

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

UNIVERSITY OF YAOUNDE I

FACULTE DES SCIENCES

FACULTY OF SCIENCES



**DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY**

**Etude des caractéristiques inflammatoires de la Broncho
Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) post tabagique et
de l'obstruction bronchique post tuberculeuse**

Thèse présentée en vue de l'obtention d'un **Doctorat/PhD** en biochimie

Option : Biotechnologie de Santé Publique

GUIEDEM Elise, matricule 06R349

Master en Sciences Biomédicales

Thèse co-dirigée par :

Pr OKOMO ASSOUMOU Marie Claire

Professeur

Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales (FMSB), Université de Yaoundé 1

Pr NKENFOU Céline

Professeur

Ecole Normale Supérieure (ENS), Université de Yaoundé 1

Pr PEFURA-YONE Eric Walter

Professeur

FMSB, Université de Yaoundé 1

Année académique 2021 /2022



UNIVERSITE DE YAOUNDE I

FACULTE DES SCIENCES

CENTRE DE RECHERCHE ET DE FORMATION
DOCTORALE, SCIENCE DE LA VIE, SANTE ET
ENVIRONNEMENT (SVSE)

UNITE DE RECHERCHE ET DE FORMATION
DOCTORALE EN SCIENCES DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE



THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I

FACULTY OF SCIENCES

CENTER FOR RESEARCH AND
GRADUATE STUDIES IN LIFE, HEALTH AND
ENVIRONMENTAL SCIENCES

UNIT FOR RESEARCH AND GRADUATE
STUDIES IN LIFE SCIENCES

DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY

ATTESTATION DE CORRECTION DE LA THESE DE DOCTORAT/PHD

Nous soussignons : Prof **MBACHAM FON WILFRIED**, Président du jury et **Pr KORO KORO FRANCIOLI**, Membre du Jury, attestons que Mme **GUIEDEM Elise** a effectué les corrections conformément aux exigences du jury de soutenance de sa thèse de Doctorat / PhD en Biochimie option Biotechnologie de la Santé Public avec pour thème « Etude des caractéristiques inflammatoires de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) et de l'obstruction bronchique post tuberculeuse. » Cette thèse a été soutenue le 5 Juillet 2022.

En foi de quoi, la présente attestation lui est établi et délivré pour lui servir et valoir ce que de droit.

Examineur

Président du jury

Chef de Département

Pr. Koro Koro Francioli (PhD)
Maitre de Conférences
Université de Douala

Prof. Mbacham Wilfred Fon
MS, DS, ScD (Harvard), FASI, FCAS, FAA
Public Health Biotechnologist



*Au Dieu tout puissant,
Celui qui donne le souffle de
vie,
Qui sait ce qui est bon pour
nous; infiniment au-delà de
ce que nous demandons ou
pensons,
Saint est ton nom, Dieu de
l'univers
Tout est possible avec toi
Seigneur !*

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I Faculté des Sciences Division de la Programmation et du Suivi des Activités Académiques		THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I Faculty of Science Division of Programming and Follow-up of Academic Affairs
LISTE DES ENSEIGNANTS PERMANENTS		LIST OF PERMANENT TEACHING STAFF

ANNÉE ACADEMIQUE 2021/2022

(Par Département et par Grade)

DATE D'ACTUALISATION 22 juin 2022

ADMINISTRATION

DOYEN : TCHOUANKEU Jean- Claude, *Maître de Conférences*

VICE-DOYEN / DPSAA: ATCHADE Alex de Théodore, *Maître de Conférences*

VICE-DOYEN / DSSE : NYEGUE Maximilienne Ascension, *Professeur*

VICE-DOYEN / DRC : ABOSSOLO ANGUE Monique, *Maître de Conférences*

Chef Division Administrative et Financière : NDOYE FOE Florentine Marie Chantal, *Maître de Conférences*

Chef Division des Affaires Académiques, de la Recherche et de la Scolarité DAARS : AJEAGAH Gideon AGHAINDUM, *Professeur*

1- DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE (BC) (39)

N°	NOMS ET PRÉNOMS	GRADE	OBSERVATIONS
1.	BIGOGA DAIGA Jude	Professeur	En poste
2.	BOUDJEKO Thaddée	Professeur	En poste
3.	FEKAM BOYOM Fabrice	Professeur	En poste
4.	FOKOU Elie	Professeur	En poste
5.	KANSCI Germain	Professeur	En poste
6.	MBACHAM FON Wilfred	Professeur	En poste
7.	MOUNDIPA FEWOU Paul	Professeur	<i>Chef de Département</i>
8.	OBEN Julius ENYONG	Professeur	En poste

1.	ACHU Merci BIH	Maître de Conférences	En poste
2.	ATOGHO Barbara MMA	Maître de Conférences	En poste
3.	AZANTSA KINGUE GABIN BORIS	Maître de Conférences	En poste
4.	BELINGA née NDOYE FOE F. M. C.	Maître de Conférences	Chef DAF / FS
5.	DJUIDJE NGOUNOUE Marceline	Maître de Conférences	En poste
6.	EFFA ONOMO Pierre	Maître de Conférences	En poste
7.	EWANE Cécile Annie	Maître de Conférences	En poste
8.	KOTUE TAPTUE Charles	Maître de Conférences	En poste
9.	MOFOR née TEUGWA Clotilde	Maître de Conférences	Doyen FS / UDs
10.	NANA Louise épouse WAKAM	Maître de Conférences	En poste
11.	NGONDI Judith Laure	Maître de Conférences	En poste
12.	NGUEFACK Julienne	Maître de Conférences	En poste

13.	NJAYOU Frédéric Nico	Maître de Conférences	En poste
14.	TCHANA KOUATCHOUA Angèle	Maître de Conférences	En poste

15.	AKINDEH MBUH NJI	Chargé de Cours	En poste
16.	BEBEE Fadimatou	Chargée de Cours	En poste
17.	BEBOY EDJENGUELE Sara Nathalie	Chargé de Cours	En poste
18.	DAKOLE DABOY Charles	Chargé de Cours	En poste
19.	DJUIKWO NKONGA Ruth Viviane	Chargée de Cours	En poste
20.	DONGMO LEKAGNE Joseph Blaise	Chargé de Cours	En poste
21.	FONKOUA Martin	Chargé de Cours	En poste
22.	KOUOH ELOMBO Ferdinand	Chargé de Cours	En poste
23.	LUNGA Paul KEILAH	Chargé de Cours	En poste
24.	MANANGA Marlyse Joséphine	Chargée de Cours	En poste
25.	MBONG ANGIE M. Mary Anne	Chargée de Cours	En poste
26.	OWONA AYISSI Vincent Brice	Chargé de Cours	En poste
27.	Palmer MASUMBE NETONGO	Chargé de Cours	En poste
28.	PECHANGOU NSANGO Sylvain	Chargé de Cours	En poste
29.	WILFRED ANGIE Abia	Chargé de Cours	En poste

30.	FOUPOUAPOUOGNIGNI Yacouba	Assistant	En poste
31.	MBOUCHE FANMOE Marceline Joëlle	Chargée de Cours	En poste

2- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES (BPA) (51)

1.	AJEAGAH Gideon AGHAINDUM	Professeur	<i>DAARS/FS</i>
2.	BILONG BILONG Charles-Félix	Professeur	Chef de Département
3.	DIMO Théophile	Professeur	En Poste
4.	DJIETO LORDON Champlain	Professeur	En Poste
5.	DZEUFLET DJOMENI Paul Désiré	Professeur	En Poste
6.	ESSOMBA née NTSAMA MBALA	Professeur	<i>Vice Doyen/FMSB/UYI</i>
7.	FOMENA Abraham	Professeur	En Poste
8.	KEKEUNOU Sévilor	Professeur	En poste
9.	NJAMEN Dieudonné	Professeur	En poste
10.	NJIOKOU Flobert	Professeur	En Poste
11.	NOLA Moïse	Professeur	En poste
12.	TAN Paul VERNYUY	Professeur	En poste
13.	TCHUEM TCHUENTE Louis Albert	Professeur	<i>Inspecteur de service</i> <i>Coord.Progr./MINSANTE</i>
14.	ZEBAZE TOGOUET Serge Hubert	Professeur	En poste

15.	ALENE Désirée Chantal	Maître de Conférences	<i>Chef Service/ MINESUP</i>
16.	BILANDA Danielle Claude	Maître de Conférences	En poste
17.	DJIOGUE Séfirin	Maître de Conférences	En poste
18.	JATSA BOUKENG Hermine épse MEGAPTCHÉ	Maître de Conférences	En Poste
19.	LEKEUFACK FOLEFACK Guy B.	Maître de Conférences	En poste
20.	MBENOUN MASSE Paul Serge	Maître de Conférences	En poste
21.	MEGNEKOU Rosette	Maître de Conférences	En poste
22.	MONY Ruth épse NTONE	Maître de Conférences	En Poste
23.	NGUEGUIM TSOFAK Florence	Maître de Conférences	En poste
24.	NGUEMBOCK	Maître de Conférences	En poste
25.	TOMBI Jeannette	Maître de Conférences	En poste

26.	ATSAMO Albert Donatien	Chargé de Cours	En poste
27.	BASSOCK BAYIHA Etienne Didier	Chargé de Cours	En poste
28.	DONFACK Mireille	Chargée de Cours	En poste
29.	ESSAMA MBIDA Désirée Sandrine	Chargée de Cours	En poste
30.	ETEME ENAMA Serge	Chargé de Cours	En poste
31.	FEUGANG YOUMSSI François	Chargé de Cours	En poste
32.	GONWOUO NONO Legrand	Chargé de Cours	En poste
33.	GOUNOUE KAMKUMO Raceline	Chargée de Cours	En poste
34.	KANDEDA KAVAYE Antoine	Chargé de Cours	En poste
35.	KOGA MANG DOBARA	Chargé de Cours	En poste
36.	LEME BANOCK Lucie	Chargé de Cours	En poste
37.	MAHOB Raymond Joseph	Chargé de Cours	En poste
38.	METCHI DONFACK MIREILLE FLAURE EPSE GHOUMO	Chargé de Cours	En poste
39.	MOUNGANG Luciane Marlyse	Chargée de Cours	En poste
40.	MVEYO NDANKEU Yves Patrick	Chargé de Cours	En poste
41.	NGOULATEU KENFACK Omer Bébé	Chargé de Cours	En poste
42.	NJUA Clarisse Yafi	Chargée de Cours	<i>Chef Div. Uté Bamenda</i>
43.	NOAH EWOTI Olive Vivien	Chargée de Cours	En poste
44.	TADU Zephyrin	Chargé de Cours	En poste
45.	TAMSA ARFAO Antoine	Chargé de Cours	En poste
46.	YEDE	Chargé de Cours	En poste
47.	YOUNOUSSA LAME	Chargé de Cours	En poste

48.	AMBADA NDZENGUE GEORGIA ELNA	Assistante	En poste
49.	FOKAM Alvine Christelle Epse KEGNE	Assistante	En poste
50.	MAPON NSANGO Indou	Assistant	En poste
51.	NWANE Philippe Bienvenu	Assistant	En poste

3- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE VÉGÉTALES (BPV) (33)

1.	AMBANG Zachée	Professeur	<i>Chef DAARS /UYII</i>
2.	DJOCGOUE Pierre François	Professeur	En poste
3.	MBOLO Marie	Professeur	En poste
4.	MOSSEBO Dominique Claude	Professeur	En poste
5.	YOUMBI Emmanuel	Professeur	<i>Chef de Département</i>
6.	ZAPFACK Louis	Professeur	En poste

7.	ANGONI Hyacinthe	Maître de Conférences	En poste
8.	BIYE Elvire Hortense	Maître de Conférences	En poste
9.	MALA Armand William	Maître de Conférences	En poste
10.	MBARGA BINDZI Marie Alain	Maître de Conférences	<i>DAAC /UDla</i>
11.	NDONGO BEKOLO	Maître de Conférences	<i>CE / MINRESI</i>
12.	NGODO MELINGUI Jean Baptiste	Maître de Conférences	En poste
13.	NGONKEU MAGAPTCHE Eddy L.	Maître de Conférences	<i>CT / MINRESI</i>
14.	TONFACK Libert Brice	Maître de Conférences	En poste
15.	TSOATA Esaïe	Maître de Conférences	En poste
16.	ONANA JEAN MICHEL	Maître de Conférences	En poste

17.	DJEUANI Astride Carole	Chargé de Cours	En poste
18.	GOMANDJE Christelle	Chargée de Cours	En poste
19.	GONMADGE CHRISTELLE	Chargée de Cours	En poste
20.	MAFFO MAFFO Nicole Liliane	Chargé de Cours	En poste
21.	MAHBOU SOMO TOUKAM. Gabriel	Chargé de Cours	En poste
22.	NGALLE Hermine BILLE	Chargée de Cours	En poste
23.	NNANGA MEBENGA Ruth Laure	Chargé de Cours	En poste
24.	NOUKEU KOUAKAM Armelle	Chargé de Cours	En poste
25.	NSOM ZAMBO EPSE PIAL ANNIE CLAUDE	Chargé de Cours	<i>En détachement/UNESCO MALI</i>
26.	GODSWILL NTSOMBOH NTSEFONG	Chargé de Cours	En poste
27.	KABELONG BANAHOU Louis-Paul-Roger	Chargé de Cours	En poste
28.	KONO Léon Dieudonné	Chargé de Cours	En poste
29.	LIBALAH Moses BAKONCK	Chargé de Cours	En poste
30.	LIKENG-LI-NGUE Benoit C	Chargé de Cours	En poste
31.	TAEDOUNG Evariste Hermann	Chargé de Cours	En poste
32.	TEMEGNE NONO Carine	Chargé de Cours	En poste
33.	MANGA NDJAGA JUDE	Assistant	En poste

4- DÉPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE (CI) (31)

1.	AGWARA ONDOH Moïse	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2.	Florence UFI CHINJE épouse MELO	Professeur	<i>Recteur Univ.Ngaoundere</i>
3.	GHOGOMU Paul MINGO	Professeur	<i>Ministre Chargé de Miss.PR</i>
4.	NANSEU Njiki Charles Péguy	Professeur	En poste
5.	NDIFON Peter TEKE	Professeur	<i>CT MINRESI</i>
6.	NDIKONTAR Maurice KOR	Professeur	<i>Vice-Doyen Univ. Bamenda</i>
7.	NENWA Justin	Professeur	En poste
8.	NGAMENI Emmanuel	Professeur	<i>DOYEN FS Univ.Ngaoundere</i>
9.	NGOMO Horace MANGA	Professeur	<i>Vice Chancellor/UB</i>

10.	ACAYANKA Elie	Maître de Conférences	En poste
11.	EMADACK Alphonse	Maître de Conférences	En poste
12.	KAMGANG YOUBI Georges	Maître de Conférences	En poste
13.	KEMMEGNE MBOUGUEM Jean C.	Maître de Conférences	En poste
14.	KENNE DEDZO GUSTAVE	Maître de Conférences	En poste
15.	KONG SAKEO	Maître de Conférences	En poste
16.	MBEY Jean Aime	Maître de Conférences	En poste
17.	NDI NSAMI Julius	Maître de Conférences	En poste
18.	NEBAH Née NDO SIRI Bridget NDOYE	Maître de Conférences	<i>CT/ MINPROFF</i>
19.	NJIOMOU C. épouse DJANGANG	Maître de Conférences	En poste
20.	NJOYA Dayirou	Maître de Conférences	En poste
21.	NYAMEN Linda Dyorisse	Maître de Conférences	En poste
22.	PABOUDAM GBAMBIE AWAWOU	Maître de Conférences	En poste
23.	TCHAKOUTE KOUAMO Hervé	Maître de Conférences	En poste

24.	BELIBI BELIBI Placide Désiré	Chargé de Cours	<i>Chef Service/ ENS Bertoua</i>
25.	CHEUMANI YONA Arnaud M.	Chargé de Cours	En poste
26.	KOUOTOU DAOUDA	Chargé de Cours	En poste
27.	MAKON Thomas Beauregard	Chargé de Cours	En poste
28.	NCHIMI NONO KATIA	Chargé de Cours	En poste
29.	NJANKWA NJABONG N. Eric	Chargé de Cours	En poste
30.	PATOUOSSA ISSOFA	Chargé de Cours	En poste
31.	SIEWE Jean Mermoz	Chargé de Cours	En Poste

5- DÉPARTEMENT DE CHIMIE ORGANIQUE (CO) (38)			
1.	DONGO Etienne	Professeur	<i>Vice-Doyen/FSE/UYI</i>
2.	NGOUELA Silvère Augustin	Professeur	<i>Chef de Département UDS</i>
3.	NYASSE Barthélemy	Professeur	En poste
4.	PEGNYEMB Dieudonné Emmanuel	Professeur	<i>Directeur/ MINESUP/ Chef de Département</i>

5.	WANDJI Jean	Professeur	En poste
6.	MBAZOA née DJAMA Céline	Professeur	En poste

7.	Alex de Théodore ATCHADE	Maître de Conférences	<i>Vice-Doyen / DPSAA</i>
8.	AMBASSA Pantaléon	Maître de Conférences	En poste
9.	EYONG Kenneth OBEN	Maître de Conférences	En poste
10.	FOLEFOC Gabriel NGOSONG	Maître de Conférences	En poste
11.	FOTSO WABO Ghislain	Maître de Conférences	En poste
12.	KAMTO Eutrophe Le Doux	Maître de Conférences	En poste
13.	KENMOGNE Marguerite	Maître de Conférences	En poste
14.	KEUMEDJIO Félix	Maître de Conférences	En poste
15.	KOUAM Jacques	Maître de Conférences	En poste
16.	MKOUNGA Pierre	Maître de Conférences	En poste
17.	MVOT AKAK CARINE	Maître de Conférences	En poste
18.	NGO MBING Joséphine	Maître de Conférences	<i>Chef de Cellule MINRESI</i>
19.	NGONO BIKOBO Dominique Serge	Maître de Conférences	<i>C.E.A/ MINESUP</i>
20.	NOTE LOUGBOT Olivier Placide	Maître de Conférences	<i>DAAC/Uté Bertoua</i>
21.	NOUNGOUE TCHAMO Diderot	Maître de Conférences	En poste
22.	TABOPDA KUATE Turibio	Maître de Conférences	En poste
23.	TAGATSING FOTSING Maurice	Maître de Conférences	En poste
24.	TCHOUANKEU Jean-Claude	Maître de Conférences	<i>Doyen /FS/ UYI</i>
25.	YANKEP Emmanuel	Maître de Conférences	En poste
26.	ZONDEGOUMBA Ernestine	Maître de Conférences	En poste

27.	NGNINTEDO Dominique	Chargé de Cours	En poste
28.	NGOMO Orléans	Chargée de Cours	En poste
29.	OUAHOUE WACHE Blandine M.	Chargée de Cours	En poste
30.	SIELINOU TEDJON Valérie	Chargé de Cours	En poste
31.	MESSI Angélique Nicolas	Chargé de Cours	En poste
32.	TCHAMGOUE Joseph	Chargé de Cours	En poste
33.	TSAMO TONTSA Armelle	Chargé de Cours	En poste
34.	TSEMEUGNE Joseph	Chargé de Cours	En poste

35.	MUNVERA MFIFEN Aristide	Assistant	En poste
36.	NONO NONO Éric Carly	Assistant	En poste
37.	OUETE NANTCHOUANG Judith Laure	Assistante	En poste
38.	TSAFFACK Maurice	Assistant	En poste

6- DÉPARTEMENT D'INFORMATIQUE (IN) (22)

1.	ATSA ETOUNDI Roger	Professeur	<i>Chef Div.MINESUP</i>
2.	FOUDA NDJODO Marcel Laurent	Professeur	<i>Chef Dpt ENS/Chef IGA.MINESUP</i>

3.	NDOUNDAM René	Maître de Conférences	En poste
4.	TSOPZE Norbert	Maître de Conférences	En poste

5.	ABESSOLO ALO'O Gislain	Chargé de Cours	<i>Sous-Directeur/MINFOPRA</i>
6.	AMINOU Halidou	Chargé de Cours	<i>Chef de Département</i>
7.	DJAM Xaviera YOUH - KIMBI	Chargé de Cours	En Poste
8.	DOMGA KOMGUEM Rodrigue	Chargé de Cours	En poste
9.	EBELE Serge Alain	Chargé de Cours	En poste
10.	HAMZA Adamou	Chargé de Cours	En poste
11.	JIOMEKONG AZANZI Fidel	Chargé de Cours	En poste
12.	KOUOKAM KOUOKAM E. A.	Chargé de Cours	En poste
13.	MELATAGIA YONTA Paulin	Chargé de Cours	En poste
14.	MONTHE DJIADEU Valery M.	Chargé de Cours	En poste
15.	OLE OLE Daniel Claude Delort	Chargé de Cours	<i>Directeur adjoint ENSET. Ebolowa</i>
16.	TAPAMO Hyppolite	Chargé de Cours	En poste

17.	BAYEM Jacques Narcisse	Assistant	En poste
18.	EKODECK Stéphane Gaël Raymond	Assistant	En poste
19.	MAKEMBE. S . Oswald	Assistant	En poste
20.	MESSI NGUELE Thomas	Assistant	En poste
21.	NKONDOCK. MI. BAHANACK.N.	Assistant	En poste
22.	NZEKON NZEKO'O ARMEL JACQUES	Assistant	En poste

7- DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES (MA) (31)

1.	AYISSI Raoult Domingo	Professeur	Chef de Département
2.	EMVUDU WONO Yves S.	Professeur	<i>Inspecteur MINESUP</i>

3.	KIANPI Maurice	Maître de Conférences	En poste
4.	MBANG Joseph	Maître de Conférences	En poste

5.	MBEHOU Mohamed	Maître de Conférences	En poste
6.	MBELE BIDIMA Martin Ledoux	Maître de Conférences	En poste
7.	NOUNDJEU Pierre	Maître de Conférences	<i>Chef Service des Programmes & Diplômes/FS/UYI</i>
8.	TAKAM SOH Patrice	Maître de Conférences	En poste
9.	TCHAPNDA NJABO Sophonie B.	Maître de Conférences	<i>Directeur/AIMS Rwanda</i>
10.	TCHOUNDJA Edgar Landry	Maître de Conférences	En poste

11.	AGHOUKENG JIOFACK Jean Gérard	Chargé de Cours	<i>Chef Cellule MINEPAT</i>
12.	BOGSO ANTOINE MARIE	Chargé de Cours	En poste
13.	CHENDJOU Gilbert	Chargé de Cours	En poste
14.	DJIADU NGAHA Michel	Chargé de Cours	En poste
15.	DOUANLA YONTA Herman	Chargé de Cours	En poste
16.	KIKI Maxime Armand	Chargé de Cours	En poste
17.	MBAKOP Guy Merlin	Chargé de Cours	En poste
18.	MENGUE MENGUE David Joe	Chargé de Cours	<i>Chef Dpt /ENS Uté Maroua</i>
19.	NGUEFACK Bernard	Chargé de Cours	En poste
20.	NIMPA PEFOUKEU Romain	Chargée de Cours	En poste
21.	OGADOA AMASSAYOGA	Chargée de Cours	En poste
22.	POLA DOUNDOU Emmanuel	Chargé de Cours	<i>En stage</i>
23.	TCHEUTIA Daniel Duviol	Chargé de Cours	En poste
24.	TETSADJIO TCHILEPECK M. E.	Chargé de Cours	En poste

25.	BITYE MVONDO Esther Claudine	Assistante	En poste
26.	FOKAM Jean Marcel	Assistant	En poste
27.	LOUMNGAM KAMGA Victor	Assistant	En poste
28.	MBATAKOU Salomon Joseph	Assistant	En poste
29.	MBIAKOP Hilaire George	Assistant	En poste
30.	MEFENZA NOUNTU Thiery	Assistant	En poste
31.	TENKEU JEUFACK Yannick Léa	Assistant	En poste

8- DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE (MIB) (22)

1.	ESSIA NGANG Jean Justin	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2.	NYEGUE Maximilienne Ascension	Professeur	<i>VICE-DOYEN / DSSE/FS/UYI</i>
3.	NWAGA Dieudonné M.	Professeur	En poste

4.	ASSAM ASSAM Jean Paul	Maître de Conférences	En poste
5.	BOUGNOM Blaise Pascal	Maître de Conférences	En poste
6.	BOYOMO ONANA	Maître de Conférences	En poste

7.	KOUITCHEU MABEKU Epse KOUAM Laure Brigitte	Maître de Conférences	En poste
8.	RIWOM Sara Honorine	Maître de Conférences	En poste
9.	SADO KAMDEM Sylvain Leroy	Maître de Conférences	En poste

10.	BODA Maurice	Chargé de Cours	En position d'absence irrégulière
11.	ESSONO OBOUGOU Germain G.	Chargé de Cours	En poste
12.	NJIKI BIKOÏ Jacky	Chargée de Cours	En poste
13.	TCHIKOUA Roger	Chargé de Cours	En poste
14.	ESSONO Damien Marie	Chargé de Cours	En poste
15.	LAMYE Glory MOH	Chargé de Cours	En poste
16.	MEYIN A EBONG Solange	Chargée de Cours	En poste
17.	NKOUDOU ZE Nardis	Chargé de Cours	En poste
18.	TAMATCHO KWEYANG Blandine Pulchérie	Chargée de Cours	En poste
19.	TOBOLBAÏ Richard	Chargé de Cours	En poste

20.	MONI NDEDI Esther Del Florence	Assistante	En poste
21.	NKOUÉ TONG ABRAHAM	Assistant	En poste
22.	SAKE NGANE Carole Stéphanie	Assistante	En poste

9. DEPARTEMENT DE PYSIQUE(PHY) (43)

1.	BEN- BOLIE Germain Hubert	Professeur	En poste
2.	DJUIDJE KENMOE épouse ALOYEM	Professeur	En poste
3.	EKOBENA FOU DA Henri Paul	Professeur	<i>Vice-Recteur. Uté Ngaoundéré</i>
4.	ESSIMBI ZOBO Bernard	Professeur	En poste
5.	NANA ENGO Serge Guy	Professeur	En poste
6.	NANA NBENDJO Blaise	Professeur	En poste
7.	NDJAKA Jean Marie Bienvenu	Professeur	<i>Chef de Département</i>
8.	NJANDJOCK NOUCK Philippe	Professeur	En poste
9.	NOUAYOU Robert	Professeur	En poste
10.	PEMHA Elkana	Professeur	En poste
11.	SAIDOU	Professeur	<i>Chef de centre/IRGM/MINRESI</i>
12.	TABOD Charles TABOD	Professeur	<i>Doyen FSUniv/Bda</i>
13.	TCHAWOUA Clément	Professeur	En poste
14.	WOAFO Paul	Professeur	En poste
15.	ZEKENG Serge Sylvain	Professeur	En poste

16.	BIYA MOTTO Frédéric	Maître de Conférences	<i>DG/HYDRO Mekin</i>
17.	BODO Bertrand	Maître de Conférences	En poste
18.	ENYEGUE A NYAM épse BELINGA	Maître de Conférences	En poste

19.	EYEBE FOUDA Jean sire	Maître de Conférences	En poste
20.	FEWO Serge Ibraïd	Maître de Conférences	En poste
21.	HONA Jacques	Maître de Conférences	En poste
22.	MBINACK Clément	Maître de Conférences	En poste
23.	MBONO SAMBA Yves Christian U.	Maître de Conférences	En poste
24.	NDOP Joseph	Maître de Conférences	En poste
25.	SIEWE SIEWE Martin	Maître de Conférences	En poste
26.	SIMO Elie	Maître de Conférences	En poste
27.	VONDOU DerbetiniAppolinaire	Maître de Conférences	En poste
28.	WAKATA née BEYA Annie	Maître de Conférences	<i>Directeur/ENS/UIYI</i>

29.	ABDOURAHIMI	Chargé de Cours	En poste
30.	CHAMANI Roméo	Chargé de Cours	En poste
31.	EDONGUE HERVAIS	Chargé de Cours	En poste
32.	FOUEDJIO David	Chargé de Cours	<i>Chef Cell. MINADER</i>
33.	MEL'I Joelle Larissa	Chargée de Cours	En poste
34.	MVOGO ALAIN	Chargé de Cours	En poste
35.	WOULACHE Rosalie Laure	Chargée de Cours	<i>Absente depuis Janvier 2022</i>
36.	AYISSI EYEBE Guy François Valérie	Chargé de Cours	En poste
37.	DJOTANG TCHOTCHOU Lucie Angennes	Chargée de Cours	En poste
38.	OTTOU ABE Martin Thierry	Chargé de Cours	En poste
39.	TEYOU NGOUPOU Ariel	Chargé de Cours	En poste

40.	KAMENI NEMATCHOUA Modeste	Assistant	En poste
41.	LAMARA Maurice	Assistant	En poste
42.	NGA ONGODO Dieudonné	Assistant	En poste
43.	WANDJI NYAMSI William	Assistant	En poste

10- DÉPARTEMENT DE SCIENCES DE LA TERRE (ST) (42)

1.	BITOM Dieudonné-Lucien	Professeur	<i>Doyen / FASA / UDs</i>
2.	FOUATEU Rose épouse YONGUE	Professeur	En poste
3.	NDAM NGOUPAYOU Jules-Remy	Professeur	En poste
4.	NDJIGUI Paul Désiré	Professeur	<i>Chef de Département</i>
5.	NGOS III Simon	Professeur	En poste
6.	NKOUMBOU Charles	Professeur	En poste
7.	NZENTI Jean-Paul	Professeur	En poste

8.	ABOSSOLO née ANGUE Monique	Maître de Conférences	<i>Vice-Doyen / DRC</i>
9.	BISSO Dieudonné	Maître de Conférences	<i>Directeur/Projet Barrage Memve'ele</i>
10.	EKOMANE Emile	Maître de Conférences	En poste
11.	FUH Calistus Gentry	Maître de Conférences	<i>Sec. D'Etat/MINMIDT</i>

12.	GANNO Sylvestre	Maître de Conférences	En poste
13.	GHOGOMU Richard TANWI	Maître de Conférences	<i>Chef de Département /Uté Maroua</i>
14.	MOUNDI Amidou	Maître de Conférences	CT/ MINIMDT
15.	NGO BIDJECK Louise Marie	Maître de Conférences	En poste
16.	NGUEUTCHOUA Gabriel	Maître de Conférences	CEA/MINRESI
17.	NJILAH Isaac KONFOR	Maître de Conférences	En poste
18.	NYECK Bruno	Maître de Conférences	En poste
19.	ONANA Vincent Laurent	Maître de Conférences	<i>Chef service Maintenance & du Matériel/UYII</i>
20.	TCHAKOUNTE J. épouse NUMBEM	Maître de Conférences	<i>Chef.cell / MINRESI</i>
21.	TCHOUANKOUE Jean-Pierre	Maître de Conférences	En poste
22.	TEMGA Jean Pierre	Maître de Conférences	En poste
23.	YENE ATANGANA Joseph Q.	Maître de Conférences	<i>Chef Div. /MINTP</i>
24.	ZO'O ZAME Philémon	Maître de Conférences	<i>DG/ART</i>

25.	ANABA ONANA Achille Basile	Chargé de Cours	En poste
26.	BEKOA Etienne	Chargé de Cours	En poste
27.	ELISE SABABA	Chargé de Cours	En poste
28.	ESSONO Jean	Chargé de Cours	En poste
29.	EYONG JOHN TAKEM	Chargé de Cours	En poste
30.	MAMDEM TAMTO LIONELLE ESTELLE	Chargé de Cours	En poste
31.	MBESSE CECILE OLIVE	Chargée de Cours	En poste
32.	MBIDA YEM	Chargé de Cours	En poste
33.	METANG Victor	Chargé de Cours	En poste
34.	MINYEM Dieudonné	Chargé de Cours	<i>CD/ Uté Maroua</i>
35.	NGO BELNOUN Rose Noël	Chargée de Cours	En poste
36.	NOMO NEGUE Emmanuel	Chargé de Cours	En poste
37.	NTSAMA ATANGANA Jacqueline	Chargé de Cours	En poste
38.	TCHAPTCHET TCHATO De P.	Chargé de Cours	En poste
39.	TEHNA Nathanaël	Chargé de Cours	En poste
40.	FEUMBA Roger	Chargé de Cours	En poste
41.	MBANGA NYOBE Jules	Chargé de Cours	En poste

42.	NGO'O ZE ARNAUD	Assistant	En poste
-----	-----------------	-----------	----------

Répartition chiffrée des Enseignants de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I

NOMBRE D'ENSEIGNANTS

DÉPARTEMENT	Professeurs	Maîtres de Conférences	Chargés de Cours	Assistants	Total
BCH	8 (00)	14 (10)	15 (05)	02 (01)	39 (16)
BPA	14 (01)	11 (07)	22 (07)	04 (02)	51 (17)

BPV	06 (01)	10(01)	16 (09)	01 (00)	33 (11)
CI	09(01)	14(04)	08 (01)	00 (00)	31 (06)
CO	06 (01)	20 (04)	08 (03)	04 (01)	38(09)
IN	02 (00)	02 (00)	12 (01)	06 (00)	22 (01)
MAT	02 (00)	08 (00)	14 (01)	07 (01)	31 (02)
MIB	03 (01)	06 (02)	10 (03)	03 (02)	22 (08)
PHY	15 (01)	13 (02)	11 (03)	04 (00)	43 (06)
ST	07 (01)	16 (03)	18 (04)	01 (00)	42(08)
Total	72 (07)	114 (33)	134 (37)	32 (07)	352 (84)

Soit un total de

352 (84) dont :

- Professeurs **72 (07)**
- Maîtres de Conférences **114 (33)**
- Chargés de Cours **134 (37)**
- Assistants **32 (07)**

() = Nombre de Femmes **84**

DEDICACE

Je dédie ce travail à mes fils Fotsing Fred Etienne et Simo Ben Médard qui représentent pour moi une source de motivation.

REMERCIEMENTS

J'adresse mes sincères remerciements à toutes les personnes ayant participé directement ou indirectement à la réalisation de ce travail :

- Au Professeur OKOMO ASSOUMOU Marie Claire qui a été comme une maman pendant les moments stressants de cette thèse, qui m'a fait l'immense plaisir et l'honneur de diriger ce travail de recherche et pour son soutien financier;
- Au Professeur NKENFOU Céline pour son soutien matériel, la codirection de ce travail ainsi que sa disponibilité tout au long de ce travail ;
- Au Professeur PEFURA-YONE Eric Walter pour son soutien matériel, le suivi clinique et la sélection des participants ainsi que la codirection de ce travail ;
- Au Professeur MBACHAM VON Wilfred pour son soutien, le suivi et ses encouragements durant notre cursus à l'école doctorale ;
- Au Professeur Rose LEKE FOMBAN pour son soutien et les encouragements qu'elle m'a procuré à travers le programme mentor-protégé des femmes scientifiques de « HIGHER WOMEN consortium » ;
- A l'Honorable KOUINCHE Albert pour son soutien financier à travers le programme d'assistance aux doctorants (PAD) et pour ses encouragements;
- Au professeur PENLAP Véronique qui, même sans me connaître m'a prodigué beaucoup de conseils et encouragé à plusieurs reprises; Professeur vous êtes un exemple en tant que femme;
- Au docteur IKOMEY MONDINDE George pour le suivi technique, la réalisation des analyses biologique et la réalisation de ce travail de recherche;
- Au Docteur CHEGOU Novel et Docteur GRAEME Jacobs Brendon (paix à son âme) de l'Université de Stellenbosch qui m'ont enfin soulagé de l'horrible stress qui me perturbait dans la finalisation de ce travail;
- A ma famille, en particulier KAMGA FOPOUSSI Médard, Mme SIMO Hélène, TALLA Etienne, FOKAM FOPOUSSI Justin, NOUADJE Honorine, DEFFO Fopoussi Serge Bertrand, Mme KAMGA Florence pour leur soutien financier durant mon cycle doctoral ;
- A Mr. FONGANG FOTSING Wilfred pour son soutien et son assistance;
- A Mr FOKAM Théodore et Madame pour leur soutien moral et financier ;

- Tous les enseignants de l'école doctorale qui nous ont dispensé des cours magistraux et encouragé durant ces années ;
- A Mme MESEMBE Martha pour tout le soutien pendant la réalisation de ce travail ;
- A Mlle CHOMDJA KANKO Carine pour son assistance cruciale lors du recrutement des participants à l'étude;
- A mon aîné Jean paul Chedjou, pour ses précieux conseils;
- Tout le personnel administratif et enseignant de la Faculté des sciences ;
- Aux autorités de l'Hôpital Jamot de Yaoundé pour m'avoir accordé une autorisation de recherche dans leur structure ;
- A tout le personnel du laboratoire du Centre d'Etudes et de Contrôle des Maladies Transmissibles de la FMSB ;
- Au personnel médical et para médical de l'Hôpital Jamot de Yaoundé pour leur accueil et leur assistance dans le recrutement des participants ;
- A mon papa FOPOUSSI TADJEW A Michel (papa repose en paix) et à ma maman NOUADJE MOKAM Honorine pour son affection incommensurable et sa sollicitude inépuisable;
- Mon grand frère et père KAMGA FOPOUSSI Médard qui s'est toujours soucié de moi, m'a prodigué des conseils et m'a soutenu dans tous les plans, oui tu es pour moi un père ;
- Mon grand frère bien aimé TALLA Etienne pour son écoute, son soutien dans tous les plans et surtout son attention, et bien! tu as toujours été là pour moi ;
- Ma tante chérie et mère Mme FOKO née SIMO Hélène pour son attention et son soutien ;
- A mes frères et sœurs FOKAM Justin, GAMGNE GENEVIEVE, Mme KAMGA Florence, Mme TALLA Cathy Olga, Mme FOKAM Yvonne, DEFFO FOPOUSSI Serge B., KOMGUEM Eléonore, MASSOUDOM Mireille L., MOKAM FOPOUSSI Marie Noëlle pour leur amour et leur soutien ;
- A tous mes aînés académiques, promotionnaires et cadets qui m'ont encouragé;
- A toutes les autres membres de ma famille;
- Enfin à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

TABLE DE MATIERE

Dédicace	xv
Remerciements.....	xvi
Table de matière	xviii
Liste des abréviations.....	xx
Liste des tableaux.....	xxiii
Liste des figures.....	xxiv
Liste des annexes.....	xxv
Résumé.....	xxvii
Abstract	xxviii
INTRODUCTION GENERALE.....	1
PROBLEMATIQUE.....	4
hypothèse de recherche	4
Questions de recherche.....	4
Objectifs.....	4
CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE.....	5
1.Rappels de connaissance sur la broncho-pneumopathie chronique obstructive.....	6
1.1. Généralités.....	6
1.2. Mécanismes pathogéniques physiopathologiques	8
1.3. Diagnostic.....	165
1.4. Traitement	22
2.Revue d'articles	24
2.1 inflammation et BPCO post tabagique	24
2.2. inflammation et obstruction bronchique post tuberculose.....	35
CHAPITRE II : METHODOLOGIE	397
I. CADRE DE L'ETUDE	38
1. Type d'étude	38
1. Lieu d'étude	38
1. Période de l'étude	38
II. POPULATIONS D'ETUDE	38
1. Constitution de la population d'étude	38
2. Méthode d'échantillonnage	39
3. Critères de sélection	39
4. Calcul de la taille d'échantillon	39
III. PROCEDURES OPERATOIRES	40
1. Recrutement des patients BPCO	40
2. Recrutement des participants du groupe témoin	40
3. Collecte des données	40
3.1. Collecte des données sociodémographiques	40
3.2. Collecte des données cliniques	41
3.3. Collecte des données biologiques	43
4. Analyses biologiques effectuées	44

4.1. Détermination du profil cytologique dans les crachats	45
4.2. Analyse du sang	46
4.3. Dosage des cytokines, protéases et antiprotéases	47
5. Gestion et analyses statistiques des données	54
6. Considérations éthiques	54
CHAPITRE III : RESULTATS	56
1. Diagramme d'inclusion des participants	57
2. Objectif spécifique 1: Caractéristiques générales de la population	59
2.1.Comparaison entre malades OB et le groupe témoin	59
2.2.Comparaison entre les deux sous groupes de malades atteints d'OB	59
3. Caractéristiques cytologiques, cytokiniques et protéiques des participants	61
3.1. Objectif spécifique 2: Données cytologiques.....	61
3.1.1.Cytologie des crachats	61
3.1.2. Caractéristiques des cellules du sang	64
3.2.Objectif spécifique 3: Caractéristiques des cytokines	65
3.2.1. Détermination des cytokines dans les crachats	65
3.2.2. Concentrations des cytokines dans le sérum	68
3.3. Objectif spécifique 4: Analyse des protéases et anti protéases	72
3.3.1. Analyse des protéases et antiprotéases dans les expectorations	72
3.3.2. Analyses des protéases et anti-protéases dans le sérum	75
CHAPITRE IV : DISCUSSION	78
CHAPITRE V: CONCLUSION ET PERSPECTIVES	90
Listes de publications issues de la thèse	92
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	973
ANNEXES	106
1. Notice d'information de l'étude	107
2. Information sheet	109
3. Formulaire de consentement libre et éclairé du participant	111
4. Free consent form of patient	112
5. Fiche de collecte de données	113
Source de financement	117
Autorisation de recherche de l'hôpital Jamot de Yaoundé	
Clairance éthique du comité national d'éthique de la recherche pour la santé humaine	
Attestation de recherche du département de biochimie	

Liste des abbreviations et acronymes

ADN: Acide désoxyribonucléique

AO: Airflow obstruction

ATS: American Thoracic Society

α -1 AT: Alpha-1 antitrypsine

BD: Becton Dickenson

BPCO: Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

CD: Cluster of Differentiation

CECMT : Centre d'Etude et de Contrôle de Maladies Transmissibles

COPD: Chronic Obstructive Pneumony Diseases

CVF: Capacité Vital Forcée

EDTA: Ethylène Diamine Tétra-Acétique

EFR : Epreuves Fonctionnelles Respiratoires

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

ERS: European Respiratory Society

FACSCount : Fluorescence Activated Cell Sorting Count

G-CSF: Granulocyte-colony stimulating factor

GM-CSF: Granulocyte macrophage-colony stimulating factor

GOLD: Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease

GRO: Growth-regulated oncogene

GSH: Glutathion

HJY : Hôpital Jamot de Yaoundé

ICAM: InterCellular Adhesion Molecule

IFN: Interféron

IL: Interleukine

IL-1RA : IL-1 receptor antagonist

IP: Interferon γ inducible protein

KDa : Kilo Dalton

LT : Leucotriene

LTB : leukotriène B

MCP: Monocyte chemotactic protein

MDC: Macrophage-Derived Chemokine

MGG: May-Grunwald Giemsa

MIP: Macrophage inflammatory protein

mL: millilitre

mm³: Millimètre cube

MMPs: Matrix metalloproteinases

MPO : Myélopéroxydase

MTB: *Mycobacterium tuberculosis*

NADPH: Nicotine amide diphosphate

ng : nanogramme

NE : Neutrophile elastase

NF-kB : Nuclear Factor- kappa B

NFS : Numération Formule Sanguine

OBPT: Obstruction Bronchique Post Tuberculeuse

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

PaCO₂ : Pression artérielle en gaz carbonique

PaO₂ : Pression artérielle exercée sur l'O₂

PBS: Phosphate Buffered Saline

PDGF: Platelet-derived growth factor

PE: Phycoérythrine

pg: picogramme

PNN : Polynucléaire neutrophile

R : Récepteur

RANTES: Regulated on activation normal T cell expressed and secreted

RHEZ: Rifampicine , Isoniazide, Ethambutol, Pirazinamide

ROS : Reactive Oxygen species

sCD40L: Soluble CD40 ligand
SLPI : secretory leucoprotease inhibitor
SOD: Superoxyde dismutase
SUN-IRG: Stellenbosch University Immunology Research group
TB: Tuberculose
TDM: Tomodensitométrie
TIMP: tissue inhibitor of MMPs
TNF: Tumor necrosis factor
TP: Tuberculose Pulmonaire
TVO: Trouble Ventilatoire Obstructif
VEGF: Vascular endothelial growth factor
VEMS: Volume Expiratoire Moyenne Seconde
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHO: World Health Organization
X₂ : Chi Carré
°C : degré celsius
μL : Microlitre

LISTE DES SYMBOLES CHIMIQUES

Cl^- : Ions chlorure

CO_2 : Dioxyde de carbone

HCO_3^- : Ions bicarbonate

H_2O_2 : Peroxide d'hydrogène

HOCl : Acide hypochloreux

O^2 : Dioxygène

O_2^- : Anion superoxide

NO : Nitric Oxide

ONOO^- : Peroxynitrite

SatO_2 : Saturation en oxygène

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Classification de la sévérité de la BPCO selon GOLD.....	8
Tableau II : Données démographiques et spirométriques entre malades et témoins	59
Tableau III: Comparaison des données démographiques et cliniques des malades	60
Tableau IV: Comparaison des taux de cellules dans les crachats entre malades et témoins ...	61
Tableau V : Comparaison des taux de cellules entre les deux sous-groupes	62
Tableau VI: Comparaison de chaque sous-groupe de malades au groupe témoin	62
Tableau VII : comparaisons des taux de cellules sanguines entre malades et témoins	64
Tableau VIII. Comparaison des cellules sanguines entre les 2 sous-groupes de malades.....	64
Tableau IX: Comparaison des cytokines dans les crachats entre malades et témoins	65
Tableau X : Comparaison entre sujets BPCO/tabac et OB/post TB	66
Tableau XI : Comparaison de chaque sous-groupe de malade au groupe témoin	67
Tableau XII : Comparaisons des cytokines sériques entre sujets malades et témoins.....	68
Tableau XIII: Comparaison entre sous-groupes BPCO post tabac et sujets OB post-TB	69
Tableau XIV: Comparaison de chaque sous-groupe de malades aux témoins	70
Tableau XV : analyse multivariée des cytokines associées à l'âge	71
Tableau XVI : Comparaison de protéines entre les malades et le groupe des témoins	72
Tableau XVII : Comparaison des protéines entre les deux sous-groupes de malades	73
Tableau XVIII: Comparaison des protéines de chaque sous-groupe de malades aux témoins.	74
Tableau XIX: Comparaison des protéines entre l'ensemble des malades et les témoins	75
Tableau XX: Comparaison des protéines sériques entre les 2 sous-groupes de malades	76
Tableau XXI: Comparaison de protéines sériques de chaque sous-groupe aux témoins	77

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Pathogénie et mécanisme de l'inflammation au cours de la BPCO.....	9
Figure 2: Mécanismes de limitation des débits respiratoires dans la BPCO	13
Figure 3: BPCO versus asthme	19
Figure 4 : Interactions cellules cytokines dans la BPCO post tabagique	25
Figure 5 : Rôle pivot du TNF- α dans la BPCO	30
Figure 6 : Complexité de l'inflammation liée à la BPCO	31
Figure 7: Mécanisme du stress oxydatif dans le tabagisme	33
Figure 8 : Principe de la technique Luminex	49
Figure 9: Passage des billes dans le faisceau de laser.....	52
Figure 10 : Equipement utilisés pour l'analyse des cytokines	52
Figure 11 : Plateforme Luminex.....	53
Figure 12 : diagramme d'inclusion à l'étude	58
Figure 13: Corrélation entre les indices spirométriques et les cellules dans les crachats	63

Liste des annexes	106
1. Notice d'information de l'étude (Information sheet en anglais).....	107
2. Information sheet.....	109
3. Formulaire de consentement éclairé du participant.....	111
4. Free consent form of participant (formulaire de consentement en anglais.....)	112
5. Fiche de collecte des données.....	113
6. Sources des fonds.....	117
Attestation de recherche	
Autorisation de recherche	
Clairance éthique	
Article de la thèse	
Procédures opératoires standard et anticytokines proposés dans la prise en charge de la BPCO	



**RESUME/
ABSTRACT**

RESUME

Bien que tabagisme soit le principal facteur de risque de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), les mêmes formes cliniques d'obstruction bronchique (OB) sont aussi observées chez des patients ayant eu un ou plusieurs épisodes de tuberculoses pulmonaires et n'ayant jamais fumé. Cependant, les biomarqueurs de l'OB post tuberculeuse sont mal connus de la littérature. Le but de cette étude était de comparer le profil inflammatoire de la BPCO post tabac à celui de l'OB post-TB

Nous avons recruté 2 groupes de participants à savoir : le groupe de patients atteints d'OB non réversible et le groupe témoin constitué de personnes cliniquement saines. Le groupe des malades atteints d'OB comprenait 2 sous-groupes: le sous-groupe de malades BPCO ayant fumé (BPCO/tabac) et sous-groupe de patients ayant eu une tuberculose pulmonaire antérieure (OB/post-TB). Nous avons collecté des crachats et du sang pour la détermination du profil inflammatoire cytotologique et dosage des cytokines et protéines.

Nous avons retenus 125 participants parmi lesquels 75 malades atteints d'obstruction bronchique non réversible et 50 participants en bonne santé. La sévérité de l'obstruction bronchique était plus avancée chez les malades BPCO/tabac. Les taux de polynucléaires neutrophiles (PNN), lymphocytes et monocytes/macrophages étaient élevés dans les voies locales des malades. Le taux d'IL-8 dans les crachats étaient élevés dans la BPCO/tabac comparés à l'OB/post-TB ($p= 0,009$). Les concentrations systémiques de l'IL-17, TNF- α , MIP-1 β et GM-CSF étaient plus élevées dans la BPCO/tabac par rapport à l'OB/post-TB tandis que l'IP-10 était plus élevé dans l'OB/post-TB. Chez les patients BPCO/tabac, les concentrations sériques des cytokines telles que: IL-17, TNF- α , IL-1 β , IL-8, IP-10, MIP-1 β , GM-CSF, VEGF et PDGF étaient plus élevées par rapport au groupe témoin ($p < 0,05$). Chez les patients OB/post-TB, l'IL-6, IL-8, sCD40L, IP-10, VEGF et PDGF étaient plus élevées par rapport au groupe contrôle ($p \leq 0,05$). Les concentrations locales et systémiques de NE, MMP-12, TIMP-1 et TIMP-2 étaient élevées chez les malades avec des concentrations plus importantes de NE dans les crachats chez les sujets BPCO/tabac.

la BPCO post tabac est plus sévère que l'OB post-TB. Les PNN, monocytes/macrophages et lymphocyte sont des marqueurs cellulaires locaux de l'obstruction bronchique non réversible. La pathogenèse de l'OB post-TB semble impliquer moins de cytokines que la BPCO post tabac. Les protéases NE et MMP-12 sont fortement exprimés dans la BPCO avec des concentrations plus élevées de NE chez les malades ayant fumé.

Mots clés : BPCO, Inflammatoire, Tabagique, Obstruction bronchique, Tuberculeux

ABSTRACT

Although smoking is the main risk factor of the chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the same clinical forms of airway obstruction (AO) are also observed in patients who have had one or more episodes of pulmonary tuberculosis and who have not never smoked. However, the biomarkers of post tuberculosis AO are poorly known in the literature. The aim of this study was to compare the inflammatory profile of post-tobacco COPD with that of post-TB airflow obstruction.

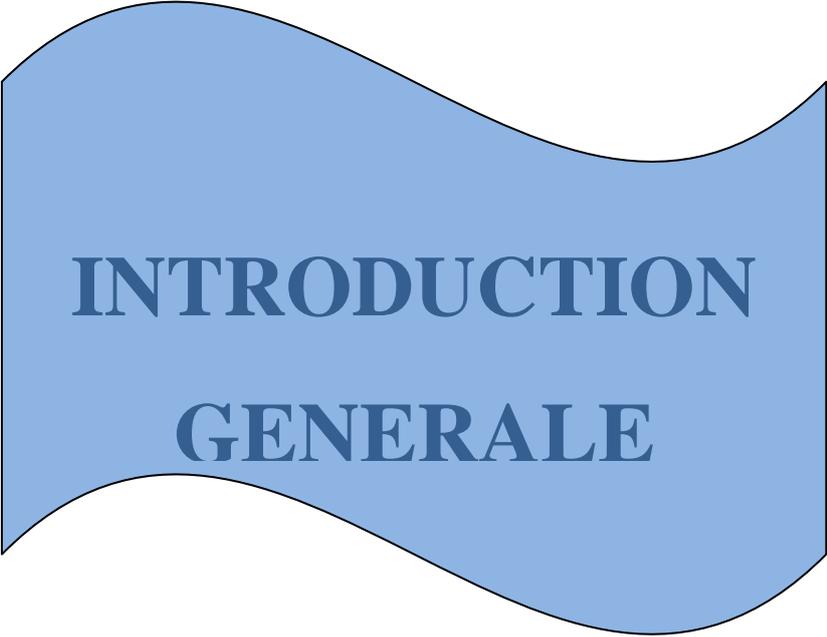
We recruited 2 groups of participants, namely: the group of patients with non-reversible airflow obstruction and the control group consisting of clinically healthy people. The group of patients with airflow obstruction included 2 subgroups: the subgroup of COPD patients who smoked (COPD/tobacco) and the subgroup of patients who had previous pulmonary tuberculosis (OB/post-TB). We collected sputum and blood for the determination of the cytological inflammatory profile and for cytokines and proteins testing.

We selected 125 participants including 75 patients with non-reversible airflow obstruction and 50 healthy participants. The severity of the airflow obstruction was more advanced in COPD/tobacco patients. The levels of neutrophils, lymphocytes and monocytes/macrophages were elevated in the local pathways of patients. The sputum levels of IL-8 were elevated in COPD/tobacco compared to the AO/post-TB ($p=0.009$). The systemic concentrations of IL-17, TNF- α , MIP-1 β and GM-CSF were higher in COPD/tobacco compared to AO/post-TB subjects while IP-10 was higher in AO/post-TB subgroup. In the COPD/tobacco, the serum concentrations of cytokines such as: IL-17, TNF- α , IL-1 β , IL-8, IP-10, MIP-1 β , GM-CSF, VEGF and PDGF were increased compared to the control group ($p < 0.05$). In the AO/post-TB patients, IL-6, IL-8, sCD40L, IP-10, VEGF and PDGF were higher compared to the control group ($p \leq 0.05$).

The local and systemic concentrations of NE, MMP-12, TIMP-1 and TIMP-2 were elevated in patients with higher concentrations of NE in the sputum in COPD/tobacco subjects

Post-smoking COPD is more severe than post-TB OB. PNNs, monocytes/macrophages and lymphocytes are local cellular markers of non-reversible airflow obstruction. The pathogenesis of post-TB AO appears to involve fewer cytokines than post-smoking COPD. The NE and MMP-12 proteases are strongly expressed in COPD with higher concentrations of NE in patients who have smoked.

Keywords: COPD, Inflammatory, Tobacco, Airflow obstruction, Tuberculosis



INTRODUCTION GENERALE

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire, caractérisée par une limitation lente et progressive des débits aériens. Cette limitation est le plus souvent associée à une réponse inflammatoire anormale de l'appareil respiratoire face à certains gaz ou agents toxiques comme la fumée de tabac ou autres polluants ou particules (Aubier *et al*, 2010). L'emphysème et la bronchite chronique obstructive constituent les deux affections de la BPCO. L'emphysème est anatomiquement défini comme une condition caractérisée par la destruction et l'élargissement des espaces aériens distaux. La bronchite chronique est définie cliniquement comme une toux productive, évoluant depuis au moins 2 ans consécutifs pendant au moins 3 mois par an avec obstruction permanente des voies aériennes. La BPCO constitue une cause majeure de morbidité et de mortalité qui risque de devenir la troisième cause de mortalité dans le monde d'ici 2030 (OMS, 2015). Le diagnostic de la BPCO est basé sur les symptômes cliniques et les données spirométriques incluant: le volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS), la capacité vitale forcée (CVF) et le rapport VEMS/CVF. On distingue quatre stades de sévérité de la BPCO selon Global initiative for Obstructive Lung Diseases (GOLD): le stade I ou léger (VEMS > 80%), stade II ou modéré (VEMS compris entre 50 et 80%), stade III ou sévère (VEMS compris entre 30 et 50%) et stade IV ou très sévère (VEMS < 30%) (GOLD, 2012). Bien que le tabagisme soit le principal facteur de risque de la BPCO, les syndromes cliniques similaires d'obstruction bronchique sont observés chez des patients ayant des antécédents de tuberculose pulmonaire antérieure sans intoxication tabagique.

L'obstruction bronchique post-tuberculeuse (OB/post-TB) et la BPCO post tabagique (BPCO/tabac) sont caractérisées par la limitation des débits aériens (Lee *et al* 2012, Jordan *et al* 201). Cependant, très peu d'informations sur les marqueurs biologiques de l'obstruction bronchique post tuberculeuse sont disponibles dans la littérature alors que le profil inflammatoire de la BPCO post tabagique est déjà presque connu. Il existe un réel problème d'absence d'information sur les marqueurs inflammatoires de l'obstruction bronchique post tuberculeuse en Afrique Sub-sahariennes et particulièrement au Cameroun à l'ère de la pandémie tuberculeuse et du tabagisme qui mine la société.

L'épithélium aérien sera brisé par l'exposition chronique à la fumée de cigarettes qui irrite et provoque des lésions de la paroi aérienne en activant les cellules épithéliales et les macrophages alvéolaires. Ces cellules activées produisent des cytokines qui, en retour attirent plus de cellules dans la voie aériennes. Les macrophages et les polynucléaires neutrophiles produisent des protéases dont les métalloprotéinases de la matrice (MMP)-9, l'élastase

macrophagique (MMP-12) et la neutrophile élastase (NE) dont l'expression aberrante amène à la destruction des espaces aériens distaux (emphysème) et à l'hyperplasie des glandes avec production du mucus (Barnes et al, 2009). L'élastase va également favoriser la production des radicaux libres par les cellules épithéliales, et augmenter l'expression de certaines cytokines (IL-8 par exemple) (Gerd-Riidiger *et al.*, 2000). Ainsi, la physiopathologie de la BPCO post tabagique est un processus multifactoriel impliquant à la fois des cytokines et médiateurs cellulaires.

La tuberculose, un autre problème majeur de santé publique dans le monde, est davantage évoquée comme un autre facteur de risque du trouble ventilatoire obstructif (TVO) non réversible (Ramos *et al.*, 2006, Hakan *et al.*, 2015). Plusieurs mécanismes expliquent la survenue de la BPCO après une tuberculose pulmonaire. Ce sont notamment: l'obstruction bronchique localisée ou généralisée liée à l'inflammation, une hypertrophie des glandes sous-muqueuses et des muscles lisses bronchiques, et une augmentation de la résistance des petites voies aériennes (Lee *et al.*, 2011). En effet, plusieurs études épidémiologiques ont montré que l'existence d'antécédents de tuberculose pulmonaire multiplie par 2 à 5 le risque d'avoir un TVO (Nirmal *et al.*, 2017). Pefura *et al.* en 2013 ont trouvé une fréquence de 7,3% d'obstruction bronchique post-TB au Cameroun. A la fin du traitement antituberculeux, environ deux-tiers des malades présentent des anomalies de la fonction pulmonaire et le trouble ventilatoire obstructif représente 23% à 24% de ces anomalies (Lam *et al.*, 2010).

Dans le but de réduire l'inflammation, la prise en charge de la BPCO inclut les anti-inflammatoires telles que les corticostéroïdes lors des exacerbations ainsi que dans les formes sévères et très sévères. Cependant, il arrive que l'utilisation des anti-inflammatoires soit parfois inefficace. Cette inefficacité pourrait être liée à un manque d'adaptation du traitement au profil inflammatoire des patients. De plus, les corticoïdes à long terme augmentent les risques infectieux. La connaissance des caractéristiques inflammatoires des patients pourrait aider à améliorer leur prise en charge à travers une meilleure adaptation du traitement anti-inflammatoire. Le but de cette étude était de comparer le profil inflammatoire de l'obstruction bronchique post-tuberculeuse à celui de la BPCO post tabagique.

HYPOTHESE DE RECHERCHE

Le profil inflammatoire de la BPCO post tabagique peut être différent à celui de l'obstruction bronchique post tuberculeuse

QUESTIONS DE RECHERCHE

Les caractéristiques inflammatoires de l'obstruction bronchique post tuberculeuse sont-elles identiques à celles de la BPCO post tabagique ?

OBJECTIFS

Objectif général

L'objectif général de cette étude était de déterminer les caractéristiques inflammatoires de l'obstruction bronchique post tuberculeuse et de la BPCO post tabagique.

Objectifs spécifiques

- 1- Comparer les caractéristiques démographiques et spirométriques de l'OB post-TB à la BPCO post tabac;
- 2- Caractériser le profil cellulaire inflammatoire dans l'OB/post-TB et dans la BPCO post tabagique;
- 3- Déterminer le profil des cytokines dans l'OB/post-TB et dans la BPCO post tabagique;
- 4- Etudier le profil des protéases et anti-protéases dans la BPCO post tabagique et dans l'OB/post-TB.



CHAPITRE I
REVUE DE LA LITTERATURE

1. Rappels de connaissances sur la BPCO

1.1. Généralités

1.1.1. Définition

La BPCO est définie comme un ensemble de pathologie, caractérisé par une limitation des débits expiratoires non complètement réversible (John *et al.*, 2005 ; Aubier *et al* 2010). Cette limitation est le plus souvent progressive et associée à une réponse inflammatoire anormale des poumons face à certains gaz ou agents toxiques comme la fumée de tabac ou autre polluants ou particules (Nikoletta *et al.*, 2013). On distingue quatre stades de sévérité de la BPCO selon Global initiative for Obstructive Lung Diseases (GOLD): le stade I (léger), stade II (Modéré), stade III (sévère) et stade IV (très sévère).

La BPCO combine l'emphysème et la bronchite chronique obstructive. L'emphysème est anatomiquement défini comme une condition caractérisée par la destruction et l'élargissement de l'espace alvéolaire, l'emphysème peut être centrilobulaire (les bronches distendues et fragilisées fusionnent) ou panlobulaire (tout le lobule est atteint). La bronchite chronique obstructive est une toux productive, évoluant depuis au moins 2 ans consécutifs pendant au moins 3 mois par an avec obstruction permanente des voies aériennes. (Muir, 1995 ; Devereux, 2006). La destruction du tissu élastique (lié à l'emphysème) aboutit à une expiration plus lente (baisse des débits expiratoires). Il s'ensuit une atteinte de l'état général associée à : la perte de poids, la dysfonction musculaire squelettique, maladie cardiovasculaire et cancer du poumon. Ces conséquences affectent profondément la qualité de vie et empirent le pronostic vital des patients BPCO. Les mécanismes impliqués sont essentiellement l'inflammation locale et systémique ainsi que le stress oxydatif. Chez les patients avec une BPCO avancée (stade sévère et très sévère), l'incapacité respiratoire est la cause majeure de mortalité. Chez les patients à stade moins avancé (léger et modéré), les maladies cardiovasculaires et les cancers des poumons sont les causes prédominantes de décès (Sonia *et al*, 2005).

1.1.2. Intérêt épidémiologique de la BPCO

La BPCO touche environ 64 millions de personnes et représente la 4^{ème} cause de mortalité dans le monde (GOLD, 2012). Les prévisions de la société respiratoire européenne projettent qu'elle deviendra la 3^{ème} cause de mortalité dans le monde dans les années 2030 (Buist, Burnie et Vollmer, 2007). En dehors de quelques études menées sur la prévalence de

la BPCO au Cameroun (Tagne Kamdem, 2013) et en Afrique (Buist, 2007) le problème majeur reste encore celui de l'absence d'information sur les potentiels marqueurs de l'inflammation qui caractérise cette maladie surtout dans les pays en voie de développement. Bien que le tabagisme en soit le principal facteur de risque dans les pays développés, d'autres facteurs tels que la tuberculose, le VIH, la fumée des feux de bois, le faible niveau socio-économique contribuent également au développement de la BPCO dans les pays en voie de développement (Allain et Roche, 2011 ; Lee *et al.*, 2013)

1.1.3. Intérêt diagnostique de la BPCO

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés au cours de la BPCO sont : la toux, l'expectoration et la dyspnée d'effort. Ces symptômes sont souvent présents des mois ou des années avant que le patient ne vienne consulter généralement lors d'une exacerbation (Sonia *et al.*, 2005).

A l'examen physique qui est souvent normal au début de la maladie, on peut noter un allongement de la durée du temps d'expiration, un sifflement expiratoire, une augmentation du diamètre thoracique antéropostérieur donnant l'aspect d'un thorax en tonneau, l'utilisation des muscles respiratoires accessoires (Maury *et al.* 2009).

La caractéristique principale de la BPCO est l'obstruction non complètement réversible des voies aériennes. Elle est mise en évidence par la spirométrie. Le trouble ventilatoire obstructif (TVO) est défini par un rapport VEMS/CVF < 70 % de la valeur prédite ou inférieur à la limite inférieure de la normale. La réversibilité est traduite par une amélioration du VEMS de 12% et de 200ml (200 ml du VEMS) de la valeur initiale observée 15 minutes après inhalation de 400 microgrammes de bronchodilatateur à courte durée d'action (salbutamol) (Enright *et al.*, 2003). La BPCO étant évolutive, on observe plusieurs stades de la maladie (Cao *et al.*, 2012). Sa sévérité est fonction de la valeur du Volume Expiratoire Moyen Seconde (VEMS), Tableau I.

Tableau I : Classification de la sévérité de la BPCO selon GOLD (GOLD, 2012).

Stade	Sévérité	Symptôme	Spirométrie
I	Léger	Avec ou sans toux productive	VEMS/CVF < 70% et VEMS ≥ 80%
II	Modéré	Avec ou sans toux productive	VEMS/CVF < 70% et 50% ≤ VEMS < 80%
III	Sévère	Avec ou sans toux productive	VEMS/CVF < 70% et 30% ≤ VEMS < 50%
IV	Très sévère	Avec ou sans toux productive	VEMS/CVF < 70% et VEMS < 30% ou VEMS < 50% avec des signes d'insuffisance respiratoire ou d'HTAP

1.2. Mécanismes pathogéniques et physiopathologiques dans la BPCO

1.2.1. Pathogenie

La BPCO est caractérisée par une inflammation chronique pulmonaire qui atteint surtout les bronches, les bronchioles et le parenchyme pulmonaire conduisant à la fibrose des petites voies aériennes ainsi qu'à la destruction du lobule secondaire. Il existe une accumulation de macrophages, de lymphocytes T (de façon prédominante CD8+) et de polynucléaires neutrophiles. Ces cellules activées relarguent une variété de médiateurs comprenant le leukotriène B4 (LTB4), l'interleukine 8 (IL-8), le tumornecrosis factor alpha (TNF-alpha) et d'autres capables de léser les structures pulmonaires et / ou maintenir une inflammation neutrophillique (Gerd-Riidiger *et al* 2000). En plus de cette inflammation, deux autres processus jouent très probablement un rôle important : le déséquilibre de la balance antiprotéases – protéases et le stress oxydatif (Lee *et al.*, 2012). L'emphysème, l'une des composantes de la bronchopneumopathie chronique obstructive à côté de l'atteinte

bronchique, vasculaire et systémique fait intervenir dans la pathogenèse un processus inflammatoire (macrophages, neutrophiles et lymphocytes), mais également un déséquilibre entre les protéases-antiprotéases et le stress oxydatif (formation de radicaux libres).

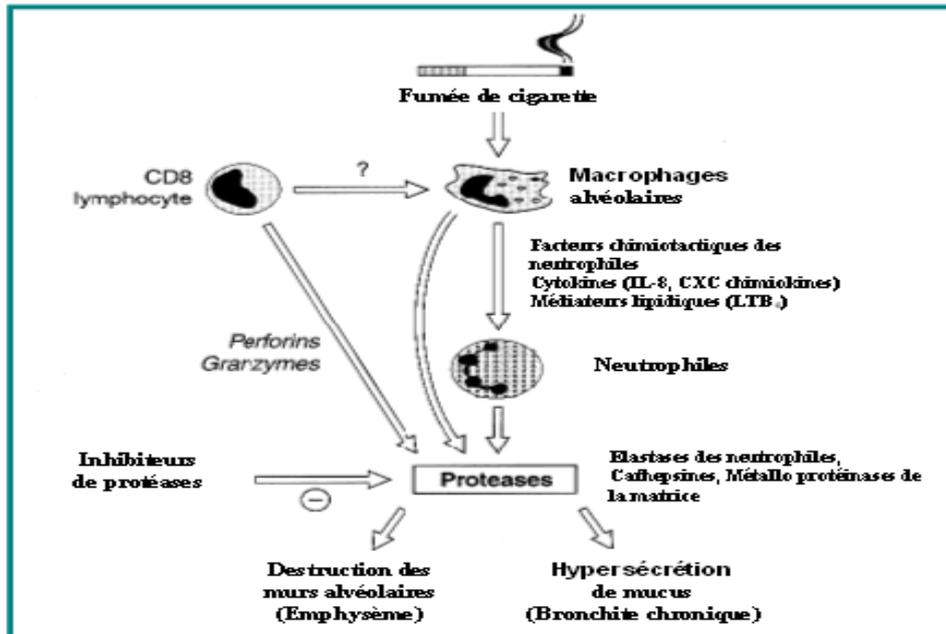


Figure 1 : Pathogénie et mécanismes inflammatoires dans la BPCO (Barnes P.J.)

La fumée de cigarette (et d'autres irritants) active les cellules épithéliales et les macrophages des voies respiratoires qui libèrent les facteurs chimiotactiques. Ces facteurs attirent d'autres cellules telles que neutrophiles et monocytes/macrophages qui, une fois activés libèrent des protéases (NE, MMP-9, MMP-12). Ces protéases décomposent le tissu conjonctif dans le parenchyme pulmonaire, entraînant un emphysème en stimulant également l'hypersécrétion de mucus. Ces enzymes sont normalement neutralisées par les inhibiteurs de protéase, parmi lesquels α -1-antitrypsine et TIMP. Les anomalies créées augmentent les risques d'infections respiratoires, d'où l'initiation de l'immunité spécifique impliquant les lymphocytes. Des lymphocytes T cytotoxiques (CD8) recrutés peuvent être impliqués dans la destruction de la paroi à travers la libération des perforines et des granzymes. Les fibroblastes peuvent être activés par les facteurs de croissance libérés des macrophages et des cellules épithéliales. NE = neutrophile elastase, MMP = matrix metallo proteinase, TIMP = tissue inhibitor of MMPs.

1.2.1.1. **Proteases et anti-proteases**

Le déséquilibre entre les protéases et les antiprotéases est davantage évoqué comme étiologie de l'emphysème au cours de la BPCO. Cette atteinte histologique est la résultante de trois mécanismes physiopathologiques principaux:

1- L'augmentation des protéases:

L'inflammation chronique stimule le relargage de protéases par les macrophages, neutrophiles et cellules épithéliales.

Les neutrophiles sont impliqués dans les dommages tissulaire au cours de la BPCO à travers la production d'un certain nombre de médiateurs incluant le MMP et l'élastase (Chung ; 2001). Ces protéases vont, d'une part, dégrader l'élastine et le collagène, deux éléments importants dans la composition de la paroi alvéolaire, et, d'autre part, provoquer une hyperplasie des glandes avec majoration de la production de mucus. L'élastase va également favoriser la production de radicaux libres par certaines cellules épithéliales, augmenter l'expression de certaines cytokines (IL-8) et diminuer la clairance des cellules apoptotiques par les macrophages (Barnes et al, 2004 ; Shapiro et al, 2003).

Les macrophages, quant à eux, vont produire différentes métalloprotéinases de la matrice (MMP) dont l'élastase macrophagique (MMP-12) et la gélatinase B (MMP-9). L'expression aberrante des métalloprotéinases de la matrice amène à la destruction de divers tissus (action sur l'élastine) notamment pulmonaire (Shapiro et al, 2003).

2- La diminution des anti-protéases

L'action toxique du stress oxydatif (production des radicaux libres via le processus inflammatoire, l'intoxication ou l'infection, va diminuer la production et l'activité biologique des anti-protéinases. Parmi ce groupe se trouvent essentiellement les inhibiteurs des sérine-protéases : α 1-antitrypsine, des inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP) et l'inhibiteur de la sécrétion de la leucoprotéinase (SLPI) (Pauwels et al, 2001).

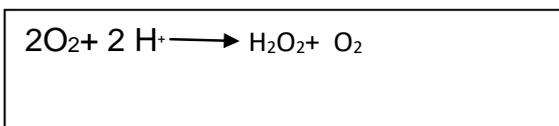
3- Rôle délétère des forces mécaniques

A cela s'ajoute le rôle délétère des forces mécaniques qui veut que plus le nombre des fibres alvéolaires rompues est grand plus les autres ont tendance à se rompre en raison d'une traction

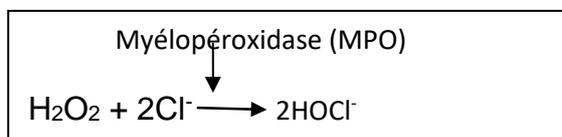
augmentée. Cependant il ne s'agit pas d'un facteur causal mais uniquement d'un phénomène aggravant de l'emphysème.

1.2.1.2. Stress oxydatif

Le stress oxydatif se manifeste par un déséquilibre entre les radicaux libres (éléments oxydants) et les molécules anti-oxydantes. Les anions superoxydes $\text{NADPH(O}_2^-)$ sont à la base des autres radicaux oxydants. Ils sont générés par la NADPH oxydase, ce qui est converti en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par le superoxyde dismutases.

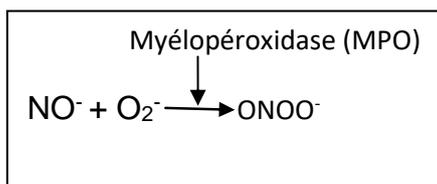


Le processus inflammatoire dans la BPCO entraîne l'afflux des neutrophiles. Les peroxydases de granulocytes, telles que la myéloperoxydase des neutrophiles, jouent un rôle important dans la génération du stress oxydatif. Dans les neutrophiles, le H_2O_2 généré à partir de l'oxygène est métabolisé par la myéloperoxydase en présence des ions chlorure en acide hypochloreux, qui est un puissant oxydant.



Le monoxyde d'azote (ou oxyde nitrique) libéré produit par certaines cellules (endothéliales...) est métabolisé par la myéloperoxydase également en présence des anions O_2^- en peroxynitrite (ONOO^-).

Le stress Oxydatif conduit à l'oxydation de l'acide arachidonique et la formation d'une nouvelle série de médiateurs prostanoides appelés isoprostanes, qui peuvent exercer des effets fonctionnels significatifs y compris bronchoconstriction et exsudation plasmatique



1.2.1.3. Anatomopathologie

Les anomalies caractéristiques de la BPCO siègent dans les voies aériennes centrales, distales, le parenchyme et la vascularisation pulmonaire.

De la trachée jusqu'aux bronchioles de plus de 2 mm de diamètre, des cellules inflammatoires infiltrant l'épithélium. Il existe une augmentation de taille des glandes muqueuses et du nombre des cellules à mucus responsables d'une hypersécrétion de mucus (Turato *et al.*, 1995). Dans les petites voies aériennes de < 2 mm de diamètre, l'inflammation par des cycles répétés d'agression et de cicatrisation conduit à une obstruction fixée par un remodelage de la paroi bronchique.

La destruction du parenchyme pulmonaire est typique de l'emphysème centrolobulaire (Chapron-Fouché, 2008). Les bronchioles respiratoires et les espaces aériens distaux sont dilatés et détruits. Ces lésions siègent préférentiellement dans les lobes supérieurs dans les formes modérées et peuvent concerner l'ensemble du poumon dans les formes sévères avec une destruction du lit capillaire pulmonaire. Un déséquilibre de la balance antiprotéases – protéases, résultat d'interactions entre des facteurs génétiques (par exemple un déficit en α -1-antitrypsine) et des facteurs environnementaux (particules et gaz toxiques inhalés), est considéré comme le mécanisme principal des lésions destructrices d'emphysème (Chinaru *et al.*, 2006). Le stress oxydatif, autre résultat de l'inflammation avec les neutrophiles, contribue aussi à ces lésions.

Les vaisseaux artériels pulmonaires voient leur paroi s'épaissir, d'abord au niveau de l'intima puis au niveau du média par l'accumulation de cellules musculaires lisses et de cellules inflammatoires (Gibson *et al.*, 1989).

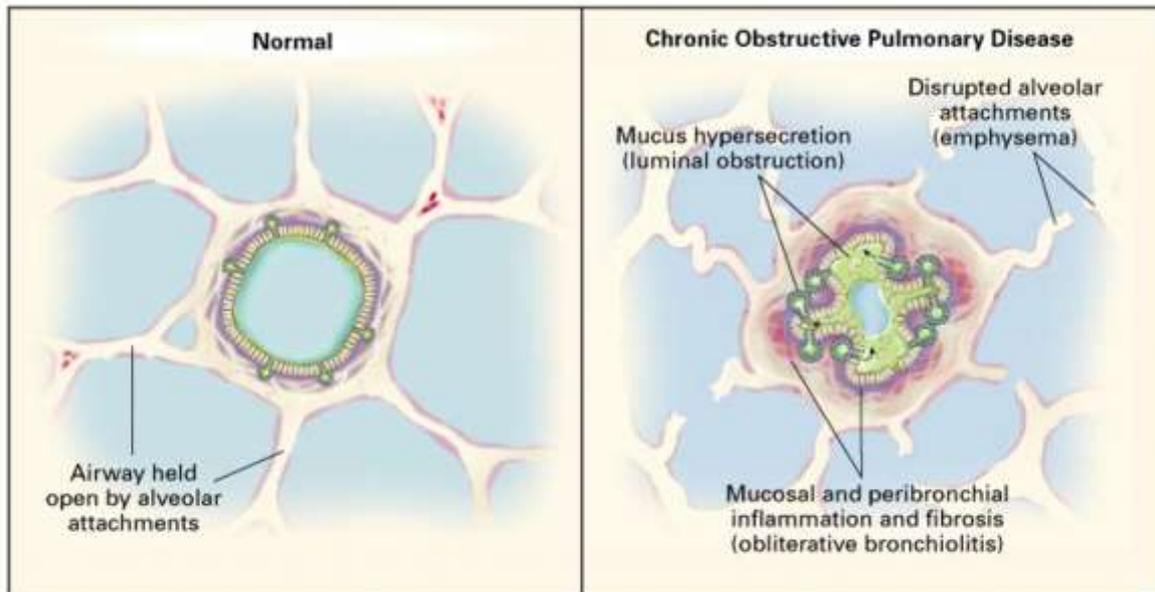


Figure 2: Mécanismes de limitation des débits respiratoires dans la BPCO (Barnes, 2010)

Les voies respiratoires chez les sujets normaux sont distendues par des attachements alvéolaires lors de l'expiration, ce qui permet un vidange alvéolaire et dégonflage optimales des poumons. Dans la BPCO, ces attachements sont perturbés en raison de l'emphysème, contribuant ainsi à la fermeture des voies respiratoires pendant l'expiration, piégeant les gaz dans les alvéoles et entraînant une hyper inflammation. Les voies respiratoires périphériques sont également obstruées et déformées par l'inflammation des voies respiratoires et la fibrose (bronchiolite chronique obstructive) et par occlusion de la lumière des voies respiratoires par des sécrétions de mucus, qui peuvent être emprisonnées dans les voies respiratoires à cause d'une clairance mucociliaire médiocre.

1.2.2. Physiopathologie de la BPCO

1.2.2.1. Fonctionnement des poumons

La cavité thoracique contient deux poumons: un sur le côté droit de la poitrine et l'autre sur le côté gauche. Chaque poumon est composé de différentes sections appelées lobes. Le poumon droit a trois lobes; la gauche seulement deux. Chaque lobe est divisé en segments et en lobules. L'espace entre les poumons qui contient le cœur, les grands vaisseaux et l'œsophage s'appelle le médiastin. Un ensemble de tubes, ou voies aériennes, fournit de l'oxygène à chaque section du poumon. Lors de la respiration, l'air pénètre dans le système respiratoire à travers les narines. Il passe ensuite par le nasopharynx (zone de la gorge derrière le nez) et l'oropharynx (zone de la gorge derrière la bouche). Ces structures constituent les voies respiratoires supérieures, qui sont bordées de muqueuse ciliée. Il s'agit d'une couche de

tissu protecteur et humide contenant de minuscules saillies semblables à des poils qui aident à réchauffer et à humidifier l'oxygène inhalé et aident à éliminer les particules étrangères et l'excès de mucus. L'air continue à travers le larynx (boîte vocale), une structure qui relie les voies respiratoires supérieures et inférieures, et ensuite à travers la trachée, qui relie le larynx aux bronches. Les bronches sont de plus grandes voies aériennes des poumons qui se terminent par la suite dans les voies respiratoires plus petites appelées bronchioles. Ensemble, les bronches et les bronchioles constituent l'arbre bronchique. Les bronchioles se terminent dans les canaux alvéolaires, qui conduisent à des sacs alvéolaires constitués de millions d'alvéoles. Les alvéoles sont les principales structures d'échange de gaz dans les poumons, où l'oxygène entre dans le sang et le dioxyde de carbone est éliminé. Toutes ces structures fonctionnent ensemble et constituent le système respiratoire

Le rôle des poumons :

Les poumons sont constitués de fibres spongieuses et élastiques qui leur permettent de s'étirer et de se contracter lors de l'inspiration et de l'expiration respectivement. Le rôle des poumons est double: délivrer de dioxygène (O_2) aux cellules et aux tissus du corps et éliminer le dioxyde de carbone (CO_2), le déchet de la respiration, du sang. L'oxygène, l'élément nutritif le plus important du corps, aide le corps à transformer les aliments qui sont mangés en énergie et, comme les gaz d'échappement des voitures, le CO_2 est éliminé du corps chaque fois qu'on expire.

1.2.2.2. Physiopathologie

La BPCO est une maladie chronique qui se caractérise par une diminution progressive du souffle. L'exposition chronique et cumulative à la cigarette est la première cause de la maladie, mais aussi les expositions répétées à la fumée secondaire. L'inflammation chronique joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la BPCO. Le tabagisme et d'autres irritants des voies aériennes provoquent l'accumulation de neutrophiles, de lymphocytes T et d'autres cellules inflammatoires dans les voies respiratoires. Une fois activées, elles déclenchent une réponse inflammatoire dans laquelle un afflux de médiateurs inflammatoires, navigue vers le site dans le but de détruire et d'éliminer les débris étrangers inhalés. Dans des circonstances normales, la réponse inflammatoire est utile et conduit à la guérison. En fait, sans elle, le corps ne se remettrait jamais d'une blessure. Dans la BPCO, l'exposition répétée aux irritants des voies respiratoires perpétue une réponse inflammatoire continue qui ne semble jamais se fermer. Au fil du temps, ce processus provoque des changements pulmonaires structurels et physiologiques qui s'aggravent progressivement.

Les modifications anatomopathologiques rendent compte des changements caractéristiques de la BPCO : hypersécrétion de mucus, dysfonction ciliaire, limitation des débits expiratoires, hyperinflation pulmonaire, anomalies des échanges gazeux, hypertension pulmonaire et cœur (Ravi *et al.*, 2014).

À mesure que l'inflammation se poursuit, les voies respiratoires se contractent, devenant excessivement étroites et enflées. Cela conduit à une production excessive de mucus et à un mauvais fonctionnement des cils, une combinaison qui rend la clairance des voies aériennes particulièrement difficile. L'hypersécrétion de mucus et la dysfonction ciliaire sont responsables de la toux et de l'expectoration chronique qui obstruent les bronches. Ils peuvent précéder de nombreuses années l'apparition des autres signes. La maladie reste donc longtemps peu symptomatique. Cette affection est caractérisée par une diminution, partiellement réversible, des débits aériens. Lorsque les personnes atteintes de BPCO n'arrivent plus à éliminer leurs sécrétions, elles développent les symptômes caractéristiques de la BPCO, notamment une toux productive chronique, une respiration sifflante et une dyspnée. La limitation des débits expiratoires, mesurée par la spirométrie est responsable de la dyspnée. Elle est liée à l'obstruction fixée qui est responsable d'une augmentation des résistances des voies aériennes. Dans la BPCO sévère, les anomalies des petites voies aériennes, la destruction parenchymateuse et les lésions vasculaires sont responsables de la faillite de l'hématose, et plus tard d'une hypercapnie et d'une hypertension pulmonaire. Enfin, l'accumulation de mucus attire une foule de bactéries qui prospèrent et se multiplient dans l'environnement chaud et humide des voies respiratoires et des poumons. Le résultat final est une inflammation supplémentaire, la formation de diverticules (sacs ressemblant à des poches) dans l'arbre bronchique, et une infection pulmonaire bactérienne, une cause fréquente d'exacerbation de la BPCO. Des décompensations respiratoires, notamment à l'occasion d'épisodes infectieux, peuvent entraîner une insuffisance respiratoire aiguë engageant le pronostic vital.

1.3. Diagnostic

1.3.1. Diagnostic clinique

1.3.1.1. Signes fonctionnels

Expectorations, toux et dyspnée sont les premiers signes typiques de la BPCO. La maladie se développe de façon insidieuse et les personnes atteintes ne prêtent souvent que peu d'attention. La toux chronique est surtout matinale. L'expectoration est une production accentuée de mucus par les bronches des malades BPCO.

L'emphysème est une maladie pulmonaire entrant dans le cadre de la BPCO. Cette pathologie se caractérise par la destruction des parois alvéolaires. Les alvéoles deviennent alors incapables de rejeter l'air qu'elles contiennent au cours de la phase d'expiration.

La partie du poumon concernée reste dilatée et devient instable, la respiration devient donc pénible. De plus, les poumons pèsent sur le diaphragme qui ne parvient plus à remonter en phase expiratoire. À terme, lorsque les alvéoles ne remplissent plus du tout leur rôle, les échanges gazeux normaux ne peuvent plus se faire, ce qui entraîne un manque d'oxygène, un essoufflement et des difficultés très importantes à respirer (Profita et al., 2003).

1.3.1.2. Dyspnée

La dyspnée représente une difficulté à respirer, se traduisant par un mouvement ventilatoire pénible. Le patient présente une dyspnée d'aggravation progressive, d'abord à l'effort puis permanente, aggravée par les efforts et lors des infections bronchiques. C'est le symptôme clé qui conduit à consulter et qui est responsable d'incapacité et d'anxiété pour le patient. Le mucus visqueux et l'inflammation chronique rétrécissent les voies respiratoires et les malades ont l'impression de respirer à travers une paille. En conséquence, les personnes concernées sont physiquement moins résistantes à l'effort: tout d'abord, elles n'éprouvent de la dyspnée que lors d'efforts assez importants, plus tard ce sera déjà au repos. En outre, le transport de l'oxygène de l'air inspiré vers le sang est aussi altéré si les personnes concernées souffrent d'emphysème pulmonaire (hyperinflation pathologique des poumons avec destruction du tissu pulmonaire). Des sifflements et une oppression thoracique sont des signes non spécifiques et variables ;

Une histoire d'exposition à des facteurs de risques connus : tabac, infections pulmonaires, poussières et produits chimiques d'origine professionnelle, fumées liées au chauffage et à la cuisson des aliments doivent être recherchés (Saetta *et al.*, 1997).

1.3.1.3. Signes cliniques

Les signes cliniques les plus fréquents au cours de la BPCO sont :

Distension thoracique

Limitation du débit expiratoire

Encombrement bronchique

Hypoxémie chronique

Insuffisance respiratoire

1.3.2. Diagnostic positif

Le diagnostic positif est la démarche par laquelle le traitant détermine et confirme l'affection dont souffre le patient et qui permet de proposer un traitement.

Symptômes

Le diagnostic de la BPCO doit être évoqué chez tout patient qui présente :

- une toux intermittente au quotidienne;
- une expectoration;
- une dyspnée d'aggravation progressive, persistante, aggravée par les efforts et lors des infections bronchiques. C'est le symptôme clé qui conduit à consulter et qui est responsable d'incapacité et d'anxiété pour le patient;
- des sifflements et une oppression thoracique, signes non spécifiques et variables;
- une histoire d'exposition à des facteurs de risque connus: tabac, poussières et produits chimiques d'origine professionnelle, fumées liées au chauffage et à la cuisson des aliments.

Examen physique

Les signes cliniques d'obstruction (distension thoracique, l'allongement du temps expiratoire avec pincement des lèvres, le recrutement des muscles inspiratoires accessoires, la diminution du segment trachéal sus-sternal - signe de Campbell, le rétrécissement du diamètre transversal thoracique à l'inspiration - signe de Hoover) sont tardifs, peu sensibles et peu spécifiques. Le retentissement cardiaque (signes d'insuffisance cardiaque droite), la perte de poids, et la myopathie des membres sont recherchés.

Explorations fonctionnelles respiratoires : Mesure de l'obstruction bronchique

Tout patient présentant des symptômes ou à risque devrait bénéficier d'une spirométrie. Cet examen comporte la mesure du VEMS, de la CVF et le calcul du rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) avant et après inhalation de broncho-dilatateurs. Un VEMS post broncho-dilatateur < 80% de la théorique et un rapport VEMS/CVF < 70% confirme une obstruction bronchique non totalement réversible et permet le diagnostic de BPCO [GOLD, 2012]. L'appréciation de la sévérité de la maladie dépend du niveau d'obstruction bronchique.

La gazométrie artérielle est explorée. Il s'agit d'une analyse de laboratoire qui permet de détecter les gaz dissous dans le sang ainsi que ceux liés chimiquement aux composants du sang pour évaluer la fonction respiratoire et acido-basique d'un patient. En même temps que la gazométrie mesure la pression artérielle exercée par l'O₂ (PaO₂) et le CO₂ (PaCO₂) dissous

dans le sang, elle mesure aussi l'acidité (pH), la concentration en ions bicarbonate ($[\text{HCO}_3^-]$), la saturation de l'hémoglobine en O_2 (SatO_2) analyse des gaz du sang montre une hypoxémie (baisse de la PaO_2) et une hypercapnie (défaut d'épuration du CO_2).

Explorations complémentaires pour les BPCO stade II et III

Test de réversibilité aux broncho-dilatateurs : utile pour éliminer un asthme, connaître le pronostic et guider le traitement. Un test négatif ne préjuge pas d'une amélioration symptomatique des patients sous broncho-dilatateurs au long cours.

Test de réversibilité aux corticoïdes : ce test a longtemps été réalisé de façon empirique par l'utilisation des corticoïdes par voie systémique à la dose de 1 à 0,5 mg/kg sur 10 à 15 jours. Les recommandations actuelles GOLD proposent de le faire de façon moins dangereuse et plus simple par corticoïdes inhalés sur 3 à 6 semaines. La réversibilité est définie par une augmentation d'au moins 200 ml ou 15% du VEMS par rapport à la valeur avant traitement, en plus de l'effet propre des broncho-dilatateurs.

Radiographie pulmonaire : la radiographie est utile pour le diagnostic différentiel. La tomodensitométrie thoracique n'est pas recommandée en routine. Cet examen est utile en cas de doute du diagnostic, de discussion de chirurgie de bulle ou de réduction de volume.

Mesure des gaz du sang artériel : ce test est réalisé si le VEMS est $< 40\%$ de la théorique, si les signes d'insuffisance respiratoire aiguë ou d'insuffisance cardiaque droite (cyanose, oedèmes des chevilles, turgescence des jugulaires) sont observés. La mesure de la SaO_2 transcutanée est moins fiable que celle des gaz du sang. L'insuffisance respiratoire est reconnue sur une $\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$ (60 mm Hg) associée ou non à une $\text{PaCO}_2 > 6 \text{ kPa}$ (45 mm Hg).

Recherche d'un déficit en α -1-antitrypsine : ce test est réalisé dans le contexte d'emphysème chez le sujet jeune (moins de 45 ans) non fumeur. L' α -1-antitrypsine est une glycoprotéine sécrétée et stockée par le foie en cas d'inflammation. Le déficit en α -1-antitrypsine est une maladie génétique caractérisée par la baisse de sa concentration sanguine. La mutation la plus fréquente du gène codant la protéine (SEPINA 1) exprime une forme repliée de cette enzyme. De ce fait, elle s'accumule dans les hépatocytes et ne peut pas être excrétée. Ceci entraîne un risque accru de développer un emphysème. En effet l' α -1-antitrypsine est inhibiteur des sérines protéases (comme l'élastase, trypsine, plasmine, ...). Elle protège donc les tissus contre des enzymes produites par des cellules inflammatoires particulièrement l'élastase. Les poumons sont remplis d'élastine et les polynucléaires

neutrophiles circulant qui libèrent de temps en temps de l'élastase. Si ces élastases libérés ne sont pas permanemment dégradé par l' α -1-antitrypsine (à cause du déficit), les fibres élastiques des poumons seront dégradées conduisant à l'emphysème.

1.3.3. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel permet d'éliminer les affections présentant les signes communs avec la maladie. L'**asthme** est le grand diagnostic différentiel de la BPCO. Le début de l'affection est beaucoup plus précoce, souvent pendant l'enfance, les symptômes sont variables d'un jour à l'autre, surtout nocturnes ou au petit matin. Une rhinite est présente ou un eczéma.

Une histoire familiale existe. L'obstruction bronchique est largement réversible. Parfois la distinction n'est pas possible et conduit à une prise en charge de type asthme (Chung et al, 2001 ; Barnes et al, 2004)

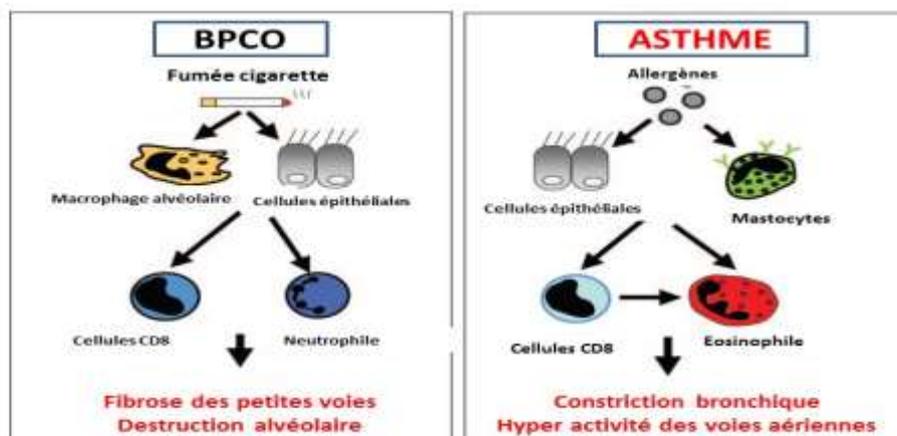


Figure 3: BPCO versus asthme (Chung, 2001)

Le type d'inflammation associé à la BPCO et à l'asthme est très différent, ce qui sous-tend les différents symptômes, présentation clinique et réponse au traitement de ces maladies. Dans la BPCO, les cellules inflammatoires prédominantes sont les neutrophiles, les macrophages et Les lymphocytes CD8 (Tc1), alors que les éosinophiles, les mastocytes et les lymphocytes CD4 (lymphocytes T auxiliaires 2) prédominent dans l'asthme. Dans la BPCO, l'inflammatoire conduit à une limitation progressive des débits d'air, alors que dans l'asthme, l'inflammation résulte d'une constriction variable des bronches et des voies respiratoires.

D'autres affections sont à éliminer :

- l'insuffisance cardiaque congestive avec ses râles crépitant (bruits fins régulièrement espacés), la cardiomégalie et l'œdème pulmonaire à la radiographie, mais il y a restriction et absence d'obstruction sur les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR);
- Les bronchectasies caractérisées par une expectoration purulente et abondante, une infection bronchique fréquente, des ronflements, un hippocratisme digital ; l'imagerie thoracique montre les dilatations bronchiques et l'épaississement des parois bronchiques ;
- La tuberculose débute à tout âge ; la radiographie montre des lésions à type d'infiltrats ou de nodules; confirmation par l'étude micro biologique; importance du contexte épidémiologique;
- La bronchiolite oblitérante débute plus jeune ; absence de tabagisme ; histoire de polyarthrite rhumatoïde ou d'exposition à des fumées toxiques ; la tomodensitométrie (TDM) met en évidence des images en mosaïque en expiration ; la panbronchiolite diffuse frappent la plupart du temps des hommes, non fumeurs, avec une histoire de sinusite ; l'imagerie thoracique met en évidence de petites opacités nodulaires centrolobulaires avec des signes d'hyperinflation.

1.3.4. Diagnostic étiologique

Pour chaque nouveau patient suspect de BPCO, une exposition antérieure à des facteurs de risque de BPCO est recherchée

1.3.4.1. La fumée de cigarette

Les fumeurs de cigarette par rapport aux non-fumeurs ont un risque accru de développer une BPCO et de décéder suite à cette affection. Les fumeurs de pipe et de cigare ont un risque mais moindre que les fumeurs de cigarette. Le tabagisme passif peut conduire à la maladie, de même que le tabagisme pendant la grossesse influe sur le développement pulmonaire du fœtus, facteur de risque à son tour de BPCO (Anthonisen et al., 2005).

1.3.4.2. Tuberculose pulmonaire

La tuberculose est une infection pulmonaire constituant un facteur de risque car, l'inflammation de l'endothélium bronchique au cours de la Tb laisse place à: une obstruction bronchique localisée ou généralisée, une fibrose pulmonaire, un œdème de la muqueuse des voies aériennes, une hypertrophie des glandes sous-muqueuses et des muscles lisses, avec augmentation de la sécrétion du mucus. Il s'en suit une augmentation des résistances des voies aériennes, une destruction du parenchyme qui affecte la compliance pulmonaire en

augmentant la tendance des petites voies à s'effondrer d'où les résistances à l'écoulement de l'air; caractéristique principale de la BPCO (Aït-Khaled *et al.*, 2010 ; Yakar *et al.*, 2017)

1.3.4.3. Infection à VIH

Dans les pays en voie de développement, la BPCO est souvent une complication du VIH. Les personnes infectées par le VIH sont exposées au risque de développer une BPCO en raison des infections pulmonaires récurrentes, des infections opportunistes, du statut socio-économique précaire. Ces affections provoquent dans certains cas l'emphysème pulmonaire et l'hyper-réactivité des voies respiratoires qui sont des facteurs de risque au développement de la BPCO (Lalloo *et al.*, 2016).

1.3.4.4. Infections respiratoires

Une infection sévère respiratoire antérieure ou pendant l'enfance est un autre facteur de risque de symptômes respiratoires et de baisse des volumes et débits respiratoires à l'âge adulte.

1.3.4.5. Autres facteurs de risque

Poussières professionnelles et gaz toxiques

Quand les expositions sont suffisamment intenses ou prolongées, les poussières d'origines professionnelles, les produits chimiques sous forme de vapeurs, fumée, irritants peuvent provoquer une BPCO indépendamment du tabagisme et aussi en synergie avec le tabagisme.

Ce type d'exposition peut participer à l'accroissement de l'hyperréactivité bronchique (Lamprecht *et al.*, 2011 ; Salvi *et al.*, 2009).

Pollution extérieure et domestique

Des niveaux élevés de pollution urbaine sont dangereux pour les personnes ayant des maladies cardiaques ou respiratoires. Le rôle de la pollution dans la genèse de la BPCO est moins clair et est probablement beaucoup plus modeste que la fumée de cigarette. Le rôle de la combustion de la biomasse pour la cuisine et le chauffage dans des habitations mal aérées est admis comme facteur de risque de BPCO (Allain *et al.*, 2010).

Statut socio-économique

Il existe une relation inverse entre le risque de développer une BPCO et le statut socioéconomique sans que l'on sache si cela reflète une exposition à certains facteurs de

risque, tels une exposition accrue à une pollution extérieure et/ou domestique, la promiscuité, une nutrition inadéquate ou encore d'autres facteurs associés (Lamprecht *et al.*, 2011).

1.4. Traitement de la BPCO

Le traitement de la BPCO renferme le traitement préventif et le traitement des malades. Le traitement préventif consiste à prévenir la BPCO ou de contrôler son évolution à travers la lutte contre le tabagisme, contre la pollution et la prévention anti-infectieuse.

Les bronchodilatateurs (anticholinergiques, l'ipratropium bromide, bêta 2-mimétiques et les théophylines) présentent un intérêt chez les patients présentant une dyspnée ou un bronchospasme surajouté à la BPCO.

Les corticoïdes : La béclo méthasone, le budésonide et le fluticasone sont les molécules anti-inflammatoires utilisées dans la BPCO.

Les mucomodificateurs ont pour but de fluidifier les sécrétions bronchiques et faciliter l'expectoration du patient.

La réhabilitation respiratoire a pour but d'améliorer la qualité de vie des patients. Elle prend en compte l'ensemble des répercussions de la BPCO par un programme personnalisé à chaque patient. Elle comporte habituellement une prise en charge psychosociologique, un réentraînement à l'effort, des techniques de ventilation et une prise en charge nutritionnelle. Elle peut également permettre un sevrage tabagique couplé à la réhabilitation.

1.4.1. Corticothérapie dans la BPCO

D'après les recommandations GOLD (GOLD, 2012), le traitement clinique de la BPCO inclut l'utilisation des corticoïdes inhalés ou oraux. Comme tout traitement, celui de la BPCO a pour but d'améliorer la qualité de vie et de la fonction pulmonaire en réduisant la dyspnée et l'inflammation. Les corticoïdes réduisent l'inflammation par inhibition intracellulaire des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines (Pauwels *et al.*, 2001). Ainsi, la thérapie à base de corticoïde a pour but d'inhiber l'augmentation de l'expression des cytokines (TNF- α , d'IL-8, de MIP) observés dans la BPCO, et le résultat sera la baisse de l'inflammation et l'amélioration de l'état du patient. Cependant, certaines études ont montré que l'utilisation des corticoïdes n'améliore pas le volume expiratoire maximal premier second (VEMS). Les traitements à court termes (2 à 4 semaines) avec les corticoïdes n'ont pas montré une

diminution de l'inflammation ni sur nombre de cellules (neutrophiles, macrophages, lymphocytes) ni sur l'expression des cytokines dans la BPCO (Keatings *et al*, 1999). De plus, les corticoïdes à long terme peuvent causer des effets néfastes telle que : fracture osseuse due à la déminéralisation, trouble de cicatrisation de blessure et perte de la matrice extracellulaire. A cause des effets indésirables des corticoïdes, leur usage dans la BPCO est limité parfois à quelques semaines (deux en moyenne) seulement alors que le processus inflammatoire continu.

1.4.2. Mécanisme de l'inflammation persistante et la corticorésistance dans la BPCO

Si l'inflammation tient une place importante dans les lésions de la BPCO, le fait que les anti-inflammatoires, comme la corticothérapie, ne réduisent que peu l'inflammation cellulaire et les niveaux de cytokines au sein des voies aériennes des patients BPCO. Ce phénomène de corticorésistance est attribué en major partie au stress oxydant (Aubier *et al*, 2010). La réponse aux corticoïdes a été étudiée sur le macrophage alvéolaire, car il occupe une place centrale dans la réponse au stress oxydant, via la sécrétion de MMP-9, de TNF- α et d'IL-8, facteur chimotactique des neutrophiles. Il a été montré que les macrophages alvéolaires de patients avec BPCO présentent une dysfonction du système histone acétylase/déacétylase sensible à l'équilibre redox. L'acétylation des histones via les *histone-acetyltransferases* (HAT) permet en effet de dérouler les séquences d'ADN qui sont ainsi accessibles aux facteurs de transcription de gènes pro-inflammatoires. C'est la baisse de déacétylation qui serait à l'origine du maintien de la réponse inflammatoire par la persistance de l'acétylation des promoteurs et ainsi de l'activation des gènes pro-inflammatoires. Le maintien de l'acétylation serait secondaire à l'inactivation de l'histone déacétylase-2 (HDAC-2) qui est phosphorylée et nitrosylée en réponse à la fumée de tabac. De plus, l'HDAC-2 permet de déacétyler le récepteur aux glucocorticoïdes, étape nécessaire à l'inhibition du *nuclear factor-kappa beta*. la conjonction de ces deux mécanismes pourrait rendre compte du phénomène de corticorésistance et du maintien de la réponse inflammatoire chronique chez les patients BPCO (Barnes *et al*, 2008).

Etant donné que les corticoïdes ne sont pas toujours efficaces et compte tenu des risques d'effets secondaires, des thérapies plus spécifiques et directes pour la réduction de l'inflammation sont désirables dans la prise en charge de la BPCO.

2. Revue d'articles

2.1. Généralités sur la physiopathologie de l'inflammation

L'inflammation désigne une réponse non spécifique de l'organisme à une agression (traumatisme, infection...). Elle est cliniquement caractérisée par l'association: rougeur, chaleur, douleur et tuméfaction. Ces signes cliniques sont expliqués par les mécanismes physiopathologiques mis en cause :

- accroissement du flux sanguin dans la zone concernée
- augmentation de la perméabilité capillaire (d'où oedème)
- migration de cellules immunitaires vers la zone lésée
- libération de différents médiateurs solubles

2.1.1. Initiation de la réponse inflammatoire

La réponse inflammatoire est initiée par les facteurs de la coagulation, le complément et la libère des molécules chimiotactiques et agissant sur les vaisseaux.

Le principal système en cause est le système des kinines, mis en jeu par les protéines de la coagulation. La bradykinine par exemple est un puissant vasodilatateur.

Les anaphylatoxines sont capables par elles-mêmes d'agir sur la perméabilité vasculaire et les muscles lisses, mais sont également chimiotactiques pour les polynucléaires (C5a notamment) et peuvent provoquer le relargage d'autres médiateurs solubles.

2.1.2. Médiateurs solubles de l'inflammation

L'histamine : sécrétée par les basophiles et les mastocytes, elle augmente la perméabilité vasculaire et la contraction des muscles lisses.

La **sérotonine** : sécrétée par les plaquettes, elle augmente la perméabilité vasculaire

Les **prostaglandines** : elles interviennent dans tous les processus.

Les **cytokines** : principalement L'Il1, l'Il6 et le TNF. Elles sont responsables de la fièvre (IL-1 surtout), d'un chimiotactisme sur les neutrophiles et les macrophages

Le **PAF-acéther** : sécrété par les polynucléaires neutrophiles, c'est un puissant agrégant plaquettaire et un agent chimiotactique des neutrophiles.

Les **radicaux libres** : produits par les phagocytes. Ils sont responsables d'une cytotoxicité non spécifique qui agit sur les cellules phagocytées. Ils peuvent être relégués à l'extérieur et sont alors responsables de lésions tissulaires.

2.1.3. Cellules de l'inflammation

Les premières cellules arrivant sur le site de l'inflammation sont les polynucléaires neutrophiles, suivis des macrophages, puis des lymphocytes si une réponse immunitaire spécifique a lieu.

On trouve donc :

- plus de neutrophiles dans les foyers d'infection aiguë
- et plus de macrophages et de lymphocytes dans les foyers d'inflammation chronique.

Les cellules responsables de la sécrétion des médiateurs sont les mastocytes, les polynucléaires, les macrophages, les monocytes, et les plaquettes.

2.2. Inflammation et BPCO post tabagique

2.2.1. Pathogenèse de la BPCO post tabac

Le système de défense de la voie respiratoire comprend le tapis muco-ciliaire qui travaille en collaboration avec les macrophages et les monocytes pour le dégagement permanent des voies aériennes, les jonctions serrées des cellules épithéliales forment ainsi une barrière physique entre les tissus et l'espace aérien (Nirmal *et al.*, 2017).

Cette barrière sera brisée par l'exposition chronique à la fumée de cigarettes qui agresse et active l'épithélium bronchique et alvéolaire provoquant des lésions épithéliales (Saetta *et al.*, 1993). Les lésions épithéliales provoquées par les particules et gaz toxique de la fumée de tabac obstruent les petites voies aériennes de conduction et limitent la circulation de l'air. Ces lésions liées à l'intoxication chronique provoquent une infiltration inflammatoire cellulaire locale des phagocytes (neutrophiles, macrophages) favorisant la constriction bronchique et entraînant la libération des radicaux libres et médiateurs. Ces derniers ont une action sur les muscles lisses des bronchioles pulmonaires. Et il s'en suit des changements dus à la chronicité de l'inflammation qui associe la fibrose, l'augmentation de la masse musculaire et l'épaisseur de paroi aérienne, le rétrécissement de la lumière aérienne et la limitation des débits respiratoires. Ces médiateurs libérés par les cellules attirent d'autres cellules de la circulation sanguine et amplifient l'inflammation locale. Les neutrophiles et macrophages infiltrés produisent de large quantité de protéases (exemple élastase), de radicaux libres et de cytokines. L'élastase cause progressivement la perte d'élasticité et destruction des fibres élastiques du parenchyme pulmonaire. Les radicaux libres lèsent les cellules épithéliales et les produits dérivés activent les facteurs nucléaires en l'occurrence le nuclear factor-kappa B (NF- κ B) qui inhibe l'apoptose des cellules inflammatoires en permettant la transcription des

nouveaux gènes. Il s'en suit une amplification de la production des médiateurs de l'inflammation par les cellules inflammatoires et épithéliales ainsi que la libération des enzymes protéolytiques (Caramori *et al.*, 2014). Ces dommages conduisent à l'induction de l'emphysème et de la bronchite chronique qui définissent l'installation de la BPCO. Il en résulte une obstruction bronchique qui s'installe au fur et à mesure. La toux et la production des expectorations sont une manifestation de l'immunité innée en réponse aux particules et aux gaz toxiques de la fumée de cigarette et qui définissent la bronchite chronique. L'augmentation des neutrophiles dans les expectorations est associée à l'avancé de la BPCO, à son aggravation et à l'augmentation de l'obstruction aérienne avec accélération du déclin de la fonction pulmonaire (Caramori *et al.*, 2014). Cette réponse inflammatoire induit une exsudation de plasma et un recrutement des cellules inflammatoires et immunes dans la muqueuse bronchique et le poumon profond. Ces cellules recrutées produisent des médiateurs de l'inflammation tels que les cytokines qui entretiennent la pathogenèse de la maladie (Chapron-Fouché, 2008). La fumée de cigarette supprime l'habileté phagocytaire des neutrophiles à travers la suppression de l'activité des caspase-3-like des neutrophiles ; cette anomalie peut souligner l'augmentation des risques des infections respiratoires chez les fumeurs et les patients BPCO. D'où l'initiation de l'immunité spécifique. La physiopathologie de la BPCO est un processus multifactoriel impliquant à la fois des médiateurs cellulaires et cytokines. Les marqueurs cytologiques et cytokines inflammatoires au cours de la BPCO post tabagique sont presque connus de la littérature.

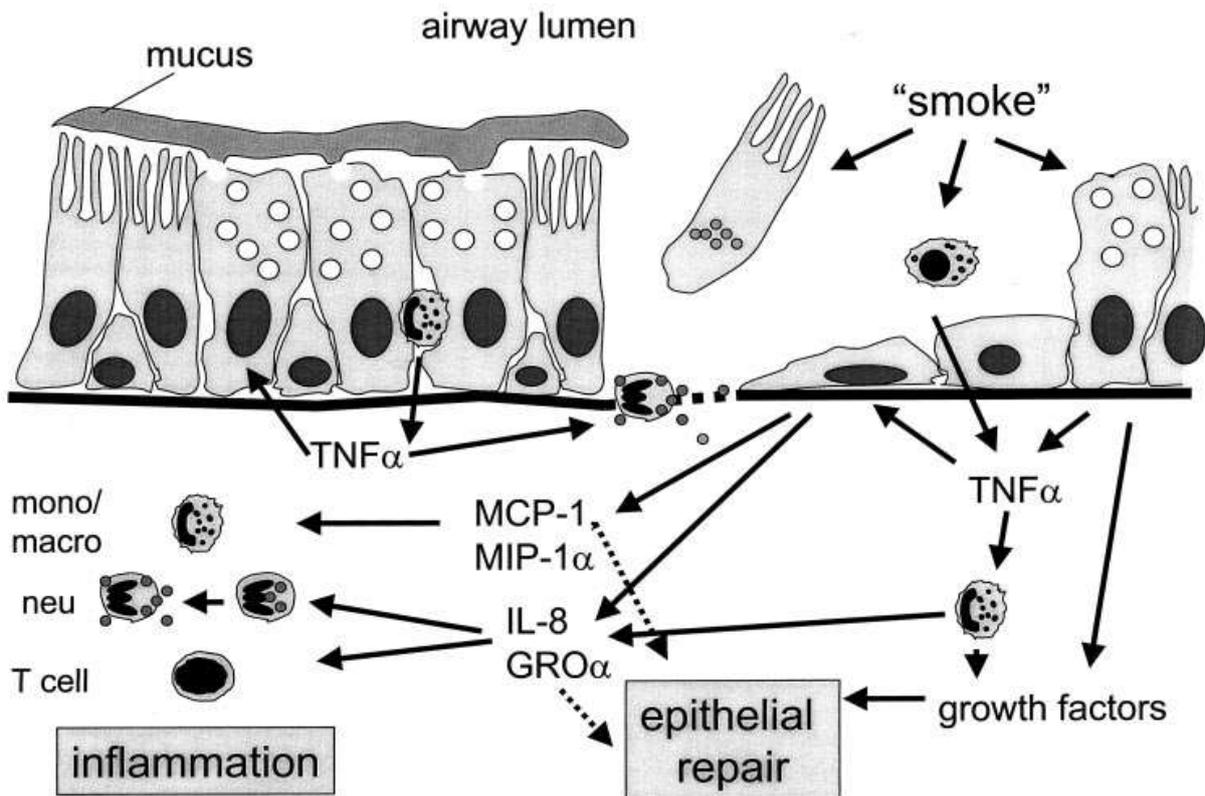


Figure 4: Interaction des cellules et cytokines sur les voies aériennes au cours de la BPCO post tabac (Barnes, 2015)

La fumée de cigarette irrite les cellules épithéliales, les macrophages tissulaires et alvéolaires et les cellules épithéliales produisent le $TNF-\alpha$. en retour, $TNF-\alpha$ stimule la migration des monocytes macrophages et des neutrophiles dans la voie respiratoire. Les macrophages, et cellules épithéliales induites par $TNF-\alpha$ produisent IL-8, $GRO-\alpha$, MCP-1 et MIP-1 α . L'IL-8 et $GRO-\alpha$ stimulent aussi la migration des neutrophiles et des cellules T dans l'épithélium aérienne: $TNF-\alpha$, IL-8/ GRO cause la dégranulation des neutrophiles et la fatigue respiratoire avec production et libération des radicaux libres qui induisent des dommages épithéliaux et de la matrix. MCP-1 et MIP-1 α stimule l'influx des monocytes/macrophages. $TNF-\alpha$ peut aussi causer les dommages et mort cellulaire de l'épithélium, la métaplasie des cellules et l'hypersécrétion du mucus. Alternativement, $TNF-\alpha$ peut aussi stimuler l'expression des facteurs de croissances épidermales qui orchestrent la réparation épithéliale. IL-8/ GRO et MCP-1 peuvent être directement impliqué dans la réparation épithéliale. neu = neutrophile, mono = monocytes, macro = macrophage.

2.2.2. Les marqueurs de l'inflammation dans la BPCO post tabac

2.2.2.1. Marqueurs cytologiques

La pathogenèse de la BPCO induit une prolifération excessive de cellules inflammatoires (Perez *et al.*, 2010). Chinaru et al ont trouvé un taux de cellules total de $2,7 \cdot 10^6$ /mL dans les crachats de patients atteints de BPCO avec 71% de neutrophile (Chinaru *et al.*, 2006). Ravi et al dans une étude comparative de sujets atteints de BPCO aux sujets sains non fumeurs, ont trouvé un taux de neutrophiles chez les sujets BPCO de $2,6 \cdot 10^6$ /mL contre $0,3 \times 10^6$ /mL dans le groupe témoin ($p < 0,001$), un taux de macrophage de $0,97 \times 10^6$ /mL contre $0,15 \times 10^6$ /mL chez les témoins ($p = 0,003$), un taux d'eosinophiles de $0,03 \cdot 10^6$ /mL chez les patients BPCO contre 0/ml dans le groupe témoin ($p < 0,001$) et un taux de lymphocytes élevé en valeur numérique chez les sujets malades mais statistiquement non significative (Gibson et al., 1989). Cosio et al ont trouvé un taux de lymphocytes CD8 plus élevé dans la BPCO comparé aux sujets sein ($p < 0,05$) (Cosio *et al.*, 2002). Profita et al en Italie ont aussi trouvé des taux élevés de macrophages et polynucléaires neutrophiles chez les sujets atteints de BPCO comparé au sujets sains. On note donc au cours de la BPCO l'augmentation des cellules inflammatoires telles que les polynucléaires neutrophiles (Li et al., 2014), les macrophages (Angelis *et al.*, 2014), lymphocytes T CD8 (Vlahos Ross *et al.*, 2014 ; Maria et al., 2004) ainsi que des eosinophiles au cours des exacerbations (Mustimbo et al., 2015 ; Siva *et al.*, 2007).

➤ Rôle des polynucléaires neutrophiles

Les neutrophiles sont attirés dans la voie aérienne par l'intoxication provoquée par la fumée de cigarette (Saha *et al.*, 2006). Ils sécrètent des acides : acide 5-hydroxy-eicosanotetraenoique, leukotriène B₄, qui contribuent à l'activité chimiotactique des expectorations. Les neutrophiles produisent les myéloperoxydases qui activent la sécrétion des cytokines (IL-8, ...). Ils sécrètent plusieurs types de sérine-protéases (élastase, métalloprotéinase 9, cathepsine G, protéinase-3) contribuant à la destruction du parenchyme pulmonaire et stimulant la sécrétion de mucus dans la lumière bronchique. L'élastase provoque la perte d'élasticité des fibres élastique et stimule les cellules épithéliales à produire plus d'IL-8, de cytokines (l'IL-1 qui a un rôle dans leucocytose et la production des autres cytokines) (Woulter *et al.*, 2009).

➤ **Rôle des Monocytes /macrophages,**

Les monocytes/macrophages exercent une activité élastolytique par la production des métalloprotéases de la matrice (MMPs), et sécrètent plusieurs médiateurs inflammatoires peptidiques (les cytokines, les chimiokines : IL-8) ou lipidiques (leucotriènes, les prostaglandines) stimulant les neutrophiles. Les MMPs détruisent la matrice extracellulaire, ce qui favorise le remodelage tissulaire, et facilite ainsi la migration des cellules vers la voie locale. Ces composés sont chimiotactiques pour les neutrophiles et les macrophages, ils induisent aussi l'augmentation de la dilatation des vaisseaux ainsi que leur perméabilité, facilitant l'arrivée des leucocytes dans la voie aérienne site de l'inflammation. L'ensemble de ces phénomènes augmentent la sévérité de la maladie, et sont associés à la fois à une fibrose des petites voies aériennes et à l'emphysème centrilobulaire dans la BPCO (Chung *et al.*, 2008). En culture, Les monocytes des fumeurs et des patients BPCO libèrent les taux importants de MMP-9 l'IL-6 et les MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) (Angelis *et al.*, 2014)

➤ **Rôle des lymphocytes**

Les lymphocytes CD8 cytotoxique sont particulièrement élevés alors que les CD4 le sont de façon moins marquée. Il est vraisemblable que les lymphocytes CD8 sont attirés dans les tissus pulmonaires par des chémokines produites par les macrophages et les cellules épithéliales. Ils ont un rôle dans inflammation et le développement de l'emphysème par l'effet cytolytique et pro-apoptotique sur le parenchyme pulmonaire à travers la sécrétion de médiateurs cytotoxique (granzymes, perforines), ainsi que l'expression des Fas qui induisent l'apoptose des cellules épithéliales et endothéliales (Gadgil *et al.*, 2008). Le Fas est un récepteur de la famille du TNF appartenant à la sous-famille des « récepteurs de mort ». Il contient un domaine d'environ 80 acides aminés appelé « domaine de mort » (DdM). La molécule Fas est exprimée à la surface des lymphocytes T et B activés et certaines cellules activées. Après une seconde activation, les lymphocytes T CD8 expriment alors le Fas ligand (Fas L) et tuent les cellules activées. L'interaction FasL-Fas représente une voie privilégiée de contrôle de la réponse immunitaire. Les fonctions principales des CD8+ est de se débarrasser des cellules infectées par cytolysse ou par apoptose (Mallia *et al.*, 2014).

Les cellules T sont aussi capables de produire des MIG (monokine induced by interferon-gamma), qui déclenchent la production de la MMP (matrice metalloproteinase) et des chimiokines (MCP-1) par les macrophages (Saetta *et al.* 2001). L'action de ces substances sur les cellules endothéliales les fait subir un changement et le remodelage de leur membrane

favorisant la fuite des macromolécules et l'extravasation cellulaire. L'activité cytotoxique des CD8 est plus prononcée grâce à une concentration élevée de perforine présent dans les expectorations.

Les CD4 sont largement responsables de l'orchestration du processus immune par la libération des cytokines activantes. Par exemple, l'action des CD4 est essentielle pour le développement complet de l'immunité adaptative cytotoxique.

Le taux élevé de lymphocytes B dans la BPCO reflète une réponse adaptative face aux infections chroniques dans une BPCO avancée et/ou une réponse auto-immune à l'origine des auto anticorps. Près de 70% de patients BPCO fumeurs ont des auto-anticorps IgG circulant contre les cellules épithéliales (Gadgil et al, 2008).

2.2.2.2. Les cytokines dans la BPCO post tabac

Chinaru et al au Japon ont trouvé la concentration d'IL-8 très élevée chez les sujets atteints de BPCO avec une valeur de 21,0 ng/mL contre 3,3 ng/mL chez les témoins ($p < 0,001$). En chine, Li *et al* comparent les taux d'IL-17 chez les sujets atteints de BPCO post tabagique et les sujets fumeurs non malades. Au cours des exacerbations, le taux d'IL-17 est de 81 ng/ml contre 12,4 ng /mL au stade stable de la BPCO ($p < 0,001$) ainsi qu'un taux de 4,4 ng/mL chez les fumeurs non malades ($p < 0,001$). Suleyman et al., 2005 trouvent un taux d'IL-6 plus élevé chez les patients BPCO à un stade plus avancé (très sévère) de 697,8 ng/mL contre 216,1ng/mL chez les sujets BPCO stade modéré. Dans cette même étude menée par Suleyman et al, le taux d'IL-8 est plus élevé chez les patients avec une BPCO à un stade très sévère de 10054,3 ng/mL contre 7159,3 ng/mL chez les sujets ayant une BPCO à un stade modéré avec différence significative. Profita et al en Italie ont trouvé en plus des taux élevés de TNF- α et d'IL-8 une concentration de GM-CSF de 599 pg/mL chez des sujets BPCO contre 125 pg/mL chez les non malades (Profita *et al.*, 2003) . On note également dans l'étude de Sichelstiel et al., en 2014 ainsi d'Esmaeil et al., en 2012 une augmentation d'IL-1 β , et dans l'étude de Peter et al., en 2001 une augmentation du taux de VEGF dans la BPCO. Les PRR (Pattern Recognition Receptors) sont activés sur les cellules épithéliales, les cellules inflammatoires et les cellules de structure (Peter J.Barnes, 2008) produisant alors des médiateurs de l'inflammation tels que : TNF- α (Tumor Necrosing factor alpha), GM-CSF (Granulocyte Macrophages colony-stimulating factor), IL-8, IL-6, VEGF (vascular endothelial growth factor), G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor), IL-1 β .

➤ Rôle de l'IL-8

Ils ont pour sources les cellules épithéliales et les monocytes/macrophages. Leur production est provoquée par: la charge bactérienne de la voie aérienne, la myéloperoxydase et l'élastase libérées des neutrophiles activés (Chung *et al.*, 2001). L'IL-8 attire les neutrophiles et les lymphocytes T CD8 vers le tissu pulmonaire, active les neutrophiles à la sécrétion de l'acide 5-hydroxy eicosanoïque, de la leukotriène B₄, induit une augmentation du taux de calcium intracellulaire (Barnes, 2010) induit l'exocytose des enzymes et de protéines des organites intracellulaires, conduisant à un effondrement respiratoire (Cao *et al.*, 2012). L'IL-8 contribue à l'activité chimiotactique des expectorations des patients BPCO. Près de 43% de l'activité chimiotactique du crachat est attribuée à l'IL-8.

➤ Rôle de l'IL-6

L'IL-6 a pour principale sources les monocytes/macrophage, fibroblastes et les cellules B et T auxiliaires (Th).

L'IL-6 stimule l'activation des lymphocytes T et B. Il est promoteur de l'infiltration locale et la prolifération des neutrophiles dans la voie respiratoire. Il aggrave la réponse inflammatoire impliquant la voie respiratoire et les poumons (Xiang-Nan *et al.*, 2014).

➤ Rôle du TNF alpha

Le TNF alpha a pour principales sources les macrophages, les cellules épithéliales et les cellules T.

Le TNF-alpha active le facteur de transcription, le nuclear factor-kappa B (NF-kB), qui déclenche la transcription du gène de chimiokines et augmente la libération des chimiokines par l'épithélium aérienne et les macrophages (Donaldson *et al.*, 2005). Le TNF- α augmente l'expression de l'adhésion des molécules. Il augmente la production des métalloprotéases des macrophages (Boer *et al.*, 2002).

Le TNF-alpha stimule aussi les cellules épithéliales pour produire la glycoprotéine de la matrice extracellulaire. Les concentrations sériques élevées de TNF- α dans la BPCO ont été corrélées à une perte de poids; donc, effets sur la masse corporelle ainsi que l'homéostasie de la balance énergétique (Chung, 2001).

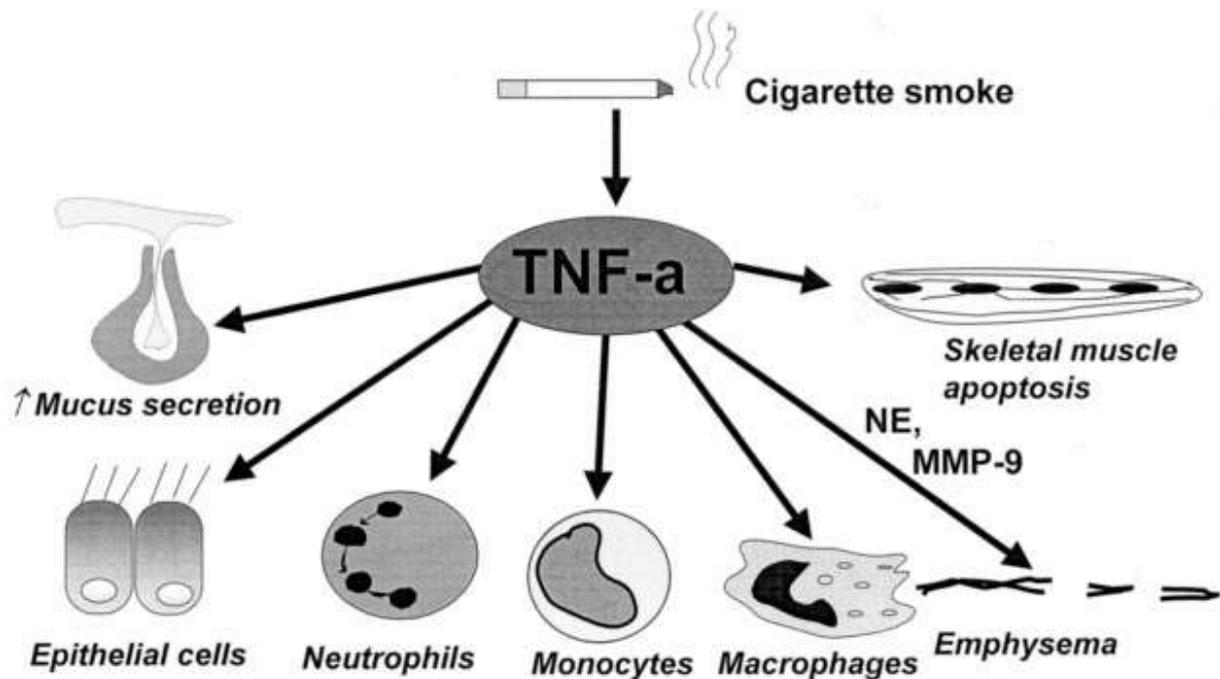


Figure 5: Rôle pivot du TNF- α dans la BPCO (Barnes 2004)

Le TNF peut jouer un rôle crucial dans la BPCO et amplifier la réponse inflammatoire, entraînant l'activation des cellules épithéliales, des monocytes, les macrophages et les neutrophiles. Il peut provoquer un emphysème par la libération de protéinases, notamment de NE (élastase de neutrophiles) et de MMP-9 (matrice métalloprotéinase-9), stimuler la sécrétion de mucus, et induisent l'apoptose des cellules du muscle squelettique.

➤ Rôle de l'IL-1

L'IL-1 est produite par les monocytes/macrophages (majoritairement), les cellules épithéliales et endothéliales, les fibroblastes, cellules T et B.

L'IL-1 comme le TNF et l'IL-6 sont des pyrogènes endogènes. Il contribue à la leucocytose par la libération des neutrophiles de la moelle osseuse, la prolifération et l'activation des lymphocytes T et B. Cette cytokine induit la production des autres cytokines et l'expression de l'adhésion des neutrophiles à l'endothélium vasculaire et à l'épithélium respiratoire (Chung KF, 2008).

L'IL-1 β et le TNF- α stimulent les cellules épithéliales à la production des cytokines, incluant les RANTES, l'IL-8 et les GM-CSF. Ils induisent les fibroblastes à proliférer, induisent l'expression de l'ICAM-1 sur les cellules endothéliales. L'IL-1 β augmente la synthèse de fibronectine et de collagène (Cleriston et al., 2016 ; Perez *et al.*, 2010).

➤ **Rôle du GM-CSF,**

Le GM-CSF est produit par les lymphocytes T, les macrophages, fibroblastes et les cellules endothéliales et épithéliales.

Le GM-CSF induit la libération des leucotriènes, fait apparaître des colonies de granulocytes et de monocytes et induit la prolifération et la maturation des cellules hématopoétiques (Saha *et al.*, 2009)

➤ **Rôle de VEGF**

Naturellement impliqué dans la croissance et régénération vasculaire, le VEGF est aussi exprimé par les cellules non vasculaires et a des propriétés importantes dans l'homéostasie tissulaire (Kanzawa *et al.*, 2003). Sa principale source dans la BPCO et l'épithélium bronchique et alvéolaire. Le taux élevé dans la voie locale des fumeurs et des patients fumeurs BPCO peut refléter soit un effet de régulation en amont des irritations causées par la fumée de tabac ou alors une tentative pour réparer les dommages de l'épithélium liés à la pathogenèse de la BPCO (Kranenburg *et al.*, 2005).

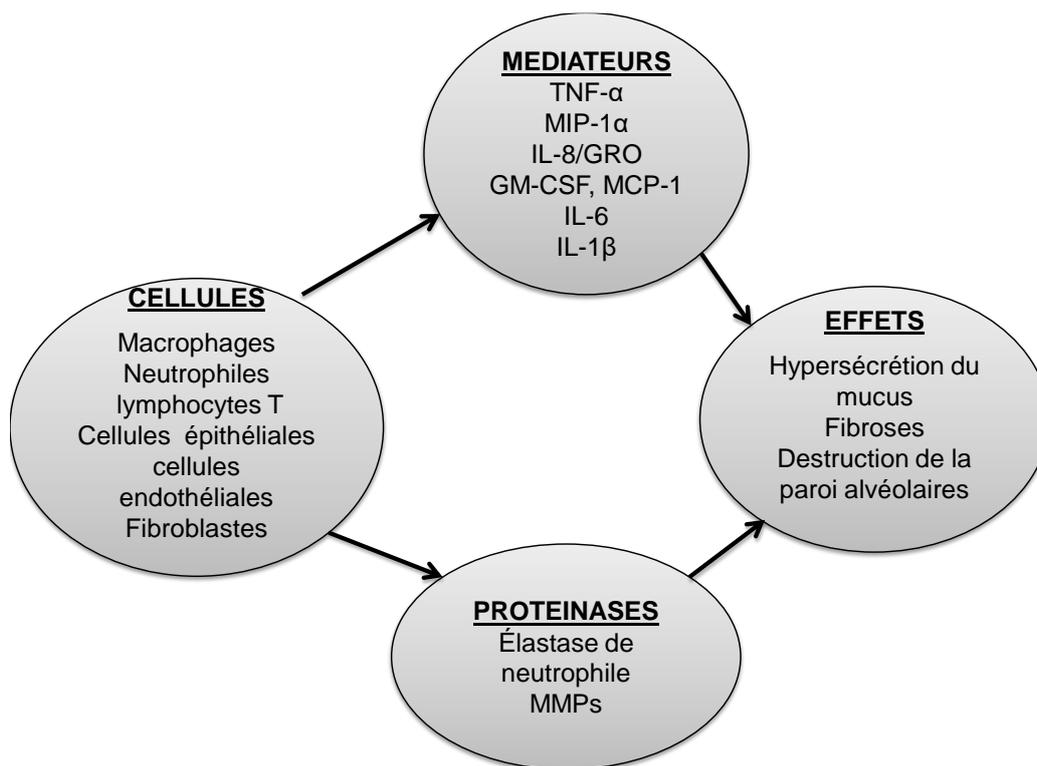


Figure 6: Complexité de l'inflammation liée à la BPCO.

De nombreuses cellules structurelles et inflammatoires activées libèrent de multiples médiateurs chimioattractant pour les neutrophiles; des chimiokines telles que MCP-1 et MIP-

1α , qui attirent les monocytes; IL-8 et GRO qui attirent les neutrophiles et les monocytes; GM-CSF qui prolonge la survie des neutrophiles et TNF- α , qui amplifie l'inflammation en activant plusieurs gènes inflammatoires et peut également expliquer certains des effets systémiques de la maladie. De plus, de multiples protéinases sont libérées, entraînant une élastolyse, notamment les sérines protéinases. L'élastase des neutrophiles et les MMPs. Cette combinaison de médiateurs attirent et activent les cellules inflammatoires et les protéinases, qui provoquent une élastolyse et une hypersécrétion de mucus.

Certaines études ont trouvé des concentrations sanguines importantes de certaines cytokines dans la BPCO (Barnes PJ, Celli BR., 2009 ; Gan *et al.*, 2004 ; Sin *et al.*, 2007). La physiopathologie de la BPCO est donc associée non seulement à un désordre inflammatoire local mais aussi systémique. L'inflammation systémique serait une conséquence de l'inflammation locale ou vice-versa. Dans une étude faite sur la cachexie pulmonaire au cours de la BPCO, Roelinka *et al* ont trouvé un taux sanguin de cytokines TNF- α et IL-6 plus élevé chez les sujets BPCO respectivement de $1,345 \cdot 10^3$ pg/mL et $3,98 \cdot 10^3$ pg/ml contre $0,129 \cdot 10^3$ pg/mL et $1,76 \cdot 10^3$ pg/mL chez les sujets sains ($p < 0,001$). L'étude comparant les marqueurs inflammatoires sériques et pulmonaires de la BPCO menée par Cao *et al* a trouvé des taux plus élevés d'IL-6 (de 101 pg/mL) et d'IL-8 (de 1800 pg/mL) chez des sujets BPCO contre des taux plus bas d'IL-6 (de 98 ng/mL) et d'IL-8 (de 75 ng/mL) chez des sujets non atteints de BPCO. Il est de plus en plus reconnu que l'inflammation dans la BPCO n'est pas limitée aux poumons. D'ailleurs l'inflammation systémique augmente avec le temps et les exacerbations de la BPCO (Fabbri LM.,et Rabe KF., 2007 ; Burgel *et al.*, 2009) On assiste à une augmentation plasmatique des marqueurs tels que TNF- α , IL-1 β et IL-8 (Hurst *et al.*, 2006 ; Agustí *et al.*, 2003 ; Erik *et al.*, 2008).

La caractérisation du profil inflammatoire des autres formes de BPCO pourrait avoir un grand intérêt dans la mise en œuvre d'une thérapie ciblée anti-inflammatoire spécifique

2.2.3. Protéase et antiprotéase

2.2.3.1. Le stress oxydatif causé par les protéases au cours du tabagisme

Les neutrophiles et macrophages infiltrés produisent de large quantité de protéases, parmi lesquels l'élastase des neutrophiles et les métalloprotéinases de la matrice (Chung et al 2001 Ces protéases induisent la destruction du tissu pulmonaire dont l'emphysème, provoque une hyperplasie des glandes avec hyperproduction du mucus, favorise la production

des radicaux libres par les cellules (Barnes et al 2004). Les radicaux libres induisent le stress oxydatif responsable de plusieurs effets néfastes dans les voies respiratoires (figure 6) :

1- Action directe sur le poumon :

Altération de l'ADN (mutation des gènes p53 et K-ras notamment), des lipides et protéines (responsable d'apoptose de l'épithélium alvéolaire, de emphysème), production de mucus par les cellules épithéliales et dysfonction ciliaire avec risques infectieux augmentés. Les radicaux libres augmentent également la perméabilité épithéliale, réduisent l'activité du surfactant et sont toxiques pour les fibroblastes amenant une altération de la mécanique pulmonaire ou du mécanisme de réparation intrapulmonaire.

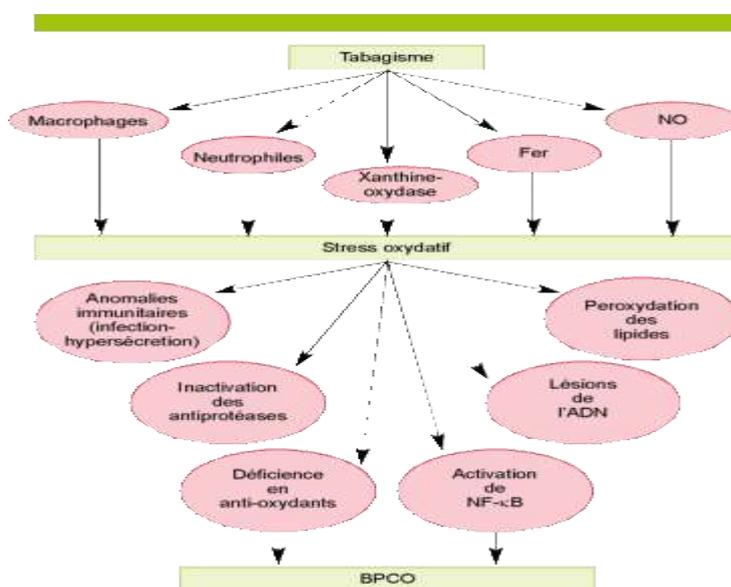


Figure 7: Mécanisme du stress oxydatif au cours du tabagisme

2. Augmentation de la concentration et de la toxicité de l'élastase : le stress oxydatif va inhiber l'activité de l' α 1-antitrypsine et de la SLPI mais activer les métalloprotéinases de la matrice. L'activité accrue de l'élastase aura pour effet d'amplifier l'inflammation via le facteur nucléaire NF- κ B, de dégrader l'élastine (et de ce fait les parois alvéolaires), d'altérer le processus de réparation intrapulmonaire (activation de cytokines et facteurs de croissance) et de produire des anomalies du surfactant (Dinarello et al, 1999)

3. Résistance aux corticoïdes : le stress oxydatif va altérer la translocation jusqu'au noyau des récepteurs aux corticoïdes, ainsi que leur lien avec l'ADN, et va réduire l'activité de l'histone déacétylase 2. Cette action conjuguée est responsable d'une résistance au traitement stéroïdien

Sur le versant anti-oxydant, deux systèmes coexistent :

1. Système enzymatique : les principaux sont le superoxyde dismutase (SOD), le glutathion (GSH) et la catalase (figure 6).
2. Système non enzymatique : les vitamines E et C, le b-carotène, l'acide urique et la bilirubine font partie des agents anti-oxydants non enzymatiques.

2.2.3.2. Protéases et anti-protéases dans la BPCO post tabagique

Chaudhuri et collaborateurs ont mené une étude au Royaume uni en 2012 sur 53 sujets BPCO et 46 sujets témoins. Ils ont dosé par Enzyme linkage immuno sorbend assay (ELISA) le MMP-12, le TIMP-1 et le TIMP-2 en comparant les malades BPCO aux sujets témoins. Les résultats de l'étude menée par Rekha et al ont montré les concentrations plus élevées de MMP-12, de TIMP-1 et TIMP-2 dans les crachats des malades BPCO fumeurs respectivement de 296 ng/mL, 135,6 mg/mL et 14,9 mg/mL contre 158 ng/mL, 60,6 mg/mL et 10 mg/mL respectivement chez les sujets témoins (valeurs p de 0,003, 0,001 et 0,001 respectivement).

L'étude menée par Demedts et al en 2005 en Belgique a trouvé une concentration de MMP-12 de 17,5 ng/mL chez 28 sujets BPCO post tabac contre un taux de 4,2 ng/mg chez les sujets témoins avec une p de 0,0002. Dans une étude faite sur la BPCO post tabagique en 2019, Thurborn et al ont trouvé des concentrations de NE plus élevées au cours des exacerbations de la BPCO (2454 ng/mL) comparé à la BPCO stable (6400 ng/mL) avec une valeur p de 0,003.

L'étude comparant le taux d' α -1AT sérique et pulmonaire dans la BPCO mené par Rembert et al a trouvé des taux plus élevés d' α -1AT plus élevés chez les sujets BPCO ayant fumé comparé aux sujets non malades. Dans cette étude, le taux d' α -1AT dans les crachats était de 514,33 pg/mL au cours des exacerbations, de 242,01 pg/mL dans la BPCO stable et de 251,32 pg/mL chez les sujets sains. Il y avait une différence significative entre les sujets en exacerbation et les sujets avec BPCO stable (p = 0,003); cependant Rembert et al n'avaient noté aucune différence entre les sujtes BPCO stable et les sujets sains.

Dans cette même étude menée par Rembert, le taux sérique d' α -1AT était de 1,85 g/L au cours des exacerbations, de 1,49 g/L dans la BPCO stable et de 1,29 g/L chez les sujets sains. Il y avait une différence significative entre les sujets en exacerbation et les sujets avec BPCO

stable ($p = 0,001$); cependant Rembert et al n'avaient noté aucune différence entre les sujets BPCO stable et les sujets sains

2.3. Inflammation et l'obstruction bronchique post tuberculeuse

Les mécanismes inflammatoires et physiopathologiques de l'obstruction bronchique post-TB après un épisode de tuberculose ne sont pas encore entièrement connus. Les séquelles tuberculeuses sont associées à des anomalies de la fonction respiratoire notamment le trouble ventilatoire obstructif (Xinyan Wan et al., 2009). Ces troubles ventilatoires sont d'autant plus fréquents quand l'étendue des lésions tuberculeuse était importante (Poh *et al.*, 1975).

Yong et al en Corée dans une enquête nationale sur 1384 sujets pour définir la prévalence de la BPCO ont trouvé un total de 149 (10%) sujets présentant une obstruction bronchique. Un total de 167 (12,1%) sujets qui avaient présenté des lésions tuberculeuses importantes à la rédiographie du thorax renfermait 44 (26,3%) cas obstruction bronchique. Chez les sujets antécédents tuberculeux sans atteinte radiographique, ils ont noté 8,6% de cas d'obstruction bronchique, et ils ont conclu après analyse que les séquelles radiologiques causées par la tuberculose sont associées à l'obstruction bronchique.

L'inflammation de l'endothélium bronchique au cours de la tuberculose laisse parfois place à une obstruction bronchique localisée ou généralisée, une fibrose pulmonaire et une augmentation des résistances des voies aériennes. La compression extrinsèque des bronches par les ganglions tuberculeux est aussi responsable de l'obstruction bronchique (Jordan *et al.*, 2010). La destruction du parenchyme pulmonaire au cours de la tuberculose affecterait aussi la compliance pulmonaire ce qui augmenterait la tendance des petites voies aériennes à s'effondrer résultant ainsi en un piégeage d'air (Ramos *et al.*, 2006).

La tuberculose, en affectant les voies aériennes entraîne aussi un œdème de la muqueuse, une hypertrophie des glandes sous-muqueuses et des muscles lisses avec augmentation de la sécrétion du mucus (Langer et al., 2014) . Le résultat de toutes ces modifications est l'augmentation des résistances à l'écoulement de l'air et le développement d'une obstruction bronchique, qui est la caractéristique principale de la BPCO (Hakan et al., 2015).

Une étude comparative sur l'inflammation systémique dans la BPCO post tabagique et l'OB post-TB a été menée par Jee et al en Corée en 2018. Dans cette étude, Jee et al ont dosé la C-reactive protein (CRP), mesuré la vitesse de sédimentation d'érythrocytes (VS) et dosé

l'IL-6 sérique. Ils ont trouvé que la CRP, la VS et l'IL-6 étaient plus élevés dans l'OB post-TB (CRP : 2,92 mg/dL, VS : 16 mm/h et IL-6 : 2,17 pg/mL) que dans la BPCO post tabagique (CRP : 1,25 mg/dL, VS : 10,5 mm/h et IL-6 : 1,45 pg/dL) avec des valeurs p respectives de 0,001 ; 0,002 et 0,001.



CHAPITRE II
METHODOLOGIE

I. CADRE DE L'ETUDE

1- Type d'étude

Nous avons mené une étude transversale comparative et analytique.

2- Lieu d'étude

Nous avons inclus les sujets à l'Hôpital Jamot de Yaoundé (HJY). L'HJY est une formation sanitaire de troisième niveau, spécialisée dans la prise en charge de la tuberculose et d'autres maladies respiratoires. Il est situé dans le quartier MBALLA II dans la capitale du Cameroun (Yaoundé). L'HJY est un centre de référence nationale des maladies respiratoires et psychiatriques. Cette structure de santé soulage les populations de Yaoundé, de toutes les régions du Cameroun et parfois des malades venant de la sous-région d'Afrique centrale qui souffrent de maladies pulmonaires.

Après prélèvement des patients, nous avons transporté les échantillons au laboratoire du Centre d'Etude et de Contrôle de Maladies Transmissibles (CECMT), de l'université de Yaoundé 1 pour la détermination du profil cytologique et la conservation des échantillons.

Nous avons réalisé les dosages des cytokines et des protéines dans les crachats et dans le sang au laboratoire de Stellenbosch University Immunology Research group (SUN-IRG) de l'université de Cape Town en Afrique du Sud.

3- Période de l'étude

Le diagnostic clinique, le recrutement des patients atteints de BPCO et les prélèvements biologiques à l'HJY se sont déroulés de Juin 2016 à Novembre 2017, soit une période de 17 mois.

II. POPULATION D'ETUDE

1. Constitution de la population d'étude

La population d'étude était constituée de 2 catégories de participants :

- ✓ le groupe de sujets atteints d'obstruction bronchique non réversible (BPCO et OB post-TB)
- ✓ le groupe témoin constitué de sujets cliniquement sains

Les sujets avec obstruction bronchique non réversible avaient une histoire d'exposition antérieure au tabagisme ou à la tuberculose pulmonaire (traités et déclarés guéris à l'issue du traitement antituberculeux). Ce groupe de malades avec obstruction bronchique étaient répartis en deux sous-groupes à savoir :

- Les sujets atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive ayant fumé (BPCO/tabac); ces sujets BPCO ayant fumé avaient cessé de fumer quand on a diagnostiqué la maladie
- Les sujets ayant eu une obstruction bronchique post tuberculose (OB/post-TB).

Il s'agissait des sujets atteints d'obstruction bronchique non réversible ayant eu au moins un épisode de tuberculose pulmonaire antérieure, ayant reçu le traitement anti-tuberculeux et déclarés guéris à la fin du traitement

2. Méthode d'échantillonnage

Nous avons effectué un échantillonnage consécutif et exhaustif.

3. Critère de sélection

3.1. Les critères d'inclusion à l'étude étaient les suivants :

- Les malades BPCO/tabac devaient avoir une histoire de tabagisme sans antécédents de tuberculose pulmonaire antérieure avec sérologie VIH négatif.
- les patients atteints d'obstruction bronchique post tuberculose devaient avoir une histoire de tuberculose pulmonaire antérieure et n'ayant jamais fumé avec sérologie VIH négatif.
- les personnes cliniquement saines (groupe témoin) ne devaient présenter aucun signe d'affection respiratoire, sans histoire de tabagisme ou de tuberculose pulmonaire antérieure avec sérologie VIH négatif.

3.2. Les critères d'exclusion à l'étude étaient :

- Patient présentant une atteinte pulmonaire autre que la BPCO;
- Patient présentant une tuberculose active ;
- Patient n'ayant pas donné son consentement

4. Calcul de la taille de l'échantillon

La population d'étude était constituée de malades atteints d'obstruction bronchique (BPCO post tabac et OB.post-TB). Pour le calcul de la taille minimale de l'échantillon, nous avons utilisé le module de calcul de la taille d'étude proportionnelle en ligne du logiciel open-epi version 3 (<https://www.openepi.com/SampleSize/SSCohort.htm>). Les paramètres suivants ont été utilisés :

- Fréquence (%) de la broncho-pneumopathie chronique obstructive en milieu urbain camerounais : 2,4% (valeur de la prévalence retrouvée par Pefura et al dans une étude réalisée de 2016 à 2017 en milieu urbain Camerounais)
- Niveau de précision : 10%
- Niveau de confiance : 95%

Notre taille minimale d'échantillon était de 31 patients. Pour les deux formes d'obstruction bronchique (BPCO/tabac et OB post-TB), nous avons enrôlés au moins 31 sujets.

III. PROCEDURES OPERATOIRES

1. Recrutement des patients BPCO

Nous avons choisis les malades BPCO ont été parmi les patients consultés à l'HJY. Une fois qu'un des médecins pneumologues de l'HJY avait diagnostiqué un patient comme atteint de BPCO remplissant nos critères d'inclusion, nous invitons ce patient à participer à l'étude. Après une prise de connaissance de l'étude et après avoir reçu des informations détaillées, le patient sélectionné était conviés à signer un formulaire de consentement éclairé.

2. Recrutement des participants du groupe témoin

Le groupe témoin était constitué de sujets cliniquement sains choisis parmi les accompagnateurs de malades. Nous avons réalisé des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) chez ces sujets pour nous rassurer qu'ils n'avaient pas d'affection respiratoire.

3. Collecte des données

3.1. Collecte des données sociodémographiques

Pour les patients inclus, nous avons les données démographiques et cliniques de base à l'aide d'un questionnaire. Les données collectées incluaient :

- âge, sexe, niveau d'éducation, profession, mode de vie
- Des informations par rapport à la consommation de la cigarette ou une autre forme de risque étaient extraites du dossier médical et confirmées par le patient. Les sujets non-fumeurs étaient ceux n'ayant jamais fumé ou ayant fumé moins de 20 paquets-année au cours de leur vie. Les sujets fumeurs étaient ceux ayant fumé au moins 20 paquets-année.

3.2. Collecte des données cliniques

- **collecte d'information sur les antécédents de tuberculose pulmonaire:** nous avons extraits les informations sur la tuberculose antérieure du dossier médical et par interrogatoire du patient.

- **les données sur les signes respiratoires chroniques** étaient collectées: toux, expectoration, dyspnée d'effort quantifiée par l'échelle de Sadoul étaient extraits du dossier médical et par interrogation du patient. Les signes respiratoires selon l'échelle de Sadoul sont:

- Stade 1 : dyspnée pour des efforts importants ou supérieurs à la montée de deux étages ;
- Stade 2 : dyspnée à la marche rapide ou à la montée d'un étage ou d'une pente légère ;
- Stade 3 : dyspnée à la marche normale sur terrain plat ;
- Stade 4 : dyspnée à la marche lente ;
- Stade 5 : dyspnée au moindre effort ;

- **Données spirométriques des patients BPCO post tabac et ceux avec OB post-TB**

Nous avons extrait les résultats de spirométrie des patients avec obstruction bronchique de leur dossier médical. Les paramètres de spirométrie que nous avons collecté étaient essentiellement : le VEMS (Volume Expiratoire Moyen à la première Seconde), CVF (Capacité Vitale forcée), le rapport VEMS/CVF et le stade de la maladie selon GOLD. La BPCO était définie par la présence d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) non réversible. Le TVO non réversible était défini par un rapport VEMS/CVF inférieur à la limite inférieure de la normale et une absence de réversibilité complète après inhalation de 400 µg de salbutamol (la ventoline qui est bronchodilatateur) (Hnizdo *et al.*, 2000). La sévérité de la BPCO était définie selon les stades de GOLD. Stade I : VEMS \geq 80% de la valeur prédite ; Stade II : VEMS compris entre 50 - 80% de la valeur prédite ; Stade III: VEMS compris entre 30 et 50% de la valeur prédite ; Stade IV : VEMS < 30% de la valeur prédite.

- **Collecte des données spirométriques du groupe témoin**

Tous les sujets du groupe témoin ont réalisé une spirométrie étant donné qu'ils n'avaient pas au préalable subi des tests respiratoires comme les malades.

Les modalités de réalisation de la courbe débit-volume étaient celles recommandées par l'ATS/ERS en 2005 (Brusasco *et al.*, 2005). Les examens étaient réalisés à l'aide d'un

pneumotachographe à turbine respectant les normes de l'ATS (American Thoracic Society) en 2010 (Spiro USB, Care fusion, Yorba Linda-USA) et pratiqués par une infirmière expérimentée dans la réalisation de la spirométrie. L'appareil était reconfiguré en fonction des variations des conditions climatiques. Les mesures étaient effectuées sous la supervision d'un pneumologue qui réalise et interprète régulièrement les tests spirométriques.

Nous avons obtenue toutes les mesures spirométriques chez des patients au repos depuis au moins 15 minutes, en position assise, le dos bien droit avec un pince-nez pour permettre les mouvements d'air uniquement par la bouche. Nous avons clairement expliqué les instructions concernant la réalisation du test à chaque participant avant l'exécution de la manœuvre.

Toutes les mesures étaient automatiquement corrigées en fonction de la température corporelle et de la pression saturée. Les critères d'acceptabilité et de reproductibilité recommandés par l'ATS/ERS étaient respectés. Au minimum trois tests étaient effectués par patient pour la réalisation de la courbe de la capacité vitale forcée (CVF). Si au bout de ces trois manœuvres les critères d'acceptabilité n'étaient pas réunis, nous allions jusqu'à la réalisation d'un maximum de huit tests. Une période de repos d'au moins une minute était observée entre chaque test.

Les différentes variables ventilatoires mesurées étaient : le volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS), la capacité vitale forcée (CVF) et le rapport VEMS/CVF.

La meilleure valeur du VEMS et de la CVF parmi les trois tests remplissant les critères d'acceptabilité, était retenue (différence maximale inférieure ou égale à 5% ou à 150 ml par rapport aux autres valeurs). Le test avec la meilleure somme VEMS + CVF, était utilisé pour déterminer le rapport VEMS/CVF.

Tous les participants qui avaient un rapport VEMS/CVF supérieur ou égale à la limite inférieure de la normale étaient inclus dans le groupe témoin. Tous les patients qui avaient un rapport VEMS/CVF < limite inférieure de la normale, recevaient 400µg de salbutamol (ventoline*) par voie inhalée et reprenaient l'examen 15 minutes plus tard, afin d'évaluer l'amélioration du VEMS et la réversibilité de l'obstruction bronchique. Les valeurs théoriques attendues étaient calculées en utilisant les valeurs de référence. La BPCO est définie par la présence d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) non réversible. Le TVO non réversible est

défini par un rapport VEMS/CVF inférieur à la limite inférieure de la normale et une absence de réversibilité complète après inhalation de 400 µg de salbutamol.

La réversibilité complète est définie par l'augmentation de 12% et de 200 ml du VEMS par rapport à la valeur initiale après inhalation de salbutamol.

Nous avons référé ceux qui avaient une anomalie chez un médecin spécialiste pour prise en charge.

3.3. Données biologiques

3.3.1. Collecte des échantillons

Nous avons collecté deux types d'échantillons: les crachats et le sang périphérique des participants.

3.3.1.1. Collecte de crachat

Après avoir installé le patient, nous demandions au patient de rincer la bouche avec de l'eau.

Après rincage, nous étiquetions le pot de crachat stérile en précisant le code de l'anonymat.

Nous demandions au patient d'inspirer profondément, de retenir sa respiration quelques secondes et d'expirer, de recommencer 2 à 3 fois, puis de tousser et déposer dans le pot : les crachats devraient provenir des poumons et expulsés au cours d'efforts de toux.

Quand le patient était incapable d'émettre un vrai crachat, le prélèvement était induit par inhalation de 7% de solution saline hypertonique à partir du réservoir nébulisateur

– Avant la nébulisation :

Nous expliquions la procédure au patient. Le patient était en position assise. On lui administrait 2 bouffées de salbutamol par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation, 10 minutes avant la nébulisation.

Nous préparions un pot à prélèvement.

– Nébulisation :

Le nébulisateur était rempli avec 5 ml de solution de chlorure de sodium hypertonique à 7%.

Le masque du nébulisateur était placé sur la bouche du patient.

La nébulisation durait jusqu'à ce que le réservoir soit vide.

– Aspiration :

Pendant l'aspiration, le patient était dos tourné à l'opérateur

Nous montions une sonde d'aspiration sur une seringue de 50 ml, on Lubrifiait l'extrémité de la sonde.

Nous insérions la sonde entre le bout du nez et l'angle de la mâchoire.

A l'insertion et au retrait de la sonde, le piston était tiré de la seringue pour créer une aspiration.

Lorsque que la seringue était pleine d'air et de mucosités : la seringue était retirée de la sonde, purgée (embout vers le haut) pour ne conserver que les mucosités.

Pour recueillir les mucosités : on prélevait 2 ml de NaCl à 0,9% pour rincer la seringue puis vidait son contenu dans le pot à prélèvement.

Ces crachats étaient destinés à l'analyse du profil cytologique, des cytokines des protéases et des anti-protéases. Après analyse cytologique, les crachats étaient ensuite rendus fluide par addition du Phosphate Buffered Saline (PBS) à raison de 1mL de crachat + 3mL de PBS.

3.3.1.2. Collecte de sang

Après l'installation du patient, nous procédions de la manière suivante :

- nous lavions les mains ;
- étiquetions le tube EDTA en précisant le code de l'anonymat ;
- nous installions confortablement le patient;
- nous enfilions les gants
- nous posions le garrot (durée maximale = 2 minutes)
- demandions au patient de former le point
- repérions la veine à ponctionner
- désinfectons la zone de prélèvement de l'intérieur vers l'extérieur
- avisons le patient afin qu'il collabore lors du geste
- nous ponctionnions la veine
- le sang était recueilli
- nous otions le garrot
- l'aiguille était retiré de la veine du patient en recouvrant la ponction avec du coton stérile sec

- puis une hémostase était faite au point de ponction

4. Analyses biologiques effectuées

Pour les échantillons de crachats, les analyses réalisées étaient : la détermination du profil cytologique, le dosage des cytokines, des protéases et anti-protéases.

Pour les échantillons de sang, les examens réalisés étaient: la numération des cellules CD4 et CD8, la sérologie du VIH et le dosage des cytokines et protéines (protéases et anti-protéases)

4.1. Détermination du profil cytologique dans les crachats

Nous avons analysé les cellules dans les crachats par une technique colorimétrique sur lame grâce au colorant panoptique May-Grünwald Giemsa (MGG) après confection de frottis. Ce frottis nous a permis d'identifier les monocytes, les polynucléaires neutrophiles et lymphocytes dans 50 µl de crachats et ensuite nous avons ramené le volume par millilitre de crachats.

Préparation du frottis au crachat

- sur une lame dégraissée et nettoyée, nous déposons une goutte de crachat à une extrémité à 1 cm du bord de la lame,
- une deuxième lame était légèrement glissée vers la goutte de crachat pour l'étaler
- Le frottis étalé était séché par agitation.

Principe de la coloration MGG

La coloration panoptique MGG repose sur l'action complémentaire de deux colorants neutres May Grünwald et Giemsa.

Le **May-Grünwald (MG)**, contient un colorant acide, l'éosine, et un colorant basique, le bleu de méthylène.

Le **Giemsa**, contient lui aussi de l'éosine, et un colorant basique, l'azur de méthylène

Ces deux colorants sont en solution dans l'alcool méthylique sous forme inactive. Lors de l'addition d'eau, les sels précipitent (éosinate de méthylène et azur de méthylène) et se fixent sélectivement sur les constituants cellulaires.

Les constituants cellulaires acides, fixent électivement les colorants basiques. Ces éléments sont qualifiés de basophiles (ADN, cytoplasme des lymphocytes riche en ARN).

Les constituants cellulaires basiques, fixent électivement les colorants acides. Ces éléments sont qualifiés d'acidophiles ou d'éosinophiles (cas de l'hémoglobine, protéine basique contenue dans les hématies et des granulations des granulocytes éosinophiles).

Les constituants fixant les deux types de colorants sont dits neutrophiles

Le MG fixe le frottis par son méthanol, le MG dilué au 1/2 dans l'eau colore les éléments acidophiles et les granulations différenciées. Le Giemsa surcolore les noyaux de leucocytes et colore les granulations azurophiles.

Technique de coloration au MGG

- Nous avons recouvert le frottis de MG et laissé en contact 3 minutes
- Nous avons ajouté un ml d'eau distillée, et laissé agir pendant 2 minutes
- Nous avons rejeté le MG et ensuite recouvert la lame de frottis par la solution de Giemsa préparé extemporanément en diluant au 1/20^e (0,5ml de Giemsa pour 10mL d'eau)
- La lame était laissée au contact du Giemsa pendant 10 à 15 minutes puis lavé, séché, et lue au microscope à immersion.
- La quantité de chaque cellule était donnée par volume de crachat en examinant la lame de crachat à l'objectif 100 x à immersion.

4.2. Analyse du sang

4.2.1. Immunophénotypage lymphocytaire par cytométrie de flux

Nous avons effectué la numération des lymphocytes CD4 et CD8 par immunophénotypage en cytométrie de flux sur du sang collecté dans des tubes EDTA, gardé à température ambiante pendant moins de 6 heures. Le BD FACSCount (BD FACSCount) est un cytomètre en flux (BD Biosciences, San Jose, Californie, USA) spécialement adapté à la numération des lymphocytes T : CD4, CD8 et CD3 du sang non lysé. Le FACSCount est constitué d'un appareil compact et d'un système informatique intégré.

Le Réactif est prêt à l'emploi, sous forme de paire de tubes. Le FACSCount nécessite l'utilisation d'un contrôle (sujet hématologiquement sain) pour le réglage de l'appareil.

Principe du FACSCount

Le principe du FACSCount repose sur la mesure des propriétés d'une population de lymphocytes T en suspension qui se déplace dans une gaine de liquide (flux). Les cellules vont passer une à une à travers un faisceau lumineux laser en émettant un signal de diffraction et un signal de fluorescence. Le signal de diffraction permet de discriminer différents type

cellulaire en fonction de la taille et de la structure. Le signal de fluorescence émis par des anticorps monoclonaux couplés à des fluorochromes renseigne sur les marqueurs CD4, CD8 et CD3 porté par les cellules.

Composants du FACSCount

Le BD FACSCount comme d'autres cytomètres en flux possède 3 systèmes : le système fluide qui permet aux cellules en suspension de passer une à une devant le laser, dont d'être présentée au laser ; le système optique constitué d'un laser (source lumineuse) et les filtres optiques qui séparent la lumière par la cellule et dirigent vers le détecteur ; le système électronique qui va convertir la lumière en signaux électroniques analysables par l'ordinateur.

Mode opératoire

Dans chaque paire de tubes, 50µL de sang étaient déposés, nous avons bien refermé les tubes et agité pendant 5 secondes au vortex.

Nous avons incubé les tubes 60 mn à température ambiante et à l'obscurité.

Dans chaque tube 50µL de la solution de fixation était ensuite ajoutée, puis agitée légèrement et la numération des lymphocytes CD4 et CD8 était faite.

4.2.2. Dépistage de l'infection à VIH

Nous avons réalisé le dépistage de l'infection à VIH chez les participants à l'aide d'un test de diagnostic rapide Determine VIH 1/2 basé sur l'immunochromatographie (Abbott, France). La procédure consistait à centrifuger le sang, prélever le sérum et déposer sur la partie échantillon (sample pad) de la bandelette. La réaction était perceptible dans les 20 minutes. La ligne de contrôle était utilisée pour valider le résultat du test (à travers l'apparition d'un trait rouge). La ligne de test (detection pad) contenant le système de révélation était utilisée pour détecter le résultat du patient. Pour un patient négatif au test, cette ligne de test restait incolore signe de l'absence d'anticorps spécifique des antigènes du VIH incorporés à cet endroit. Pour un patient positif au test, la ligne test donnait un précipité rouge signalant de ce fait la présence d'anticorps spécifique du VIH.

4.3. Dosage des cytokines, des protéases et antiprotéases par la technique du Luminex

4.3.1. Cytokines dosées dans les crachats et dans le sérum

Nous avons simultanément dosé Vingt neuf (29) cytokines dosées dans les crachats et dans le sérum des participants. Il s'agissait des cytokines suivantes : les anti-cytokines

[interleukine (IL)-10, IL-1 receptor antagonist (RA)], les cytokines pro-inflammatoires [interféron (IFN)- α , IFN- γ , interleukine (IL)-1 β , IL-1 α , IL-IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-12p40, IL-15, IL-17 α , tumor necrosis factor (TNF)- α , TNF- β], les chimiokines [IL-8, , interferon-inductible protein (IP)-10, Growth regulated oncogene (GRO), macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , MIP-1 β , monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, Regulated on Activation normal T cells expressed and secreted (RANTES), soluble CD40 ligand (sCD40L) et Macrophage-derived chemokine (MDC)], et les facteurs de croissance [Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF), Granulocyte Macrophage-CSF (GM-CSF), Platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF)]

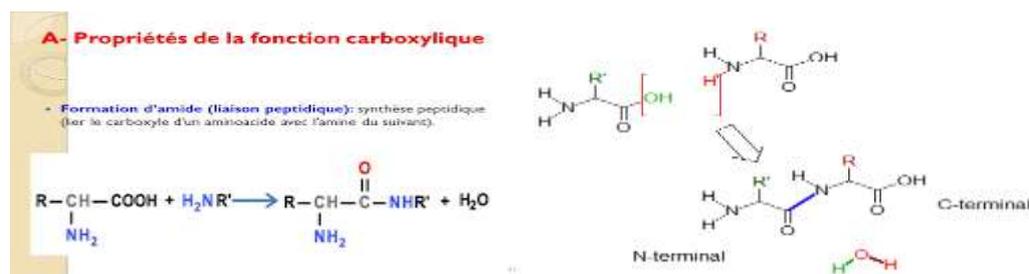
Les kits étaient fournis par Merck Millipore, Billerica, MA, USA. Ces cytokines étaient dosées simultanément dans le sérum et dans les crachats des participants à l'étude. Compte tenu des moyens financiers limités, nous n'avons pas pu réaliser les dosages chez certains de nos participants recrutés. Nous avons analysé les échantillons suivant les instructions du fournisseur du kit, en utilisant la plateforme Bio-Plex (Bio-Rad). Le logiciel Bio-Plex version 6.1 était utilisé pour l'acquisition des données et l'analyse de l'intensité de la fluorescence.

4.3.2. Protéines dosées dans les crachats et dans le sérum

Nous avons simultanément dosé six protéases dans les crachats et dans le sérum des participants. Ils s'agissaient des protéases [NE (neutrophile elastase), MMP (matrix metalloproteinase)-9 ou gélatinase et MMP-12 ou elastase macrophagique) et des anti-protéases [α -1 AT (α -1 anti-trypsine), TIMP (Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase)-1 et TIMP-2]. Compte tenu des moyens financiers limités, nous n'avons pas pu réaliser les dosages chez tous les participants.

4.3.3. Description et principe de la technique

La technologie **LUMINEX®** est un système analytique multiplex (technologie xMAP®: Multiple Analyte Profile), dérivé de la cytométrie en flux, permettant d'analyser simultanément un grand nombre de molécules différentes dans un même échantillon. Il repose sur trois éléments principaux : un support solide, des marqueurs fluorescents et un fluorimètre en flux. Le support solide est constitué de microbilles (microsphères en polystyrène de 5,6 μ m de diamètre) qui est le support analytique. Les fonctions carboxyliques de ces billes permettent de fixer de façon covalente différents types de molécules porteuses de groupements aminés : protéines, antigènes, anticorps, acides nucléiques ou autres types de récepteurs ou de ligands.



Propriété de la fonction carboxylique

Les marqueurs fluorescents (orange et rouge) sont incorporés dans les billes. Dix niveaux de fluorescence de chaque couleur peuvent être combinés, générant cent types de billes. Pour les cytokines et protéines dosées, des différents anticorps spécifiques de chaque cytokine et protéines étaient fixés sur les billes, permettant de capturer les différentes cytokines et protéines (figure 8). Cette fixation était ensuite révélée par un conjugué fluorescent (anticorps anti-immunoglobulines humaines) sur lequel est fixé un fluorochrome différent de ceux qui sont incorporés dans les billes (fluo verte) (figure 8).

Le fluorimètre en flux, troisième élément essentiel est le dispositif de mesure de la fluorescence. Il s'agit d'un fluorimètre en flux abusivement appelé cytomètre en flux, car n'analyse pas les cellules, mais compte plutôt les billes fixant les molécules à analyser. Il est associé au fluorimètre une pompe de circulation qui entraîne la suspension de billes dans une phase liquide et les billes passent l'une après l'autre dans le trajet de deux faisceaux lasers. Les deux lasers permettent l'analyse simultanée des différents fluorochromes associés à une même bille. Le premier laser (621 nm) excite les colorants internes orange et rouge qui émettent à deux longueurs d'onde très différentes, ce qui permet d'identifier la bille, donc les analytes (cytokines et protéines) qu'elle a pu capturer. Le deuxième laser (531 nm) excite le fluorochrome du conjugué (phycoérythrine) qui s'est fixé à l'anticorps de détection qui lie l'analyte fixé sur l'anticorps à la surface de la bille, permettant de quantifier la cytokine ou la protéine. Ce fluorochrome est la phycoérythrine (PE) (figure 8).

Dans sa configuration classique, deux autres éléments viennent compléter ce système : d'une part, un passeur d'échantillon (Luminex XYP™), placé sous le fluorimètre, qui permet d'automatiser l'étape de lecture ; d'autre part, un logiciel informatique qui pilote l'ensemble et enregistre les mesures de fluorescence (figure 8).

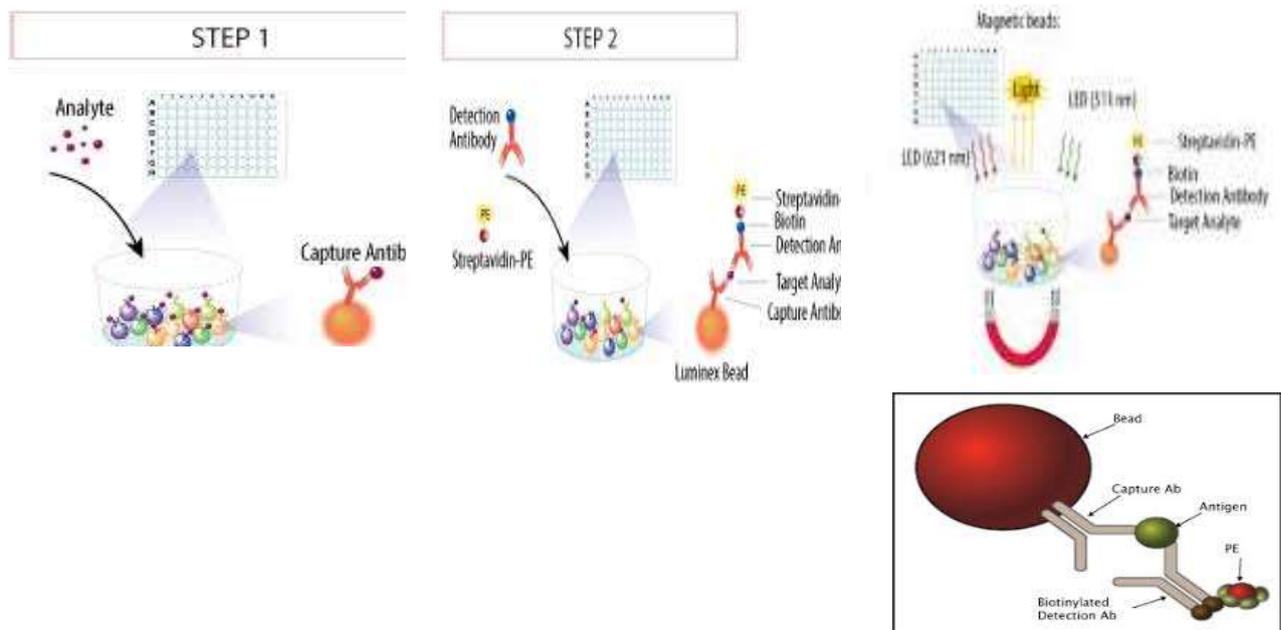


Figure 8 : Principe de la technique Luminex

Le principe de la technique Luminex repose sur un support analytique constitué de microbilles codées par des couleurs pré-induites d'anticorps spécifique qui complexe la cytokine. La détection de la cytokine se fait par addition d'anticorps de détection biotinylés qui se lie à la cytokine en formant un sandwich. L'ajout de la streptavidine conjuguée à la phycoérythrine (PE) permet l'émission de la fluorescence. La détection et la quantification de la cytokine se font respectivement par 2 diodes: un premier qui identifie l'analyte et un deuxième qui détermine l'amplitude du signal dérivé de la PE.

4.3.4. Procédures opératoire

Les réactions se sont déroulées dans des cupules de 96 puits comparables aux microplaques utilisés en ELISA.

Les échantillons à analyser étaient retirés du congélateur et ramenés à la température ambiante (20-25°C) avant la réalisation du test.

Un diagramme de position de puits du standard, du control et des échantillons était préalablement construit sur un format.

Une sonication de la suspension des billes était faite pendant 30 minutes, ensuite elles étaient remises soigneusement en suspension.

Nous avons 200µL de tampon d'essai pipeté et distribué dans chaque puits de microtitre puis incubé pendant 10 minutes à 25°C,

Nous avons ajouté 25µL de standard et de control dans les puits appropriés,

Nous avons mis 25µL d'échantillon (crachat ou sérum) dans les puits appropriés,
Le milieu réactionnel était vortexé pendant une minute et 25µL de la suspension de billes était ajouté dans chaque puits,
Nous avons recouvert la plaque avec le scelleur de plate qui est un ruban adhésif,
Nous avons incubé la plaque sous agitation sur agitateur de plaque pendant 2 heures à température ambiante,
Nous avons délicatement enlevé l'excès de liquide en nous servant d'un absorbant,
La plaque était lavée 2 fois de suite en mettant dans chaque puits 200µL de tampon de lavage en nous servant de la station de lavage pour distribuer le tampon et ensuite l'excès de liquide de tampon était enlevé grâce à un papier absorbant,
Dans chaque puits 25µL de la solution des anticorps de détection étaient ajoutés et incubé sous agitation à température ambiante pendant une heure,
25µL de la solution de streptavidine-phycoérythrine (PE) était ajouté dans chaque puits contenant au préalable les anticorps de détection,
La plaque était couverte et incubée sous agitation sur l'agitateur de plaque pendant 30 minutes à température ambiante (20-25°C),
Le surnageant était délicatement aspiré sans inversé la plaque
La plaque était lavée 2 fois de suite en mettant dans chaque puits 200 µL de tampon de lavage, en se servant de la station de lavage adaptée à cet effet, l'excès de liquide de tampon était enlevé grâce à un papier absorbant
150µL de la solution du conjugué (fluide de gaine) était ajouté dans chaque puits pour permettre de ressuspendre les billes sur la plaque pendant 5minutes.
La plaque était ensuite incubé pendant 30 minutes et l'étape de lecture était faite par la suite. L'étape de lecture consistait à placer la plaque dans le passeur d'échantillon (Luminex 100™) situé sur le fluorimètre, conserver et analyser les données de l'intensité de la fluorescence en se servant des paramètres logistiques de calibrage des analytes et de calcul de concentrations des cytokines/protéines dans un échantillon.
Le fluorimètre mesurait alors les analytes en s'affranchissant des dilutions pour des résultats donnant des résultats hors gamme.
Les comptages était traités à l'aide du logiciel pilote du fluorimètre.
Et finalement, des processeurs de signaux numériques à grande vitesse identifiaient dans un premier temps les microbilles, grâce au code couleur spécifique, puis dans un second temps quantifiaient les signaux de fluorescence.

Ce procédé nous a permis de doser simultanément 29 cytokines et 6 protéines présentes dans un même échantillon.

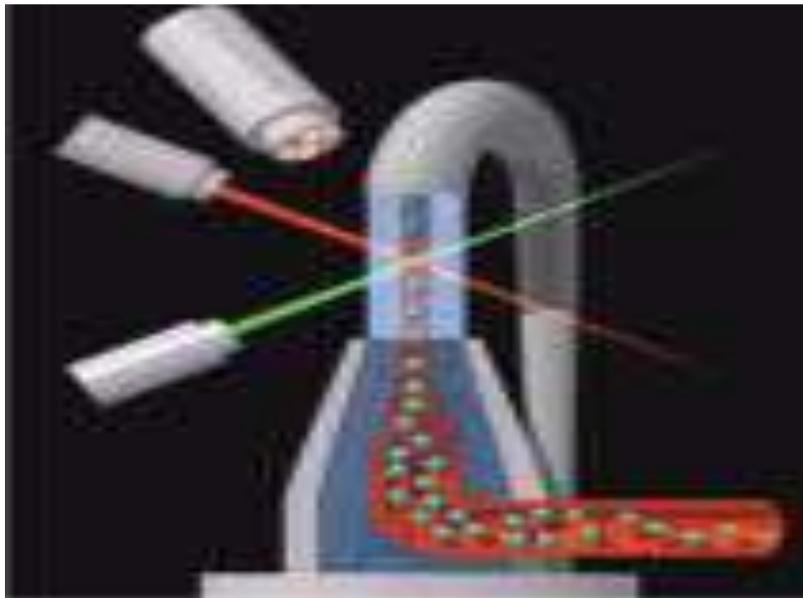


Figure 9: passage de bille dans le faisceau de lasers

Chaque bille passe simultanément dans le faisceau des deux lasers



Figure 10 : Equipements utilisés pour l’analyse des cytokines et protéines

- Le poste de travail était le lieu où les échantillons biologiques ont été pipetés et manipulés ;
- La centrifugeuse a servi de séparer les différentes phases des liquides
- Kit de réactif : est le coffret de réactif que nous avons utilisé pour la réalisation des analyses ;
- Plaque agitateur : était utilisé lors des étapes nécessaires pour incuber les échantillons en les homogénéisant ;
- L’appareil ultra-sonique était utilisé pour soniquer les billes ;
- La station de lavage : contient un appareil adapté pour laver la plaque et un conteneur de tampon pour le lavage.

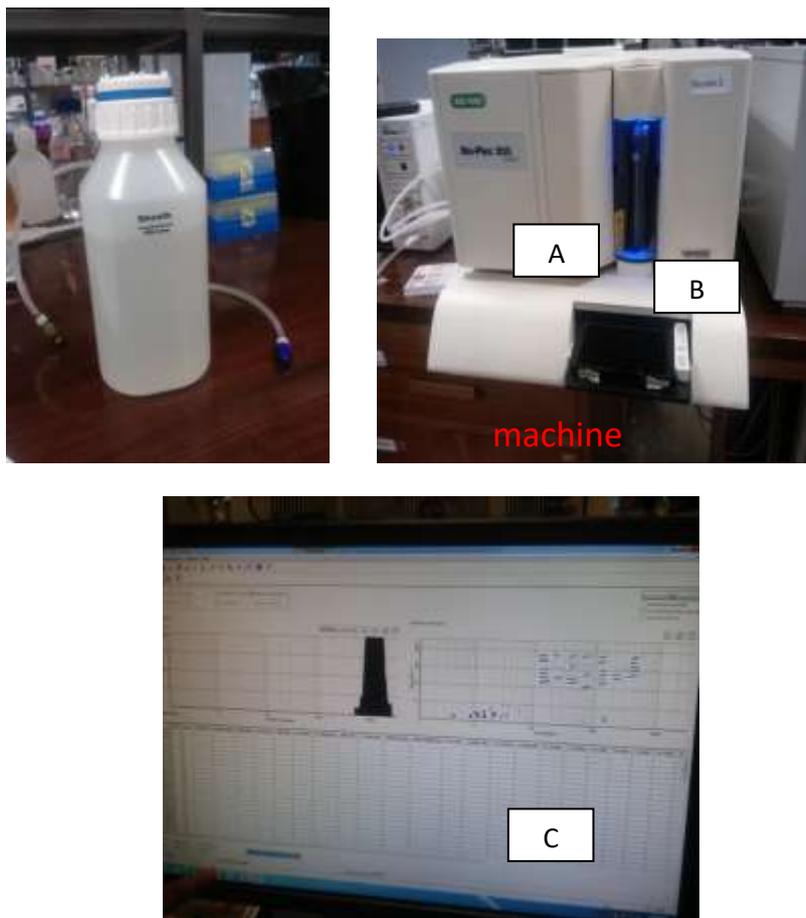


Figure 11: plate forme Luminex

A : Fluorimètre (Luminex 100™).

B : Passeur d'échantillons (Luminex XYP™).

C : Pilote informatique.

5. Gestion et analyses statistiques des données

5.1. Outils de traitement

Nous avons saisi et enregistré les données obtenues de l'étude dans le logiciel Microsoft Excel 2013. Nous les avons analysé à l'aide des logiciels SPSS 20.0 et GraphPad Prism version 5.0., (San Diego, California, USA).

5.2. Analyse descriptive

Nous avons présenté les variables qualitatives en effectifs (pourcentages). Les variables quantitatives étaient représentées en moyennes \pm écart type ou en médianes (intervalle interquatile) selon la nature de la distribution (gaussienne ou non). Le test de normalité des variables continues était fait à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

5.3. Analyse inférentielle

➤ Analyse bivariée

Nous avons utilisé le test de Chi carré (X^2) pour la comparaison des variables qualitatives entre les groupes.

Les comparaisons des variables continues entre les catégories de participants étaient évaluées par le test-T de Student quand la distribution suivait la loi de Gaus; dans le cas contraire, le test de Mann-Whitney U était utilisé pour comparer les médianes.

Les corrélations entre les variables quantitatives étaient testées en utilisant le test de corrélation de Spearman.

➤ Analyse multivariée

Nous avons utilisé la regression logistique multiple pour identifier les cytokines associées à l'âge en fonction des groupes de participants. La force d'association était déterminée par le rapport des côtes (Odd Ratio) avec son intervalle de confiance à 95%.

Le seuil de significativité était considérée pour tout p inférieur à 0,05.

6. Considérations éthiques

Nous avons soumis ce projet de recherche au Comité National d'Ethique du Cameroun, aux autorités administratives de l'hôpital Jamot et au département de biochimie (de la faculté des sciences de l'université de Yaoundé 1) avec obtention respective d'une clairance éthique, d'une autorisation de recherche et d'une attestation de recherche. Tous les patients invités à participer à l'étude avaient reçu un formulaire d'information de l'étude. Après avoir pris connaissance de l'étude, chaque participant avait signé une fiche de consentement pour prouver son accord de participation à l'étude.

Risque potentiel lié à l'étude

Le participant devait ressentir une légère douleur liée à la piqûre lors du prélèvement sanguin. L'emploi du matériel stérile à usage unique et le respect des règles d'asepsie prévenait le risque d'infection.

Bénéfices

Le participant ont bénéficié d'une numération formule sanguin (NFS), d'un typage lymphocytaire CD4 et CD8. Outre les bénéfices immédiats, cette étude aspirait apporter une perspective sur la prise en charge à base des molécules anti inflammatoires chez les malades atteints d'obstruction bronchique non réversible

Mesures prises pour garantir la confidentialité des données et le respect de la vie privée des participants

Toutes les informations obtenues sur les participants étaient gardées en toute confidentialité pendant et après l'étude. Les renseignements personnels ainsi que leurs résultats étaient codés. Le nom du participant était utilisé que pour le rendu de ses résultats personnels. Les résultats préliminaires importants pour la santé et la science étaient publiés dans les revues nationales et internationales en tout anonymat. Le reste des résultats seront traité de la même manière dans les revues scientifiques.



CHAPITRE III
RESULTATS

1. Diagramme de Flow d'inclusion des participants

Le diagramme d'inclusion des participants est présenté sur la figure 12

Nous avons invité cent soixante cinq (165) sujets à participer à l'étude comprenant 108 patients atteints d'obstruction bronchique (OB) et 57 sujets témoins. Parmi les 57 sujets témoins, nous avons exclus 7 pour deux raisons : 5 avaient les antécédents de tuberculose pulmonaire et 2 avaient une sérologie positive au VIH. Parmi les 108 malades atteints d'obstruction bronchique, nous avons exclus 33 pour des raisons suivantes : 26 sujets avaient à la fois des antécédents de tuberculose pulmonaire et de tabagisme, 5 sujets n'avaient ni d'antécédents de tabagisme, ni de tuberculose et 2 avaient une sérologie positive au VIH.

Au total, nous avons retenu 125 sujets dont 75 sujets malades atteints d'obstruction bronchique et 50 sujets témoins. Parmi les 75 patients atteints d'obstruction bronchique retenus, 36 sujets avaient des antécédents de tuberculose pulmonaire (nommé OB/post-TB) et 39 avaient des antécédents de tabagisme (nommé BPCO/tabac).

Les analyses cytologiques, cytokiniques et protéiques n'étaient pas réalisées chez tous les malades du l'épuisement des réactifs. En effet, la cytologie des crachats était réalisée chez 111 sujets, la cytologie du sang était réalisée chez 71 sujets et les dosages de cytokines et protéines étaient fait chez 75 sujets (figure 12).

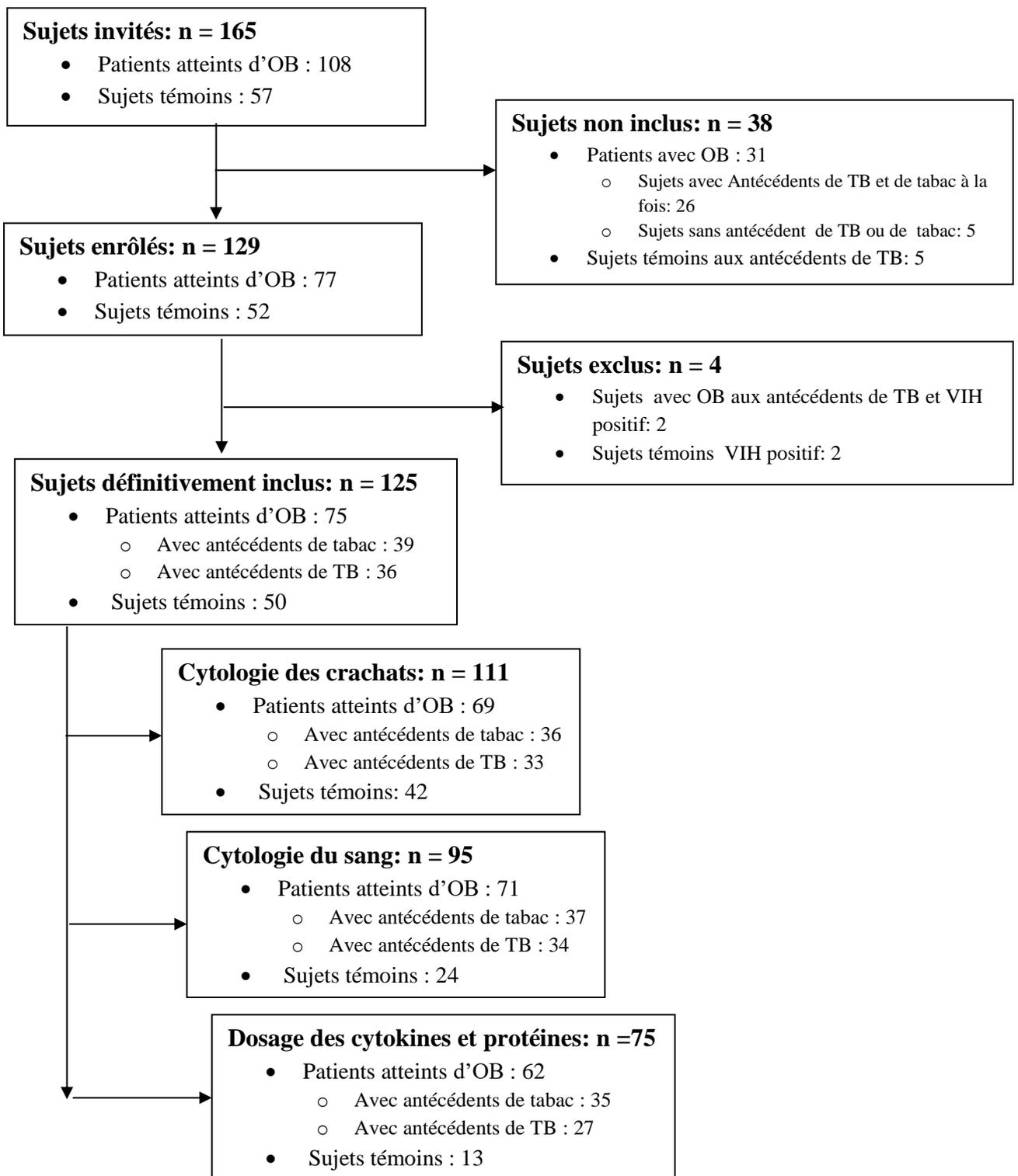


Figure 12: diagramme d'inclusion à l'étude

OB: Obstruction Bronchique, **TB:** Tuberculose

2. Objectif spécifique 1: Caractéristiques générales de la population : données démographiques et spirométriques

Au final, nous avons inclus définitivement 75 malades atteints d'obstruction bronchique et 50 sujets témoins. Les caractéristiques démographiques et spirométriques des participants sont représentées dans les tableaux II et III.

2.1. Comparaison entre les malades avec obstruction bronchique et le groupe témoin

Les malades avec obstruction bronchique non réversible comprenaient 46 (61,33%) hommes et 29 (38,67%) femmes avec un âge médian (intervalle interquartile) de 52 (41 – 70) ans. Les sujets témoins comprenaient 27 (54%) hommes et 23 (46%) femmes avec l'âge médian (intervalle interquartile) de 40 (30 – 50,5) ans.

Tableau II: Données démographiques et spirométriques entre malades et témoins

Caractéristiques	Sujets malades N = 75	Groupe témoin N = 50
Sexe		
Homme	46 (61,33%)	27 (52,9%)
Femme	29 (38,67%)	23 (47,1%)
Age année, médian (IIQ)	52 (41 - 70)	40 (30 – 50,5)
VEMS, % prédite, médiane (IIQ)	44 (33 – 54,8)	87 (80 – 94)
VEMS/CVF, médiane (IIQ)	61,5 (47 – 87,6)	85 (82 – 88)

IIQ: intervalle interquartile, **VEMS:** volume inspiratoire moyenne à la première seconde

CVF: capacité vitale forcée, **Sujets OB:** sujets atteints d'obstruction bronchique

2.2. Comparaison des sous-groupes de malades atteints d'obstruction bronchique

Les patients atteints d'obstruction bronchique comprenaient deux sous-groupes à savoir: Le sous-groupe des malades BPCO aux antécédents de tabagisme (BPCO/tabac) constitué de 39 (52% des malades) sujets et le sous-groupe des patients atteints d'obstruction bronchique post-tuberculose (OB/post-TB) constitué de 36 (48% des malades) sujets. Les malades BPCO aux antécédents de tabagisme renfermaient plus d'hommes que de femmes alors que les sujets atteints d'obstruction bronchique post-tuberculose était constitué en majorité des femmes

(tableau III). Les malades aux antécédents de tabagisme étaient plus âgés que ceux aux antécédents de tuberculose, valeur $p < 0,0001$ (tableau III).

Le VEMS et le rapport VEMS/CVF étaient plus faibles chez les malades ayant fumé que chez les malades avec histoire de tuberculose antérieure ($p = 0,0006$ et $p < 0,0001$ respectivement). Chez les patients BPCO ayant fumé, La sévérité de la maladie était plus avancée que chez les malades ayant une obstruction bronchique post-tuberculose ($p < 0,0001$): les malades aux antécédents de tabagisme comprenait 18 (46,2%) patients en stade IV (très sévère), 12 (30,8%) patients en stade III (sévère) et 9 (23%) en stade II (modéré). Le sujets atteints d'obstruction bronchique post-TB comprenait 13 (36,1%) patients en stade III et 23 (63,9%) en stade II, (tableau III).

Tableau III: Comparaison des données démographiques et cliniques des malades

Caractéristiques	OB post-TB N = 36	BPCO/tabac N = 39	p
Age années, médian (IIQ)	41 (35,5 – 48,75)	66 (55 – 74)	< 0,0001
Sexe			
Homme	10 (27,8%)	37 (94,9%)	< 0,0001
Femme	26 (72,2%)	2(5,1%)	
VEMS %, médian (IIQ)	51 (43 – 56,45)	34 (24,9 – 54,8)	0,0006
VEMS/CVF %, médian (IIQ)	68 (61 – 74)	48 (44 – 65)	< 0,0001
Sévérité de l'obstruction bronchique			< 0,0001
Stade II	23 (63,9%)	9 (23%)	
Stade III	13 (36,1%)	12 (30,8%)	
Stade IV	/	18 (46,2%)	

IIQ: intervalle interquartile, **VEMS:** volume inspiratoire moyenne à la première seconde

CVF: capacité vitale forcée, **OB/post-TB:** obstruction bronchique post-tuberculose

BPCO/tabac: broncho-pneumopathie chronique obstructive post tabac,

N: Nombre d'individu

3. Caractéristiques cytologiques, cytokiniques et protéiques des participants

3.1. Objectif spécifique 2: Données Cytologiques

3.1.1. Cytologie des crachats

3.1.1.1. Cytologiques des sujets atteints d'obstruction bronchique et du groupe témoin dans les crachats

Le tableau IV montre que dans les expectorations, les concentrations de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes et de monocytes/macrophages étaient significativement plus élevées chez les malades que chez les témoins.

Tableau IV: Comparaison des taux de cellules dans les crachats entre malades et témoins

Cytologie des crachats	Sujets OB N = 69	Groupe témoin N = 42	p
PNN x 10 ⁶ /mL, Médiane (IIQ)	2,35 (1,48– 5,58)	0,3 (0,14 - 0,4)	< 0,0001
Lymphocytes x 10 ⁶ /mL, Médiane (IIQ)	1,50 (0,7 - 3,30)	0,05 (0,03 - 0,1)	0,0001
Monocytes/macrophages x 10 ⁶ /mL, Médiane (IIQ)	1,20 (0,40 - 3,03)	0,13 (0,13 - 0,15)	< 0,0001

IIQ: intervalle interquartile, mL : millilitre, PNN : polynucléaires neutrophiles, OB : Obstruction bronchique, N: Nombre d'individu

3.1.1.2. Comparaison des taux de cellules des crachats entre les 2 sous-groupes obstructions bronchique et sujets témoins

Le taux médian de polynucléaires neutrophiles était plus élevé dans le sous-groupe BPCO post tabagique (BPCO/tabac) comparé au sous-groupe des malades avec une histoire de tuberculose (OB/post-TB). Le taux de monocytes/macrophages était plus élevé chez les sujets atteints d'obstruction bronchique post-TB par rapport aux malades aux antécédents de tabagisme (tableau V). Dans les expectorations, les concentrations de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes et de monocytes/macrophages étaient plus élevées dans les deux sous-groupes de malades comparés au groupe témoin avec des valeurs $p < 0,05$ (tableau V).

Tableau V. Comparaison des taux de cellules des crachats entre les sous-groupes de malades

Cytologie des crachats	BPCO/tabac N: 36	OB/post TB N: 33	p
PNN x 10 ⁶ /mL,	3,8	2,1	0,002
Médian (IIQ)	(1,18 – 7,55)	(1,5 – 3,2)	
Lymphocytes x10 ⁶ /mL,	1,65	1,4	0,264
Médian (IIQ)	(0,38 – 4,1)	(0,75 – 3,2)	
Monocytes/macrophages x 10 ⁶ /mL, Médian (IIQ)	0,6 (0,3 – 1,58)	3,05 (0,77 – 4,05)	0,0002

IIQ : intervalle interquartile, N: nombre d'individu

BPCO/tabac: broncho-pneumopathie chronique obstructive post tabac

OB/post-TB: obstruction bronchique post tuberculose, PNN: polynucléaires neutrophiles

3.1.1.3. Comparaison des taux de cellules de chaque sous-groupe de malade au groupe témoin

Dans les expectorations, les concentrations de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes et de monocytes/macrophages étaient plus élevées dans les deux sous-groupes de malades comparés au groupe témoin avec des valeurs $p < 0,05$ (tableau VI).

Tableau VI Comparaison de chaque sous-groupe de malades au groupe témoin

Cytologie des crachats	Témoins N = 42	BPCO/tabac N = 36	p	OB/post TB N = 33	p
PNN x 10 ⁶ /mL,	0,3	3,8	< 0,0001	2,1	< 0,0001
Médian (IIQ)	(0,14 - 0,4)	(1,18 – 7,55)		(1,5 – 3,2)	
Lymphocytes x10 ⁶ /mL,	0,05	1,65	< 0,0001	1,4	< 0,0001
Médian (IIQ)	(0,03 – 0,1)	(0,38 – 4,1)		(0,75 – 3,2)	
Monocytes/macrophages x 10 ⁶ /mL, Médian (IIQ)	0,125 (0,09 – 0,15)	0,6 (0,3 – 1,58)	< 0,0001	3,05 (0,77 – 4,05)	< 0,0001

PNN : polynucléaires neutrophiles, IIQ : intervalle interquartile, N: nombre d'individu

BPCO/tabac: broncho-pneumopathie chronique obstructive post tabac

OB/post-TB: obstruction bronchique post tuberculose

3.1.1.4. Corrélation entre les indices spirométriques et les cellules des crachats

La mesure d'association entre les indices spirométriques et les concentrations des cellules sont indiqués dans la figure 13. Les taux de polynucléaires neutrophiles de lymphocytes et de monocytes/macrophages étaient plus élevés quand le VEMS était plus bas, car les coefficients de corrélations étaient négatifs et $p < 0,05$.

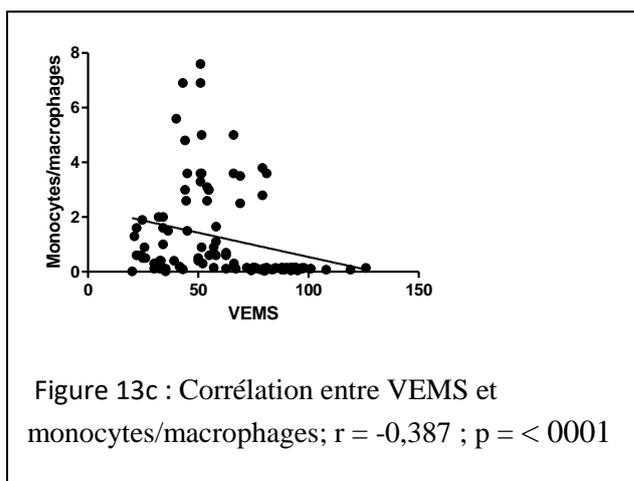
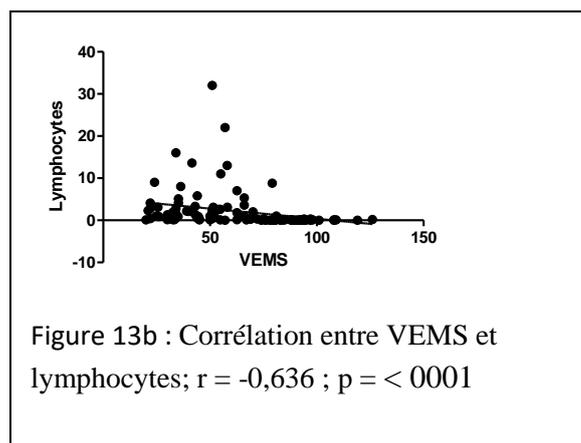
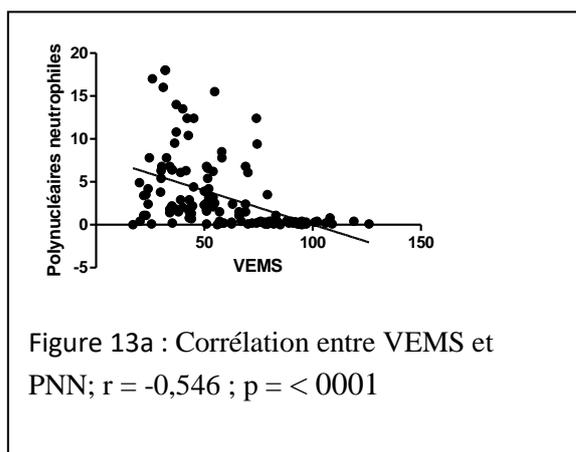


Figure 13: Corrélation entre les indices spirométriques et les cellules dans les crachats

r = coefficient de corrélation, p = degré de significativité, VEMS: volume inspiratoire moyenne à la première seconde, PNN : polynucléaires neutrophiles

3.1.2. Caractéristiques cellulaires sanguine

3.1.2.1. Comparaison des taux de cellules sanguines entre malades et témoin

Le tableau VII montre la comparaison des concentrations sanguines des cellules entre l'ensemble des malades et le groupe témoin. Le taux moyen des lymphocytes T CD4 des sujets avec obstruction bronchique était significativement plus élevé que celui du groupe témoin ($p = 0,0003$). Il n'y avait pas de différence par rapport aux taux des autres cellules sanguine (CD8, lymphocytes totaux et leucocytes) entre les malades et le groupe témoin.

Tableau VII : comparaisons des taux de cellules sanguines entre malades et témoins

Cellules sanguine	Sujets OB N = 71	Groupe témoin N = 24	p
Lymphocytes CD8/mm ³ , Médiane (IIQ)	577 (481,5 – 813,3)	564 (532,3 – 605,8)/	0,981
Lymphocytes CD4/mm ³ , Moyenne ±ET	1046 ± 35,79	790,08 ± 45,9	0,0003
Lymphocytes totaux/mm ³ , Médiane (IIQ)	2600 (2400 - 3650)	2500 (1950 - 2975)	0,541
Leucocytes/mm ³ , Moyenne ±ET	7240 ±306,6	7013 ±355,3	0,632

IIQ: intervalle interquartile, mm³ : millimètre cube, OB : Obstruction bronchique

3.1.2.2. Concentration des cellules sanguines deux sous-groupes de malades

Le tableau VIII compare les concentrations sanguines des cellules entre les deux sous-groupes de malades (BPCO/tabac versus OB/post TB). Le taux médian de lymphocytes CD8 des sujets BPCO/tabac était plus élevé que celui des malades OB/post TB tandis que les leucocytes étaient plus élevés chez les sujets OB/post TB. Il n'y avait aucune différence entre le taux de CD4 et de lymphocytes totaux entre malades BPCO/tabac et OB/post-TB).

Tableau VIII. Comparaison de cellules sanguine entre les 2 sous-groupes de malades

Cellules sanguines	BPCO/tabac N = 37	OB/post TB N = 34	p
Lymphocytes CD8/mm ³ , Médiane (IIQ)	709 (577 – 881)	483 (408,5 – 550,5)	p < 0,0001
Lymphocytes CD4/mm ³ , Moyenne ±ET	989 ± 43,44	1108 ± 56,67	0,98
Lymphocytes totaux/mm ³ , Médiane (IIQ)	2900 (2550 - 4125)	2500 (2300 - 3400)	0,135
Leucocytes/mm ³ , Moyenne ±ET	6750 ±332,8	8331 ±493,4	0,0113

IIQ : intervalle interquartile, ET : écart type, mm³ : millimètre cube

BPCO/tabac: broncho-pneumopathie chronique obstructive post tabac

OB/post TB: obstruction bronchique post tuberculose

3.2. Objectif spécifique 3: Caractéristiques des cytokines

3.2.1. Caractéristiques des cytokines dans les crachats

3.2.1.1. Cytokines des sujets avec obstruction bronchique et des témoins

Le tableau IX compare les concentrations de cytokines dans les expectorations entre les malades avec obstruction bronchique (OB) et le groupe témoin. Il n'y avait pas de différence entre les malades avec obstruction bronchique et le groupe témoin.

Tableau IX: Comparaison des cytokines dans les crachats entre malades et témoins

Cytokines dans les crachats	Malades OB N = 62	Groupe témoin N = 13	p
Anticytokines pg /mL, médiane (IIQ)			
IL-1RA	158,1 (0 – 1161)	177,5 (8,53 – 581,1)	0,982
Cytokines pro-inflammatoires pg /mL, médiane (IIQ)			
IL-1 α	144,3 (0 – 1161)	16,09 (0 – 410)	0,088
IL-1 β	5,38 (0,94 – 92,04)	3,37 (1,31 -6,35)	0,955
IL-6	1,135 (0 – 10,57)	1,58 (0 – 15,21)	0,915
IL-17A	0,965 (0 – 1,978)	1,22 (0,66 – 3,64)	0,102
TNF- α	4,14 (1-17,99)	12,34 (0,94 – 22,55)	0,649
Chimiokines pg /mL, médiane (IIQ)			
MCP-1	131,7 (55,22 – 478,90)	230,3 (148,4 -749)	0,070
IL-8	75,6 (10,75 – 511)	35 (10 -309,80)	0,241
MIP-1 β	40,18 (21,60 -89,21)	34,38 (11,23 – 73,13)	0,513
GRO	2610 (1533 – 5090)	3144 (1337 – 4778)	0,699
IP-10	180,5 (62,47 – 1163)	636,4 -238,5 -1158)	0,103
sCD40L	4,55 (0 – 1002)	0 (0 -1003)	0,107
MDC	6,37 (0 -540,10)	32 (1,83 – 635,80)	0,505
Facteurs de croissances pg /mL, médiane (IIQ)			
VEGF	165,30 (0 -337,80)	228,1 (94,27 – 314,9)	0,422
G-CSF	61,44 (19,57 – 218,4)	182,9 (1,45-896,50)	0,320
GM-CSF	1,71 (0,06-4,11)	2,33 (0,56 -3,83)	0,487

OB: Obstruction bronchique, **IIQ:** intervalle interquartile

3.2.1.2. Comparaison entre sujets BPCO post tabac et sujets avec obstruction bronchique post-TB

La comparaison de concentrations médianes (intervalle interquartile) des cytokines dans les expectorations entre malades BPCO post tabac (BPCO/tabac) et malades avec obstruction bronchique post-TB (OB/post-TB) est représentée dans le tableau X. Chez les sujets BPCO ayant fumé, les concentrations médianes d'IL- 8 étaient plus élevées comparé au sous- groupe des malades aux antécédents de tuberculose (p de 0,009).

Tableau X : Comparaison entre sujets BPCO/tabac et OB/post TB

Cytokines des crachats	BPCO/tabac N = 35	OB/post TB N = 27	p
Anti-cytokines pg/mL, médiane (IIQ)			
IL-1RA	147 (0-1249)	169,2 (0 -636,7)	0,949
Cytokines pro-inflammatoires pg/mL, médiane (IIQ)			
IL-1 β	19,74 (1,5 – 157,8)	2,63(0,34 – 57,97)	0,082
IL-6	1,21 (0 – 12,44)	0,75 (0 -5,57)	0,689
IL-17A	1,33 (0 – 1,95)	0 (0 -2,44)	0,430
IL-1 α	115,7 (0- 1673)	149,2 (0 -1049)	0,573
TNF- α	4,7 (0,58 – 18,64)	3,01 (1,3 – 18,78)	0,897
Chimiokines pg/mL, médiane (IIQ)			
IL-8	108,4 (20,4 – 1060)	20,6 (10-130,2)	0,009
GRO	536,2 (0 – 2263)	791,1 (320,8 – 3353)	0,503
MCP-1	222,9 (64,45 – 541,3)	78,97 (39,71 – 405,7)	0,077
MIP-1 β	42,54 (27,59 -134,2)	31,83 (16,23 -56,49)	0,318
IP-10	164,1 (66,14 -1486)	225 (51 -810,1)	0,501
sCD40L	1,95 (0- 880,1)	4,55 (0,53 – 1002)	0,569
MDC	47,11 (0 – 692,7)	6,1 (0 – 522,9)	0,666
Facteurs de croissance pg /mL, médiane (IIQ)			
VEGF	165 (0 – 337,8)	187 (0 -347,5)	0,884
GM-CSF	1,91 (0,06 -3,39)	1,51 (0 -4,94)	0,796
G-CSF	61,44 (19,57 – 218,4)	66,62 (26,55 -179,1)	0,845

BPCO/tabac: Broncho-pneumopathie chronique obstructive post tabac

OB/post-TB: Obstruction bronchique post tuberculose, **IIQ** : Intervalle interquartile

3.2.1.3. Comparaison de chaque sous-groupe de malade au groupe témoin

Le tableau XI compare les concentrations de cytokines (de crachat) chaque sous-groupe de malade au groupe témoin. Chez les sujets avec obstruction bronchique post tuberculose (OB/post-TB), la concentration médiane de MCP-1 était plus bas par rapport au groupe témoin (p: 0,008).

Tableau XI : Comparaison de chaque sous-groupe de malade au groupe témoin

Cytokines	Témoins N = 13	BPCO/tabac N = 35	p	OB/post-TB N = 27	p
Anti-cytokines pg/mL, médiane (IIQ)					
IL-1RA	177,5 (8,53 -581,1)	147 (0-1249)	0,938	169,2 (0 -636,7)	0,884
Cytokines pro-inflammatoires pg/mL, médiane (IIQ)					
IL-1 β	3,37 (1,31 – 6,35)	19,74 (1,5 – 157,8)	0,089	2,63(0,34 – 57,97)	0,678
IL-6	1,58 (0-15,21)	1,21 (0 – 12,44)	1	0,75 (0 -5,57)	0,824
IL-17A	1,26 (0,68 -3,42)	1,33 (0 – 1,95)	0,192	0 (0 -2,44)	0,161
IL-1 α	16,09 (0 – 410,9)	115,7 (0- 1673)	0,230	149,2 (0 -1049)	0,321
TNF- α	12,34 (0,94 – 22,55)	4,7 (0,58 – 18,64)	0,605	3,01 (1,3 – 18,78)	0,777
Chimiokines pg/mL, médiane (IIQ)					
IL-8	35 (10 -309,8)	108,4 (20,4 – 1060)	0,076	20,6 (10-130,2)	0,478
GRO	2547 (206,7 -5326)	536,2 (0 – 2263)	0,137	791,1 (320,8 – 3353)	0,318
MCP-1	230,3 (148,4 -749)	222,9 (64,45 – 541,3)	0,382	78,97 (39,71 – 405,7)	0,008
MIP-1 β	34,38 (11,23 – 73,13)	42,54 (27,59 -134,2)	0,361	31,83 (16,23 -56,49)	0,817
IP-10	636,4 (238,5 – 1158)	164,1 (66,14 -1486)	0,248	225 (51 -810,1)	0,113
sCD40L	0 (0 -1003)	1,95 (0- 880,1)	0,326	4,55 (0,53 – 1002)	0,192
MDC	32 (1,82 – 635)	47,11 (0 – 692,7)	0,607	6,1 (0 – 522,9)	0,485
Facteurs de croissance pg /mL, médiane (IIQ)					
VEGF	228,1 (94,27 -314,9)	165 (0 – 337,8)	0,392	187 (0 -347,5)	0,574
GM-CSF	2,33 (0,56 – 3,83)	1,91 (0,06 -3,39)	0,279	1,51 (0 -4,94)	0,543
G-CSF	182,9 (1,45 – 896,5)	61,44 (19,57 – 218,4)	0,295	66,62 (26,55 -179,1)	0,236

BPCO/tabac: Broncho-pneumopathie chronique obstructive post tabac

OB/post-TB: Obstruction bronchique post tuberculose, **IIQ** : Intervalle interquartile

3.2.2. Caractéristiques des cytokines sériques

3.2.2.1. Comparaison des cytokines sériques des malades aux témoins

La comparaison des cytokines sériques entre les sujets atteints d'obstruction bronchique et les sujets témoins est représentée dans le tableau X. Les concentrations des cytokines tels que: IL-6, TNF- α , IL-17, IL-1 β , IL-8, IP-10, MIP-1 β , VEGF, GM-CSF, et PDGF étaient plus élevées chez les malades avec obstructions bronchique par rapport au groupe témoin ($p < 0,05$).

Tableau XII: Comparaisons des cytokines sériques entre sujets malades et témoins

Cytokines sériques	Malades OB N = 62	Groupe témoin N = 13	p
Cytokines pro-inflammatoires pg/mL, médiane (IIQ)			
IL-6	0,1 (0 – 4,20)	0 (0 – 0)	0,028
TNF- α	7,58 (4,92 – 11,77)	4,31 (2,34 – 6,90)	0,005
IL-17	1,36 (0,57 – 1,99)	0,58 (0,31 -1,36)	0,011
IL-1 β	0 (0 – 2,18)	0 (0 -0)	0,029
Chimiokines pg/mL, médiane (IIQ)			
IP-10	305,7 (165,10 – 611,10)	129,7 (24,56 – 234,40)	0,0007
IL-8	10 (8,80 – 36,05)	4,7 (0 – 8,50)	0,015
MCP-1	260,50 (176,1 – 365,2)	245,2 (170,6 – 337,80)	0,812
MIP-1 α	32,37 (7,12 – 72,86)	32,53 (14,25 – 128,80)	0,733
MIP-1 β	66,64 (46,22 – 107,3)	34,78 (22,72 – 86,19)	0,093
RANTES	9044 (7568 – 10970)	9517 (8810 – 10272)	0,897
GRO	2610 (1510 -5090)	3144 (1337 -4778)	0,699
sCD40L	73,37 (13,51 – 1483)	55,14 (25,76 – 81,97)	0,348
MDC	574,20 (455,9 -814,50)	520,3 (423,10- 711,10)	0,492
Facteurs de croissances pg/mL, médiane (IIQ)			
VEGF	83,45 (0 – 175,70)	0 (0 – 28,02)	0,009
G-CSF	0 (0 – 55,85)	0 (0 – 36,65)	0,491
GM-CSF	1,21 (0,39 -2,12)	0,01 (0 – 2,17)	0,020
PDGF	15023 (10497 – 30876)	9335 (1214 – 21469)	0,012

IIQ : intervalle interquartile, **OB** : obstruction bronchique

3.2.2.2. Comparaison des cytokines sériques entre les 2 sous-groupes de malades

Le tableau XIII compare les concentrations de cytokines sériques entre les deux sous-groupes de malades. Dans le sous-groupe des malades BPCO ayant fumé, les concentrations sériques de l'IL-17, TNF- α , MIP-1 β et GM-CSF étaient plus élevées par rapport au sous-groupe des malades avec obstruction bronchique post-TB. La concentration d'IP-10 était plus élevée dans l'obstruction bronchique post-TB.

Tableau XIII: Comparaison entre sous-groupes BPCO post tabac et sujets OB post-TB

Cytokines sériques	BPCO/tabac N = 35	OB/post TB N = 27	p
Cytokines pro-inflammatoires pg/mL, médiane (IIQ)			
IL-17	1,48 (0,69 – 2,29)	1,10 (0,14 – 1,36)	0,002
IL-6	0 (0 – 4,09)	1,02 (0 – 4,20)	0,679
IL-1 β	0,18 (0 – 3,32)	0 (0 -1,36)	0,364
TNF- α	10,28 (4,83 – 14,99)	6,65 (5,035 – 8,83)	0,049
Chimiokines pg/mL, médiane (IIQ)			
RANTES	10173 (7638 – 11148)	8558 (7360 – 10185)	0,123
IL-8	10 (4,65 – 41,45)	10 (10 -20)	0,958
MDC	636,3 (498,7 – 895,8)	532,5 (439,8 – 670)	0,099
sCD40L	56,55 (7,9 – 1548)	76,5 (41,84 – 1476)	0,152
GRO	2578 (1336 – 4114)	4941 (1620 – 6173)	0,118
IP-10	281,5 (139,7 – 401,3)	419,2 (221 – 769,7)	0,027
MCP-1	267,1 (181 – 373,7)	244,1 (119 – 335,3)	0,302
MIP-1 α	27,79 (2,95 – 74,18)	42,99 (12,1 – 72,06)	0,248
MIP-1 β	94,42 (46,58 – 179,8)	54,11 (44,9 – 90,27)	0,045
Facteurs de croissance pg/mL, médiane (IIQ)			
G-CSF	0 (0 – 74,53)	9,14 (0 – 41,08)	0,509
GM-CSF	1,66 (0,51 – 4,07)	0,77 (0,31 – 1,21)	0,021
PDGF	14341 (9183 – 25427)	17334 (12783- 34458)	0,179
VEGF	93,40 (0 – 257,20)	11,57 (0 – 109,10)	0,184

BPCO/tabac: Broncho-pneumopathie chronique obstructive post tabac

OB/post-TB: Obstruction bronchique post tuberculose

IIQ: Intervalle interquartile

3.2.2.3. Comparaison des cytokines de chaque sous-groupe de malades aux sujets témoins

Le tableau XIV compare les concentrations de cytokines sériques de chaque sous-groupe de malades au groupe témoins. Chez les patients aux antécédents de tabac, les concentrations sériques de: l'IL-17, TNF- α , IL-1 β , IL-8, IP-10, MIP-1 β , GM-CSF, VEGF et PDGF étaient plus élevées par rapport au groupe témoin ($p < 0,05$). Chez les patients avec obstruction bronchique post-TB, les concentrations sériques de six cytokines à savoir IL-6, IL-8, sCD40L, IP-10, VEGF et PDGF étaient plus élevées par rapport au groupe témoin.

Tableau XIV: Comparaison de cytokines de chaque sous-groupe de malades aux témoins

Cytokines	Témoins N = 13	BPCO/tabac N = 35	p	OB/post-TB N = 27	p
Cytokines pro-inflammatoires pg/mL, médiane (IIQ)					
IL-17	0,58 (0,31 -1,36)	1,48 (0,69 – 2,29)	0,009	1,10 (0,14 – 1,36)	0,931
IL-6	0 (0 – 0)	0 (0 – 4,09)	0,061	1,02 (0 – 4,20)	0,020
IL-1β	0 (0 – 0)	0,18 (0 – 3,32)	0,023	0 (0 -1,36)	0,075
TNF-α	4,31 (2,34 – 6,9)	10,28 (4,83 – 14,99)	0,005	6,65 (5,035 – 8,83)	0,094
Chimiokines pg/mL, médiane (IIQ)					
RANTES	9517 (8810 – 10272)	10173 (7638 – 11148)	0,444	8558 (7360 – 10185)	0,242
IL-8	4,70 (0 – 8,50)	10 (4,65 – 41,45)	0,015	10 (10 -20)	0,046
MDC	520,3 (423,1- 711,1)	636,3 (498,7 – 895,8)	0,194	532,5 (439,8 – 670)	0,892
sCD40L	55,14 (25,76 – 81,97)	56,55 (7,9 – 1548)	0,839	76,5 (41,84 – 1476)	0,040
GRO	3144 (1337 -4778)	2578 (1336 – 4114)	0,626	4941 (1620 – 6173)	0,165
IP-10	129,7 (24,56 – 234,4)	281,5 (139,7 – 401,3)	0,039	419,2 (221 – 769,7)	0,003
MCP-1	245,2 (170,6 – 337,8)	267,1 (181 – 373,7)	0,486	244,1 (119 – 335,3)	0,744
MIP-1α	32,53 (14,25 – 128,8)	27,79 (2,95 – 74,18)	0,515	42,99 (12,1 – 72,06)	0,946
MIP-1β	34,78 (22,72 – 86,19)	94,42 (46,58 – 179,8)	0,033	54,11 (44,9 – 90,27)	0,293
Facteurs de croissance pg/mL, médiane (IIQ)					
G-CSF	0 (0 – 36,65)	0 (0 – 74,53)	0,807	9,14 (0 – 41,08)	0,499
GM-CSF	0,01 (0 – 2,17)	1,66 (0,51 – 4,07)	0,013	0,77 (0,31 – 1,21)	0,084
PDGF	9335 (1214 – 21469)	14341 (9183 – 25427)	0,048	17334 (12783- 34458)	0,006
VEGF	0 (0 – 28,02)	93,40 (0 – 257,20)	0,005	11,57 (0 – 109,10)	0,050

BPCO/tabac: Broncho-pneumopathie chronique obstructive post tabac,

OB/post-TB: Obstruction bronchique post tuberculose, **IIQ:** Intervalle interquartile

3.2.2.2.4. Analyse multivariée des cytokines sériques associées à l'âge

Les cytokines sériques dont les concentrations étaient significativement différentes entre ces catégories de sujets étaient éligibles pour la régression logistique multiple.

Quand nous avons fait interagir les cytokines avec l'âge, le rapport des côtes (Odd ratio) de l'association des cytokines sériques à l'âge n'était pas significatif car $p > 0,05$ (excepté le TNF- α avec $p < 0,05$); l'âge n'influçait pas la concentration des cytokines, excepté le TNF- α (tableau XV).

Tableau XV: analyse multivariée des cytokines associées à l'âge

Catégorie de sujets	Variables	B	ES	p	OR (IC à 95 %)
Malades OB	Age	0,068	0,015	0,000	1,071 (1,039 - 1,104)
	GM_CSF_s	0,012	0,037	0,744	1,012 (0,941 - 1,088)
	IL_6_s	0,082	0,120	0,494	1,085 (0,858- 1,372)
	VEGF_s	0,006	0,004	0,157	1,006 (0,998 - 1,013)
	TNF-a_s	0,249	0,125	0,046	1,283 (1,004 – 1,640)
	IL-1b_s	0,560	0,457	0,221	1,751 (0,714 – 4,290)
	IL-8_s	0,001	0,004	0,729	1,001 (0,994 – 1,009)
	IP-10_s	0,000	0,020	0,888	1 (0,999 – 1, 00)
BPCO/tabac	Age	0,178	0,032	0,000	1,194 (1,122 - 1,272)
	IL_6_s	0,119	0,137	0,385	1,126 (0,861 - 1,474)
	VEGF_s	0,006	0,004	0,151	1,006 (0,998 - 1,014)
	GM_CSF_s	0,081	0,121	0,504	1,084 (0,856 - 1,373)
	IL_17_s	1,202	0,650	0,065	3,326 (0,930 - 11,895)
	IL_1b_s	0,469	0,434	0,280	1,599 (0,683 - 3,743)
	IP_10_s	0,054	0,028	0,053	1,056 (0,999 - 1,115)
	MIP_1b_s	-0,002	0,004	0,520	0,998 (0,991- 1,005)
	TNF-a_s	0,299	0,129	0,021	1,349 (1,047 - 1,738)
	IL_8_c	0,001	0,005	0,768	1,001 (0,992 - 1,011)
OB/post-TB	Age	0,015	0,020	0,444	1,015 (0,977 - 1,055)

La catégorie de référence: groupe témoin

B = coefficient standardisé (pente), OR = Odd ratio, ES = erreur standard,

IC = intervalle de confiance, s : sérum

3.3. Objectif spécifique 4: Données des protéases et anti protéases

3.3.1. Caractéristiques des protéases et anti protéases dans les expectorations

3.3.1.1. Comparaison des protéines entre le groupe des malades et les témoins

Chez les sujets malades, les taux de: NE, MMP-12, TIMP-1 et TIMP-2 dans expectorations étaient plus élevés que chez les sujets témoins à travers des valeurs $p < 0,05$ (tableau XVI)

Tableau XVI: Comparaison de protéines entre les malades et le groupe des témoins

Protéines des crachats	Malades OB N = 62	Groupe témoin N = 13	p
Protéases pg/mL, médiane (IIQ)			
NE	2007 (1210 – 2464)	952 (768 – 1011)	<0,0001
MMP-9	30,05 (13,41 – 81,71)	35 (10,75 -309,8)	0,994
MMP-12	1625 (897,5 – 2974)	423 (285,1 – 740,9)	<0,0001
Anti-protéases pg/mL, médiane (IIQ)			
α -1AT	234,1 (187 – 287,5)	212 (185,6 -274,5)	0,815
TIMP-1	963,3 (757,7 – 1245)	750 (580,8 – 920,7)	0,004
TIMP-2	620 (285,2 – 987,5)	154 (106,1 – 430,5)	0,0006

NE: neutrophile elastase, **MMP:** matrice metalloproteinase, **α -1AT:** alpha-1 antitrypsine
TIMP: tissue inhibitor of matrice metalloproteinase, **OB:** obstruction bronchique

3.3.1.2. Comparaison des protéines entre les 2 sous-groupes de malades

La comparaison des protéines dans les crachats entre les 2 sous-groupes de malades est présentée dans le tableau XVII. Chez les sujets BPCO aux antécédents de tabac (BPCO/tabac), les concentrations de NE étaient plus élevées comparé aux malades avec d'obstruction bronchique post tuberculose.

Tableau XVII: Comparaison des protéines entre les deux sous-groupes de malades

Protéines dans les crachats	BPCO/tabac N = 35	OB/post-TB N = 27	p
Protéases pg/mL			
NE, moyenne (\pm ET)	2478 (\pm 160,2)	1613 (\pm 137,7)	0,0002
MMP-9, médiane (IIQ)	49,1 (13,81 – 101,5)	21,9 (10,5 – 45,12)	0,085
MMP-12, médiane (IIQ)	1750 (897,9 – 3510)	1653 (961 – 2015)	0,456
Anti-protéases pg/mL, médiane (IIQ)			
α -1AT	236,5 (197,7 – 300,1)	215,6 (185,4 -270,9)	0,495
TIMP-1	1000 (780,9 -1300)	875,2 (756-1200)	0,272
TIMP-2	733,6 (395,9 -1126)	541,9 (284,3 -876,1)	0,197

IIQ : Intervalle interquartile, **ET**: écart type, **OB**: obstruction bronchique

NE: neutrophile elastase, **MMP**: matrice metalloproteinase, **TIMP**: tissue inhibitor of matrice metalloproteinase,

3.3.1.3. Comparaison des protéines de chaque sous-groupe de malades au groupe témoin

La comparaison des protéines de chaque sous-groupe de malades au groupe témoin est présentée dans le tableau XVIII.

Les concentrations de NE, MMP-12, TIMP-1 et TIMP-2 étaient plus élevées dans les crachats chez les malades BPCO post tabac par rapport au groupe témoin.

Les concentrations de NE, MMP-12, TIMP-1 et TIMP-2 dans les crachats étaient plus élevées chez les sujets souffrant d'obstruction bronchique post-TB par rapport au groupe témoin.

Tableau XVIII: Comparaison des protéines de chaque sous-groupe de malades aux témoins

Cytokines des crachats	Témoins N = 13	BPCO/tabac N = 35	p	OB post-TB N = 27	p	
Protéases pg/mL						
NE	Médiane (IIQ)	952 (768 – 1011)	2432 (1785 -3109)	<0,0001	1557 (1021 – 2093)	0,0003
MMP-9	Médiane (IIQ)	35 (10,8 – 309,8)	49,1 (13,81 – 101,5)	0,598	21,9 (10,5 – 45,12)	0,534
MMP-12	Médiane (IIQ)	423 (285 – 740,9)	1750 (897,9 – 3510)	<0,0001	1653 (961 – 2015)	<0,0001
Anti-protéases pg/mL						
α-1AT	Moyenne (\pm ET) Médiane (IIQ)	231,1 (\pm 18,43) 212 (185,6 -274,5)	241,7 (\pm 15,93) 236,5 (197,7 – 300,1)	0,472	308,3 (\pm 93,37) 215,6 (185,4 -270,9)	0,944
TIMP-1	Moyenne (\pm ET) Médiane (IIQ)	738,7 (\pm 63,34) 750 (580,8 – 920,7)	1064 (\pm 53,23) 1000 (780,9 -1300)	0,002	940,81 (\pm 62,14) 875,2 (756-1200)	0,011
TIMP-2	Médiane (IIQ)	154 (106,1 – 430,5)	733,6 (395,9 -1126)	0,0002	541,9 (284,3 -876,1)	0,004

IIQ : Intervalle interquartile, **ET**: écart type, **OB**: obstruction bronchique

NE: neutrophile elastase, **MMP**: matrice metalloproteinase, **TIMP**: tissue inhibitor of matrice metalloproteinase.

3.3.2. Données des protéases et anti-protéases dans le sérum

3.3.2.1. Caractéristiques des protéines dans le groupe obstruction bronchique et témoins

Le tableau XIX compare les concentrations sériques des protéases et anti-protéases entre le groupe obstruction bronchique et groupe des témoins. Les concentrations sériques de MMP-9, de MMP-12 et TIMP-2 étaient plus élevées dans l'obstruction bronchique par rapport au sujets témoins. La concentration sériques d' α -1 AT était plus faible chez les malades comparés aux sujets témoins.

Tableau XIX: Comparaison de protéines sériques entre les malades et les témoins

Protéines sériques	Malades OB N = 62	Groupe témoin N = 13	p
Protéases pg/mL, médiane (IIQ)			
NE	879,20 (730,20 -1100)	821,20 (697,6 – 988,90)	0,255
MMP-9	10 (4,75 – 25,37)	4,7 (0 -11,45)	0,052
MMP-12	1026 (854,60 -1540)	420,4 (404,6 -481,4)	0,0003
Antiprotéases pg/mL, médiane (IIQ)			
α -1 AT	158,30 (132,30 -220,50)	215 (180 - 274,50)	0,028
TIMP-1	699,30 (607,70 - 765,80)	647 (393 - 814,50)	0,521
TIMP-2	642,80 (420,50 -929,40)	210,40 (148,5 - 423,50)	<0,0001

OB: obstruction bronchique, **NE:** neutrophile elastase, **MMP:** matrice metalloproteinase, **TIMP:** tissue inhibitor of matrice metalloproteinase,

3.3.2.2. Comparaison entre sujets BPCO post tabac et sujets OB post-TB

La comparaison entre les deux sous-groupes de malades et entre les sous-groupes et le groupe témoin est illustrée dans le tableau XX. Les concentrations MMP-12 étaient plus élevées chez les malades atteints d'obstruction bronchique post-TB par rapport aux malades aux antécédents de tabagisme ($p = 0,022$)

Tableau XX: Comparaison des protéines sériques entre les deux sous-groupes de malades

Protéines sériques	BPCO/tabac N = 35	OB/post-TB N = 27	p
Protéases pg/mL			
NE, Médiane (IIQ)	925,90 (763 – 1158)	931,60 (620,6 – 1124)	0,386
MMP-9, Médiane (IIQ)	10 (4,80 – 27,40)	10 (0 – 23,69)	0,588
MMP-12, Moyenne (±ET)	1044 (± 78,38)	1320 (± 87,56)	0,022
Anti-protéases pg/mL			
α-1 AT, Médiane (IIQ)	180 (140,30 - 240)	148,3 (128,2 - 195,5)	0,072
TIMP-1, Médiane (IIQ)	689,90 (610,3 – 799,4)	701 (615,7 – 775,5)	0,834
TIMP-2, Médiane (IIQ)	654 (388 - 954,10)	640,30 (451 – 921,2)	0,893

OB: obstruction bronchique, **IIQ:** Intervalle interquartile, **ET:** écart type, **NE:** neutrophile elastase, **MMP:** matrice metalloproteinase, **TIMP:** tissue inhibitor of matrice metalloproteinase,

3.3.2.3. Comparaison de protéines de chaque sous-groupe de malades au groupe des témoins

La comparaison de chaque sous-groupe de malades au groupe témoin est illustrée dans le tableau XXI.

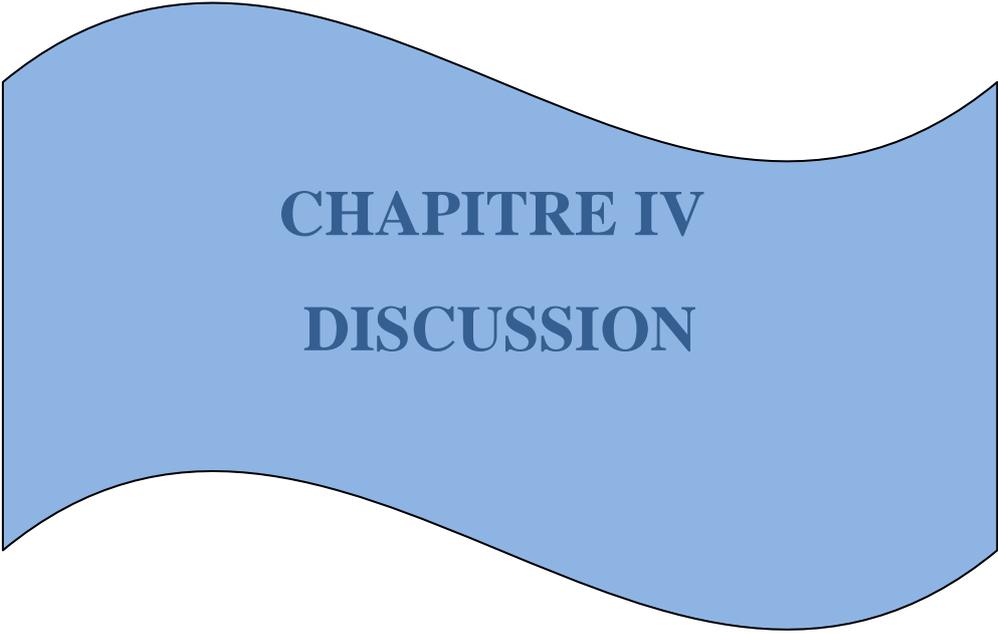
Les concentrations sériques de NE, MMP-9, MMP-12 et TIMP-2 étaient plus élevées chez les malades BPCO aux antécédents de tabagisme comparé au groupe témoin ($p < 0,05$)

Les concentrations sériques de MMP-12 et TIMP-2 étaient plus élevées dans le sous-groupe avec obstruction bronchique post-TB comparé au groupe des témoins à travers des valeurs p de 0,0006 et 0003 respectivement.

Tableau XXI: Comparaison des protéines sériques de chaque sous-groupe de malades au groupe témoin

Protéines sériques	Témoins N = 13	BPCO/tabac N = 35	p	OB/post-TB N = 27	p	
Protéases pg/mL						
NE	Moyenne (\pm ET)	839,41 (\pm 38,87)	1056 (\pm 67,30)	0,019	857,39 (\pm 82,83)	0,323
MMP-9	Médiane (IIQ)	4,70 (0 -11,45)	10 (4,80 – 27,40)	0,038	10 (0 – 23,69)	0,142
MMP-12	Médiane (IIQ)	420,40 (404,60 - 481,40)	950 (800 -1501)	0,001	1362 (880 - 1680)	0,0006
Anti-protéases pg/mL						
α-1AT	Moyenne (\pm ET)	212 (\pm 22,70)	197 (\pm 14,12)		157,89 (\pm 9,45)	0,332
	Médiane (IIQ)	215 (180 – 274,50)	180 (140,30 - 240)	0,194	148,3 (128,2 - 195,5)	
TIMP-1	Moyenne (\pm ET)	579,3 (\pm 84,52)	699 (\pm 17,60)		667,51 (\pm 41,94)	0,414
	Médiane (IIQ)	647 (393 – 814,5)	689,90 (610,3 – 799,4)	0,501	701 (615,7 – 775,5)	
TIMP-2	Moyenne (\pm ET)	286,70 (\pm 60,21)	708 (\pm 65,74)	0,020	723 (\pm 74,53)	
	Médiane (IIQ)	647 (393 – 814,5)	654 (388 - 954,10)		640,30 (451 – 921,2)	0,0003

OB: obstruction bronchique, **IIQ:** Intervalle interquartile, **ET:** écart type, **NE:** neutrophile elastase, **MMP:** matrice metalloproteinase, **TIMP:** tissue inhibitor of matrice metalloproteinase,



CHAPITRE IV
DISCUSSION

La BPCO est une maladie des voies respiratoires combinant l'emphysème et la bronchite chronique obstructive. L'obstruction bronchique post tuberculeuse présente les mêmes symptomatologies cliniques et spirométriques que la BPCO post tabagique. Le but de cette étude était de comparer le profil inflammatoire de la BPCO post tabagique à celui de l'obstruction bronchique post tuberculeuse. Notre étude a montré que ces différentes formes d'obstructions bronchiques induisent au moins en partie une inflammation des voies respiratoires et/ou systémique. En considérant l'interaction entre cellules, cytokines chimiokines et d'autres médiateurs dans la BPCO post tabagique, il était nécessaire de définir le profil inflammatoire de l'obstruction bronchique post tuberculeuse par référence aux sujets témoins. Dans le présent travail, nous avons évalué le profil cellulaire, effectué le dosage d'un panel de 29 cytokines ainsi que réalisé le dosage de quelques protéases et anti-protéases aussi bien dans les crachats que dans le sang.

Par rapport au sexe, les hommes étaient prédominants dans le sous-groupe BPCO post tabac en comparaison au sous-groupe obstruction bronchique post-TB; prouvant que les hommes consomment plus de tabac que les femmes dans la population d'étude et au Cameroun en général.

Les malades ayant fumé étaient plus âgés que ceux du sous-groupe aux antécédents de tuberculose. Dans la plupart des cas, les individus commencent à fumer la cigarette à un âge adulte et au début, les voies aériennes sont en bonne santé. Ce n'est que quelques années ou plusieurs années après l'exposition à la cigarette que la BPCO est installée (Arcavi *et al.*, 2004). Alors que la tuberculose (TB) peut être contractée à tout âge (même dans l'enfance) ; elle induit une fonction anormale sur les voies respiratoires, en particulier les troubles ventilatoires obstructifs des voies aériennes (Leung *et al.*, 2003) qui peuvent provoquer un développement rapide de la maladie.

Le VEMS et le rapport VEMS/CVF était plus bas dans le sous-groupe BPCO post tabac que dans celui de l'obstruction bronchique post-TB; par conséquent, les sujets ayant fumé étaient à un stade clinique plus avancé de la maladie. Ces résultats suggèrent que les perturbations et les irritations causées par le tabagisme sont plus prononcées que celles induites par la tuberculose (TB). De plus, le traitement de la tuberculose élimine l'infection mycobactérienne et les dommages liés à la mycobactérie elle-même sont réduits, tandis que chez les fumeurs, la cigarette continue de causer des dommages jusqu'à l'installation de la BPCO.

Dans les expectorations, les taux élevés de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes et de monocytes/macrophages chez les malades suggèrent que la pathogenèse de l'obstruction est liée à une inflammation cellulaire importante dans les voies respiratoires. Les taux élevés de ces cellules chez les patients BPCO post tabac sont comparables à d'autres études comme celles de Gibson *et al.* Ravi *et al.* Cosio *et al* et Profita *et al.* qui ont trouvé un niveau élevé de ces cellules dans les voies aériennes des patients BPCO comparées à celui des personnes cliniquement saines. Dans le sous-groupe obstruction bronchique post-TB (OB/post-TB), les concentrations de cellules élevées prouve que la pathogenèse de l'obstruction bronchique post-TB est aussi liée à une inflammation cellulaire qui implique les mêmes cellules que dans la BPCO post tabagique à savoir les polynucléaires neutrophiles, lymphocytes et monocytes. De plus, nos résultats ont aussi montré que: Les concentrations de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes variaient en sens inverse avec le VEMS montrant que plus la sévérité était avancée, plus les concentrations des cellules étaient élevées

Cependant, en comparant les sous-groupes de patients BPCO/tabac et OB/post-TB, les taux de polynucléaires neutrophiles étaient plus élevés dans le sous-groupe BPCO/tabac que le sous-groupe OB/post-TB ($p = 0,002$), tandis que les taux de monocytes/macrophages étaient plus élevés dans le sous-groupe aux antécédents de tuberculose. En effet, chez les sujets BPCO post tabac, le stade de la maladie était plus avancé que chez les patients OB/ post-TB. Cette étude a montré que plus la sévérité de l'obstruction bronchique était avancé plus le taux de polynucléaires neutrophiles était élevé. Ceci pourrait en partir expliquer pourquoi les polynucléaires neutrophiles sont plus élevés dans la forme post tabac. Par ailleurs, les polynucléaires neutrophiles sont connus comme marqueur cellulaire principal de l'immunité innée pendant l'exposition à la fumée de cigarette; les lésions dues à l'intoxication par la fumée de cigarette provoque l'infiltration des polynucléaires neutrophiles dans les voies respiratoires des fumeurs (Arcavi *et al.*, 2004) en entraînant la libération des médiateurs. Ces médiateurs attirent davantage les polynucléaires neutrophiles qui sécrètent des médiateurs parmi lesquelles l'élastase qui induit la perte d'élasticitéde fibres élastiques et stimule les cellules épithéliales à produire plus de cytokines (Barnes, 2010 ; Grumelli *et al.*, 2004). Les monocytes/macrophages quant à eux sont reconnus comme marqueurs cellulaire de l'immunité lors de l'infection tuberculeuse à travers le rôle joué dans le granulomme tuberculeux (Aït-Khaled *et al.*, 1999). Cette forte concentration des monocytes/macrophages chez les malades OB/post-TB serait donc liée à la réponse antérieure anti-infectieuse.

Le taux de lymphocytes n'était pas différent entre les sous-groupes BPCO/tabac et OB/post TB, car valeur $p = 0,264$ suggérant que ces cellules agissent au même niveau dans les deux formes d'obstruction bronchique. Certaines études sur la BPCO post tabac ont rapporté que les monocytes/macrophages produisent des protéines de la matrice extracellulaire, des médiateurs lipidiques, des cytokines, et des chimiokines. Ces substances sont associées à la fois à la fibrose des petites voies respiratoires et à l'emphysème centrilobolaire au cours de la BPCO. En culture, les monocytes des fumeurs et ceux des patients atteints de BPCO libèrent de quantité importante de MMP-1 et 9, d'IL-6 et de MCP (monocyte chemotactic protein)-1 (Di Stefano *et al.*, 2004).

Les lymphocytes T jouent un rôle important dans l'inflammation et le développement de l'emphysème en produisant certaines cytokines (l'IFN- γ , l'IP-10 et les MIG) qui favorisent la sécrétion de la MMP et de la chimiokine (IL-8) par les macrophages (Mustimbo *et al.*, 2015). L'action de ces substances sur les cellules endothéliales entraîne un changement et un remodelage de leur membrane favorisant la fuite des macromolécules et l'extravasation cellulaire. Les lymphocytes T ont un rôle dans le développement de la BPCO parce que les CD8 sécrètent d'importante quantité de perforine et granzyme qui lysent des cellules du parenchyme pulmonaire (Aït-Khaled, 1999). Le lymphocyte CD8 exprime également le fas qui conduit à l'apoptose de la cellule épithéliale et endothéliale. La principale fonction des cellules CD8 est d'éliminer les cellules infectées par cytolysse ou par apoptose.

Les lymphocytes B peuvent refléter à la fois une réponse adaptative contre les infections chroniques dans une BPCO avancée et une réponse auto-immune initialement induite par des auto-anticorps. Environ 70% des patients atteints de BPCO ont des auto-anticorps Ig-G circulant contre les cellules épithéliales. Le mécanisme d'auto-immunité dans l'inflammation chronique et les dégâts emphysemateux sont justifiés par la détection des auto-anticorps circulants contre les protéines non endommagées. Ces auto-anticorps sont principalement anti-élastine, anti-épithéliale chez les fumeurs et les personnes souffrant de BPCO (Gadgil *et al.*, 2008). Les cellules T CD4 sont responsables de l'orchestration des processus complet de réponse immunitaire adaptative (Korn *et al.*, 2005). Nous postulons que les cellules T CD4 se prolifèrent chez les malades BPCO principalement pour favoriser l'activation d'autres cellules dans la réponse inflammatoire ; et ceci peut justifier leur taux élevé dans le sang périphérique chez les deux sous-groupes de malades par rapport aux sujets témoins.

La migration et l'activation de ces cellules inflammatoires sont régulées par les cytokines, petites protéines sécrétées par les variétés des cellules inflammatoires ainsi que des cellules structurales telles épithéliales, endothéliales, musculaires et fibroblastes.

Plusieurs cytokines de la famille d'IL-1 interviennent dans le processus inflammatoire, pour cette raison, l'IL-1 α , l'IL-1 β et l'IL-1RA ont été dosés.

En comparant les sous-groupes de malades au groupe témoin, les concentrations sériques d'IL-1 β étaient élevées dans la BPCO et plus particulièrement dans la BPCO post tabac. Les résultats dans la BPCO post tabac sont similaires à une étude menée par Fernando *et al.*, en 2011 qui ont montré une forte expression d'IL-1 β suite à l'exposition à la fumée de tabac et une autre étude menée par Rusznak (Rusznak *et al.*, 2000) qui a noté une sécrétion importante d'IL-1 β par les cellules épithéliales en culture des patients BPCO ayant fumé. Dans le sous-groupe OB/post-TB les concentrations non élevées des cytokines de la famille de l'IL-1 seraient liées au fait la sévérité de la maladie n'était pas très avancée comme dans la BPCO post tabac; générant une faible activité bronchique (Lee *et al.*, 2012) avec pour conséquence une faible expression de l'IL-1. L'IL-1 β pourrait donc promouvoir la production de cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines (Botelho *et al.*, 2011). L'IL-1RA est produit et exprimé par toute cellule qui exprime l'IL-1 (Arend *et al.*, 1998). L'IL-1RI est le récepteur qui va médier les actions biologiques de l'IL-1 (IL-1 β , IL-1 α et IL-1RA). L'IL-1RA bloque la liaison de l'IL-1 α et de l'IL-1 β sur l'IL-1RI, empêchant l'activation de l'IL-1RI et inhibe ainsi les actions biologiques de l'IL-1. L'anakinra qui est un recombinant humain d'IL-1RA est une molécule qui a été utilisée dans les essais cliniques contrôlés et est apparemment efficace et bien tolérée dans le traitement des troubles spécifiques humains d'arthrite rhumatoïde (Horai *et al.*, 2000). L'anakinra donne aussi des résultats "encourageants" pour les formes graves de la COVID 19, en réduisant le risque de décès et le besoin d'être mis sous respirateur en réanimation, selon les résultats d'un essai clinique français mené à l'hôpital Paris Saint-Joseph et publiée dans la revue spécialisée The Lancet Rheumatology (Huet *et al.*, 2020). Les anticorps monoclonaux anti IL-1 α ou anti IL-1 β sont efficaces. Cette étude a montré que la concentration d'IL-1 β était élevée chez les malades avec obstructions bronchiques et plus particulièrement chez les BPCO post tabac. Une stratégie thérapeutique utilisant les recombinants d'IL-1RA peut être envisagée dans le traitement de l'obstruction bronchique comme c'est déjà le cas dans l'arthrite rhumatoïde.

Une différence significative a été notée sur les concentrations sériques d'IL-6 entre les malades et le groupe témoin avec des concentrations sériques plus élevées chez les malades.

Une étude menée par Souleyman *et al.*, en 2003 dans une étude comparant la BPCO très sévère à la BPCO modérée ont trouvé un taux d'IL-6 plus élevé dans la BPCO très sévère. Roelin *et al.* ainsi que de Cao *et al.* (2012) dans deux études comparatives ont trouvé des concentrations systémiques plus élevées d'IL-6 chez les patients BPCO comparées aux sujets sains. Chez le sous-groupe OB/post-TB les concentrations élevées de l'IL-6 seraient lié au fait que l'IL-6 joue un rôle important dans la pathogenèse de l'OBPT. En effet au cours de la BPCO, il y a une hyperactivité bronchique (Lee *et al.*, 2012), et l'IL-6 est certainement un acteur important lors de cette hyperactivité bronchique. L'IL-6 exerce son action en se liant à un récepteur de surface cellulaire l'IL-6R. Le complexe récepteur-cytokine lie ensuite la glycoprotéine (gp) 130 (molécule de surface) et la cellule sera ainsi activée. Des études ciblant l'IL-6 par l'utilisation des anticorps anti IL-6 et anti IL-6R ont été menées (Yao *et al.*, 2014). Des médecins de l'Hôpital Nord-Franche-Comté à Trévenans administrent en avril 2020 du tocilizumab (anticorps anti IL-6), à des patients atteints de formes graves du Covid-19 admis en réanimation (Kewan *et al.*, 2020). Après cinq semaines d'utilisation, les premiers résultats ont été publiés. L'hôpital précise que le décès et/ou le passage en réanimation a été diminué de façon considérable dans les formes de détresse respiratoire aiguë, passant de 72% avant Tocilizumab à 25% depuis l'usage de ce dernier, que le taux de décès a chuté de 48% à 25% et celui de transfert en réanimation de 44% à 0% (Kewan *et al.*, 2020). D'après les résultats de cette étude, la concentration de l'IL-6 était élevée et s'avère être une cytokine pro-inflammatoire importante dans la pathogenèse de l'obstruction bronchique. L'interruption des signaux de transduction d'IL-6 à l'aide des anticorps anti IL-6 ou anti IL-6R peut être un moyen pour réduire l'inflammation dans l'obstruction bronchique, forme post tabac et post-tuberculose.

Le taux sérique de TNF- α était plus élevé chez les malades comparé au groupe témoin. cette forte concentration de TNF- α est sans doute liée à son rôle pro inflammatoire dans la pathogenèse de la BPCO (Barnes et al., 2009). En comparant les concentrations de TNF- α des sous-groupes BPCO/tabac et OB/post-TB, il y avait une différence statistiquement significative avec une concentration sériques plus élevée chez les fumeurs. Généralement, la sécrétion du TNF- α dans la BPCO est induite par la fumée de tabac et sa forte expression est entretenue par le processus inflammatoire chronique (Profita *et al.*, 2003). La fibrose est présente dans les deux formes d'obstruction bronchique (BPCO/tabac et OB/post-TB) et étant donné que *Mycobacterium tuberculosis* n'est plus présent chez les sujets OB/post-TB, il n'y a pas un réel élément inducteur du TNF- α d'où sa faible concentration dans l'obstruction

bronchique post-TB. Le taux sérique élevé de TNF- α chez les patients BPCO post tabac comparé au groupe témoin pourrait aussi être lié à l'âge avancé des malades BPCO/tabac, car l'analyse multivariée a montré que la concentration de TNF- α était significativement associée à l'âge avec un Odds ratio (IC à 95%) de 1,349 (1,047 - 1,738) et une valeur p de 0,021. D'autres études rapportent la présence de l'activation de gène de TNF- α chez les patients BPCO comme résultant d'une forte expression liée à de multiples actions pro inflammatoires incluant la dégranulation des polynucléaires neutrophiles accompagnée par la libération des enzymes protéolytiques. En plus, TNF- α a été aussi rapporté comme ayant un effet direct sur les cellules épithéliales, capable d'induire l'hypersécrétion du mucus, entraînant la mort cellulaire, les lésions emphysemateuses et contribuant à la détérioration de l'état clinique observée dans la BPCO corrélée aussi à une perte de poids. Le taux TNF- α est élevé dans plusieurs processus pathologiques : inflammation, infection, maladie auto-immune, polyarthrite rhumatoïde, cancer ou autre désordre (Brazille *et al.*, 2003). L'utilisation de thérapies avec anticorps neutralisant directement contre le TNF- α réduit l'inflammation dans l'arthrite rhumatoïde et la colite chronique avec une amélioration de l'état clinique (Hodgson *et al.*, 1998 ; Fox *et al.*, 2000). Les thérapies à base d'antagonistes de TNF- α et/ou d'antagonistes de TNFR (anti TNF- α ou anti récepteur de TNF) peuvent être envisagées pour plus de moyens spécifiques et efficaces dans l'affaiblissement de l'inflammation et le remodelage épithélial chez les patients BPCO aux antécédents tabagiques.

La concentration sérique d'IL-17 était plus élevée chez les malades BPCO/tabac par rapport aux sujets OB/post-TB et aux témoins. Li *et al.* en 2014 en Chine ont trouvé dans une étude comparative qu'au cours de la BPCO stable, le taux d'IL-17 était de 12,4 ng/mL contre un taux de 4,4 ng/mL chez les fumeurs non malades ($p < 0,001$). Au cours de la BPCO, l'IL-17 joue un rôle dans la prolifération des lymphocytes T, l'activation des fibroblastes, des cellules endothéliales et épithéliales, induit la libération de cytokines (IL-6, GM-CSF) et active les polynucléaires neutrophiles (Li *et al.*, 2014); ce qui justifie sans doute le taux plus élevé chez les malades obstructions bronchiques comparé au témoin. Le fait que la concentration d'IL-17 soit élevée dans le sous-groupe BPCO/tabac par rapport au sous-groupe OB/post-TB pourrait se justifier par le fait que la plupart des sujets OB/post-TB étaient à un stade clinique moins avancé par rapport aux malades BPCO post tabac.

Les chimiokines exercent un pouvoir chimiotactique sur les cellules qui participent aux réactions immunitaires. Les polynucléaires neutrophiles, monocytes/macrophages et les

lymphocytes sont les cellules inflammatoires prédominantes dans la pathogenèse de la BPCO. Plusieurs cytokines chimio-attractives sont à l'origine de leur chimiotactisme tissulaire en l'occurrence : l'IL-8, les MIP (macrophage inflammatory protein), MCP (monocyte chemoattractant protein), RANTES (Regulated on Activation normal T cells expressed and secreted), sCD40L (Soluble CD 40 ligand), GRO (Growth regulated oncogene), et IP (interferon-inducible protein)-10.

La concentration de l'IL-8 était plus élevée chez les malades (BPCO/tabac et OB/post-TB) comparé aux témoins. La forte expression de l'IL-8 chez les malades fumeurs a été certainement induite par la fumée de cigarette, entretenue par l'intoxication chronique des voies respiratoires aboutissant à l'installation progressive de la BPCO comme c'est le cas dans plusieurs études (Huang *et al.*, 1997 ; Becker *et al.*, 1994). De plus, certaines études reportent que l'élastase libérée des polynucléaires neutrophiles activés amplifie sa production, ce qui justifierait d'autre part sa forte concentration chez les malades fumeurs étant donné que ces derniers avaient un nombre de polynucléaires neutrophiles plus élevé. L'expression sérique importante de l'IL-8 chez les patients OB/post TB comparé aux témoins serait liée au fait que cette chimiokine joue également un rôle dans l'OBPT. L'IL-8 est un important médiateur chimiotactique de polynucléaires neutrophiles, d'adhésion des cellules endothéliales et de dégranulation. Son rôle chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles a été démontré par certaines études menées sur le modèle animal (Traves *et al.*, 2002). L'IL-8 pourrait être le marqueur chimiotactique de la l'obstruction bronchique post tuberculose comme dans la BPCO post tabagique. Cependant, la forte expression de l'IL-8 chez les malades BPCO post tabac par rapport aux malades obstructions bronchique post-TB serait attribuée au fait que la réponse inflammatoire n'est pas très prononcée dans la forme post-tuberculeuse. L'IL-8 et GRO agissent via leurs récepteurs CXCR1 et CXCR2. CXCR1 principalement exprimé par les neutrophiles, est aussi par les macrophages, et les lymphocytes CD8 T (Lane *et al.*, 1999). Un antagoniste spécifique pour CXCR1 peut inhiber à la fois la fatigue respiratoire (dyspnée) et la dégranulation des polynucléaires neutrophiles. L'antagoniste de CXCR1 peut être une approche probante réduisant l'inflammation dans l'obstruction bronchique chez les patients aux antécédents tabagique ou ayant une histoire de tuberculose antérieure.

Concernant le MIP-1 β , une concentration élevée a été notée dans le sérum des malades BPCO ayant fumé par rapport aux malades OB/post-TB et aux témoins. MIP-1 α et MIP-1 β

sont deux chimiokines qui induisent la migration des lymphocytes et reconnaissent les récepteurs CCR5 des cellules T et des macrophages. Certaines études ont stipulé une implication directe de MIP-1 β dans les maladies pulmonaires (pneumonie, sarcoïdose). L'étude menée par Capelli et al sur la sarcoïdose pulmonaire, a montré une concentration élevée de MIP-1 β qui était fortement corrélée à un taux élevé de CD4 et de CD8. Le MIP-1 β joue un rôle important dans le complexe IgG immun induit par les blessures aiguës des poumons. D'après une étude menée par Bless *et al.*, 2000 chez les rats, les MIP-1 β opèrent comme des activateurs autocrines des macrophages alvéolaires et causent directement une augmentation de la perméabilité vasculaire pulmonaire. Dans le sous-groupe OB/post-TB, la plupart des patients n'étaient pas aux stades avancés comme chez les fumeurs, les dommages emphysémateux devaient donc être moindres par rapport aux fumeurs, d'où la faible concentration de MIP-1 β chez ces malades aux antécédents de tuberculose pulmonaires. Les monocytes/macrophages expriment les récepteurs CCR1, CCR2 et CCR5 qui ont pour ligands MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1 et RANTES. Il existe des antagonistes des CCR2 telle que anticorps neutralisant anti CCR2 (Mark *et al*, 2001) qui peuvent ainsi être une approche attractive dans le traitement thérapeutique de la BPCO.

Concernant le sCD40L (Soluble CD40 Ligand), c'est une protéine qui présente les propriétés prothrombotique et pro-inflammatoires en se liant sur son récepteur CD40. Sa concentration systémique était significativement importante dans le sous-groupe OB/post-TB par rapport au groupe témoin. CD40L (CD40 ligand) est stocké dans les granules alpha des plaquettes inactivées. Ils subissent rapidement une translocation à la surface des plaquettes activées et se clivent en sCD40L se comportant ainsi comme des protéines transmembranaires. Les sCD40L se lient aux monocytes qui vont promouvoir leur adhésion à l'endothélium vasculaire. Ils se lient aussi au CD40 à la surface des cellules endothéliales et les activent. Les cellules endothéliales ainsi activées expriment fortement les facteurs de transcription tels que nuclear factor-kappa B (NF- κ B). Quelques études ont trouvé de fortes concentrations de sCD40L au cours de certaines maladies comme les sepsis sévères (Lorente *et al* en 2011) et syndrome coronaire (Varo *et al.*, 2003), mais aucune étude n'a encore montré le rôle du sCD40L dans la BPCO ni chez l'homme ni dans le model animal. Il est possible que le sCD40L soit un marqueur important dans l'obstruction bronchique et pourrait jouer un rôle particulier dans la pathogenèse de l'obstruction bronchique post tuberculose à travers sa forte concentration.

L'expression élevée de MCP-1 dans les crachats des sujets témoins par rapport aux malades OB/post-TB pourrait être attribué à une possible inhibition de leur expression par les anticorps anti-MCP-1 ; car d'après Bless et collaborateurs en 2000, l'afflux de MCP-1 et MIP-1 α dans la voie locale au cours de la BPCO est très souvent complètement inhibé par les anticorps anti MCP-1 et anti-MIP-1 α (Bless *et al.*, 2000). MCP-1 a une action chimiotactique sur les monocytes/macrophage (Bless *et al.*,2000). Ces trouvailles de Bless et al pourraient en partie justifier nos résultats qui ont montré des concentrations plutôt basses de MCP-1 chez nos malades comparé aux témoins. Cependant, les anticorps anti-MCP-1 n'ont pas été dosés dans cette étude pour mieux éclaircir cette hypothèse.

Les concentrations sériques de l'IP-10 étaient plus élevées chez les malades comparés au groupe témoin. L'IP-10 est produit par les cellules épithéliales, les lymphocytes T et les macrophages, et sa forte concentration chez les malades pourrait être attribuée aux taux importants de ces cellules (lymphocytes et monocytes/macrophages) chez les malades. L'IP-10 peut orchestrer la production des métalloprotéinases et des chimiokines (IL-8) par les macrophages. L'action de l'IP-10 sur les cellules endothéliales les fait subir un changement et le remodelage de leur membrane favorisant la fuite des macromolécules et pourrait donc intervenir ainsi dans la pathogenèse de l'obstruction bronchique. Le fait que la concentration systémique de l'IP-10 soit plus élevée dans l'OB/post-TB comparé à la BPCO post tabac pourrait être lié au taux plus élevé des monocytes/macrophages chez les malades aux antécédents de tuberculose.

Les concentrations sériques de GM-CSF dans le groupe des malades étaient supérieures à celles du groupe témoin. Profita et al ont trouvé une concentration de GM-CSF élevée chez les sujets BPCO fumeurs (599 pg/ml) comparé au sujets sains (125 pg/ml). Le GM-CSF induit la libération de leucotriènes, fait apparaître les granulocytes et les monocytes et induit la prolifération et la maturation des cellules hématopoïétiques. Sa plus forte concentration chez les malades serait dans le but de faire proliférer les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/ macrophages.

Le VEGF était fortement exprimé chez les malades avec obstruction bronchique (BPCO post tabac et OB/post-TB). VEGF est un facteur de croissance impliqué dans l'angiogenèse (formation de nouveaux par pousser de vaisseaux pré-existant) dans l'asthme. Comme dans l'asthme, le VEGF est impliqué dans le mécanisme de remodelage vasculaire bronchique au cours de la BPCO. Kanazawa *et al* dans une étude ont trouvé une augmentation du taux de

VEGF dans les crachats induits de sujets ayant la bronchite chronique. Kranenburg *et al.* ont montré que la BPCO était associée à l'augmentation de l'expression de VEGF dans les bronches, les bronchioles et l'épithélium alvéolaire. Deux autres études menées par Sichelstiel *et al.* (en Lausanne, 2014) et Esmail *et al.* (à London, 2014) ont trouvé des concentrations élevées de VEGF avec une association entre l'augmentation de la vascularisation bronchique et l'expression cellulaire de VEGF. Cababrese *et al.*, 2006 ont trouvé que le blocage des récepteurs de VEGF induit l'apoptose des cellules endothéliales alvéolaires. Les concentrations élevées de VEGF dans la l'obstruction bronchique et plus particulièrement chez les fumeurs peut donc refléter deux effets: soit un effet de régulation en amont des irritations causées par la fumée de tabac, soit une tentative pour réparer les dommages de l'épithélium liés à la pathogenèse de la BPCO (Kranenburg *et al.*, 2005) .

Concernant la concentration plasmatique de PDGF (Platelet-derived growth factor), la comparaison des différents sous-groupes aux témoins, a montré que le PDGF était significativement plus élevé chez les malades par rapport au groupe témoin. Le PDGF est un facteur de croissance qui influence la prolifération de plusieurs structures cellulaires, telles que fibroblastes et cellules musculaires de la paroi aérienne. Certaines études stipulent qu'il serait impliqué dans la réparation et le processus de remodelage de la voie aérienne (Aubert *et al.*, 1994). Cependant, les données expérimentales ne sont pas encore disponibles pour éclaircir cette suggestion.

L'emphysème dans la BPCO résulte de la dégradation progressive des fibres élastique alvéolaires à travers plusieurs mécanismes parmi lesquels l'action des enzymes protéolytiques comme le NE (neutrophile elastase) et les MMP (MMP-12 par exemple).

Le NE est une sérine protéase qui est normalement inhibée par l' α -1 AT (α -1 antitrypsine) dans le parenchyme pulmonaire. Il est stocké dans les granules de polynucléaires neutrophiles et peut être extériorisé après activation de la cellule par les cytokines (Shapiro *et al.*, 2003). Certaines études ont montré que la fonction anti-protéase d' α -1 AT peut être troublé et ralentie par le stress oxydatif lié aux effets nocifs du tabagisme au cours de la BPCO (Russell *et al.*, 2005). Les concentrations élevées de NE dans le sous-groupe BPCO post tabac pourrait être justifié d'une part par le trouble de la fonction anti-protéase d' α -1 AT et d'autre part par le nombre élevé du taux de polynucléaires neutrophiles dans la voie locale des fumeurs. Cette étude a aussi montré que les concentrations de NE étaient élevées chez les malades OB/post-TB comparé aux témoins. Ce résultat pourrait être du au taux de polynucléaires neutrophiles

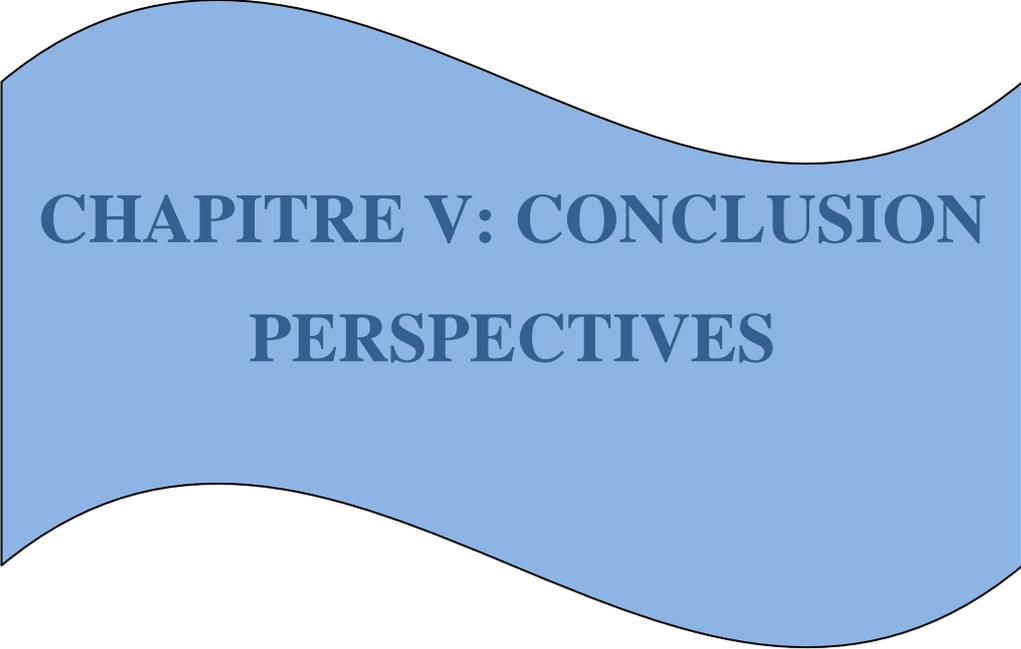
aussi élevé dans la voie locale de ces malades, car NE est sécrété par les polynucléaires neutrophiles.

Certaines études ont montré le rôle essentiel des matrices metallo-proteinases (MMP-9 et MMP-12) dans le développement de l'emphysème induit par la fumée chez les souris et les niveaux élevés de MMP-12 dans les poumons des fumeurs atteints de la BPCO. Dans le model animal, les macrophages en culture requièrent la sécrétion de MMP-12 pour la dégradation de l'élastine. Cette étude a montré par des résultats que les concentrations de MMP-12 étaient élevées chez les malades avec obstructions bronchiques (BPCO/tabac et OB/post-TB). Ceci laisse suggérer que MMP-12 est aussi impliqué dans le développement de l'emphysème dans la l'obstruction bronchique. Et sa forte concentration chez les malades OB/post-TB pourrait être justifiée par le nombre élevé de macrophage dans leur voie respiratoire. Car MMP-12 encore appelé macrophage elastase est une protéase sécrété par les monocytes/macrophages et pourrait donc être fortement exprimé dans les lieux à forte concentration de macrophages.

Le Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP) inhibe l'action des MMPs (Barnes *et al*, 2004). TIMP-1 sécrété par les macrophages alvéolaires est augmenté sans doute en réponse aux stimuli inflammatoires au cours de la maladie. Cette augmentation de TIMP-1 est accrue dans les cellules des patients BPCO certainement dans le but de réduire l'action élastolytique des métalloprotéinases (Russell *et al*, 2002). Une fréquence accrue de perte des fonctions de TIMP-2 ont été décrit chez les patients BPCO (Barnes *et al*, 2004). Cette protéine est élevée chez nos malades d'après les résultats, mais pourrait être peu fonctionnelle pour inhiber les MMPs ainsi que leur action.

L'une des principales limites à cette étude concernent les analyses biologiques qui n'ont pas été réalisées chez tous les participants recrutés à l'étude à cause d'une insuffisance de réactifs.

Une limite sur nos perspectives pour l'utilisation des anticytokines dans l'OB non reversible est leur cout élevé qui ne permettrait pas que son utilisation dans la prise en charge de l'obstruction bronchique non reversible soit appliquée de facon pratique dans toutes les catégories sociales



**CHAPITRE V: CONCLUSION
PERSPECTIVES**

1- Conclusion

Au terme de cette étude dont l'objectif général était de déterminer les caractéristiques inflammatoires de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) post tabac et de l'obstruction bronchique post tuberculose, nous tirons les conclusions suivantes :

Objectif 1: l'obstruction bronchique post tuberculeuse est moins sévère que la BPCO post tabagique

Objectif 2: les polynucléaires neutrophiles, monocytes/ macrophages et lymphocytes sont impliqués dans l'obstruction bronchique non réversible

Objectif 3:

La pathogenèse de la BPCO post tabagique implique plus de cytokines

La pathogenèse de l'obstruction bronchique post tuberculeuse implique moins de cytokines avec comme marqueurs:

- Cytokines pro-inflammatoires: IL- 1 β et IL-6
- Chimiokines: l'IL-8, IP-10 et sCD40L
- Facteurs de croissance: PDGF et VEGF

Objectif 4: Les protéases telles que NE et MMP-12 sont fortement exprimés dans l'obstruction bronchique post-TB et dans la BPCO post tabagique avec les taux de NE plus élevés dans la BPCO/tabac.

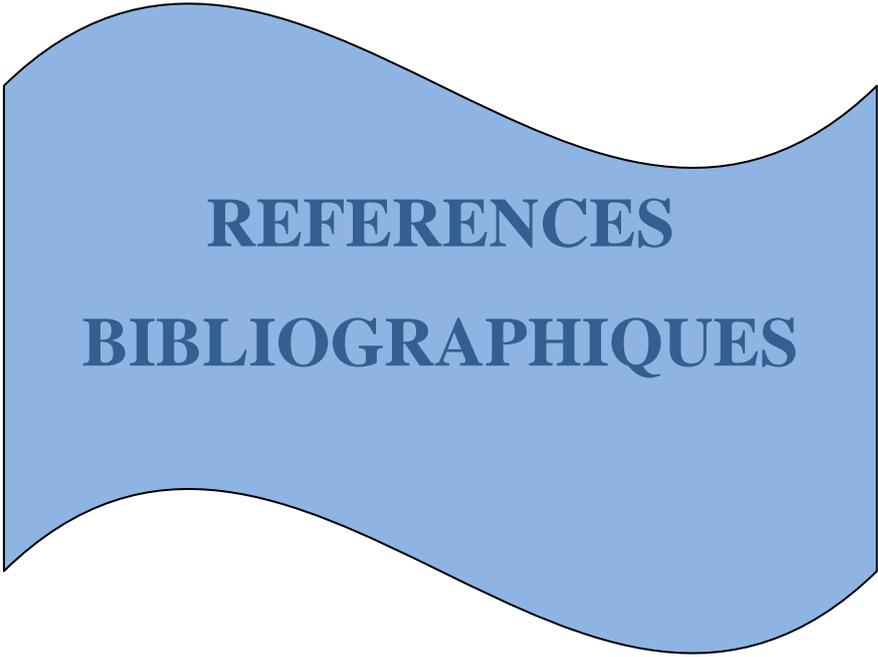
2- Perspectives

Les perspectives d'une autre étude en évaluant l'expression génétique des protéines de la phase aiguë de l'inflammation et en comparant les exacerbations et l'état stable de la BPCO peuvent apporter plus d'assurance dans l'adaptation de la prise en charge. Les perspectives d'une étude qui prend en compte chaque facteur confondant pourrait apporter plus d'informations pouvant être exploitées par la communauté scientifique et générer de nouvelles bases de données sur l'étude de la BPCO et l'amélioration de sa prise en charge en général. De ce fait, constitué différents groupes de participants en séparant les fumeurs actifs des ex-fumeurs et des fumeurs passifs. Mener une étude en perspective en évaluant l'impact de l'existence des antécédents de tabagisme et de tuberculose chez les mêmes patients à la fois. En perspective pour les cliniciens, envisager l'utilisation des anticytokines dans le traitement de la BPCO tout en gardant les patients sur haute surveillance médicale afin de conclure des résultats. Chez les chercheurs et la communauté scientifique, la réalisation des études d'essais

cliniques dans la BPCO avec : recombinants d'IL-1RA, Anticorps: anti TNF- α , anti TNFR, anti IL-6, anti IL-6R, anti-IL-8, des antagonistes de: CXCR1 qui bloque les actions d'IL-8 et de GRO, des antagonistes de CCR2 qui inhibe MIP-1 β peut être envisager.

Publication

Elise Guiedem, George Mondinde Ikomey, Céline Nkenfou, Pefura-Yone Eric Walter, Martha Mesembe, Novel Njweipi Chegou, Graeme Brendon Jacobs and Marie Claire Okomo Assoumou. “Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): neutrophils, macrophages and lymphocytes in patients with anterior tuberculosis compared to tobacco related COPD”. *BMC Res, Notes*, 2018; 11:192



**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Agustí A G, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003 ; 21 : 347-360
2. Aït-Khaled N, Enarson D. Tuberculose Manuel pour les Etudiants en Médecine. Who/CDS/TB/99.272.
3. Allain Y M, Roche N, Huchon G. Pollution atmosphérique, facteur de risque des BPCO ? *Revue des Maladies Respiratoires*, 2010 ; 27 : 349-363
4. Angelis N, Konstantinos P, Zarogoulidis P, Dionysios S, Kioumis J, Papaiwannou A, Pitsiou G, Kosmas T, Mpakas A, Stamatis A, Tsiouda T, Katsikogiannis N, Kougioumtzi, Machairiotis N, Argyriou M, Kessisis G, Zarogoulidis K. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis.* 2014; 6(S1):S167-S172
5. Anthonisen R, Skeans A, Wise A, Manfreda J, Kanner RE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 233–239.
6. Arcavi L, Benowitz L. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med.* 2004; 164:2206–16.
7. Aubert D, Hayashi S, Hards J, Bai R, Paré D, Hogg C. Platelet-derived growth factor and its receptor in lungs from patients with asthma and chronic airflow obstruction. *Am J Physiol.* 1994; 266 (6 Pt 1): L655-63.
8. Aubier M, Marthan R, Berger P, Chambellan A, Chanez P, Aguilaniu B. BPCO et Inflammation : mise au point par un groupe d'experts. Les mécanismes de l'inflammation et du remodelage. 2010 ;0761-8425/S.
9. Barnes J, Celli R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009; 33: 1165–1185.
10. Barnes J. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmacol Rev.* 2004; 56 (4): 515–548.
11. Barnes J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effects beyond the Lungs. *PLoS Med.* 2010; 7(3): e1000220.
12. Becker S, Quay J, Koren S. Constitutive and stimulated MCP-1, GRO and expression in human airway epithelium and bronchoalveolar macrophages. *Am J Physiol.* 1994; 266:L278–L286

13. Bless M, Huber-Lang M, Guo R, Warner L, Schmal H, Czermak J, Shanley P, Crouch D, Lentsch B, Sarma V, Mulligan S, Friedl P, Ward PA. Role of CC chemokines (macrophages inflammatory protein-1, monocyte chemoattractant protein-1, RANTES) in acute lung injury in rats. *J Immunol.* 2000; 164:2650–2659.
14. Boer W. I. Cytokines and Therapy in COPD: A Promising Combination? *CHEST.* 2002; 209S-218S.
15. Botelho Fernando M, Carla M T, Bauer, Donna Finch, Jake K, Nikota, Caleb C J, Zavitz, Ashling Kelly, Kristen N, Lambert, Sian Piper, Martyn L, Foster, James J, P, Goldring, Jadwiga A, Wedzicha, Jennifer Bassett, Jonathan Bramson, Yoichiro Iwakura, Matthew Sleeman, Roland Kolbeck, Anthony J, Coyle, Alison A, Humbles, Martin R, Stampfli. IL 1a/IL-1R1 Expression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Mechanistic Relevance to Smoke-Induced Neutrophilia in Mice. *PLoS ONE.* 2011; 6 (12): e28457
16. Brazille P, Dereuddre-Bosquet N, Leport C, *et al.* Decreases in plasma TNF-alpha level and IFN-gamma mRNA level in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and an increase in IL-2 mRNA level in PBMC are associated with effective highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol.* 2003; 131: 304-11.
17. Buist S, Burnie N, Vollmer M. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007; 370:741-750
18. Buist S. M D: Global Burden of COPD: risk factors, prevalence and future trends. *the lancet.* 2007; 370:765-773.
19. Burgel R, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carre P, Perez T *et al.* Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest.* 2009; 135 : 975-982
20. Calabrese C, Bocchino V, Vatrella A, Marzo C, Guarino C, Mascitti S, Tranfa CME, Cazzola M, Micheli P, Caputi M, Marsico SA: Evidence of angiogenesis in bronchial biopsies of smokers with and without airway obstruction. *Resp Med.* 2006, 100:1415-1422.
21. Cao Y., Gong W., Zhang H., Liu B., Li B., Wu X., Duan X., Dong J. A Comparison of Serum and Sputum Inflammatory Mediator Profiles in Patients with Asthma and COPD. *The Journal of International Medical Researc.*, 2012; 40: 2231 – 2242

22. Capelli A., Di Stefano A., Lusuardi M., Gnemmi I., Donner F. C. *et al.* Increased Macrophage Inflammatory Protein-1 and Macrophage Inflammatory Protein-1 Levels in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Patients Affected by Different Stages of Pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 236–241
23. Caramori C, Ian M A, Di Stefano A, Kian C. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *International Journal of COPD.* 2014; 9: 397– 412
24. Chapron-Fouché J. l'infection dans la BPCO: histoire naturelle et perspectives thérapeutiques. *Rev Mal Respir.* 2008; 25:33-38.
25. Chaudhuri Rekha, McSharry Charles, Jeffrey Brady, Iona Donnelly, Christal Grierson, Crowther, Joyce Thompson, Maureen Brannigan, Jane Lafferty, Michael Sproule, William MacNee, Martin Connell, John T. Murchison, Malcolm C. Shepherd, Giora Feuerstein, Douglas K. Miller, and Neil C. Thomson, Stephen McGuinness, Lisa Jolly, Christopher J. Weir, C. Martina Messow, Mark Spears, Gino Miele, Karl Nocka. Sputum matrix metalloproteinase-12 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: Relationship to disease severity. *J allergy Clin Immunol.* 2012; 129 (3): 655-63
26. Chinaru Y.; Takahiro Y., Masanori Y., Akihiro Fu; Takeshi T., Katsuhiko T., and Nobuhiro N., Airway Inflammation in COPD Assessed by Sputum Levels of Interleukin-8. *Thorax.* 2006; 61:448–454.
27. Chung K F and Adcock I M. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J.* 2008; 31:6, 1334–1356.
28. Chung K F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2001; 18:34, 50s–59s.
29. Cleriston Farias Queiroz, Antonio Carlos Moreira Lemos, Maria de Lourdes Santana Bastos, Margarida Célia Lima Costa Neves, Aquiles Assunção Camelier, Natália Barbosa Carvalho, Edgar Marcelino de Carvalho. Inflammatory and immunological profiles in patients with COPD: relationship with FEV1 reversibility. *J Bras Pneumol.* 2016;42 (4): 241-247
30. Cominelli F, Nast CC, Duchini A, Lee M. Recombinant interleukin-1 receptor antagonist blocks the proinflammatory activity of endogenous interleukin-1 in rabbit immune colitis. *Gastroenterology.* 1992; 103:65–71.

31. Conti P, Boucher W, Letourneau R. Monocyte chemotactic protein-1 provokes mast cell aggregation and [3H] 5HT release. *Immunology*. 1995; 86:434–440
32. Cosio G M, Joaquim M, Monica C. Inflammation of the Airways and Lung Parenchyma in COPD: Role of T Cells. *CHEST*. 2002; 121:160S–165S
33. Cunnane G, Madigan A, Murphy E, Fitz Gerald O, Bresnihan B. The effects of treatment with interleukin-1 receptor antagonist on the inflamed synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2001; 40: 162–69
34. Demedts I K, Morel-Montero A, Lebecque S, Pacheco Y, Cataldo D, Joos G F, Pauwels R A, Brusselle G G. Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD. *Thorax*. 2006; 61:196–201. doi: 10.1136/thx.2005.042432
35. Devereux G. ABC of chronic obstructive pulmonary disease: Definition, epidemiology, and risk factors. *BMJ*. 2006; 332:1142-1144
36. Di Stefano A, Caramori G, Capelli A, Gnemmi I, Ricciardolo F L, Oates T, Donner CF, Chung KF, Barnes P J, Adcock I M. STAT4 activation in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004; 24(1):78-85.
37. Dinarello C A. Biological basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996; 87: 2095–147.
38. Donaldson G C, Seemungal T A, Patel I S, Bhowmik A, Wilkinson T M, Hurst J R, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005; 128: 1995-2004
39. Enright P L, Kaminsky D A. Strategies for screening for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2003; 48 (12): 1194-1203
40. Erik Bathoorn, Huib Kerstjens, Dirkje Postma, Wim Timens, William MacNee. Airways inflammation and treatment during acute exacerbations of COPD. *International Journal of COPD*. 2008; 3(2) 217–229.
41. Esmail M, Ian M A , Hamed S, Mohammad M, Gert F. Role of P2X7 Receptors in release of IL-1 β : A Possible Mediator of Pulmonary Inflammation. *NRITLD*. 2012; 11(2):6-11.
42. Fabbri L M, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 2007; 370: 797–799.
43. Fox DA. Cytokine blockade as a new strategy to treat rheumatoid arthritis: inhibition of tumor necrosis factor. *Arch Intern Med*. 2000; 160:437–444

44. Gadgil A, Duncan S R. Role of T-lymphocytes and pro-inflammatory mediators in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2008; 3(4) 531–541.
45. Gan W Q, Man S F, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004; 59: 574–580.
46. Gerd-Riidiger B, Pezzutto A, Van Endert P. Atlas de poche d'immunologie; Maladies des voies respiratoires. *Flammarion*. 2000 ; ISBN:2-257-15076-7
47. Gibson P G, Girgis-gabardo A, Morris M M, et al. Cellular characteristics of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis. *Thorax*. 1989; 44:693-99
48. Global Initiative For Obstructive Lung Disease (GOLD): spirometry for health care providers. 2010 <http://www.goldcopd.org> téléchargé le 30 11 2012.
49. GOLD: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease www.goldcopd.org, téléchargé le 05 Octobre 2012.
50. Grumelli S, Corry D B, Song L Z, Song L, Green L, Huh J, Hacken J, Espada R, Bag R, Lewis D E, Kheradmand F. An Immune Basis for Lung Parenchymal Destruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. *PLoS Medicine*. 2004; 1:75-83.
51. Hakan Gunen, Halil Ibrahim Yakar, Erkan Pehlivan, Pinar Atagün, Selma Aydoğan, Aylin Babalik, Ümmühan Selvi, Tülay Yarkin, Begüm Arıtan. Role of tuberculosis in COPD. *European Respiratory Journal*. 2015; 46: PA680.
52. Hodgson H J. Pathogenesis of Crohn's disease. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1998; 12:1–17
53. Horai R, Saijo S, Tanioka H, Nakae S, Sudo K, Okahara A, et al. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice. *J Exp Med*. 2000; 191:313–20.
54. Huang S L, Su C H, Chang S C. Tumor necrosis factor- α gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156:1436–1439
55. Huet Thomas, Beaussier Hélène, Voisin Olivier, Jouveshomme Stéphane, Dauriat Gaëlle, Lazareth Isabelle, Sacco Emmanuelle, Naccache Jean-Marc, Bézie Yvonnick, Laplanche Sophie, Le Berre Alice, Le Pavéc Jérôme, Salmeron Sergio, Emmerich

- Joseph, Mourad Jean-Jacques, Chatellier Gilles, Hayem Gilles. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e393–400
56. Hurst J R., Perera W R., Wilkinson T M, Donaldson C, Wedzicha A. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173 : 71-78
57. Jee Youn Oh, Young Seok Lee, Kyung Hoon Min, Gyu Young Hur, Sung Yong Lee, Kyung Ho Kang, Chin Kook Rhee, Seoung Ju Park, Jae Jeong Shim. Difference in systemic inflammation and predictors of acute exacerbation between smoking-associated COPD and tuberculosis-associated COPD. *International Journal of COPD* 2018;13 3381–3387.
58. John J, Reilly J, Edwin K, Silverman, Steven D. Chronic obstructive pulmonary disease. *Harrison's principles of internal medicine*. 2005: 16 edn: 1547 – 1554
59. Jordan T S, Spencer E M, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology*. 2010; 15:623-628.
60. Kanzawa H, Asai K, Hirata K, Yoshikawa J. Possible effects of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2003; 114:354-358.
61. Keatings V M, Collins P D, Scott D M, Barnes P J. 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; 153(2):530-4. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.153.2.8564092>
62. Kewan Tariq, Fahrettin Covu,1, Mohammed J. AlJaghbeer, Lori Rosec, K.V. Gopalakrishna, Bassel Akbik. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020), <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100418>
63. Korn S, Wiewrodt R, Walz YC, et al. Characterization of the interstitial lung and peripheral blood T cell receptor repertoire in cigarette smokers. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005; 32:142–8.
64. Kranenburg A R, de Boer W I, Alagappan K T, Sterk P J, Sharma HS. Enhanced bronchial expression of vascular endothelial growth factor and receptors (Flk-1 and Flt-1) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60:106-113

65. Lalloo Umesh, Pillay Sandy, Mngqibisa Rosie, Abdool Gaffar Sabeer, Ambaram Anish. HIV and COPD: a conspiracy of risk factors. *Respirology*. 2016; 21: 1166-1172
doi: 10.1111/resp.12806
66. Lam K B, Jiang C Q, Jordan R E et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*. 2010; 137:593-600.
67. Lamprecht B, McBurnie M A, Vollmer M, Gudmundsson G, Welte T, and Nizankowska-Mogilnicka E. COPD in never smokers: Results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011; 139:752–63.
68. Lane R, Markovitz M, Woodford L, Rochford R, Strieter M, Coffey J. TNF-alpha inhibits HIV-1 replication in peripheral blood monocytes and alveolar macrophages by inducing the production of RANTES and decreasing C-C chemokine receptor 5 (CCR5) expressions. *J Immunol*. 1999;163: 3653-61.
69. Langer D, Clavaglia C, Neder A, Webb and O'Donnell D. Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms, clinical implications and treatment. *Expert Rev Respir Med*. 2014 ; ISSN 1747-6348, 1-19,
70. Lee C H, Lee M C, Lin H H et al. Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012; 7:e37978.
71. Lee C H, Lee M C, Star C C, Lim C S, Wang J Y, Lee L N, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: A nationwide cohort study. *BMC Infect Dis*. 2013; 13:194–6.
72. Lee S W, Kim Y S, Kim D S et al. : The risk of obstructive lung disease by previous pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis. *J Korean Med Sci*. 2011, 26:268-273.
73. Leung C C, Yew W W, Chan C K, Tam C M, Lam C W, Chang K C, et al. Smoking and tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003; 7:980–6.
74. Li X N, Xue Pan, Dong Qiu. Imbalances of Th17 and Treg cells and their respective cytokines in COPD patients by disease stage. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(12):5324-5329
75. Lorente Leonardo, María Martín, Nerea Varo, Juan María Borreguero-León, Jordi Solé-Violán, José Blanquer, Lorenzo Labarta, César Díaz, Alejandro Jiménez, Eduardo

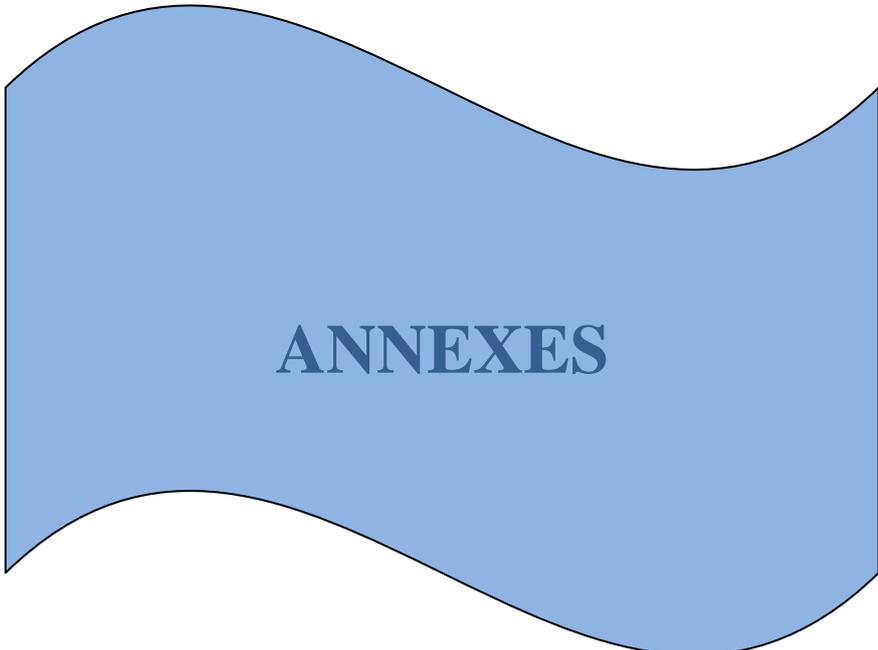
- Pastor, Felipe Belmonte, Josune Orbe, José A Rodríguez, Eduardo Gómez-Melini, José M Ferrer-Agüero, José Ferreres, María C LLimiñana, José A Páramo. Association between serum soluble CD40 ligand levels and mortality in patients with severe sepsis. *Critical Care*. 2011, 15:R97
76. Mallia P, Message S D, Contoli M, et al. Lymphocyte subsets in experimental rhinovirus infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2014;108(1):78-85.
77. Maria G, Belvisi, Regulation of Inflammatory Cell Function by Corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc*. 2004 ; 1: 207–214, DOI: 10.1513/pats.200402-002MS.
78. Maury G., Marchand E. Distension thoracique et BPCO, au delà de la mécanique respiratoire et de la dyspnée. *Rev Mal Respir*. 2009; 26 : 153-65
79. Muir J F. Bronchopneumopathies chroniques obstructives et leurs complications: épidémiologie, étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, prévention, traitement, posologie de l'oxygénothérapie. *La Revue du praticien*. 1995; 45 (16), 2085-2097.
80. Mustimbo E P, Higgs B W, Brohawn P, Brohawn, Pilataxi F, Xiang G., Kuziora M, Bowler R P, White W I. CD4+ T-cell profiles and peripheral blood ex-vivo responses to T-cell directed stimulation delineate COPD phenotypes. *J COPD F*. 2015; 2(4): 268-280.
81. Nguyen L T, Bedu M, Caillaud D, Beaufrère B, Beaujon G, Vasson M. P, Coudert J, Ritz P. Increased resting energy expenditure is related to plasmaTNF- α concentration in stable COPD patients. *Clinical nutrition journal*. 1999 ; 18 (5), 269–274.
82. Nikoletta R, Koutsoukou A, Koulouris N G. Inflammation and Immune Response in COPD: Where Do We Stand? *Mediators of inflammation*. 2013; 2013: ID 413735,
83. Nirmal Kumar Jain. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis. *Lung India*. 2017; 34 (5): 468-469
84. Pauwels R A, Buist A S, Calverley M A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:1256–1276
85. Pefura-Yone EW, Balkissou D A, Mangamba E, Boutchueng-Kam E. Prévalence de la bronchopneumopathie chronique obstructive en milieu urbain camerounais. *J. revue des maladies respiratoires*. 2017 ; 35 : A231

86. Perez T, Mal H, Aguilaniu B, Brillet P Y , Chaouat A, Louis R, Muir J F, Similowski T, Berger P, Burgel P R, Chambellan A, Chanez P, Devillier P, R. Escamilla, R. Marthan, Wallaert B, Aubier M, Roche N. BPCO et inflammation : mise au point d'un groupe d'experts. Les phénotypes en lien avec l'inflammation. *j. revue des maladies respiratoires*. 2010 ; 08: 011
87. Peter J. Barnes. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2008; 118:3546-3556.
88. Poh S C. Airway obstruction in patients with treated pulmonary tuberculosis. *Singapore medical journal*. 1975, 16:43 - 46.
89. Profita M, Chiappara G, Mirabella F, Di Giorgi R, Chimenti L, Costanzo G, Riccobono L, Bellia V, Bousquet J, Vignola A M. Effect of cilomilast (Ariflo) on TNF- α , IL-8, and GM-CSF release by airway cells of patients with COPD. *Thorax*. 2003;58:573–579
90. Ramos L M, Sulmonett N, Ferreira C S et al. Functional profile of patients with tuberculosis sequelae in a university hospital. *J Bras Pneumol*. 2006; 32:43-47.
91. Ravi K A, Shruti K, Lemon J, Plumb J, Booth G, Healy L, Catley M, Vestbo J, Singh D. Increased levels of soluble interleukin-6 receptor and CCL3 in COPD sputum. *Respiratory Research*. 2014; 15:103
92. Rembert Koczulla A , Sarah Noeske , Christian Herr, Koepke Janine, Rudolf A. Jo'rrres, Christoph Nell, Severin Schmid, Claus Vogelmeier, Robert Bals. Alpha-1 antitrypsin is elevated in exhaled breath condensate and serum in exacerbated COPD patients. *Respiratory Medicine*. 2012; 106: 120-126
93. Roelinka Broekhuizen, Grimble Robert F, Howell W Martin, Shale Dennis J, Creutzberg Eva C, Wouters Emiel F, and Schols Annemie M. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin-1 β -511 single nucleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:1059–64
94. Russell R E, Thorley A, Culpitt S V, Dodd S, Donnelly L E, Demattos C, Fitzgerald M, and Barnes P J. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: roles of matrix metalloproteinases, cysteine and serine proteases. *Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol*. 2002; 283:L867–L873.
95. Rusznak C, Mills P R, Devalia J L, Sapsford R J, Davies R J, et al. Effect of cigarette smoke on the permeability and IL-1 β and sICAM-1 release from cultured human

- bronchial epithelial cells of never-smokers, smokers, and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000; 23: 530–536.
- 96.Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Ferrarresso A, Drigo R, Potena A, et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis.*Am Rev Respir Dis.* 1993; 147 : 301-306
- 97.Saetta M, Turato G, Facchini F M, Corbino L, Lucchini R E, Casoni G, et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis.*Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156 : 1633-1639
- 98.Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp C E, Fabbri L M. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease.*Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163 : 1304-1309
- 99.Saha S, Doe C, Mistry V, Siddiqui S, Parker D, Sleeman M, Cohen E S, Brightling C E. Granulocyte–macrophage colony-stimulating factor expression in induced sputum and bronchial mucosa in asthma and COPD. *Thorax.* 2009; 64:671–676.
- 100.Salvi S, Barnes P J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet.* 2009; 374:733–43.
- 101.Shapiro S D, Goldstein N M, Houghton A M, Kobayashi D K, Kelley D, and Belaouaj A. Neutrophil elastase contributes to cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Am J Pathol.* 2003; 163:2329–2335.
- 102.Sichelstiel A, Yadava K, Trompette A, Salami O, Iwakura Y, et al. Targeting IL-1b and IL-17A Driven Inflammation during Influenza-Induced Exacerbations of Chronic Lung Inflammation. *PLoS ONE.* 2014; 9(6): e98440.
- 103.Sin D D, Leung R, Gan W Q, Man S P. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study. *BMC Pulm Med.* 2007; 7: 13.
- 104.Siva R, Green R H , Brightling C E, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, Monteiro W, Berry M., Parker D, Wardlaw A J, Pavord I D. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2007; 29: 906–913.
- 105.Sonia B W, Sean D.S. The burden of obstructive lung disease initiative (BOLD): Rationale and design. *COPD journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2005; 2:277-283.

106. Suleyman S H, Hakan G, Le vent C M, Aysun B K, and Ismail T. Association between cytokines in induced sputum and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *J. rmed.* 2005; 0954-6111.
107. Tagne Kamdem P.E. Caractéristiques des tuberculeux pulmonaires atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive à la fin du traitement antituberculeux à l'hôpital Jamot de Yaoundé. Thèse de doctorat en médecine 2013, FMSB.
108. Thulborn Samantha J, Mistry Vijay, Brightling Christopher E, Moffitt Kelly L, Ribeiro David and Mona Bafadhel. Neutrophil elastase as a biomarker for bacterial infection in COPD. *Respiratory Research* (2019) 20:170
109. Traves S L, Culpitt S V, Russell E K, Barnes P J, Donnelly L E. Increased levels of the chemokines GRO α and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. *Thorax.* 2002; 57:590-595
110. Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P, Mapp C E, Ruggieri M P, Roggeri A, et al. Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 ; 152 : 1262-1267
111. Varo N, De Lemos J A, Libby P, Morrow D A, Murphy S A, Nuzzo R, Gibson C M, Cannon CP, Braunwald E, Schonbeck U. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003; 108:1049-1052.
112. Vlahos Ross and Bozinovski S. Role of alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *Frontiers in immunology.* 2014; 5: 435, doi: 10.3389/fimmu. 2014. 00435
113. Woulter Emiel M, Reynaert Niki L, Dentener Mieke A, Vernooy Juanita H J. Systemic and Local Inflammation in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Connection? *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6: pp 638–647.
114. Xiang-Nan, Xue Pan, Dong Qiu. Imbalances of Th17 and Treg cells and their respective cytokines in COPD patients by disease stage. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7(12):5324-5329.
115. Xinyan Wan, Wan Li, Kun Huang, Xiaowen Kang, Zhaoguo Li, Chengcheng Yang, Xiaomei Wu and Lina Chen. Genetic variants in ADAM33 are associated with airway inflammation and lung function in COPD. *BMC Pulmonary Medicine.* 2014; 14:173

116. Yao X, Huang J, Zhong H, Shen N, Faggioni R, Fung M, and Yao Y. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacol. Ther.* 2014; 141: 125–139.
117. Yong Hwang, Joo Hee Kim, Chang Youl Lee, Sunghoon Park, Yong Bum Park, Seung Hun Jang, Cheol Hong Kim, Tae Rim Shin, Sang Myun Park, Yun Su Sim, Dong-Gyu Kim, Myung-Goo Lee, In-Gyu Hyun, Ki-Suck Jung. The association between airflow obstruction and radiologic change by tuberculosis. *J Thorac Dis* 2014;6(5):471-476.



ANNEXES

1- NOTICE D'INFORMATION DE L'ETUDE

Titre : Caractéristiques inflammatoires de la Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive post tabagique et de l'obstruction bronchique post tuberculeuse.

Investigateur principal : GUIEDEM Elise

Ce document a été préparé pour vous aider à comprendre cette étude qui sollicitera votre participation.

But de l'étude

Le but de cette étude est d'identifier et de prélever un peu de votre sang et vos crachats pour déterminer les éléments de l'inflammation qui vous dérange au cours de l'obstruction bronchique afin de réadapter votre traitement.

Vous pouvez poser toutes les questions concernant ce projet durant toute la période où elle se déroulera.

Procédure

Si vous acceptez de participer à cette étude, une série d'informations personnelles vous seront demandées ainsi que votre histoire sanitaire. Ces informations seront notées sur papier et conservées pour l'étude. Si vous remplissez les critères d'inclusion, vous fournirez un peu de vos crachats et 5 millilitres de votre sang pour la numération des protéines de l'inflammation.

Vous vous êtes présenté à l'hôpital parce que vous avez la toux et des difficultés pour respirer. Votre médecin vous a diagnostiqué une BPCO ; nous prendrons un tube de sang de 5 ml et un pot de crachats dans le cadre de l'étude pour vos examens.

Certains examens seront faits au CECMT, et d'autres seront faites au laboratoire en Afrique du sud.

Risque et gênes liés à l'étude

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous allez ressentir une petite douleur au cours du prélèvement sanguin. Il peut arriver que le point de ponction enfle un peu pendant quelques heures voire quelques jours, mais l'emploi de matériel à usage unique et d'autres conditions d'asepsie préviennent le risque d'infection.

Bénéfice

Si vous participez à cette étude, vous bénéficierez gratuitement d'une numération du taux de cytokine, de NFS, de la cytologie respiratoire et d'un test de VIH pour ceux qui ne connaissent pas encore leur statut. Par ailleurs, les résultats de cette étude vous permettront d'avoir un meilleur suivi. Outre les bénéfices immédiats, cette étude pourrait avoir beaucoup d'autres avantages pour la communauté sur le plan de la prise en charge des malades atteints d'obstruction bronchique.

Confidentialité

Toutes les informations obtenues sur vous seront gardées en toute confidentialité pendant et après l'étude. Vos renseignements personnels ainsi que vos résultats seront codés. Votre nom ne sera utilisé que pour le rendu de vos résultats personnels. Tous les résultats importants pour la santé et la science seront publiés dans les revues nationales et internationales et en tout anonymat.

Volontariat :

Votre participation à cette étude sera volontaire. Vous avez le droit de vous retirer de l'étude à n'importe quel moment et de refuser de répondre à certaines questions. Ceci n'affectera en rien la qualité des services qui doivent vous être rendus.

Personnes à contacter

Si vous avez des questions à poser ou des revendications à exprimer, vous pouvez vous adresser aux contacts ci-dessous :

GUIEDEM Elise: (CBT/UY1), Tel: 674179208/696048994

Email: guiedemelise86@yahoo.fr. **Pr PEFURA YONE Eric** (FMSB/UY1, HJY), Tel : 696539726, email: pefura2002@yahoo.fr. **Pr NKENFOU Céline** (CIRCB/ UY1, ENS, Tel: 675 57 35 19. **Pr OKOMO ASSOUMOU Marie Claire** (FMSB/UY1), Tel : 69987476. **Comité National d'Ethique de Recherche pour la Santé Humaine (CNERSH)**, Tel: 243 674 339, email : cnethique_minsante@yahoo.fr.

2- INFORMATION SHEET

Title: Inflammatory characteristics of Post-Tuberculosis Airflow Obstruction and post-tobacco Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Principal investigator: GUIEDEM Elise.

This document has been prepared to help you understand this study, which will solicit your participation.

Aim of the study

The purpose of this study is to identify and collect a bit of your blood and sputum to determine the inflammation elements that bother you in COPD in order to readjust your treatment. You can ask any questions about the project throughout the period in which it will run.

Procedure:

If you agree to participate in this study, a series of personal information will be asked to you and your health history. This information will be recorded on paper and preserved for study. If you fulfill the inclusion criteria, you provide a few of your sputum and 5 milliliters of your blood for the enumeration of inflammatory proteins and cells counts. You are introduced to the hospital because you cough and difficulty breathing. Your doctor has diagnosed COPD; we will take a 5 ml of blood in tube and sputum in pot as part of the study for your exams. Some tests will be made at CSCCD, and others will be made in South Africa laboratory.

Risk and discomfort related to the study

If you agree to participate in this study, you will feel a little pain during blood sample collection. Sometimes the puncture sites will swell a bit for a few hours or even days, but the use of disposable equipment and other aseptic conditions to prevent the risk of infection.

Benefit

If you participate in this study, you will get a free enumeration of cytokine levels, NFS, respiratory cytology and an HIV test for those who do not know their status. Furthermore, the results of this study will allow you to have better monitoring. In addition to the immediate benefits, this study could be many other benefits to the community on the diagnostic plan of care for COPD patients.

Confidentiality

All information obtained will be kept confidential during and after the study. Your personal information and your results will be coded. Your name will only be used for rendering your personal results. All important health outcomes and science will be published in national and international journals and anonymously.

Voluntary:

Your participation in this study is voluntary. You have the right to withdraw from the study at any time and refuse to answer certain questions. This will not affect the quality of the services to be rendered to you.

Persons to contact

If you have any questions or claims to express, you can go to the contacts below:
GUIEDEM Elise (CSCCD / UY1) Tel: 674179208/696048994 Email: guiedemelise86@yahoo.fr. **Pr. Eric PEFURA YONE** (FMBS / UY1, JHY) Tel: 696 539 726, email: pefura2002@yahoo.fr..**Pr NKENFOU Céline** (CBIRC / UY1, ENS, Tel: 675 57 35 19. **Pr Okomo ASSOUMOU Marie Claire** (FMBS / UY1) Tel: 69987476. **National Ethical Committee of Research for Human Health**, Tel: 243 674 339, email: cnethique_minsante@yahoo.fr.

3- Formulaire de consentement libre et éclairé du participant

Titre : Caractéristiques inflammatoires de la Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive post tabagique et de l'obstruction bronchique post tuberculeuse.

N° d'inclusion / __ / __ / __ / date / __ / __ / __ /

Je soussigné, Mr/Mme..... Agé deans
résident à

Reconnais avoir pris connaissance de la notice d'information, d'avoir reçu des explications claires concernant ce projet ; et ayant eu toutes les réponses à mes questions et du temps pour prendre ma décision.

Il m'a été précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. J'ai reçu et j'ai bien compris les informations suivante : tous les frais nécessaires à cette étude sont pris en charge par le projet (prélèvement et analyse).

J'accepte donc, dans le cadre de cette étude de répondre aux questions qui me sont posés et j'accepte librement de donner mon sang et crachat pour la réalisation de cette étude.

En apposant ma signature, je consens que je participe à cette étude.

Signature du patient ou du parent/tuteur

Le __ / __ / 20__

4- Free consent form of patient

Title: Inflammatory characteristics of Post-Tuberculosis airflow obstruction and post-tobacco Chronic Obstructive Pulmonary Disease

N° of inclusion/___/___/___/ date /___/___/___/

I, Mr /Ms.....Age ofyear old living at
.....

Have read the information leaflet, receive clear explanations about the project; and having had all the answers to my questions and time to make my decision.

He made clear that I am free to accept or refuse to participate in this study. I received and I understand the following information: all the expenses necessary for this study are supported by the project (sampling and analysis).

I then accept, as part of this study to answer questions that are asked and I freely accept to give my blood and sputum for the realization of this study.

By signing, I agree that I participate in this study.

Signature of patient or parent/guardian

The ___ / ___ / 20___

5- Fiche de collecte de données

Titre : Caractéristiques inflammatoires de la Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive post tabagique et de l'obstruction bronchique post tuberculeuse.

Numéro de fiche BPCO : /_/_/_/_/_/_/_/

Date d'admission /_/_/_/_/ Nom du médecin traitant

-Noms et prénoms _____

Tel : _____ -Adresse _____

A- Données cliniques

I- Données sociodémographiques

Code d'anonymat BPCO

Nom

Prénom

Date de naissance

-statut matrimonial : célibataire=1, marié= 2, divorcé =3 veuf=4, concubinage = 5 ;

...../_/_/

-Nombre d'enfants

-niveau d'éducation: primaire = 1, secondaire = 2, université = 3, analphabète = 4 ;

...../_/_/

-profession.....

- Catégorie socioprofessionnelle : Agriculture = 1 Administration = 2 Privé formel = 3

Privé informel = 4 En formation = 5 Retraité = 6 ;...../_/_/

II. Habitudes de vie : Non = 0 Oui = 1

1. Tabagisme/_/_/

2. Si oui, préciser la forme : Cigarette = 1, Prise = 2, Autres = 3...../_/_/

3. Si réponse (1) à 10, préciser le nombre de paquet-année...../_/_/_/

4. Si oui à 1, préciser le nombre d'année d'intoxication...../_/_/_/

5. exposition aux poussières minière ou organique ? oui /_/_/ non /_/_/

6. si oui à 5, quel est le type de poussière ? charbon /_/_/ silice /_/_/ ciment /_/_/
 argile /_/_/ kaolin /_/_/ Bois /_/_/ fiante /_/_/ ou autre /_/_/
 7. Exposition à la fumée de bois ou de pétrole? Oui /_/_/ Non /_/_/

III. Antécédents du malade : Non = 0 Oui = 1

1. tuberculose antérieur: /_/_/, localisation : pulmonaire /_/_/, extra pulmonaire /_/_/
 2. Si oui, le traitement anti tuberculeux a été: complet /_/_/ incomplet /_/_/
 3. Date de diagnostic /_/_/_/_/
 3. Sérologie VIH : positif /_/_/, négatif /_/_/, date de diagnostic: /_/_/_/_/,
 4. Infection des poumons autre que la TB ? oui /_/_/ non /_/_/
 5. Si oui dans l'enfance /_/_/_/_/ âge adulte :_/_/_/_/ récemment /_/_/_/_/
 6. Taux de CD4 : /_/_/_/_/, taux de CD8, /_/_/_/_/ taux de CD3: /_/_/_/_/

IV. Signes évocateurs d'affections respiratoires chroniques : Non = 0 Oui = 1

1. La toux /_/_/, fréquence: /_/_/_/_/, moment /_/_/_/_/, trois mois ou plus par an: /_/_/_/_/, durée /_/_/_/_/
 2. Expectoration
 a) Expectoration /_/_/, Fréquence : tous les jours = 1, souvent = 2, pas du tout = 3 /_/_/
 b) La toux est elle productive durant 3mois ou plus au cours d'une année ? /_/_/
 3. Dyspnée /_/_/, Fréquence : tous les jours = 1, souvent = 2, pas du tout = 3 /_/_/
 a) Si oui. , préciser le degré : à la montée de 2 étages = 1, à la montée d'une pente =2, à la marche normale sur terrain plat = 3, à la marche lente sur terrain plat = 4, au moindre effort (manger, parler, se laver) = 5..... /_/_/
 4. Sifflement
 - Respiration sifflante ? /_/_/, Si oui , pendant combien d'année ? /_/_//_/_/
 -Avez-vous déjà eu une crise de respiration sifflante ? Avec impression de manque d'air ? /_/_/

V. Données anthropométriques

5. Poids (kg) : 39. Taille (m) : 40. IMC (kg/m²) :

VI. Valeurs spirométriques

1. VEMS (L)/_ /, /_ // _ /
2. Pourcentage VEMS par rapport à la valeur prédite...../_ // _ // _ /
3. CVF (L)/_ /, /_ // _ /
4. Pourcentage CVF par rapport à la valeur prédite...../_ // _ // _ /
5. Rapport (%) VEMS / CVF/_ // _ // _ /
6. Valeur VEMS (L) après bronchodilatation/_ /, /_ // _ /
7. Pourcentage VEMS par rapport à la valeur prédite après bronchodilatation.../_ // _ // _ /
8. Valeur CVF (L) après bronchodilatation...../_ /, /_ // _ /
9. Pourcentage CVF par rapport à la valeur prédite après bronchodilatation...../_ // _ // _ /
10. Rapport (%) VEMS / CVF après bronchodilatation...../_ // _ // _ /
11. Volume augmenté (ml) du VEMS après bronchodilatation...../_ // _ // _ /
12. Pourcentage du volume augmenté du VEMS après bronchodilatation...../_ // _ // _ /
13. TVO : Oui = 1 Non = 0..... /_ /
14. Si oui à 53 : TVO réversible = 1, TVO non réversible = 2..... /_ /
15. BPCO : Oui = 1 Non = 0 /_ /
16. Si oui à 55, sévérité selon GOLD :
stade I = 1, stade II = 2, stade III = 3, stade IV = 4...../_ /

B- Numération des cellules

Paramètre du sang	CD8	CD4	Lymphocytes totaux	Leucocytes	
Taux par mm ³					

Paramètres du crachat	Macrophage	Neutrophile	Lymphocytes	éosinophiles
Taux				

BPCO (crachat)						
G-CSF	GM-CSF	IFNa2	IFN-g	GRO	IL-10	IL-12p40
MDC	IL-12p70	PDGF-AB/BB	IL-15	sCD40L	IL-17A	IL-1RA
IL-1a	IL-1b	IL-2	IL-4	IL-6	IL-7	IP-10
MCP-1	MIP-1a	MIP-1b	RANTES	TNF-a	TNF-b	VEGF
IL-8	NE	MMP-9	MMP-12	A1AT	TIMP-1	TIMP-2

BPCO (sérum)						
1	2	3	4	5	6	7
G-CSF	GM-CSF	IFNa2	IFN-g	GRO	IL-10	IL-12p40
MDC	IL-12p70	PDGF-AB/BB	IL-15	sCD40L	IL-17A	IL-1RA
IL-1a	IL-1b	IL-2	IL-4	IL-6	IL-7	IP-10
MCP-1	MIP-1a	MIP-1b	RANTES	TNF-a	TNF-b	VEGF
IL-8	NE	MMP-9	MMP-12	A1AT	TIMP-1	TIMP-2

6. Source de financement

Les fonds et matériels nécessaires à la réalisation de cette étude ont plusieurs sources :

- Famille de l'investigatrice principale
- Les co-directeurs de thèse: Pr OKOMO ASSOUMOU Marie Claire, Pr Céline NKENFOU et Pr PEFURA YONE Eric Walter
- Programme d'assistante aux doctorants (PAD), session 2016, 2017 et 2018 et son promoteur l'honorable Robert KOUINCHE
- Les aînés académiques Dr Georges Mondinde Ikomey et les collaborateurs de l'université de Stellenbosch Dr Chegou novel et Dr Greame Jacobs (Paix à son âme).