003).

VI Nouveaux concepts dans la pathobiologie de la maladie pulmonaire obstructive chronique

VI.1 Immunité et inflammation dans la BPCO

En effet, seulement 40% des fumeurs développent, à différents degrés, une obstruction bronchique liée à une BPCO et chez 10% d'entre eux, la maladie va continuer à évoluer après l'arrêt de l'intoxication tabagique [53].

La présence de cellules de l'immunité innée et adaptative (notamment de lymphocytes T) dans le tissu pulmonaire des patients ayant une BPCO a été observée depuis plusieurs années. Cette infiltration persiste des années après l'arrêt du tabagisme [61]. Cela suggère que chez des sujets prédisposés, la fumée de cigarette, qui active des cellules de l'immunité innée (neutrophiles, macrophages), stimule, également directement ou indirectement, des cellules mémoires de l'immunité adaptative (lymphocyte T et B) induisant ainsi une inflammation pulmonaire qui perdure des années après l'arrêt du tabagisme [18].

VI.1.1 Immunité innée et réponse inflammatoire

Toute altération de la barrière épithéliale est à l'origine d'un « signal danger » : des débris cellulaires (DAMP) provenant des cellules épithéliales lésées et constituent des ligands des PRR, comme les TLR [notamment TLR4 et TLR2] induisant des voies de signalisation intracellulaires qui aboutissent à l'activation du facteur de transcription NF-kb [94].

Chez les patients souffrants de BPCO, ces PRR sont activés sur les cellules épithéliales, les cellules inflammatoires et les cellules de structure. Ils induisent la production de médiateurs inflammatoires par ces différents types cellulaires et notamment par les cellules épithéliales. Ces médiateurs agissent de manière autocrine et paracrine sur les macrophages et les neutrophiles qui produisent des protéases et des radicaux libres d'oxygène, aggravant ainsi les lésions pulmonaires [95].

L'activation du système de l'immunité innée conduit à une infiltration persistante du tissu pulmonaire par des polynucléaires neutrophiles, des macrophages, des lymphocytes *natural killer* [NK] et des cellules dendritiques, ainsi que des lymphocytes T (CD4 et CD8) et des lymphocytes B.

L'accumulation de cellules dendritiques dans l'épithélium bronchique est un élément majeur, car ces cellules constituent le lien entre l'immunité innée et adaptative [96].

VI.1.2 Cellules dendritiques et immunité adaptative dans la BPCO

Les cellules dendritiques (localisées dans l'épithélium des voies aériennes et la *lamina propria*) capturent l'antigène qui a pénétré la barrière épithéliale. L'antigène est alors scindé en petits peptides par les cellules dendritiques qui migrent dans les ganglions lymphoïdes médiastinaux ou les formations lymphoïdes muqueuses ou elles présentent les fragments antigéniques aux lymphocytes [97].

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 indispensable à l'activation de lymphocytes spécifiques de l'antigène [96].

Chez les patients ayant une BPCO, l'expression des molécules de costimulation à la surface des cellules dendritiques est corrélée au degré de sévérité de la BPCO (classification GOLD) [98].

Ces résultats suggèrent que l'infiltration des cellules dendritiques dans le poumon contribue au maintien d'une réponse immune adaptative non appropriée qui serait à l'origine d'une inflammation chronique et d'un remodelage tissulaire pulmonaire.

La présence de follicules lymphoïdes matures avec un centre germinatif et des zones bien individualisées de lymphocytes T et B dans le tissu péribronchiolaire des patient atteints de BPCO est aussi le témoin d'une réponse immune adaptative. Le nombre de follicules augmente fortement avec la sévérité de la maladie chez les patients ayant une BPCO (25 à 30% chez les patients au stade GOLD III et IV) [99].

VI.1.3 Composants immunologiques dans le développement de la maladie

La réponse inflammatoire observée dans les poumons des patients atteints de BPCO est complexe et démontre la preuve de l'activation de deux processus immunitaires inné et adaptatif.

Il est clair que le processus de la maladie dans les poumons de ces individus implique une migration de leucocytes solide, la production de médiateurs inflammatoires, la libération des cytokines pro-inflammatoires et les protéases potentiellement destructrices.

L'impact combiné de leucocytes activés, de cellules endothéliales et de cellules épithéliales est la génération d'un cocktail de médiateurs chimiotactiques, y compris un certain nombre de chimiokines, conduisant à l'afflux des cellules inflammatoires supplémentaires.

L'impact de ces influences est de promouvoir l'activation des cellules structurelles telles que les cellules endothéliales vasculaires et les populations de cellules épithéliales très abondantes, conduisant à son tour à un remodelage des tissus et à de la destruction. Enfin, la réponse immunitaire dans les poumons qui semble être caractéristique d'un type de cellules auxiliaires T (Th1) a acquis une réponse pro-inflammatoire à plusieurs égards. Cependant, on suggère que la diversité de la réponse immunitaire dans les poumons est la conséquence de l'activation de la Th17 de la réponse immunitaire acquise nouvellement définie.

Cependant, la nature de l'inflammation des voies aériennes dans la BPCO se différencie très clairement de celle de l'asthme (figure 5).

L'asthme est une maladie inflammatoire bronchique qui résulte de la conjonction de facteurs innés (terrain atopique) et de facteurs acquis (exposition environnementale à des allergènes, des toxiques, des agents infectieux, etc.). Les conséquences physiologiques de cette inflammation bronchique sont une hyperréactivité bronchique à différents stimuli et la survenue épisodique d'une limitation des débits expiratoires réversible spontanément ou sous l'effet de substances bronchodilatatrices. Les lymphocytes T CD4 ayant un profil de sécrétion de cytokines de type Th2 jouent un rôle-clef dans le développement de l'asthme en orientant la réponse immune spécifique d'un antigène vers la synthèse d'immunoglobulines E (par la sécrétion d'interleukine 4) et en sécrétant des facteurs chimiotactiques par les éosinophiles (interleukine 5 par exemple). L'identification des facteurs environnementaux ou génétiques qui orientent la réponse immune dans cette voie et la mise en évidence des médiateurs et des types cellulaires responsables des anomalies fonctionnelles et des manifestations cliniques constituent des axes de recherche très actifs dont les implications thérapeutiques sont potentiellement importantes [100].

TROISIEME PARTIE :
L'inflammation
systemique dans la BPCO

Dans la deuxième partie, diverses études ont montré que la réponse inflammatoire du poumon inflammatoire se caractérise par :

- 1] L'augmentation du nombre de neutrophiles, macrophages et lymphocytes T.
- 2] L'augmentation de la concentration des cytokines pro-inflammatoires, tels que les leucotriènes B₄, l'interleukine IL-8 et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α),
- 3] La présence du stress oxydatif causée par l'inhalation d'oxydants (fumée du tabac) et / ou l'activation des cellules inflammatoires.

VII Marqueurs de l'inflammation systémique dans la BPCO

VII.1 Les cytokines

VII.1.1 L'interleukine-6

L'interleukine-6 (IL-6) est augmentée dans la circulation systémique des patients atteints de BPCO et peut expliquer l'augmentation de la circulation des protéines de la phase aiguë comme la protéine C-réactive (CRP) car elle induit la libération de cette dernière par le foie [101].

Les effets fonctionnels de la circulation d'IL-6, en dehors de l'augmentation des protéines de la phase aiguë, ne sont pas encore certains mais il semble que cela peut être associé à une faiblesse musculaire squelettique [102]. Chez le rat, la perfusion d'IL-6 induit à la fois une insuffisance cardiaque et une faiblesse musculaire squelettique [103].

VII.1.2 Facteur de nécrose tumoral alpha

Le facteur de nécrose tumoral (TNF- α) et son récepteur soluble sont augmentés chez les patients atteints de BPCO [104, 105]. La circulation du TNF- α semble être liée, au moins en partie, à une hypoxémie [106]. L'augmentation du TNF- α systémique a été impliquée en tant que mécanisme de la cachexie, de l'atrophie du muscle squelettique et de la faiblesse chez les patients atteints de BPCO. L'administration chronique du TNF- α chez l'animal conduit à la cachexie, l'anémie, une leucocytose et une infiltration des neutrophiles dans les organes tels que le cœur, le foie et la rate [107].

VII.1.3 Les chimiokines

La CXCL8 [IL-8] et d'autres chimiokines CXC jouent un rôle important dans le recrutement des neutrophiles et des monocytes chez les patients atteints de BPCO, les concentrations de CXCL8 dans la circulation sont également augmentées chez les patients atteints de BPCO et sont liées à une faiblesse musculaire [108].

VII.1.4 Les adipokines

La leptine est une adipokine (cytokine dérivée de cellules adipeuses) qui joue un rôle important dans la régulation de l'équilibre énergétique, chez les patients atteints de BPCO, les

concentrations plasmatiques ont tendance à être faibles et il y a une perte de la variation normale diurne [106, 107], mais son rôle dans la cachexie n'est pas certain. En revanche, les concentrations dans la circulation de la ghréline, une hormone de croissance qui augmente la prise alimentaire, sont élevées chez les patients cachectiques atteints de BPCO [109].

VII.2 Les Protéines de phase aiguë

VII.2.1 La C- Réactive Protein

La C- Reactive Protein (CRP) est une protéine de phase aiguë, qui est augmentée dans le plasma des patients atteints de BPCO, en particulier pendant les exacerbations aiguës infectieuses. Une CRP accrue est également liée à l'état de santé et à la capacité d'exercice et semble être un facteur prédictif significatif de l'indice de masse corporelle (IMC) [110]. Bien que la CRP soit liée au volume expiratoire maximal en une seconde [VEMS] dans les études transversales, il n'existe aucune association avec le déclin progressif de la FEV dans les études longitudinales [111].

Le lien entre l'augmentation de la CRP et la prédiction du risque cardiovasculaire a suggéré qu'il pourrait exister une association entre la BPCO et l'augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires, mais cette relation peut être confondue par des facteurs de risque établis, comme le tabac [112]. Le rôle fonctionnel de la CRP est incertain et contesté. La CRP se lie à des tissus endommagés et conduit à l'activation du complément, ce qui entraîne la lésion endothéliale et l'inflammation des tissus.

VII.2.2 Le fibrinogène

Les concentrations de fibrinogène plasmatique sont augmentées chez les patients atteints de BPCO avec exacerbations fréquentes [113-115]. Un fibrinogène plasmatique élevé dans une population est lié à une diminution de la FEV et à un risque accru d'hospitalisation pour les patients atteints de BPCO [116].

VII.2.3 Le sérum amyloïde A

Le Sérum amyloïde A (SA-A) est une protéine de phase aiguë qui est libérée par la circulation des cytokines pro-inflammatoires par le foie, mais contrairement à la CRP, également à partir du tissu inflammé.

L'analyse protéinique du plasma a constaté une hausse de SA-A au cours des exacerbations aiguës de BPCO et ses concentrations sont en corrélation avec la gravité des exacerbations [117]. Le SA-A a des effets pro-inflammatoires, y compris l'activation des neutrophiles, des monocytes et des lymphocytes T auxiliaires (Th) de type 17 [118].

VII.3 Cellules circulantes

Diverses anomalies dans les leucocytes circulants ont été rapportées chez des patients atteints de BPCO. Ces anomalies peuvent avoir des effets sur les organes autres que les poumons et peuvent, donc, être contributives à des co-morbidités. Une partie intégrante de la réponse inflammatoire systémique est l'activation de la moelle osseuse, ce qui entraîne la libération des leucocytes et des plaquettes dans la circulation [119, 120].

VII.3.1 Monocytes

Les Monocytes circulants dans le poumon sont recrutés par des facteurs chimiotactiques tels que la CXCL1 et la protéine chimiotactique monocyttaire-1 dans les poumons, où ils se différencient en macrophages qui conduisent à la maladie [121].

VII.3.2 Lymphocytes

Les Changements dans les lymphocytes circulants sont difficiles à interpréter car ils peuvent refléter un recrutement de lymphocytes circulants dans les poumons.

Dans certaines études, il n'y a pas de changement dans la population totale de cellules T, mais une augmentation des lymphocytes B chez les patients atteints de BPCO [122, 123]. Il existe également une augmentation de l'apoptose des lymphocytes T périphériques chez les patients atteints de BPCO, avec une augmentation de l'expression de TNF- α et du facteur de croissance transformant- β (TGF- β) [124].

Une étude, plus récente, rapporte une augmentation des cellules CD8, ce qui indique qu'il peut y avoir une augmentation de l'apoptose des cellules T CD8+ [125].

Une analyse a montré une légère augmentation des cellules CD4+ exprimant l'interféron- γ (IFN- γ) et une diminution dans les cellules exprimant l'IL-4, indiquant la prédominance de lymphocytes Th1 dans la circulation périphérique, sans changement des cellules CD8+ [126].

VII.3.3 Les cellules tueuses naturelles

Une réduction de la fonction cytotoxique et phagocytaire dans la circulation des cellules tueuses naturelles a été rapporté dans la BPCO, mais la signification de cette observation est incertaine [127, 128].

VII.3.4 Neutrophiles

Des modifications ont, également, été notées dans les différentes cellules inflammatoires dans le sang périphérique, dont les neutrophiles et les lymphocytes [129]. Les patients atteints de BPCO ont des niveaux élevés de neutrophiles dans les poumons, l'augmentation de l'activation des neutrophiles dans le sang périphérique et une augmentation de TNF- α et de sTNF-R. [130, 131].

VII.4 Stress oxydatif systémique

Rahman et coll. [80] ont déterminé la capacité antioxydante et les niveau de peroxydation des produits de lipides dans le plasma sous forme d'indices ou d'empreintes digitales, dans l'ensemble ils ont déterminé le stress oxydatif chez les non-fumeurs, les fumeurs en bonne santé et les patients atteints de BPCO, pendant deux périodes, la période cliniquement stable et la période les exacerbations de la maladie.

Ils ont constaté que les deux indices ont été significativement augmentés par le tabagisme et la BPCO, cette dernière étant particulièrement significative lors d'épisodes d'exacerbations [80].

Ces résultats ont été confirmés par d'autres chercheurs utilisant d'autres marqueurs de stress oxydatif systémique. Pratico et al. [132] ont montré que les niveaux urinaires de l'isoprostane F2a-III [133] étaient plus élevés chez les patients atteints de BPCO que chez les sujets sains.

Encore une fois, les différences étaient plus marquées au cours des exacerbations de la maladie [80]. Ces études indiquent que le tabagisme et la BPCO, en particulier pendant les exacerbations, sont associés au stress oxydatif systémique significatif [45, 132].

VIII Preuves d'une inflammation systémique associée à la bronchopneumopathie chronique obstructive

VIII.1 La BPCO : une maladie associée à une inflammation systémique

Parmi les premiers travaux qui mettent en évidence la présence d'une inflammation systémique dans cette maladie, il faut citer en 1994 celui du groupe de Marseille qui montre des taux sériques de TNF- α exagérément élevés chez les patients atteints de BPCO en état stable, mais dont le poids était inférieur à la norme [104].

La même année, un groupe italien démontre la présence d'un état hyper-coagulable chez les patients atteints d'une BPCO en dehors de toute exacerbation [134].

Mais il faudra attendre encore dix ans pour qu'en 2004, le groupe de Vancouver publie une méta-analyse qui établit que chez les patients atteints de BPCO, les taux plasmatiques de protéine C-réactive, de fibrinogène, de leucocytes circulants et les taux sériques du TNF- α sont en moyenne plus élevés que dans les groupes témoins de sujets en bonne santé, non obstructifs, fumeurs ou pas [4].

Par ailleurs, Pinto Plata et al. ont déterminé les concentrations sériques de la CRP chez 88 patients atteints de BPCO, 33 fumeurs de contrôle, et 38 non-fumeurs de contrôle (tableau 2) [135].

Tableau 2 : Les données démographiques et les caractéristiques cliniques de la population de Pinto Plata [135].(Pinto Plata et al 2006).

	COPD patients (n = 88)	Control smokers (S) (n = 33)	Control non-smokers (NS) (n = 38)	p value
M:F (%)	59:41	61:39	66:34	
Age (years)	66 (9)	62 (6)	67 (7)	<0.05* <0.001†
BMI (kg/m ²)	27.04 (5.43)	26.54 (5.63)	28.94 (4.43)	
Smoking (packs/year)	53 (3)	44 (2)	5(6)	<0.05* <0.001†‡
IHD (%)	12.5	3.0	10.5	
MI (%)	10.1	3.0	2.6	
CRP (mg/l)				
All subjects	5.0 (1.5)	2.0 (1.0)	2.2 (1.0)	<0.001*‡
Subjects with IHD excluded	5.0 (1.5)	2.0 (1.1)	2.3 (1.1)	<0.001*‡

IHD, ischaemic heart disease; MI, myocardial infarction.
Results are expressed as mean (SD). CRP values are expressed as geometric mean (SD).
p values not significant unless stated.
*COPD v control smokers (S). †Smokers (S) v non-smokers (NS). ‡COPD v non-smokers (NS).

Le niveau de CRP était significativement plus élevé dans le groupe BPCO que dans S (fumeurs) et NS (non-fumeurs) [135].

La BPCO est-elle donc toujours associée à une inflammation systémique ?

Une étude du groupe de Maastricht [136] donne une réponse à cette question en montrant que seuls 60% des patients atteints de BPCO dans un état stable présentent une élévation de la CRP et/ou de l'IL-6 et/ou du fibrinogène dans le sang. Cela signifie que la BPCO n'est pas toujours (ou en tout cas pas constamment) associée à une inflammation systémique. Il est donc probable que certains phénotypes de la BPCO soient particulièrement associés à une telle inflammation alors que d'autres ne le sont pas ou très peu.

Plusieurs études ont montré que les patients atteints de BPCO ont des niveaux plus élevés de certains marqueurs inflammatoires dans le sang, notamment la protéine C-réactive [105] [137], le fibrinogène, les cytokines inflammatoires, l'interleukine-6 [105, 102, 136, 138] et l'IL-8. Pour le facteur de nécrose tumorale alpha, les résultats sont contradictoires, comme certaines études [138, 109, 139] ont révélé des niveaux de TNF- α plus élevés chez les patients atteints de BPCO, alors que des études plus récentes ne l'ont pas retrouvés [105, 102, 140, 141].

Il a été suggéré que l'inflammation systémique peut expliquer une partie de l'hétérogénéité des phénotypes de la BPCO, comme la perte de la masse maigre du corps [142] et la plus forte prévalence des troubles concomitants telles que les maladies coronariennes (CHD), la dépression et l'hypertension artérielle [143, 144].

Cependant, Aronson et coll. [20] ont étudié 1.131 patients n'ayant pas de pathologie pulmonaire connue chez lesquels ils ont réalisé des épreuves fonctionnelles respiratoires et un dosage de la CRP ultrasensible. Ces auteurs ont montré qu'une concentration plasmatique élevée de la CRP était associée à un VEMS abaissé chez les patients tabagiques et non-tabagiques. Cette donnée suggère que l'élévation de la CRP peut être génétiquement déterminée et associée à un VEMS abaissé indépendamment de l'intoxication tabagique [20].

Le rôle du TNF- α dans la BPCO est pensé pour être au centre de deux acteurs : les poumons et l'inflammation systémique. [145] le taux du TNF- α dans le plasma et son récepteur soluble augmentent chez les patients atteints de BPCO [104].

VIII.2 Relation entre l'inflammation broncho-pulmonaire et l'inflammation systémique

Il ya deux points de vue différents concernant les associations observées entre les manifestations de la BPCO et les comorbidités. Pour beaucoup, ils sont le résultat d'un «débordement» systémique des phénomènes inflammatoires et réparateurs qui se produisent dans les poumons des patients atteints de BPCO, alors que pour d'autres, les manifestations pulmonaires de la BPCO sont encore une forme d'expression d'un état «systémique» inflammatoire compromis multiviscéral [146, 147]. Les deux points de vue ont du mérite, mais impliquent des conséquences thérapeutiques importantes et conceptuelles (figure 6).

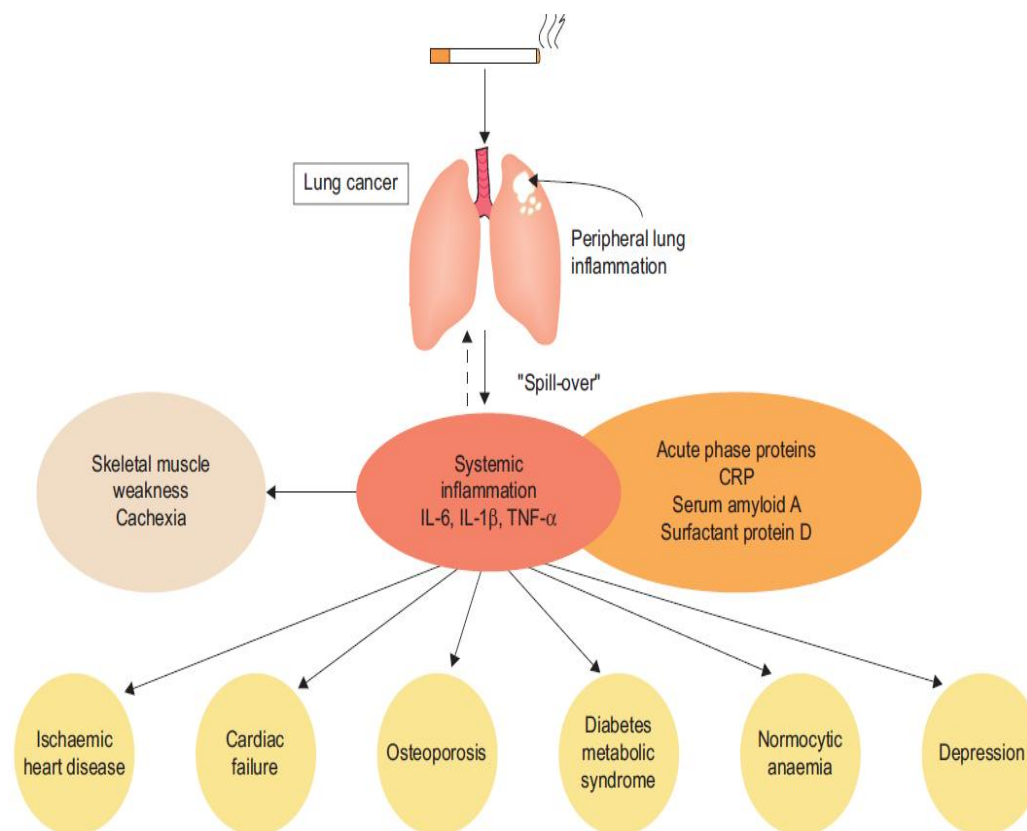


Figure 6 : Les effets systémiques et les comorbidités de la maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO). (Barnes PJ 2009) [93].

L'inflammation pulmonaire périphérique peut provoquer un "débordement" de cytokines, telles que interleukine (IL-6, IL-1 β) et le facteur de nécrose tumorale alpha, dans la circulation systémique, ce qui peut augmenter les taux de protéines de phase aiguë telles que la protéine C-réactive [146, 147].

La première explication de l'inflammation systémique qui s'impose naturellement à l'esprit est celle d'un débordement du processus inflammatoire broncho-pulmonaire dans la circulation (« Spill-over »). Ainsi, l'IL-6, l'IL-1 β et le TNF- α produits par les leucocytes tissulaires déborderaient dans le sang circulant et induiraient la production de protéine de la phase aiguë par le foie (CRP, amyloïde A).

Toutefois, cette explication n'est pas confirmée par certains travaux comme ceux de Vernooy et al. [148] qui ne trouvent aucune corrélation entre le dosage des marqueurs inflammatoires dans les expectorations et dans le sang circulant.

Une autre voie mérite donc considération ; le passage direct des gaz ou particules toxiques dans la circulation lors de leur inhalation. Dès lors, la susceptibilité individuelle qui conduit à une réponse anormale du tissu pulmonaire aux polluants [cigarette ou autres] pourrait également exister au niveau systémique.

A cet égard, les travaux du groupe de Gehr [149] montrent que les particules inhalées de l'ordre du micromètre sont interceptées par l'épithélium, les cellules dendritiques et la sous-muqueuse respiratoire, alors qu'une partie submicroniques (dite « ultrafine ») et, bien sûr, les gaz sont capables de passer la barrière épithéliale sans s'arrêter pour entrer dans la circulation.

VIII.2.1 Translocation et mécanismes cellulaires d'entrée des nanoparticules dans les voies respiratoires

Les particules anthropogéniques de taille nanométrique (NSP) sont des particules ayant un diamètre inférieur à 100 nm.

L'inhalation des NSP se produit sur une base régulière en raison de la pollution de l'air et est associée à une augmentation de la morbidité respiratoire et de la mortalité cardiovasculaire.

Dans ce qui suit, nous allons nous intéresser aux mécanismes par lesquels les NSP peuvent franchir la barrière air-sang, entrant ainsi dans la circulation systémique et les mécanismes par lesquels les NSP pénètrent dans les cellules. Pour un examen plus détaillé sur les interactions des NSP avec les structures pulmonaires [150].

VIII.2.2 Le destin de particules de taille nanométrique inhalées et déposées

Une fois que les NSP ont atteint les alvéoles, elles peuvent être retenues dans les poumons durant une longue période et peuvent se déposer et entrer en contact physique avec les structures de surface[151].

Les particules ont donc une forte probabilité de rencontrer l'épithélium alvéolaire. Ces particules qui se déplacent sur l'épithélium alvéolaire peuvent être déposés dans le tissu interstitiel ou transiter sur l'endothélium capillaire et entrer dans la circulation [152, 153].

VIII.2.3 La translocation des particules de taille nanométrique à travers la barrière air-sang

Les modèles animaux d'inhalation et d'instillation des NSP ont apporté la preuve qu'une petite fraction des particules passées à la circulation, peut atteindre les organes extra-pulmonaires via la circulation sanguine. Ces résultats ont été observés pour le dioxyde de titane NP chez le rat [152, 153], ainsi que pour les particules d'échappement des moteurs diesel.

Sur la base de ces études, il est raisonnable de conclure qu'une petite fraction des NSP traverse la barrière air-sang et atteint la circulation, mais la signification de cette translocation pour la santé humaine nécessite davantage d'études.

VIII.2.4 Preuve du mouvement de protéines du sérum vers les sécrétions pulmonaires

Il existe de nombreuses preuves que le mouvement des protéines peut avoir lieu à partir de la circulation systémique vers les sécrétions pulmonaires. Gorin et al. [154] ont mesuré le flux d'albumine entre l'espace vasculaire et les fluides interstitiels et de revêtement luminal pulmonaires, chez 20 moutons adultes avec des fistules lymphatiques pulmonaires chroniques. Ils ont conclu que les protéines présentes dans le liquide de lavage alvéolaire et également présentes dans le plasma atteignent l'espace alvéolaire par un processus de diffusion simple qui est relativement libre dans l'interstitium, bien que nettement limité par la membrane épithéliale.

L'Albumine radiomarquée injectée dans la circulation périphérique apparaît par la suite dans les sécrétions pulmonaires. [155] De plus, une hausse de la concentration d'alpha 1 - antitrypsine dans les sécrétions pulmonaires se produit suite à l'administration intraveineuse de la protéine pour les sujets déficients (figure 7).

VIII.2.5 Des preuves de déplacement de protéines des poumons vers la circulation systémique

Il existe des preuves que les protéines peuvent se déplacer dans la direction opposée à partir de la surface des poumons dans la circulation systémique. Smith et al. [156] ont constaté que L'aérosol alpha 1 -antitrypsine initialement présente dans les poumons de chiens et de moutons, a été retrouvé dans le plasma des chiens, s'élevant lentement à une valeur maximale à la 48^e heure, et est restée élevée de 48 à 72 heures, puis a lentement disparu après 144 heures. Cette protéine a, également, été retrouvée dans le lympho et le plasma de moutons avec un gradient inverse soutenant un mouvement rétrograde.

Ces données confirment clairement la capacité des protéines à se déplacer entre les voies aériennes et la circulation systémique (figure 8).

VIII.2.6 La preuve que les substances inhalées peuvent influencer l'inflammation systémique

Dans les maladies chroniques la relation entre l'inflammation locale et systémique est dans un état stable. Cependant, la relation temporelle entre les facteurs qui modifient l'inflammation locale et systémique fournit la preuve claire d'un phénomène de «débordement».

Par exemple, il existe des preuves que les substances inhalées comme les polluants de l'air peuvent conduire à une réponse inflammatoire systémique ultérieure. Les macrophages alvéolaires (AM) présentent le lien le plus probable entre le processus inflammatoire dans les poumons et la réponse systémique, en étant des cellules responsables de l'ingestion et la compensation des particules inhalées [157].

Des études sur l'homme et l'animal ont montré que la phagocytose de ces particules conduit à une inflammation pulmonaire avec une augmentation du nombre des macrophages activés [158]. L'interaction des macrophages avec les particules atmosphériques augmente leur activité phagocytaire, la production d'oxydants et la libération de médiateurs inflammatoires tels que le TNF- α [159, 160]. Ceci est accompagné par des taux élevés de cytokines circulantes [161, 162]. Il a été suggéré que, suite à la phagocytose de particules, les cytokines libérées par les macrophages actifs agissent sur la moelle osseuse et mobilisent les plaquettes et les leucocytes. En effet, des études ont montré que l'exposition aux particules conduit à une leucocytose aiguë chez les humains [163] et les animaux [164] à l'appui de ce concept.

L'instillation de médiateurs sécrétés par les macrophages exposés à des particules d'un diamètre inférieur à 10 μm (PM 10) *ex vivo* dans les poumons produit une réponse de la moelle osseuse similaire à celle produite dans les poumons par l'exposition aux particules elles-mêmes [165]. Ceci suggère que les macrophages sont capables d'amorcer à la fois une réponse inflammatoire locale et systémique lorsque les PM 10 sont déposées dans le poumon.

À l'appui de cela, Van Eeden et al. [162] ont constaté que les taux circulants d'IL-1, IL-6 et le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) ont été soulevés dans les sujets exposés à des niveaux élevés de PM 10 pendant un épisode de pollution aiguë d'air. Les résultats ont montré que toute une gamme de différentes particules stimule les macrophages à produire des cytokines pro-inflammatoires et ces cytokines sont, également, augmentées dans le sang des sujets lors d'un épisode de pollution de l'air atmosphérique aiguë indiquant un lien temporel entre ces cytokines et la réponse systémique.

Salvi et al. [166] ont observé des augmentations significatives des neutrophiles et des plaquettes dans le sang périphérique après exposition aux gaz d'échappement diesel, ce qui suggère la stimulation de la libération de la moelle osseuse. Ces données montrent clairement que les polluants inhalés peuvent conduire à une association temporelle entre la réponse pulmonaire attendue et un effet inflammatoire systémique identifié.

Le tabagisme est la cause la plus importante de la BPCO, même si le fait que seule une proportion de fumeurs développe cliniquement une obstruction importante suggère une prédisposition génétique.

Alternativement, il est prouvé que les particules inhalées ultrafines sont capables de translocation du poumon vers la circulation systémique chez les humains et les animaux et activent directement une réponse systémique [167].

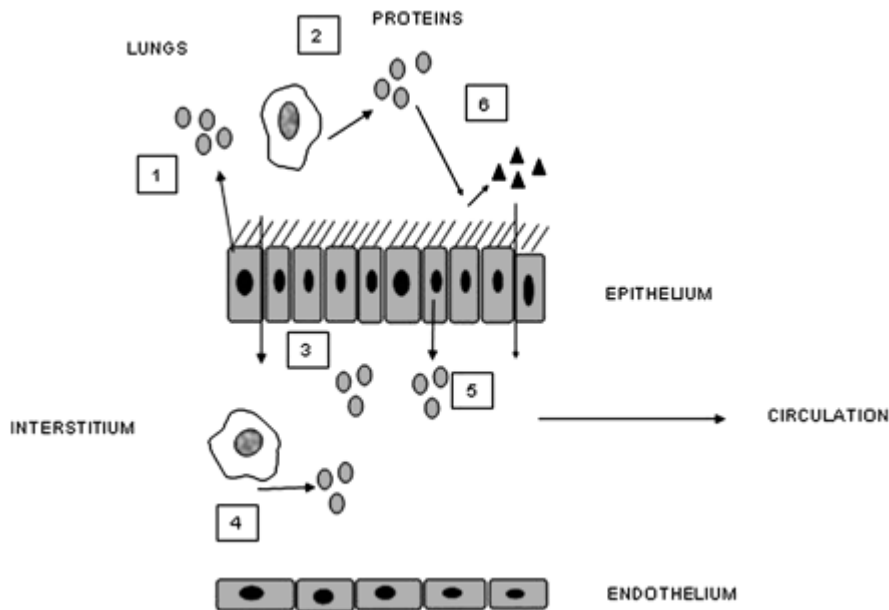


Figure 7 : Représentation schématique des mécanismes qui influencent le processus de «débordement» et sa détection. [169] (Hall IP et al 2010).

Plusieurs processus influencent la libération des cytokines pulmonaires dans la circulation (1) Les cytokines sont libérées à partir de cellules épithéliales bronchiques dans les sécrétions pulmonaires (2) D'autres cellules inflammatoires peuvent également libérer les mêmes cytokines dans les sécrétions pulmonaires (3) Ces cytokines peuvent se déplacer dans l'interstitium par diffusion en fonction de la taille et de l'inflammation (4) les cellules inflammatoires peuvent libérer des cytokines directement dans l'espace interstitiel. Ces protéines peuvent ne pas être, nécessairement, présentes dans les sécrétions des voies respiratoires (5) le mouvement de la protéine peut être facilité à travers les cellules épithéliales comme elles peuvent être sécrétées basolatéralement. Les protéines dans le tissu interstitiel peuvent alors entrer dans la circulation lymphatique et donc systémique (6) la libération locale d'une cytokine peut conduire à une production en aval d'une deuxième cytokine localement ou dans l'interstitium de passage ultérieur dans la circulation.

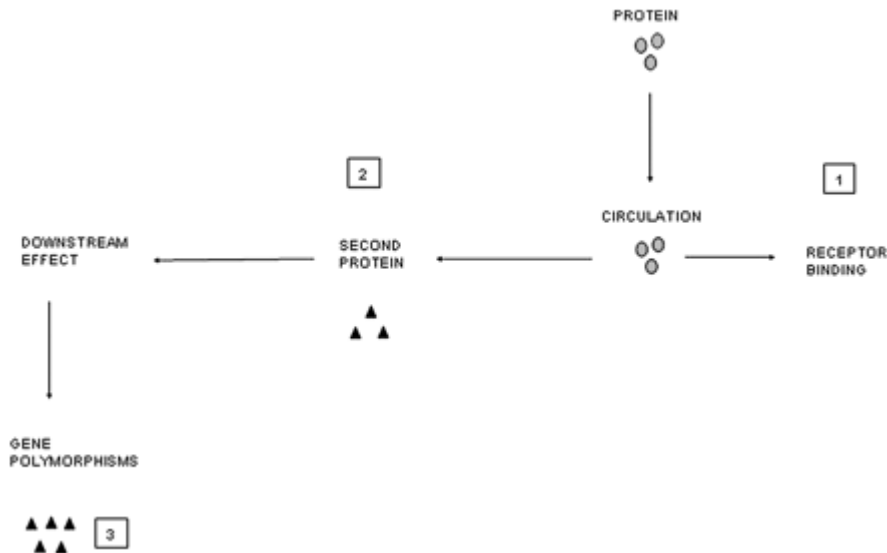


Figure 8 : Représentation schématique des mécanismes qui influencent le processus de «débordement» et sa détection dans la circulation. [169] (Hall IP et al 2010).

Une fois dans la circulation, d'autres mécanismes vont influencer la mesure et les effets en aval des protéines (1) les récepteurs influencent la mesure des cytokines (2) la libération systémique d'une cytokine peut conduire à un effet en aval et la libération d'une seconde protéine. Il se peut que la seconde protéine soit le signal systémique (par exemple : l'interleukine-6, conduit à la production de protéine C-réactive) (3) Il existe des polymorphismes génétiques susceptibles d'affecter la réponse du marqueur en aval de toute cytokine donnée conduisant à une différence de production.

Il existe un lien temporel entre le processus inflammatoire dans les poumons et l'inflammation systémique. Les données expérimentales indiquent que les macrophages et les cellules épithéliales bronchiques produisent des médiateurs inflammatoires après l'exposition aux gaz et aux particules nocives, ces médiateurs sont identifiés dans la réponse systémique dans la BPCO. Des études ont également montré de façon constante des altérations des cellules circulantes inflammatoires dans la BPCO comme les neutrophiles et les lymphocytes, ce qui indique un effet en aval.

Enfin, d'autres mécanismes peuvent encore contribuer à l'inflammation systémique de la BPCO ; l'augmentation du travail respiratoire entraîne une production accrue de cytokines par le diaphragme, capable d'activer et recruter les cellules mononuclées, les cytokines ne proviennent pas des monocytes, mais sont, au contraire, produites dans le diaphragme, secondairement à l'augmentation de l'activation des muscles [168]

Cependant, dans les maladies caractérisées par une augmentation des chargements diaphragmatiques, comme la BPCO, une augmentation des niveaux plasmatiques des cytokines a été documentée [169].

IX Les causes de mortalité chez les patients atteints de BPCO

La mortalité de la BPCO est plus élevée chez les hommes et augmente avec l'âge chez les plus de 45 ans. Elle augmente également avec la sévérité de la maladie, par ailleurs, plusieurs facteurs ont été retrouvés comme prédictifs de la mortalité comme :

- La sévérité de l'obstruction,
- L'état nutritionnel (IMC),
- La capacité à l'exercice (le test de marche de six minutes),
- La sévérité de la dyspnée [36].

En effet, le taux de mortalité au cours des hospitalisations pour exacerbations de BPCO est estimé entre 2,5 et 10% et varie entre 16 et 19% dans les trois mois suivant l'hospitalisation, entre 23 et 43% à un an et de 55 à 66% à cinq ans [170].

Les seuls facteurs ayant démontré une réduction de la mortalité dans la BPCO sont l'arrêt du tabac [171] et l'oxygénothérapie chez les patients ayant une insuffisance respiratoire chronique grave (Figure 9).

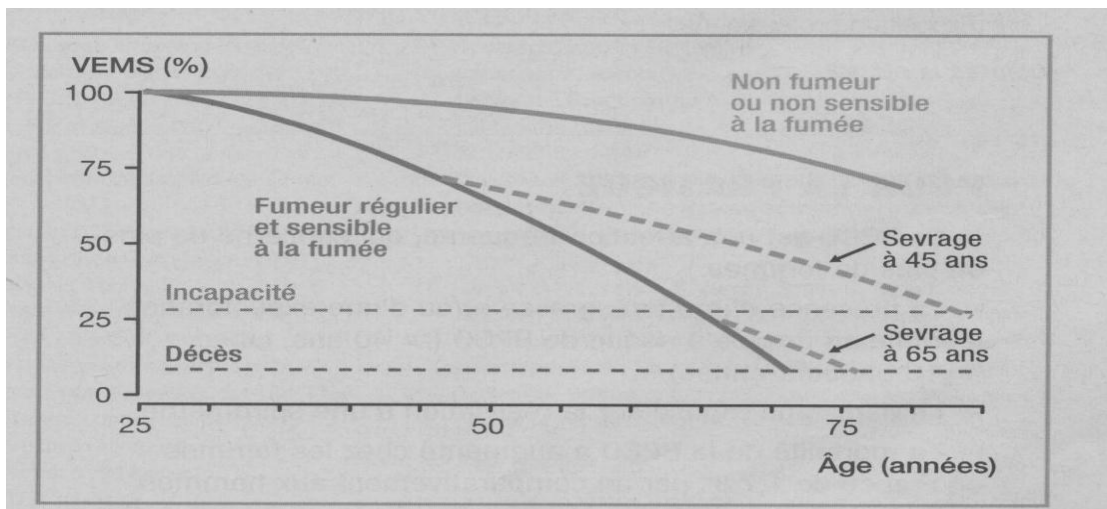


Figure 9 : le déclin du VEMS en fonction du statut tabagique. [171] (Calverley PM 2007).

Les causes de mortalité chez les patients atteints de BPCO sont de connaissance récente. Dans l'étude TORCH [172] sur 6.184 patients inclus et suivis pendant trois ans, 911 patients sont décédés [172]. Les causes de décès de ces patients ont été analysées par un comité d'adjudication indépendant [173]. Seuls 35% des décès étaient dus à la maladie respiratoire, près des deux tiers des patients décédaient de causes non liées à l'atteinte respiratoire (figure 10). Les données disponibles indiquent, donc, que les comorbidités, en particulier les maladies cardio-vasculaires et les cancers, sont des causes majeures de mortalité chez les patients atteints de BPCO à tous les stades de la maladie.

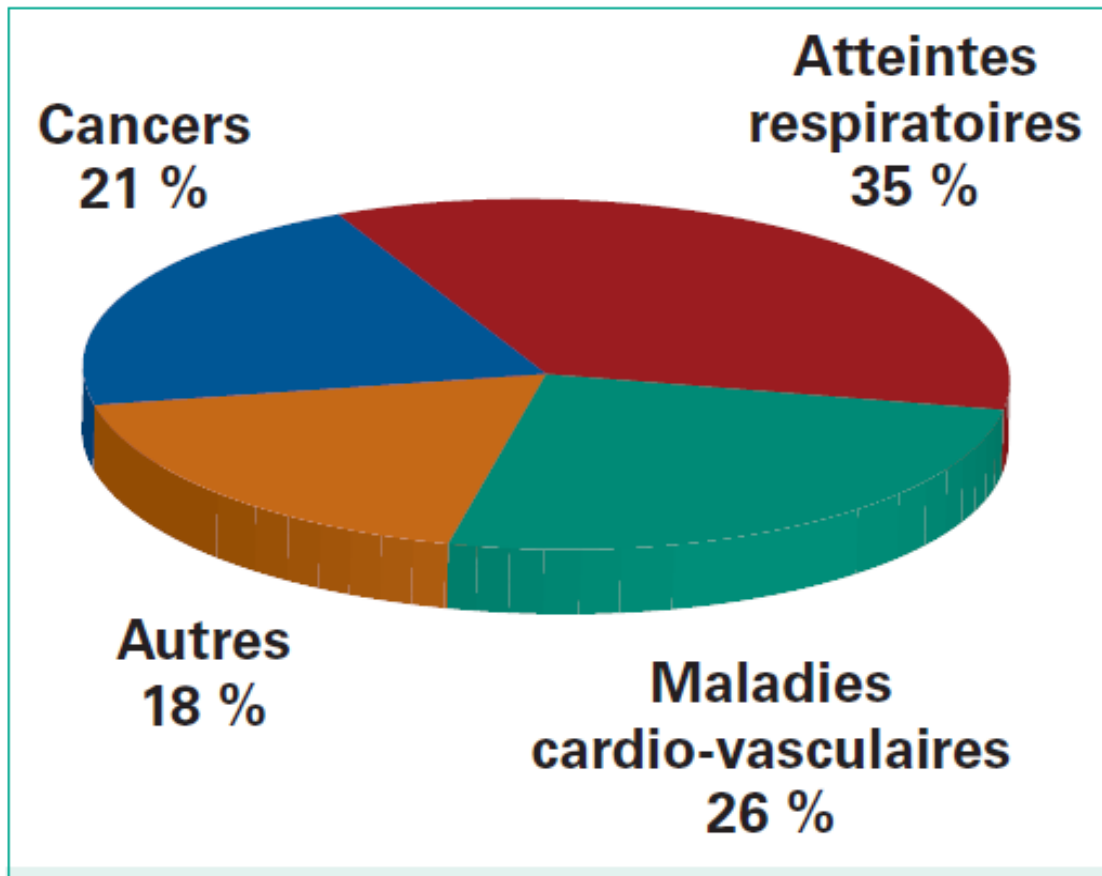


Figure 10 : causes de mortalité dans l'étude TORCH [172]. (Similowski T et al 2006).

X Comorbidités

La BPCO est associée à une prévalence élevée de manifestations ou de dysfonctions extra-thoraciques comme la cachexie, la dysfonction musculaire squelettique, les troubles neuropsychiques, l'ostéoporose et les pathologies cardio-vasculaires.

La mise en évidence d'une inflammation systémique au cours de la BPCO à l'état stable a renforcé le concept de BPCO en tant que « maladie systémique » et, pour la première fois, nous avons entendu prononcer à l'ATS en 2006 le terme de « syndrome BPCO ».

X.1 Anémie et BPCO

Si la BPCO est, à juste titre, une pathologie respiratoire chronique qui prédispose à la polyglobulie, plusieurs travaux sont venus, récemment, étayer la présence d'une anémie chez un nombre non négligeable de ces patients [174].

Chambellan et al. [173] ont retrouvé un taux de mortalité plus élevé chez les patients anémiés traités par oxygénothérapie à domicile par rapport à des insuffisants respiratoires chroniques non anémiés.

Jusqu'à présent, les études ayant tenté de quantifier la prévalence de l'anémie chez des patients atteints de BPCO, étaient des études sur de petites populations. Il est toutefois frappant qu'elles retrouvent presque toujours une même prévalence d'environ 30% [174].

X.2 Ostéoporose et BPCO

La fréquence de l'ostéoporose ou de l'ostéopénie chez les patients atteints de BPCO est importante (de l'ordre de 50% dans l'essai TORCH [172]). En marge de facteurs de risque spécifiques, comme l'âge, l'inactivité physique, le tabagisme ou la prise de corticoïdes, les marqueurs de l'inflammation systémique, comme le TNF- α , l'IL-1B ou l'IL-6, favorisent la résorption osseuse [175].

X.3 Maladies cardio-vasculaires et BPCO

Les liens entre la BPCO et les maladies cardio-vasculaires méritent une discussion.

La prévalence des comorbidités cardio-vasculaires chez les patients atteints de BPCO a été évaluée dans des études épidémiologiques. Holguín et coll. [176] ont évalué la prévalence des pathologies cardio-vasculaires chez les patients atteints de BPCO. La prévalence de l'HTA (16.5 % vs 12.6% du nombre total de sujets hospitalisés), des pathologies coronariennes (15% vs 10.2%) et de l'insuffisance cardiaque (9.8% vs 3.6%) était plus importante chez les patients atteints de BPCO.

Cependant, une étude de Curkendall et al. [177] montre une prévalence plus importante des maladies cardio-vasculaires chez les patients ayant eu un diagnostic de BPCO. Un biais majeur de cette étude est une consommation cumulée de tabac nettement plus importante dans le groupe de patients ayant une BPCO.

Les auteurs ont montré qu'un VEMS abaissé est un facteur de risque de mortalité cardio-vasculaire indépendant de l'âge, du sexe et du tabagisme [178]. Le risque de maladies cardio-vasculaires, en particulier d'infarctus du myocarde, est augmenté chez les patients ayant une inflammation systémique de bas grade, caractérisée par une élévation modérée de la CRP [179].

Certains auteurs ont émis l'hypothèse que le lien entre la BPCO et les comorbidités cardio-vasculaires était la présence de cette inflammation systémique de bas grade chez les patients atteints de BPCO [180].

X.4 Atrophie musculaire

Un faible indice de masse corporelle (IMC), l'âge et la faible tension en oxygène artériel ont été considéré comme des prédicateurs significatifs indépendants de la mortalité dans la BPCO [36, 181].

Plus précisément, la perte de masse maigre affecte négativement la fonction respiratoire, la fonction musculaire périphérique, la capacité à l'effort et l'état de santé. La perte de poids et la perte de masse maigre semblent être le résultat d'un bilan énergétique négatif et sont considérés plus communément dans l'emphysème [182].

Dans les cas de famine et de déséquilibre nutritionnel, il y a une adaptation par une réduction des besoins énergétiques au repos [8] par contraste (comme dans la cachexie) il a été noté, chez de nombreux patients atteints de BPCO, une augmentation des dépenses

QUATRIEME PARTIE :
Traitement de la BPCO

XI Traitement

Longtemps, la BPCO a été considérée comme peu accessible aux traitements. Depuis plusieurs années, toutefois, les progrès des connaissances sur sa physiopathologie et les mécanismes de son retentissement ont permis de développer des approches thérapeutiques qui, tout en restant incapables de guérir cette maladie chronique, en limitent notablement le retentissement.

XI.1 Sevrage tabagique

Le tabagisme constitue le principal facteur de risque de bronchopneumopathie chronique obstructive. En l'absence de traitement pharmacologique permettant d'éviter le déclin de la fonction respiratoire, l'arrêt du tabac constitue le seul traitement préventif réellement efficace.

XI.2 Traitement médicamenteux et réhabilitation respiratoire

Le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive repose toujours sur l'arrêt du tabac et les vaccins antigrippal et antipneumococcique.

Les bronchodilatateurs inhalés sont indiqués dès lors qu'il existe une dyspnée d'exercice (VEMS < 80 % de la norme). Ils sont administrés sous la forme « courte durée d'action » à la demande lorsque la dyspnée est intermittente ou sous la forme « longue durée d'action » de façon quotidienne quand la dyspnée perturbe la vie de tous les jours.

Dans un cas comme dans l'autre, anticholinergiques et bêta-2-agonistes peuvent être associés lorsqu'une seule de ces familles a une efficacité insuffisante. Chez les malades dont le VEMS est inférieur à 50 % de la valeur théorique (budésonideformotérol) ou 60 % de la valeur théorique (fluticasone-salmétérol) et qui ont des exacerbations répétées et des symptômes malgré un traitement bronchodilatateur régulier, les associations fixes de corticostéroïdes et bêta-2-agonistes longue durée sont indiquées, à la dose de 500/50 µg matin et soir pour fluticasone-salmétérol et 400/12 µg matin et soir pour budésonide-formotérol sont indiquées [191].

Lorsqu'il persiste un handicap malgré le traitement médicamenteux, une réhabilitation respiratoire centrée sur l'éducation et le réentraînement à l'effort doit être proposée.

La réhabilitation est un ensemble de moyens proposés au patient atteint d'une maladie respiratoire chronique pour réduire le handicap et améliorer la qualité de vie.

La réhabilitation a pour objectif principal de maintenir dans la durée un niveau d'activités physiques quotidiennes jugé nécessaire à la santé physique et psychique du patient, de façon à diminuer les conséquences systémiques de la maladie et les coûts de santé.

CHAPITRE 2 : **Matériels et méthodes**

Chapitre 2 : matériels et méthodes

I METHODOLOGIE

I.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective et comparative (cas-témoin) qui a été réalisée dans le Service de Physiologie Clinique et Explorations Fonctionnelles du CHU BENBADIS de Constantine (altitude = 600 m) en Algérie, durant l'année 2014.

Tous les sujets, informés des buts et du déroulement de l'étude, ont signé un consentement éclairé.

I.2 Population d'étude

I.2.1 Population cible

La population est constituée de patients fumeurs, de plus de 10 paquets /années (PA) étiquetés BPCO et une population témoin constituée de fumeurs et ex-fumeurs(sevré depuis un an) sans BPCO dont l'âge varie entre 40 et 83 ans.

Il s'agit des habitants de la wilaya de Constantine et des wilayas limitrophes (Jijel, Mila, Oum El Bouaghi, Skikda et Collo).

Tous les sujets sont de sexe masculin.

I.2.2 Population source

Nous avons recruté nos sujets parmi les patients adressés au niveau du service de Physiologie Clinique et Des Explorations Fonctionnelles au sein du CHU Dr BENBADIS de Constantine (Algérie). Il s'agit des consultants du Service et des parents des travailleurs du CHU.

I.3 Echantillonnage

I.3.1 Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée selon l'équation prédictive suivante [192] :

$$N = (Z_{\alpha/2})^2 \times P \times (1-P) \times D / E^2;$$

«P» est la proportion du principal phénomène étudié (prévalence de l'inflammation systémique chez les fumeurs de plus de 10 PA), «E» est la marge d'erreur, « $Z_{\alpha/2}$ » est la déviation normale à un niveau de signification pour une hypothèse alternative entre deux échantillons, «D» est la conception (=1 pour un échantillonnage aléatoire simple).

Selon la littérature, 10,6% ($P=0,106$) des fumeurs ayant une moyenne de tabagisme de 24 PA, ont une inflammation systémique (leucocytes $> 9,1 \times 10^3/\text{mm}^3$) [193]. En assumant un intervalle de confiance de 85% ($Z_{\alpha/2}=1,44$) et une marge d'erreur «E» de 5%, la taille de l'échantillon est de 79 fumeurs. En assumant un taux de non-répondant de 10%, la taille finale de l'échantillon est de 88 fumeurs.

I.3.2 Les critères d'inclusion

- ✓ Des sujets volontaires ayant répondu à notre questionnaire sont été retenus dans cette étude.
- ✓ Des fumeurs de sexe masculin de plus de 10 paquets/ années.
- ✓ Le groupe BPCO : patients atteints d'une BPCO stable, sans histoire d'exacerbations, ayant un rapport VEMS/CV < 0,7 après bronchodilatateurs (GOLD 2010).

I.3.3 Les critères de non-inclusion

- ✓ Tous les sujets présentant : Une obstruction bronchique réversible pouvant évoquer un asthme.
- ✓ Les BPCO professionnelles.
- ✓ Les non-fumeurs.
- ✓ Toute maladie présentant une inflammation systémique pour les patients atteints de BPCO et pour les sujets sans BPCO :
 - Maladies rhumatismales.
 - Toutes les maladies de système.
 - Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
 - Cancer actif dans les cinq dernières années.
 - Obésité : IMC>30.
 - Apnées du sommeil.
 - Prise de corticostéroïdes par voie orale pendant au moins quatre semaines avant l'étude.

I.3.4 Les critères d'exclusion

Les critères d'exclusion ont été :

- ✓ Un déficit ventilatoire obstructif [DVO] totalement réversible.
- ✓ Signes cliniques d'exacerbation de la BPCO le jour ou trois semaines avant l'inclusion dans l'étude.
- ✓ Une mauvaise exécution des manœuvres respiratoires demandées.
- ✓ Les bronchodilatateurs de courte durée ou de longue durée d'action ont été arrêtés au moins six ou 12 heures avant la pratique de la spirométrie.

Selon les données spirométriques, deux groupes de fumeurs ont été identifiés : BPCO et non-BPCO.

L'histoire clinique de la BPCO et le degré de la gravité de la maladie ont été évalués en fonction des critères GOLD 2010.

Les explorations ont été réalisées selon le consensus ATS/ERS 2005.

Un résumé de la stratégie de recherche est représenté sur la figure 13 :

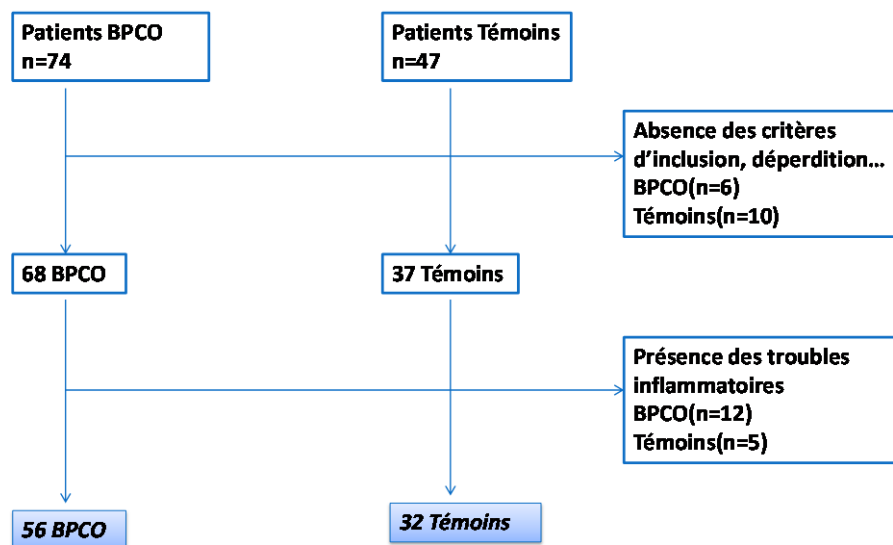


Figure 13 : Organigramme de la sélection de la population de l'étude.

I.4 Considération éthique

Il s'agit d'une étude non invasive, n'induisant aucun risque particulier. Tous les sujets consentants ont été examinés et informés de l'objectif de l'étude, des conditions de sa réalisation, du déroulement des explorations et des prélèvements sanguins.

Un compte rendu ainsi que les résultats des prélèvements ont été remis à chaque participant à ce protocole.

I.5 Déroulement de l'étude

Les données cliniques ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire non standardisé, composé de questions rédigées en langue française et traduites en langue arabe en cas de nécessité (annexe 1).

Le questionnaire a abordé les thèmes suivants : tabagisme, comorbidités, signes respiratoires (dyspnée, toux et expectorations) ou extra respiratoires (fièvre) et utilisation des médicaments.

Le tabagisme a été évalué par une série de questions sur la consommation antérieure et actuelle du tabac.

Les comorbidités ont, seulement, intéressés les pathologies cardiaques (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, trouble du rythme] et le diabète.

Pour chaque comorbidité, deux groupes de fumeurs ont été identifiés (oui et non).

Les stades de la dyspnée ont été évalués par l'échelle de Sadoul [194] :

Stade 1 : dyspnée pour des efforts importants ou au-delà du deuxième étage.

Stade 2 : dyspnée à la marche en pente légère ou à la marche rapide ou au 1^{er} étage.

Stade 3 : dyspnée à la marche normale en terrain plat.

Stade 4 : dyspnée à la marche lente.

Stade 5 : dyspnée au moindre effort.

L'exacerbation a été définie par la présence de deux facteurs parmi les suivants :

Majoration récente de la dyspnée, augmentation du volume de l'expectoration ou aspect purulent de l'expectoration [195].

Par ailleurs et avant les mesures spirométriques et les prélèvements sanguins, tous les patients ont bénéficié des mesures anthropométriques incluant le poids et la taille, suivies d'un calcul de leur indice de masse corporel (IMC).

I.6 Matériel

Les instruments usités lors de notre étude sont :

- Un pèse-personne type SECA.
- Une toise graduée.
- Un Spiromètre ZAN 100 ATS-ERS 2005 Meßgeräte GmbH, Allemagne.
- Une Centrifugeuse JOUAN ISO 9001.
- Un Congélateur FENWAL séries 400.
- Mesure de la CRP : ARCHITECT ci8200.
- Mesure de la VS : VES static coR.
- Mesure des leucocytes, hématocrite, hémoglobine : MEDONIC CA 620.
- Les marqueurs inflammatoires ont été analysés par ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) (annexe 2).
- Autres : différents tubes de prélèvement, eppendorfs, seringues stériles, micropipettes, vortex etc.

II Données anthropométriques et obésité

L'âge (ans), la taille (m) et le poids (kg) ont été notés ou mesurés [196].

L'indice de masse corporelle (kg/m^2) a été calculé. Les définitions suivantes ont été appliquées : maigre (IMC < 18,5), poids normal ($18,5 \leq \text{IMC} \leq 24,0$), surpoids ($25,0 \leq \text{IMC} \leq 29,9$) et obésité ($\text{IMC} \geq 30$) [197].

Taille (en m) :

Elle est mesurée à l'aide d'une toise à lecture directe et graduée à 0,05 m. La mesure s'effectue déchaussés, talons joints et le dos bien droit.

Poids (en kg) :

Les patients se positionnent sur la balance sans chaussures, portant des habits légers. Les mesures ont été effectuées avec une précision de 100g.

Le calcul de l'IMC :

Le calcul de l'indice de masse corporelle de chaque sujet se fait suivant la formule mathématique qui suit : le rapport Poids (en kilogrammes) sur Taille (en mètres) au carré.

III Données spirométriques et diagnostic positif de la BPCO

III.1 Explorations fonctionnelles respiratoires [EFR]

Les explorations fonctionnelles respiratoires [EFR] regroupent l'ensemble des examens permettant de mesurer les variables quantifiables de la fonction respiratoire. Elles sont le complément indispensable de l'examen clinique et radiographique en pneumologie. Elles constituent le principal élément d'appréciation des déficiences de la fonction respiratoire.

La spirométrie :

La spirométrie permet de mesurer la capacité vitale forcée [CVF], le volume expiré maximal en une seconde [VEMS], le rapport de Tiffeneau [VEMS/CVF] qui présentent les index spirométriques les plus utiles pour l'appréciation de la déficience respiratoire.

Dans notre étude, les conditions de l'examen sont primordiales. C'est un examen simple dont le rôle de l'opérateur est capital car il guide le patient pour les manœuvres forcées; le choix de l'appareillage utilisé est important, de ce fait, nous avons utilisé un spiromètre qui répond aux critères ATS / ERS 2005.

Paramètres donnés par les courbes débits /volumes et volume /temps :

Une boucle débit/volume complète commence par une inspiration profonde puis une expiration forcée.

Le débit expiratoire s'élève rapidement jusqu'à une valeur maximale ou débit expiratoire de pointe [DEP] puis redescend progressivement en pente curviligne jusqu'au zéro. S'inscrivent sur l'axe des volumes, lors de l'inspiration, la capacité vitale inspiratoire et lors de l'expiration, la capacité vitale forcée. Il faut s'astreindre à obtenir une CVF identique à la CVI et tendre à réaliser réellement une boucle.

CVF : capacité vitale forcée ; thorax gonflé au maximum, la vidange se fait à fond le plus rapidement possible comme pour souffler une bougie éloignée. S'il existe un degré d'obstruction bronchique, la CVF est inférieure à la CVL ou à la CI et la différence peut même dépasser 8% ou 300ml.

CVL : capacité vitale lente ; après une inspiration complète en distension thoracique maximale, une expiration lente est réalisée en un temps indéterminé pour diminuer le phénomène d'hyperpression péri-bronchiolaire. La CVL est voisine de la CI chez les sujets normaux ou ayant un très faible trouble obstructif respiratoire.

L'intérêt fondamental de la mesure de la CVL au début de la réalisation d'une spirométrie est de situer une performance que le sujet devra approcher le plus possible lors de l'expiration forcée.

CI : volume maximal mobilisable à partir d'une fin d'expiration jusqu'à la fin de l'inspiration profonde maximale qui suit.

VEMS : volume expiratoire maximal seconde, est le volume maximal soufflé lors de la première seconde de l'expiration forcée dont il prend grossièrement les 4/5 initiaux. Il représente l'influence prépondérante des gros et moyens troncs bronchiques avec pour conséquence une faible sensibilité et une perturbation tardive dans le cadre des maladies obstructives.

Ce paramètre, très reproductible, est bien documenté car très utilisé dans la surveillance longitudinale ou les études épidémiologiques de populations exposées. C'est un test global pour apprécier une pathologie de la dynamique bronchique chez les obstructifs, il est également diminué chez les restrictifs. Son déclin, dans la population normale, est d'environ 30 à 35 ml/an et chez les fumeurs de 45 à 60 ml/an.

VEMS/CV : rapport de Tiffeneau, utilisé pour la première fois en 1947, fraction de la capacité vitale soufflée en une seconde. Si ce paramètre a une variabilité relativement faible par rapport aux autres, il est d'abaissement tardif mais, dans ce cas, de grande valeur prédictive. Sa reproductibilité est très bonne.

DEM 25-75 : est le débit expiratoire maximal médian entre 25 et 75 % de la capacité vitale forcée, pente de la droite entre ces deux points. Ce paramètre est adapté à la connaissance de la dynamique des petits troncs et des bronchioles ; il est très utilisé dans la détection des stades initiaux de l'obstruction bronchique.

En présence d'un VEMS normal, une diminution significative du DEM 25-75 traduit une limitation obstructive modérée. Si le VEMS est abaissé, il n'y a pas d'information supplémentaire donnée par le DEM 25-75.

DEP : débit expiratoire de pointe, débit le plus élevé survenu au cours de l'expiration forcée. Le DEP dépend surtout de la dimension des voies aériennes centrales, des moyens et des gros troncs sujets à un réflexe de bronchoconstriction, d'où sa large utilisation pour le dépistage des sujets ayant une obstruction bronchique variable bien qu'il soit effort-dépendant. Il mieux donné avec un débitmètre de pointe quand l'expiration forcée n'est pas poussée à son terme.

DEM 75, DEM 50 et DEM 25 : respectivement débits expiratoire maximal instantané mesuré à 75%, 50% et 25% de la capacité vitale forcée.

III.2 Réalisation pratique

Les EFR restent essentielles dans le diagnostic ou le suivi des maladies respiratoires mais elles nécessitent de rassembler un certain nombre de conditions pour leur bonne réalisation :

- Coopération du patient.
- Technique d'exécution du praticien pour améliorer la coopération du patient.
- Qualité des appareils de mesure et leur entretien.

Pour obtenir la coopération du patient, le technicien explique l'intérêt de l'examen, les étapes et la manière de sa réalisation; Il donne par la suite des informations concernant les précautions d'hygiène et demande l'accord au patient.

III.3 Réalisation de la courbe débit/volume

Il est important d'expliquer et mimer l'examen avant d'effectuer la mesure; expliquer l'expiration forcée; s'assurer de la parfaite étanchéité entre le patient et l'embout buccal; respirer normalement pendant trois cycles, vider à fond, gonfler au maximum, souffler le plus fort et le plus vite possible, motiver le patient sur l'expiration d'une durée de six secondes.

L'opérateur doit regarder souffler la personne devant lui et en même temps visualiser la qualité de la courbe obtenue.

Un étalonnage quotidien avec une seringue de calibration (de préférence 3L) ainsi qu'une désinfection des matériels utilisés sont indispensables.

Les données spirométriques ont été mesurées par un spiromètre portatif ZAN 100, selon les recommandations internationales [198, 199]. Les normes spirométriques locales ont été utilisées [196].

Le DVO a été défini par un rapport entre le VEMS et la capacité vitale forcée (CVF) inférieure à la limite inférieure de la normale (<0.7) [200].

Le test de réversibilité a été réalisé selon les recommandations internationales [198]. Il a été considéré comme cliniquement significatif en cas d'augmentation du VEMS (et/ou de la CVF) de plus de 200 ml et de plus de 12% de sa valeur initiale [201].

La réversibilité a été qualifiée de totale en cas d'un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur (post-BD) $\geq 0,70$ [201].

Selon le rapport VEMS/CVF post-BD, deux groupes de fumeurs ont été identifiés: BPCO (VEMS/CVF post-BD $< 0,70$) et non-BPCO (VEMS/CVF post-BD $\geq 0,70$) [202].

La sévérité du DVO de la BPCO a été classée selon les valeurs du VEMS post-BD [203] : légère (VEMS $\geq 80\%$); modérée ($50 \leq \text{VEMS} < 80\%$), sévère ($30 \leq \text{VEMS} < 50\%$) et très sévère (VEMS $< 30\%$).

IV Données biologiques

IV.1 Prélèvements sanguins et conservation des échantillons

Après la spirométrie, des prélèvements sanguins ont été réalisés à partir du sang veineux périphérique sur des tubes à sérum (héparinés et Ethylène Diamine Tétra Acétate EDTA) dans les conditions recommandées.

Le sang prélevé a été coagulé à température ambiante pendant 30 à 60 min et centrifugé pendant 10 à 15 min à 4.000 tours/min dans le Laboratoire central de Biochimie.

Des échantillons de sérum ont été immédiatement congelés à -70°C pour analyse ultérieure.

IV.2 Dosage des leucocytes et de l'hémoglobine

Le comptage cellulaire des leucocytes et de l'hémoglobine (compteur Medonic CA 620) a été réalisé selon la méthode de résistance thermique avec une mesure photométrique sans cyanite.

IV.3 Dosage de l'interleukine-6 et du facteur de nécrose tumoral TNF- α

Les dosages de l'IL-6 et du TNF- α ont été réalisés par la méthode DRG ELISA fixe [204] (R&D Systems, Marburg, Germany) avec des niveaux de détection de 2 pg/ml et de 2 pg/ml, respectivement.

Les dosages de l'IL-6 et du TNF- α ont été réalisés par la méthode ELISA, concernant l'IL-6 (L'IL-6 DRG -ELISA est une phase solide enzymatique amplifiée avec une sensibilité immunologique effectuée sur plaque de microtitration : Microplaque 96 anti IL6, la lecture est faite à l'aide d'un lecteur de microplaque et un logiciel ELISA-AID TM); Le même principe a été appliqué au TNF- α en utilisant des microplaques 96 TNF- α .

La quantité de rotation du substrat est déterminée par colorimétrie en mesurant l'absorbance, qui est proportionnelle à la concentration d'IL-6 et/ou de TNF- α .

Avant utilisation les échantillons congelés à -70°C doivent être mis à température ambiante. Il est recommandé d'homogénéiser chaque échantillon à l'aide d'un vortex avant utilisation.

La lecture des absorbances était à 450 nm et 490 nm (filtre de référence de 630 nm ou 650 nm) dans les trois heures, suivie du calcul des résultats.

La limite de détection est de 2 pg/ml.

Le dosage a été effectué au niveau du laboratoire d'analyse médical EL REDAH.

IV.4 Dosage de la protéine C réactive

L'analyse de la CRP a été effectuée selon le principe d'immunoturbidimétrie sensibilisé au latex (Architect ci8200), avec un niveau de détection minimal inférieur à 0,15 mg/l.

Principes de la méthode :

- MULTIGENT CRP Vario est un dosage immunologique latex mis au point pour une mesure précise et reproductible des taux sanguins de CRP dans le sérum et le plasma.
- L'agglutination qui résulte de la réaction antigène-anticorps se manifeste par une variance d'absorbance (à 572 nm) proportionnelle à la quantité de CRP présente dans l'échantillon.
- Trois méthodes différentes, méthode Ultrasensible (CRP16), méthode Standard (CRP32) et méthode « Wide Range » (CRP48), permettent de couvrir un large domaine de mesure analytique.
- Il s'agit d'une méthode turbidimétrique /immuno-turbidimétrique, réalisée par l'ARCHITECT ci8200.

IV.5 Dosage de l'albumine

Le dosage de l'albumine a été réalisé selon la méthode colorimétrique au vert de bromocrésol (Architect Ci 8200).

IV.6 Mesure de la vitesse de sédimentation

La mesure de la VS (VES static coR) a été effectuée selon la méthode de Westergreen [205].

Mesure de la VS :

C'est un examen de laboratoire qui consiste à laisser sédimenter les hématies dans un tube vertical. On mesure la distance parcourue pendant 1 heure (parfois également 2 heures). La méthode de référence est la méthode de Westergreen.

Le début de la mesure est effectué au plus tard deux heures après le prélèvement sanguin dans une température ambiante (entre 18 et 22 °C). Tout non-respect de ces conditions standard peut fausser les résultats. La vitesse de sédimentation se lit une heure après le prélèvement.

La VS est un examen simple, peu coûteux, reproductible mais très peu spécifique. Il permet surtout de détecter une anomalie des immunoglobulines (hypergammaglobulinémie, gammopathie monoclonale).

L'anémie et la polyglobulie ont été définies devant des taux d'hémoglobine, respectivement ≤ 13 g/dl et ≥ 17 g/dl [206]. Trois groupes ont été définis : pas d'anémie ou de polyglobulie; anémie; polyglobulie.

L'hyperleucocytose a été définie devant un nombre de leucocytes $\geq 11. 10^3/\text{mm}^3$. Deux groupes ont été définis : pas d'hyperleucocytose et hyperleucocytose [207].

La CRP a été considérée comme augmentée si le taux est $\geq 12 \text{ mg/l}$ [208]. Deux groupes ont été définis : CRP normale et CRP augmentée.

La VS a été considérée comme augmentée si elle était ≥ 15 chez les patients âgés de moins de 50 ans ou ≥ 20 chez les patients âgés de 50 ans et plus[209]. Deux groupes ont été définis : VS normale et VS augmentée.

Un taux d'albumine $< 35 \text{ g/l}$ a été considéré comme bas [210]. Deux groupes ont été définis : Albuminémie normale et hypoalbuminémie.

Un taux d'IL-6 $> 4,0 \text{ ng/l}$ a été considéré comme augmenté [211]. Deux groupes ont été définis : taux normal et taux élevé.

Un taux de TNF- $\alpha > 3,9 \text{ ng/l}$ a été considéré comme augmenté [212]. Deux groupes ont été définis : taux normal et taux élevé.

Après la réalisation du protocole, nous avons procédé à une analyse statistique.

V Analyse statistique des données

Les variables quantitatives avaient une distribution normale et ont été exprimées en moyennes \pm écart-types. Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre et pourcentage.

Le test paramétrique de Student et le test du Chi-2 ont été utilisés pour comparer, respectivement, les variables quantitatives et qualitatives des deux groupes.

Les corrélations entre les différents marqueurs biologiques et entre les marqueurs biologiques et l'âge, l'IMC, le tabagisme et le VEMS post-BD ont été évaluées par le coefficient de corrélation «r». La corrélation a été considérée comme «forte» si $r > 0,70$, modérée en cas de r compris entre 0,50 et 0,70, faible si le r est compris entre 0,30 et 0,50 et pas d'association si r est $< 0,30$ [213].

Le seuil de 0,05 a été retenu pour la signification statistique.

La saisie des résultats a été réalisée en utilisant le logiciel Statistica (Statistica Kernel version 6; Stat Soft. France).

Des régressions linéaires ont été établies.

CHAPITRE 3 : **Résultats**

Chapitre 3 : Résultats

Sur les 121 fumeurs recrutés, seuls 88 ont été inclus dans l'étude. Ils ont été répartis en deux groupes : BPCO (n=56) et non-BPCO (n=32). Les raisons de non-inclusion et d'exclusion étaient : asthme (n=5), apnées du sommeil (n=4), pathologie systémique outre que la BPCO (n=3), cancer (n=1), obésité (n=5), prise de corticostéroïdes par voie orale pendant au moins quatre semaines avant l'étude (n=5), DVO totalement réversible (n=4), signes cliniques d'exacerbation de la BPCO le jour ou trois semaines avant l'inclusion dans l'étude (n=3), mauvaise exécution des manœuvres respiratoires demandées (n=3).

I La répartition des caractéristiques des fumeurs atteints de BPCO et indemnes de BPCO

Tableau 4 : Caractéristiques des fumeurs atteints de BPCO et Non-BPCO exprimées en moyennes et écart-types.

	BPCO (n=56)	Non-BPCO (n=32)
Données exprimées en moyenne \pm écart-type		
Age (ans)	65 \pm 8	56 \pm 12*
Poids (kg)	68 \pm 12	73 \pm 11
Taille (m)	1,69 \pm 0,06	1,71 \pm 0,06
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	23,9 \pm 3,9	25,1 \pm 3,6
Tabagisme (paquets-années)	52 \pm 31	30 \pm 18*
VEMS/CVF post BD (valeur absolue)	0,56 \pm 0,09	0,76 \pm 0,04*
VEMS post BD (%)	51 \pm 15	75 \pm 10*
<p>BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive. CVF : capacité vitale forcée. Post-BD : post bronchodilatateur. VEMS : volume expiré maximal à la 1^{ère} seconde.</p> <p>* p < 0,05 (test de Student) : BPCO contre non-BPCO.</p> <p># p < 0,05 (test du Chi-deux) : BPCO contre non-BPCO.</p>		

Tableau 5 : Statut pondéral et comorbidités des fumeurs atteints de BPCO et Non-BPCO.

	BPCO (n=56)		Non-BPCO (n=32)
Données exprimées en nombre (%)			
Statut pondéral	Maigre	5 (8,9)	1 (3,1)
	Poids normal	27 (48,2)	15 (46,9)
	Surpoids	24 (42,9)	16 (50,0)
Dyspnée	Oui	56 (100,0)	26 (81,3) [#]
Cardiopathie	Oui	22 (39,3)	6 (18,7) [#]
Diabète	Oui	11 (19,6)	5 (15,6)
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive. CVF : capacité vitale forcée. Post-BD : post bronchodilatateur. VEMS : volume expiré maximal à la 1 ^{ère} seconde. * p < 0,05 (test de Student) : BPCO contre non-BPCO. # p < 0,05 (test du Chi-deux) : BPCO contre non-BPCO.			

Les tableaux 4 et 5 exposent les caractéristiques des deux groupes. Ils ont été appariés pour le poids, la taille et l'IMC et avaient un profil similaire de statut de l'obésité.

Cependant, comparativement au groupe non-BPCO, le groupe BPCO a été significativement plus âgé, avait une consommation de tabac significativement plus élevée, avait un VEMS post-BD et un rapport VEMS/CVF post-BD significativement plus bas et incluait des pourcentages significativement plus élevés de fumeurs dyspnéiques ou ayant une cardiopathie.

Dans le groupe BPCO, la gravité de l'obstruction bronchique de la BPCO a été qualifiée de «légère ou modérée» et de «sévère ou très sévère», respectivement, chez 42,9% et 57,1% des fumeurs.

II Paramètres biologiques et profils inflammatoires des fumeurs atteints de BPCO et indemnes de BPCO

Tableau 6 : Données biologiques des fumeurs atteints de BPCO et Non-BPCO.

Données biologiques			
		BPCO (n=56)	Non-BPCO (n=32)
Données exprimées en moyenne±écart-type			
Vitesse de sédimentation (VS)		15,96±11,56	9,59±8,29*
Réactive C protéine (CRP)	mg/l	11,32±11,03	2,06±1,24*
Leucocytoses	10 ³ /mm ³	8,18±2,64	7,66±1,89
Hémoglobininémie	g/dl	14,24±1,48	13,68±1,41
Albuminémie	g/l	42,73±5,60	37,84±4,30*
Interleukine 6 (IL-6)	ng/l	20,27±5,31	9,28±4,69*
Facteur de nécrose tumorale α (TNF- α)	ng/l	18,38±7,98	8,62±3,72*
BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive. * p < 0,05 ([test de Student) : BPCO contre non-BPCO. # p < 0,05 (test de Chi-deux) : BPCO contre non-BPCO.			

Tableau 7 : Profils inflammatoires des fumeurs atteints de BPCO et Non-BPCO.

Données exprimées en nombre (%)			
		BPCO (n=56)	Non-BPCO (n=32)
VS élevée	Oui	16 (28,6)	5 (15,6)
CRP élevée	Oui	18 (32,1)	0 (0,0) [#]
Hyperleucocytose	Oui	9 (16,1)	2 (6,2) [#]
Anémie	Oui	10 (17,8)	9 (28,1)
Polyglobulie	Oui	2 (3,6)	1 (3,1)
Hypo-albuminémie	Oui	2 (3,6)	8 (25,0) [#]
Taux d'IL-6 élevés	Oui	55 (98,2)	26 (81,2) [#]
Taux de TNF- α élevés	Oui	56 (100,0)	29 (90,6) [#]
BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive. * p < 0,05 (test de Student) : BPCO contre non-BPCO. [#] p < 0,05 (test de Chi-deux) : BPCO contre non-BPCO.			

Les tableaux 6 et 7 exposent les données biologiques et le profil inflammatoire des deux groupes de fumeurs. Les deux groupes avaient des taux similaires de leucocytes et d'hémoglobine et incluaient des pourcentages comparables de fumeurs ayant une VS élevée ou une anémie ou une polyglobulie.

Comparativement au groupe non-BPCO, le groupe BPCO avait des valeurs significativement plus élevées de CRP, de VS, d'albuminémie, d'IL-6 et de TNF- α et incluait un pourcentage significativement plus élevé de fumeurs ayant une CRP élevée, ou une hyperleucocytose ou des taux élevés d'IL-6 ou de TNF- α et incluait un pourcentage significativement plus bas de fumeurs ayant une hypo-albuminémie.

III Corrélation entre les différents marqueurs biologiques, anthropométriques et spirométriques :

Tableau 8 : Coefficient de corrélation r entre les marqueurs biologiques et l'âge, l'IMC, le VEMS post-bronchodilatateur (post-BD) et le tabagisme des fumeurs atteints de BPCO (n =56) et indemnes de BPCO(n=32).

		VS	CRP	Leucocytes	Hémoglobine	Albuminémie	IL-6	TNF- α
Age (ans)	BPCO	-0,14	0,11	0,03	-0,08	0,09	-0,10	0,16
	Non-BPCO	0,06	-0,24	-0,21	-0,07	0,02	0,01	-0,41 ^{*c}
IMC (kg/m ²)	BPCO	-0,13	-0,09	0,05	-0,01	0,13	0,04	-0,19
	Non-BPCO	0,06	0,11	0,18	-0,21	-0,18	0,18	-0,02
Tabagisme (paquets-années)	BPCO	-0,11	-0,04	0,29 ^{*d}	-0,06	0,03	-0,03	-0,01
	Non-BPCO	0,35 ^{*c}	0,36 ^{*c}	0,03	-0,06	0,10	-0,31	-0,28
VEMS post BD (%)	BPCO	-0,05	-0,07	-0,01	-0,06	-0,06	-0,33 ^{*c}	-0,61 ^{*b}
	Non-BPCO	0,22	-0,03	-0,11	-0,07	0,10	0,01	-0,25
	Non-BPCO	-0,24	0,14	0,08	-0,01	0,08	0,26	

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive. CRP : réactive C protéine. IL-6 : interleukine-6. IMC: indice de masse corporelle. NA : non-appliqué. TNF- α : facteur de nécrose tumorale α . VEMS: volume expiré maximal à la 1^{ère} seconde. VS : vitesse de sédimentation.

* P < 0,05.

^bCorrélation modérée : $0,50 < r \leq 0,70$

^cFaible corrélation: $0,30 < r \leq 0,50$

^dPas de corrélation: $r \leq 0,30$

Tableau 9 : Coefficient de corrélation r entre les différents marqueurs biologiques des fumeurs atteints de BPCO (n=56) et indemnes de BPCO (n=32).

		VS	CRP	Leucocytes	Hémoglobiniémie	Albuminémie	IL-6	TNF- α
VS	BPCO	NA	0,16	0,10	0,04	-0,21	0,14	-0,01
	Non-BPCO		0,01	0,60* ^b	0,20	0,12	-0,48* ^c	-0,24
CRP ([mg/l])	BPCO	0,16	NA	-0,01	-0,23	-0,07	0,09	0,27* ^d
	Non-BPCO	0,01		0,05	0,02	0,01	0,12	0,14
Leucocytes (10 ³ /mm ³)	BPCO	0,10	-0,01	NA	0,01	-0,18	-0,07	0,03
	Non-BPCO	0,60* ^b	0,05		0,30	0,09	-0,32	0,08
Hémoglobiniémie (g/dl)	BPCO	0,04	-0,23	0,01	NA	0,01	-0,04	0,16
	Non-BPCO	0,20	0,02	0,30		-0,04	-0,39* ^c	-0,01
Albuminémie(g/l)	BPCO	-0,21	-0,07	-0,18	0,01	NA	-0,01	0,04
	Non-BPCO	0,12	0,01	0,09			-0,04	0,21
IL-6 (ng/l)	BPCO	0,14	0,09	-0,07	-0,04	-0,01	NA	0,36*
	Non-BPCO	-0,48* ^c	0,12	-0,32	-0,39* ^c	0,21		0,26
TNF- α (ng/l)	BPCO	-0,01	0,27* ^d	0,03	0,16	0,04	0,36* ^c	NA
	Non-BPCO	-0,24	0,14	0,08	-0,01	0,08	0,26	

Le tableau 8 et 9 exposent, pour chaque groupe de fumeurs, les corrélations entre, d'une part, les marqueurs biologiques entre eux et, d'autre part, entre les marqueurs biologiques et l'âge, l'IMC, le VEMS post-BD et le tabagisme. Dans le groupe BPCO, il existe des corrélations «faibles» entre le VEMS post-BD et l'IL-6 et entre le TNF- α et l'IL-6 et une corrélation «modérée» entre le VEMS post-BD et le TNF- α .

Dans le groupe non-BPCO, il existe des corrélations «faibles» entre la quantité de tabac consommée et la VS et la CRP, entre l'IL-6 et la VS et l'hémoglobémie et entre l'âge et le TNF- α , et une corrélation «modérée» entre la VS et les leucocytes.

IV Distribution statistique des variables étudiées

La plupart des paramètres étudiés répondent à la loi gaussienne, ce qui nous a permis de les exprimer en moyenne et écart-type.

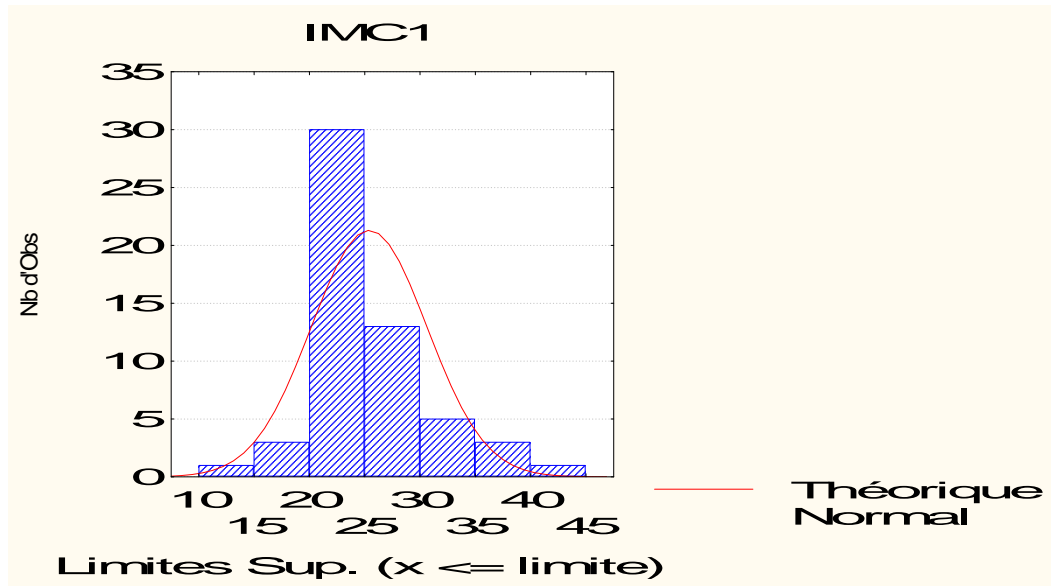


Figure 14 : Distribution statistique gaussienne pour l'IMC des patients BPCO.

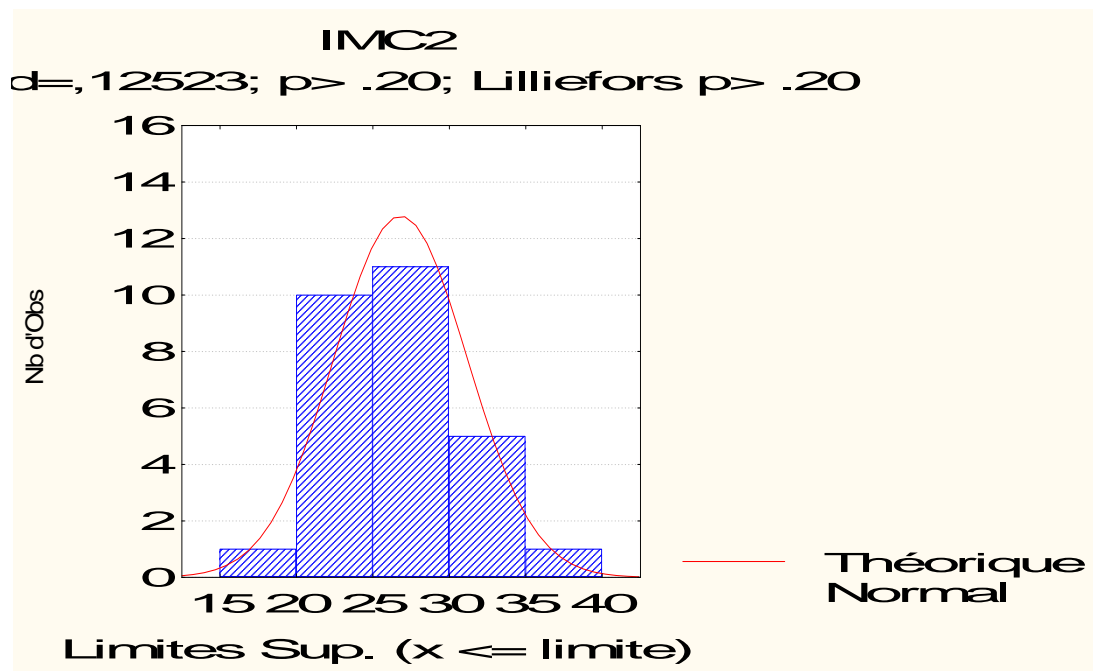


Figure 15 : Distribution statistique gaussienne pour l'IMC des témoins.

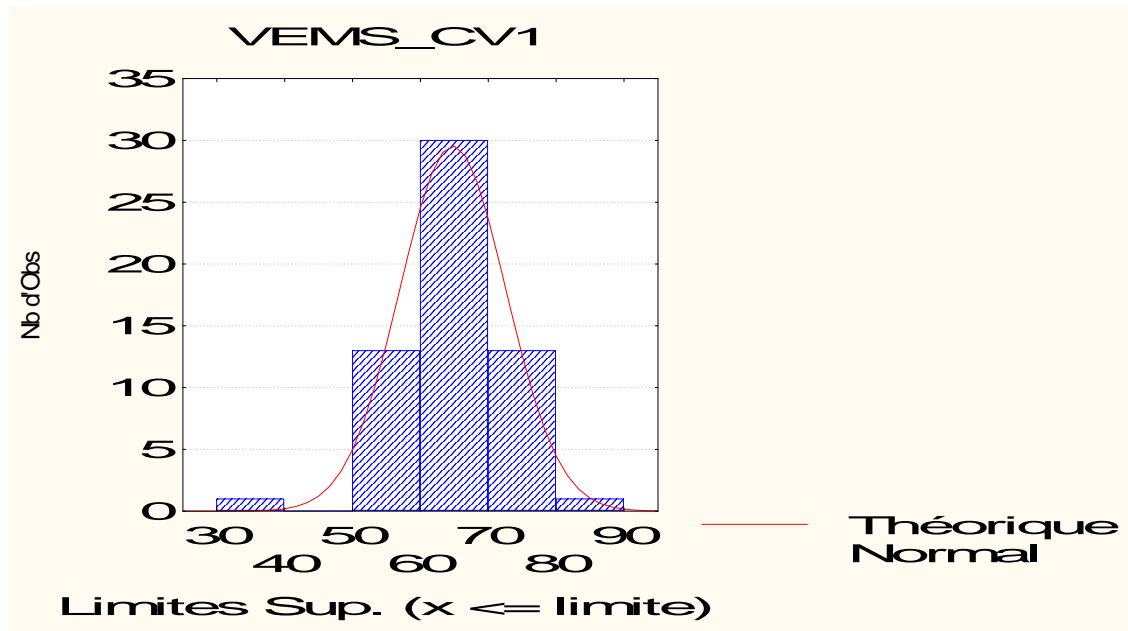


Figure 16 : Distribution statistique gaussienne du rapport Tiffeneau des patients BPCO.

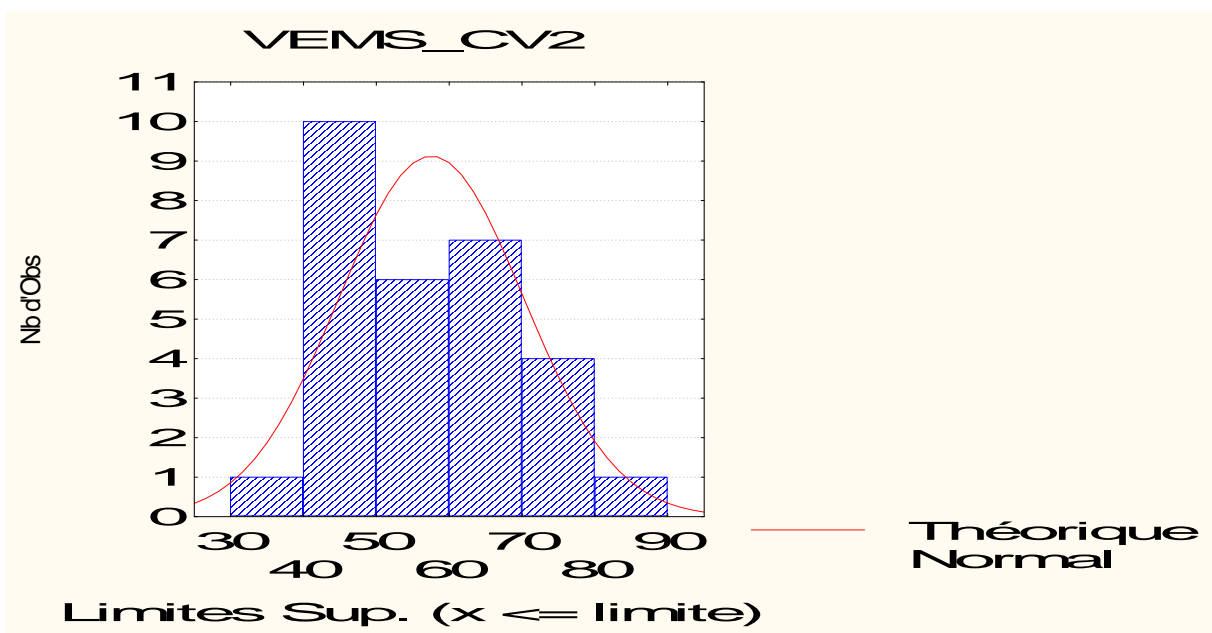


Figure 17 : Distribution statistique gaussienne du rapport Tiffeneau des témoins.

V Comparaison des moyennes par le test de Student

Le test paramétrique de Student a été utilisé pour comparer les variables quantitatives des deux groupes.

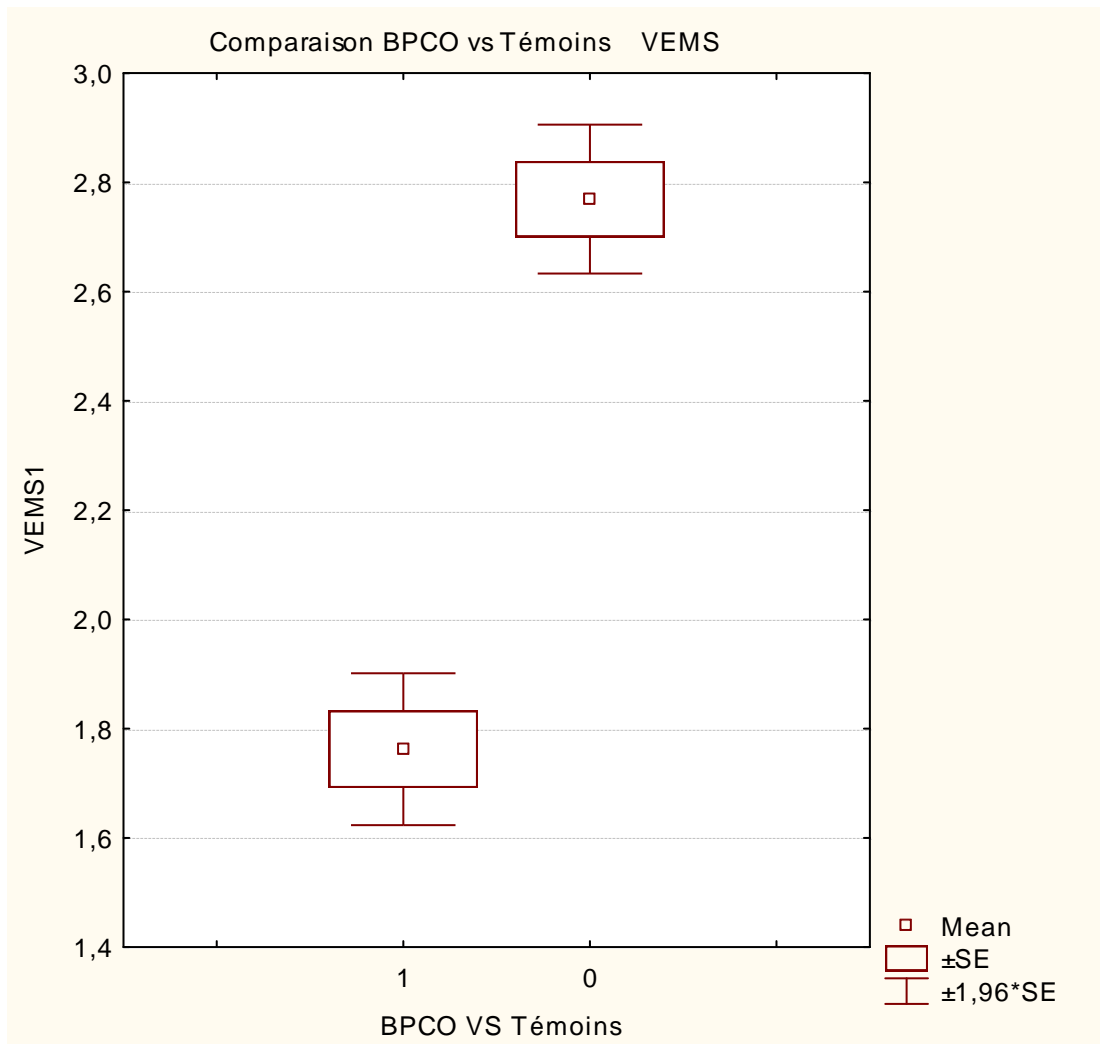


Figure 18 : Comparaison graphique des moyennes entre VEMS BPCO vs VEMS témoins.

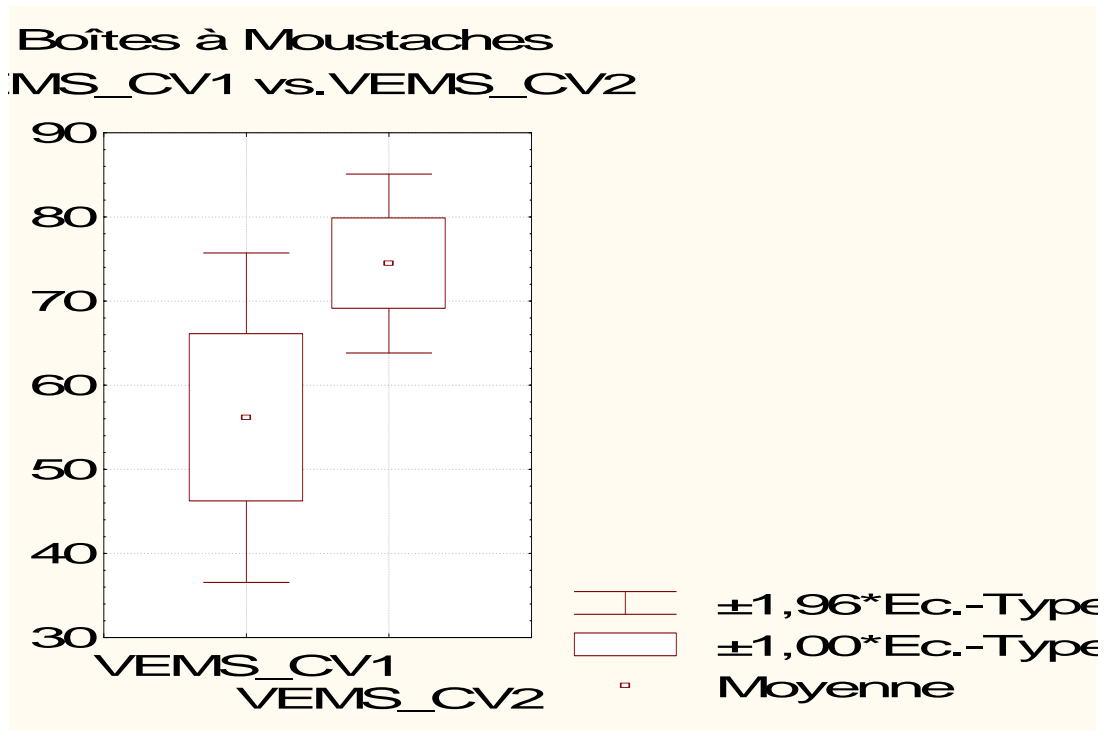


Figure 19 : Comparaison graphique des moyennes du VEMS/CV BPCO vs VEMS/CV témoins.

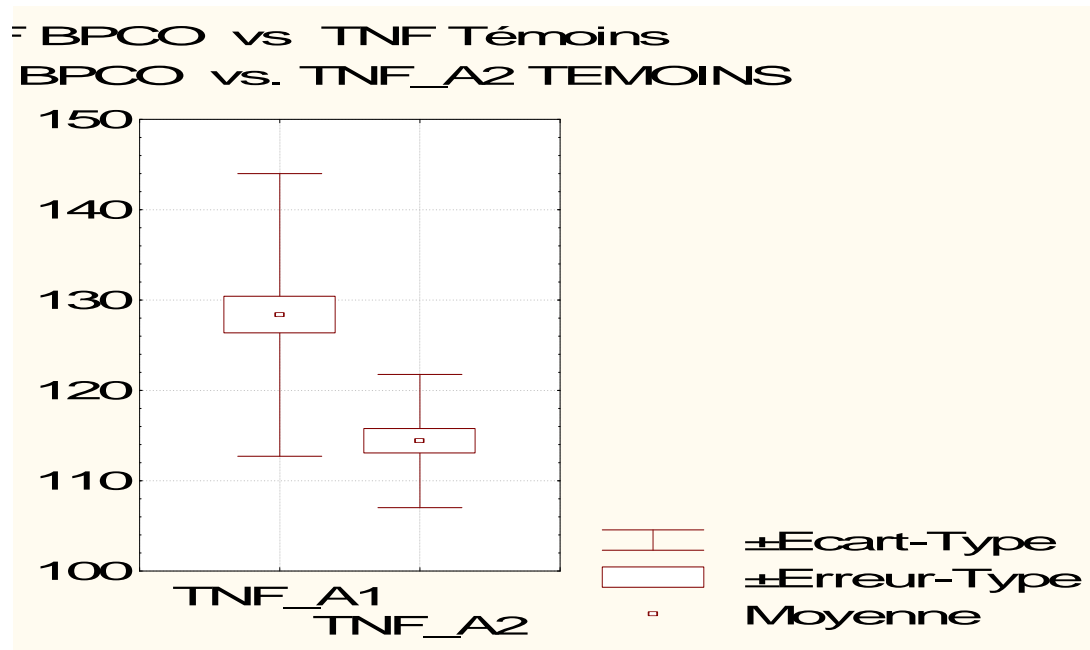


Figure 20 : Comparaison graphique des moyennes du TNF- α BPCO vs TNF- α témoins.

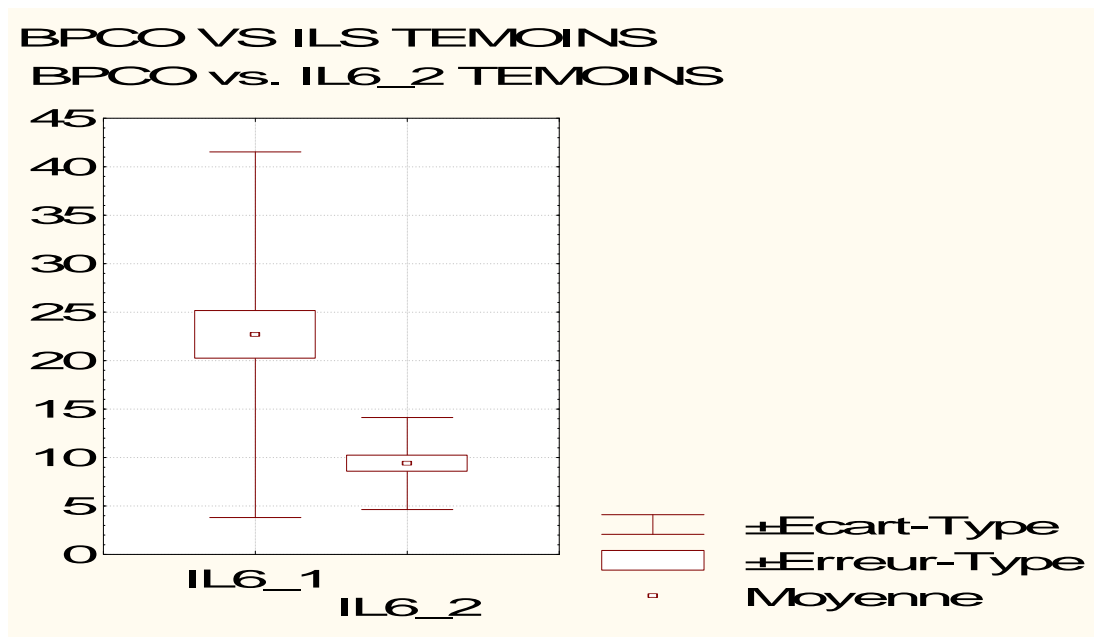


Figure 21: Comparaison graphique des moyennes de l'IL6 BPCO vs témoins.

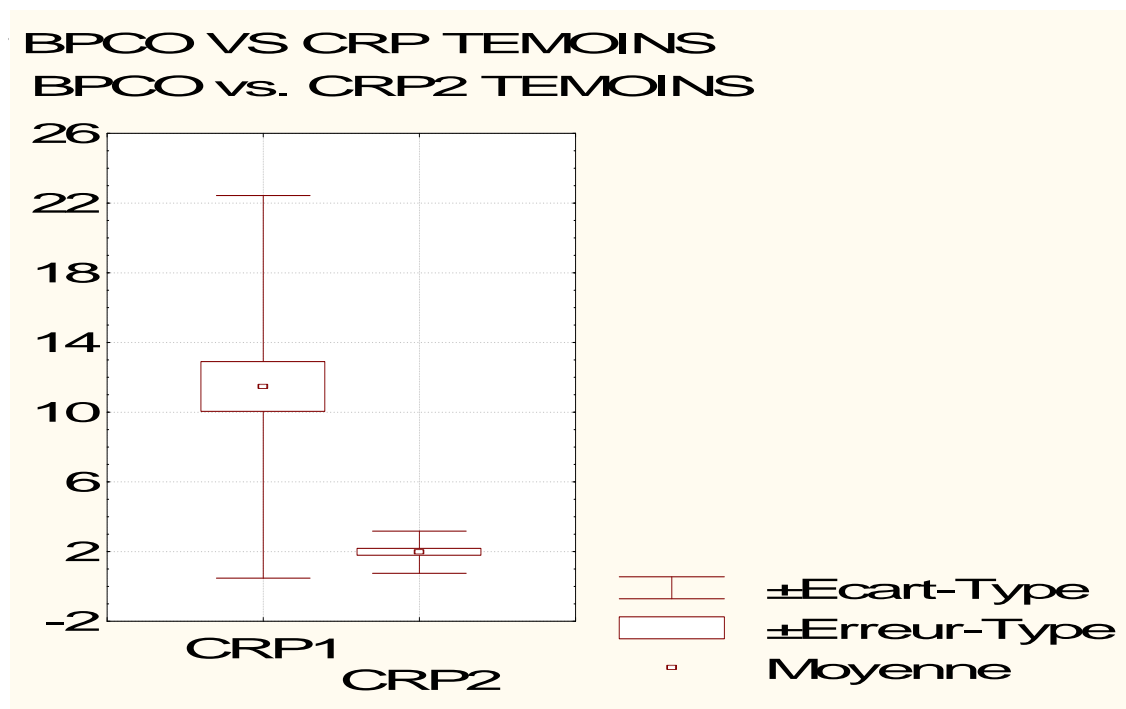


Figure 22 : Comparaison graphique des moyennes de la CRP BPCO vs CRP témoins.

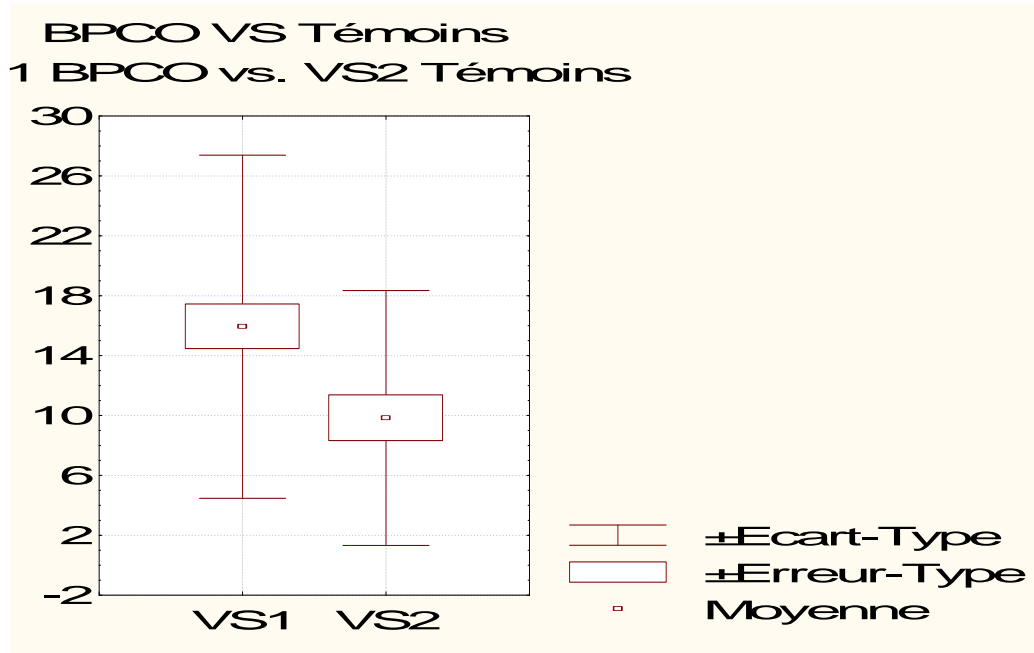


Figure 23 : Comparaison graphique des moyennes de la vitesse de sédimentation BPCO vs vitesse de sédimentation témoins.

VI Corrélation des marqueurs inflammatoires par rapport au déclin du VEMS

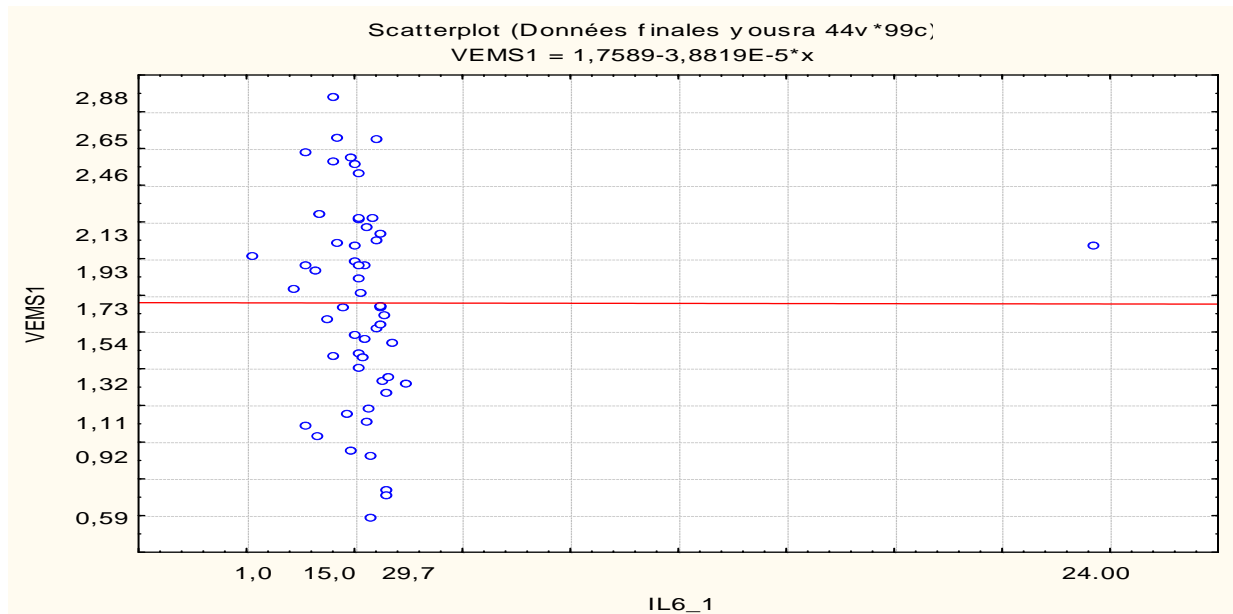


Figure 24 : Corrélation VEMS BPCO et IL-6 BPCO.

Dans le groupe BPCO, il existe une faible corrélation ($r=0.33$) entre le VEMS (post-BD) et l'interleukine-6.

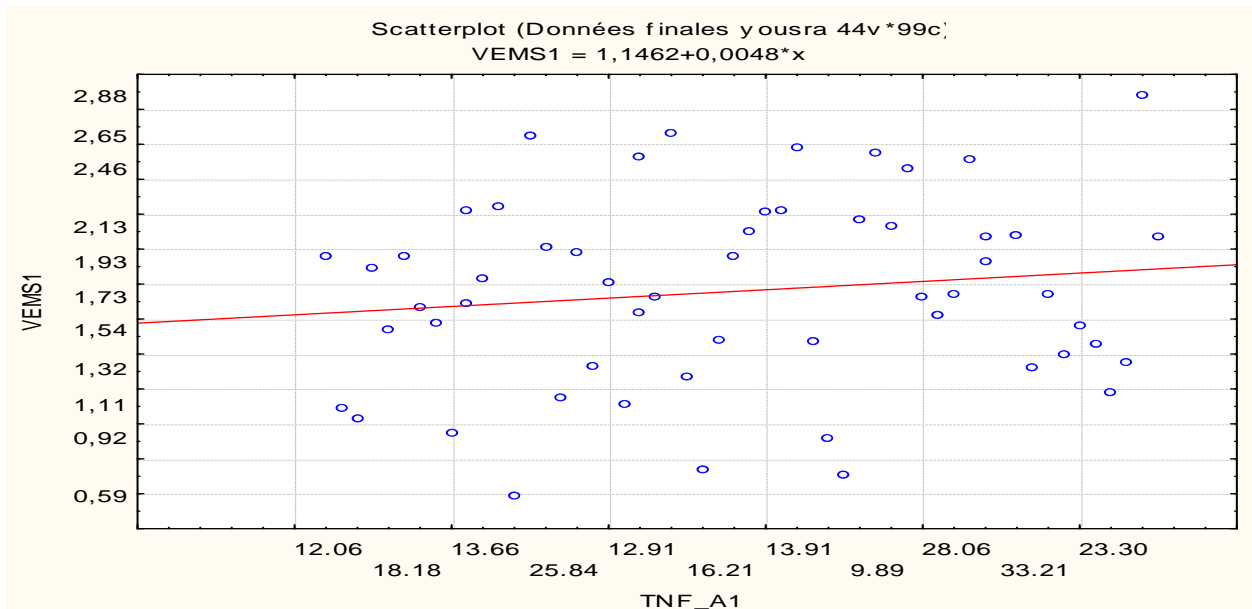


Figure 25: Corrélation VEMS BPCO et TNF- α BPCO.

Dans le groupe BPCO, il existe une corrélation modérée ($r=0.61$) entre le VEMS(post-BD) et le TNF- α .

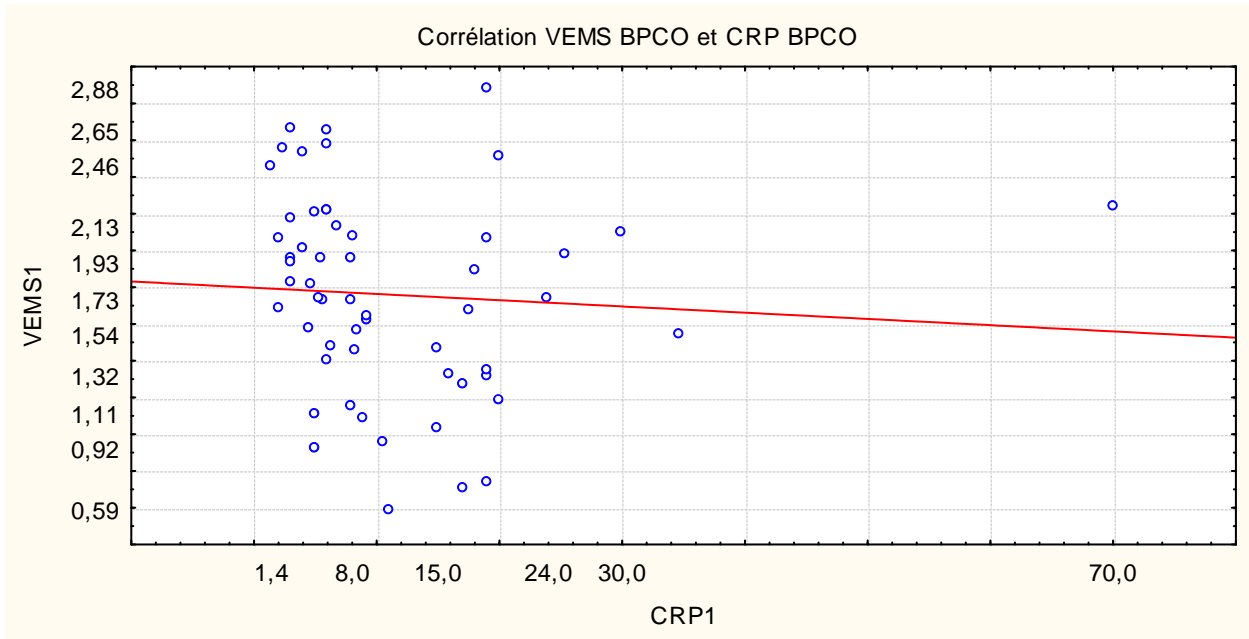


Figure 26 : Corrélation VEMS BPCO et CRP BPCO.

Dans le groupe BPCO, il n'existe pas de corrélation entre le VEMS (post-BD) et la protéine C-réactive ($r < 0.30$).

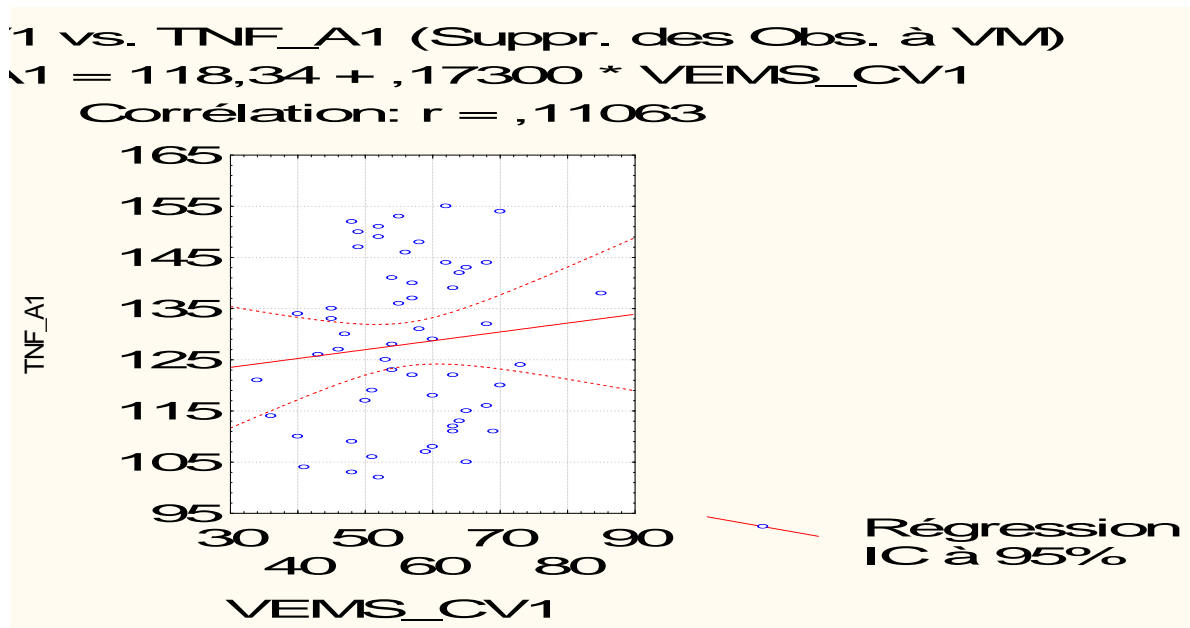


Figure 27 : Corrélation Tiffeneau VEMS/CV BPCO et TNF- α BPCO.

Dans le groupe BPCO, il n'existe pas de corrélation entre le rapport Tiffeneau et le TNF- α ($r = 0.11$).

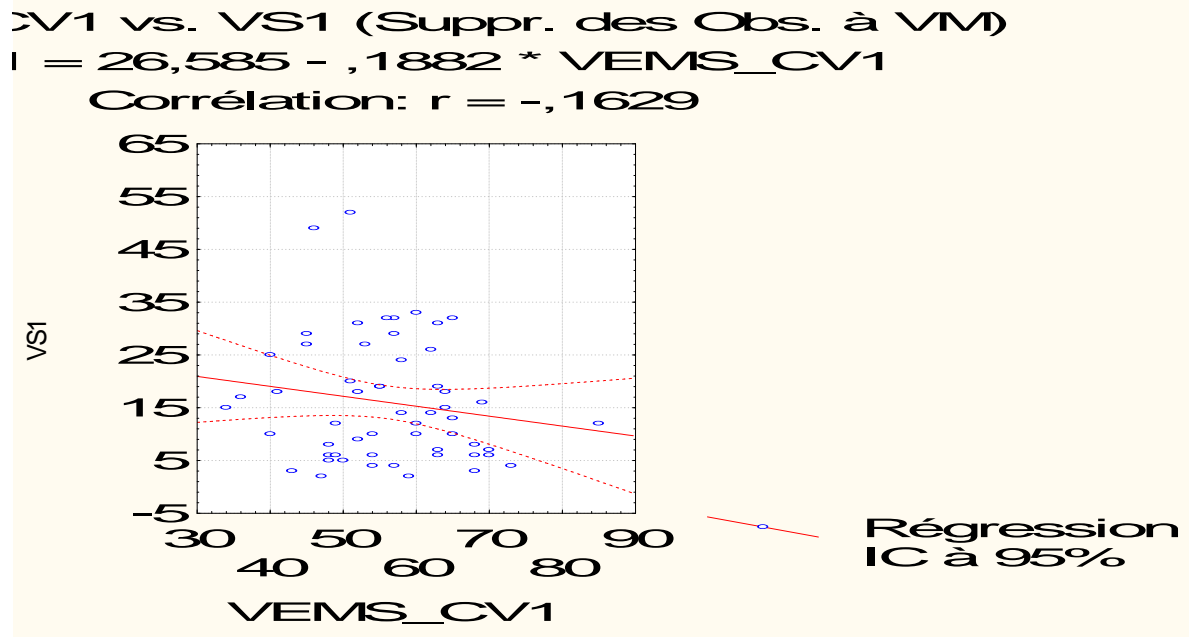


Figure 28 : Corrélation Tiffeneau VEMS/CV BPCO et VS1 BPCO.

Dans le groupe BPCO, il n'existe pas de corrélation entre le rapport Tiffeneau et la vitesse de sédimentation ($r=016$).

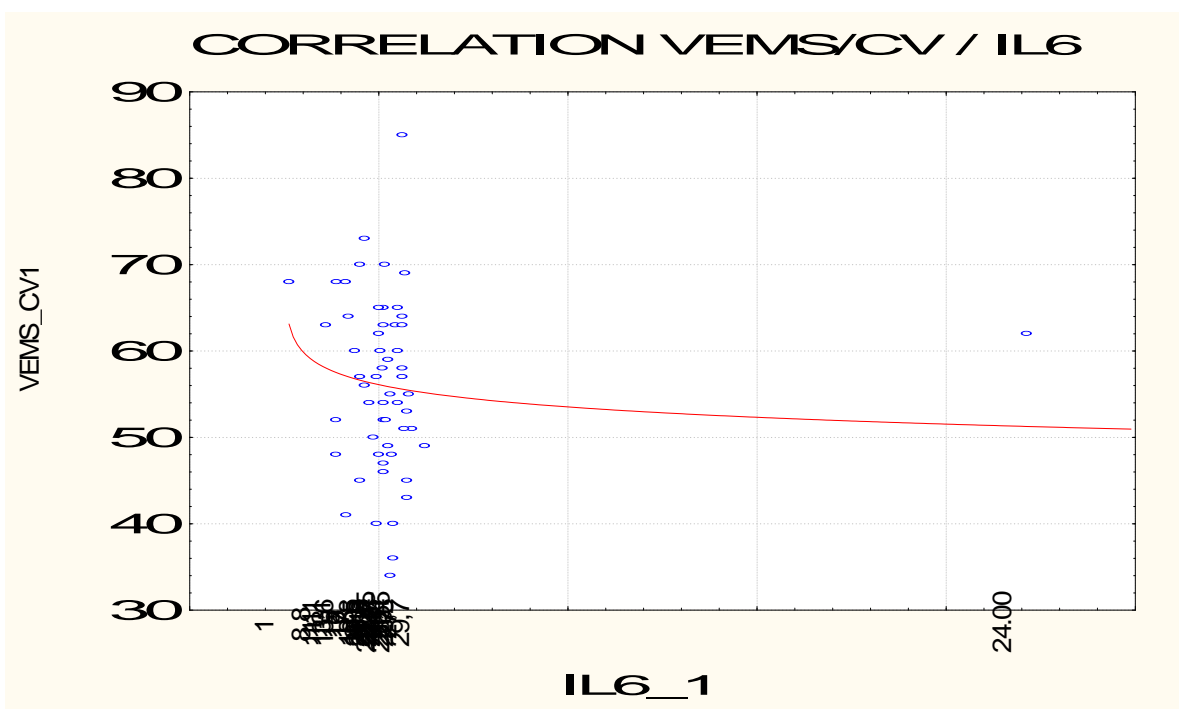


Figure 29 : Corrélation Tiffeneau VEMS/CV BPCO et IL-6 BPCO.

Dans le groupe BPCO, il n'existe pas de corrélation entre le rapport Tiffeneau et l'IL-6.

VII Comparaison graphique des marqueurs inflammatoires par rapport à la sévérité de la BPCO

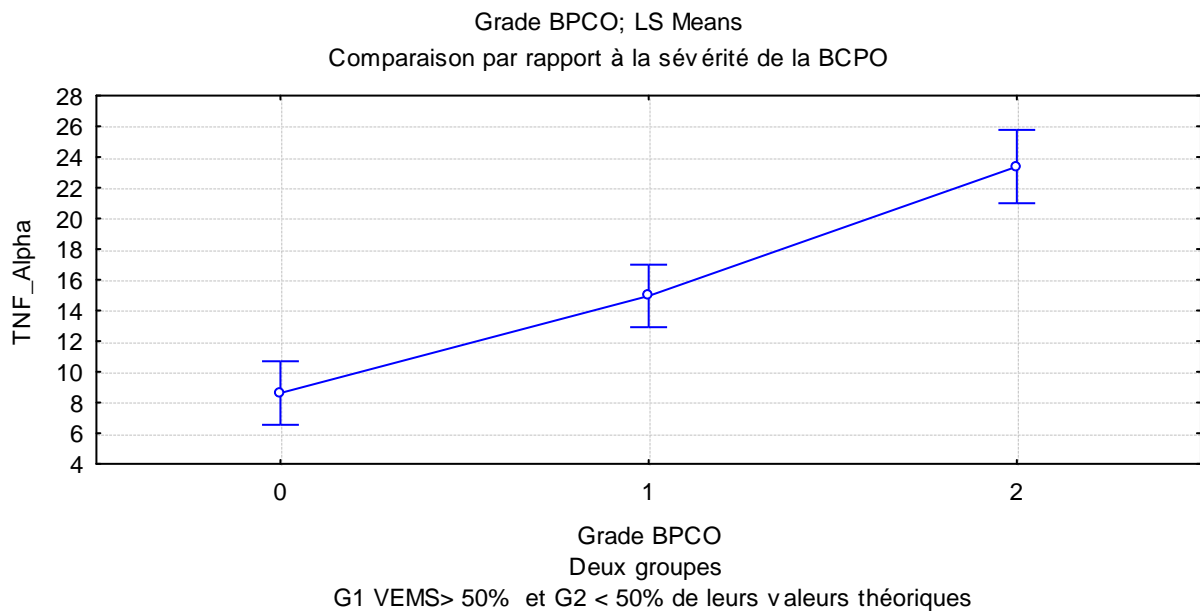


Figure 30 : Comparaison graphique des moyennes du TNF- α par rapport à la gravité de la BPCO.

Chez le groupe BPCO, les valeurs du TNF- α augmentent significativement avec la gravité de la maladie.

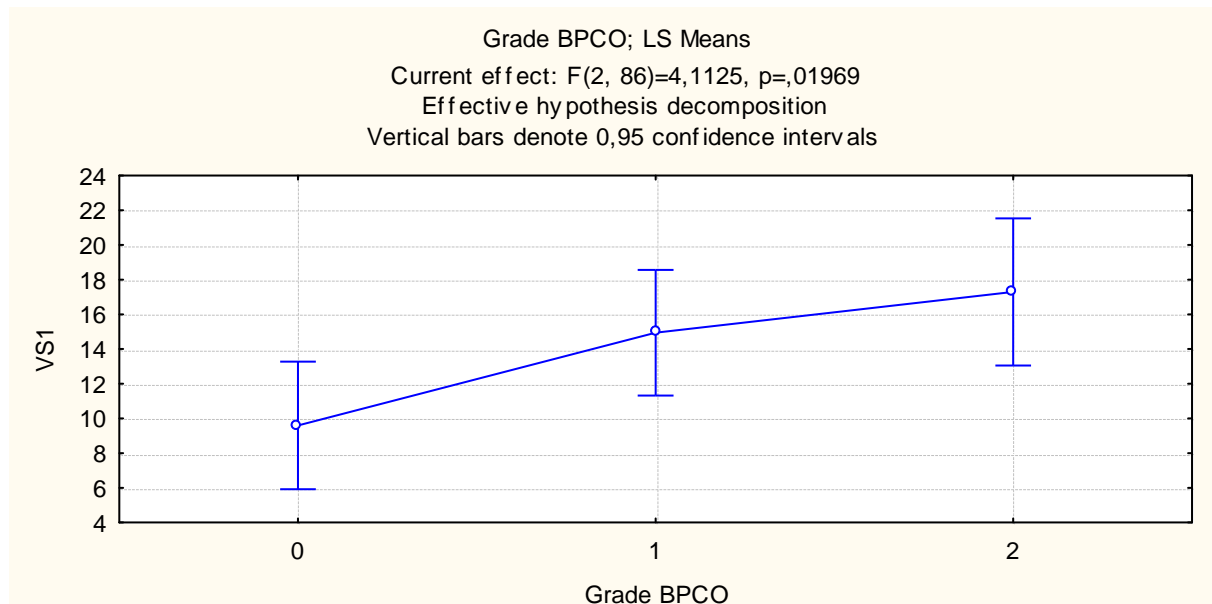


Figure 31 : Comparaison graphique des moyennes de la VS par rapport à la sévérité de la BPCO.

Chez le groupe BPCO, les valeurs de la VS augmentent significativement avec la gravité de la maladie.

CHAPITRE 4 : **Discussion**

Chapitre 4 : Discussion

Les fumeurs BPCO, comparativement à ceux non-BPCO, ont un processus inflammatoire sanguin significativement plus marqué. En effet, comparativement au groupe des fumeurs non-BPCO, le groupe des fumeurs BPCO avait des valeurs significativement plus élevées de CRP, de VS, d'albuminémie, d'IL-6 et de TNF- α et incluait un pourcentage significativement plus élevé de fumeurs ayant une CRP élevée ou une hyperleucocytose ou des taux d'IL-6 et de TNF- α élevés.

Dans le groupe BPCO, plus le VEMS post-BD est bas, plus les taux d'IL-6 et de TNF- α sont augmentés.

Dans le groupe non-BPCO, plus la quantité de tabac consommée est grande plus la VS et la CRP sont élevées et plus l'âge est avancé, plus le taux de TNF- α est diminué.

Dans le groupe BPCO, le TNF- α est positivement corrélé à l'IL-6.

Dans le groupe non-BPCO, l'IL-6 est négativement corrélée à la VS et à l'hémoglobémie et la VS est positivement corrélée aux leucocytes.

I Discussion de la méthode

I.1 Choix de la population

Il est important de discuter le choix de la population d'étude et l'échantillonnage, car ceci conditionne la validité de l'étude.

La population de notre étude comprend des BPCO stables, sans histoire d'exacerbations, car cette dernière pourrait bien avoir des répercussions sur leur état inflammatoire.

Par ailleurs, les patients de notre population doivent être indemnes de tout trouble inflammatoire comme une polyarthrite rhumatoïde, un cancer actif dans les cinq dernières années ainsi que le diabète.

En effet, cela n'as pas été respecté par certaines études, Eagan et al. ont inclus une grande cohorte de patients atteints de BPCO et sujets-contrôles à partir de la première phase de l'étude de cohorte Bergen, dans le but d'évaluer les niveaux systémiques de six médiateurs inflammatoires sans exclure les patients présentant des exacerbations [214].

Dans la même étude, les troubles inflammatoires étaient cause d'exclusion pour les patients atteints de BPCO et les sujets sans BPCO : polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique érythémateux ou d'autres maladies du tissu conjonctif et un cancer actif dans les cinq dernières années.

Cependant, les troubles concomitants chroniques courants connus pour des composants inflammatoires, tels que les maladies coronariennes, l'hypertension artérielle et le diabète, n'ont pas été exclus [214].

Il a été souligné que les marqueurs d'inflammation systémique au cours du diabète sont les mêmes que ceux retrouvés au cours de la BPCO à l'état stable [215]. Comme cela est désormais établi au cours de la BPCO, plusieurs travaux fondamentaux attribuent désormais au TNF- α une place essentielle dans la physiopathologie du diabète et soulignent la relation directe entre les taux de CRP sérique et l'insulino-résistance [216].

Si l'inflammation participe à la genèse du diabète et de la BPCO, ces maladies aggravent aussi l'inflammation basale au cours d'événements aigus que sont les infections, fréquentes chez le diabétique et au cours des exacerbations qui caractérisent l'histoire naturelle de la BPCO.

Nous avons effectué une étude transversale avec l'objectif spécifique d'examiner les associations entre la BPCO stable et les niveaux sériques de la protéine C-réactive (CRP), la VS, les leucocytes, l'albumine et diverses cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNF- α).

Nous avons choisi ces marqueurs d'inflammation systémique parce qu'ils ont été bien étudiés et ont été intimement lié au développement des différentes comorbidités qui, curieusement, sont aussi les principales causes de mortalité chez les patients atteints de BPCO. [138, 215, 135, 185].

Le but de cette étude a été d'évaluer les niveaux systémiques de six médiateurs d'inflammation (vitesse de sédimentation, protéine C-réactive, albumine, TNF- α , IL-6 et leucocytes circulants) dans une population de patients atteints de BPCO stable et des sujets-contrôles.

Puiseurs études se sont concentrées sur un seul marqueur d'inflammation systémique, comme le TNF- α [106, 217] Eid et al. se sont contentés de la CRP seulement [218].

D'autres études se sont limitées à un maximum de deux marqueurs comme l'étude de Dentener et al. par le dosage de la protéine C-réactive et les leucocytes circulants [24] et l'étude de Mannino et al. qui ont associé la présence d'une inflammation systémique à trois marqueurs inflammatoires : TNF- α , CRP et leucocytes circulants [137].

D'autres marqueurs peuvent également présenter un intérêt en raison de leur capacité à refléter les mécanismes de l'inflammation impliqués dans la pathogénèse de la BPCO et les comorbidités associées. Assembler plus de quatre médiateurs n'a été étudié que dans les méta-analyses [4] (groupe de Vancouver).

I.2 Caractéristiques des fumeurs

Les manifestations systémiques de la BPCO sont largement répandues et affectent presque tous les systèmes [25] avec la présence de comorbidités telles que les pathologies cardiovasculaires, le cancer du poumon, la perte de poids, l'ostéoporose et le diabète [25]. Les fréquences de la maigreur, du surpoids, du diabète et des cardiopathies, observées chez les fumeurs BPCO ou non-BPCO (Tableau 5) sont similaires à celles rapportées dans la littérature.

D'abord, dans une étude Nord-africaine [219], 5% à 31% des fumeurs de cigarettes de plus de 40 PA avaient une maigreur et un surpoids [219]. Ensuite, 10 à 21% des patients

atteints de BPCO sont diabétiques [220] et presque 20% de la population générale Nord-africaine âgée de plus de 50 ans ont un diabète [221]. Enfin, presque 22% des patients atteints de BPCO ont une cardiopathie [220] de type infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, trouble du rythme cardiaque.

Donc, l'échantillon de la présente étude «reflète» la «réalité» des patients atteints de BPCO [222]. De plus, les deux groupes de fumeurs avaient un statut pondéral similaire (Tableau 5).

Comme dans d'autres études [223, 224], seuls les hommes ont été inclus. Il semble que le sexe influence la réponse inflammatoire systémique au tabagisme [225].

Tous les fumeurs inclus dans l'étude sont des fumeurs actifs. Ce critère pourrait expliquer certaines divergences dans les résultats des études, puisque l'inflammation systémique dans la BPCO est dépendante du statut du tabagisme (tabagique actif contre ex-tabagique) [23]. La moyenne du tabagisme exprimée en PA (Tableau 4) a été intermédiaire avec celles rapportées dans certaines études 23 [23], 31 [226], 45 [227], 53 [135] et 57 [228].

Les moyennes du VEMS post-BD de la présente étude (Tableau 4) sont très proches de celles d'autres études [48±17% et 76±14%, respectivement pour les fumeurs atteints de BPCO et non-BPCO [227] 47±16% pour les BPCO [23], 48±19% et 71±5%, respectivement, pour les fumeurs BPCO et le groupe control [226].

De même, la classification des fumeurs atteints de BPCO selon la gravité du DVO en «légère ou modérée» et en «sévère ou très sévère» a été similaire à celle d'une étude chinoise : respectivement, 46% et 54% [227] mais différente de celle d'une étude égyptienne : respectivement, 29% et 71% [228].

I.3 Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été déterminée par rapport à la prévalence de la BPCO en Algérie : étude Skander [43], en utilisant la formule suivante :

$$n=Z^2 .P.Q/\sigma^2$$

Q = 1-p Z= 1,96 pour un intervalle de confiance à 95%.

δ^2 = Précision à 5%.

La taille de l'échantillon (n=88, 56 BPCO) de la présente étude comparative est intermédiaire avec celles d'autres études ayant des objectifs similaires [23, 135, 174, 223, 224, 226-228]. Comparativement aux autres études, la taille de notre échantillon se trouve au milieu. (Tableau 10).

Tableau 10: échantillonnage des études antérieures.

source	N [BPCO]	N [témoins]
Godoy [217]	20	13
Takabatake [106]	27	15
Di Francia [104]	30	21
Yasuda [229]	39	22
Dentener [24]	25	23
Eid [218]	68	45
Mannino [137]	2366	8446

I.4 Limites de la présente étude

La présente étude souffre de certaines limites méthodologiques. Tout d'abord, il aurait été souhaitable d'avoir deux groupes de fumeurs appariés pour l'âge [28]. En effet, il a été suggéré que l'augmentation de l'inflammation systémique observée dans la BPCO est due en partie au processus de vieillissement normal [11].

En effet, la sénescence est associée à une élévation modérée des taux d'IL-6 et de TNF- α [11]. Cependant, les différences de la VS, de la CRP, de l'IL-6, du TNF- α , et à un moindre degré de l'albuminémie, entre les deux groupes sont importantes et ne peuvent pas être expliquées par la seule différence d'âge.

De plus, les moyennes d'âge rapportées dans la présente étude (65 et 56 ans, respectivement pour les groupes BPCO et non-BPCO) sont proches de celles rapportées dans d'autres études respectivement, 59 et 48 ans [227] et 67 et 51 ans [28]. Il aurait, aussi, été souhaitable d'avoir deux groupes de fumeurs appariés pour la quantité de tabac consommé.

Cependant, les moyennes de tabagisme rapportées dans la présente étude (52 et 30 PA, respectivement pour les groupes BPCO et non-BPCO) sont proches de celles rapportées dans des études similaires, respectivement de 45 et 21 PA [227].

De même, il aurait été souhaitable d'inclure un troisième groupe-contrôle composé par exemple de non-fumeurs ou de fumeurs passifs ou d'ex-fumeurs [23, 227].

En effet, il semble que la consommation de tabac initie l'inflammation mais n'explique pas sa persistance chez les BPCO [5]. De plus, il aurait été préférable d'évaluer d'autres marqueurs de l'inflammation bronchique : expectoration, NO exhalée [230] et le stress oxydant [231].

En effet, les médiateurs de l'inflammation systémique associée à la BPCO comprennent, en plus des cellules inflammatoires circulantes, des médiateurs inflammatoires tels que le stress oxydatif et les facteurs de croissance [5].

Enfin, la non-évaluation des données gazométriques et des volumes pulmonaires pourrait être considérée comme une limite méthodologique.

En effet, l'hypoxie et la distension pulmonaire sont impliquées dans la genèse de l'inflammation systémique [5] puisque les BPCO hypoxémiques ont des taux augmentés d'IL-6 [9] et ceux distendus ont des taux élevés de TNF- α , d'IL-6 et d'IL-8 [5, 10].

II Discussion des résultats

Les principaux résultats de cette étude sont :

- La différence significative entre les marqueurs de l'inflammation entre les BPCO et les cas témoins.
- Les corrélations entre VEMS et CRP, IMC et marqueurs de l'inflammation.

Du fait qu'il existe une différence significative entre les variables de l'inflammation, il est judicieux de les discuter paramètre par paramètre.

II.1 Médiateurs de l'inflammation (cytokines : IL-6 et TNF- α)

Le TNF- α :

Le TNF- α est un médiateur pro-inflammatoire très puissant et il a la capacité d'induire une inflammation. L'activation des récepteurs de TNF- α dans de nombreuses circonstances, induit la production et la libération d'un certain nombre de médiateurs inflammatoires, et plusieurs de ces médiateurs, à leur tour, induisent des effets inflammatoires supplémentaires.

Plusieurs types différents de cellules ont la capacité de sécréter le TNF- α , y compris les macrophages, les mastocytes, les lymphocytes T, les cellules épithéliales des voies aériennes et les cellules musculaires lisses.

L'IL-6 :

L'IL-6 est également une cytokine pro-inflammatoire puissante, produite par un ensemble diversifié de populations de cellules et exerce des effets inflammatoires en activant les leucocytes et les cellules structurelles, y compris les cellules épithéliales pulmonaires.

Les patients atteints de BPCO ont des niveaux élevés de cytokines circulantes [5]. Les composants de cette inflammation systémique peuvent expliquer les manifestations systémiques de la BPCO et peuvent aggraver les comorbidités [5]. Le groupe BPCO, comparé à celui non-BPCO, avait des taux d'IL-6 et de TNF- α significativement plus élevés et incluait des pourcentages significativement plus élevés de fumeurs ayant des taux élevés d'IL-6 ou de TNF- α (Tableau 6).

Le résultat concernant l'IL-6 est similaire à celui rapporté dans d'autres études [226-228] mais les taux rapportés sont très variables d'une étude à une autre.

En effet, les moyennes de l'IL-6 étaient très élevées dans une étude Iranienne [227] (83 et 55 ng/l, respectivement chez les BPCO et non-BPCO), intermédiaire dans une étude Chinoise [226] (39 et 23 ng/l, respectivement chez les BPCO et le groupe contrôle) et très bas dans une étude Egyptienne [228] (4, 8, 11 ng/l, respectivement chez les BPCO ayant un DVO léger, modéré, grave, et 2 et 1 ng/l, respectivement, chez les fumeurs non-BPCO et le groupe-contrôle). L'IL-6 est augmentée dans la circulation systémique des patients atteints de BPCO, en particulier lors des exacerbations aiguës [5].

Ainsi, le taux sérique de l'IL-6 est un bio marqueur sensible pour prédire l'inflammation. Les effets en aval des niveaux élevés d'IL-6 ne sont pas encore clairement définis en raison de ses effets pléiotropiques [5]. Il est clair que les taux d'IL-6 sont suivis par les marqueurs systémiques de l'inflammation. Par exemple, l'augmentation de l'IL-6 circulante induisait la production, en phase aiguë, de la CRP à partir du foie [101] et elle est associée à un grand nombre de comorbidités systémiques de la BPCO (hypertension pulmonaire, résistance à l'insuline, et ostéoporose) [5].

De même, le taux sérique d'IL-6 peut prédire avec une sensibilité élevée, le développement d'une BPCO chez les fumeurs [227].

Comme dans une étude égyptienne [228] et contrairement à d'autres études [7, 23, 226] il existait une différence entre les taux de TNF- α des deux groupes de fumeurs (Tableau 6).

Dans certaines études, les moyennes du TNF- α étaient augmentées, mais similaires entre les différents groupes [23, 226], avec par exemples des taux de 113 et de 73 ng/l, respectivement, chez les BPCO et le groupe contrôle [226] et des taux de 114, 115 et 110 ng/l, respectivement, chez les BPCO fumeurs actifs, ex-fumeurs et non-fumeurs [23].

Dans une autre étude [228], les moyennes du TNF- α étaient basses, mais significativement différentes entre les différents groupes, avec des taux de 4, 7, 8 ng/l, respectivement chez les fumeurs atteints de BPCO avec DVO léger, modéré, grave, et des taux de 4 et 3 ng/l, respectivement, chez les fumeurs non-BPCO et le groupe contrôle.

Des taux élevés de TNF- α sont associés aux effets systémiques de la BPCO, comme, par exemple, la perte de poids [203].

II.2 Cellules inflammatoires circulantes : leucocytes

Une partie intégrante de la réponse inflammatoire systémique est l'activation de la moelle osseuse, ce qui entraîne la libération des leucocytes dans la circulation générale [8]. Il est clair que les leucocytes jouent un rôle essentiel dans la réponse inflammatoire générée dans la BPCO.

En effet, le groupe BPCO, comparé au groupe non-BPCO incluait un pourcentage significativement plus élevé de fumeurs ayant une hyperleucocytose (Tableau 7).

Cependant, la présence de différence entre les taux des leucocytes de ces deux groupes, suggère que la fumée du tabac elle-même n'est pas responsable de cette inflammation. Au contraire, ces anomalies sont caractéristiques de la BPCO elle-même [5].

L'augmentation des leucocytes au niveau du sang peut prédire la mortalité et la morbidité chez les patients atteints de BPCO [232].

En effet, dans une étude longitudinale de trois ans, il existait une association entre la mortalité des patients atteints de BPCO et la leucocytose, le taux sérique de l'IL-6, la CRP et d'autres marqueurs (fibrinogène, IL-8, et surfactant protéine D).

Cependant, seule l'IL-6 ajoute un pouvoir prédictif au modèle clinique de base [232].

II.3 La protéine C réactive : CRP

Le biomarqueur qui permet la corrélation la plus significative avec la sévérité de la BPCO est la protéine C-réactive.

La CRP est une pentaxine circulante, produite principalement par les hépatocytes en tant que partie de la réponse en phase aiguë et a été rapportée pour induire l'expression des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, qui favorisent l'inflammation [233].

Le groupe des fumeurs atteints de BPCO, comparé à celui non-BPCO, a des taux de CRP significativement plus élevés (Tableau 6).

Ce résultat est similaire à celui d'autres études qui ont montré des niveaux plus élevés de CRP sérique chez les patients atteints de BPCO par rapport aux témoins fumeurs non-BPCO ou non-fumeurs [21-23, 28, 135, 227, 228].

A titre d'exemples, les moyennes de la CRP des fumeurs atteints de BPCO ou indemnes de BPCO de la présente étude (Tableau 6) sont proches de celles observées dans certaines études : 15 et 8 mg/l, respectivement chez les fumeurs atteints de BPCO et non-BPCO [227], 14 et 5 mg/l, respectivement, chez les BPCO et les non-fumeurs [23] 7,5 et 3,9 mg/l, respectivement, chez les BPCO et le groupe-contrôle [227], 5, 2 et 2 mg/l, respectivement, chez les fumeurs BPCO, les fumeurs non-BPCO et les non-fumeurs [135] 3, 6 et 7 mg/l, respectivement chez les fumeurs BPCO avec DVO léger, modéré, grave, et 1 et 1 mg/l, respectivement, chez les fumeurs non-BPCO et le groupe-contrôle [228].

Cependant, d'autres études ne trouvent pas de telles différences dans les niveaux de CRP [24]. Le groupe des fumeurs atteints de BPCO, comparé à celui non-BPCO, incluait un pourcentage significativement plus élevé de fumeurs ayant une CRP élevée (Tableau 7).

Ce résultat est similaire à celui rapporté dans une étude iranienne [28] où une CRP > 6 mg/l a été notée chez 25% des BPCO et chez 4% du groupe contrôle.

Ces données controversées indiquent que chaque patient a un propre mécanisme unique et différent du développement de la pathologie [23].

La CRP est un marqueur de l'inflammation qui a été associée à un risque accru de survenu d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, d'angor instable et de mort subite par pathologie coronarienne [234].

Dans plusieurs maladies, la CRP reflète la charge totale de l'inflammation systémique [6, 235]. Elle intervient dans la régulation positive de la production de cytokines pro-inflammatoires [6, 235].

Gan et al. [4] ont été les premiers à mettre en évidence l'importance de l'élévation de la CRP dans la BPCO, confirmant l'inflammation systémique dans la phase stable de la maladie.

De même, une CRP élevée est actuellement liée à des résultats cliniques importants incluant la prédiction de la mortalité, la tolérance à l'exercice et l'exacerbation [110, 236-238].

II.4 La vitesse de sédimentation : VS

Comparativement au groupe des fumeurs non-BPCO, le groupe des fumeurs atteints de BPCO avait des valeurs significativement plus élevées de VS mais les deux groupes incluaient des pourcentages similaires de fumeurs ayant une VS élevée (Tableau 6-7).

Ce résultat est différent de celui rapporté par une étude iranienne [28] montrant des taux similaires de VS chez les 90 patients atteints de BPCO et les 50 sujets contrôles : respectivement, $9,1 \pm 11,2$ contre $7,2 \pm 7,4$.

II.5 L'hémoglobine

Les deux groupes de fumeurs avaient des taux similaires d'hémoglobine et comportaient des pourcentages similaires de sujets anémiques (Tableau 6-7).

De plus, aucune corrélation n'a été trouvée entre l'hémoglobinémie et l'IMC ou le tabagisme ou le VEMS post-BD (Tableau 8).

Dans la présente étude, la fréquence de 17,8% de l'anémie chez les fumeurs atteints de BPCO est concordante avec celle trouvée dans la littérature : prévalence qui varie de 6% à 46% [25].

D'une manière générale, l'anémie de la BPCO est couramment nommée anémie «inflammatoire» ou anémie «des pathologies chroniques».

Cependant, le fait que les fumeurs non-BPCO comparés aux fumeurs atteints de BPCO présentent une fréquence similaire de sujets anémiques (28,1%) et que seule l'hémoglobinémie de ce groupe a été négativement corrélée à l'IL-6, ajoutent une confusion quant à l'aspect chronique de cette inflammation.

Il semble que chez les fumeurs non-BPCO, l'anémie est le résultat de l'inflammation systémique alors que chez les BPCO, l'anémie serait due à un autre mécanisme telle que l'inflammation bronchique (non évaluée dans la présente étude).

Les données indiquent que les cytokines pro-inflammatoires peuvent augmenter la rétention de fer dans le système réticulo-endothélial, ce qui provoque une réduction significative des taux de fer dans le sérum ainsi qu'une faible saturation de la transferrine [25].

La présente étude indique que les fumeurs qu'ils soient non-BPCO ou atteint de BPCO pourraient présenter une anémie. Par conséquent, il est nécessaire d'évaluer et suivre l'anémie chez tous les fumeurs pour mieux contrôler les manifestations systémiques.

II.6 L'albumine

Le groupe BPCO, comparé au groupe non-BPCO, a une albuminémie significativement plus élevée et incluait un pourcentage significativement plus bas de fumeurs ayant une albuminémie basse (Tableau 6-7). Cette différence n'a pas été trouvée dans une récente étude [227], qui rapporte des moyennes d'albuminémie de l'ordre de 41 et de 43 g/l, respectivement pour les fumeurs atteints de BPCO et non-BPCO.

La baisse de l'albuminémie chez les fumeurs non-BPCO pourrait être expliquée par une malnutrition. En effet, l'albuminémie est corrélée à la malnutrition [26].

Cependant, les deux groupes ont été appariés pour l'IMC et avaient un statut pondéral similaire (Tableau 4-5). L'étude de ce paramètre est intéressante car, une hypo-albuminémie est corrélée à une prolongation de l'hospitalisation en unité de soins intensifs des patients atteints de BPCO en phase d'exacerbation [27].

III Corrélations entre les différents marqueurs biologiques et entre les marqueurs biologiques et l'âge, l'IMC, le tabagisme et le VEMS post-BD

Dans le groupe BPCO, plus le VEMS post-BD est bas, plus les taux d'IL-6 et de TNF- α sont augmentés et le TNF- α a été positivement corrélé à l'IL-6. Dans le groupe non-BPCO, plus le tabagisme est grand plus la VS et la CRP sont élevées, plus l'âge est avancé, plus le taux de TNF- α est diminué, l'IL-6 a été négativement corrélée à la VS et à l'hémoglobémie, et la VS a été positivement corrélée aux leucocytes.

Ces résultats sont intermédiaires avec ceux de la littérature [20, 26, 28, 29, 135, 227, 228, 239, 240].

Dans une étude incluant 1.510 hommes (466 fumeurs actifs, 485 ex-fumeurs et 559 non-fumeurs) après ajustement pour l'âge, la taille et le statut tabagique, il existait une corrélation inverse entre les leucocytes en circulation, la CVF et le VEMS [239].

Le taux d'IL-6 a été négativement corrélé aux poids des patients atteints de BPCO [26]. Cependant, dans la présente étude aucune corrélation n'existait entre l'IL-6 et l'IMC (Tableau 8).

Des taux élevés de CRP et d'IL-6 sont associés à la sédentarité des personnes âgées souffrantes de plusieurs comorbidités, y compris la BPCO [240].

Dans une étude iranienne [28], la CRP a été corrélée avec la VS du groupe BPCO ($r=0,51$) mais non celle du groupe-contrôle et la CRP et la VS n'ont pas été corrélées avec l'âge ou le poids ou le tabagisme ou la sévérité de la BPCO.

Dans une étude italienne incluant 223 BPCO stables âgés de plus de 65 ans [29], la VS n'était pas corrélée à la sévérité de la BPCO, mais les patients ayant une VS élevée avaient des prévalences plus élevées d'anémie et d'hypo-albuminémie.

Dans une étude iranienne [227], l'âge a été significativement corrélé avec l'IL-6, la CRP et le VEMS, mais pas avec l'albumine et le VEMS a été significativement corrélé à l'IL-6 ($r=-0,34$).

Cependant, les auteurs ont réalisé les corrélations sur la totalité de l'échantillon incluant des fumeurs atteints de BPCO, des fumeurs non-BPCO et des non-fumeurs.

Dans une étude égyptienne [228], aucune corrélation n'a été trouvée entre les taux de CRP, d'IL-6 ou de TNF- α et le VEMS des fumeurs non-BPCO ou entre le TNF- α et le VEMS des BPCO (tableau 9) .

Cependant, il existait une corrélation significative entre le VEMS et la CRP ($r=-0,51$ pour la BPCO modérée et $r=-0,54$ pour la BPCO grave) ou l'IL-6 ($r=-0,54$ pour la BPCO modérée et $r=-0,61$ pour la BPCO grave) [228].

CONCLUSION

Conclusion

La BPCO est une maladie respiratoire chronique qui représente une source importante d'handicap par la dyspnée, la limitation d'activité, les exacerbations, le risque d'insuffisance respiratoire chronique ainsi que les manifestations extra respiratoires qu'elle induit.

Il est aujourd'hui, clairement, établi que le développement de la BPCO est associé à une inflammation pulmonaire chronique.

Il est également, clairement, admis que l'inflammation des voies aériennes modifie les relations structure/fonction dans la bronche des patients ayant une BPCO, induisant quatre grands mécanismes : augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchique, augmentation du tonus des muscles lisses bronchiques, hypersécrétion des glandes séromuqueuses et perte des structures élastiques, dont l'importance relative peut varier d'un patient à l'autre. Il est de plus, actuellement, reconnu que l'inflammation dans la BPCO n'est pas limitée au poumon.

De plus, les mêmes signes inflammatoires peuvent, aussi, être détectés dans la circulation systémique de ces patients, y compris des preuves de stress oxydatif, la présence de cellules inflammatoires activées et l'augmentation des concentrations plasmatiques des cytokines pro-inflammatoires. Ce concept est essentiel pour comprendre les effets systémiques des patients atteints de BPCO.

En effet, l'augmentation des signes inflammatoires systémiques est liée à la mortalité chez les patients atteints de BPCO.

Cependant, l'origine de l'inflammation systémique dans la BPCO est encore en débat.

L'Inflammation systémique est considérée comme une caractéristique de la BPCO et l'un des mécanismes principaux qui peut être responsable de l'augmentation du taux des comorbidités.

D'ailleurs, l'inflammation systémique augmente avec le temps et les exacerbations de la BPCO.

En revanche, la relation unissant inflammation pulmonaire et inflammation systémique est moins bien connue, même si la présence de marqueurs spécifiques de l'inflammation pulmonaire dans la circulation plaide, plutôt, en faveur d'une dissémination de l'inflammation pulmonaire de la BPCO plutôt que de la localisation pulmonaire d'une inflammation systémique.

Les résultats de cette étude montrent clairement la présence d'une inflammation systémique chez une population atteinte d'une bronchopneumopathie chronique obstructive en état stable (sans exacerbations) comparées à des fumeurs indemnes de cette maladie.

Les patients ayant une obstruction bronchique avait des valeurs significativement plus élevées de CRP, de VS, d'albumine, d'IL-6 et de TNF-a et incluait un pourcentage

significativement plus élevé de fumeurs ayant une CRP élevée ou une hyperleucocytose ou des taux d'IL-6 et de TNF- α élevés.

Ainsi, les marqueurs inflammatoires systémiques augmentent avec la gravité et les différents stades de la maladie.

En effet, la présente étude apporte un plus dans la compréhension de la physiopathologie de la BPCO et, plus précisément, les relations entre, d'une part, le tabac et l'inflammation systémique et, d'autre part, entre les marqueurs de l'inflammation systémique entre eux ou avec certaines caractéristiques des patients tels que l'âge, le poids, le VEMS et le tabagisme. L'inflammation systémique est un élément central dans la BPCO même en état stable.

L'arrêt du tabac représente la meilleure mesure préventive pour limiter l'évolution de la maladie.

La BPCO est considérée comme une maladie que l'on peut prévenir et traiter. Toutefois, une intervention thérapeutique adaptée à la gravité de la maladie, selon les stades GOLD, est recommandée durant l'évolution de la maladie. Il faut également veiller à déceler les éventuelles comorbidités et à les traiter avec des thérapies appropriées.

La prévention de la BPCO est liée essentiellement au tabac, elle peut être aussi mieux prévenue en mobilisant les professionnels de santé et le grand public contre le tabac et sur l'importance de préserver « son capital souffle » tout au long de la vie.

La prise en charge de la BPCO a été longtemps méconnue des malades et des professionnels de santé, elle évolue à bas bruit et entraîne une dégradation respiratoire progressive altérant la qualité de la vie et réduisant l'espérance de vie, en l'absence d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge adaptée.

En pratique, une meilleure compréhension de la physiopathologie de la BPCO, des origines de l'inflammation systémique et des causes de comorbidités et mortalités liées à cette maladie permettra de connaître, prévenir et mieux prendre en charge cette meurtrière ainsi qu'une meilleure thérapie de la BPCO et une amélioration des résultats.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES :

Références bibliographiques :

1. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agusti A, Criner GJ, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *The European respiratory journal*. 2015 Apr;45(4):879-905. PubMed PMID: 25829431.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2015. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf. Dernière visite, 20 Juin, 2016.
3. Aubier M, Marthan R, Berger P, Chambellan A, Chanez P, Aguilaniu B, et al. [COPD and inflammation: statement from a French expert group: inflammation and remodelling mechanisms]. *Rev Mal Respir*. 2010 Dec;27(10):1254-66. PubMed PMID: 21163401. BPCO et inflammation: mise au point d'un groupe d'experts. Les mecanismes de l'inflammation et du remodelage.
4. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004 Jul;59(7):574-80. PubMed PMID: 15223864. Pubmed Central PMCID: 1747070.
5. Bailey KL, Goraya J, Rennard SL. The Role of Systemic Inflammation in COPD. In: R. NLaZ, editor. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Co-Morbidities and Systemic Consequences*, Respiratory Medicine: © Springer Science+Business Media, LLC; 2012. p. 15-30.
6. Karadag F, Kirdar S, Karul AB, Ceylan E. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *European journal of internal medicine*. 2008 Mar;19(2):104-8. PubMed PMID: 18249305. Epub 2008/02/06. eng.
7. Tanni SE, Pelegriano NR, Angeleli AY, Correa C, Godoy I. Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients. *Journal of inflammation (London, England)*. 2010;7:29. PubMed PMID: 20534161. Pubmed Central PMCID: 2891738.
8. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal*. 2003 Feb;21(2):347-60. PubMed PMID: 12608452. Epub 2003/03/01. eng.

9. Sabit R, Thomas P, Shale DJ, Collins P, Linnane SJ. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD. *Chest*. 2010 Jul;138(1):47-51. PubMed PMID: 20154074.

10. Vassilakopoulos T, Katsaounou P, Karatza MH, Kollintza A, Zakyntinos S, Roussos C. Strenuous resistive breathing induces plasma cytokines: role of antioxidants and monocytes. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002 Dec 15;166(12 Pt 1):1572-8. PubMed PMID: 12406849.

11. Sharma G, Hanania NA, Shim YM. The aging immune system and its relationship to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009 Dec 1;6(7):573-80. PubMed PMID: 19934352.

12. Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, Carbo N, Troosters T, Filella X, et al. Increased tumour necrosis factor-alpha plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. *The European respiratory journal*. 2003 May;21(5):789-94. PubMed PMID: 12765422.

13. Terashima T, Wiggs B, English D, Hogg JC, van Eeden SF. The effect of cigarette smoking on the bone marrow. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997 Mar;155(3):1021-6. PubMed PMID: 9116981.

14. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2005 Apr 21;352(16):1685-95. PubMed PMID: 15843671. Epub 2005/04/22. eng.

15. Caetano MS, Zhang H, Cumpian AM, Gong L, Unver N, Ostrin EJ, et al. IL6 Blockade Reprograms the Lung Tumor Microenvironment to Limit the Development and Progression of K-ras-Mutant Lung Cancer. *Cancer Res*. 2016 Apr 1. PubMed PMID: 27197187. Epub 2016/05/20. Eng.

16. Meng A, Zhang X, Wu S, Wu M, Li J, Yan X, et al. In vitro modeling of COPD inflammation and limitation of p38 inhibitor - SB203580. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016;11:909-17. PubMed PMID: 27199554. Pubmed Central PMCID: PMC4857829. Epub 2016/05/21. eng.

17. Friedman GD, Siegelaub AB, Seltzer CC, Feldman R, Collen MF. Smoking habits and the leukocyte count. *Archives of environmental health*. 1973 Mar;26(3):137-43. PubMed PMID: 4688852.

18. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2009 Jun 4;360(23):2445-54. PubMed PMID: 19494220. Epub 2009/06/06. eng.

19. Fernandez JA, Prats JM, Artero JV, Mora AC, Farinas AV, Espinal A, et al. Systemic inflammation in 222.841 healthy employed smokers and nonsmokers: white blood cell count and relationship to spirometry. *Tobacco induced diseases*. 2012;10(1):7. PubMed PMID: 22613769. Pubmed Central PMCID: 3419079.
20. Aronson D, Roterman I, Yigla M, Kerner A, Avizohar O, Sella R, et al. Inverse association between pulmonary function and C-reactive protein in apparently healthy subjects. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006 Sep 15;174(6):626-32. PubMed PMID: 16778162. Epub 2006/06/17. eng.
21. Godoy I, Campana AO, Geraldo RR, Padovani CR, Paiva SA. Cytokines and dietary energy restriction in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *The European respiratory journal*. 2003 Dec;22(6):920-5. PubMed PMID: 14680079. Epub 2003/12/19. eng.
22. Daniels JM, Schoorl M, Snijders D, Knol DL, Lutter R, Jansen HM, et al. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1108-15. PubMed PMID: 20576731. Epub 2010/06/26. eng.
23. Serapinas D, Narbekovas A, Juskevicius J, Sakalauskas R. Systemic inflammation in COPD in relation to smoking status. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2011;6(4):214-9. PubMed PMID: 22958407. Pubmed Central PMCID: Pmc3463080. Epub 2011/01/01. eng.
24. Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM, Mantovani A, van't Veer C, Buurman WA, et al. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax*. 2001 Sep;56(9):721-6. PubMed PMID: 11514694. Pubmed Central PMCID: PMC1746133. Epub 2001/08/22. eng.
25. Hoepers AT, Menezes MM, Frode TS. Systematic review of anaemia and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2015 Mar;42(3):231-9. PubMed PMID: 25641228.
26. Banh L. Serum proteins as markers of nutrition: what are we treating? 6. *Practical Gastroenterology*. 2006;30(10):46.
27. Limsuwat C, Mankongpaisarnrung C, Dumrongmongcolgul N, Nugent K. Factors influencing the length of hospital stay in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease admitted to intensive care units. *Quality management in health care*. 2014 Apr-Jun;23(2):86-93. PubMed PMID: 24710184. Epub 2014/04/09. eng.
28. Firouzjahi A, Monadi M, Karimpoor F, Heidari B, Dankoob Y, Hajian-Tilaki K, et al. Serum C-reactive protein level and distribution in chronic obstructive pulmonary disease versus healthy controls: a case-control study from Iran. *Inflammation*. 2013 Oct;36(5):1122-8. PubMed PMID: 23624662. Epub 2013/04/30. eng.

29. Corsonello A, Pedone C, Battaglia S, Paglino G, Bellia V, Incalzi RA. C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) as inflammation markers in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Archives of gerontology and geriatrics*. 2011 Sep-Oct;53(2):190-5. PubMed PMID: 21074870. Epub 2010/11/16. eng.
30. <http://www.goldcopd.org/guidelines-gold-summary-2011.html>.
31. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995 Nov;152(5 Pt 2):S77-121. PubMed PMID: 7582322. Epub 1995/11/01. eng.
32. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax*. 1997 Dec;52 Suppl 5:S1-28. PubMed PMID: 9474238. Pubmed Central PMCID: Pmc1765890. Epub 1998/02/25. eng.
33. <http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx> CGW-bGcAf.
34. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (UPDATED 2009). : <http://www.goldcopd.com/download.aspx.intId=554>.
35. [Recommendations of the Francophone Society of Pneumology for pulmonary rehabilitation in COPD]. *Revue des maladies respiratoires*. 2005 Sep;22(4):696-704. PubMed PMID: 16294191. Epub 2005/11/19. Recommandations de la Societe de Pneumologie de Langue Francaise sur la rehabilitation du malade atteint de BPCO. fre.
36. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2004 Mar 4;350(10):1005-12. PubMed PMID: 14999112. Epub 2004/03/05. eng.
37. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009 Dec 15;180(12):1189-95. PubMed PMID: 19797160. Epub 2009/10/03. eng.
38. Rodriguez-Roisin R. Introduction and background. Jones P. Diagnosis and assessment. Vestbo J. Management of stable COPD. Symposium GOLD 2012 : ERS 2012.
39. <http://occmed.oxfordjournals.org/content/58/3/226.full>.
40. <http://www.catestonline.org>. .

41. Raheison C. [Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease]. *La Revue du praticien*. 2011 Jun;61(6):769-73. PubMed PMID: 21826918. Epub 2011/08/11. *Epidemiologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive*. fre.
42. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet (London, England)*. 2007 Sep 1;370(9589):741-50. PubMed PMID: 17765523. Epub 2007/09/04. eng.
43. Khelafi R, Aissanou A, Tarsift S, Skander F. [Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in Algiers]. *Revue des maladies respiratoires*. 2011 Jan;28(1):32-40. PubMed PMID: 21277472. Epub 2011/02/01. *Epidemiologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive dans la wilaya d'Alger*. fre.
44. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *British medical journal*. 1977 Jun 25;1(6077):1645-8. PubMed PMID: 871704. Pubmed Central PMCID: Pmc1607732. Epub 1977/06/25. eng.
45. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal*. 2006 Mar;27(3):627-43. PubMed PMID: 16507865. Epub 2006/03/02. eng.
46. Molfino NA. Genetics of COPD. *Chest*. 2004 May;125(5):1929-40. PubMed PMID: 15136409. Epub 2004/05/12. eng.
47. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet (London, England)*. 2005 Jun 25-Jul 1;365(9478):2225-36. PubMed PMID: 15978931. Epub 2005/06/28. eng.
48. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *The American review of respiratory disease*. 1992 Feb;145(2 Pt 1):301-10. PubMed PMID: 1736734. Epub 1992/02/01. eng.
49. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996 Jun;153(6 Pt 1):1802-11. PubMed PMID: 8665038. Epub 1996/06/01. eng.
50. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *The American review of respiratory disease*. 1977 Feb;115(2):195-205. PubMed PMID: 842934. Epub 1977/02/01. eng.

51. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994 Nov;150(5 Pt 1):1222-8. PubMed PMID: 7952544. Epub 1994/11/01. eng.
52. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environmental research*. 1994 May;65(2):161-71. PubMed PMID: 8187734. Epub 1994/05/01. eng.
53. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002 Sep 1;166(5):675-9. PubMed PMID: 12204864. Epub 2002/09/03. eng.
54. Strachan DP, Jarvis MJ, Feyerabend C. The relationship of salivary cotinine to respiratory symptoms, spirometry, and exercise-induced bronchospasm in seven-year-old children. *The American review of respiratory disease*. 1990 Jul;142(1):147-51. PubMed PMID: 2368962. Epub 1990/07/01. eng.
55. Berkey CS, Ware JH, Dockery DW, Ferris BG, Jr., Speizer FE. Indoor air pollution and pulmonary function growth in preadolescent children. *American journal of epidemiology*. 1986 Feb;123(2):250-60. PubMed PMID: 3946374. Epub 1986/02/01. eng.
56. Coultas DB. Health effects of passive smoking. 8. Passive smoking and risk of adult asthma and COPD: an update. *Thorax*. 1998 May;53(5):381-7. PubMed PMID: 9708231. Pubmed Central PMCID: Pmc1745215. Epub 1998/08/26. eng.
57. Kauffmann F, Dizier MH, Oryszczyn MP, Le Moual N, Siroux V, Kennedy S, et al. [Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy (EGEA) - First results of a multi-disciplinary study]. *Revue des maladies respiratoires*. 2002 Feb;19(1):63-72. PubMed PMID: 17546815. Epub 2007/06/06. Etude Epidemiologique sur les facteurs Genetiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperreactivite bronchique et l'atopie (EGEA). Premiers resultats d'une etude multidisciplinaire. fre.
58. Le Souef PN. Pediatric origins of adult lung diseases. 4. Tobacco related lung diseases begin in childhood. *Thorax*. 2000 Dec;55(12):1063-7. PubMed PMID: 11083894. Pubmed Central PMCID: Pmc1745663. Epub 2000/11/18. eng.
59. Tashkin DP, Detels R, Simmons M, Liu H, Coulson AH, Sayre J, et al. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease: XI. Impact of air pollution and smoking on annual change in forced expiratory volume in one second. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994 May;149(5):1209-17. PubMed PMID: 8173761. Epub 1994/05/01. eng.

60. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *The European respiratory journal*. 1999 May;13(5):1109-14. PubMed PMID: 10414412. Epub 1999/07/22. eng.
61. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2004 Jun 24;350(26):2645-53. PubMed PMID: 15215480. Epub 2004/06/25. eng.
62. Burgel PR, Bourdin A, Chanez P, Chabot F, Chaouat A, Chinet T, et al. Update on the roles of distal airways in COPD. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2011 Mar;20(119):7-22. PubMed PMID: 21357888. Epub 2011/03/02. eng.
63. Perez T, Mal H, Aguilaniu B, Brillet PY, Chaouat A, Louis R, et al. [COPD and inflammation: statement from a French expert group. Phenotypes related to inflammation]. *Rev Mal Respir*. 2011 Feb;28(2):192-215. PubMed PMID: 21402234. Epub 2011/03/16. BPCO et inflammation: mise au point d'un groupe d'experts. Les phenotypes en lien avec l'inflammation. fre.
64. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *The European respiratory journal*. 2003 Oct;22(4):672-88. PubMed PMID: 14582923. Epub 2003/10/30. eng.
65. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Feb;153(2):530-4. PubMed PMID: 8564092. Epub 1996/02/01. eng.
66. Morrison D, Strieter RM, Donnelly SC, Burdick MD, Kunkel SL, MacNee W. Neutrophil chemokines in bronchoalveolar lavage fluid and leukocyte-conditioned medium from nonsmokers and smokers. *The European respiratory journal*. 1998 Nov;12(5):1067-72. PubMed PMID: 9863998. Epub 1998/12/24. eng.
67. Finlay GA, O'Driscoll LR, Russell KJ, D'Arcy EM, Masterson JB, FitzGerald MX, et al. Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997 Jul;156(1):240-7. PubMed PMID: 9230755. Epub 1997/07/01. eng.
68. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Merendino A, Zinnanti E, Bousquet J, et al. Release of transforming growth factor-beta (TGF-beta) and fibronectin by alveolar macrophages in airway diseases. *Clinical and experimental immunology*. 1996 Oct;106(1):114-9. PubMed PMID: 8870708. Pubmed Central PMCID: Pmc2200550. Epub 1996/10/01. eng.

69. Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1990 Nov;3(5):507-11. PubMed PMID: 2223105. Epub 1990/11/01. eng.
70. Yoshioka A, Betsuyaku T, Nishimura M, Miyamoto K, Kondo T, Kawakami Y. Excessive neutrophil elastase in bronchoalveolar lavage fluid in subclinical emphysema. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995 Dec;152(6 Pt 1):2127-32. PubMed PMID: 8520785. Epub 1995/12/01. eng.
71. Crooks SW, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B4. *The European respiratory journal*. 2000 Feb;15(2):274-80. PubMed PMID: 10706491. Epub 2000/03/08. eng.
72. Noguera A, Batle S, Miralles C, Iglesias J, Busquets X, MacNee W, et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001 Jun;56(6):432-7. PubMed PMID: 11359957. Pubmed Central PMCID: Pmc1746080. Epub 2001/05/22. eng.
73. Bosken CH, Hards J, Gatter K, Hogg JC. Characterization of the inflammatory reaction in the peripheral airways of cigarette smokers using immunocytochemistry. *The American review of respiratory disease*. 1992 Apr;145(4 Pt 1):911-7. PubMed PMID: 1554220. Epub 1992/04/01. eng.
74. [Recommendations for the management of chronic obstructive bronchopulmonary diseases. Society of Pneumology of the French Languages. 1996]. *Revue des maladies respiratoires*. 1997 Feb;14 Suppl 2:2s7-91. PubMed PMID: 9066828. Epub 1997/02/01. Recommandations pour la prise en charge des bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Societe de Pneumologie de Langue Francaise*. 1996. fre.
75. Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environmental health perspectives*. 1985 Dec;64:111-26. PubMed PMID: 3007083. Pubmed Central PMCID: Pmc1568603. Epub 1985/12/01. eng.
76. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993 May 28;686:12-27; discussion -8. PubMed PMID: 8512242. Epub 1993/05/28. eng.
77. Montuschi P, Collins JV, Ciabattini G, Lazzeri N, Corradi M, Kharitonov SA, et al. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000 Sep;162(3 Pt 1):1175-7. PubMed PMID: 10988150. Epub 2000/09/16. eng.

78. Pinamonti S, Leis M, Barbieri A, Leoni D, Muzzoli M, Sostero S, et al. Detection of xanthine oxidase activity products by EPR and HPLC in bronchoalveolar lavage fluid from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Free radical biology & medicine*. 1998 Nov 1;25(7):771-9. PubMed PMID: 9823542. Epub 1998/11/21. eng.
79. Sahin U, Unlu M, Ozguner F, Sutcu R, Akkaya A, Delibas N. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: prognostic value of malondialdehyde. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2001;12(1):59-68. PubMed PMID: 11414508. Epub 2001/06/21. eng.
80. Rahman I, van Schadewijk AA, Crowther AJ, Hiemstra PS, Stolk J, MacNee W, et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002 Aug 15;166(4):490-5. PubMed PMID: 12186826. Epub 2002/08/21. eng.
81. Linden M, Rasmussen JB, Piitulainen E, Tunek A, Larson M, Tegner H, et al. Airway inflammation in smokers with nonobstructive and obstructive chronic bronchitis. *The American review of respiratory disease*. 1993 Nov;148(5):1226-32. PubMed PMID: 8239158. Epub 1993/11/01. eng.
82. Daga MK, Chhabra R, Sharma B, Mishra TK. Effects of exogenous vitamin E supplementation on the levels of oxidants and antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of biosciences*. 2003 Feb;28(1):7-11. PubMed PMID: 12682418. Epub 2003/04/12. eng.
83. Rahman I, MacNee W. Lung glutathione and oxidative stress: implications in cigarette smoke-induced airway disease. *The American journal of physiology*. 1999 Dec;277(6 Pt 1):L1067-88. PubMed PMID: 10600876. Epub 1999/12/22. eng.
84. Kurys E, Kurys P, Kuzniar A, Kieszko R. Analysis of antioxidant enzyme activity and magnesium level in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska Sectio D: Medicina*. 2001;56:261-6. PubMed PMID: 11977322. Epub 2002/04/30. eng.
85. Rahman I, MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *The European respiratory journal*. 2000 Sep;16(3):534-54. PubMed PMID: 11028671. Epub 2000/10/12. eng.
86. Guidelines for the approach to the patient with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. American Thoracic Society. *The American review of respiratory disease*. 1989 Nov;140(5):1494-7. PubMed PMID: 2683912. Epub 1989/11/01. eng.
87. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2000 Jul 27;343(4):269-80. PubMed PMID: 10911010. Epub 2000/07/27. eng.

88. Berger P, Laurent F, Begueret H, Perot V, Rouiller R, Raheison C, et al. Structure and function of small airways in smokers: relationship between air trapping at CT and airway inflammation. *Radiology*. 2003 Jul;228(1):85-94. PubMed PMID: 12750458. Epub 2003/05/17. eng.
89. Berger P, Marthan R, Tunon de Lara JM. [The pathophysiological role of smooth muscle cells in bronchial inflammation]. *Revue des maladies respiratoires*. 2002 Dec;19(6):778-94. PubMed PMID: 12524498. Epub 2003/01/14. Physiopathologie de la cellule musculaire lisse dans l'inflammation bronchique. fre.
90. Comandini A, Rogliani P, Nunziata A, Cazzola M, Curradi G, Saltini C. Biomarkers of lung damage associated with tobacco smoke in induced sputum. *Respiratory medicine*. 2009 Nov;103(11):1592-613. PubMed PMID: 19608395. Epub 2009/07/18. eng.
91. Rogers DF. Physiology of airway mucus secretion and pathophysiology of hypersecretion. *Respiratory care*. 2007 Sep;52(9):1134-46; discussion 46-9. PubMed PMID: 17716382. Epub 2007/08/25. eng.
92. Churg A, Cosio M, Wright JL. Mechanisms of cigarette smoke-induced COPD: insights from animal models. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2008 Apr;294(4):L612-31. PubMed PMID: 18223159. Epub 2008/01/29. eng.
93. Barnes PJ. Role of HDAC2 in the pathophysiology of COPD. *Annual review of physiology*. 2009;71:451-64. PubMed PMID: 18817512. Epub 2008/09/27. eng.
94. Jiang D, Liang J, Li Y, Noble PW. The role of Toll-like receptors in non-infectious lung injury. *Cell research*. 2006 Aug;16(8):693-701. PubMed PMID: 16894359. Epub 2006/08/09. eng.
95. Mills PR, Davies RJ, Devalia JL. Airway epithelial cells, cytokines, and pollutants. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999 Nov;160(5 Pt 2):S38-43. PubMed PMID: 10556168. Epub 1999/11/11. eng.
96. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nature reviews Immunology*. 2008 Mar;8(3):193-204. PubMed PMID: 18301423. Epub 2008/02/28. eng.
97. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S. *Activation of T lymphocytes Cellular and molecular immunology Philadelphia PA, USA: Saunders (2000).* 161-180.
98. Freeman CM, Martinez FJ, Han MK, Ames TM, Chensue SW, Todt JC, et al. Lung dendritic cell expression of maturation molecules increases with worsening chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*.

2009 Dec 15;180(12):1179-88. PubMed PMID: 19729666. Pubmed Central PMCID: Pmc2796731. Epub 2009/09/05. eng.

99. Brusselle GG, Demoor T, Bracke KR, Brandsma CA, Timens W. Lymphoid follicles in (very) severe COPD: beneficial or harmful? *The European respiratory journal*. 2009 Jul;34(1):219-30. PubMed PMID: 19567605. Epub 2009/07/02. eng.

100. <http://www.em-consulte.com/article/10845/physiopathologie-de-la-reaction-inflammatoire-dans>.

101. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. 2000 Feb;55(2):114-20. PubMed PMID: 10639527. Pubmed Central PMCID: Pmc1745686. Epub 2000/01/20. eng.

102. Yende S, Waterer GW, Tolley EA, Newman AB, Bauer DC, Taaffe DR, et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax*. 2006 Jan;61(1):10-6. PubMed PMID: 16284220. Pubmed Central PMCID: PMC2080698. Epub 2005/11/15. eng.

103. Janssen SP, Gayan-Ramirez G, Van den Bergh A, Herijgers P, Maes K, Verbeken E, et al. Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats. *Circulation*. 2005 Mar 1;111(8):996-1005. PubMed PMID: 15710765. Epub 2005/02/16. eng.

104. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Nov;150(5 Pt 1):1453-5. PubMed PMID: 7952575. Epub 1994/11/01. eng.

105. Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM, Shale DJ, Creutzberg EC, Wouters EF, et al. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1beta -511 single nucleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr*. 2005 Nov;82(5):1059-64. PubMed PMID: 16280439. Epub 2005/11/11. eng.

106. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000 Apr;161(4 Pt 1):1179-84. PubMed PMID: 10764309. Epub 2000/04/14. eng.

107. Tracey KJ, Wei H, Manogue KR, Fong Y, Hesse DG, Nguyen HT, et al. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *The Journal of experimental medicine*. 1988 Mar 1;167(3):1211-27. PubMed PMID: 3351436. Pubmed Central PMCID: Pmc2188883. Epub 1988/03/01. eng.

108. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Gayan-Ramirez G, Bogaerts P, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax*. 2003 Sep;58(9):752-6. PubMed PMID: 12947130. Pubmed Central PMCID: Pmc1746817. Epub 2003/08/30. eng.
109. Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, Fukuoka A, Takenaka H, Shimizu Y, et al. Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004 Oct 15;170(8):879-82. PubMed PMID: 15271696. Epub 2004/07/24. eng.
110. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*. 2006 Jan;61(1):17-22. PubMed PMID: 16055618. Pubmed Central PMCID: Pmc2080712. Epub 2005/08/02. eng.
111. Fogarty AW, Jones S, Britton JR, Lewis SA, McKeever TM. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax*. 2007 Jun;62(6):515-20. PubMed PMID: 17251312. Pubmed Central PMCID: Pmc2117221. Epub 2007/01/26. eng.
112. Lowe GD, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: weighing the evidence. *Current atherosclerosis reports*. 2006 Sep;8(5):421-8. PubMed PMID: 16901413. Epub 2006/08/12. eng.
113. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005 Oct;128(4):1995-2004. PubMed PMID: 16236847. Epub 2005/10/21. eng.
114. Polatli M, Cakir A, Cildag O, Bolaman AZ, Yenisey C, Yenicierioglu Y. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2008 Oct;26(2):97-102. PubMed PMID: 17622488. Epub 2007/07/12. eng.
115. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlosser NJ, Wouters EF. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest*. 2008 Feb;133(2):350-7. PubMed PMID: 18198263. Epub 2008/01/17. eng.
116. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Sep 15;164(6):1008-11. PubMed PMID: 11587987. Epub 2001/10/06. eng.
117. Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, Macgregor L, Black J, Giannakis E, et al. Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary

- disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008 Feb 1;177(3):269-78. PubMed PMID: 18006888. Epub 2007/11/17. eng.
118. He R, Shepard LW, Chen J, Pan ZK, Ye RD. Serum amyloid A is an endogenous ligand that differentially induces IL-12 and IL-23. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2006 Sep 15;177(6):4072-9. PubMed PMID: 16951371. Epub 2006/09/05. eng.
119. Weiss ST, Segal MR, Sparrow D, Wager C. Relation of FEV1 and peripheral blood leukocyte count to total mortality. The Normative Aging Study. *American journal of epidemiology*. 1995 Sep 1;142(5):493-8; discussion 9-503. PubMed PMID: 7677128. Epub 1995/09/01. eng.
120. Grimm RH, Jr., Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality. *Jama*. 1985 Oct 11;254(14):1932-7. PubMed PMID: 4046122. Epub 1985/10/11. eng.
121. Barnes PJ. Alveolar macrophages as orchestrators of COPD. *Copd*. 2004 Apr;1(1):59-70. PubMed PMID: 16997739. Epub 2006/09/26. eng.
122. de Jong JW, van der Belt-Gritter B, Koeter GH, Postma DS. Peripheral blood lymphocyte cell subsets in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: association with smoking, IgE and lung function. *Respiratory medicine*. 1997 Feb;91(2):67-76. PubMed PMID: 9122514. Epub 1997/02/01. eng.
123. Kim WD, Kim WS, Koh Y, Lee SD, Lim CM, Kim DS, et al. Abnormal peripheral blood T-lymphocyte subsets in a subgroup of patients with COPD. *Chest*. 2002 Aug;122(2):437-44. PubMed PMID: 12171814. Epub 2002/08/13. eng.
124. Hodge SJ, Hodge GL, Reynolds PN, Scicchitano R, Holmes M. Increased production of TGF-beta and apoptosis of T lymphocytes isolated from peripheral blood in COPD. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2003 Aug;285(2):L492-9. PubMed PMID: 12851215. Epub 2003/07/10. eng.
125. Domagala-Kulawik J, Hoser G, Dabrowska M, Chazan R. Increased proportion of Fas positive CD8+ cells in peripheral blood of patients with COPD. *Respiratory medicine*. 2007 Jun;101(6):1338-43. PubMed PMID: 17118637. Epub 2006/11/23. eng.
126. Majori M, Corradi M, Caminati A, Cacciani G, Bertacco S, Pesci A. Predominant TH1 cytokine pattern in peripheral blood from subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999 Mar;103(3 Pt 1):458-62. PubMed PMID: 10069880. Epub 1999/03/09. eng.
127. Prieto A, Reyes E, Bernstein ED, Martinez B, Monserrat J, Izquierdo JL, et al. Defective natural killer and phagocytic activities in chronic obstructive pulmonary disease are

restored by glycoprophosphopeptical (immunoféron). American journal of respiratory and critical care medicine. 2001 Jun;163(7):1578-83. PubMed PMID: 11401877. Epub 2001/06/13. eng.

128. Fairclough L, Urbanowicz RA, Corne J, Lamb JR. Killer cells in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical science (London, England : 1979). 2008 Apr;114(8):533-41. PubMed PMID: 18336369. Epub 2008/03/14. eng.

129. Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Gonzalez G, Palou A, Agusti AG. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and chronic arthritis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000 Jan;161(1):32-5. PubMed PMID: 10619794. Epub 2000/01/05. eng.

130. Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. The European respiratory journal Supplement. 2003 Nov;46:5s-13s. PubMed PMID: 14621102. Epub 2003/11/19. eng.

131. Lewis SA, Pavord ID, Stringer JR, Knox AJ, Weiss ST, Britton JR. The relation between peripheral blood leukocyte counts and respiratory symptoms, atopy, lung function, and airway responsiveness in adults. Chest. 2001 Jan;119(1):105-14. PubMed PMID: 11157591. Epub 2001/02/07. eng.

132. Pratico D, Basili S, Vieri M, Cordova C, Violi F, Fitzgerald GA. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increase in urinary levels of isoprostane F2alpha-III, an index of oxidant stress. American journal of respiratory and critical care medicine. 1998 Dec;158(6):1709-14. PubMed PMID: 9847257. Epub 1998/12/16. eng.

133. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, Gaziano JM, Lynch SM, Shyr Y, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. The New England journal of medicine. 1995 May 4;332(18):1198-203. PubMed PMID: 7700313. Epub 1995/05/04. eng.

134. Alessandri C, Basili S, Violi F, Ferroni P, Gazzaniga PP, Cordova C. Hypercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chronic Obstructive Bronchitis and Haemostasis Group. Thrombosis and haemostasis. 1994 Sep;72(3):343-6. PubMed PMID: 7855781. Epub 1994/09/01. eng.

135. Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. Thorax. 2006 Jan;61(1):23-8. PubMed PMID: 16143583. Pubmed Central PMCID: PMC2080714. Epub 2005/09/07. eng.

136. Yanbaeva DG, Dentener MA, Spruit MA, Houwing-Duistermaat JJ, Kotz D, Passos VL, et al. IL6 and CRP haplotypes are associated with COPD risk and systemic inflammation:

a case-control study. *BMC medical genetics*. 2009;10:23. PubMed PMID: 19272152. Pubmed Central PMCID: Pmc2660301. Epub 2009/03/11. eng.

137. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med*. 2003 Jun 15;114(9):758-62. PubMed PMID: 12829203. Epub 2003/06/28. eng.

138. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004 Dec 15;170(12):1286-93. PubMed PMID: 15374843. Epub 2004/09/18. eng.

139. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki H, et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999 Apr;159(4 Pt 1):1215-9. PubMed PMID: 10194168. Epub 1999/04/08. eng.

140. Piehl-Aulin K, Jones I, Lindvall B, Magnuson A, Abdel-Halim SM. Increased serum inflammatory markers in the absence of clinical and skeletal muscle inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2009;78(2):191-6. PubMed PMID: 19270439. Epub 2009/03/10. eng.

141. Shin KC, Chung JH, Lee KH. Effects of TNF-alpha and leptin on weight loss in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Korean journal of internal medicine*. 2007 Dec;22(4):249-55. PubMed PMID: 18309683. Pubmed Central PMCID: Pmc2687660. Epub 2008/03/04. eng.

142. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *The European respiratory journal*. 2008 Mar;31(3):492-501. PubMed PMID: 18310396. Epub 2008/03/04. eng.

143. Schane RE, Walter LC, Dinno A, Covinsky KE, Woodruff PG. Prevalence and risk factors for depressive symptoms in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of general internal medicine*. 2008 Nov;23(11):1757-62. PubMed PMID: 18690488. Pubmed Central PMCID: Pmc2585678. Epub 2008/08/12. eng.

144. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2099-107. PubMed PMID: 16236861. Epub 2005/10/21. eng.

145. Churg A, Wang RD, Tai H, Wang X, Xie C, Wright JL. Tumor necrosis factor-alpha drives 70% of cigarette smoke-induced emphysema in the mouse. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004 Sep 1;170(5):492-8. PubMed PMID: 15184206. Epub 2004/06/09. eng.

146. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity--a common inflammatory phenotype? *Respir Res.* 2006;7:70. PubMed PMID: 16669999. Pubmed Central PMCID: PMC1479815. Epub 2006/05/04. eng.
147. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet (London, England).* 2007 Sep 1;370(9589):797-9. PubMed PMID: 17765529. Epub 2007/09/04. eng.
148. Vernooij JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, Chavannes NH, Buurman WA, Dentener MA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2002 Nov 1;166(9):1218-24. PubMed PMID: 12403691. Epub 2002/10/31. eng.
149. Muhlfeld C, Gehr P, Rothen-Rutishauser B. Translocation and cellular entering mechanisms of nanoparticles in the respiratory tract. *Swiss medical weekly.* 2008 Jul 12;138(27-28):387-91. PubMed PMID: 18642134. Epub 2008/07/22. eng.
150. Muhlfeld C, Rothen-Rutishauser B, Blank F, Vanhecke D, Ochs M, Gehr P. Interactions of nanoparticles with pulmonary structures and cellular responses. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology.* 2008 May;294(5):L817-29. PubMed PMID: 18263666. Epub 2008/02/12. eng.
151. Gehr P, Bachofen M, Weibel ER. The normal human lung: ultrastructure and morphometric estimation of diffusion capacity. *Respiration physiology.* 1978 Feb;32(2):121-40. PubMed PMID: 644146. Epub 1978/02/01. eng.
152. Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, Schurch S, Kreyling W, Schulz H, et al. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environmental health perspectives.* 2005 Nov;113(11):1555-60. PubMed PMID: 16263511. Pubmed Central PMCID: Pmc1310918. Epub 2005/11/03. eng.
153. Muhlfeld C, Geiser M, Kapp N, Gehr P, Rothen-Rutishauser B. Re-evaluation of pulmonary titanium dioxide nanoparticle distribution using the "relative deposition index": Evidence for clearance through microvasculature. *Particle and fibre toxicology.* 2007;4:7. PubMed PMID: 17727712. Pubmed Central PMCID: Pmc2018701. Epub 2007/08/31. eng.
154. Gorin AB, Stewart PA. Differential permeability of endothelial and epithelial barriers to albumin flux. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology.* 1979 Dec;47(6):1315-24. PubMed PMID: 536303. Epub 1979/12/01. eng.
155. Stockley RA. Measurement of soluble proteins in lung secretions. *Thorax.* 1984 Apr;39(4):241-7. PubMed PMID: 6372152. Pubmed Central PMCID: Pmc459777. Epub 1984/04/01. eng.

156. Smith RM, Traber LD, Traber DL, Spragg RG. Pulmonary deposition and clearance of aerosolized alpha-1-proteinase inhibitor administered to dogs and to sheep. *The Journal of clinical investigation*. 1989 Oct;84(4):1145-54. PubMed PMID: 2794051. Pubmed Central PMCID: Pmc329771. Epub 1989/10/01. eng.
157. Lohmann-Matthes ML, Steinmuller C, Franke-Ullmann G. Pulmonary macrophages. *The European respiratory journal*. 1994 Sep;7(9):1678-89. PubMed PMID: 7995399. Epub 1994/09/01. eng.
158. Tamagawa E, Bai N, Morimoto K, Gray C, Mui T, Yatera K, et al. Particulate matter exposure induces persistent lung inflammation and endothelial dysfunction. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2008 Jul;295(1):L79-85. PubMed PMID: 18469117. Pubmed Central PMCID: Pmc2494798. Epub 2008/05/13. eng.
159. Goldsmith CA, Imrich A, Danaee H, Ning YY, Kobzik L. Analysis of air pollution particulate-mediated oxidant stress in alveolar macrophages. *Journal of toxicology and environmental health Part A*. 1998 Aug 7;54(7):529-45. PubMed PMID: 9726778. Epub 1998/09/03. eng.
160. Becker S, Soukup JM, Gilmour MI, Devlin RB. Stimulation of human and rat alveolar macrophages by urban air particulates: effects on oxidant radical generation and cytokine production. *Toxicology and applied pharmacology*. 1996 Dec;141(2):637-48. PubMed PMID: 8975789. Epub 1996/12/01. eng.
161. Ishii H, Hayashi S, Hogg JC, Fujii T, Goto Y, Sakamoto N, et al. Alveolar macrophage-epithelial cell interaction following exposure to atmospheric particles induces the release of mediators involved in monocyte mobilization and recruitment. *Respiratory research*. 2005;6:87. PubMed PMID: 16053532. Pubmed Central PMCID: Pmc1199624. Epub 2005/08/02. eng.
162. van Eeden SF, Tan WC, Suwa T, Mukae H, Terashima T, Fujii T, et al. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM(10)). *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Sep 1;164(5):826-30. PubMed PMID: 11549540. Epub 2001/09/11. eng.
163. Tan WC, Qiu D, Liam BL, Ng TP, Lee SH, van Eeden SF, et al. The human bone marrow response to acute air pollution caused by forest fires. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000 Apr;161(4 Pt 1):1213-7. PubMed PMID: 10764314. Epub 2000/04/14. eng.
164. Terashima T, Wiggs B, English D, Hogg JC, van Eeden SF. Phagocytosis of small carbon particles (PM10) by alveolar macrophages stimulates the release of polymorphonuclear leukocytes from bone marrow. *American journal of respiratory and*

critical care medicine. 1997 Apr;155(4):1441-7. PubMed PMID: 9105091. Epub 1997/04/01. eng.

165. Mukae H, English D, Anderson G, et al. Phagocytosis of PM10 by human alveolar macrophages stimulates the release of PMN from the bone marrow. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A317.

166. Salvi S, Blomberg A, Rudell B, Kelly F, Sandstrom T, Holgate ST, et al. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999 Mar;159(3):702-9. PubMed PMID: 10051240. Epub 1999/03/02. eng.

167. Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PH, Nemery B. Possible mechanisms of the cardiovascular effects of inhaled particles: systemic translocation and prothrombotic effects. *Toxicology letters*. 2004 Apr 1;149(1-3):243-53. PubMed PMID: 15093270. Epub 2004/04/20. eng.

168. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009 Oct 1;180(7):618-31. PubMed PMID: 19608716. Epub 2009/07/18. eng.

169. Hall IP, Lomas DA. The genetics of obstructive lung disease: big is beautiful. *Thorax*. 2010 Sep;65(9):760-1. PubMed PMID: 20805163. Epub 2010/09/02. eng.

170. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Annals of internal medicine*. 2005 Feb 15;142(4):233-9. PubMed PMID: 15710956. Epub 2005/02/16. eng.

171. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2007 Feb 22;356(8):775-89. PubMed PMID: 17314337. Epub 2007/02/23. eng.

172. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *The European respiratory journal*. 2006 Feb;27(2):390-6. PubMed PMID: 16452598. Epub 2006/02/03. eng.

173. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005 Sep;128(3):1201-8. PubMed PMID: 16162707. Epub 2005/09/16. eng.

174. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005 Mar;127(3):825-9. PubMed PMID: 15764763. Epub 2005/03/15. eng.
175. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007 May;62(5):411-5. PubMed PMID: 17311843. Pubmed Central PMCID: Pmc2117197. Epub 2007/02/22. eng.
176. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005 Jun;127(6):1952-9. PubMed PMID: 15947307. Epub 2005/06/11. eng.
177. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, Jr., et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Annals of epidemiology*. 2006 Jan;16(1):63-70. PubMed PMID: 16039877. Epub 2005/07/26. eng.
178. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005;2(4):367-70; discussion 71-2. PubMed PMID: 16267364. Epub 2005/11/04. eng.
179. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998 Jun;157(6 Pt 1):1791-7. PubMed PMID: 9620907. Epub 1998/06/25. eng.
180. Engelen MP, Schols AM, Lamers RJ, Wouters EF. Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 1999 Oct;18(5):275-80. PubMed PMID: 10601534. Epub 1999/12/22. eng.
181. Schols AM. Nutritional and metabolic modulation in chronic obstructive pulmonary disease management. *The European respiratory journal Supplement*. 2003 Nov;46:81s-6s. PubMed PMID: 14621110. Epub 2003/11/19. eng.
182. Baarends EM, Schols AM, Westerterp KR, Wouters EF. Total daily energy expenditure relative to resting energy expenditure in clinically stable patients with COPD. *Thorax*. 1997 Sep;52(9):780-5. PubMed PMID: 9371208. Pubmed Central PMCID: Pmc1758652. Epub 1997/11/26. eng.
183. Kotler DP. Cachexia. *Annals of internal medicine*. 2000 Oct 17;133(8):622-34. PubMed PMID: 11033592. Epub 2000/10/18. eng.

184. Stewart CE, Newcomb PV, Holly JM. Multifaceted roles of TNF-alpha in myoblast destruction: a multitude of signal transduction pathways. *Journal of cellular physiology*. 2004 Feb;198(2):237-47. PubMed PMID: 14603526. Epub 2003/11/07. eng.
185. Reid MB, Li YP. Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective. *Respiratory research*. 2001;2(5):269-72. PubMed PMID: 11686894. Pubmed Central PMCID: Pmc59514. Epub 2001/11/01. eng.
186. Gordon JN, Green SR, Goggin PM. Cancer cachexia. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2005 Nov;98(11):779-88. PubMed PMID: 16214835. Epub 2005/10/11. eng.
187. Debigare R, Cote CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Nov 1;164(9):1712-7. PubMed PMID: 11719314. Epub 2001/11/24. eng.
188. Barreiro E, de la Puente B, Minguella J, Corominas JM, Serrano S, Hussain SN, et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005 May 15;171(10):1116-24. PubMed PMID: 15735057. Epub 2005/03/01. eng.
189. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005;2(1):50-60. PubMed PMID: 16113469. Epub 2005/08/23. eng.
190. Stevenson CS, Koch LG, Britton SL. Aerobic capacity, oxidant stress, and chronic obstructive pulmonary disease--a new take on an old hypothesis. *Pharmacology & therapeutics*. 2006 Apr;110(1):71-82. PubMed PMID: 16343638. Epub 2005/12/14. eng.
191. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review. *Critical care medicine*. 2004 Dec;32(12):2516-23. PubMed PMID: 15599160. Epub 2004/12/16. eng.
192. Kang M, Ragan BG, Park JH. Issues in outcomes research: an overview of randomization techniques for clinical trials. *Journal of athletic training*. 2008 Apr-Jun;43(2):215-21. PubMed PMID: 18345348. Pubmed Central PMCID: 2267325.
193. Gan WQ, Man SF, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest*. 2005 Feb;127(2):558-64. PubMed PMID: 15705996.

194. Sadoul P. [DEFINITIONS AND LIMITS OF CHRONIC BRONCHITIS]. Rev Prat. 1963 Dec 11;13:3813-22. PubMed PMID: 14101739. Epub 1963/12/11. D'efinitions et limites de la bronchite chronique. fre.
195. Trigueros Carrero JA. How should we define and classify exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease? Expert review of respiratory medicine. 2013 Apr;7(2 Suppl):33-41. PubMed PMID: 23551022. Epub 2013/04/12. eng.
196. Bougrida M, Ben Saad H, Kheireddinne Bourahli M, Bougmiza I, Mehdioui H. [Spirometric reference equations for Algerians aged 19 to 73 years]. Rev Mal Respir. 2008 May;25(5):577-90. PubMed PMID: 18535525. Equations de reference spirometriques des Algeriens ages de 19 a 73 ans.
197. Tsai AG, Wadden TA. In the clinic: obesity. Annals of internal medicine. 2013 Sep 3;159(5):ITC3-1-ITC3-15; quiz ITC3-6. PubMed PMID: 24026335.
198. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgo F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation de la spirométrie. Revue des Maladies Respiratoires. 2007 3//;24(3, Part 2):27-49.
199. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Stratégies d'interprétation des explorations fonctionnelles respiratoires. Revue des Maladies Respiratoires. 2007 3//;24(3, Part 2):83-108.
200. Ben Saad H, Ben Attia Saafi R, Rouatbi S, Ben Mdella S, Garrouche A, Zbidi A, et al. [Which definition to use when defining airflow obstruction?]. Rev Mal Respir. 2007 Mar;24(3 Pt 1):323-30. PubMed PMID: 17417170. Quelle definition faut-il choisir pour le deficit ventilatoire obstructif?
201. Ben Saad H, Ben Attia Saafi R, Rouatbi S, Ben Mdella S, Garrouche A, Hadj Mtir A, et al. [Which definition to use when defining reversibility of airway obstruction?]. Rev Mal Respir. 2007 Nov;24(9):1107-15. PubMed PMID: 18176387. Quelle definition faut-il choisir pour la reversibilite de l'obstruction bronchique?
202. Ben Saad H, Ben Amor L, Ben Mdella S, Ghannouchi I, Ben Essghair M, Bougmiza I, et al. [The diagnosis of COPD is recommendation dependent]. La Tunisie medicale. 2014 Jul;92(7):474-81. PubMed PMID: 25775287. Le diagnostic positif de la BPCO est recommandation dependant.
203. Suissa S, Ernst P, Hudson M. TNF-alpha antagonists and the prevention of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonary pharmacology & therapeutics. 2008;21(1):234-8. PubMed PMID: 17517530.

204. Bienvenu J, Coulon L, Doche C, Gutowski MC, Grau GE. Analytical performances of commercial ELISA-kits for IL-2, IL-6 and TNF-alpha. A WHO study. European cytokine network. 1993 Nov-Dec;4(6):447-51. PubMed PMID: 8186376.
205. Westergren A. Diagnostic tests: the erythrocyte sedimentation rate range and limitations of the technique. *Triangle; the Sandoz journal of medical science*. 1957 Mar;3(1):20-5. PubMed PMID: 13455726. Epub 1957/03/01. eng.
206. Villar E, Lievre M, Kessler M, Lemaitre V, Alamartine E, Rodier M, et al. Anemia normalization in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: results of the NEPHRODIAB2 randomized trial. *Journal of diabetes and its complications*. 2011 Jul-Aug;25(4):237-43. PubMed PMID: 21601481. Epub 2011/05/24. eng.
207. Abramson N, Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. *American family physician*. 2000 Nov 1;62(9):2053-60. PubMed PMID: 11087187. Epub 2000/11/22. eng.
208. Colombet I, Pouchot J, Kronz V, Hanras X, Capron L, Durieux P, et al. Agreement between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in hospital practice. *The American journal of medicine*. 2010 Sep;123(9):863.e7-13. PubMed PMID: 20800157. Epub 2010/08/31. eng.
209. Bottiger LE, Svedberg CA. Normal erythrocyte sedimentation rate and age. *British medical journal*. 1967 Apr 8;2(5544):85-7. PubMed PMID: 6020854. Pubmed Central PMCID: Pmc1841240. Epub 1967/04/08. eng.
210. Pechu A. Dosage de l'albumine sérique. Un marqueur de l'état nutritionnel de la personne âgée. *Médecine*. 2010;6(4):156-60.
211. Ray A, Tatter SB, Santhanam U, Helfgott DC, May LT, Sehgal PB. Regulation of expression of interleukin-6. *Molecular and clinical studies. Annals of the New York Academy of Sciences*. 1989;557:353-61; discussion 61-2. PubMed PMID: 2786700.
212. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1975 Sep;72(9):3666-70. PubMed PMID: 1103152. Pubmed Central PMCID: 433057.
213. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. *Applied statistics for the behavioral sciences*. Boston: Houghton Mifflin; 2003:750-756.
214. Eagan TM, Ueland T, Wagner PD, Hardie JA, Mollnes TE, Damas JK, et al. Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study. *The European respiratory journal*. 2010 Mar;35(3):540-8. PubMed PMID: 19643942. Epub 2009/08/01. eng.

215. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes care*. 2004 Oct;27(10):2478-84. PubMed PMID: 15451919. Epub 2004/09/29. eng.
216. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2003 Apr;27(4):443-9. PubMed PMID: 12664077. Epub 2003/03/29. eng.
217. de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996 Feb;153(2):633-7. PubMed PMID: 8564110. Epub 1996/02/01. eng.
218. Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, Lewis-Jenkins V, Matthews SB, Griffiths TL, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Oct 15;164(8 Pt 1):1414-8. PubMed PMID: 11704588. Epub 2001/11/13. eng.
219. Ben Saad H, Ben Amor L, Ben Mdalla S, Ghannouchi I, Ben Essghair M, Sfaxi R, et al. [The importance of lung volumes in the investigation of heavy smokers]. *Rev Mal Respir*. 2014 Jan;31(1):29-40. PubMed PMID: 24461440. Place de la distension pulmonaire dans l'exploration des gros fumeurs de cigarettes.
220. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *The European respiratory journal*. 2007 Feb;29(2):279-83. PubMed PMID: 17050558.
221. Ghannem H, Hadj Fredj A. Prevalence of cardiovascular risk factors in the urban population of Soussa in Tunisia. *Journal of public health medicine*. 1997 Dec;19(4):392-6. PubMed PMID: 9467143.
222. Cuvelier A. Pathologies extra-thoraciques au cours de la BPCO. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2006;23(5-C2):25-31.
223. El-Korashy RI, Amin YM, Moussa HA, Badawy I, Bakr SM. Study the relationship of erythropoietin and chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2012 7//;61(3):53-7.
224. Shiozawa N, Hayashimoto K, Suzuki E, Kikuchi H, Takata S, Ashida K, et al. Lung function and blood markers of nutritional status in non-COPD aging men with smoking history: a cross-sectional study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2010;5:233-40. PubMed PMID: 20714377. Pubmed Central PMCID: 2921691.

225. Faner R, Gonzalez N, Cruz T, Kalko SG, Agusti A. Systemic inflammatory response to smoking in chronic obstructive pulmonary disease: evidence of a gender effect. *PloS one*. 2014;9(5):e97491. PubMed PMID: 24830457. Pubmed Central PMCID: 4022517.
226. Wang XR, Li YP, Gao S, Xia W, Gao K, Kong QH, et al. Increased serum levels of lipocalin-1 and -2 in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:543-9. PubMed PMID: 24920892. Pubmed Central PMCID: PMC4043430. Epub 2014/06/13. eng.
227. Emami Ardestani M, Zaerin O. Role of Serum Interleukin 6, Albumin and C-Reactive Protein in COPD Patients. *Tanaffos*. 2015;14(2):134-40. PubMed PMID: 26528368. Pubmed Central PMCID: Pmc4629428. Epub 2015/11/04. eng.
228. Nervana S, Abd El-Maksoud MD, EL Khayyal A, Imam A. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *New York Science Journal*. 2010;3(3):25-32.
229. Yasuda N, Gotoh K, Minatoguchi S, Asano K, Nishigaki K, Nomura M, et al. An increase of soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, associated with progression of COPD. *Respiratory medicine*. 1998 Aug;92(8):993-9. PubMed PMID: 9893764. Epub 1999/01/20. eng.
230. Ben Moussa S, Rouatbi S, Ben Saad H. Incapacity, Handicap, and Oxidative Stress Markers of Male Smokers With and Without COPD. *Respiratory care*. 2016 May;61(5):668-79. PubMed PMID: 26932384.
231. Ben Moussa S, Sfaxi I, Tabka Z, Ben Saad H, Rouatbi S. Oxidative stress and lung function profiles of male smokers free from COPD compared to those with COPD: a case-control study. *The Libyan journal of medicine*. 2014;9:23873. PubMed PMID: 24929061. Pubmed Central PMCID: 4057786.
232. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012 May 15;185(10):1065-72. PubMed PMID: 22427534. Epub 2012/03/20. eng.
233. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*. 2003 Jun;111(12):1805-12. PubMed PMID: 12813013. Pubmed Central PMCID: Pmc161431. Epub 2003/06/19. eng.
234. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):363-9. PubMed PMID: 12551853.

235. Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respiratory research*. 2010;11:63. PubMed PMID: 20500811. Pubmed Central PMCID: 2891677.
236. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003 Mar 25;107(11):1514-9. PubMed PMID: 12654609. Epub 2003/03/26. eng.
237. Tangedal S, Aanerud M, Persson LJ, Brokstad KA, Bakke PS, Eagan TM. Comparison of inflammatory markers in induced and spontaneous sputum in a cohort of COPD patients. *Respir Res*. 2014;15:138. PubMed PMID: 25398249. Pubmed Central PMCID: PMC4237726. Epub 2014/11/16. eng.
238. Ferrari R, Tanni SE, Caram LM, Correa C, Correa CR, Godoy I. Three-year follow-up of Interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research*. 2013;14:24. PubMed PMID: 23425215. Pubmed Central PMCID: 3620569.
239. Sparrow D, Glynn RJ, Cohen M, Weiss ST. The relationship of the peripheral leukocyte count and cigarette smoking to pulmonary function among adult men. *Chest*. 1984 Sep;86(3):383-6. PubMed PMID: 6467999.
240. Brinkley TE, Leng X, Miller ME, Kitzman DW, Pahor M, Berry MJ, et al. Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2009 Apr;64(4):455-61. PubMed PMID: 19196644. Pubmed Central PMCID: Pmc2657165. Epub 2009/02/07. eng.
241. Hurst JR. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *European Respiratory Journal*. 2005;26(5):846-52.

ANNEXES :

PREMIERE PARTIE :

Les questions qui suivent cherchent à déterminer l'importance des problèmes respiratoires que vous avez pu ressentir AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS

(Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse à chaque question)

	Presque tous les jours de la semaine (5-7jours)	Plusieurs jours par semaine(2-4jours)	Quelques jours par mois	Seulement pendant une infection respiratoire	Pas du tout
1) Avez-vous toussé ?					
2) Avez-vous craché ?					
3) Avez-vous été essoufflé ?					

4) Avez-vous eu des crises de sifflement dans la poitrine ?

5) Au cours des 12 derniers mois, dans une semaine ordinaire, combien avez-vous eu de journées sans grand problème respiratoire ?

Aucune journée ____

1ou 2 jours ____

3ou4 jours ____

Presque tous les jours ____

Tous les jours ____

6) Avez-vous déjà eu une dyspnée ?

Oui ____

Non ____

7) Si vous attrapez un rhume, a-t-il facilement tendance à (241) ?

Oui ____

Non ____

DEUXIEME PARTIE :

Tabagisme

1) Avez-vous déjà fumé ?

Oui ____

Non ____

Si oui, combien de cigarette par jour ____

Cigare par jour ____

Marijuana par jour ____

2) Si vous avez arrêté de fumer,

Combien de cigarette fumiez-vous chaque jour ? ____

Pendant combien d'année avez-vous fumé ____

3) Etes-vous exposé à la fumée de tabac d'autres personnes autour de vous ?

A la maison **oui**___ **non**___

Au travail **oui**___ **non**___

Ailleurs (fréquent) **oui**___ **non**___ **précisez ou ?**___

TROISIEME PARTIE :

Inflammation systémique

Avez-vous déjà développé :

Une fièvre___

Une asthénie (fatigue physique)___

Une arthralgie (douleurs articulaires)___

QUATRIEME PARTIE :

SECTION 1

Voici quelques situations qui, habituellement, vous essoufflent.

Vrai /faux

Etres assis au repos___

Faire sa toilette ou s’habiller___

Marcher dans la maison___

Marcher à l’extérieur sur terrain plat___

Monter un étage___

Monter une cote___

Pratiquer une activité physique ou sportive___

SECTION 2

Voici encore quelques situations concernant votre toux et votre essoufflement.

Vrai/faux

Ça me fait mal quand je tousse___

Ça me fatigue quand je tousse___

Je suis essoufflé quand je parle___

Je suis essoufflé quand je me penche___

Ma toux ou ma respiration perturbe mon sommeil___

Je m’épuise vite en faisant une activité quotidienne(par exemple :toilette, habillement, ménage)___

Avez-vous eu des problèmes respiratoires qui vous ont contraint à arrêter de travailler, à rester à l’intérieur rester chez vous au lit ?

Oui___

Non___

CINQUIEME PARTIE

Traitement

Prenez vous un traitement pour améliorer votre respiration ?

Oui___

Non___

Si oui, précisez

Bronchodilatateurs___

Corticoïdes inhalés___

Association d'un bronchodilatateur à un corticoïde___

Antibiotiques___

Autres___

Avez-vous d'autres maladies ?

Oui___

Non___

Si oui, précisez

Maladies cardiovasculaire

Cardiaque___

HTA (hypertension artériel)___

Cancer bronchique___

Apnées du sommeil___

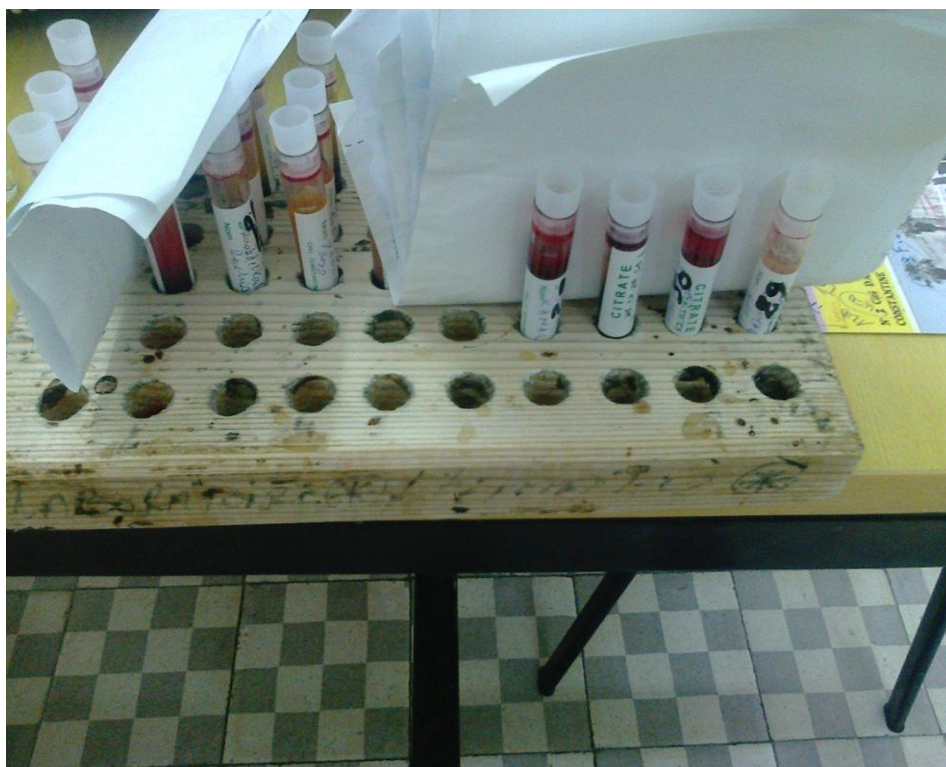
Diabète___

Troubles psychologiques___

Ostéoporose___

Autres___

ANNEXE 2 :



Prélèvements sanguin des patients ;laboratoire de biochimie ;CHU Constantine .



Méthode ELISA, laboratoire EL REDAH.



MEDONIC CA 620 ; laboratoire d'hématologie CHU Constantine.



VES static coR. ; laboratoire d'hématologie CHU Constantine.



ARCHITECT ci 2800 ; laboratoire de biochimie CHU Constantine.



Congélateur FENWEL serie 400, laboratoire HLA, CHU Constantine



Centrifugeuse JOUAN ISO 9001 laboratoire HLA, CHU Constantine



Spiromètre ZAN 100 ;laboratoire de physiologie CHU Constantine.

PUBLICATIONS :

Nous utilisons des cookies pour vous assurer une navigation optimale et personnalisée. En poursuivant votre visite, vous acceptez l'utilisation de cookies qui nous permettent notamment d'effectuer des statistiques de visites.

Continuer ma visite | En savoir plus



Rechercher

Mes alertes

Ma bibliothèque

Mon panier

Connexion

Actualités

Revue

Traité EMC

Domaines

Livres

Compléments

Focus sur

Autres sites Elsevier



REVUE DE PNEUMOLOGIE CLINIQUE

Accédez à un numéro ▼

S'abonner

Rechercher dans cette revue 🔍

La revue

Présentation

Dernier numéro

Archives

Numéros thématiques

Espace Auteurs

Instructions aux auteurs

Soumettre un article

Droits de reproduction

Les + abonnés

EM-SELECT.COM

EM|Revue sur iPhone/iPad

Les actions

Abonnement

Demande d'informations

+ Bibliothèque

! Alerte nouveaux numéros

📡 Flux RSS

Pour en savoir plus



REVUE DE PNEUMOLOGIE CLINIQUE

Articles gratuits

Dépendance tabagique : changer le paradigmeB. Dautzenberg
Vol 74 - n° 3 - p. 121-123**L'Hôpital d'Instruction des Armées Percy (Clamart)**J. Margery, C. Ploton, F. Vaylet
Vol 66 - n° 4 - p. 217-219

EM|Onco



EM|Onco : la revue de presse en oncologie thoracique. Ce service exclusif propose une analyse de la bibliographie internationale avec des commentaires et synthèses

rédigées par le comité scientifique coordonné par le Dr Bernard Milleron.

e-Pneumo



e-Pneumo : Un service unique de formation médicale continue en pneumologie développé en partenariat avec la Société de Pneumologie de Langue Française, le Collège des Enseignants de Pneumologie et la Fédération Française de Pneumologie. Retrouvez des cas cliniques de formation dans l'Asthme et la BPCO.

Retrouvez des cas cliniques de formation dans l'Asthme et la BPCO.

Le Guide Zéphir

Guide des thérapeutiques inhalées dans l'asthme et la BPCO chez l'adulte, le guide Zéphir est un outil pour l'éducation thérapeutique à destination des



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Profil inflammatoire systémique des fumeurs atteints de BPCO comparés aux fumeurs indemnes de BPCO[☆]



Systemic inflammatory profile of smokers with and without COPD

Y. Mosrane^a, M. Bougrida^{b,c}, A.S. Alloui^d,
M. Martani^{b,c}, L. Rouabah^a, M.K. Bourahli^{b,c},
H. Mehdioui^{b,c}, H. Ben Saad^{e,*,f}

^a Laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire, faculté des sciences de la vie et de la nature, université Constantine 1, Constantine, Algérie

^b Laboratoire de recherche des maladies métaboliques, faculté de médecine de Constantine, université Constantine 3, Constantine, Algérie

^c Service de physiologie et des explorations fonctionnelles, CHU Benbadis, Constantine, Algérie

^d Laboratoire central de biochimie, CHU Benbadis, Constantine, Algérie

^e Laboratoire de physiologie, faculté de médecine « Ibn Eljazzar » de Sousse, université de Sousse, avenue Mohamed Karoui, 4000 Sousse, Tunisie

^f Service de physiologie et explorations fonctionnelles, EPS Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Disponible sur Internet le 31 août 2017

MOTS CLÉS

Tabac ;
Spirométrie ;
BPCO ;
Inflammation systémique ;
VEMS ;
VEMS/CVF

Résumé

Introduction. – Les études comparant les profils inflammatoires systémiques des fumeurs atteints et indemnes de BPCO présentent des conclusions discordantes.

Objectif. – Comparer le profil inflammatoire systémique des fumeurs atteints de BPCO avec ceux indemnes de BPCO.

Population et méthodes. – Il s'agit d'une étude prospective de type comparative incluant deux groupes de fumeurs actifs de plus de 10 paquets-années et cliniquement stables : 56 BPCO consécutifs (VEMS/CVF postbronchodilatateur < 0,70) et 32 fumeurs consécutifs non BPCO (VEMS/CVF postbronchodilatateur ≥ 0,70). Le tabagisme et les données cliniques, anthropométriques et spirométriques ont été notés. Les marqueurs biologiques sanguins suivants ont été déterminés : leucocytes, hémoglobine, facteur de nécrose tumorale-α (TNF-α), interleukine-6 (IL-6),

[☆] Une version modifiée de l'abstract de cette étude a été publiée dans la revue des maladies respiratoires : Mosrane Y et al. Aspect inflammatoire de la BPCO. Rev Mal Respir 2015;32, Supplement:A42.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : yousra.mos@hotmail.com (Y. Mosrane), medphysio25@gmail.com (M. Bougrida), souhayel.alloui@hotmail.com (A.S. Alloui), m.martani@yahoo.fr (M. Martani), leilarouabah27@yahoo.fr (L. Rouabah), mohamedkbourahli@gmail.com (M.K. Bourahli), mehdiouihacene@yahoo.fr (H. Mehdioui), helmi.bensaad@rns.tn (H. Ben Saad).

protéine C réactive (CRP) et vitesse de sédimentation (VS). Selon les taux (normaux/anormaux) de ces marqueurs, deux groupes de fumeurs ont été formés. Les variables quantitatives et qualitatives ont été exprimées, respectivement, en moyennes \pm écart-types et en pourcentages.

Résultats. — Comparativement au groupe non BPCO, le groupe BPCO était plus âgé (56 ± 12 contre 65 ± 8 ans) et avait une consommation de tabac plus élevée (30 ± 18 contre 52 ± 31 paquets-années). Comparativement au groupe non BPCO, le groupe BPCO avait des valeurs plus élevées de CRP ($2,06 \pm 1,24$ contre $11,32 \pm 11,03$ mg/L), de VS ($9,59 \pm 8,29$ contre $15,96 \pm 11,56$), d'IL-6 ($9,28 \pm 4,69$ contre $20,27 \pm 5,31$ ng/L) et de TNF- α ($18,38 \pm 7,98$ ng/L contre $8,62 \pm 3,72$ ng/L). Comparativement au groupe non BPCO, le groupe BPCO incluait des pourcentages plus élevés de fumeurs ayant une CRP élevée (0 % contre 32 %), une hyperleucocytose (6 % contre 16 %), des taux élevés d'IL-6 (81 % contre 98 %) ou de TNF- α (91 % contre 100 %).

Conclusion. — Les fumeurs BPCO, comparés aux non-BPCO, ont une inflammation systémique plus marquée.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Tobacco;
Spirometry;
COPD;
Systemic
inflammation;
FEV₁;
FEV₁/FVC

Summary

Introduction. — Studies comparing the systemic inflammatory profiles of smokers with and without COPD present discordant findings.

Aim. — To compare the systemic inflammatory profile of smokers with and without COPD.

Methods. — This is a cross-sectional comparative study. Two groups of active smokers of more than 10 pack-years were included: 56 consecutive stable COPD (postbronchodilator FEV₁/FVC < 0.70) and 32 consecutive non-COPD (postbronchodilator FEV₁/FVC \geq 0.70). Smoking and clinical, anthropometric and spirometric data were noted. The following blood biomarkers were identified: leukocytes, hemoglobin, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR). According to the levels (normal/abnormal) of these markers, two groups of smokers were formed. Quantitative and qualitative data were expressed, respectively, as means \pm SD and percentages.

Results. — Compared to the non-COPD group, the COPD group was older (56 ± 12 vs. 65 ± 8 years) and had a higher smoking consumption (30 ± 18 vs. 52 ± 31 pack-years). Compared to the non-COPD group, the COPD group had higher values of CRP (2.06 ± 1.24 vs. 11.32 ± 11.03 mg/L), of ESR (9.59 ± 8.29 vs. 15.96 ± 11.56), of IL-6 (9.28 ± 4.69 vs. 20.27 ± 5.31 ng/L) and of TNF- α (18.38 ± 7.98 ng/L vs. 8.62 ± 3.72 ng/L). Compared to the non-COPD group, the COPD group included higher percentages of smokers with elevated CRP (0 % vs. 32 %), with leukocytosis (6 % vs. 16 %), with higher levels of IL-6 (81 % vs. 98 %) or TNF- α (91 % vs. 100 %).

Conclusion. — Smokers with COPD, compared to smokers free from COPD, have a marked systemic inflammation.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

BPCO	bronchopneumopathie chronique obstructive
CRP	protéine C réactive
CVF	capacité vitale forcée
DVO	déficit ventilatoire obstructif
IL-6	interleukine-6
IMC	indice de masse corporelle
PA	paquets-années
postBD	postbronchodilatateur
r	coefficient de corrélation
TNF- α	facteur de nécrose tumorale- α

VEMS	volume expiré maximal à la 1 ^{re} s
VS	vitesse de sédimentation
95 % IC	intervalle de confiance de 95 %

Introduction

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une pathologie complexe dans laquelle l'inflammation locale (voies aériennes et parenchyme pulmonaire) et systémique joue un rôle prépondérant [1–7]. En effet, de nombreuses études ont démontré une augmentation des cytokines inflammatoires non seulement dans le poumon,

mais aussi de manière systémique [5,7]. Il existe particulièrement une augmentation du facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), de l'interleukine-6 (IL-6) et de la protéine C réactive (CRP) [1–9]. Cependant, à nos jours, il existe plusieurs théories quant à l'origine de l'inflammation systémique [7]. Dans la littérature, cinq hypothèses plus ou moins intriquées ont été avancées pour expliquer sa genèse [7]. La 1^{re} évoque la diffusion dans la circulation systémique d'un processus inflammatoire local (voies aériennes et parenchyme pulmonaire) [10]. La 2^e invoque des modifications physiopathologiques (hypoxie et/ou distension pulmonaire) qui se produisent dans les poumons [11,12]. La 3^e avance un processus normal de vieillissement responsable d'une inflammation systémique de bas grade [13]. La 4^e allègue la production de médiateurs inflammatoires systémiques par d'autres parties du corps, comme le muscle squelettique et la moelle osseuse [14,15]. La 5^e hypothèse, impliquant le rôle néfaste de la fumée du tabac, est séduisante [7]. En effet, la fumée du tabac a été impliquée en tant que cause d'autres pathologies inflammatoires systémiques telles que l'athérosclérose et la pathologie coronarienne [16]. Comme les ex-fumeurs ont des signes d'inflammation persistante [7], cela implique que le tabagisme peut induire l'inflammation, mais ne peut pas expliquer sa persistance comme c'est le cas dans la BPCO [7]. Une étude comparative dosant les marqueurs systémiques de l'inflammation les plus étudiés (IL-6 et TNF- α [5,8,17,18]) et incluant deux groupes de fumeurs atteints et indemnes de BPCO pourra clarifier une partie du rôle attribué à la fumée du tabac dans la genèse de l'inflammation systémique.

En plus des marqueurs de l'inflammation systémique les plus étudiés (IL-6 et TNF- α) [5,8,17,18], d'autres marqueurs, tels que le taux de leucocytes dans le sang, la CRP et la vitesse de sédimentation (VS) ont été aussi étudiés. Cependant, les conclusions concernant leurs modifications et leurs corrélations avec le tabac ont été parfois controversées. Depuis plus de 40 ans, le tabagisme a été lié à une inflammation systémique de bas grade comme en témoigne l'hyperleucocytose [5,19], un prédicteur bien établi de survenue de BPCO [20]. En effet, par rapport aux fumeurs indemnes de déficit ventilatoire obstructif (DVO), ceux atteints par ce déficit avaient un nombre plus élevé de leucocytes [21]. Chez les sujets sains non fumeurs, la CRP avait une relation linéaire inverse avec le volume expiré maximal à la 1^{re} s (VEMS) [22]. Chez les fumeurs, les données concernant la CRP sont controversées avec des études qui ont montré son élévation chez les fumeurs BPCO par rapport aux témoins non fumeurs [5,23–25] et d'autres qui n'ont pas trouvé de telles différences dans les niveaux de CRP [26].

Peu d'études ont évalué les taux d'hémoglobine chez les fumeurs non BPCO ou atteints d'une BPCO stable [27]. Une récente revue systématique a traité la question de l'anémie chez les patients atteints de BPCO et sa relation avec les marqueurs de l'inflammation [27]. D'une part, il semblerait que la pathogenèse de l'anémie, qualifiée d'« inflammatoire chronique » lors de la BPCO, soit incomplètement élucidée [27]. D'autre part, les auteurs ont recommandé d'étudier la possibilité d'une association entre l'inflammation, l'anémie et la gravité de la pathologie [27].

Les études analysant le profil de la VS dans la BPCO présentent aussi des résultats divergents [28,29]. Dans une étude iranienne [28], les 90 BPCO et les 50 sujets témoins

avaient des taux similaires de VS. Dans une étude italienne incluant 223 BPCO stables âgés de plus de 65 ans [29], la VS n'était pas corrélée à la sévérité de la BPCO, mais les patients ayant une VS élevée avaient des prévalences plus élevées d'anémie.

L'étude des marqueurs de l'inflammation systémique chez les fumeurs atteints ou non d'une BPCO contribuera à la compréhension de la physiopathologie de cette « inconnue meurtrière ». D'où l'objectif principal de la présente étude a été de comparer le profil inflammatoire systémique des fumeurs BPCO avec ceux non BPCO.

Population et méthodes

Type d'étude

La présente étude prospective et comparative a été réalisée dans le service de physiologie clinique et explorations fonctionnelles du CHU Benbadis de Constantine (altitude = 600 m) en Algérie, durant l'année 2014. Tous les sujets, informés des buts et du déroulement de l'étude, ont signé un consentement éclairé.

Population

La population a été constituée de fumeurs actifs de plus de 10 paquets-années (PA) âgés entre 40 et 83 ans. Il s'agissait des habitants de l'Est Algérie (Constantine, Jijel, Mila, Oum El Bouaghi, Skikda et Colo). Les fumeurs, tous de sexe masculin, étaient soit des consultants du service de physiologie clinique et explorations fonctionnelles, soit des parents des travailleurs du CHU local. Les critères de non-inclusion suivants ont été appliqués : asthme, apnées du sommeil, pathologie systémique outre que la BPCO, cancer, obésité et prise de corticostéroïdes par voie orale pendant au moins quatre semaines avant l'étude. Les critères d'exclusion ont été : DVO totalement réversible, signes cliniques d'exacerbation de la BPCO le jour ou trois semaines avant l'inclusion dans l'étude et une mauvaise exécution des manœuvres respiratoires demandées. Les bronchodilatateurs de courte ou de longue durée d'action ont été arrêtés au moins six ou 12 heures avant la pratique de la spirométrie. Selon les données spirométriques, deux groupes de fumeurs ont été identifiés : BPCO et non BPCO.

Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée selon l'équation prédictive suivante [30] : $N = [(Z_{\alpha/2})^2 \times P \times (1 - P) \times D] / E^2$; « P » était la proportion du principal phénomène étudié (fréquence de l'inflammation systémique chez les fumeurs de plus de 10 PA), « E » était la marge d'erreur, « $Z_{\alpha/2}$ » était la déviation normale à un niveau de signification pour une hypothèse alternative entre deux échantillons, « D » était la conception (= 1 pour un échantillonnage aléatoire simple). Selon la littérature, 10,6 % ($P = 0,106$) des fumeurs ayant une moyenne de tabagisme de 24 PA avaient une inflammation systémique comme en témoigne un taux de leucocytes $> 9,1 \times 10^3 / \text{mm}^3$ [31]. En assumant un intervalle de confiance de 85 % ($Z_{\alpha/2} = 1,44$) et une marge d'erreur de 5 % « E », la taille de l'échantillon était de 79 fumeurs. En

assumant un taux de non-répondant de 10 %, la taille finale de l'échantillon était de 88 fumeurs.

Données cliniques

Les données cliniques étaient recueillies à l'aide d'un questionnaire composé de questions rédigées en langue française et traduites en langue arabe en cas de nécessité. Le questionnaire a abordé les thèmes suivants : tabagisme, comorbidités, signes respiratoires (dyspnée, toux et expectorations) et utilisation des médicaments. Le tabagisme a été évalué par une série de questions sur la consommation antérieure et actuelle du tabac. Les comorbidités ont intéressé seulement le diabète et les pathologies cardiaques (infarctus de myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, trouble du rythme). Pour chaque comorbidité, deux groupes de fumeurs (oui/non) étaient identifiés. Les stades de la dyspnée étaient évalués par l'échelle de Sadoul [32] (1 [dyspnée pour des efforts importants ou au-delà du 2^e étage] ; 2 [dyspnée à la marche en pente légère, ou à la marche rapide ou au 1^{er} étage] ; 3 [dyspnée à la marche normale en terrain plat] ; 4 [dyspnée à la marche lente] ; 5 [dyspnée au moindre effort]). Deux groupes de fumeurs étaient identifiés (non dyspnéique [stade 1] et dyspnéique (stades 2–5)). L'exacerbation était définie par la présence de deux facteurs parmi les suivants : majoration récente de la dyspnée, augmentation du volume de l'expectoration ou aspect purulent de l'expectoration [33].

Données anthropométriques et obésité

L'âge (an), la taille (m) et le poids (kg) étaient notés/mesurés [34]. L'indice de masse corporelle (IMC, kg/m²) était calculé. Les définitions suivantes étaient appliquées : maigreur (IMC < 18,5), poids normal (18,5 ≤ IMC < 24,0), surpoids (25,0 ≤ IMC < 29,9) et obésité (IMC ≥ 30) [35].

Données spirométriques et diagnostic positif de la BPCO

Les données spirométriques étaient mesurées par un spiromètre portatif (ZAN 100, *Meßgeräte GmbH*, Allemagne) selon les recommandations internationales [36,37]. Les normes spirométriques locales étaient utilisées [34].

Le DVO était défini devant un rapport entre le VEMS et la capacité vitale forcée (CVF) inférieure à la limite inférieure de la normale [38]. Le test de réversibilité était réalisé selon les recommandations internationales [36]. Il était considéré comme cliniquement significatif en cas d'augmentation du VEMS (et/ou de la CVF) de plus de 200 mL et de plus de 12 % de sa valeur initiale [39]. La réversibilité était qualifiée de totale en cas d'un rapport VEMS/CVF postbronchodilatateur (postBD) ≥ 0,70 [39].

Selon le rapport VEMS/CVF postBD, deux groupes de fumeurs étaient identifiés : BPCO (VEMS/CVF postBD < 0,70) et non BPCO (VEMS/CVF postBD ≥ 0,70) [40]. La sévérité de l'obstruction bronchique de la BPCO était classée selon les valeurs du VEMS postBD [41] : légère (VEMS ≥ 80 %) ;

modérée (50 % ≤ VEMS < 80 %), sévère (30 % ≤ VEMS < 50 %) et très sévère (VEMS < 30 %).

Données biologiques et définitions appliquées

Avant la spirométrie, des prélèvements sanguins étaient réalisés à partir du sang veineux périphérique sur des tubes à sérum (héparines et EDTA). Le sang prélevé était coagulé à température ambiante pendant 30 à 60 min et centrifugé pendant 10 à 15 min à 4000 tours/min dans le laboratoire central de biochimie. Des échantillons de sérum étaient immédiatement congelés à -70 °C pour analyse ultérieure.

Le comptage cellulaire des leucocytes et de l'hémoglobine (compteur Medonic CA 620) était réalisé selon la méthode de résistance thermique avec une mesure photométrique sans cyanite. Les dosages de l'IL-6 et du TNF-α étaient réalisés par la méthode DRG ELISA fixe [42] (R&D Systems, Marburg, Allemagne) avec des niveaux de détection de 2 pg/mL et de 2 pg/mL, respectivement. L'analyse de la CRP était effectuée selon le principe immunoturbidimétrie sensibilisé au latex (Architect ci8200), avec un niveau de détection minimal inférieur à 0,15 mg/L. L'analyse de la VS (VES static coR) était effectuée selon la méthode de Westergreen [43].

L'anémie et la polyglobulie étaient définies devant des taux d'hémoglobine, respectivement ≤ 13 g/dL et ≥ 17 g/dL [44]. Trois groupes étaient définis (pas d'anémie ou de polyglobulie ; anémie ; polyglobulie). L'hyperleucocytose était définie devant un nombre de leucocytes ≥ 11 × 10³/mm³. Deux groupes étaient définis (pas d'hyperleucocytose ; hyperleucocytose) [45]. La CRP était considérée comme augmentée si son taux était ≥ 12 mg/L [46]. Deux groupes étaient définis (CRP normale ; CRP augmentée). La VS était considérée comme augmentée si elle était ≥ 15 ou ≥ 20 chez les patients âgés, respectivement, de moins de 50 ans ou de 50 ans et plus [47]. Deux groupes étaient définis (VS normale ; VS augmentée). Un taux d'IL-6 > 4,0 ng/L était considéré comme augmenté [48]. Deux groupes étaient définis (taux normal ; taux élevé). Un taux de TNF-α > 3,9 ng/L était considéré comme augmenté [49]. Deux groupes étaient définis (taux normal ; taux élevé).

Analyse statistique

Les variables quantitatives avaient une distribution normale et étaient exprimées en moyennes ± écart-types. Les variables qualitatives étaient exprimées en nombre (%). Un test paramétrique (test de Student) et le test de Chi² étaient utilisés pour comparer, respectivement, les variables quantitatives et qualitatives des deux groupes. Les corrélations entre les différents marqueurs biologiques et entre les marqueurs biologiques et l'âge, l'IMC, le tabagisme et le VEMS postBD étaient évaluées par le coefficient de corrélation « r ». La corrélation était considérée « forte » si le « r » était > 0,70, « modérée » en cas de « r » entre 0,50 et 0,70, « faible » si le « r » était entre 0,30 et 0,50 et pas d'association si le « r » est < 0,30 [50]. Le seuil de 0,05 était retenu pour la signification statistique. La saisie des résultats était réalisée en utilisant le logiciel Statistica (Statistica Kernel version 6 ; Stat Soft. France).

Tableau 1 Caractéristiques des fumeurs atteints de BPCO et indemnes de BPCO (non BPCO).

	BPCO (n = 56)	Non BPCO (n = 32)
<i>Données exprimées en moyenne ± écart-type</i>		
Âge (an)	65 ± 8	56 ± 12*
Poids (kg)	68 ± 12	73 ± 11
Taille (m)	1,69 ± 0,06	1,71 ± 0,06
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	23,9 ± 3,9	25,1 ± 3,6
Tabagisme (paquets-années)	52 ± 31	30 ± 18*
VEMS/CVF postBD (valeur absolue)	0,56 ± 0,09	0,76 ± 0,04*
VEMS postBD (%)	51 ± 15	75 ± 10*
<i>Données exprimées en nombre (%)</i>		
Statut pondéral		
Maigre	5 (8,9)	1 (3,1)
Poids normal	27 (48,2)	15 (46,9)
Surpoids	24 (42,9)	16 (50,0)
Dyspnée, oui	56 (100,0)	26 (81,3)**
Cardiopathie, oui	22 (39,3)	6 (18,7)**
Diabète, oui	11 (19,6)	5 (15,6)
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; CVF : capacité vitale forcée ; PostBD : postbronchodilatateur ; VEMS : volume expiré maximal à la 1 ^{re} s. * p < 0,05 (test de Student) : BPCO contre non BPCO. ** p < 0,05 (test de Chi ²) : BPCO contre non BPCO.		

Résultats

Sur les 121 fumeurs recrutés, seuls 88 étaient inclus dans l'étude. Les raisons de non-inclusion et d'exclusion étaient : asthme (n = 5), apnées du sommeil (n = 4), pathologie systémique outre que la BPCO (n = 3), cancer (n = 1), obésité (n = 5), prise de corticostéroïdes par voie orale pendant au moins quatre semaines avant l'étude (n = 5), DVO totalement réversible (n = 4), signes cliniques d'exacerbation de la BPCO le jour ou trois semaines avant l'inclusion dans l'étude (n = 3), mauvaise exécution des manœuvres respiratoires demandées (n = 3).

Les fumeurs étaient répartis en deux groupes : BPCO (n = 56) et non BPCO (n = 32). Le **Tableau 1** expose leurs caractéristiques. Les deux groupes étaient appariés pour le poids, la taille et l'IMC et avaient un profil similaire de statut de l'obésité. Cependant, comparativement au groupe non BPCO, le groupe BPCO était plus âgé, avait une consommation de tabac plus élevée, avait un VEMS postBD et un rapport VEMS/CVF postBD plus bas et incluait des pourcentages plus élevés de fumeurs dyspnéiques ou ayant une cardiopathie.

Dans le groupe BPCO, la gravité de l'obstruction bronchique de la BPCO était qualifiée de « légère ou modérée » et de « sévère ou très sévère », respectivement, chez 42,9 % et 57,1 % des fumeurs.

Tableau 2 Données biologiques et profil inflammatoire des fumeurs atteints de BPCO et indemnes de BPCO (non BPCO).

	BPCO (n = 56)	Non BPCO (n = 32)
<i>Données exprimées en moyenne ± écart-type</i>		
Vitesse de sédimentation (VS)	15,96 ± 11,56	9,59 ± 8,29*
Protéine C réactive (CRP), mg/L	11,32 ± 11,03	2,06 ± 1,24*
Leucocytoses, 10 ³ /mm ³	8,18 ± 2,64	7,66 ± 1,89
Hémoglobémie, g/dl	14,24 ± 1,48	13,68 ± 1,41
Interleukine 6 (IL-6), ng/L	20,27 ± 5,31	9,28 ± 4,69*
Facteur de nécrose tumorale α (TNF-α), ng/L	18,38 ± 7,98	8,62 ± 3,72*
<i>Données exprimées en nombre (%)</i>		
VS élevée, oui	16 (28,6)	5 (15,6)
CRP élevée, oui	18 (32,1)	0 (0,0)**
Hyperleucocytose	9 (16,1)	2 (6,2)**
Anémie, oui	10 (17,8)	9 (28,1)
Polyglobulie, oui	2 (3,6)	1 (3,1)
Taux élevé d'IL-6, oui	55 (98,2)	26 (81,2)**
Taux élevé de TNF-α, oui	56 (100,0)	29 (90,6)**
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive. * p < 0,05 (test de Student) : BPCO contre non BPCO. ** p < 0,05 (test de Chi ²) : BPCO contre non BPCO.		

Le **Tableau 2** expose les données biologiques et le profil inflammatoire des fumeurs inclus. Les deux groupes avaient des taux similaires de leucocytes et d'hémoglobine ; et incluait des pourcentages comparables de fumeurs ayant une VS élevée ou une anémie ou une polyglobulie. Cependant, comparativement au groupe non BPCO, le groupe BPCO avait des valeurs plus élevées de CRP, de VS, d'IL-6 et de TNFα et incluait des pourcentages plus élevés de fumeurs ayant une CRP élevée, ou une hyperleucocytose ou des taux élevés d'IL-6 ou de TNF-α.

Le **Tableau 3** expose, pour chaque groupe de fumeurs, les corrélations entre les marqueurs biologiques, l'âge, l'IMC, le VEMS postBD et le tabagisme. Dans le groupe BPCO, il existait des corrélations « faibles » entre le VEMS postBD et l'IL-6 et entre le TNF-α et l'IL-6 et une corrélation « modérée » entre le VEMS postBD et le TNF-α. Dans le groupe non BPCO, il existait des corrélations « faibles » entre la quantité de tabac consommée et la VS et la CRP, entre l'IL-6 et la VS et l'hémoglobémie et entre l'âge et le TNF-α, et une corrélation « modérée » entre la VS et les leucocytes.

Tableau 3 Coefficient de corrélation (*r*) entre les différents marqueurs biologiques et entre les marqueurs biologiques et l'âge, l'IMC, le VEMS postbronchodilatateur (postBD) et le tabagisme des fumeurs atteints de BPCO (*n* = 56) et indemnes de BPCO (non BPCO, *n* = 32).

	VS	CRP	Leucocytes	Hémoglobininémie	IL-6	TNF- α
Âge (an)						
BPCO	-0,14	0,11	0,03	-0,08	-0,10	0,16
Non BPCO	0,06	-0,24	-0,21	-0,07	0,01	-0,41 ^b
IMC (kg/m²)						
BPCO	-0,13	-0,09	0,05	-0,01	0,04	-0,19
Non BPCO	0,06	0,11	0,18	-0,21	0,18	-0,02
Tabagisme (paquets-années)						
BPCO	-0,11	-0,04	0,29 ^c	-0,06	-0,03	-0,01
Non BPCO	0,35 ^b	0,36 ^b	0,03	-0,06	-0,31	-0,28
VEMS postBD (%)						
BPCO	-0,05	-0,07	-0,01	-0,06	-0,33 ^b	-0,61 ^a
Non BPCO	0,22	-0,03	-0,11	-0,07	0,01	-0,25
VS						
BPCO	NA	0,16	0,10	0,04	0,14	-0,01
Non BPCO		0,01	0,60 ^a	0,20	-0,48 ^b	-0,24
CRP (mg/L)						
BPCO	0,16	NA	-0,01	-0,23	0,09	0,27 ^c
Non BPCO	0,01		0,05	0,02	0,12	0,14
Leucocytes (10³/mm³)						
BPCO	0,10	-0,01	NA	0,01	-0,07	0,03
Non BPCO	0,60 ^a	0,05		0,30	-0,32	0,08
Hémoglobininémie (g/dL)						
BPCO	0,04	-0,23	0,01	NA	-0,04	0,16
Non BPCO	0,20	0,02	0,30		-0,39 ^b	-0,01
IL-6 (ng/L)						
BPCO	0,14	0,09	-0,07	-0,04	NA	0,36 ^a
Non BPCO	-0,48 ^b	0,12	-0,32	-0,39 ^b		0,26
TNF-α (ng/L)						
BPCO	-0,01	0,27 ^c	0,03	0,16	0,36 ^b	NA
Non BPCO	-0,24	0,14	0,08	-0,01	0,26	

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; CRP : protéine C réactive ; IL-6 : interleukine-6 ; IMC : indice de masse corporelle ; NA : non appliqué ; TNF- α : facteur de nécrose tumorale α ; VEMS : volume expiré maximal à la 1^{re} s ; VS : vitesse de sédimentation. **p* < 0,05.

^a Corrélation modérée : 0,50 < « *r* » ≤ 0,70.

^b Faible corrélation : 0,30 < « *r* » ≤ 0,50.

^c Pas de corrélation : « *r* » ≤ 0,30.

Discussion

Les fumeurs BPCO, comparativement à ceux non BPCO, avaient une inflammation systémique plus marquée. En effet, comparativement au groupe des fumeurs non BPCO, le groupe des fumeurs BPCO avait des valeurs plus élevées de CRP, de VS, d'IL-6 et de TNF- α et incluait des pourcentages plus élevés de fumeurs ayant une CRP élevée, ou une hyperleucocytose ou des taux élevés d'IL-6 et de TNF- α . Dans le groupe BPCO, plus le VEMS postBD était bas, plus les taux d'IL-6 et de TNF- α étaient augmentés. Dans le groupe non BPCO, plus la quantité de tabac consommée est grande plus la VS et la CRP sont élevées, et plus l'âge est avancé,

plus le taux de TNF- α est diminué. Dans le groupe BPCO, le TNF- α était positivement corrélé à l'IL-6. Dans le groupe non BPCO, l'IL-6 était négativement corrélée à la VS et à l'hémoglobininémie, et la VS était positivement corrélée aux leucocytes.

Caractéristiques des fumeurs

Les manifestations systémiques de la BPCO sont largement répandues et affectent presque tous les systèmes [27], avec la présence de comorbidités telles que les pathologies cardiovasculaires, le cancer du poumon, la perte du poids, l'ostéoporose et le diabète [27]. Les fréquences de

la maigreur, du surpoids du diabète et des cardiopathies, observées chez les fumeurs de cette étude étaient similaires à celles rapportées dans la littérature. D'abord, dans une étude nord-africaine [51], 5 % et 31 % des fumeurs de cigarettes de plus de 40 PA avaient une maigreur et un surpoids [51]. Ensuite, 10 à 21 % des BPCO étaient diabétiques [52] et presque 20 % de la population générale nord-africaine âgée de plus de 50 ans avait un diabète [53]. Enfin, presque 22 % des patients BPCO avaient une cardiopathie (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, trouble du rythme cardiaque) [52]. Donc, l'échantillon de la présente étude « reflète » la « réalité » des patients BPCO [54]. De surplus, les deux groupes de fumeurs avaient un statut pondéral similaire et comportaient des pourcentages similaires de sujets diabétiques.

Comme dans d'autres études [55,56], seuls les hommes étaient inclus étant donnée que le sexe influence la réponse inflammatoire systémique au tabagisme [57].

Tous les fumeurs inclus dans l'étude étaient des fumeurs actifs. Ce critère pourrait expliquer certaines divergences dans les résultats des études, puisque l'inflammation systémique dans la BPCO est dépendante du statut du tabagisme (tabagique actif contre ex-tabagique) [25]. La moyenne du tabagisme du groupe BPCO (52 PA) était intermédiaire avec celles rapportées dans certaines études (23 [25] ; 31 [58] ; 45 [59], 49 [5], 53 [60], 57 [61]). De même, la moyenne du tabagisme du groupe non BPCO (30 PA) était proche de celle de l'étude d'Agusti et al. (32 PA) [5].

Les moyennes du VEMS postBD de la présente étude (Tableau 1) étaient proches de celles d'autres études : $48 \pm 17\%$ et $76 \pm 14\%$ [59] ou $48 \pm 16\%$ et $109 \pm 12\%$ [5], respectivement pour les fumeurs BPCO et non BPCO, $47 \pm 16\%$ pour les BPCO [24] ; $48 \pm 19\%$ et $71 \pm 5\%$, respectivement, pour les fumeurs BPCO et le groupe témoin [58].

La classification des fumeurs BPCO selon la gravité du DVO en « légère ou modérée » et en « sévère ou très sévère » était similaire à celle d'une étude chinoise (respectivement, 46 % et 54 % [59]) mais différente de celle d'une étude égyptienne (respectivement, 29 % et 71 % [61]).

Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon ($n=88$ dont 56 BPCO) de la présente étude était intermédiaire avec celles d'autres études ayant des objectifs similaires : $n=51$ (41 BPCO) [55] ; $n=65$ (17 BPCO) [56] ; $n=87$ (58 BPCO) [58] ; $n=116$ (69 BPCO, 27 fumeurs non BPCO et 20 non-fumeurs) [61] ; $n=116$ (101 BPCO) [62], $n=159$ (88 BPCO, 33 fumeurs et 38 non-fumeurs) [60] ; $n=180$ (60 fumeurs BPCO, 60 fumeurs non BPCO et 60 non-fumeurs) [59] ; $n=320$ (202 fumeurs actifs BPCO, 61 ex-fumeurs non BPCO et 57 non-fumeurs) [25]. Cependant, la taille de l'échantillon était largement plus basse que celle de l'étude d'Agusti et al. [5] ($n=2264$ [1755 BPCO, 297 fumeurs non BPCO et 202 non-fumeurs]).

Limites de la présente étude

La présente étude souffre de certaines limites méthodologiques. Tout d'abord, il était souhaitable d'avoir deux groupes de fumeurs appariés pour l'âge [28]. En effet, il était suggéré que l'augmentation de l'inflammation systémique observée dans la BPCO est due en partie au processus

de vieillissement normal [13]. En effet, la sénescence est associée avec une élévation modérée des taux d'IL-6 et de TNF- α [13]. Cependant, les différences de la VS, de la CRP, de l'IL-6 et du TNF- α entre les deux groupes sont importantes et ne peuvent pas être expliquées par la seule différence d'âge. En plus, les moyennes d'âge rapportées dans la présente étude (65 et 56 ans, respectivement pour les groupes BPCO et non BPCO) étaient proches de celles rapportées dans d'autres études (respectivement, 59 et 48 ans [59], 67 et 51 ans [28]) et surtout dans la cohorte d'Agusti et al. [5] (63 et 55 ans, respectivement). Il était aussi souhaitable d'avoir deux groupes de fumeurs appariés pour la quantité consommée de tabac. Cependant, les moyennes de tabagisme rapportées dans la présente étude (52 et 30 PA, respectivement pour les groupes BPCO et non BPCO) étaient proches de celles rapportées dans des études similaires (respectivement de 45 et 21 PA [59]) et surtout dans la cohorte d'Agusti et al. [5] (respectivement de 49 et 32 PA). De même, il était souhaitable d'inclure un 3^e groupe témoin composé par exemple de non-fumeurs ou de fumeurs passifs ou d'ex-fumeurs [5,25,59]. En effet, il semblerait que la consommation du tabac initie l'inflammation mais n'explique pas sa persistance chez les BPCO [7]. De surplus, il était préférable d'évaluer d'autres marqueurs de l'inflammation bronchique (expectoration, monoxyde d'azote exhalé) [63] et le stress oxydant [64]. En effet, les médiateurs de l'inflammation systémique associée à la BPCO comprennent en plus des cellules inflammatoires circulantes, des médiateurs inflammatoires tels que le stress oxydatif et les facteurs de croissance [7]. Enfin, la non-évaluation des données gazométriques et des volumes pulmonaires pourrait être considérée comme une limite méthodologique. En effet, l'hypoxie et la distension pulmonaire sont impliquées dans la genèse de l'inflammation systémique [7] puisque les BPCO hypoxémiques avaient des taux augmentés d'IL-6 [11] et ceux distendus avaient des taux élevés de TNF- α , d'IL-6 et d'IL-8 [7,12].

Médiateurs de l'inflammation (cytokines : IL-6 et TNF- α)

Les BPCO ont des niveaux élevés de cytokines circulantes [7]. Les composants de cette inflammation systémique peuvent expliquer les manifestations systémiques de la BPCO et peuvent aggraver les comorbidités [7].

Le groupe BPCO, comparé à celui non BPCO, avait des taux d'IL-6 et de TNF- α significativement plus élevés et incluait des pourcentages significativement plus élevés de fumeurs ayant des taux élevés d'IL-6 ou de TNF- α . Les taux d'IL-6 rapportés dans la littérature étaient variables d'une étude à une autre [5,58,59,61]. En effet, les moyennes des taux (en ng/L) étaient très élevées dans une étude iranienne [59] (83 chez les BPCO et 55 chez les non-BPCO), intermédiaires dans une étude chinoise [58] (39 chez les BPCO et 23 chez le groupe témoin) et très basses dans la cohorte d'Agusti et al. [5] (1,5 chez les BPCO et 0,6 chez les non-BPCO) et dans une étude égyptienne [61] (4, 8, 11, respectivement chez les BPCO ayant un DVO léger, modéré, grave, et 2 et 1, respectivement, chez les fumeurs non BPCO et le groupe témoin). L'IL-6 était augmentée dans la circulation systémique des BPCO, en particulier lors des

exacerbations aiguës [7]. Ainsi, l'IL-6 est un biomarqueur sanguin sensible pour prédire l'inflammation. Il est clair que les taux d'IL-6 sont suivis par les marqueurs systémiques de l'inflammation. Par exemple, l'augmentation de l'IL-6 circulante induisait la production, en phase aiguë, de la CRP à partir du foie [65] et elle est associée à un grand nombre de comorbidités systémiques de la BPCO (hypertension pulmonaire, résistance à l'insuline et ostéoporose) [7]. De même, le taux sérique d'IL-6 peut prédire avec une sensibilité élevée, le développement d'une BPCO chez les fumeurs [59].

Comme dans certaines études [5,61] et contrairement à d'autres [9,24,58], il existait une différence entre les taux de TNF- α des deux groupes de fumeurs. Dans certaines études [9,24,58], les moyennes du TNF- α (en ng/L) étaient augmentées mais similaires entre les différents groupes. Par exemples, des taux de 113 et de 73, respectivement, chez les BPCO et le groupe témoin [58] et de 114, 115 et 110, respectivement, chez les BPCO fumeurs actifs, ex-fumeurs et non fumeurs [24] étaient notés. Dans une étude égyptienne [61], les moyennes du TNF- α , étaient basses mais significativement différentes entre les différents groupes (4, 7, 8 ng/L, respectivement chez les fumeurs BPCO avec DVO léger, modéré, grave, et des taux de 4 et 3 ng/L, respectivement, chez les fumeurs non BPCO et le groupe témoin). Dans la cohorte d'Agusti et al. [5], les moyennes (intervalles de confiance de 95 % [IC 95 %]) du TNF- α étaient basses, mais significativement différentes entre les deux groupes de fumeurs BPCO (2,35 [2,35–7,80] ng/L) et non BPCO (2,35 [2,35–40,70] ng/L). Des taux élevés de TNF- α sont associés aux effets systémiques de la BPCO, comme par exemple la perte de poids.

Cellules inflammatoires circulantes : leucocytes

Une partie intégrante de la réponse inflammatoire systémique est l'activation de la moelle osseuse, ce qui entraîne la libération des leucocytes dans la circulation générale [10]. Il est clair que les leucocytes jouent un rôle essentiel dans la réponse inflammatoire générée dans la BPCO. En effet, le groupe BPCO, comparé au groupe non BPCO, incluait un pourcentage plus élevé de fumeurs ayant une hyperleucocytose. Cependant, les deux groupes de fumeurs avaient des taux similaires de leucocytes. Ce résultat est contraire à celui trouvé dans la cohorte d'Agusti et al. [5], où le groupe BPCO comparativement au groupe non BPCO avait une moyenne [IC 95 %] de leucocytes significativement plus élevée (7,6 [6,3–9,0] et 7,1 [6,1–8,6], respectivement). Dans la présente étude, l'absence de différence entre les taux des leucocytes des deux groupes suggère que la fumée du tabac elle-même n'est pas responsable de cette inflammation [7]. L'augmentation des leucocytes au niveau du sang peut prédire la morbi-mortalité chez les patients atteints de BPCO [66]. En effet, dans une étude longitudinale de trois ans, il existait une association entre la mortalité des patients BPCO et la leucocytose, le taux sérique de l'IL-6, la CRP et d'autres marqueurs (fibrinogène, IL-8 et la protéine surfactant D). Cependant, seule l'IL-6 ajoute un pouvoir prédictif au modèle clinique de base [66].

CRP

Le groupe BPCO, comparé à celui non BPCO, avait des taux de CRP plus élevés. Ce résultat est similaire à celui d'autres études qui ont montré des niveaux plus élevés de CRP sérique chez les patients BPCO par rapport aux témoins fumeurs non BPCO ou non fumeurs [23–25,28,59–61]. Les moyennes de la CRP (en mg/L) des deux groupes de fumeurs de la présente étude étaient proches de celles observées dans certaines études : 15 et 8, respectivement chez les fumeurs BPCO et non BPCO [59], 14 et 5, respectivement, chez les BPCO et les non-fumeurs [24], 7,5 et 3,9, respectivement, chez les BPCO et le groupe témoin [28], 5, 2 et 2, respectivement, chez les fumeurs BPCO, les fumeurs non BPCO et les non-fumeurs [60], 3, 6, 7, respectivement chez les fumeurs BPCO avec DVO léger, modéré, grave, et 1 et 1 mg/L, respectivement, chez les fumeurs non BPCO et le groupe témoin [61]. Cependant, Dentener et al. [26] n'ont pas trouvé de telles différences dans les niveaux de CRP et Agusti et al. [5] ont trouvé une différence significative mais avec des basses moyennes [IC 95 %] de l'ordre de 3,2 [1,5–7,1] et de 1,6 [0,8–3,3] mg/L, respectivement chez les fumeurs BPCO et non BPCO. Le groupe BPCO, comparé à celui non BPCO, incluait un pourcentage plus élevé de fumeurs ayant une CRP élevée. Ce résultat est similaire à celui rapporté dans une étude iranienne [28] qui note une CRP > 6 mg/L chez 25 % des BPCO et chez 4 % du groupe témoin. Ces données controversées indiquent que chaque fumeur a un mécanisme différent du développement de la pathologie [25]. La CRP est un marqueur de l'inflammation qui a été associée à un risque accru de survenu d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, d'angor instable et de mort subite par pathologie coronarienne [67]. Dans plusieurs pathologies [8,68], la CRP reflète la charge totale de l'inflammation systémique et intervient dans la régulation positive de la production de cytokines pro-inflammatoires. Gan et al. [6] étaient les premiers à mettre en évidence l'importance de l'élévation de la CRP dans la BPCO, confirmant l'inflammation systémique dans la phase stable de la pathologie. De même, une CRP élevée est actuellement liée à des résultats cliniques importants incluant la prédiction de la mortalité, la tolérance à l'exercice et l'exacerbation [69].

VS

Comparativement au groupe non BPCO, le groupe BPCO avait des valeurs significativement plus élevées de VS, mais les deux groupes incluaient des pourcentages similaires de fumeurs ayant une VS élevée. Ce résultat est différent de celui rapporté par une étude iranienne [28] montrant des taux similaires de VS chez les 90 BPCO et les 50 sujets témoins (respectivement, $9,1 \pm 11,2$ contre $7,2 \pm 7,4$).

Hémoglobine

Les deux groupes de fumeurs avaient des taux similaires d'hémoglobine et comportaient des pourcentages similaires de sujets anémiques. De surplus, aucune corrélation n'a été trouvée entre l'hémoglobinémie et l'IMC ou le tabagisme ou le VEMS postBD. Dans la présente étude, la fréquence de l'anémie (17,8 %) chez les BPCO était concordante avec

celle trouvée dans la littérature où sa prévalence varie de 6 à 46 % [27]. D'une manière générale, l'anémie de la BPCO est couramment nommée anémie « inflammatoire ». Cependant, les faits que le groupe non BPCO comparés au groupe BPCO présentait une fréquence similaire de fumeurs anémiques (28,1 %), et que seule son hémoglobinémie était négativement corrélée à l'IL-6, ajoutent une confusion quant à l'aspect chronique de cette inflammation. Il semblerait que chez les fumeurs non BPCO, l'anémie soit le résultat de l'inflammation systémique, alors que chez les fumeurs BPCO, l'anémie serait due à autre mécanisme tel que l'inflammation bronchique (non évaluée dans la présente étude). Les données de la littérature indiquent que les cytokines pro-inflammatoires peuvent augmenter la rétention de fer dans le système réticulo-endothélial, ce qui provoque une réduction significative des taux de fer dans le sérum, une faible saturation de la transferrine, et une diminution de la capacité totale de sang de fixation du fer et dans les sidéoblastes de la moelle osseuse [27]. La présente étude indique que les fumeurs qu'ils soient BPCO ou non BPCO pourraient présenter une anémie. Par conséquent, il est nécessaire d'évaluer et suivre l'anémie chez tous les fumeurs pour mieux contrôler les manifestations systémiques.

Corrélations entre les marqueurs biologiques, l'âge, l'IMC, le tabagisme et le VEMS postBD

Dans le groupe BPCO, plus le VEMS postBD est bas, plus les taux d'IL-6 et de TNF- α sont augmentés, et le TNF- α était positivement corrélé à l'IL-6. Dans le groupe non BPCO, plus le tabagisme est important plus la VS et la CRP sont élevées, plus l'âge est avancé, plus le taux de TNF- α est diminué, l'IL-6 était négativement corrélée à la VS et à l'hémoglobinémie, et la VS était positivement corrélée aux leucocytes. Ces résultats sont intermédiaires avec ceux de la littérature [22,28,29,59–61,70–72]. Dans une étude incluant 1510 hommes (466 fumeurs actifs, 485 ex-fumeurs et 559 non-fumeurs), après ajustement pour l'âge, la taille et le statut tabagique, il existait une corrélation inverse entre les leucocytes en circulation et la CVF et le VEMS [70]. L'IL-6 était négativement corrélée aux poids des patients BPCO [72]. Cependant, dans la présente étude aucune corrélation n'existait entre l'IL-6 et l'IMC. Des taux élevés de CRP et d'IL-6 sont associés à la sédentarité des personnes âgées souffrantes de plusieurs comorbidités y compris la BPCO [71]. Dans une étude iranienne [28], la CRP était corrélée avec la VS du groupe BPCO ($r=0,51$) mais non avec celle du groupe témoin, de plus la CRP et la VS n'étaient pas corrélées avec l'âge, ou le poids, ou le tabagisme ou la sévérité de la BPCO. Dans une étude italienne incluant 223 BPCO stables âgés de plus de 65 ans [29], la VS n'était pas corrélée à la sévérité de la BPCO, mais les patients ayant une VS élevée avaient des prévalences plus élevées d'anémie. Dans une étude iranienne [59], l'âge était significativement corrélé avec le VEMS, l'IL-6 et la CRP, et le VEMS était significativement corrélé à l'IL-6 ($r=-0,34$). Cependant, les auteurs ont réalisé les corrélations sur la totalité de l'échantillon incluant des fumeurs BPCO, des fumeurs non BPCO et des non-fumeurs. Dans une étude égyptienne [61], aucune corrélation n'était trouvée entre les taux de CRP, d'IL-6 ou de

TNF- α et le VEMS des fumeurs non BPCO ou entre le TNF- α et le VEMS des BPCO. Cependant, il existait une corrélation significative entre le VEMS et la CRP ($r=-0,51$ pour la BPCO modérée et $r=-0,54$ pour la BPCO grave) ou l'IL-6 ($r=-0,54$ pour la BPCO modérée et $r=-0,61$ pour la BPCO grave) [61]. La présence, chez les sujets sains non fumeurs, d'une relation linéaire inverse entre la CRP et le VEMS indique que l'inflammation systémique peut être liée au début des perturbations de la fonction pulmonaire [22]. Pinto-Plata et al. [60] ont montré que la CRP était liée au degré du DVO, à la capacité fonctionnelle et à l'état de santé.

Pour conclure, l'inflammation systémique est plus marquée chez les fumeurs atteints de BPCO. Il s'agit d'un élément central dans la BPCO même en état stable. En pratique, une meilleure compréhension des origines de l'inflammation systémique permettra une meilleure thérapie de la BPCO et une amélioration des résultats.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí A, Criner GJ, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur Respir J* 2015;45:879–905.
- [2] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; 2015 [last accessed 29/10/2016] http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf.
- [3] Aubier M, Marthan R, Berger P, Chambellan A, Chanez P, Aguilaniu B, et al. COPD and inflammation: statement from a French expert group: inflammation and remodelling mechanisms. *Rev Mal Respir* 2010;27:1254–66.
- [4] Rochat T. BPCO : une maladie associée à une inflammation systémique. *Rev Mal Respir* 2012;29:537–44.
- [5] Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012;7(5):e37483.
- [6] Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574–80.
- [7] Bailey KL, Goraya J, Rennard SL. The Role of systemic inflammation in COPD. In: NLaz R, editor. *Chronic obstructive pulmonary disease: co-morbidities and systemic consequences, respiratory medicine*. © Springer Science + Business Media, LLC; 2012. p. 15–30.
- [8] Karadag F, Kirdar S, Karul AB, Ceylan E. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med* 2008;19:104–8.
- [9] Tanni SE, Pelegriño NR, Angeleli AY, Correa C, Godoy I. Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients. *J Inflamm (Lond)* 2010;7:29.
- [10] Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347–60.

- [11] Sabit R, Thomas P, Shale DJ, Collins P, Linnane SJ. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD. *Chest* 2010;138:47–51.
- [12] Vassilakopoulos T, Katsaounou P, Karatza MH, Kollintza A, Zakyntinos S, Roussos C. Strenuous resistive breathing induces plasma cytokines: role of antioxidants and monocytes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1572–8.
- [13] Sharma G, Hanania NA, Shim YM. The aging immune system and its relationship to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:573–80.
- [14] Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, Carbo N, Troosters T, Filella X, et al. Increased tumour necrosis factor- α plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. *Eur Respir J* 2003;21:789–94.
- [15] Terashima T, Wiggs B, English D, Hogg JC, van Eeden SF. The effect of cigarette smoking on the bone marrow. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1021–6.
- [16] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–95.
- [17] Caetano MS, Zhang H, Cumpian AM, Gong L, Unver N, Ostrin EJ, et al. IL6 blockade reprograms the lung tumor microenvironment to limit the development and progression of K-ras-mutant lung cancer. *Cancer Res* 2016;76:3189–99.
- [18] Meng A, Zhang X, Wu S, Wu M, Li J, Yan X, et al. In vitro modeling of COPD inflammation and limitation of p38 inhibitor -SB203580. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:909–17.
- [19] Friedman GD, Siegelab AB, Seltzer CC, Feldman R, Collen MF. Smoking habits and the leukocyte count. *Arch Environ Health* 1973;26:137–43.
- [20] Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:2445–54.
- [21] Fernandez JA, Prats JM, Artero JV, Mora AC, Farinas AV, Espinal A, et al. Systemic inflammation in 222.841 healthy employed smokers and nonsmokers: white blood cell count and relationship to spirometry. *Tob Induc Dis* 2012;10:7.
- [22] Aronson D, Roterma I, Yigla M, Kerner A, Avizohar O, Sella R, et al. Inverse association between pulmonary function and C-reactive protein in apparently healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:626–32.
- [23] Godoy I, Campana AO, Geraldo RR, Padovani CR, Paiva SA. Cytokines and dietary energy restriction in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003;22:920–5.
- [24] Daniels JM, Schoorl M, Snijders D, Knol DL, Lutter R, Jansen HM, et al. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2010;138:1108–15.
- [25] Serapinas D, Narbekovas A, Juskevicius J, Sakalauskas R. Systemic inflammation in COPD in relation to smoking status. *Multidiscip Respir Med* 2011;6:214–9.
- [26] Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM, Mantovani A, van't Veer C, Buurman WA, et al. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax* 2001;56:721–6.
- [27] Hoepers AT, Menezes MM, Frode TS. Systematic review of anaemia and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2015;42:231–9.
- [28] Firouzjahi A, Monadi M, Karimpoor F, Heidari B, Dankoob Y, Hajian-Tilaki K, et al. Serum C-reactive protein level and distribution in chronic obstructive pulmonary disease versus healthy controls: a case-control study from Iran. *Inflammation* 2013;36:1122–8.
- [29] Corsonello A, Pedone C, Battaglia S, Paglino G, Bellia V, Incalzi RA. C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) as inflammation markers in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Arch Gerontol Geriatr* 2011;53:190–5.
- [30] Kang M, Ragan BG, Park JH. Issues in outcomes research: an overview of randomization techniques for clinical trials. *J Athl Train* 2008;43:215–21.
- [31] Gan WQ, Man SF, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005;127:558–64.
- [32] Sadoul P. Definitions and limits of chronic bronchitis. *Rev Prat* 1963;13:3813–22.
- [33] Trigueros Carrero JA. How should we define and classify exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease? *Expert Rev Respir Med* 2013;7:33–41.
- [34] Bougrida M, Ben Saad H, Kheireddinne Bourahli M, Bougmiza I, Mehdioui H. Spirometric reference equations for Algerians aged 19 to 73 years. *Rev Mal Respir* 2008;25:577–90.
- [35] Tsai AG, Wadden TA. In the clinic: obesity. *Ann Intern Med* 2013;159 [ITC3-1-ITC3-15].
- [36] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation de la spirométrie. *Rev Mal Respir* 2007;24:27–49.
- [37] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Stratégies d'interprétation des explorations fonctionnelles respiratoires. *Rev Mal Respir* 2007;24:83–108.
- [38] Ben Saad H, Ben Attia Saafi R, Rouatbi S, Ben Mdella S, Garrouche A, Zbidi A, et al. Which definition to use when defining airflow obstruction? *Rev Mal Respir* 2007;24:323–30.
- [39] Ben Saad H, Ben Attia Saafi R, Rouatbi S, Ben Mdella S, Garrouche A, Hadj Mtir A, et al. Which definition to use when defining reversibility of airway obstruction? *Rev Mal Respir* 2007;24:1107–15.
- [40] Ben Saad H, Ben Amor L, Ben Mdella S, Ghannouchi I, Ben Essghair M, Bougmiza I, et al. The diagnosis of COPD is recommendation dependent. *Tunis Med* 2014;92:474–81.
- [41] Suissa S, Ernst P, Hudson M. TNF- α antagonists and the prevention of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:234–8.
- [42] Bienvenu J, Coulon L, Doche C, Gutowski MC, Grau GE. Analytical performances of commercial ELISA-kits for IL-2, IL-6 and TNF- α . A WHO study. *Eur Cytokine Netw* 1993;4:447–51.
- [43] Westergren A. Diagnostic tests: the erythrocyte sedimentation rate range and limitations of the technique. *Triangle* 1957;3:20–5.
- [44] Villar E, Lievre M, Kessler M, Lemaitre V, Alamartine E, Rodier M, et al. Anemia normalization in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: results of the NEPHRODIAB2 randomized trial. *J Diabetes Complications* 2011;25:237–43.
- [45] Abramson N, Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am Fam Physician* 2000;62:2053–60.
- [46] Colombet I, Pouchot J, Kronz V, Hanras X, Capron L, Durieux P, et al. Agreement between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in hospital practice. *Am J Med* 2010;123 [863e867–913].
- [47] Bottiger LE, Svedberg CA. Normal erythrocyte sedimentation rate and age. *Br Med J* 1967;2:85–7.
- [48] Ray A, Tatter SB, Santhanam U, Helfgott DC, May LT, Sehgal PB. Regulation of expression of interleukin-6. Molecular and clinical studies. *Ann N Y Acad Sci* 1989;557:353–61.
- [49] Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975;72:3666–70.
- [50] Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. Applied statistics for the behavioral sciences. Boston: Houghton Mifflin; 2003. p. 750–6.
- [51] Ben Saad H, Ben Amor L, Ben Mdella S, Ghannouchi I, Ben Essghair M, Sfaxi R, et al. The importance of lung volumes in the investigation of heavy smokers. *Rev Mal Respir* 2014;31:29–40.

- [52] Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J* 2007;29:279–83.
- [53] Ghannem H, Hadj Fredj A. Prevalence of cardiovascular risk factors in the urban population of Soussa in Tunisia. *J Public Health Med* 1997;19:392–6.
- [54] Cuvelier A. Pathologies extra-thoraciques au cours de la BPCO. *Rev Mal Respir* 2006;23:25–31.
- [55] El-Korashy RI, Amin YM, Moussa HA, Badawy I, Bakr SM. Study the relationship of erythropoietin and chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2012;61:53–7.
- [56] Shiozawa N, Hayashimoto K, Suzuki E, Kikuchi H, Takata S, Ashida K, et al. Lung function and blood markers of nutritional status in non-COPD aging men with smoking history: a cross-sectional study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:233–40.
- [57] Faner R, Gonzalez N, Cruz T, Kalko SG, Agusti A. Systemic inflammatory response to smoking in chronic obstructive pulmonary disease: evidence of a gender effect. *PLoS One* 2014;9:e97491.
- [58] Wang XR, Li YP, Gao S, Xia W, Gao K, Kong QH, et al. Increased serum levels of lipocalin-1 and -2 in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:543–9.
- [59] Emami Ardestani M, Zaerin O. Role of serum interleukin 6, albumin and C-reactive protein in COPD patients. *Tanaffos* 2015;14:134–40.
- [60] Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61:23–8.
- [61] Nervana S, Abd El-Maksoud MD, Khayyal EL, Imam AA. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Y Sci J* 2010;3:25–32.
- [62] John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005;127:825–9.
- [63] Ben Moussa S, Rouatbi S, Ben Saad H. Incapacity, handicap, and oxidative stress markers of male smokers with and without COPD. *Respir Care* 2016;61:668–79.
- [64] Ben Moussa S, Sfaxi I, Tabka Z, Ben Saad H, Rouatbi S. Oxidative stress and lung function profiles of male smokers free from COPD compared to those with COPD: a case-control study. *Libyan J Med* 2014;9:23873.
- [65] Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000;55:114–20.
- [66] Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1065–72.
- [67] Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363–9.
- [68] Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res* 2010;11:63.
- [69] Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514–9.
- [70] Sparrow D, Glynn RJ, Cohen M, Weiss ST. The relationship of the peripheral leukocyte count and cigarette smoking to pulmonary function among adult men. *Chest* 1984;86:383–6.
- [71] Brinkley TE, Leng X, Miller ME, Kitzman DW, Pahor M, Berry MJ, et al. Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:455–61.
- [72] Banh L. Serum proteins as markers of nutrition: what are we treating? *Pract Gastroenterol* 2006;30:46.

Matériels et méthodes Étude rétrospective sur les dossiers des patients BPCO hospitalisés à notre service pour EABPCO durant une période de 22 ans. Les comorbidités associées à la BPCO sont représentées par les pathologies cardiovasculaires, le cancer du poumon, DDB localisées, le diabète, le syndrome métabolique, la dépression, l'anxiété et l'ostéoporose. Nous avons comparé la durée moyenne d'hospitalisation pour EABPCO entre 4 groupes de patients : groupe 1 : 0 comorbidité ; groupe 2 : 1 comorbidité ; groupe 3 : 2–3 comorbidités ; groupe 4 : 4 ou plus comorbidités.

Résultats L'étude a inclus 1050 patients BPCO hospitalisés pour EABPCO (genre masculin : 97% ; âge moyen : 67 ans ; 97% tabagiques avec une consommation moyenne de 59 PA). Les comorbidités associées à la BPCO étaient présentes dans 86% des cas. Il s'agit essentiellement de pathologies cardiovasculaires (39%), diabète (15%), DDB localisés (4,2%) et le cancer bronchique (3,5%). La durée d'hospitalisation pour EABPCO pour les groupes 1, 2, 3 et 4 est respectivement de $8,6 \pm 4,3$ jours, $9,9 \pm 5,6$ j, $10,2 \pm 5,9$ j et $10,7 \pm 6,2$ j avec une différence statistiquement significative ($p=0,016$).

Conclusion Les comorbidités prolongent la durée d'hospitalisation et entraînent l'augmentation des coûts de santé relatifs à la BPCO. En conséquence une prise en charge optimale de ces comorbidités est primordiale au cours EABPCO.

Déclaration d'intérêts Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.060>

114

Aspect inflammatoire de la BPCO

Y. Mosrane¹, Y. Mosrane², H. Mehdioui³, M.-K. Bourahli³, S. Malki³, B. Benzouid³, M. Bougrida³, M. Bougrida⁴

¹ Département de biologie moléculaire et cellulaire, Constantine

² Faculté des sciences de la vie et la nature, université I, Constantine, Algérie

³ Physiologie clinique et explorations fonctionnelle, CHU Constantine, Algérie

⁴ Laboratoire de recherche des maladies métabolique, université 3, Constantine

Beaucoup d'études ont montré que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie induisant non seulement une inflammation locale au niveau des voies aériennes, mais aussi une inflammation systémique. Cette dernière exerce une influence négative sur la qualité de vie et l'état de santé général des patients atteints de BPCO. L'objectif de notre étude est d'évaluer le statut des différents marqueurs inflammatoires chez les patients atteints de BPCO.

Matériels et méthodes Étude cas témoins, réalisée durant l'année 2014 dans le service de physiologie clinique et des explorations fonctionnelles au CHU de Constantine.

Population Cent patients fumeurs atteints de BPCO de différents stades (GOLD standard) et 75 sujets fumeurs sans BPCO et non-fumeurs (groupe témoins).

Protocole Après l'examen clinique et les explorations fonctionnelles respiratoires réalisées selon le consensus ATS/ERS 2005 ; la CRP, la VS, interleukines 6 (Il6) et Tnf α ont été dosés pour les deux groupes. Des comparaisons de moyennes des paramètres biologiques ont été réalisés ainsi que des corrélations de ces derniers avec les données fonctionnelles particulièrement le VEMS, CVF, CI et VEMS/CV, anthropométriques IMC, tour du thorax et périmètres des cuisses. Des différences significatives ont été retrouvées ainsi que des corrélations négatives entre la CRP, VS et Tnf α et le VEMS chez les patients BPCO.

Conclusion Il est important d'étudier l'inflammation systémique dans la BPCO pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de cette maladie et ses conséquences extra-thoraciques.



Abréviations VS: vitesse de sédimentation CRP: protéine C réactive CI: capacité inspiratoire

Déclaration d'intérêts Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.061>

115

Conséquences hémodynamiques de la VNI au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë. Étude prospective échocardiographique



S. Van Mossevelde, L.-C. Molano, C. Gounane, J.-F. Muir, A. Cuvelier, B. Lamia

Pneumologie et USIR-EA 3830, CHU de Rouen, Rouen, France

Introduction Au cours de l'IRA l'augmentation de la négativation de la pression intrathoracique (PIT) au cours de l'inspiration entraîne une augmentation du gradient de pression de retour veineux, de la postcharge du VD et du gradient de pression d'éjection du VG. Les conséquences hémodynamiques de la VNI sur ces interactions cardiopulmonaires sont peu décrites. L'objectif de notre travail est d'analyser par échocardiographie les effets hémodynamiques de la VNI au cours de l'IRA.

Méthodes Étude prospective. Une échocardiographie a été réalisée en VS, puis sous VNI. Les indices de précharge, postcharge, de fonction diastolique et contractilité ont été mesurés. La technique de *speckle tracking* a été appliquée.

Résultats Treize patients ont été inclus (69[11] a ; 9 cardiopathies chroniques et 11 pathologies respiratoires chroniques. La VNI (Mode ST, IPAP = 20 (4) cm², EPAP = 7(2) cm², O₂ = 7 (6) L/min) a permis une amélioration significative de la fonction systolique du VG : FEVG : 59 (6) vs 66 (6) %, $p=0,01$ VES : 61 (9) vs 65 (12) mL, $p=0,05$, une amélioration de la fonction diastolique du VG : onde Ea11(2) vs 9(2), $p=0,01$, une amélioration de la postcharge du VD : diminution de la Vmax de l'IT 3,42 (0,44) vs 3,02 (0,57) m/s, $p=0,01$ et une amélioration de la contractilité du VD : 235 (140) vs 182 (149) ms, $p=0,04$.

Conclusion Au cours de l'IRA les interactions cardiopulmonaires se manifestent sur la précharge, la postcharge et la contractilité cardiaques. Lors de la mise sous VNI, l'étude hémodynamique par échocardiographie permet d'objectiver et comprendre ces désordres hémodynamiques puis d'adapter les thérapeutiques.

Déclaration d'intérêts Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.062>

116

La VNI au long cours des patients atteints d'une BPCO grave diminue l'incidence des hospitalisations pour exacerbation



A. Boubaya¹, K. Hosseini², M. Zysman¹, S. Chery³, M. Mercy¹, E. Gomez¹, A. Guillaumot¹, A. Kheir¹, C. Chouaid⁴, A. Chaouat¹, F. Chabot¹

¹ Département de pneumologie, CHU de Nancy, Vandoeuvre-Les-Nancy, France

² Service d'épidémiologie et évaluation clinique CHU, Vandoeuvre-Les-Nancy, France

³ ARAIRLOR, Messein, France

⁴ Service pneumologie et pathologie professionnelle, Créteil, France

L'efficacité de la ventilation non invasive (VNI) au long cours dans les formes sévères de BPCO compliquée d'insuffisance respiratoire chronique est controversée. Cette étude rétrospective, monocentrique, évalue les comorbidités, la survie, l'évolution du nombre

Université Constantine 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biochimie

THÈSE EN VUE DE L'OBTENTION

Du Doctorat 3^{ème} Cycle LMD

Biologie Cellulaire et Moléculaire

THÈME : Profil inflammatoire systémique des fumeurs atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive comparés aux fumeurs indemnes de bronchopneumopathie chronique obstructive

Présentée par : Yousra MOSRANE

RÉSUMÉ

Les études comparant les profils inflammatoires systémiques des fumeurs atteints et indemnes de BPCO présentent des conclusions discordantes.

L'objectif de cette étude est de Comparer le profil inflammatoire systémique des fumeurs atteints de BPCO avec ceux indemnes de BPCO.

Il s'agit d'une étude prospective de type comparative incluant deux groupes de fumeurs actifs de plus de 10 paquets-années et cliniquement stables: 56 BPCO consécutifs (VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 0,70) et 32 fumeurs consécutifs non-BPCO (VEMS/CVF post-bronchodilatateur \geq 0,70). Le tabagisme et les données cliniques, anthropométriques et spirométriques ont été notés. Les marqueurs biologiques sanguins suivants ont été déterminés: leucocytes, hémoglobine, facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), interleukine-6 (IL-6), protéine C réactive (CRP) et vitesse de sédimentation (VS). Selon les taux (normaux/anormaux) de ces marqueurs, deux groupes de fumeurs ont été formés. Les variables quantitatives et qualitatives ont été exprimées, respectivement, en moyennes \pm écart-types et en pourcentages.

Comparativement au groupe non-BPCO, le groupe BPCO était plus âgé (56 ± 12 contre 65 ± 8 ans) et avait une consommation de tabac plus élevée (30 ± 18 contre 52 ± 31 paquets-années). Comparativement au groupe non-BPCO, le groupe BPCO avait des valeurs plus élevées de CRP ($2,06\pm 1,24$ contre $11,32\pm 11,03$ mg/L), de VS ($9,59\pm 8,29$ contre $15,96\pm 11,56$), d'IL-6 ($9,28\pm 4,69$ contre $20,27\pm 5,31$ ng/L) et de TNF- α ($18,38\pm 7,98$ contre $8,62\pm 3,72$ ng/L). Comparativement au groupe non-BPCO, le groupe BPCO incluait des pourcentages plus élevés de fumeurs ayant une CRP élevée (0 contre 32%), une hyperleucocytose (6 contre 16%), des taux élevés d'IL-6 (81 contre 98%) ou de TNF- α (91 contre 100%).

Les fumeurs BPCO, comparés aux non-BPCO, ont une inflammation systémique plus marquée.

Mots-clés: Tabac; spirométrie; BPCO; inflammation systémique, VEMS, VEMS/CVF

Laboratoires de recherche : Laboratoire des Maladies Métaboliques ; Etudes Clinique, Biologie Fonctionnelle et Génétique(LR2M)/Université Constantine 3

Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire /Université Constantine 1

Année Universitaire : 2017/2018