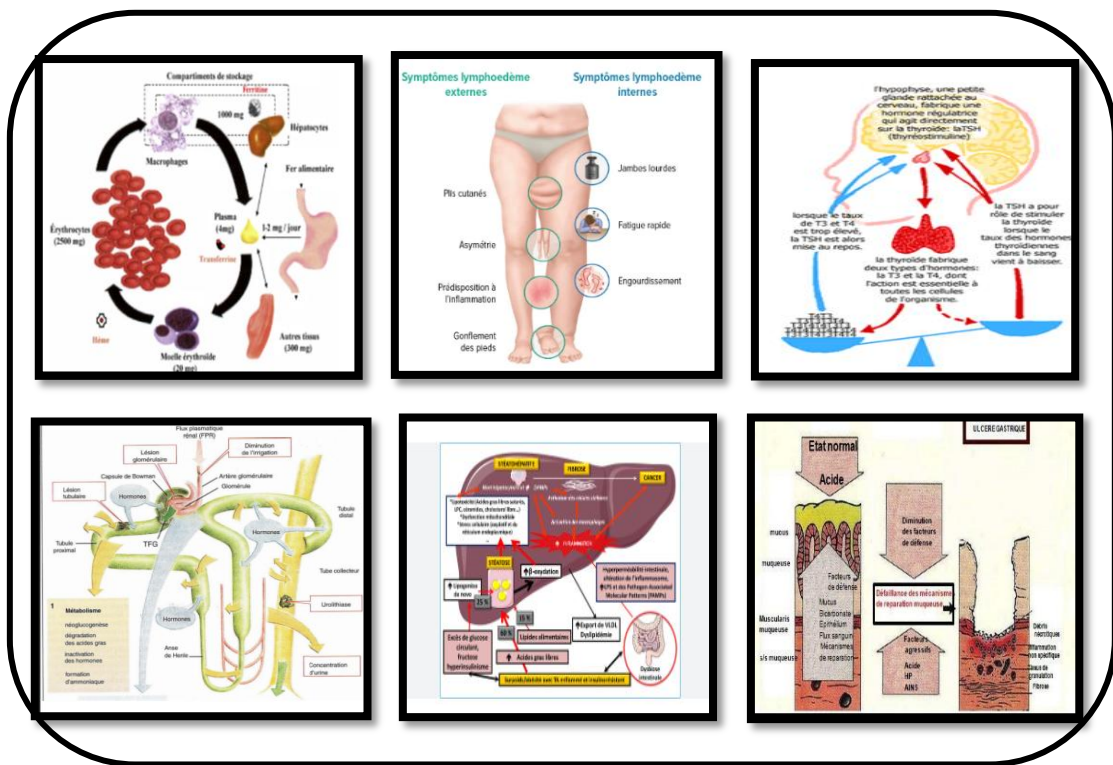


Département Biologie et Physiologie Animale

Polycopié du cours de Physiopathologie I



Réalisé par Dr. Bourouba Romyla

Destiné aux étudiants de 1^{ème} année Master en Physiologie Cellulaire et
Physiopathologie

2025

SYLLABUS

Filière : Sciences Biologiques

Année Universitaire : 2025 /2026

Langue d'enseignement : Français

Enseignant responsable de la matière : Dr Bourouba Romyla

Grade : Maitre de conférences « A ».

Email : brromyla@yahoo.fr

Intitulé du Master : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Semestre : 2

Intitulé de l'UE : UEF1 (O/P)

Intitulé de la matière : Physiopathologie I

Crédits : 6

Coefficients : 3

Objectifs de l'enseignement : Identification et explication de la Physiopathologie des grandes fonctions.

Connaissances préalables recommandées : Physiologie des grandes fonctions, immunologie et endocrinologie.

Contenu de la matière :

1. Introduction à la physiopathologie

a. Définition

b. Concepts fondamentaux en physiopathologie (syndrome ; infection, œdèmes, inflammation, nociception, auto-immunité, immunodéficiência, ...).

2. Physiopathologie du sang et du système lymphatique (anémies, lymphœdème)

3. Physiopathologie neurologique (Accidents vasculaires cérébraux, altérations dégénératives, troubles comportementaux).

4. Physiopathologie endocrinienne (hyperfonctionnement endocrinien, hypofonctionnement endocrinien).

5. Physiopathologies rénales (insuffisance rénale aiguë et chronique)

6. Physiopathologie du tractus gastro-intestinal, foie, et pancréas (ulcère gastroduodéal, cirrhose hépatique,)

A *vant-propos*

La physiopathologie I constitue un aspect essentiel pour une compréhension détaillée des processus qui engendrent les maladies chez l'homme. Ce module vise à examiner, de façon globale et systématique, les changements fonctionnels découlant des perturbations aux niveaux moléculaires, cellulaires et tissulaires. Il s'appuie sur des connaissances fondamentales pour approfondir l'étude des processus pathologiques impliquant les voies de signalisation, les interactions cellulaires et leur environnement, les dysfonctionnements métaboliques, ainsi que les mécanismes de l'inflammation et de l'immunité, sans négliger les perturbations endocriniennes de l'homéostasie. Cela permet aux étudiants de développer une compréhension approfondie des mécanismes d'évolution des maladies ainsi que des fondements théoriques indispensables au raisonnement diagnostique et à l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques.

O *rganisation des chapitres*

Le support de ce cours présente une synthèse actualisée en physiopathologie I adressée aux étudiants de Master I en physiologie cellulaire et physiopathologie. Il s'agit du premier tome de deux polycopiés consacrés à la physiopathologie. Ce polycopié est structuré en six chapitres en accord avec le canevas de la matière. Nous présentons dans ce document, en premier, une introduction générale à la physiopathologie, donnant un bref aperçu sur les fondements essentiels de cette science, puis se poursuivent cinq chapitres qui abordent plusieurs physiopathologies de divers systèmes biologiques qui sont, dans l'ordre, les physiopathologies du sang et du système lymphatique, les physiopathologies neurologiques, endocriniennes, rénales et, enfin, les physiopathologies du tractus gastro-intestinal, du foie, et du pancréas. Chaque chapitre propose une vision intégrée et détaillée de ces processus pathologiques avec au minimum deux pathologies différentes en suivant un plan précis incluant une définition, des causes éventuelles, des symptômes exprimés par l'organisme, un diagnostic d'identification de ces pathologies, des mécanismes cellulaires et moléculaires dynamiques qui peuvent expliquer la transition entre l'état d'homéostasie et le dysfonctionnement conduisant à la survenue de chaque maladie, et enfin quelques applications récentes en thérapie.

Liste des abréviations

ACTH : Hormone Adrénocorticotrope	IRC : Insuffisance Rénale Chronique
ADH : Hormone Antidiurétique	IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien	LDL: Low Density Lipoprotein
AMM : Acide Méthyl Malonique	LH: Hormone Lutéinisante
APP : Amyloid Precursor Protein	MA : Maladie d'Alzheimer
AVC : Accident Vasculaire Cérébral	MRC : Maladies Rénales Chroniques
CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine	NO : Oxyde Nitrique
CK : Créatine Kinase	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
CICr : Clairance de la Créatinine	PAS : Pression Artérielle Systolique
CNS : Système Nerveux Central	PDGF : Platelet-Derived Growth Factor
COX : Cyclo-oxygénase	Prl : Prolactine
DAMP:Damage-Associated Molecular Pattern	PS : Plaques Séniles
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire	PTH :Parathyroïde
DNF : Dégénérescences Neurofibrillaires	ROS : Espèces Réactives de l'Oxygène
ECG : Électrocardiogramme	SRAA : Système Rénine–Angiotensine– Aldostérone
EPO : Érythropoïétine	T ₃ : Triiodothyronine
FI : Facteur Intrinsèque	T ₄ : Thyroxine
FSH : Hormone Folliculo-Stimulante	TC :Transcobalamine
GH : Hormone de Croissance	TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
Hb : Hémoglobine	TLR : Toll-Like Receptor
HC : Haptocorrine	TNF : Facteur de Nécrose Tumorale
HC : Hypothyroïdie Congénitale	TP : Temps de Prothrombine
HP : <i>Helicobacter pylori</i>	TSH : Hormone Thyroestimulante
HTA : Hypertension Artérielle	VGM : Volume Globulaire Moyen
HTTp : Hypertension Portale	
IFN- γ : Interféron Gamma	
IgA : Immunoglobuline A	
IL : Interleukine	
IMC : Indice de Masse Corporelle	
IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons	

Sommaire

Liste des abréviations

Chapitre 01 : Introduction à la physiopathologie	1
I. Introduction générale	1
II. Définition de la physiopathologie	2
III. Concepts fondamentaux en physiopathologie	2
Chapitre 02 : Physiopathologie du sang et du système lymphatique	12
I. Introduction	12
II. Les Anémies	12
1. Définition	12
2. Classification	13
3. Causes	13
4. Symptômes	14
5. Diagnostic	15
6. Physiopathologie	16
7. Anémie Ferriprive	17
8. Anémie par carence en vitamine B ₁₂	25
III. Lymphœdème	31
1. Définition	31
2. Classification	31
3. Causes	32
4. Symptômes	33
5. Diagnostic	34
6. Physiopathologie	35
7. Traitement	41
Chapitre 03 : Physiopathologie Neurologique	42
I. Introduction	42
II. Les Accidents Vasculaires Cérébraux	42
1. Définition	42
2. Classification	43
3. Causes	44
4. Facteurs de risque	46
5. Symptômes	46
6. Diagnostic	46
7. Physiopathologie	48
8. Complications	52
9. Traitement	53
III. Altérations Dégénératives du système nerveux	54

1. Introduction	54
2. Définition de la maladie d'Alzheimer	54
3. Causes	55
4. Symptômes	56
5. Diagnostic	57
6. Physiopathologie	58
7. Traitement	68
IV. Troubles Comportementaux (La Dépression)	69
1. Définition	69
2. Types	69
3. Causes	70
4. Symptômes	71
5. Diagnostic	71
6. Physiopathologie	72
7. Traitement	77
Chapitre 04 : Physiopathologie Endocrinienne	78
I. Introduction	78
II. Les Hypothyroïdies	78
1. Définition	78
2. Classification	79
3. Causes	80
4. Facteurs de risque	84
5. Symptômes	84
6. Diagnostic	86
7. Physiopathologie	86
8. Pronostic	91
9. Traitement	92
III. L'Hyperprolactinémie	93
1. Définition	93
2. Causes	93
3. Symptômes	95
4. Diagnostic	96
5. Physiopathologie	97
6. Traitement	103
Chapitre 05 : Physiopathologies Rénales	104
I. Introduction	104
II. Insuffisance rénale aiguë	104
1. Définition	104
2. Stades	104
3. Causes	105

4. Symptômes	106
5. Diagnostic	107
6. Physiopathologie	107
7. Traitement	115
III. Insuffisance rénale chronique	116
1. Définition	116
2. Causes	116
3. Symptômes	117
4. Diagnostic	118
5. Physiopathologie	120
6. Complications	125
7. Traitement	126
Chapitre 06 : Physiopathologie du tractus gastro-intestinal, foie, et pancréas	127
I. Introduction	127
II. Ulcère gastrique	127
1. Définition	127
2. Classification	129
3. Etiologie	129
4. Symptômes	130
5. Diagnostic	130
6. Physiopathologie	131
7. Évolution et complications	142
8. Traitement	143
III. Cirrhose Hépatique	144
1. Définition	144
2. Classification	144
3. Causes	145
4. Facteurs de risque	146
5. Symptômes	146
6. Diagnostic	147
7. Physiopathologie	147
8. Traitement	152
III. Pancréatite Aigue	153
1. Définition	153
2. Causes	153
3. Symptômes	154
4. Diagnostic	154
5. Physiopathologie	154
6. Traitement	159
Références bibliographiques	160

Chapitre 01 : Introduction à la Physiopathologie

I. Introduction générale

La physiopathologie est une science médicale dont le champ d'étude porte sur les changements de l'anatomie, la physiologie, et des fonctions biochimiques, que ces modifications soient causées par une maladie, ou qu'elles résultent d'un syndrome anormal.

La physiopathologie nécessite des connaissances solides en anatomie, physiologie cellulaire et moléculaire, histologie, immunologie, microbiologie, biochimie clinique et génétique moléculaire. Cette discipline étudie la manière dont le corps réagit aux agressions internes ou externes, qu'il s'agisse d'une infection, d'un traumatisme, d'un dysfonctionnement immunitaire ou d'un stress métabolique. Plusieurs mécanismes fondamentaux s'entrecroisent : inflammation, infection, auto-immunité, immunodéficience, œdèmes, syndrome clinique, et nociception. Chacun possède ses propres déterminants moléculaires et cellulaires, mais tous participent à la réponse globale de l'organisme.

II. Définition de la physiopathologie

L'étude de la pathologie et de la physiopathologie impliquent souvent un chevauchement important dans les maladies et les processus, mais la pathologie met l'accent sur des observations directes, tandis que la physiopathologie met l'accent sur des mesures quantifiables. Ensemble, elles permettent de comprendre comment un dysfonctionnement cellulaire ou moléculaire se traduit en un tableau clinique donné.

La **physiopathologie** se définit alors comme la branche des sciences biomédicales qui étudie les altérations des fonctions physiologiques normales survenant lors d'un état de maladie. Elle est issue de la combinaison des termes pathologie et physiologie, elle analyse de manière intégrée les modifications anatomiques, physiologiques et biochimiques induites par un processus pathologique, qu'il s'agisse d'une maladie clairement identifiée ou d'un syndrome résultant d'un dérèglement complexe.

Elle décrit aussi comment un déséquilibre de l'homéostasie mène à une pathologie donnée, et vise ainsi à établir le lien entre les manifestations cliniques et biologiques observables et les anomalies sous-jacentes responsables de ces perturbations fonctionnelles.

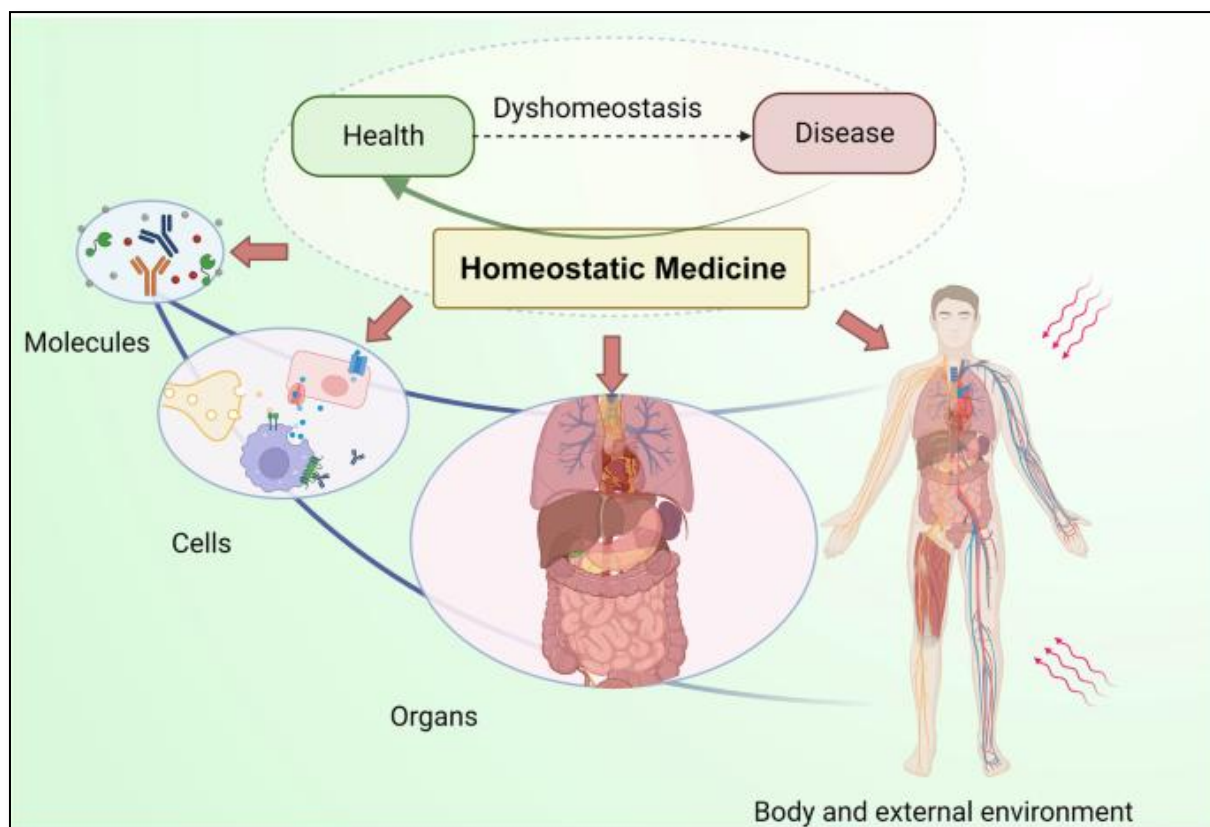


Figure 1 : Concepts d'homéostasie et de pathologie

III. Concepts fondamentaux en physiopathologie

1. Introduction

Lorsque l'organisme est exposé à un agent **infectieux**, celui-ci déclenche une réponse immunitaire innée qui initie immédiatement le processus **inflammatoire**. Cette inflammation, dont la fonction première est de limiter la propagation du pathogène et de restaurer l'intégrité tissulaire, s'accompagne de deux manifestations physiopathologiques majeures : la **nociception**, résultant de l'activation et de la sensibilisation des récepteurs de la douleur, et l'**œdème**, lié à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et à l'accumulation locale de liquide.

Dans les maladies **auto-immunes**, ces mêmes mécanismes physiologiques sont activés d'une façon inadéquate contre des composants du soi : le système immunitaire ne parvient plus à distinguer les structures endogènes des éléments étrangers, ce qui conduit à des réactions inflammatoires auto-dirigées et à des lésions tissulaires. A l'inverse, les **immunodéficiences** correspondent à un affaiblissement des réponses immunitaires. Ce déficit compromet la capacité du corps à contrôler efficacement les infections, rendant l'organisme plus vulnérable aux agents pathogènes.

2. Syndrome

Le syndrome est un ensemble de signes et de symptômes résultant d'un mécanisme pathologique commun. Il ne désigne pas une maladie unique, mais un phénotype clinique partagé par diverses causes biologiques.

Il peut résulter de multiples mécanismes physiopathologiques convergents (génétiques, métaboliques, infectieux, toxiques...), et la même présentation syndromique peut correspondre à des causes différentes. En pratique, le repérage d'un syndrome oriente le diagnostic (bilan biologique, imagerie, tests génétiques) afin d'identifier l'étiologie traitable sous-jacente.

Exemples

- ✓ Syndrome néphrotique (ensemble d'hypoalbuminémie, protéinurie massive, œdèmes).
- ✓ Syndrome métabolique (obésité abdominale, dyslipidémie, hypertension, insulino-résistance).
- ✓ Syndrome des ovaires polykystiques (obésité, hyperandrogénie, hyper LH, insulino-résistance, hirsutisme, anovulation).

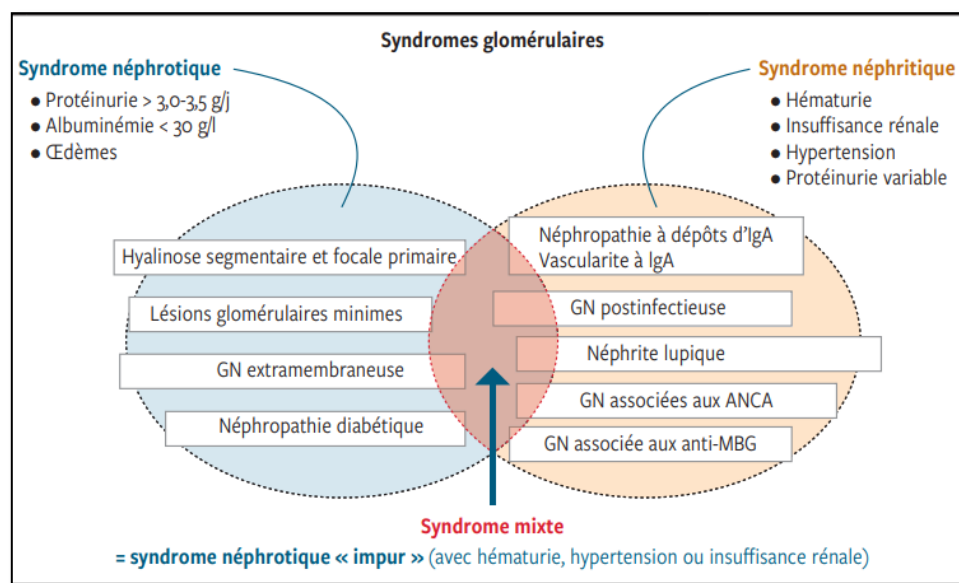


Figure 2 : Physiopathologie du syndrome néphrotique

3. Infection

L'infection est une colonisation d'un organisme par des agents pathogènes (bactéries, virus, champignons, parasites) qui se multiplient et interagissent avec l'hôte, entraînant une réponse immunitaire et, parfois, des signes cliniques et des lésions tissulaires.

La pathogénie d'une infection comprend l'entrée de l'agent pathogène, son adhérence et invasion, la multiplication locale ou systémique, et l'évasion des défenses de l'hôte.

L'immunité innée reconnaît rapidement des motifs conservés via des récepteurs de reconnaissance de motifs (TLR), et les tissus lésés libèrent des signaux endogènes (Damage-Associated Molecular Patterns ou DAMPs) qui déclenchent la cascade inflammatoire (cytokines, chimiokines), et le recrutement de neutrophiles/macrophages, puis activation du complément et formation éventuelle d'un granulome ou d'une septicémie selon la virulence et la régulation immune.

Les agents pathogènes peuvent cependant échapper à l'organisme hôte par l'encapsulation, l'inhibition de la présentation antigénique, la persistance intracellulaire ou par la formation de biofilms.

L'équilibre entre la charge pathogène et la réponse immunitaire détermine si l'infection est contrôlée, latente, chronique ou létale.

Exemples

- ✓ Infection à *Helicobacter pylori* provoquant un ulcère
- ✓ Infection au virus herpès provoquant persistance latente.
- ✓ Tuberculose provoquant des granulomes macrophagiques chroniques.

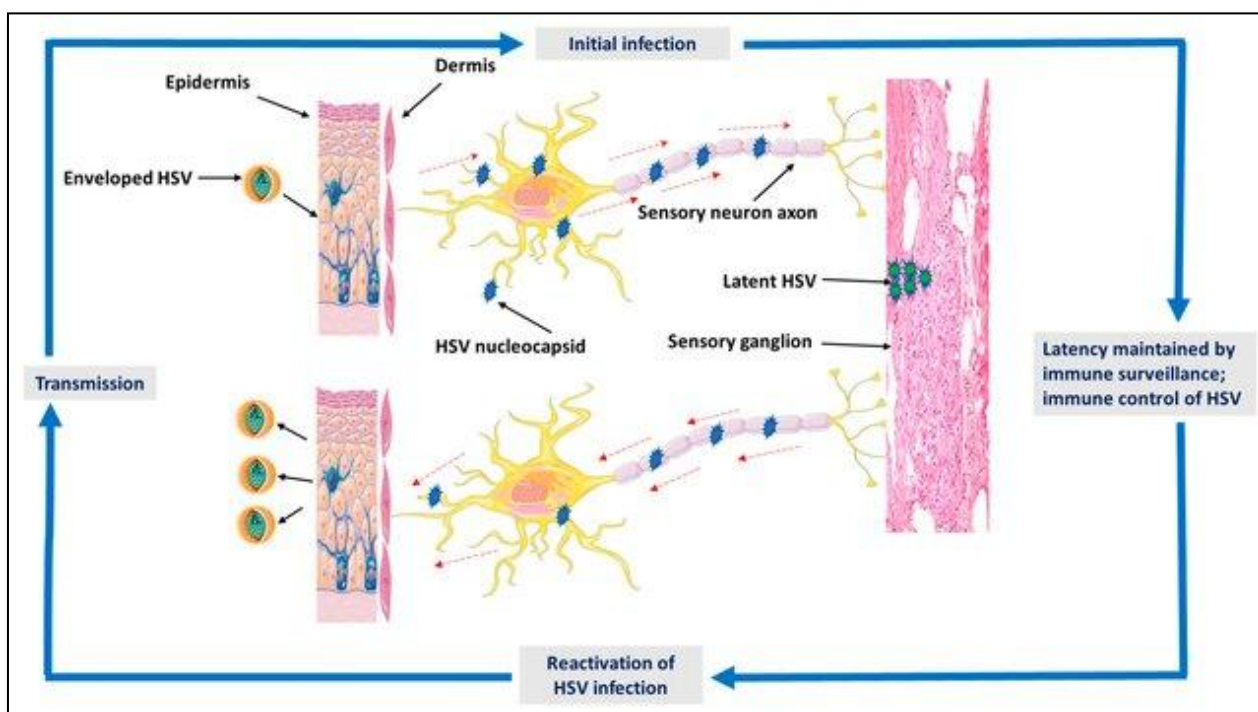


Figure 3 : Physiopathologie de l'infection virale au virus herpès

4. Œdèmes

L'œdème est une accumulation anormale de liquide dans l'espace interstitiel ou intracellulaire d'un organe ou d'un tissu. On distingue selon la localisation et le mécanisme : un œdème cytotoxique (intracellulaire) et un œdème vasogénique (extra-cellulaire/interstitiel), et selon l'organe (cérébral, pulmonaire, périphérique).

L'œdème cytotoxique est lié à une défaillance métabolique cellulaire (souvent à une ischémie) qui provoque un dysfonctionnement des pompes ioniques (Na^+/K^+ -ATPase), le sodium s'accumule dans le compartiment intracellulaire, l'eau suit passivement par osmose, ce qui provoque un gonflement cellulaire progressif ; typique dans les premières heures d'un infarctus cérébral. En revanche, l'œdème vasogénique est lié à une altération de l'endothélium et de la barrière (barrière hémato-encéphalique), entraînant une perméabilité accrue aux protéines plasmatiques et une fuite d'eau dans l'espace extracellulaire ; fréquent après un traumatisme, des tumeurs ou une inflammation cérébrale.

L'œdème généralisé peut provenir d'une pression oncotique abaissée qui accompagne une baisse de la concentration d'albumine, donc le plasma perd sa capacité à retenir l'eau à l'intérieur des vaisseaux sanguins. Dans le cerveau, l'œdème aggrave l'ischémie par augmentation de la pression intracrânienne et réduction de la perfusion, créant une boucle délétère.

Exemples

- ✓ Œdème cérébral cytotoxique après un accident vasculaire cérébral ischémique aigu.
- ✓ Œdème vasogénique autour d'une tumeur cérébrale.
- ✓ Œdèmes périphériques bilatéraux en cas d'insuffisance cardiaque chronique.

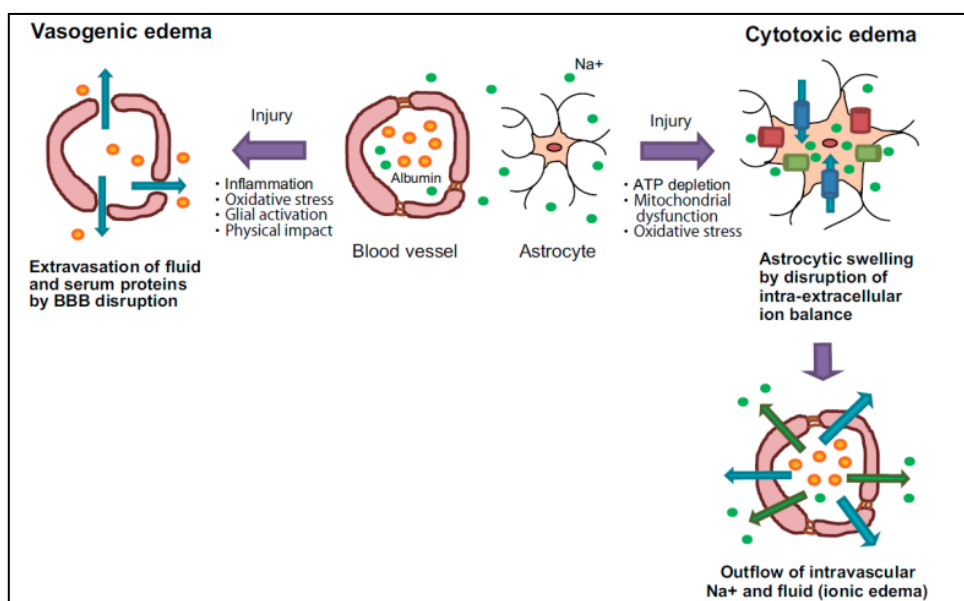


Figure 4 : Physiopathologie de l'œdème en cas d'accident vasculaire cérébral

5. Inflammation

L'inflammation est une réponse biologique organisée et locale du tissu à une agression (infection, traumatisme, nécrose, substances étrangères) visant à neutraliser l'agent néfaste, à éliminer les tissus endommagés et à initier la réparation. Elle peut être aiguë (rapide, transitoire) ou chronique (prolongée, destructrice).

L'inflammation aiguë démarre par la reconnaissance d'agents pathogènes ou de DAMPs par des cellules résidentes (macrophages, cellules dendritiques, mastocytes), entraînant la libération immédiate de médiateurs (histamine, prostaglandines, leucotriènes, cytokines comme IL-1 β , TNF- α).

Ces médiateurs induisent la vasodilatation locale, l'augmentation de la perméabilité vasculaire (œdème), le chimiotactisme et le recrutement de neutrophiles puis de monocytes.

Si l'agent est éliminé, des mécanismes de résolution (apoptose des neutrophiles) restaurent l'homéostasie. En revanche, une stimulation persistante (infection chronique, auto-antigènes, corps étrangers) entraîne une inflammation chronique caractérisée par une infiltration lymphocytaire, des macrophages activés, la production prolongée de cytokines, une fibrose médiée par fibroblastes et une altération progressive du tissu.

Exemples

- ✓ Inflammation aiguë post-appendicite (neutrophiles dominants).
- ✓ Inflammation chronique dans la polyarthrite rhumatoïde.
- ✓ Inflammation microgliale chronique impliquée dans les maladies neurodégénératives.

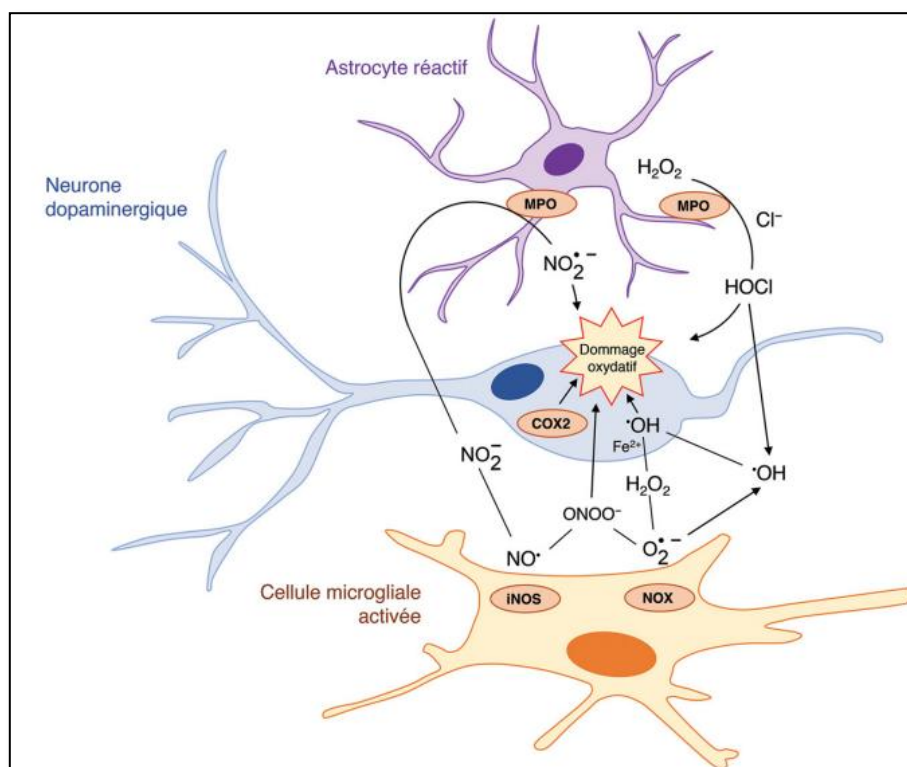


Figure 5 : Physiopathologie de la neuro-inflammation dans la maladie de Parkinson

6. Nociception

La nociception est un processus neurophysiologique par lequel le système nerveux détecte, transmet et traite les signaux potentiellement nocifs issus des tissus (stimuli mécaniques, thermiques ou chimiques). La douleur est une perception consciente, modulée par des facteurs cognitifs, et émotionnels.

La nociception commence par l'activation des nocicepteurs qui sont des terminaisons nerveuses libres situées dans la peau, les muscles, les viscères et les articulations. Lors d'une lésion tissulaire, des médiateurs algogènes (bradykinine, prostaglandines, ATP, H^+ , cytokines) activent les canaux ioniques générant un potentiel d'action. Le signal est transmis par les fibres A-delta (douleur rapide) et C (douleur lente), puis relayé dans la corne dorsale de la moelle épinière où interviennent le glutamate et la substance P. La projection se fait ensuite via les voies spinothalamiques vers le thalamus puis vers le cortex somatosensoriel.

Une perturbation de ces mécanismes explique l'hyperalgésie et les douleurs neuropathiques.

Exemples

- ✓ Sensibilisation nociceptive après inflammation (ex. après une chirurgie).
- ✓ Nociception viscérale lors d'une colique néphrétique.
- ✓ Hyperexcitabilité nociceptive dans la neuropathie diabétique.

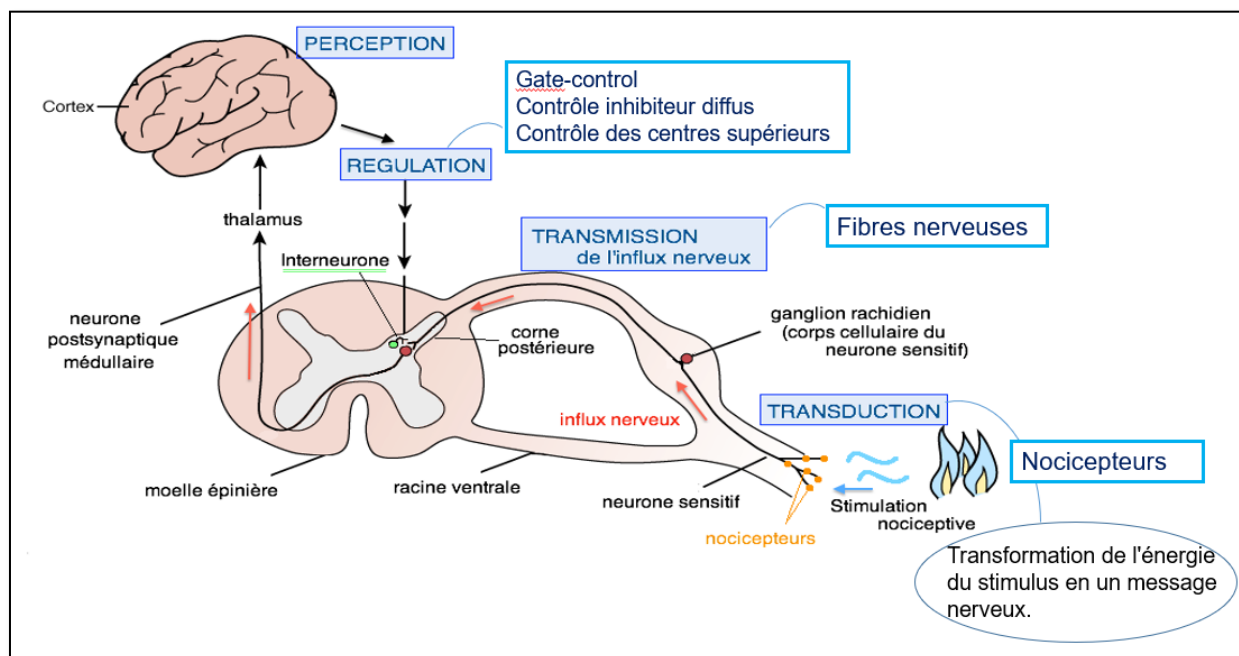


Figure 6 : Nociception

7. Auto-immunité

L'auto-immunité désigne une réponse immunitaire dirigée contre les constituants de l'organisme lui-même. Elle devient pathologique lorsqu'elle entraîne une destruction ou une dysfonction tissulaire : on parle alors de maladie auto-immune. Elle résulte d'une rupture de la tolérance immunitaire, normalement capable d'empêcher les lymphocytes auto-réactifs d'agir contre soi. C'est un mécanisme contraire à la tolérance de soi. La tolérance centrale (thymus, moelle osseuse) élimine les lymphocytes très auto-réactifs. La tolérance périphérique repose sur les cellules T régulatrices (Treg).

L'activation des lymphocytes auto-réactifs conduit à la production d'auto-anticorps (anti-thyroperoxydase) ou des lymphocytes cytotoxiques, qui provoquent la lyse cellulaire directe, l'activation du complément, les dépôts immuns et l'inflammation tissulaire (IFN- γ , TNF- α), la fibrose et le dysfonctionnement d'un organe à long terme.

Cette rupture de tolérance survient à cause de :

1. Facteurs génétiques,
2. Infections,
3. Anomalies des Treg,
4. Stress oxydatif,
5. Inflammation chronique.

Exemples

- ✓ Hypothyroïdie de Hashimoto : activation d'auto-anticorps (anti-TPO contre la glande thyroïde)
- ✓ Polyarthrite rhumatoïde : activation macrophagique et destruction articulaire.
- ✓ Diabète de type 1 : cytotoxicité T dirigée contre les cellules β pancréatiques.

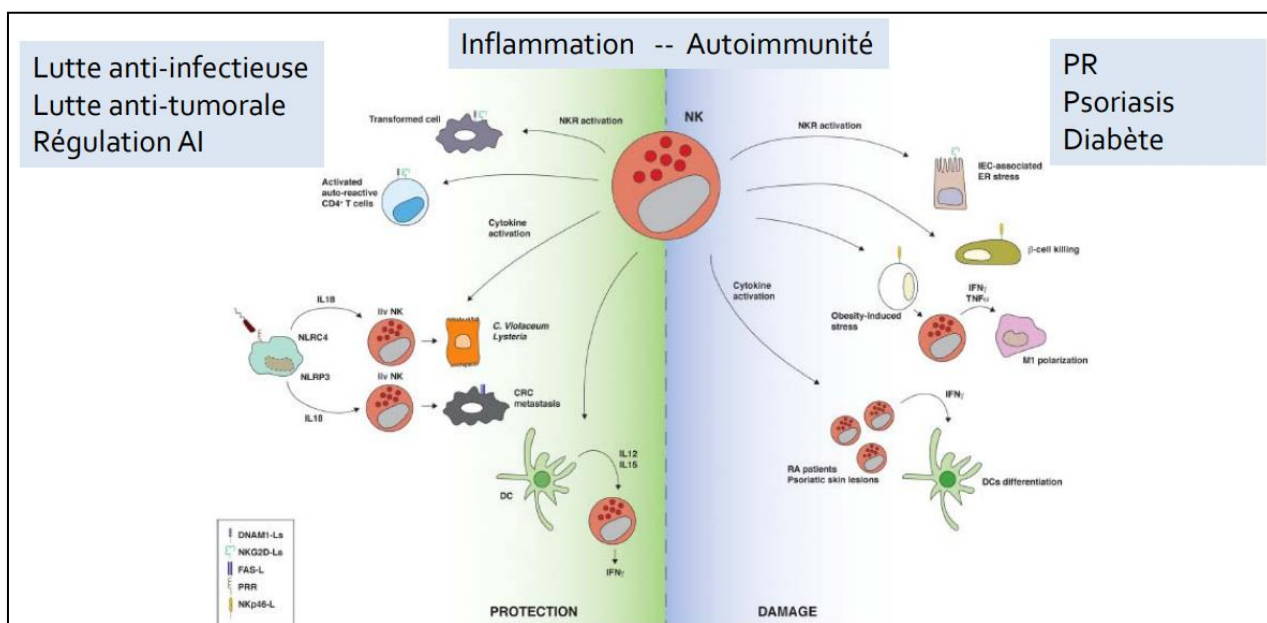


Figure 7 : Physiopathologie de l'auto-immunité

8. Immunodéficience

L'immunodéficience correspond à un déficit quantitatif ou qualitatif des composantes de l'immunité innée ou adaptative, entraînant une susceptibilité accrue aux infections, parfois aux cancers ou aux maladies auto-inflammatoires. Elle peut être primitive (génétique) ou secondaire (acquise).

Exemples

- ✓ Infection VIH stade SIDA ($CD4 < 200/mm^3$).
- ✓ Syndrome de Di George : Une déficience immunitaire congénitale (de naissance).
- ✓ Déficit en IgA : infections ORL et digestives répétées.

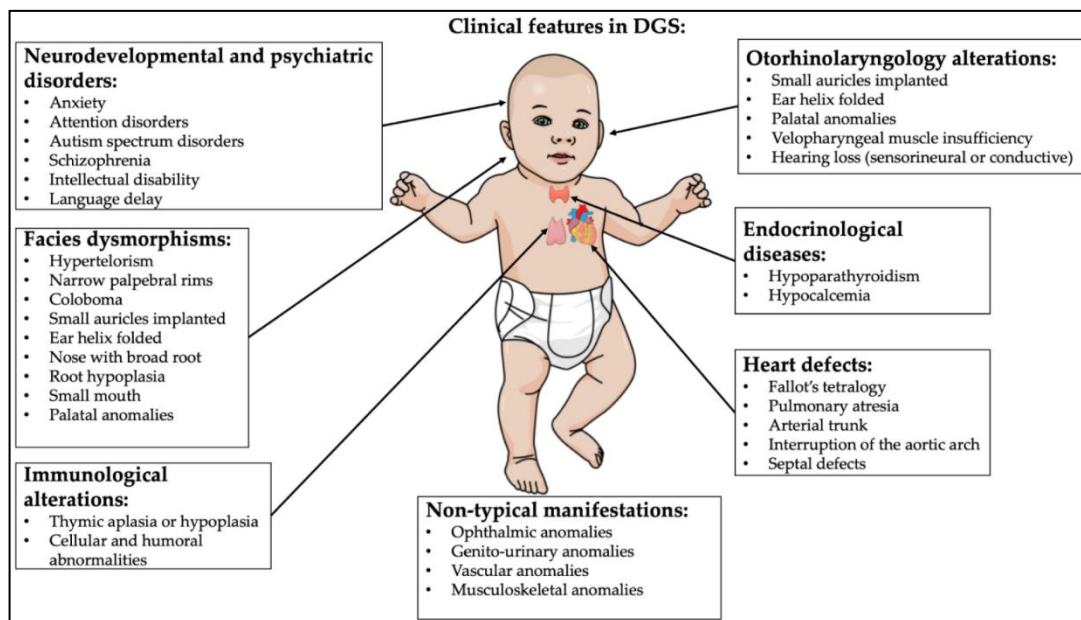


Figure 8 : Physiopathologie de l'immunodéficience en cas de syndrome de DiGeorge

Chapitre 02 : Physiopathologie du sang et du système lymphatique

I. Introduction

Les pathologies du sang et du système lymphatique englobent des affections sanguines telles que l'anémie, la leucémie et les désordres de la coagulation, en plus des anomalies du système lymphatique comme le lymphœdème (enflure causée par une concentration excessive de lymphes) ainsi que les infections ou tumeurs des ganglions. Ces affections ont un impact sur le transport de l'oxygène, la fabrication des cellules sanguines ainsi que la réaction du système immunitaire.

L'anémie est une affection courante, et constitue un important problème de santé publique dans les pays en développement. C'est l'une des maladies les moins diagnostiquées et, si elle n'est pas traitée, elle peut avoir de nombreuses conséquences graves telles que des maladies cardiovasculaires et des fonctions immunitaires compromises. Quant au lymphœdème, qui est une enflure se produisant quand le lymphes ne peut pas circuler normalement et qu'elle s'accumule dans les tissus mous d'un membre, possède plusieurs complications associées, qui sont principalement de nature infectieuse et dues à la concentration de lymphes qui génère un milieu favorable aux infections du fait d'une immunodépression locale. Sur le long terme, la physiopathologie provoque une détérioration des tissus, en particulier une fibrose et une réorganisation de la structure tissulaire, pouvant conduire à un important épaissement de la peau, y compris jusqu'à l'éléphantiasis.

II. Les anémies

1. Définition

L'anémie est définie selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme une diminution du nombre des globules rouges, plus exactement, c'est la baisse du taux de l'hémoglobine circulant par rapport aux valeurs normales : une hémoglobine (Hb) < 120 g/L chez la femme et < 130 g/L chez l'homme.

Cette définition inclut également des états pseudo-anémiques (grossesse, insuffisance cardiaque et hypoprotéïnémie) où la concentration en Hb diminue à la suite d'une augmentation du volume plasmatique. Au contraire, une diminution de la masse des globules rouges peut être masquée par l'hémoconcentration résultant d'une diminution du volume plasmatique.

2. Classification

Les anémies peuvent être classées selon leurs caractéristiques sur la numération globulaire :

- **Anémie arégénérative** : les réticulocytes ne sont plus produits ce qui signe une anémie centrale.
- **Anémie hypochrome** : la teneur des hématies en hémoglobine (teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine) est inférieure à la norme, par carence en fer par exemple.
- **Anémie macrocytaire** : la taille des hématies (volume globulaire moyen) est supérieure à la norme, par carence en vitamine B₁₂ ou en folates par exemple.
- **Anémie microcytaire** : la taille des hématies (volume globulaire moyen) est inférieure à la norme, par carence en fer par exemple.

3. Causes

3.1. Origine centrale

✓ Insuffisance de production médullaire : Ce sont des anémies **arégénératives** ou **hypo-régénératives** ; le taux des réticulocytes diminue. Elles révèlent un trouble de la production des GR, en raison de :

1. Diminution de la synthèse de l'Hb (carence en fer) ou de l'ADN (carence en folates ou en B₁₂)
2. Diminution de la synthèse de l'EPO.
3. Atteintes des progéniteurs des GR, ou de la cellule souche.
4. Envahissement médullaire par une hémopathie maligne, un cancer ou une infection

3.2. Origine périphérique

✓ Raccourcissement de la durée de séjour des hématies dans la circulation. Ces anémies sont **régénératives** : la moelle est hyper-productive afin de compenser la perte des globules rouges. Les réticulocytes sont élevés. Toutefois, un délai de 2 à 3 jours est nécessaire avant que les réticulocytes ne soient déversés dans la circulation.

Ces anémies relèvent de 2 entités : Les hémorragies et l'hyper-hémolyse pathologique.

Tableau 1 : Causes des anémies

ANEMIE HYPOREGENERATIVE (Réticulocytes < 120 G / L / IPR ¹ < 2,0)	
NORMOCYTAIRE NORMOCHROME	
Insuffisance rénale	
Erythroblastopénie (Pure Red Cell Aplasia)	
Aplasie médullaire	
Infiltration médullaire	
Anémie inflammatoire	
Hypothyroïdie	
MICROCYTAIRE HYPOCHROME	
Carence en fer	
Anémie inflammatoire	
Défaut d'utilisation du fer	
MACROCYTAIRE NORMOCHROME	
Carence en vitamine B ₁₂ et / ou en folates	
Médicaments cytotoxiques	
Ethylisme, hépatopathie, hypothyroïdie	
Syndrome myélodysplasique	
Aplasie médullaire	
ANEMIE REGENERATIVE (Réticulocytes > 120 G / L / IPR ¹ > 2,0 / IRF ² ≠)	
NORMOCYTAIRE NORMOCHROME	
Hémorragie aiguë	
Anémie hémolytique	
	¹ IPR : Indice de production des réticulocytes
	² IRF : Immature Reticulocyte Fraction

4. Symptômes

- ✓ Fatigue,
- ✓ Essoufflement,
- ✓ Vertige, maux de tête, sensation de tête qui tourne,
- ✓ Accélération du rythme cardiaque et un essoufflement plus prononcé à l'effort,
- ✓ Peau pâle ou jaunâtre,
- ✓ Langue enflée qui peut apparaître rouge foncé,
- ✓ Perte de poids,
- ✓ Diarrhée,
- ✓ Engourdissement ou picotement des mains et des pieds,
- ✓ Faiblesse musculaire,
- ✓ Irritabilité,
- ✓ Mouvements instables,
- ✓ Confusion mentale ou oubli.

5. Diagnostic

Les principaux paramètres utilisés pour classer les anémies et d'en identifier la cause probable sont :

1. Volume Globulaire Moyen (VGM) : C'est la taille moyenne des globules rouges.

Valeurs normales : 80 à 100 μm^3 (ou fL). On distingue :

1) Une anémie Microcytaire (< 80 fL) : Globules rouges trop petits, indique un défaut de synthèse de l'hémoglobine (Hb), carence en fer, thalassémie.

2) Une anémie Normocytaire (80–100 fL) : Taille normale des globules rouges, Anémies hémolytiques, anémies aiguës, maladies chroniques...

3) Une anémie Macrocytaire (> 100 fL) : Globules rouges trop grands, indique un défaut de maturation nucléocytoplasmique, carence en vitamine B12, carence en folates.

2. CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hb : Indique la concentration d'hémoglobine dans les globules rouges. Formule : [Hb] / Hématocrite. Sa valeur normale est : 31–38 g/dL. On distingue :

- Hypochrome : Hb insuffisante ; GR pâles (anémie ferriprive)
- Normochrome : Hb normale.

3. TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hb : Quantité d'hémoglobine contenue dans chaque globule rouge.

4. Taux de réticulocytes : Mesure la production de nouveaux globules rouges par la moelle osseuse.

- Élevé (> 120 000/mm³) : Anémie régénérative, La moelle produit beaucoup de GR pour compenser une perte ou destruction (ex. hémorragie, hémolyse)
- Bas (< 120 000/mm³) : Anémie arégénérative, Défaut de production par la moelle (ex. carence, insuffisance médullaire).

6. Physiopathologie

6.1. Rappel physiologique

La production d'hématies a lieu dans la moelle osseuse (érythropoïèse) et, à ce stade, le maintien à taux constant du chiffre d'hémoglobine (transport de l'O₂) dans le sang. La durée de vie des GR est de 120 jours. L'érythropoïèse est régulée principalement par une glycoprotéine, l'érythropoïétine : EPO (produite par le rein et glycosylée dans le foie). Son taux varie en fonction de l'oxygénation des tissus : Hypoxémie : EPO ↗

L'Erythropoïèse se produisant dans les érythroblastes, fait appel à 2 mécanismes simultanés qui sont responsables de la maturation :

- ✓ Noyau action du DNA (divisions cellulaires)
- ✓ Cytoplasme action de ARN (synthèse d'Hb)

6.2. Explication Physiopathologique

Une anémie peut être due :

- Soit à un défaut de production médullaire ⇒ mécanisme central.
- Soit à un raccourcissement de la durée de vie des GR : par hémorragie abondante ou destruction importante (hyper-hémolyse) ⇒ mécanisme périphérique.

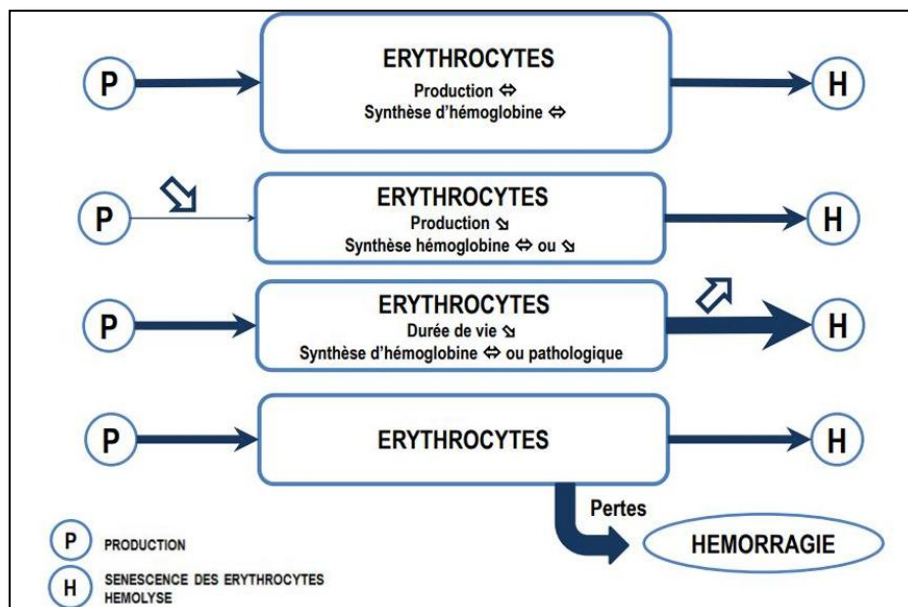


Figure 1 : Physiopathologie des anémies

L'anémie provoque une diminution de l'apport d'oxygène aux tissus, ce qui provoque une hypoxémie tissulaire. En réaction, il se produit une vasodilatation périphérique, donc une diminution de la tension artérielle.

À la suite de la diminution de la pression, le système sympathique est activé. Le tonus sympathique diminue la perfusion du rein. L'ischémie rénale active les cytokines, qui endommagent le parenchyme rénal et provoque la progression de la fibrose rénale. En raison du manque d'oxygénation, le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) est également activé. Le système RAA provoque une rétention liquidienne et une vasoconstriction. Les catécholamines aggravent la vasoconstriction, induisent une tachycardie et de l'ischémie myocardique. Le cœur fournit plus d'effort pour approvisionner leur corps en oxygène. L'interaction complexe de ces axes neuro-hormonaux cause souvent la décompensation de l'insuffisance cardiaque.

7. Anémie Ferriprive

7.1.Définition

C'est une anémie microcytaire hypochrome arégénérative en rapport avec une diminution du fer indispensable à l'hémoglobine-synthèse due à un épuisement des réserves de l'organisme. C'est la première cause d'anémie, 30 % de la population mondiale est anémique dont plus de la moitié par carence martiale (carence en fer). En Algérie : 44 à 55 % → Femmes enceintes ; 14 % Nourrisson.

Il faut différencier une carence en fer des autres anémies microcytaires (anémie des maladies chroniques, hémoglobinopathies) par la mesure du fer sérique, la capacité de fixation du fer et la ferritine sérique.

7.2.Causes

L'anémie ferriprive est habituellement causée par une perte de sang (digestive, menstruelle), mais elle peut être due à une hémolyse, à une malabsorption ou à une augmentation de la demande en fer (pendant la grossesse, l'allaitement, les périodes de croissance rapide chez les enfants).

La carence en fer est le déficit nutritionnel le plus fréquent dans le monde. Des défauts d'apport ou d'absorption (malnutrition, végétarisme, gastrite atrophique, chirurgie de l'obésité), une demande accrue (croissance, grossesses) ou un excès de perte sont parmi les causes fréquentes. L'anémie microcytaire est le stade ultime d'un processus qui commence par un

manque de fer fonctionnel où la demande dépasse l'offre, suivi d'une diminution des réserves en fer.

Une perte de sang est la cause majeure de carence en fer. Chez l'homme et la femme ménopausée, la cause la plus fréquente de perte sanguine est l'hémorragie occulte chronique, généralement digestive (p. ex., d'un ulcère gastroduodéal, cancer, hémorroïdes). L'hémorragie intestinale due à une infection par l'ankylostome est une cause fréquente dans les pays à faibles ressources. Chez la femme non ménopausée, les pertes de sang menstruel cumulées (moyenne, 0,5 mg de fer/jour) sont une cause fréquente.

Les causes moins fréquentes comprennent une perte de sang urinaire, une hémorragie pulmonaire récurrente et une hémolyse intravasculaire chronique ou une hémolyse traumatique

La diminution de l'absorption du fer peut résulter d'une gastrectomie ou de syndromes de malabsorption tels qu'une maladie cœliaque, une gastrite atrophique, une infection à *Helicobacter pylori*. Rarement, l'absorption est diminuée par une sous-alimentation.

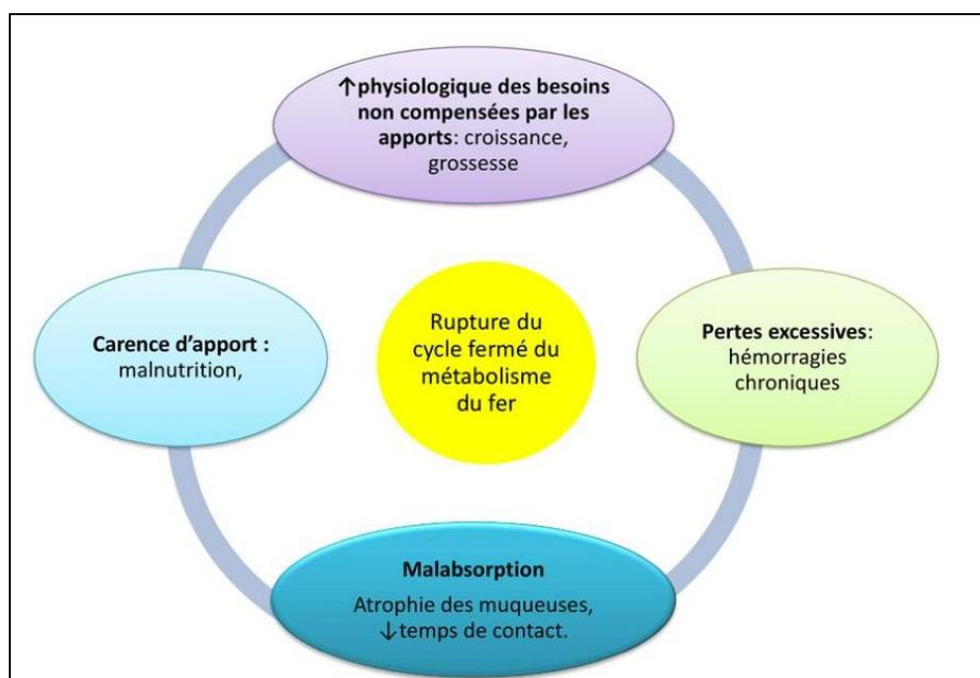


Figure 2 : Causes de l'anémie ferriprive

7.3.Symptômes

Les symptômes de l'anémie ferriprive peuvent varier selon la gravité du déficit. Généralement, on observe :

- ✓ Une sensation de fatigue et de manque d'énergie,
- ✓ Une pâleur de la peau,
- ✓ Des maux de tête,
- ✓ Une difficulté à se concentrer,
- ✓ Un ralentissement de la croissance (chez les enfants),
- ✓ Une diminution de l'appétit (particulièrement chez les enfants),
- ✓ Il peut aussi arriver que les patients concernés présentent une envie soudaine d'ingurgiter des substances inhabituelles comme la glace ou la poussière,
- ✓ Une dyspnée,
- ✓ La glossite, la chéilose et les ongles concaves (koilonychie).

7.4.Diagnostic

Le diagnostic de l'anémie ferriprive implique la recherche des causes, habituellement des saignements. Les patientes qui ont une perte de sang évidente (les femmes souffrant de ménorragie) peuvent devoir subir d'autres tests.

Les hommes et les femmes ménopausées sans perte de sang évidente doivent subir un bilan de l'appareil digestif, parce que l'anémie peut être la seule indication d'un cancer gastro-intestinal occulte.

Rarement, des saignements génito-urinaires chroniques peuvent être sous-estimés par le patient et doivent être évalués si les examens gastro-intestinaux sont normaux.

Tableau 2 : Diagnostic différentiel de l'anémie microcytaire due à une diminution de la production des globules rouges

Critères diagnostiques	Carence en fer	Trouble du transport du fer	Utilisation sidéroblastique du fer	Inflammation/maladie chronique
Frottis de sang périphérique				
Microcytaire (M)	M	M	M, peut être normocytaire	Souvent normocytaire
Cellules polychromatophiles	Absent	Absent	Présent	Absent
Globules rouges ponctués	Absent	Absent	Présent	Absent
Globules rouges				
Largeur de la courbe de distribution des volumes des globules rouges	↑	↑	↑	Normale ou légèrement augmentée
Fer sérique				
Fer sérique	↓	↓	↑	Normal ou diminué (↓)
Capacité de saturation du fer	↑	↓	Normale	Normale ou diminuée (↓)
% de saturation de la transferrine	< 10 (< 15% dans l'anémie légère)	0	> 50	Normal ou diminué (0-50)
Ferritine sérique				
Normale, 30-300 ng/mL (67,4-674,1 pmol/L)	< 30 ng/mL (< 67,4 pmol/L) (< 100 ng/mL [< 224,7 pmol/L si anémie concomitante d'une inflammation])	Habituellement normale	> 400 ng/mL (> 898,8 pmol/L)	> 100 ng/mL (> 224,7 pmol/L)
Moelle osseuse				
Rapport globules rouges:granulocytes (normal, 1/3-1/5)	1:1-1:2	1:1-1:2	1:1-5:1	1:1-1:2
Fer médullaire	Absent	Présent	↑	Présent
Sidéroblastes en couronne	Absent	Absent	Présent	Absent

↑ = augmentation; ↓ = diminution.

7.5. Physiopathologie

a. Rappel physiologique

Le fer est distribué dans un pool métaboliquement actif et les pools de stockage. Le fer corporel total représente environ 3,5 g chez l'homme en bonne santé et 2,5 g chez la femme ; la différence est liée à la taille des femmes dont le corps est plus petit et à des stocks de fer moindres, du fait des pertes de fer lors des menstruations. La distribution du fer corporel est :

- ✓ Hémoglobine : 2 g (hommes), 1,5 g (femmes)
- ✓ Ferritine : 1 g (hommes), 0,6 g (femmes)
- ✓ Hémosidérine : 300 mg
- ✓ Myoglobine : 200 mg
- ✓ Enzymes tissulaires (hème et non-hème): 150 mg
- ✓ Compartiment de transport du fer : 3 mg

Il n'y a pas de mécanisme actif d'excrétion du fer mais uniquement une élimination par desquamation des cellules intestinales ou de la peau. Cette élimination représente environ 1 mg/j pour un adulte.

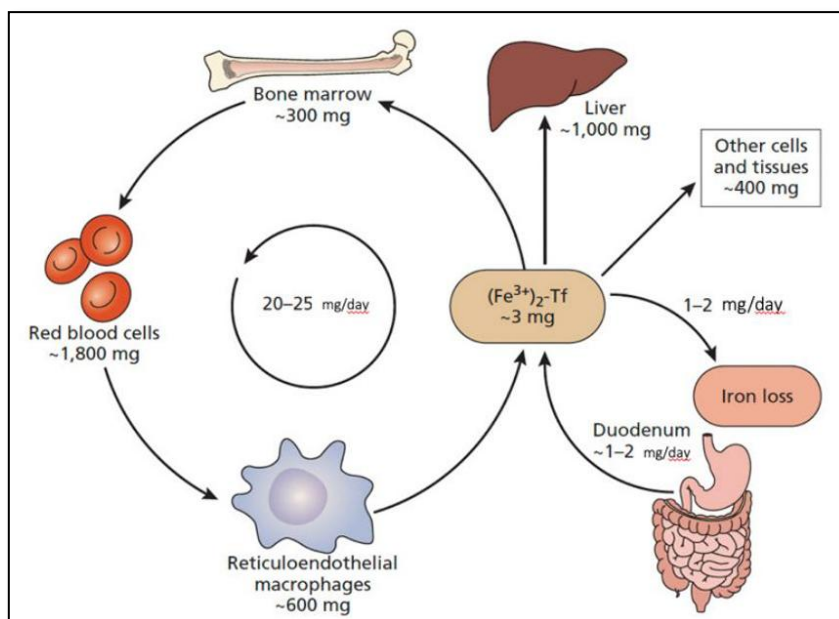


Figure 3 : Métabolisme du fer

Le fer provient exclusivement des apports alimentaires qui apportent environ 10 à 15 mg de fer par jour. Seule une faible fraction est réellement absorbée, à savoir environ 1 mg/j pour un adulte. L'absorption du fer par le tube digestif dépend avant tout de sa disponibilité et de sa forme moléculaire. L'absorption du fer à la surface apicale de l'entérocyte est assurée par une protéine appelée DMT1 (dimetal transporter 1) qui participe à sa réduction ($Fe^{+3} \rightarrow Fe^{+2}$).

Une fois dans l'entérocyte, le fer peut être stocké sous forme de ferritine ou être exporté à la surface basolatérale de l'entérocyte par une autre protéine appelée ferroportine où il est à nouveau oxydé ($Fe^{+2} \rightarrow Fe^{+3}$) pour se fixer rapidement à la transferrine circulante au contact de la surface basolatérale de l'entérocyte.

Le fer est absorbé dans le duodénum et dans la partie supérieure du jéjunum. Le fer alimentaire non héminique est habituellement à l'état ferrique ($+3$) et doit être réduit à l'état ferreux ($+2$) et libéré des ligands alimentaires par les sécrétions gastriques. L'acide ascorbique est le seul élément alimentaire commun connu augmenter l'absorption du fer non héminique.

Le fer des cellules de la muqueuse intestinale est transféré à la transferrine, une protéine de transport du fer synthétisée dans le foie ; la transferrine peut transporter le fer des cellules intestinales (les macrophages) vers des récepteurs spécifiques situés sur les cellules placentaires, les érythroblastes et les cellules du foie. Pour la synthèse de l'hème, la transferrine transporte le fer vers les mitochondries de l'érythroblaste, qui insèrent le fer dans la protoporphyrine IX pour qu'elle devienne de l'hème.

Remarque : La synthèse de la transferrine augmente en cas de carence en fer, mais diminue dans toutes les maladies chroniques.

Le fer stocké dans la ferritine est facilement disponible pour tous les besoins du corps. Le 2^e réservoir de fer se trouve dans l'hémosidérine, qui est relativement insoluble et est stockée principalement dans le foie (dans les cellules de Kupffer) et dans la moelle osseuse (dans les macrophages).

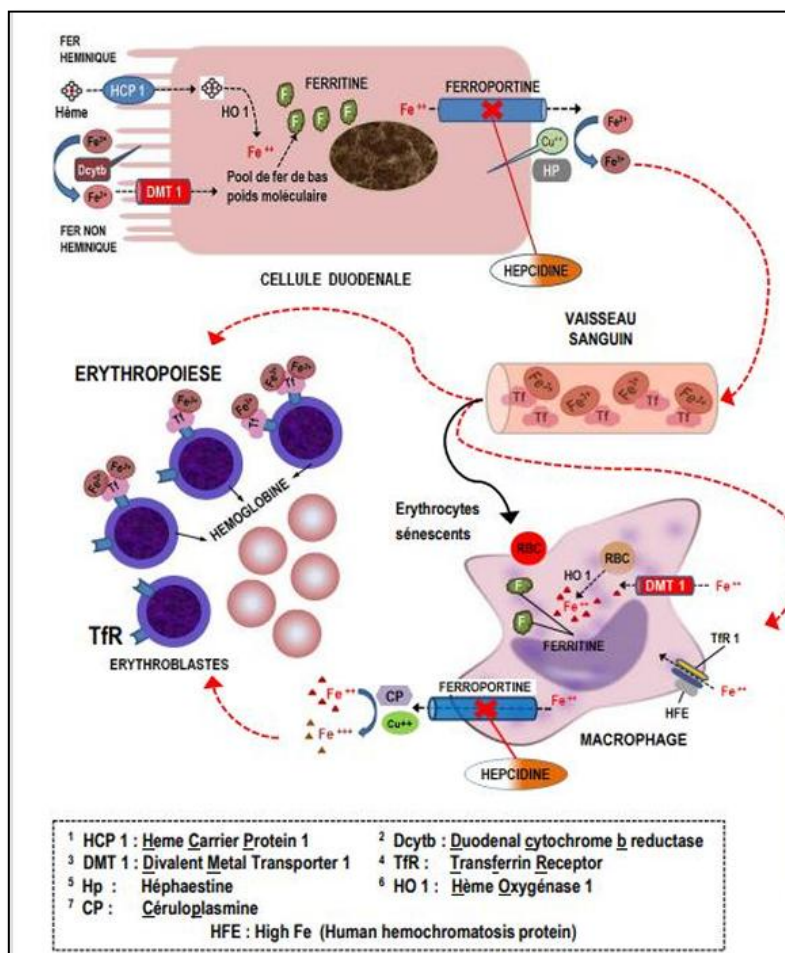


Figure 4 : Cycle physiologique du fer

b. Explication physiopathologique

La carence en fer se développe par stades. Au cours de la première étape, les besoins en fer sont supérieurs aux apports, ce qui provoque l'épuisement progressif des réserves de fer de la moelle osseuse. À mesure que les stocks diminuent, l'absorption du fer alimentaire augmente par compensation. Au cours des étapes ultérieures, la carence altère la synthèse des globules rouges, puis finit par provoquer une anémie.

Une carence en fer sévère et prolongée peut également entraîner un dysfonctionnement des enzymes cellulaires.

Le stade 1 est caractérisé par une diminution des réserves de fer de la moelle osseuse ; l'Hb et le fer sérique restent normaux, mais le taux de ferritine sérique tombe à < 50 mcg/dL (< 9 micromoles/L) mais le taux de ferritine sérique tombe à < 30 ng/mL. L'augmentation compensatoire de l'absorption du fer provoque une augmentation de la capacité de fixation du fer (du taux de transferrine).

Au stade 2, l'érythropoïèse est altérée. Bien que le niveau de la transferrine soit augmenté, le taux de fer sérique diminue ; la saturation de la transferrine diminue. L'érythropoïèse est altérée lorsque le fer sérique tombe à < 50 mcg/dL (< 9 micromoles/L) et la saturation de la transferrine à $< 16\%$. Le taux du récepteur sérique de la transferrine s'élève ($> 8,5$ mg/L).

Au cours du **stade 3**, une anémie avec des globules rouges d'aspect et d'indices normaux se développe. Au **stade 4**, une microcytose puis une hypochromie se développent. Au **stade 5**, la carence en fer affecte les tissus, entraînant une symptomatologie.

*Sur l'érythropoïèse :

↑ sécrétion d'EPO → stimulation inefficace de l'érythropoïèse → Retard dans le signal d'arrêt des mitoses :

↑ nombre de mitoses → microcytes. Peu chargé en hémoglobine → hypochromie.

*Tissus à renouvellement rapide : (peau ; cheveux ; muqueuses, phanères) atrophie des muqueuses, atteinte des phanères.

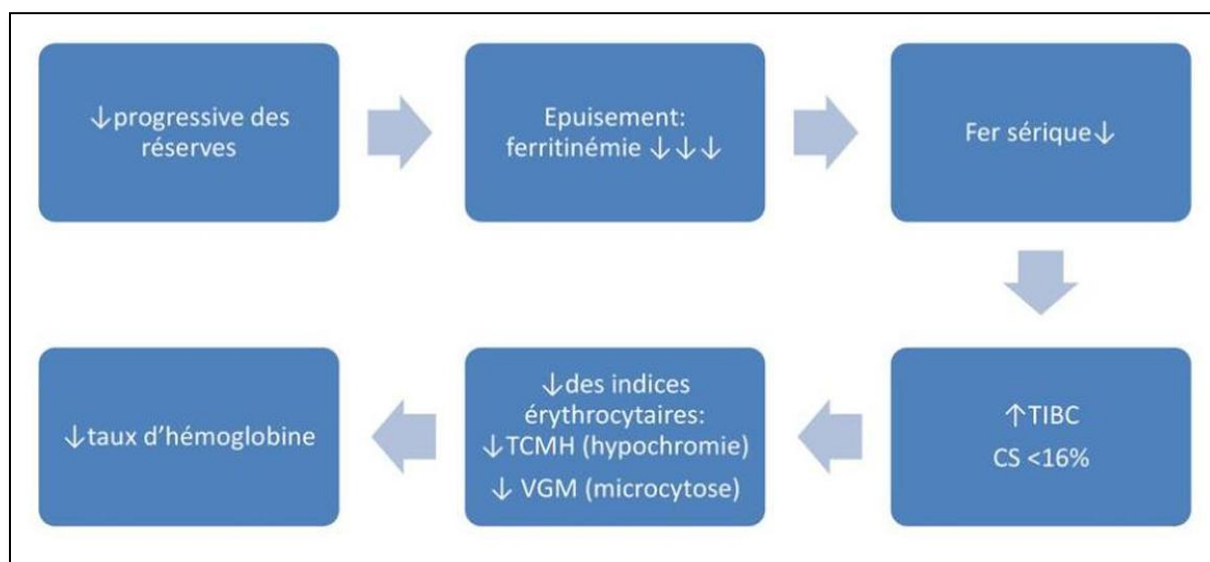


Figure 5 : Physiopathologie de l'anémie ferriprive

7.6. Traitement

Tableau 3 : Traitement de l'anémie ferriprive

Traitement	Modalités
Fer oral	- Sulfate ferreux, fumarate ferreux – Dose : 100-200 mg de fer élémentaire/jour - Prise à jeun ou avec vitamine C
Fer intraveineux	- Complexes ferreux Perfusions courtes
Traitement de la cause	- Arrêter ou traiter la source de saignement - Corriger la malabsorption, régime

8. Anémie par carence en vitamine B₁₂

8.1. Définition

Les anémies mégalo-blastiques résultent le plus souvent de carences en vitamine B₁₂ et en folate. Une hématopoïèse inefficace concerne toutes les lignées cellulaires, mais en particulier les globules rouges. En cas d'interruption de l'absorption de la vitamine B₁₂, un déficit se manifesterait après 3 ans.

8.2. Causes

La cause la plus fréquente de carence B₁₂ est l'anémie pernicieuse due à une altération de la sécrétion de facteur intrinsèque (généralement secondaire à la présence d'auto-anticorps). D'autres causes courantes sont la malabsorption due à une gastrite, un pontage gastrique, maladie de Crohn, ou une infection par le ténia.

La carence alimentaire est rare mais peut survenir chez les patients suivant un régime végétalien.

La cause la plus fréquente est le syndrome de non-dissociation de la vitamine B₁₂ de ses protéines porteuses (maldigestion de la cobalamine alimentaire) qui est à distinguer de l'anémie de Biermer dans laquelle il y a une carence en facteur intrinsèque (FI).

Remarque : les anémies macrocytaires carencielles exp : la maladie de Biermer est une maladie auto-immune liée à un auto AC anti -Facteur intrinsèque => carence en vitamine B₁₂ de rare prévalence 0.1% de la population générale et 1.9% > 60 ans, avec une prédisposition génétique féminine.

Tableau 4 : Causes des anémies par carence en vitamine B₁₂

Anomalies	Causes	Fréquence
Déficit d'apport	Végétarisme, végétalisme	2%
Sécrétion du facteur intrinsèque	Anémie de Biermer	18-33%
Milieu acide et activité de la pepsine gastrique	<ul style="list-style-type: none"> • Achlorhydrie (IPP) • Gastrectomie • <i>Helicobacter pylori</i> • Gastrite atrophique • Zollinger Ellison • Bypass gastrique 	53-60%
Protéases pancréatiques	Insuffisance pancréatique exocrine, par exemple: OH, mucoviscidose	
Absorption iléale	Metformine	
→ Intégrité du fonctionnement des récepteurs	Pullulation bactérienne	1-6%
→ Intégrité de la muqueuse	<ul style="list-style-type: none"> • Résection iléale terminale • Maladie inflammatoire de l'intestin, infection, tumeur, radiothérapie 	
Anomalies aux niveaux des transporteurs sériques et des enzymes intracellulaires intervenant dans le métabolisme de la vitamine B ₁₂		Très rare
Cause indéterminée		11-14%

8.3. Symptômes

- ✓ Anémie macrocytaire,
- ✓ Asthénie, pâleur,
- ✓ Palpitations,
- ✓ Etourdissements,
- ✓ Essoufflement,
- ✓ Symptômes gastro-intestinaux : Glossites en lien avec la cause (maladie cœliaque, ...),
- ✓ Manifestations neuropsychiatriques : Faiblesse progressive, neuropathie périphérique, ataxie, paresthésie pouvant évoluer vers la spasticité et la paraplégie Dépression, irritabilité, insomnie, ralentissement cognitif, démence.

8.4. Diagnostic

Le diagnostic de la carence en vitamine B₁₂ repose sur la numération de la formule sanguine (NFS) et sur le taux de vitamine B₁₂ et de folates.

Un niveau de B₁₂ < 200 pg/mL (< 145 pmol/L) signifie une carence en vitamine B₁₂.

La NFS permet habituellement de détecter l'anémie mégalo-blastique. La carence tissulaire et la macrocytose peuvent précéder l'apparition de l'anémie.

Un déficit en vitamine B₁₂ se manifeste par une augmentation de l'acide méthyl malonique (AMM) et de l'homocystéine, même si cette dernière se révèle moins importante

Anémie macrocytaire normochrome arégénérative : Hb = 3-10

VGM > 100-130, CCMH est normal, Taux de GB est normal ou diminution de la leucopénie, neutropénie.

Taux de plaquettes : normal ou thrombopénie.

Ferritine : normale ou élevée

HDL et Bilirubine : élevés, témoin d'hémolyse intra-médullaire.

Une anémie macrocytaire avec taux de réticulocytes bas ou normal est le caractère habituel d'une carence vitaminique, quoique plusieurs autres pathologies puissent être révélées ou associées à une anémie macrocytaire. À l'inverse, le VGM peut être normal et l'anémie absente. Les taux de plaquettes et de globules blancs, de neutrophiles et de lymphocytes sont souvent diminués, essentiellement au cours des carences profondes.

8.5. Physiopathologie

a. Rappel physiologique

La vitamine B₁₂, aussi appelée cobalamine (Cbl) est un micronutriment essentiel à la vie dans le règne animal. Elle appartient à la famille des corrinoïdes dont les autres membres dépourvus d'activité vitaminique sont appelés analogues. La vitamine B₁₂ et l'acide folique et sont des facteurs exogènes indispensables à l'hématopoïèse essentiellement à l'érythropoïèse, elles interviennent dans la synthèse d'ADN.

Les apports journaliers recommandés sont de 5 µg par jour pour un stock hépatique total de 2 à 5 mg. La vit B₁₂ est une coenzyme de 2 réactions majeures :

- Synthèse de méthionine : effet sur les folates.
- Conversion de l'acide méthyl malonique (MMA) en acide succinique.

Trois protéines, le facteur intrinsèque (FI), l'haptocorrine (HC) et la transcobalamine (TC), ainsi que leurs récepteurs spécifiques sont impliqués dans ces processus.

Les protéases du suc gastrique coupent la liaison entre la vitamine B₁₂ et les protéines alimentaires. Les cobalamines sont ensuite liées à une protéine R salivaire dans l'estomac ; arrivées dans le duodénum, elles en sont détachées en pH basique grâce aux sucs pancréatiques. Elles sont ensuite transférées sur le facteur intrinsèque, attachées au facteur intrinsèque, ce n'est que dans l'iléon qu'elles sont absorbées.

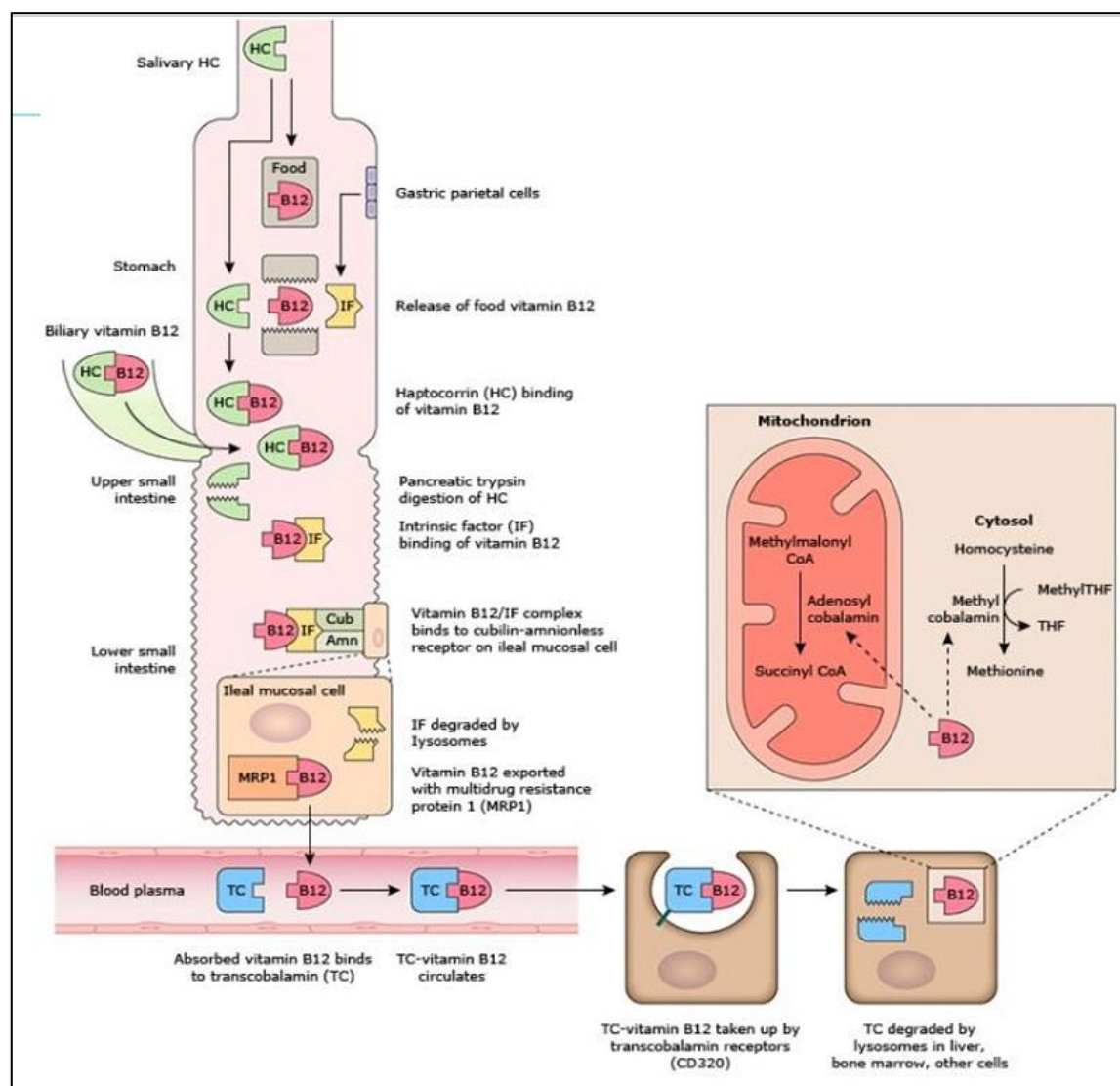


Figure 6 : Cycle physiologique de la vitamine B₁₂

b. Explication physiopathologique

La seule diminution de l'acidité gastrique peut donc induire une carence fruste en B₁₂ (retrouvée dans les gastrites des personnes âgées ou même lors de traitements anti-acides).

Les états mégalo-blastiques sont le résultat d'une synthèse défectueuse de l'ADN. La synthèse de l'ARN se poursuit, ce qui entraîne la formation d'une grande cellule avec un gros noyau. Toutes les lignées cellulaires sont dyspoïétiques dont la maturité cytoplasmique est plus importante que la maturité nucléaire ; cette dyspoïèse produit des mégalo-blastes dans la moelle osseuse avant qu'ils apparaissent dans le sang périphérique.

La carence en acide folique ou vit B₁₂ aboutit à un défaut de synthèse de l'ADN, ce défaut de la synthèse bloque la cellule en phase S => retard de maturation nucléaire, alors que le cytoplasme subit une maturation normale (s'enrichie en ARN basophilie).

La présence de mégalo blasts désigne un gigantisme cellulaire des érythroblastes.

La dyspoïèse aboutit à la mort cellulaire médullaire, rendant l'érythropoïèse inefficace, affectant toutes les lignées cellulaires, la réticulo-cytopenie et, au cours des étapes ultérieures, une leucopénie et une thrombopénie apparaissent.

L'ADN est instable ce qui provoque des cassures chromatiniennes et chromosomiques la cellule est plus sensible à la cancérogenèse. Des anomalies cinétiques sont également observées. Les précurseurs médullaires sont ralentis, voire arrêtés au niveau de la phase S et G2 du cycle cellulaire, et une apoptose accumulée a été rapportée.

Un déficit en vitamine B₁₂ se manifeste par une augmentation de l'AMM et de l'homocystéine, même si cette dernière se révèle moins importante.

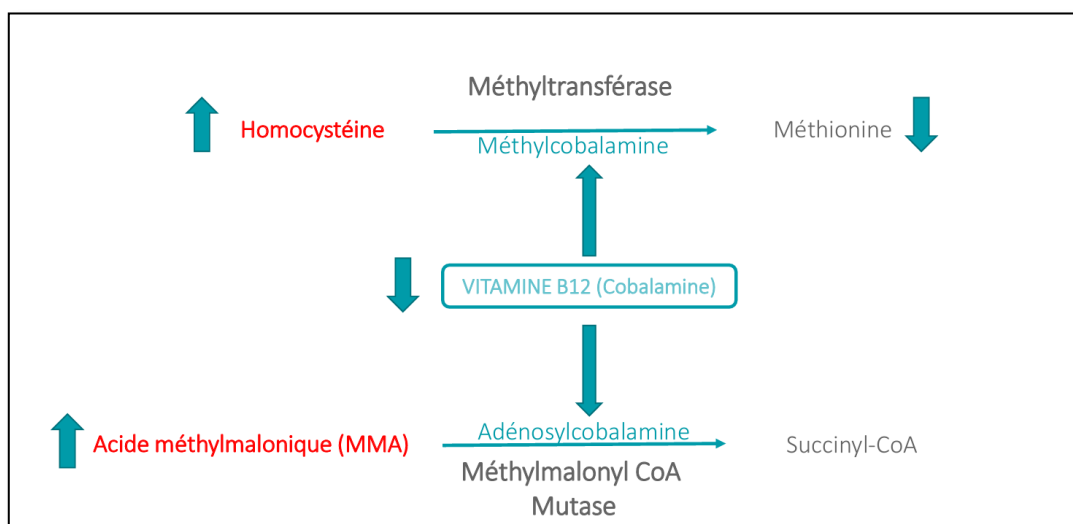


Figure 7 : Physiopathologie de l'anémie par carence en vitamine B₁₂

8.6.Traitement**Tableau 5 : Traitement des anémies par carence en vitamine B₁₂**

Traitement	Modalités
Vitamine B ₁₂ injectable	- Cyanocobalamine ou hydroxocobalamine – Dose initiale : 1000 µg/j pendant 1 semaine, 1000 µg/sem pendant 4 semaines, puis 1000 µg/mois
Vitamine B ₁₂ orale	- Dose : 1000–2000 µg/j
Correction de la cause	- Maladie auto-immune, Chirurgie gastrique Régime végétalien strict

III. Lymphœdème

1. Définition

Selon la définition classique, le lymphœdème correspond à un œdème dû à l'accumulation de la lymphe secondaire à une obstruction du réseau lymphatique assurant le drainage de la lymphe.

C'est une maladie fréquente mais méconnue, qui apparaît habituellement dans des parties du corps où des ganglions lymphatiques ont été enlevés ou endommagés par le traitement d'un cancer, et touche le plus souvent des membres inférieurs et/ou supérieurs.

Sa prévalence dans la population est estimée à 1/20 000 avant 20 ans avec une nette prédominance chez la femme.

2. Classification

Il est habituel de distinguer des lymphœdèmes primaires et des lymphœdèmes secondaires.

Un lymphœdème primaire peut apparaître directement après la naissance ou au cours de l'existence. Les causes de l'apparition d'un dysfonctionnement du système lymphatique sont les suivantes :

- Absence héréditaire de vaisseaux lymphatiques.
- Développement insuffisant ou excessif de vaisseaux ou ganglions lymphatiques.
- Durcissement des ganglions lymphatiques.

Le lymphœdème secondaire apparaît de manière beaucoup plus fréquente que le lymphœdème primaire. Il a toujours une cause antérieure, qui a entraîné une atteinte ou une détérioration du système lymphatique. Les lymphœdèmes secondaires peuvent apparaître dans toutes les régions du corps. Les causes en sont multiples :

- Blessures qui endommagent les ganglions ou les voies lymphatiques
- Interventions chirurgicales durant lesquelles les ganglions lymphatiques ont dû être retirés ou les voies lymphatiques sectionnées (par ex. opération du cancer du sein)
- Inflammations à la suite de virus, bactéries, champignons, etc.
- Insuffisance veineuse chronique non traitée
- Tumeurs, pathologies malignes, radiothérapies, infections, piqûres d'insectes, etc.

La classification décrite par Kinmonth est la plus répandue car elle distingue les lymphœdèmes primitifs résultant d'une anomalie intrinsèque du système lymphatique et les lymphœdèmes secondaires où un processus pathologique extrinsèque est en cause.

Tableau 6 : Classification des lymphœdèmes selon Kinmonth

Lymphœdèmes primitifs	
Formes congénitales	Présents à la naissance. Syndrome de Milroy, syndrome des ongles jaunes
Formes précoces	Apparaissent avant 35 ans. Syndrome de Meige
Formes tardives	Apparaissent après 35 ans, < 10% des cas
Lymphœdèmes secondaires	
Causes infectieuses	Erysipèle, filiariose lymphatique, maladie de Nicholas-Favre
Causes inflammatoires	Rosacée, ⁴ polyarthrite rhumatoïde, hyperthyroïdie ⁵
Causes iatrogènes	Chirurgie orthopédique, vasculaire, curage ganglionnaire, radiothérapie
Causes néoplasiques	Lymphomes, métastases de cancer utérin, prostatique, maladie de Kaposi

3. Causes

Le lymphœdème résulte soit de défauts primaires dans la formation lymphatique, soit d'une lésion secondaire des vaisseaux et ganglions lymphatiques. Plusieurs causes peuvent être responsables de cette altération : une malformation des vaisseaux lymphatiques, leur obstruction ou leur dégradation à la suite notamment d'une chirurgie, d'un accident, d'une virulente infection ou d'une ablation des ganglions .

Les facteurs les plus fréquents de déclenchement d'un lymphœdème sont liés à des pathologies antérieures ou des traitements, par exp. des opérations du cancer de sein avec ablation des ganglions lymphatiques. Un lymphœdème ne survient pas immédiatement après une intervention. Il survient souvent une année après, c'est-à-dire de manière extrêmement décalée.

Une prédisposition héréditaire est beaucoup plus rare (quantité insuffisante de vaisseaux lymphatiques), bien qu'une proportion importante de cas primaires reste génétiquement inexpliquée.

Une autre cause de lymphœdème est représentée par une insuffisance fonctionnelle plus ou moins marquée. Dans ce cas le drainage lymphatique peut, dans un premier temps fonctionner normalement, puis s'accroître pour évacuer une production de lymphe plus importante mais finir par être saturé et devenir incapable de drainer tout le volume de lymphe produit. Dès lors, le lymphœdème s'installe.

L'autre éventualité concerne l'insuffisance fonctionnelle consécutive à la destruction des valvules lymphatiques, à la disparition de l'activité musculaire lisse des vaisseaux lymphatiques, à la survenue d'anomalies morphologiques des vaisseaux lymphatiques (dilatations, sinuosités, rétrécissements).

4. Symptômes

- Symptômes visibles à l'extérieur : Ces signes sont clairement identifiables sur les zones touchées et peuvent apparaître à différents degrés comme suit :
 - ✓ Signe positif de Stemmer,
 - ✓ Gonflement d'une extrémité, asymétrique, différent d'un côté à l'autre (par ex. une seule jambe),
 - ✓ Le dos des pieds ou des mains est généralement gonflé,
 - ✓ Décolorations de la peau et autres modifications cutanées,
 - ✓ Sensibilité aux inflammations et aux irritations cutanées,
 - ✓ Plis cutanés clairement visibles sur les extrémités concernées,
 - ✓ Possibles limitations des mouvements,
 - ✓ Symptômes perceptibles à l'intérieur :
 - ✓ Extrémités fatiguées, lourdes,
 - ✓ Sensation de tension et de pression,
 - ✓ Fourmillement ou picotement,
 - ✓ Léger engourdissement de la partie du corps concernée,
 - ✓ Fatigabilité plus rapide de la jambe ou du bras touché,

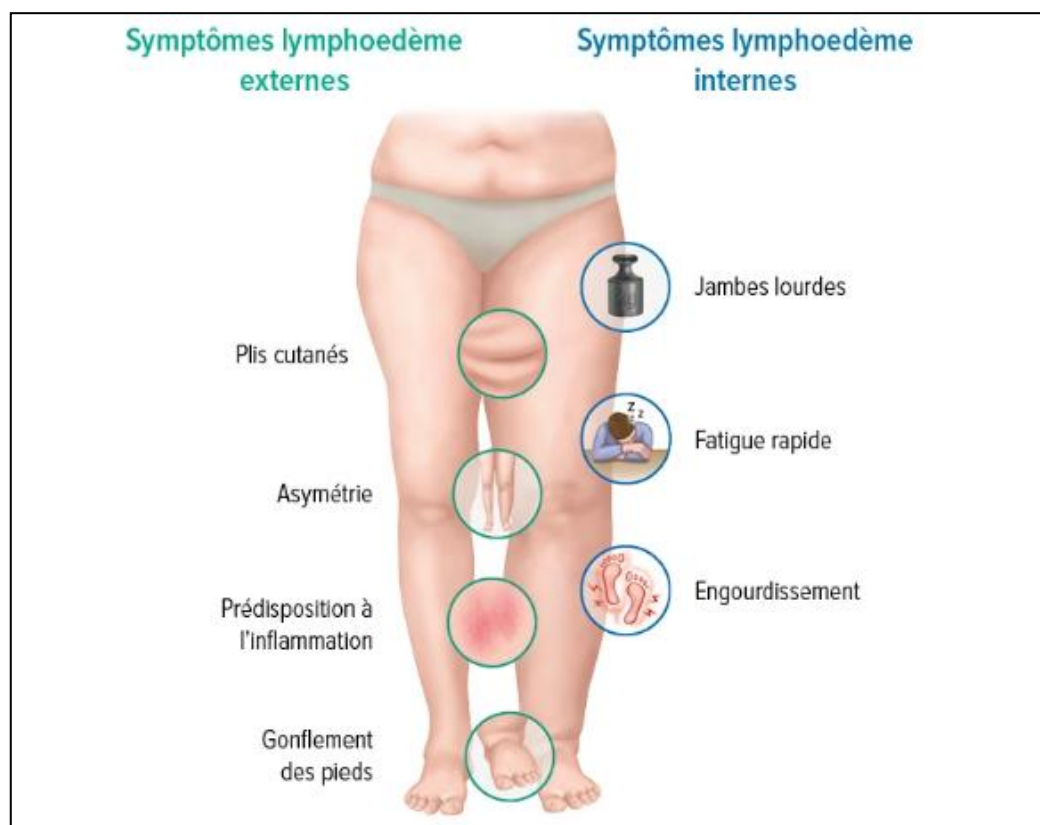


Figure 8 : Symptômes du lymphœdème

5. Diagnostic

Un lymphœdème est suspecté lorsque le diamètre d'un membre est significativement supérieur à celui du membre opposé, en particulier lorsque le patient présente des facteurs de risque pour cette maladie.

Dans le cadre des suites du traitement d'un cancer du sein, une différence de diamètre entre les bras supérieure ou égale à 2 cm est considéré comme nécessitant une exploration complémentaire pour confirmer un éventuel lymphœdème.

Les autres signes évocateurs sont des modifications de la couleur et de la souplesse de la peau, ou l'existence d'un signe du godet, ou une infection de la peau, en particulier un érysipèle.

Parfois, un échodoppler est effectué pour éliminer la possibilité d'une maladie veineuse. De même, un scanner abdominopelvien est souvent prescrit lors de lymphœdème d'une jambe ou des organes génitaux.

De plus, la lympho-scintigraphie est un examen qui permet de visualiser le système lymphatique.

L'imagerie par résonance magnétique (lympho-IRM) est cependant de plus en plus utilisée dans le diagnostic, plus efficace pour repérer un ralentissement de la circulation lymphatique.

Un diagnostic rapide, dès les premiers symptômes, est essentiel pour éviter que le lymphœdème n'entraîne de séquelles durables.

Tableau 7 : Diagnostic différentiel du lymphœdème

GRADE I	GRADE II	GRADE III
L'empreinte du doigt reste sur la peau (« godet »). Le gonflement s'atténue quand le membre est surélevé. Il n'y a pas de trace de cicatrisation visible.	L'empreinte du doigt ne reste pas sur la peau. Le gonflement ne s'atténue pas quand le membre est surélevé. La cicatrisation est visible.	La peau a durci et ne réagit pas au toucher. Le membre affecté a grossi en taille et en volume. La peau a changé de texture.

Remarque : Le lymphœdème ne doit pas être confondu avec l'œdème des jambes, qui touche en général les deux jambes. En cas d'œdème des jambes, la peau n'est pas épaissie, ni dure et ni enflammée. De plus, l'œdème des jambes est dû à une accumulation d'eau (le plus souvent liée à un problème cardiovasculaire), alors que le lymphœdème résulte d'une accumulation de la lymphe dans le membre touché. Le lipœdème est un trouble douloureux de la répartition des graisses qui entraîne également des augmentations de volume.

6. Physiopathologie

a. Rappel physiologique

La lymphe est le liquide interstitiel qui entre dans les premières structures du système lymphatique. C'est un liquide clair, de composition proche du plasma mais plus pauvre en protéines, transportant notamment des protéines de bas poids moléculaire et des lymphocytes à longue durée de vie.

La lymphe, lorsqu'elle quitte les tissus pour entrer dans les premiers vaisseaux lymphatiques, est initialement pauvre en cellules : elle contient très peu de globules blancs. Mais, en circulant dans le système lymphatique, elle traverse plusieurs ganglions lymphatiques. À chaque passage dans un ganglion, elle se charge de lymphocytes, et est « filtrée » pour

éliminer microbes, particules, toxines. Ainsi, plus elle avance dans le réseau lymphatique, plus elle s'enrichit en cellules immunitaires, jusqu'à contenir environ 2 000 à 20 000 lymphocytes par mm^3 , ce qui correspond à une concentration similaire à celle du sang veineux.

Anatomiquement, les vaisseaux lymphatiques sont présents dans tout le corps et drainent environ 10 % des 20 litres filtrés chaque jour par les capillaires. Dans les membres inférieurs, les collecteurs convergent vers les ganglions le long des vaisseaux principaux, puis s'unissent entre D11 et L2 pour former le canal thoracique, qui draine les trois quarts de la lymphe corporelle. La pression osmotique de la lymphe est plus élevée que celle du plasma.

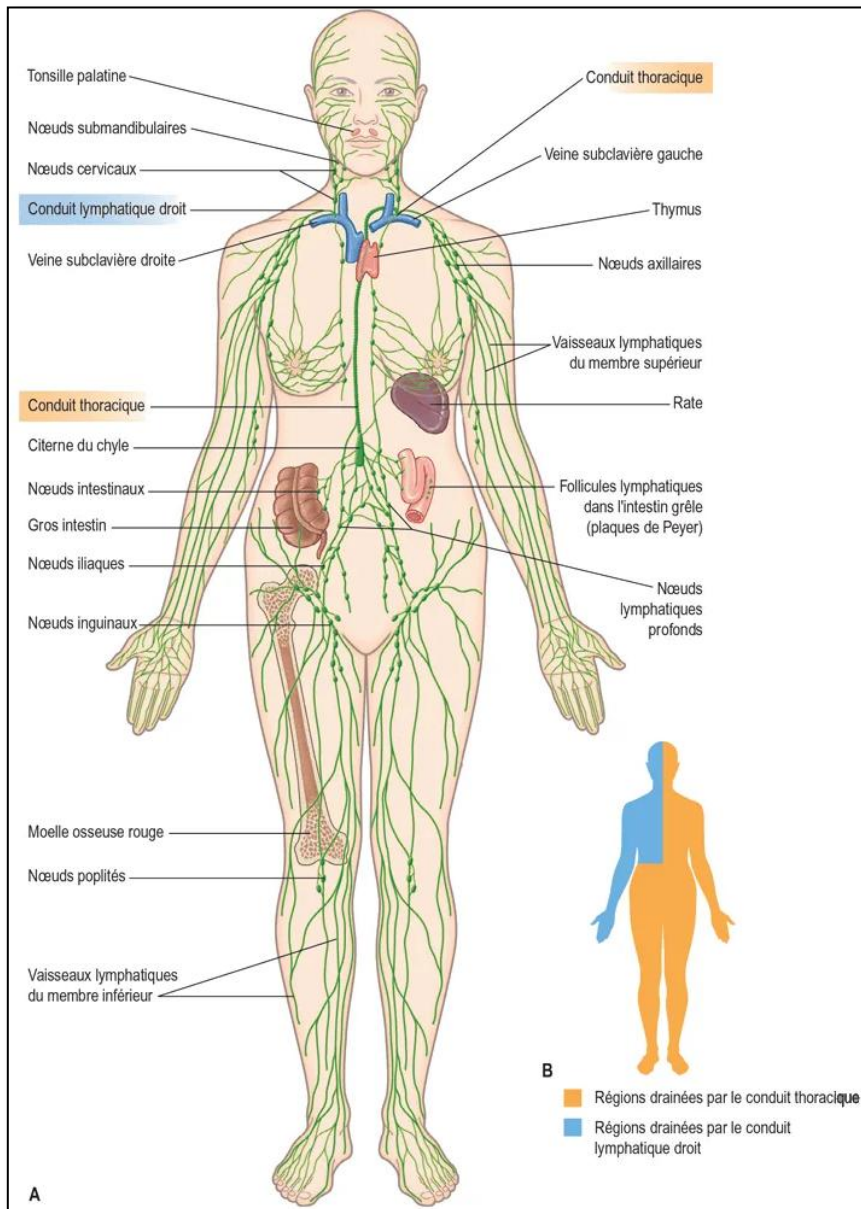


Figure 9 : Système lymphatique

Le rôle majeur de la lymphe est de drainer les protéines et grosses molécules qui, après passage des capillaires artériels dans l'interstitium, ne peuvent pas être réabsorbées par les capillaires veineux. Le Système lymphatique les récupère et les ramène vers la circulation veineuse via le canal thoracique ou la grande veine lymphatique.

Chaque jour, environ 21 litres de liquide plasmatique, transportant des substances dissoutes et certaines protéines plasmatiques, s'échappent des capillaires à leur extrémité artérielle et passent dans les tissus. La plus grande partie de ce liquide retourne directement au flux sanguin en traversant la paroi capillaire à son extrémité veineuse, mais ce qui est en excès, environ 3 à 4 litres, est drainé sous forme de lymphe par les vaisseaux lymphatiques. Sans cela, les tissus seraient rapidement gorgés d'eau, et le système cardiovasculaire commencerait à devenir défaillant tandis que le volume sanguin circulant baisserait.

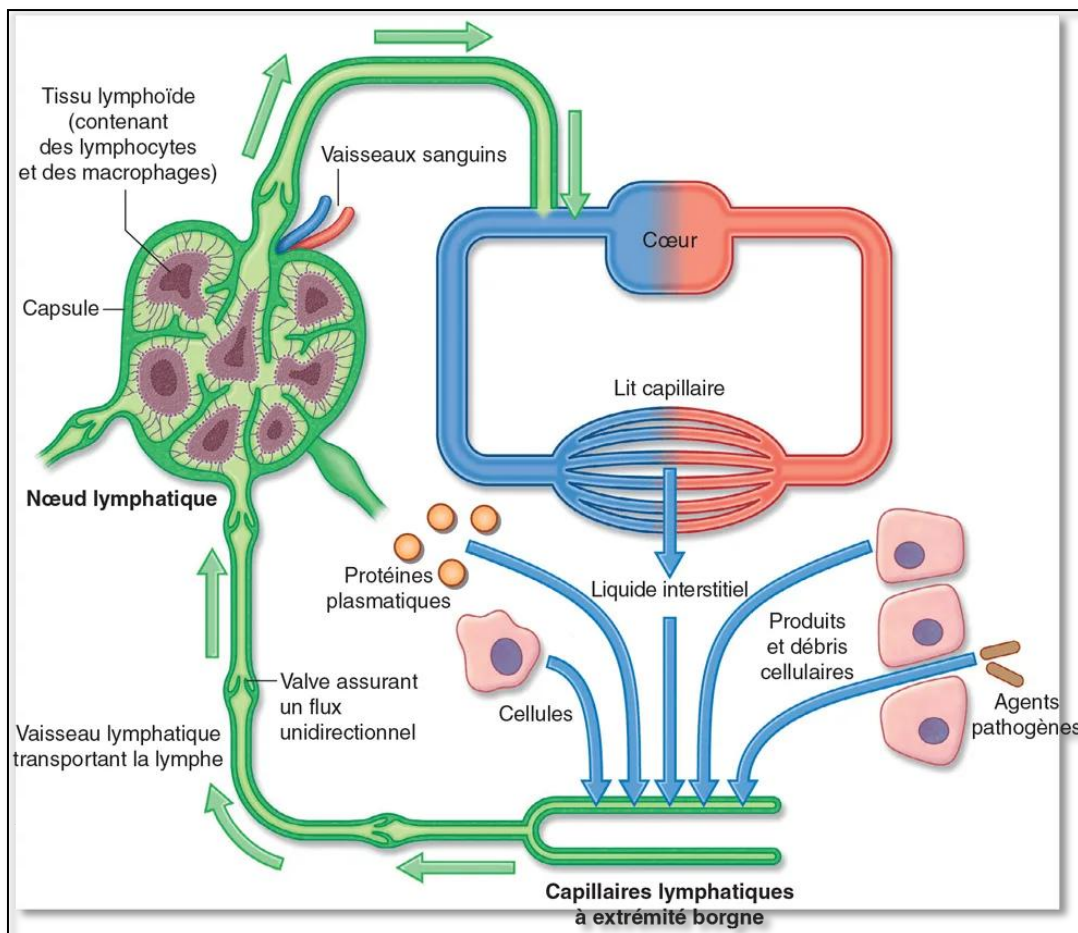


Figure 10 : Aspect fonctionnel du système lymphatique

b. Explication physiopathologique

La progression du lymphœdème se déroule en 6 étapes, depuis la lésion initiale du système lymphatique jusqu'à la dysfonction lymphatique chronique.

1. Lésion lymphatique
2. Stase lymphatique
3. Inflammation chronique
4. Dépôt de tissu adipeux
5. Fibrose
6. Dysfonction lymphatique avancée

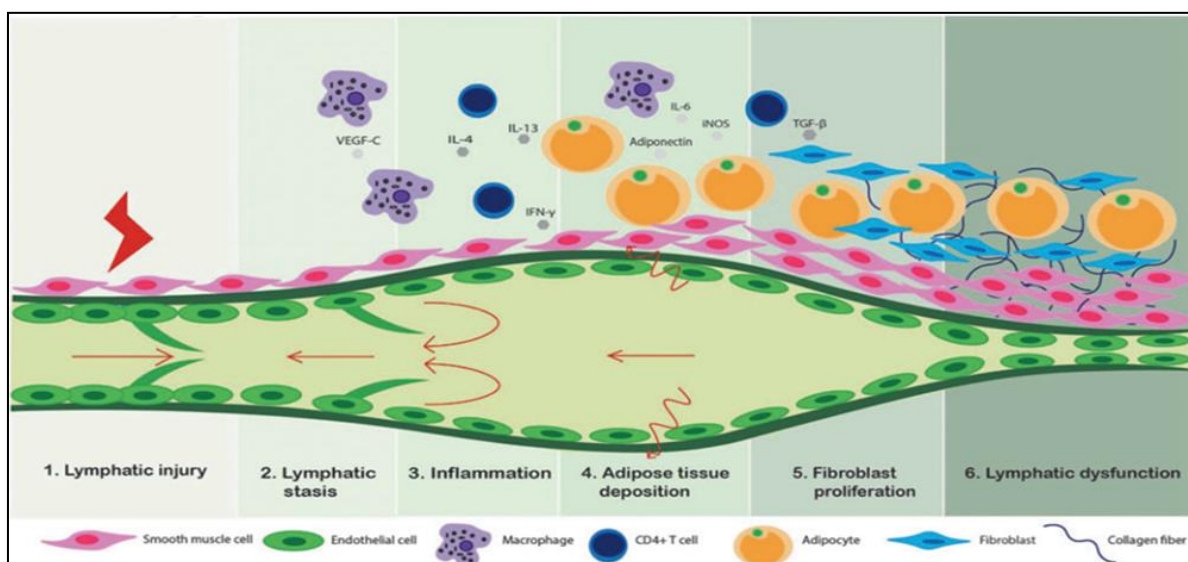


Figure 11 : Etapes de développement du lymphœdème

Lorsque les vaisseaux lymphatiques ou les ganglions lymphatiques sont altérés, la capacité du corps à drainer la lymphe est compromise, ce qui entraîne une pression interstitielle accrue et une accumulation de liquide dans les tissus interstitiels.

Au début, le corps peut partiellement compenser ce dysfonctionnement, mais avec le temps, l'accumulation dépasse la capacité des vaisseaux restants, augmentant ainsi la pression à l'intérieur de ceux-ci, ce qui provoque une fuite de liquide dans les tissus et un gonflement. Ce déséquilibre perturbe l'homéostasie des fluides, réduisant l'oxygénation des tissus et augmentant le risque de dommages cellulaires. L'accumulation de la lymphe peut être secondaire à une absence totale ou partielle de drainage lymphatique.

L'accumulation de la lymphe déclenche une réponse inflammatoire avec la libération de cytokines, ce qui accentue l'œdème et la douleur. Les macrophages et les lymphocytes libèrent des marqueurs inflammatoires, ce qui provoque une fibrose, une hypertrophie des cellules graisseuses et le signe classique d'un gonflement.

En l'absence de traitement, la condition peut évoluer vers l'éléphantiasis, caractérisé par un gonflement massif des tissus et une susceptibilité accrue aux infections. Le corps peut tenter de compenser par la formation de nouveaux vaisseaux lymphatiques, mais ceux-ci sont souvent inefficaces, ce qui perpétue l'état pathologique et aggrave les symptômes.

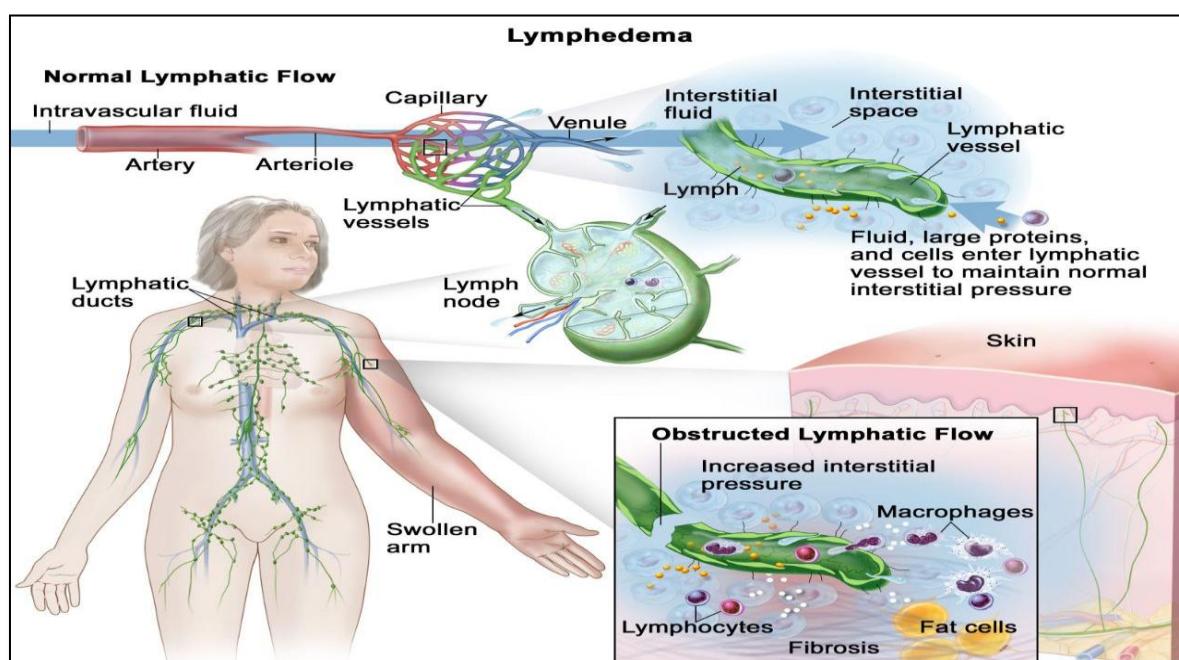


Figure 12 : Physiopathologie du lymphœdème

Dans le lymphœdème, les tissus lésés attirent des cellules Th1, par des signaux inflammatoires et des molécules d'adhésion (E-sélectine), qui produisent des cytokines pro-inflammatoires (ex : IFN- γ) et participent à la chronicité de l'inflammation. Par ailleurs, les cellules Th2 recrutées via les récepteurs (CCR4, CCR9, CCR10) produisent : des interleukines IL-4, IL-13 favorisant la fibrose. Les macrophages, activés par l'environnement inflammatoire, produisent l'IL-6 et l'oxyde nitrique inducible (iNOS), ce qui contribue à l'inflammation persistante. C'est un cercle vicieux aggravant le lymphœdème au fil du temps.

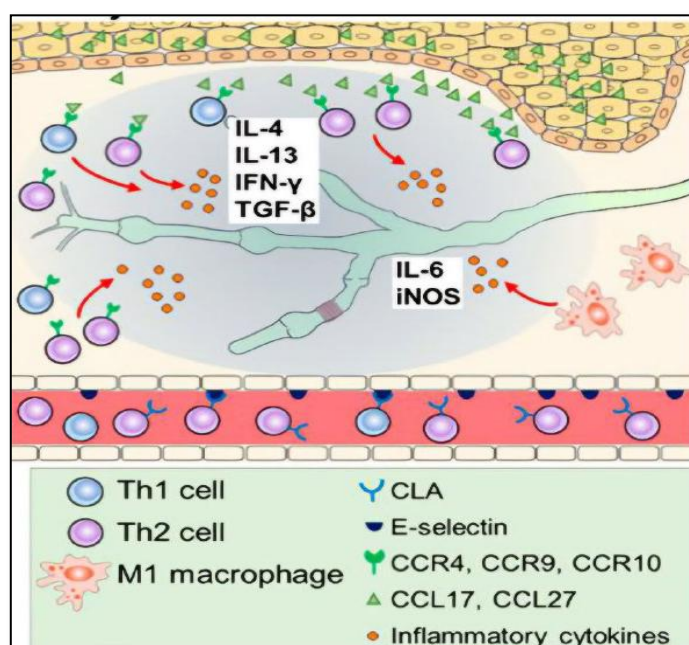


Figure 13 : Processus inflammatoire au cours du lymphoedème

En cas de lymphoedème congénital, l'enfant, à la naissance, est porteur d'un œdème localisé le plus souvent à une jambe. Quelquefois les deux jambes peuvent être atteintes, de même que les bras. Le visage est plus rarement touché. Des perturbations de développement du réseau lymphatique peuvent aussi intéresser certains viscères : le poumon notamment. Souvent ces anomalies lymphatiques, associées à d'autres troubles, sont l'expression d'une maladie génétique (Milroy-Noonan).

Dans les stades avancés de surpoids pathologique (obésité), un lymphoedème associé à l'obésité peut se développer. Les cellules graisseuses, qui se sont agrandies et multipliées, exercent une pression sur le système lymphatique et entravent sa fonctionnalité. Cela empêche le transport de la lymphe et l'absorption du liquide lymphatique dans les ganglions lymphatiques.

De plus, l'augmentation du tissu adipeux entraîne un processus inflammatoire autour des vaisseaux lymphatiques, ce qui les endommage. En raison de ces dommages, les vaisseaux lymphatiques ne sont plus étanches et le liquide s'écoule dans les tissus environnants.

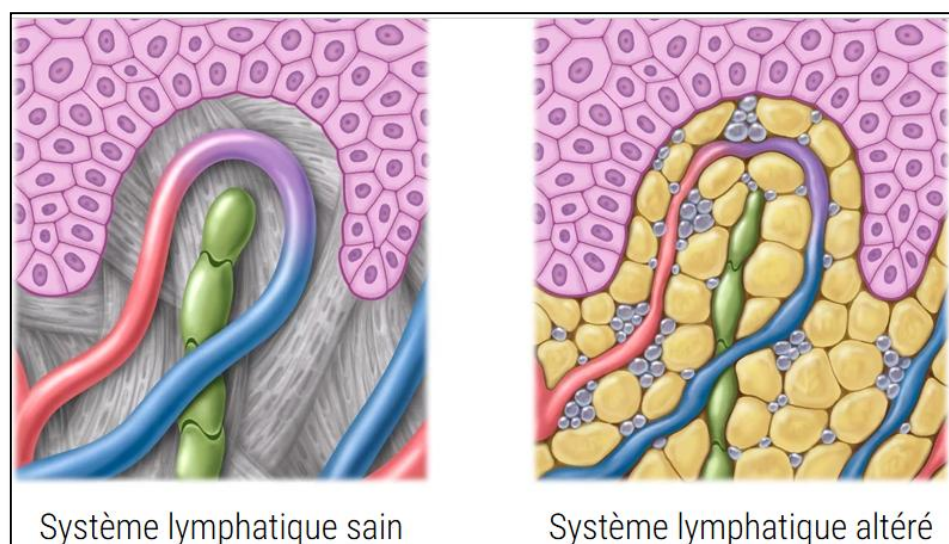


Figure 14 : Obésité associée à un lymphœdème

7. Traitement

Tableau 8 : Traitement du lymphœdème

Catégorie	Traitements
Thérapie décongestive	Drainage lymphatique manuel
Chirurgie	- Anastomoses lymphatico-veineuses Grefe de ganglions lymphatiques Liposuccion du lymphœdème
Médicaments	- Antibiotiques
Hygiène de vie	- Activité physique régulière - Contrôle poids - Hydratation de la peau - Éviter chaleur, vêtements serrés

Chapitre 03 : Physiopathologie Neurologique

I. Introduction

Les troubles neurologiques se définissent par un dysfonctionnement du système nerveux central ou périphérique. Ils peuvent être d'origine génétique, traumatique ou bien encore développementale idiopathique, et révèlent des processus physiopathologiques distincts. Cependant, fréquemment liés entre eux, comme l'inflammation gliale, le stress oxydatif et la perturbation des réseaux neuronaux qui aident à expliquer la variété des symptômes cliniques constatés dans ces affections touchant le système nerveux central. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont causés par une ischémie ou une hémorragie qui entraîne une réduction soudaine du flux sanguin et de l'apport en oxygène. Cela provoque un épuisement énergétique des neurones, une défaillance des pompes ioniques, d'une production de radicaux libres, et une neuro-inflammation aiguë menant à la mort neuronale. Des affections neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer sont décrites comme résultant d'une accumulation extracellulaire de peptides β -amyloïdes et d'une hyperphosphorylation intra-neuronale de la protéine Tau qui entrave la transmission synaptique. Au final, les troubles du comportement révèlent des dysfonctionnements fonctionnels plutôt que structuraux : la dépression majeure est liée à un trouble de l'équilibre des neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline, dopamine), ainsi qu'à une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

II. Les accidents vasculaires cérébraux

1. Définition

Les accidents vasculaires cérébraux sont la conséquence d'une perturbation aiguë des fonctions cérébrales, focale ou généralisée, provoquée par un processus vasculaire pathologique. Ils affectent environ 150000 patients par an, un nombre qui a tendance à augmenter en raison de l'augmentation de la population et de son vieillissement.

Les AVC peuvent survenir à tout âge, y compris dans l'enfance, mais, dans 75 % des cas, il affecte des patients âgés de plus de 65 ans.

Remarque : Environ un quart des AVC sont des récurrences survenant chez des patients ayant un antécédent cérébrovasculaire.

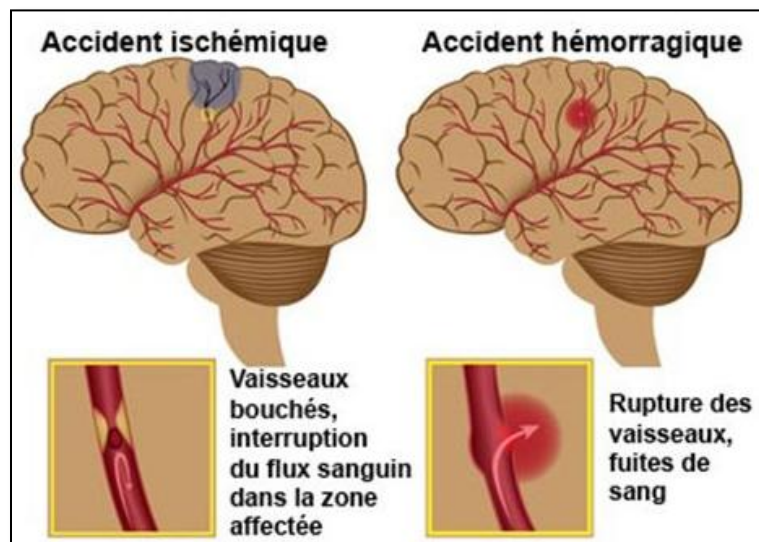


Figure 1 : Accidents vasculaires cérébraux

2. Classification

2.1. Accident ischémique

Les AVC ischémiques sont caractérisés par une réduction de l'apport sanguin d'une région du cerveau entraînant une ischémie. En fonction de la durée de l'ischémie, la perturbation du fonctionnement des neurones peut être transitoire (AIT) ou aboutir à une destruction cellulaire appelé accident ischémique constitué (AIC) ou infarctus cérébral.

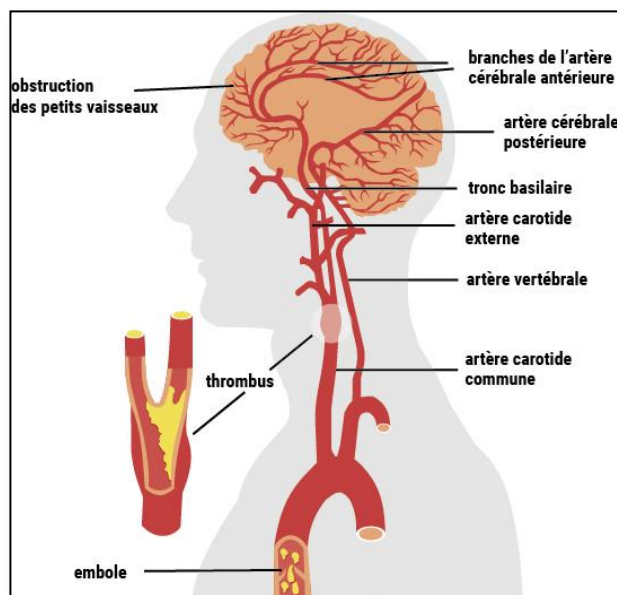


Figure 2 : Aperçu d'un AVC ischémique

On distingue plusieurs sous types des accidents ischémiques selon la classification de TOAST.

Tableau 1 : Classification des sous types de l'AVC ischémique

Sous-type	Caractéristiques
Athérosclérose des gros vaisseaux	Infarctus cortical ou territorial Sténose \geq 50% d'une grande artère
Cardio-embolique	Déficit brutal Sévère Infarctus multiples ou étendus
Maladie des petites artères (lacunaire)	Petits infarctus profonds (< 15 mm) ; Syndromes lacunaires Pas d'atteinte corticale
Cause indéterminée (cryptogénique)	AVC sans étiologie claire

2.2. Accidents vasculaires hémorragiques

Les AVC hémorragiques (intracérébraux ou sous-arachnoïdiens) sont définis par une irruption du sang dans le parenchyme cérébral ou les espaces sous-arachnoïdiens liées à la rupture d'un vaisseau sanguin. Ils se divisent en hémorragie intra-parenchymateuse et hémorragie méningée.

2.3. Thrombose veineuse cérébrale

Le terme de thrombose veineuse cérébrale ou thrombophlébite cérébrale est une pathologie rare concerne toutes les classes d'âge mais surtout les sujet jeunes, et se définit comme une thrombose des sinus veineux et /ou des veines cérébrales.

3. Causes

- Facteurs génétiques : Des antécédents familiaux d'AVC positifs augmentent le risque d'accidents vasculaires cérébraux de plus de 30%, et étaient associés à une multiplication par trois du risque d'AVC chez les descendants. La probabilité que les deux jumeaux monozygotes aient un AVC est de 1,65 fois plus élevée que celle des jumeaux dizygotes.

- Hypertension artérielle (multiplie le risque d'infarctus cérébral par 4 et d'hémorragie par 10 si pression artérielle systolique >160 mm Hg et la pression artérielle diastolique >95 mm Hg).
- Diabète : est un facteur de risque indépendant d'accident vasculaire cérébral avec un risque deux fois plus élevé d'AVC chez les patients diabétiques, et l'AVC représente environ 20% des décès chez les diabétiques.
- Cardiopathies : les cardiopathies emboligènes représentent environ 20% des infarctus cérébraux. La fibrillation auriculaire est la cardiopathie le plus souvent en cause dans 50% des cas, avec un risque relatif 4 à 5, suivie par les cardiopathies ischémiques infarctus du myocarde et les valvulopathies rhumatismales (rétrécissements mitrales).
- Lacunes ou maladie des petits vaisseaux (dus à l'occlusion des branches perforantes artériolaire profondes et surviennent le plus souvent dans le cadre d'un artériopathie induit par l'hypertension artérielle chronique)
- Augmentation du fibrinogène.
- Athérosclérose.
- Stress : associé à des niveaux élevés d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui peuvent induire des lésions cellulaires, le développement de plaque d'athérosclérose et des lésions endothéliales dans le cerveau.

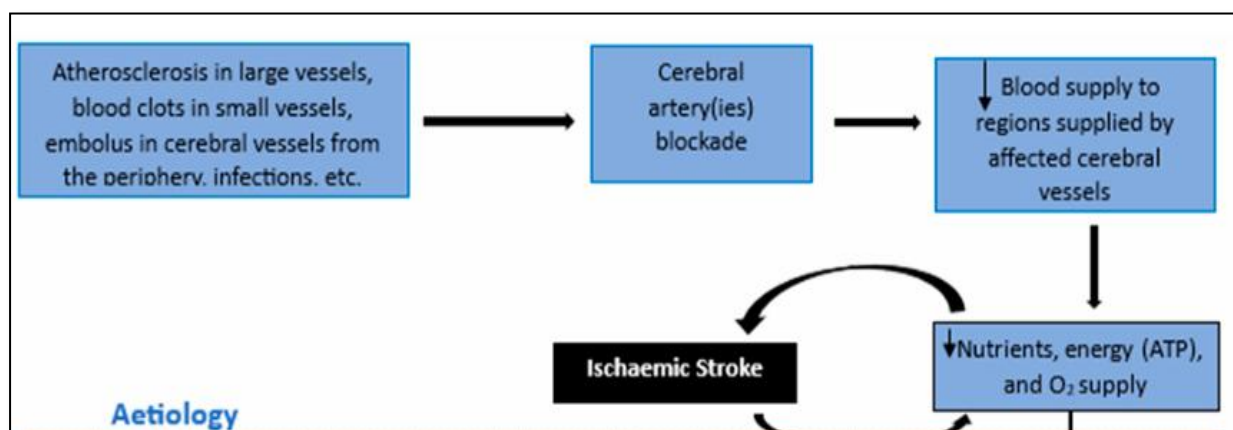


Figure 3 : Etiologie d'un AVC ischémique

4. Facteurs de risque

Certains facteurs de risque modifiables contribuent le plus à un risque accru d'accident vasculaire cérébral ischémique :

- Tabagisme.
- Dyslipidémie.
- Diabète et résistance à l'insuline.
- Obésité abdominale.
- Apnée obstructive du sommeil.
- Excès de consommation d'alcool.
- Alimentation à haut risque (p. ex., riche en graisses saturées, graisses trans, et calories)
- Troubles cardiaques.
- Prise de certains toxiques (p. ex., cocaïne, amphétamines)

Les facteurs de risque non modifiables comprennent :

- Les antécédents d'AVC.
- Le Sexe.
- L'ethnie.
- L'Age avancé.

5. Symptômes

- ✓ Hémiplégie,
- ✓ Aphasie,
- ✓ Troubles visuels,
- ✓ Ataxie (troubles de l'équilibre),
- ✓ Troubles de la vigilance,
- ✓ Coma,

6. Diagnostic

○ Scanner cérébral : C'est l'examen de première intention qui permet de faire le diagnostic initial entre hémorragie et ischémie. Il est souvent normal dans les 24 premières heures suivant un ictus ischémique. Le thrombus est quelquefois visible sous forme d'une hyperdensité spontanée au niveau d'une artère.

- Imagerie par Résonance Magnétique : pour détecter les infarctus cérébelleux et du tronc cérébral et pour reconnaître rapidement une transformation hémorragique.
- Examen biologique : Formule et numération sanguine, vitesse de sédimentation et la protéine réactive C, ionogramme sanguin, glycémie, taux de prothrombine, cholestérol et triglycérides.
- Electrocardiographie (ECG) : la recherche de troubles du rythme ou d'une insuffisance coronaire aigue.
- Radio thorax

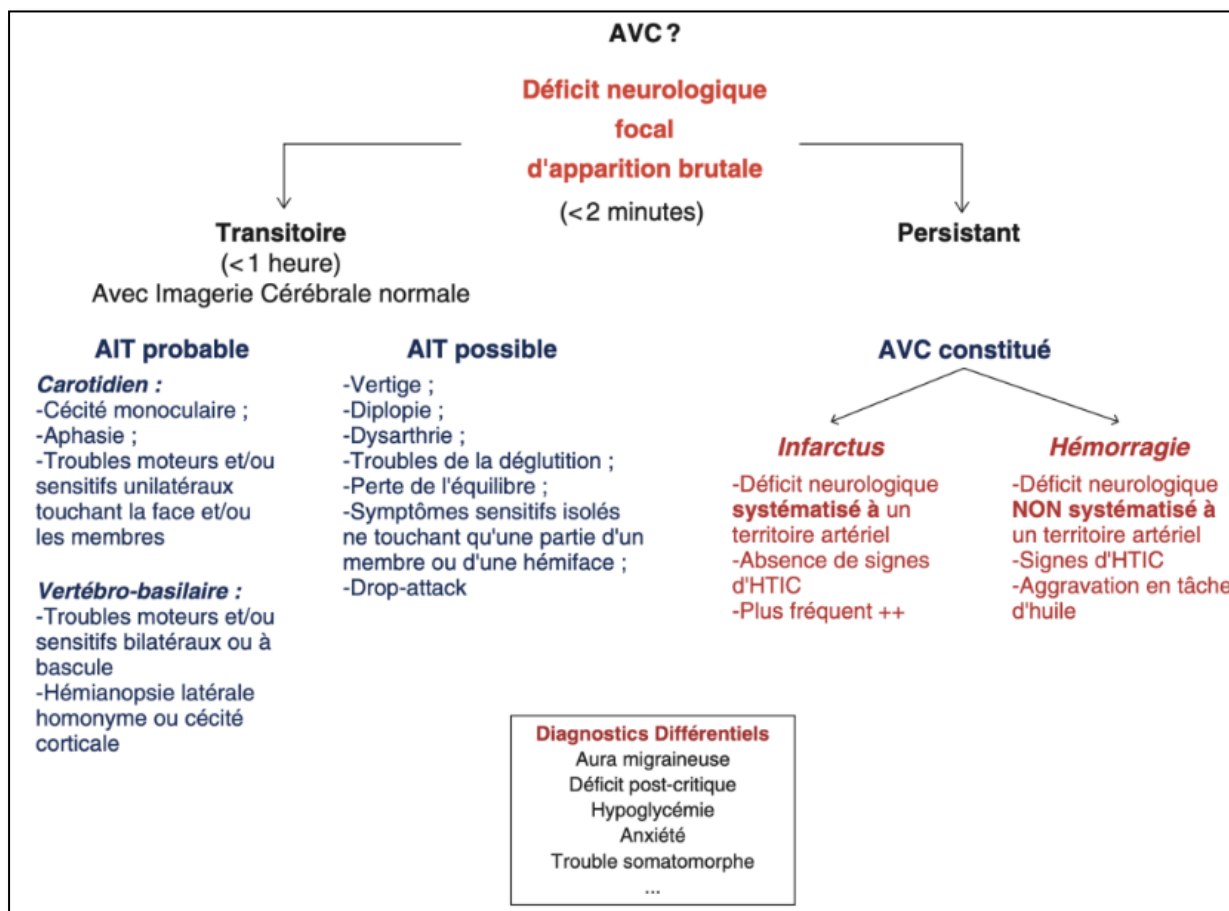


Figure 4 : Diagnostic différentiel d'un AVC ischémique

7. Physiopathologie

a. Rappel physiologique

Le système nerveux est l'ensemble de structures qui assurent la réception, l'intégration, la transformation et la transmission des informations provenant de l'organisme et de son environnement. Le système nerveux central (SNC) comprend l'encéphale et la moelle épinière. L'encéphale contenu dans la cavité crânienne est entouré et protégé par des enveloppes conjonctives appelées les méninges (dure-mère, arachnoïde et pie-mère), et se divise en quatre parties, le cerveau, le diencephale, le tronc cérébral et le cervelet.

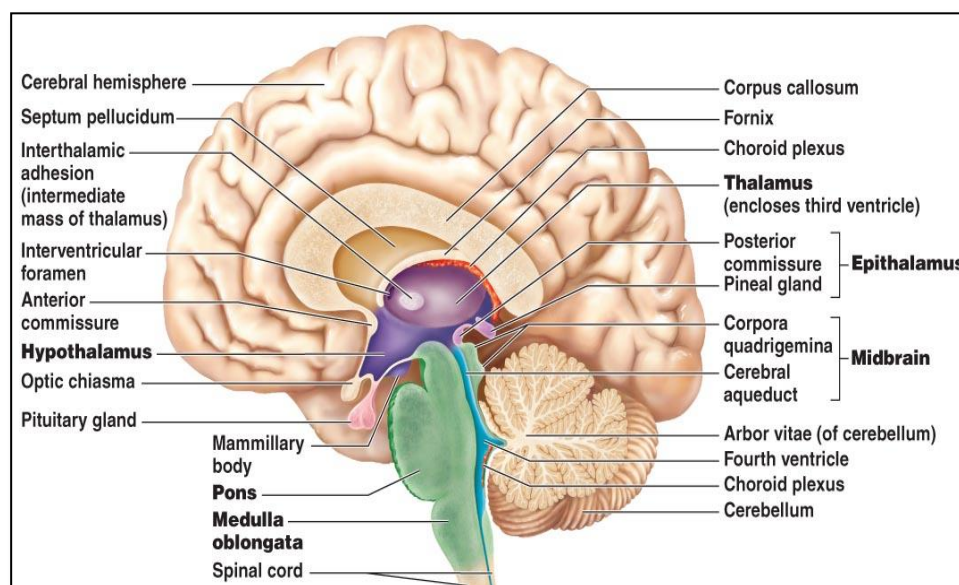


Figure 5 : Anatomie du SNC

La vascularisation de l'encéphale est essentielle pour la survie du cerveau, en assurant sa consommation importante d'oxygène et de glucose. Elle est caractérisée par l'étendue du lit capillaire artériel pie-mérienne et de l'absence de vaisseaux lymphatiques. Les artères de l'encéphale ont deux sources, les parties encéphaliques des artères carotides internes qui forment le système artériel encéphalique carotidien et les parties des artères vertébrales formants le système artériel encéphalique vertébral. Ces deux systèmes artériels encéphaliques sont reliés entre eux par le cercle anastomotique du cerveau.

Les artères carotides sont des vaisseaux essentiels qui assurent l'irrigation du cerveau, de la face et du cou. Les carotides internes apportent environ 70 % du débit sanguin cérébral antérieur, en vascularisant : les hémisphères cérébraux (territoire carotidien), le lobe frontal, pariétal, temporal, la rétine via l'artère ophtalmique. Par contre, les carotides externes

irriguent principalement : la face, le cuir chevelu, les muscles masticateurs, et les structures superficielles.

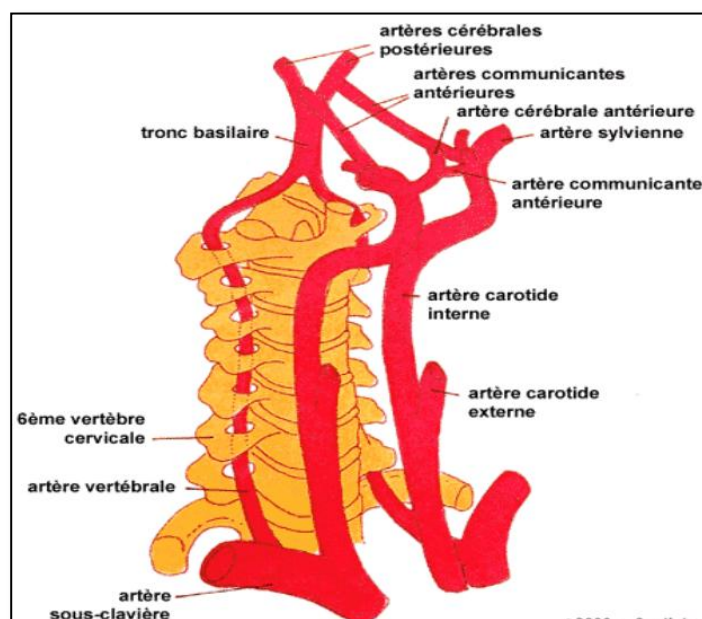


Figure 6 : Artères carotides internes et externes

b. Explication physiopathologique

L'AVC ischémique est caractérisé par une multitude de changements généralement classés sous cinq termes généraux : Neuro-inflammation, Excitotoxicité, Stress oxydatif, Apoptose et Autophagie.

Un AVC ischémique survient lorsque qu'une artère cérébrale se bouche, interrompant l'apport en sang riche en oxygène et en glucose indispensable au fonctionnement neuronal. L'événement initial est donc une diminution aiguë du débit sanguin régional, entraînant une souffrance du parenchyme cérébral en aval de l'occlusion.

Deux grands mécanismes peuvent conduire à cette situation :

Le mécanisme thrombotique ou thromboembolique (le plus fréquent), responsable d'une occlusion artérielle brutale par un thrombus, et le mécanisme hémodynamique (plus rare), lié à une chute du débit sanguin cérébral sans occlusion complète, comme lors d'une sténose artérielle pré-occlusive, d'une dissection, d'un vasospasme ou d'un collapsus circulatoire global. La formation du thrombus implique la lésion endothéliale, l'agrégation plaquettaire, la libération de facteur tissulaire et la formation de fibrine. La dysfonction endothéliale, marquée par une diminution du NO, favorise un état pro-inflammatoire et pro-coagulant, amplifiant l'occlusion.

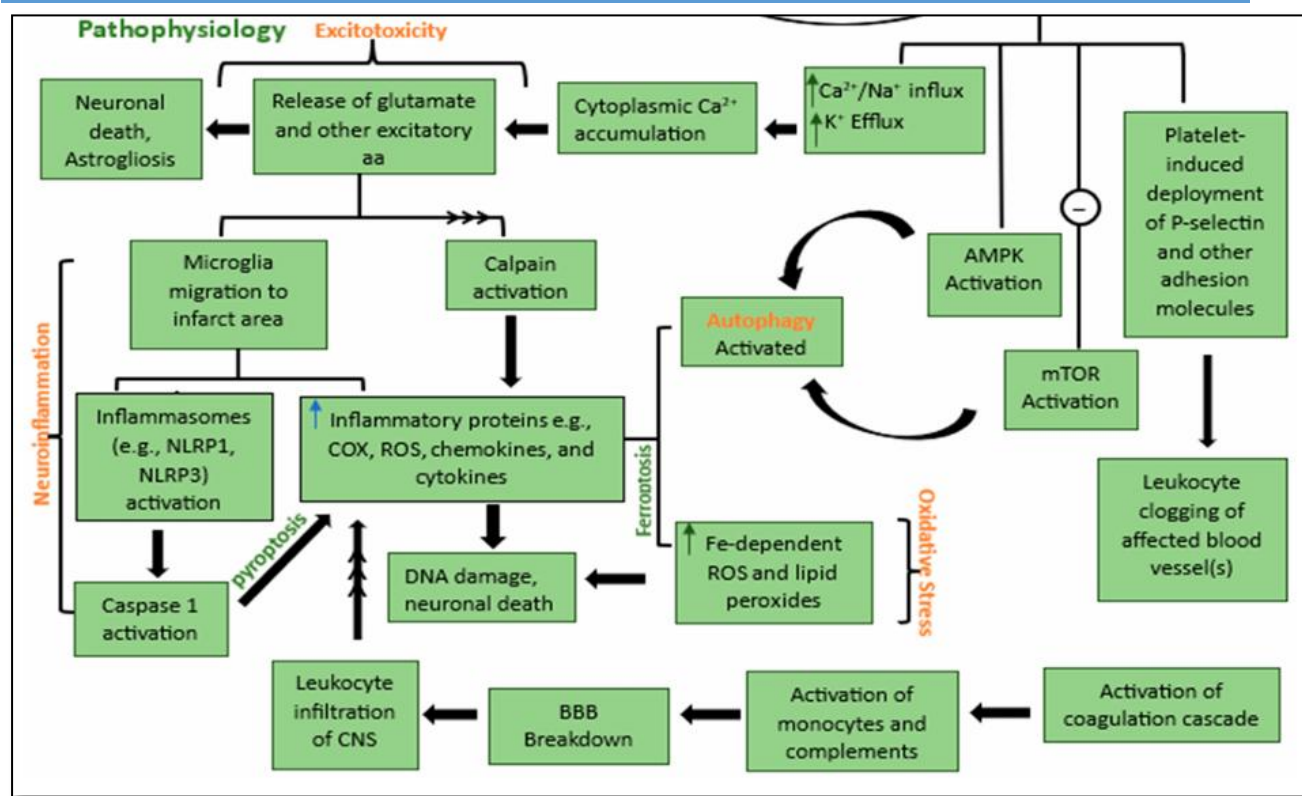


Figure 7 : Physiopathologie de l'AVC ischémique

aa= Amino acids, Fe = Iron, ATP = Adenosine triphosphate, Ca²⁺ = Calcium ions, Na⁺ = Sodium ions, potassium ion = K⁺, COX = Cyclooxygenase enzyme, ROS = Reactive oxygen species, AMPK = Adenosine monophosphate-activated protein kinase, mTOR = mammalian target of rapamycin.

Dans les conditions normales, en cas de diminution modérée de perfusion, le cerveau compense par une augmentation de l'extraction en oxygène, maintenant le métabolisme cérébral. Lorsque la perfusion chute sous un seuil critique, la compensation devient insuffisante et apparaît le stade d'ischémie, où l'oxygénation tissulaire ne permet plus d'assurer le métabolisme énergétique cellulaire.

En raison de l'absence de réserve en oxygène et en glucose, les perturbations métaboliques sont immédiates : arrêt de la production d'ATP, perte de l'homéostasie ionique, accumulation intracellulaire de calcium, activation d'enzymes délétères, stress oxydatif et acidose lactique. Ces événements conduisent à une dysfonction neuronale brutale, expliquant l'apparition rapide du déficit neurologique focal.

Le stress oxydatif, un mécanisme majeur dans l'AVC ischémique, perturbe l'équilibre oxydant-antioxydant, en particulier dans les cellules du cerveau riches en acides gras polyinsaturés. Les facteurs tels que des antioxydants faibles, des pro-oxydants élevés (par exemple, le fer) et un métabolisme oxydatif élevé contribuent à l'aggravation des dommages oxydatifs. Lorsque l'ischémie persiste, deux zones se constituent :

Une zone centrale, où la perfusion est inférieure à 5 % de la normale, entraînant une nécrose cellulaire massive en quelques minutes ;

Une zone périphérique, appelée pénombre ischémique, où la perfusion reste suffisamment élevée ($\approx 20-40$ % de la normale) pour maintenir les cellules en état « pré-lésionnel ». Dans cette pénombre, les cellules dysfonctionnent mais sont potentiellement récupérables si la circulation est restaurée rapidement. Cette zone, qui peut persister de quelques minutes à plusieurs heures (≈ 3 heures), représente la cible principale des traitements de reperfusion.

Parallèlement, s'installent une thrombose microvasculaire, une activation de l'inflammation (IL-1 β , TNF- α), ainsi qu'une mort cellulaire, soit par apoptose dans la pénombre, soit par nécrose dans la zone centrale. L'ensemble de ces mécanismes aggrave l'ischémie et peut augmenter la pression intracrânienne, notamment si l'œdème devient massif.

L'apoptose implique une série d'événements intrinsèques et/ou extrinsèques qui réduisent les neurones et condensent le cytoplasme finissant par détruire leur membrane nucléaire pour former les corps apoptotiques. Dans la voie intrinsèque, la réduction des nutriments et de l'apport en oxygène à la cellule perturbe production d'ATP par la voie normale de phosphorylation oxydative glycolytique. Cela entraîne un déséquilibre ionique (afflux de Na⁺/Ca²⁺ et efflux de K⁺) et l'ion calcium s'accumule dans la cellule, ce qui provoque une libération excessive d'acide aminé excitateur neurotransmetteurs, en particulier le glutamate, dans l'espace extracellulaire. Ce processus est alors suivi des événements cytotoxiques dans le noyau et le cytoplasme, y compris l'activation de la calpaïne, la génération des espèces réactives de l'oxygène à partir du métabolisme mitochondrial, qui cause des dommages à la membrane cellulaire, et la rupture d'ADN, tandis que la voie extrinsèque implique l'activité des facteurs de signalisation de l'inflammation libérés par les astrocytes, la microglie et les oligodendrocytes en raison de dommages cérébro-vasculaires.

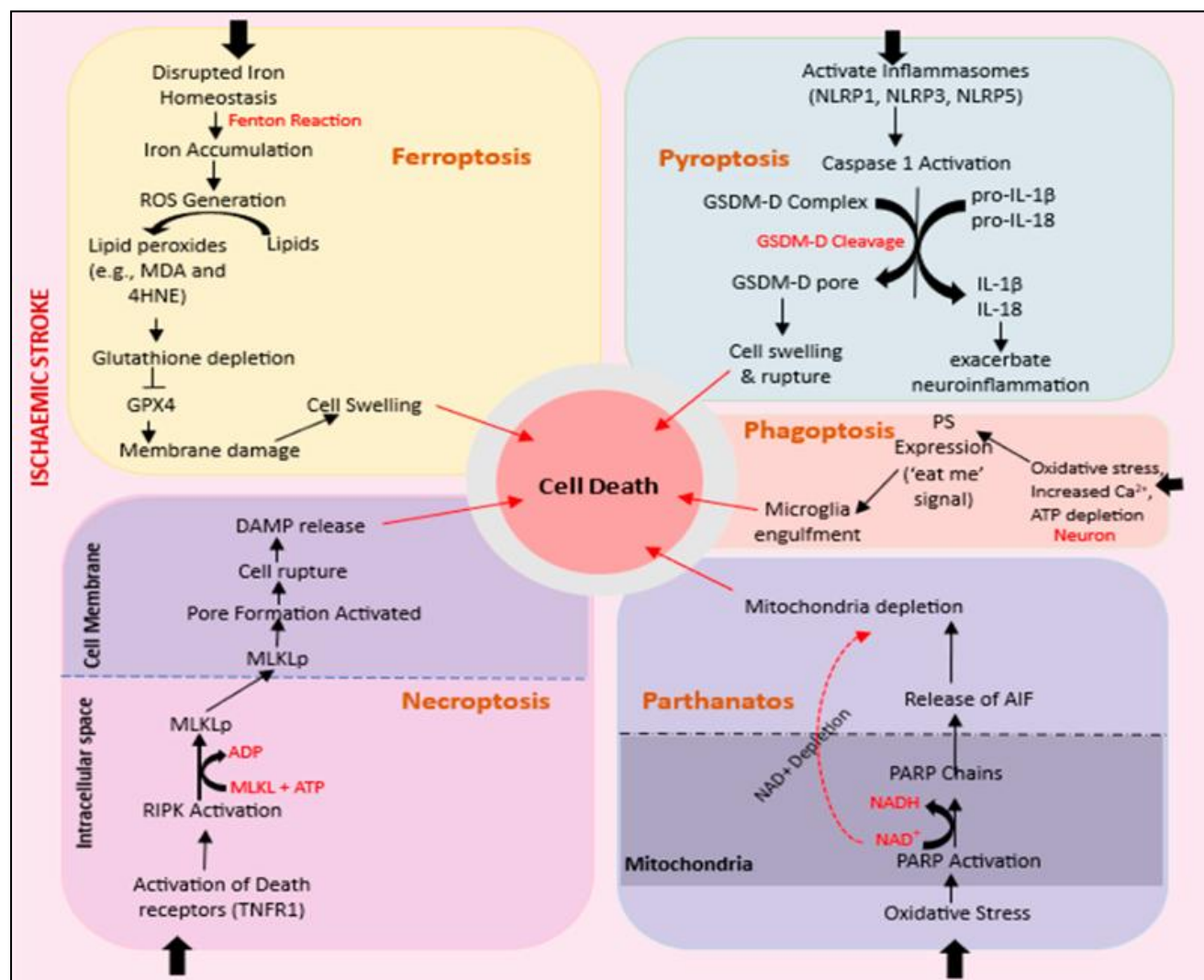


Figure 7 : Voies de signalisation de mort cellulaire en cas d'AVC ischémique

8. Complications

- o Épilepsie : Affection chronique caractérisée par la répétition de crises convulsives résultantes de décharges électriques paroxystique d'un groupe de neurones du cortex cérébral
- o Troubles de la motricité : Une abolition de la force musculaire (paralysie totale); une diminution de la contractilité des muscles (paralysie partielle ou parésie).
- o Aphasie : Trouble acquis du langage, secondaire à une lésion cérébrale. Elle concerne l'expression, la compréhension orale et écrite et souvent les modes de transposition.
- o Anosognosie, ou trouble de la reconnaissance de l'affection, en l'absence de trouble perceptif, phasique ou intellectuel. La prosopagnosie , ou incapacité à identifier et reconnaître le visage de personnes familières ou illustrées.

o Apraxies : troubles de la programmation et de la réalisation des gestes, non explicables par un déficit moteur ou sensitif.

Remarque : En moyenne, chaque minute d'ischémie non traitée entraîne la perte d'environ 2 millions de neurones, soulignant l'urgence thérapeutique.

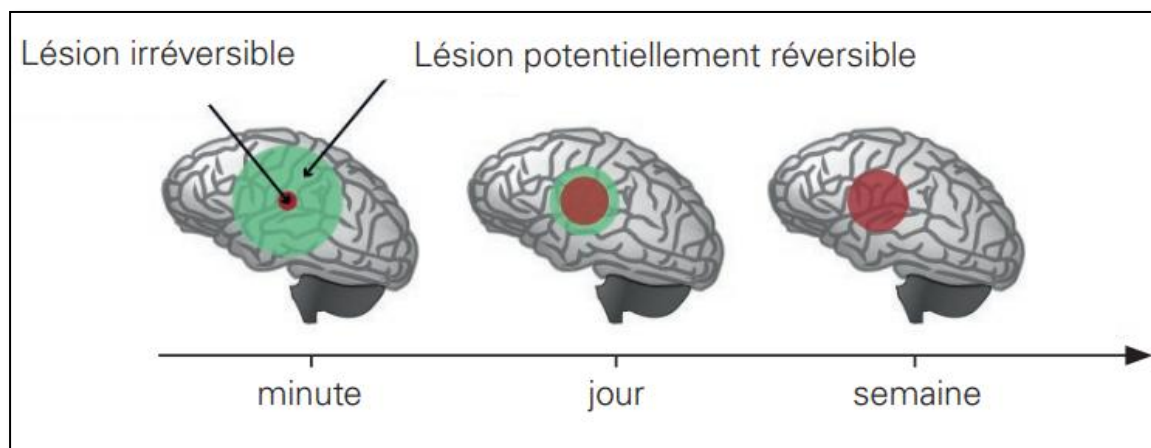


Figure 8 : Evolution et complication d'un AVC ischémique sans traitement

9. Traitement

Tableau 2 : Traitement de l'AVC ischémique

Situation	Traitement
Urgence ($\leq 4h30$)	Thrombolyse
Urgence ($\leq 6h$, jusqu'à 24h dans certains cas)	Thrombectomie mécanique
Antiagrégant plaquettaire	Aspirine après exclusion hémorragie
Rééducation précoce	Kiné, orthophonie

III. Altérations dégénératives du système nerveux

1. Introduction

Une maladie neurodégénérative correspond à une pathologie progressive qui affecte le cerveau ou plus globalement le système nerveux, entraînant la mort des cellules nerveuses. Les plus célèbres et les plus fréquentes sont la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque ; la maladie de Huntington.

Leur origine n'est pas toujours connue précisément. Si la génétique semble impliquée dans certains cas, elles surviennent la majorité du temps de manière isolée. Des produits chimiques (pesticides, métaux lourds) ont aussi été identifiés comme coupables chez certains patients. Cependant, il existe d'autres causes au déclenchement de la maladie, mais celles-ci n'ont pas été clairement établies.

La maladie d'Alzheimer (MA) est un trouble multifactoriel caractérisé par une perte des événements récents, et qui conduit à la démence mentale ; il n'y a pas de marqueur biologique et c'est une maladie constamment mortelle, d'une durée moyenne d'évolution de 8 ans. Elle a pour symptômes : une réduction de la durée d'attention, une désorientation, et aux derniers stades : elle provoque une incapacité à reconnaître les personnes, une perte du langage, et parfois des épisodes de violence et des hallucinations. Sa prévalence (2005) : 60-64 ans : <1%, et 85 ans : >33%, dans les pays industrialisés.

Le débat sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer a commencé en 1907, depuis sa découverte par le neuro-pathologiste Dr Alois Alzheimer, qui a identifié des plaques amyloïdes et une dégénérescence neurofibrillaire dans les cerveaux des personnes autopsiées atteintes de la maladie, et qui a suggéré que ces atteintes pourraient causer cette pathologie. Selon la revue scientifique *The Lancet* (2005), entre 2001 et 2040, le nombre de malades devrait augmenter notamment dans les pays en développement. Aujourd'hui, ce sont ces pays qui supportent la plus grosse charge de la maladie, avec 60 % des cas.

2. Définition de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro-dégénérative, qui représente plus de 80 % de cas de démence dans le monde entier chez les personnes âgées.

L'organisation mondiale de la santé estime que le nombre de personnes atteintes de démence en France en 2050 sera 2 236 682, soit 3.31% de la population. Elle se caractérise par une mort progressive des cellules nerveuses, et entraîne la perte progressive des capacités mentales, comportementales et fonctionnelles.

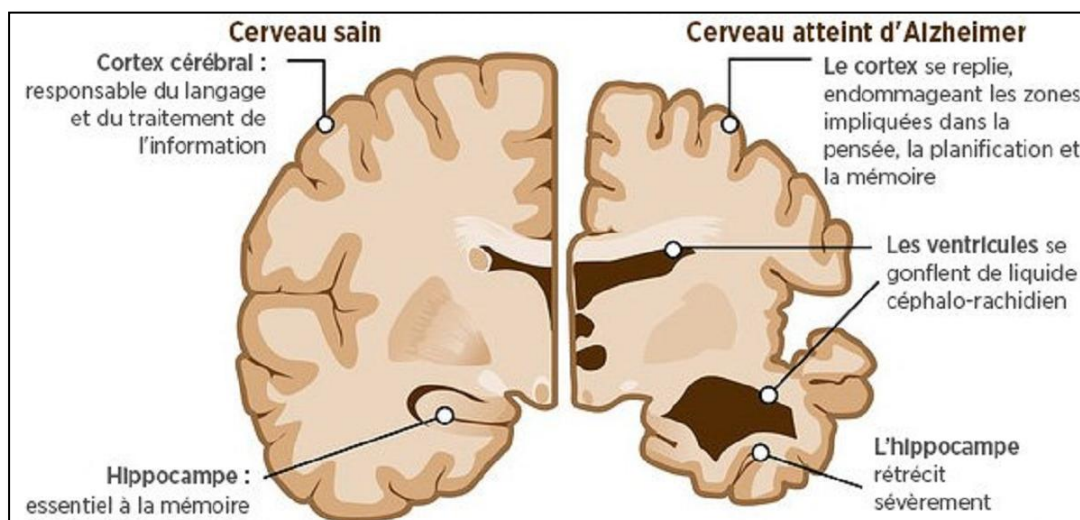


Figure 9 : Les lésions de la maladie d'Alzheimer

3. Causes

Les dégénérescences neurofibrillaires se caractérisent par des « cordelettes » de protéines tau à l'intérieur des neurones, et les plaques séniles par des dépôts d'amyloïdes- β qui apparaissent sous la forme de « pastilles » situées entre les cellules.

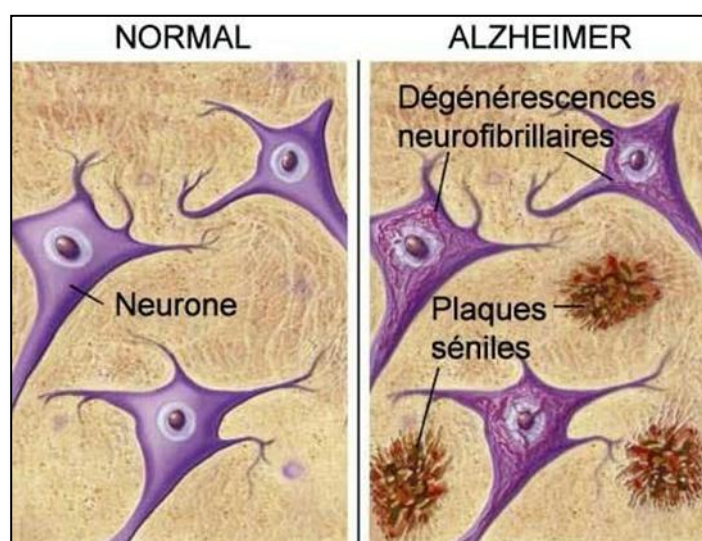


Figure 10 : Les lésions de la maladie d'Alzheimer

4. Symptômes

Beaucoup d'études mettent en évidence que la pathologie d'Alzheimer a une période dite asymptomatique ou des symptômes paraissant comme bénins. Cette phase se réfère par des problèmes de langage et une perte de mémoire épisodique n'affectant pas la vie quotidienne d'un individu et dépend aussi de l'âge auquel la maladie est contractée.

La « maladie d'Alzheimer » n'est pas un trouble unique, homogène, c'est un état complexe avec de très grandes différences entre les patients. Les Critères de démence sont :

a. Une altération de la mémoire : Amnésie.

Dans 75% des cas, le 1^{er} indice : l'atteinte mnésique touche d'abord les faits récents. Erreurs de chiffres, de noms propres, signalés par le patient ou l'entourage (La personne masque souvent ses difficultés). Sur quelques mois ou années, ils s'aggravent, s'étendent aux 2 types de mémoire : faits anciens et récents. la mémoire sémantique (connaissances générales du patient) est préservée plus longtemps que la mémoire épisodique (sa propre histoire).

b. Au moins une des manifestations suivantes :

1. Aphasie (perte de la capacité de parler ou comprendre un message parlé ou écrit).

2. Apraxie (une impossibilité de réaliser correctement des mouvements en l'absence de déficit sensitif ou moteur ; l'atteinte responsable de ces symptômes est toujours une lésion du cerveau, au niveau du lobe pariétal : comme le fait de s'habiller, se brosser les dents,)

3. Agnosie (un trouble qui se traduit par un déficit de la reconnaissance. Une personne atteinte ne reconnaît pas les objets ou bien son cerveau est incapable de les nommer. Elle peut être visuelle, auditive, ou tactile).

4. Altération des fonctions exécutives (projets, organisation, pensée abstraite)

c. Psycho-comportementaux (Désintérêt, Irritabilité, Anxiété, Isolement,).

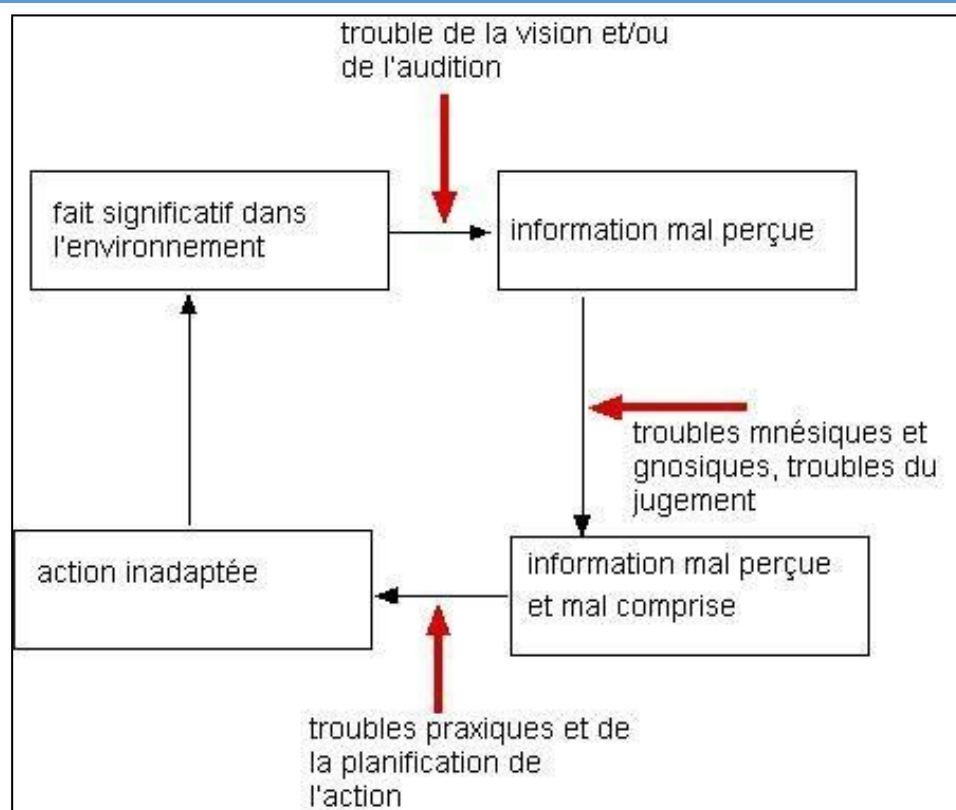


Figure 11 : Signes de confusion puis démence d'un malade d'Alzheimer

5. Diagnostic

- Seuls 50 % des malades sont diagnostiqués
- Au stade précoce, 1/3 seulement
- En France, il s'écoule environ 2 ans entre les premiers signes et le diagnostic...

Souvent, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ne peut être posé que tardivement, chez un patient dément, c'est à dire quand il a perdu son autonomie. Or cette maladie s'installe progressivement et insidieusement pendant des années avant l'apparition de la démence.

Pendant cette période, le cerveau est capable de compenser partiellement les lésions qui se créent. C'est lorsque les capacités de compensation sont dépassées que la maladie devient évidente.

Aujourd'hui, il est déjà possible d'identifier la maladie bien avant l'installation de la démence en croisant plusieurs critères :

- La neuropsychologie : Des tests de mémoire spécifiques permettent de contrôler que l'information a bien été enregistrée et de mettre en évidence un trouble spécifiquement lié à une altération des circuits de la mémoire.

- La neuro-imagerie : Permet d'identifier à un stade précoce l'atteinte des structures temporales internes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. L'IRM structurelle peut mener à l'identification d'une atrophie hippocampique, corticale temporale, pariétale et frontale selon l'évolution de la pathologie. Ces atrophies sont souvent corrélées avec l'évolution de la distribution de l'amyloïde β et de Tau, et la mort neuronale.

- Macroscopiquement, le volume hippocampique est réduit de 10 à 12 % chez un patient atteint de la maladie d'Alzheimer. Cependant, la réduction volumique du cortex temporal médial constitue un meilleur marqueur topographique d'identification des sujets souffrant de maladie cognitive évoluant vers une MA.

- Des marqueurs biologiques : La combinaison de marqueurs biologiques spécifiques (concentration de peptide amyloïde et de protéine tau dans le liquide céphalorachidien), même s'ils ne sont pas fiables à 100 %, facilitent l'identification de la maladie, même au stade pré-démontiel. Actuellement d'autres tests sont aussi étudiés tels que le dosage de Phospho-Tau_{Thr181} dans le plasma ou l'utilisation de l'imagerie magnéto-encéphalographies pour les courants post-synaptiques.

6. Physiopathologie

a. Rappel physiologique

La mémoire est la capacité qui permet d'enregistrer, de conserver et de réutiliser des informations. Elle aide à retenir des connaissances, des souvenirs et des gestes du quotidien. Elle permet l'interaction et l'adaptation avec l'environnement, mais aussi à construire une identité indispensable à notre autonomie.

La mémoire se divise en 2 types : **Une mémoire à court terme**, ou mémoire de travail qui permet de maintenir temporairement des informations en tête et de les manipuler pendant quelques secondes. Elle est sollicitée pour retenir un numéro de téléphone le temps de le composer ou pour effectuer un calcul mental...

Les **mémoires à long terme**, qui se divise en **mémoire explicite** incluant la sémantique (mémoire des faits et des connaissances générales) , et la **mémoire épisodique** (stockage et récupération des souvenirs d'un événement) .La **mémoire implicite** regroupe les apprentissages des activités automatiquement sans effort conscient.

L'hippocampe est la structure clef de la mémoire, connectée à d'autres réseaux de neurones au niveau du corps mamillaire et de l'hypothalamus en plus de fibres nerveuses pour former ce qu'on appelle le circuit de Papez.

La mémoire suit un processus de 3 étapes :

- ✓ L'encodage ou l'apprentissage : Capacité de sélectionner et d'apprendre une information. Le cerveau filtre ce qu'il met en mémoire.
- ✓ Le stockage ou "consolidation" : long processus pendant lequel l'information est révisée, réapprise. Cette phase dure plusieurs mois après l'apprentissage.
- ✓ Le rappel : Capacité du cerveau à retrouver l'information, reprendre les informations sensorielles pour reconstruire le souvenir.

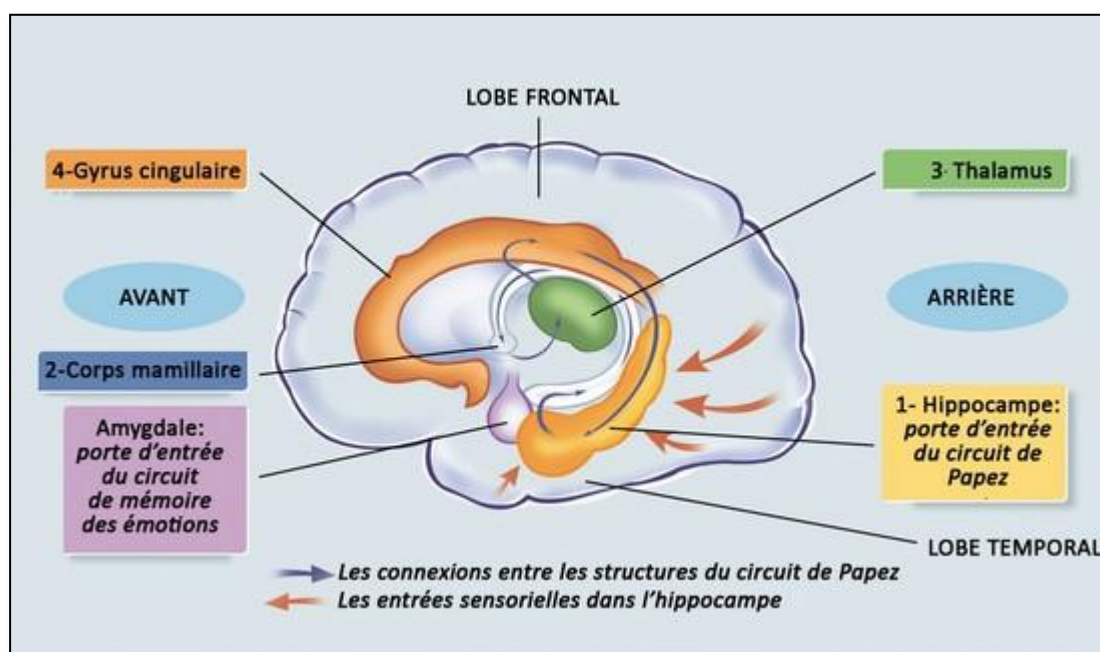


Figure 12 : Physiologie de la mémoire

b. Explication physiopathologique

La MA est considérée comme multifactorielle avec 70% de causes génétiques et 30% de causes environnementales. Les formes familiales autosomales (pour la maladie d'Alzheimer précoce) montrant une maladie représentent seulement **2%** des malades. Cependant, d'autres découvertes génétiques ont permis plus tard la compréhension de la pathologie avec la révélation des **mutations sur 3 gènes principaux (APP, PSEN1 et PSEN2, et plus de 400 mutations)** montrant

l'importance de la cascade amyloïde, la génération de catabolites toxiques ainsi qu'une protéine β d'une plus grande longueur.

De nombreuses études ont examiné l'implication des facteurs environnementaux sur le développement de la pathologie : une exposition chronique à la cigarette, à des polluants de l'air augmente l'incidence de développer la MA de 2 à 3 fois. Une mauvaise nutrition est aussi considérée comme étant une source néfaste dans la MA. Les facteurs nutritionnels tels que l'obésité, les carences en vitamines, le microbiote, les métabolismes lipidiques, le diabète, l'ingestion de pesticides et de certains métaux sont combinés à cette pathologie.

La MA est caractérisée par une atrophie cérébrale (surtout temporo-pariétale), à cause de :

- Plaques séniles (PS) constituées principalement par : protéine β -amyloïde sous forme fibrillaire.
- Dégénérescences neurofibrillaires (DNF) causées principalement par : la protéine tau hyper-phosphorylée.

Plusieurs hypothèses ont été avancées sur la base de facteurs étiologiques divers afin d'expliquer cette pathologie : l'Hypothèse cholinergique, l'hypothèse du cholestérol cérébral, l'hypothèse de tau et l'hypothèse de l'inflammation.

La physiopathologie proposée pour la MA est le déficit en acétylcholine, et un changement de la structure de l'encéphale surtout dans les régions qui régissent la cognition et la mémoire. On observe une diminution de 90 % de la choline acétyltransférase, l'enzyme nécessaire à la biosynthèse de l'acétylcholine. Mais la concentration d'autres neurotransmetteurs va également diminuer comme celle de la noradrénaline, de la sérotonine, de la somatotropine, du neuropeptide Y, de la substance P et de la corticolibérine.

Les neurones cholinergiques de l'hippocampe et du cortex entorhinal sont particulièrement touchés par la mort neuronale, Mais des neurones d'autres aires cérébrales, comme les lobes frontaux, les lobes temporaux antérieurs, les lobes pariétaux, le lobe olfactif, l'hypothalamus. Et le noyau du raphé va également disparaître.

Dépôt anormal d'un peptide : beta amyloïde qui encombre l'encéphale (partie du système nerveux contenue dans la boîte crânienne, et comprenant le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral : segment supérieur de la moelle épinière). C'est une neurotoxine qui augmente la concentration de calcium dans certains neurones, donc provoque une libération de radicaux libres (qui sont une menace pour les cellules).

La localisation précise de l'amyloïde β sur le locus de l'-Amyloid Precursor Protein (APP) dans le chromosome 21 a engendré de multiples découvertes telles que les mutations sur le gène APP. Certaines mutations du gène du précurseur p amyloïde favorisent la formation des plaques séniles. A ce jour, on compte plus d'une cinquantaine de mutations sur ce gène après le séquençage des exons 16 et 17. La plupart de ces mutations entraînent des modifications sur le ratio d' $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ (augmentation), sur la fibrillogénèse du peptide, son oligomérisation et son agrégation. D'autres mutations tels que E693, génèrent la formation de protofibrilles du peptide et accélèrent donc sa propension à l'agrégation et à la toxicité. Plus récemment, l'équipe de « Watts et Stefansson » a dévoilé une mutation protectrice de la pathologie. Cette mutation islandaise touchant le deuxième acide aminé du peptide β entraîne un effet bénéfique sur la cognition et révèle une fréquence plus élevée chez les patients contrôles que chez les patients atteints de MA. Elle se traduit par une diminution des catabolites de la voie amyloïdogène.

Les dépôts amyloïdes peuvent de plus survenir sous l'influence d'autres facteurs, génétiques ou externes. On présume par exemple que des toxines peuvent pénétrer via le nerf olfactif et déclencher la maladie. Des dépôts amyloïdes seront également observés chez des patients présentant une trisomie 21 (syndrome de Down), qui est en même temps associée à une démence.

Les pré-sénilines font partie d'un complexe protéique agissant sur l'APP. Il existe deux isoformes de cette protéine : PSEN1 et PSEN2. Les mutations sur le gène PSEN1 représentent plus de 60% des mutations autosomiques dominantes pour la MA. Après la révélation d'un nouveau locus de forme familiale MA dans le chromosome 14, plus de 300 mutations sont aujourd'hui répertoriées. Certains cas familiaux de la MA sont dû à une mutation du gène préséniline 1 (PS1) au niveau du chromosome 14. La protéine PS1 mutée favorise la formation de la forme longue de beta amyloïde (catabolisme de l'Apo - lipoprotéine APP).

Les premières découvertes révèlent l'implication du chromosome 19 dans la MA ont indiqué qu'une copie de l'allèle ApoE- ϵ 4 est présent dans 64% des maladies sporadiques et 80% des maladies familiales. L'isoforme ApoE- ϵ 4 augmente trois fois le risque de développer la pathologie avec une seule copie ou douze fois avec les deux copies. La protéine ApoE est une glycoprotéine de 299 acides aminés et est principalement exprimée dans le foie et le cerveau (dans les cellules gliales de l'hippocampe, de la médula, du cervelet et du cortex cérébral). Elle joue un rôle critique dans le métabolisme et le transport des lipides ainsi que dans la clairance du peptide amyloïde et la réponse inflammatoire induite par l'amyloïde β . Une mutation du gène Apo E produit la protéine Apo E4 dont l'effet néfaste est de diminuer l'élimination de la beta

Le peptide β est produit naturellement dans le cerveau et a des rôles physiologiques. Cependant, son agrégation extracellulaire émane d'un changement de propriété structurale en se configurant en brins β -plissés (formant des épines amyloïdes qui entraînent des plaques amyloïdes). Même si la majorité des plaques est constituée d' β s, plusieurs autres molécules sont impliquées : la matrice extracellulaire (laminine, protéoglycanes), de lipides (cholestérol), des protéines de sérum (albumine), d'ions (Zn^{2+} , Cu^{2+}).

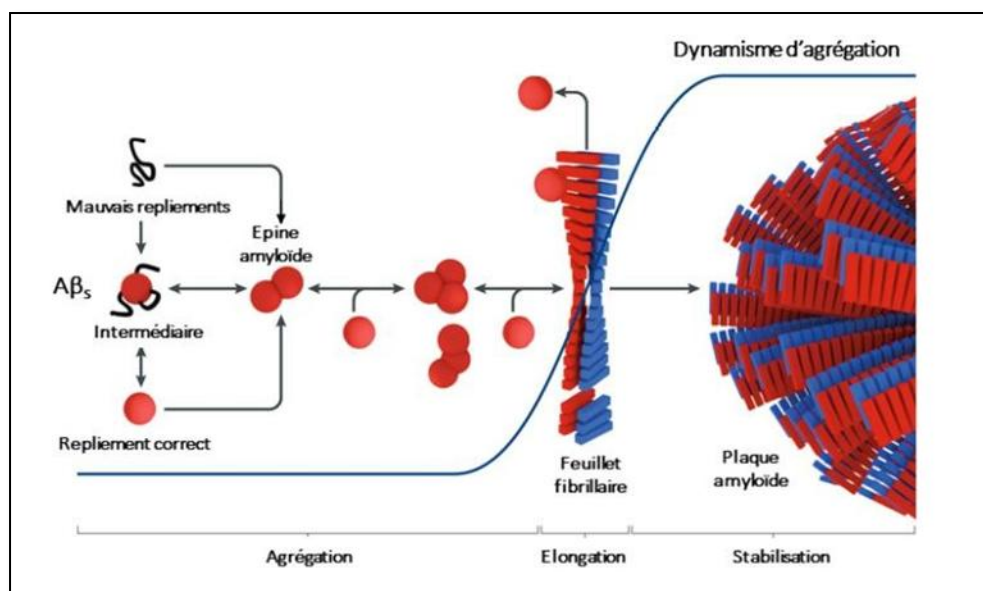


Figure 14 : Plaques séniles de la maladie d'Alzheimer

Enchevêtrement neuro-fibrillaires (fibres entortillées dans le corps cellulaire des neurones), il y a un dépôt anormal de protéines et de neurofibres dégénérées autour du noyau de la beta amyloïde.

Enchevêtrement neuro-fibrillaire des molécules Tau (qui relie normalement les microtubules en s'attachant avec d'autres Tau) au niveau de l'encéphale. Donc une dégénérescence (déficit cognitif) s'installe au cours de quelques années. Une étude a montré sa présence à l'extérieur mais également à l'intérieur de la membrane nucléaire des neurones. Les microtubules rompent, donc se produit un amas de protéines Tau et les neurones meurent, on pense que les radicaux libres dus à la présence de la beta amyloïde sont la source du défaut membranaire du neurone et de l'autophosphorylation Tau, car cette protéine contient plusieurs sites de phosphorylations.

Un autre groupe de facteurs génétiques impliqués dans la MA touche le processus d'endocytose. Une détérioration du trafic peut endommager la transmission synaptique et entraîner un dommage neuronal. Les gènes impliqués dans l'endocytose et influençant le clivage

protéolytique de l'APP incluent BIN 1, CD2AP, PICALM, EPHA1 et **SORL1**. Sorl 1, est une protéine **sous-exprimée** chez les patients à cause de la méthylation du gène et elle est associée avec une atrophie hippocampique et une altération du niveau de l'amyloïde β dans le LCR. En condition physiologique, Sorl 1 se lie directement avec l'APP pour réduire la protéolyse d'APP dans les endosomes et la production d'A β par transport rétrograde vers le réseau trans-golgien. Les variants de SORL1 entravent cette fonction et amènent donc à une augmentation de la protéine APP dans les endosomes et à la formation du peptide amyloïde β .

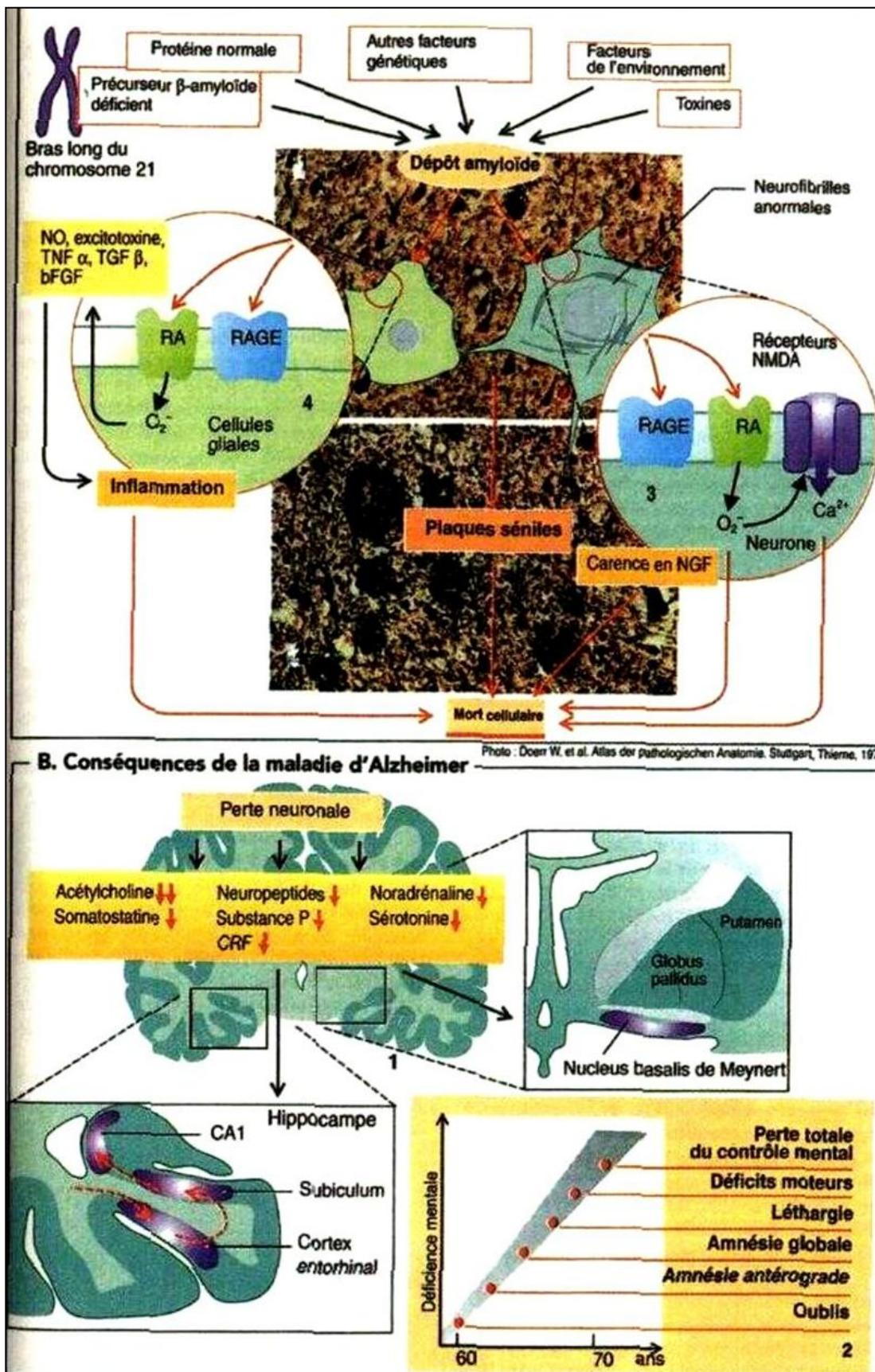


Figure 15 : Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

Le cholestérol joue un rôle essentiel dans l'organisation et la fonction des membranes des neurones, et sa quantité dans le cerveau est contrôlée au travers de sa synthèse *in situ*, de son transport et de sa dégradation. Plusieurs arguments laissent penser que le cholestérol joue un rôle important dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer (MA). D'une part, l'allèle $\epsilon 4$ du gène codant l'apolipoprotéine E (ApoE), transporteur du cholestérol, est considéré comme l'un des facteurs de risque les plus importants de la maladie. D'autre part, l'ApoE a été identifiée dans les plaques séniles. Enfin, les concentrations de cholestérol cérébral sont augmentées chez les patients souffrant de MA. Sa concentration dans les plaques séniles était 2 fois supérieure à celle du neurone adjacent. La quantité de cholestérol libre par plaque sénile était similaire à celle publiée pour le peptide β , ce qui suggère une interaction molécule à molécule entre eux. D'autre part, selon une méta-analyse, un polymorphisme commun du gène codant l'enzyme qui estérifie le cholestérol libre (l'ACAT) provoque une baisse de son activité et protège de la maladie

Chez l'adulte, le cholestérol étant le composant principal de la myéline et des membranes des cellules nerveuses. Les neurones utilisent ce cholestérol d'origine gliale afin de former de nombreuses synapses fonctionnelles. Il est donc nécessaire au maintien de la plasticité et de la conductivité neuronales. Le cholestérol cérébral est synthétisé *in situ* et il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Sa concentration est directement liée à sa synthèse et ne dépend que de façon très marginale de sa concentration sanguine. Durant le développement cérébral, les neurones réduisent leur synthèse de cholestérol et l'importent des astrocytes via des lipoprotéines.

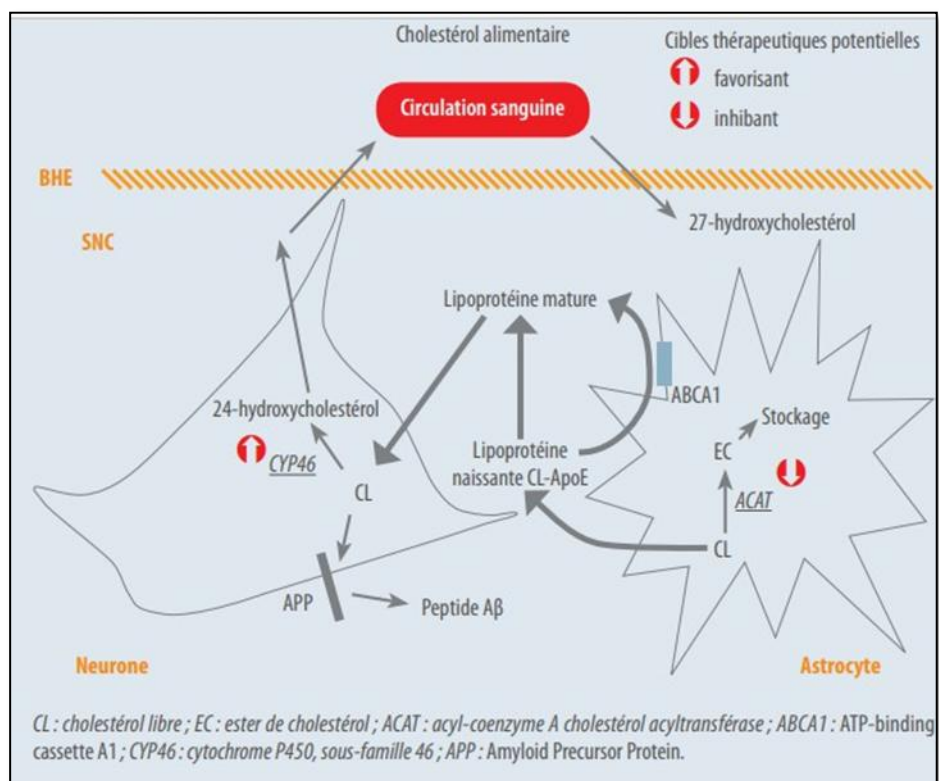


Figure 16 : Métabolisme et transport du cholestérol dans le SNC

En cas de MA : Le 24S-OH-CHOL (destiné à rejoindre la circulation générale) est diminué dans le cerveau de patients souffrant de MA, tandis que le 27S-OH-CHOL (provenant de la périphérie) est augmenté (Les mécanismes permettant d'expliquer la modification du rapport 24S-OH-CHOL/27-OH-CHOL ne sont pas connus).

7. Traitement

Tableau 3 : Traitement de la maladie d'Alzheimer

Stade / Situation	Traitement principal
Stade léger à modéré	Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, rivastigmine, galantamine)
Stade modéré à sévère	Mémantine (antagoniste NMDA)
Troubles psycho-comportementaux	Approches non médicamenteuses + psychotropes si nécessaire
Dépression associée	Antidépresseurs
Troubles du sommeil	Mesures d'hygiène du sommeil + traitement léger si nécessaire
Stimulation cognitive	Ateliers mémoire, activités cognitives
Mesures générales	Contrôle facteurs vasculaires (HTA, diabète...), activité physique, alimentation adaptée

IV. Troubles Comportementaux (La Dépression)

1. Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression, ou trouble dépressif, est un problème de santé mentale courant caractérisé par une humeur dépressive persistante ou une perte durable de la capacité à ressentir du plaisir ou de l'intérêt.

Elle résulte d'un dysfonctionnement de la transmission de l'information d'un neurone à un autre au niveau du cerveau. Elle se caractérise par des troubles de l'humeur et des symptômes induisant une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement psychosocial, professionnel ou dans d'autres domaines importants diminuant la qualité de vie. Cette maladie est diagnostiquée plus fréquemment chez les femmes, chez les sujets vivant seuls et ceux ayant un bas niveau socioéconomique.

La dépression peut, être chronique lorsque les épisodes dépressifs ne se résorbent pas et durent sur de longues périodes.

2. Types

Il n'y a pas une dépression mais des dépressions, qui peut être classées en plusieurs types comme suit :

1. Dépressions selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

- Épisode dépressif majeur : symptômes ≥ 2 semaines avec retentissement fonctionnel.
- Trouble dépressif persistant (dysthymie) : humeur dépressive ≥ 2 ans.
- Trouble dysphorique prémenstruel : symptômes cycliques liés au cycle menstruel.
- Trouble de dérégulation de l'humeur : irritabilité chronique et colères répétées.

2. Dépressions selon le profil clinique

- Dépression mélancolique : réveils matinaux, perte d'appétit.
- Dépression atypique : hypersomnie, hyperphagie, réactivité de l'humeur.
- Dépression saisonnière : épisodes récurrents l'hiver, sensible à la photothérapie.
- Dépression post-partum : après l'accouchement, liée à des facteurs hormonaux et psychosociaux.

3. Dépressions selon l'étiologie

- Dépression réactionnelle (psychogène) : liée à un stress ou à un événement de vie.
- Dépression secondaire à une maladie médicale : ex. hypothyroïdie, Parkinson, AVC, cancer.
- Dépression induite par des substances ou médicaments : alcool, drogues, corticoïdes, interféron- α .
- Dépression de sevrage : après arrêt d'alcool, benzodiazépines, stimulants.

4. Dépressions associées à d'autres troubles psychiatriques

- Dépression du trouble bipolaire.
- Dépression dans les troubles de la personnalité.
- Dépression associée aux troubles anxieux.

3. Causes

La dépression est une maladie complexe influencée par de nombreux facteurs, y compris la génétique, les événements de vie, le stress, l'environnement, et pas seulement les déséquilibres chimiques.

Son étiologie peut être regroupée dans les situations suivantes :

- **Causes neurologiques** : Accident vasculaire cérébral, sclérose en plaques, hématome sous-dural, épilepsie, maladie de Parkinson, et maladie d'Alzheimer.
- **Endocrinopathies** : Diabète, troubles thyroïdiens, et troubles surrénaliens.
- **Perturbations métaboliques** : Hypercalcémie, et hyponatrémie.
- **Médicaments/substances d'abus** : Stéroïdes, antihypertenseurs, anticonvulsivants, antibiotiques, sédatifs, hypnotiques, alcool, et sevrage de stimulants.
- **Carences nutritionnelles** : Carence en vitamine D, B₁₂, B₆, fer ou folate.
- **Maladies infectieuses** : VIH et la syphilis.
- **Affections malignes**.

4. Symptômes

- ✓ Humeur déprimée presque toute la journée,
- ✓ Une très grande irritabilité,
- ✓ Absence d'intérêt ou de plaisir pour la quasi-totalité des activités quotidiennes,
- ✓ Augmentation ou diminution notable de la prise alimentaire,
- ✓ Insomnie ou sommeil excessif,
- ✓ Agitation (par exemple torsion des mains) ou lenteur des mouvements,
- ✓ Fatigue ou perte d'énergie,
- ✓ Sentiments d'inutilité ou de culpabilité excessive,
- ✓ Indécision ou difficulté de penser ou à se concentrer,
- ✓ Idées récurrentes de suicide ou pensées morbides.

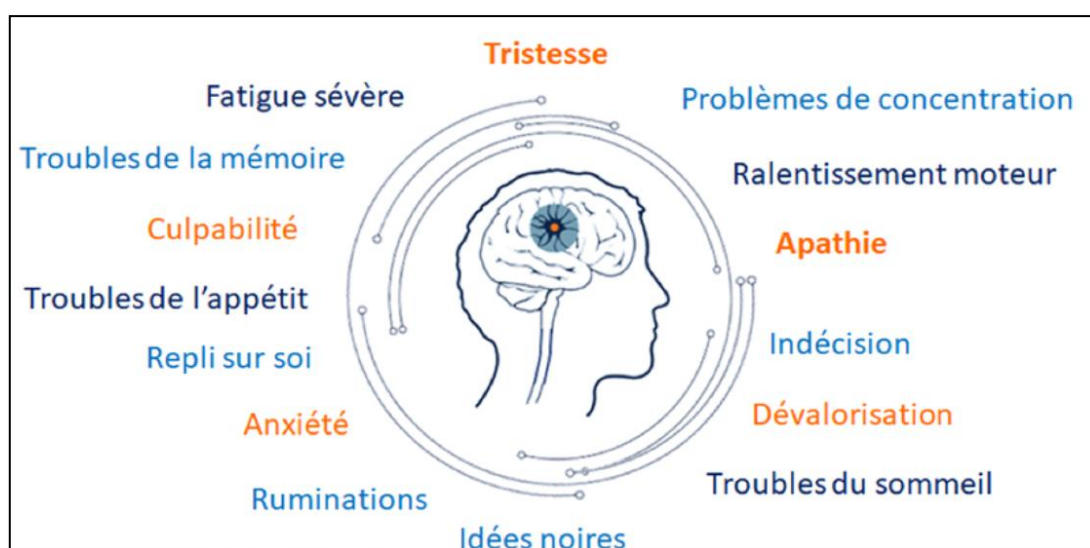


Figure 17 : Symptômes de la dépression

5. Diagnostic

- Examen physique en plus des questions sur la santé, et la vie quotidienne.
- Tests biologiques : numération formule sanguine, TSH, bilan hépatique et rénal, vitamine B₁₂, vitamine D, folates, glycémie, VIH, hépatites....
- Évaluation psychiatrique.
- Imagerie cérébrale (seulement en présence de signes neurologiques ou trouble cognitif atypique).

6. Physiopathologie

a. Rappel physiologique

La sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine (5-HT), est un messager chimique essentiel du système nerveux central, impliqué dans de nombreuses fonctions comme l'humeur, le sommeil ou la cognition.

Elle est produite par des neurones spécialisés, les neurones sérotoninergiques, et libérée à deux niveaux : au bouton synaptique, où son relargage dépend de l'arrivée de potentiels d'action et agit sur le neurone post-synaptique ; et au corps cellulaire, où sa libération est largement indépendante de l'activité électrique et agit plutôt sur le neurone lui-même.

Ses effets dépendent des récepteurs spécifiques sur lesquels elle se fixe : tous s'activent lorsqu'ils lient la sérotonine, mais certains induisent une excitation, d'autres une inhibition. En situation physiologique, le neurone sérotoninergique régule la quantité de sérotonine extracellulaire grâce à un transporteur de recapture qui lui permet de la récupérer pour la réutiliser. Cette régulation implique aussi deux autorécepteurs : le 5-HT_{2B}, qui agit comme un régulateur positif en stimulant la sécrétion quand il détecte de la sérotonine extracellulaire, et le 5-HT_{1A}, qui joue l'effet inverse en freinant la libération lorsqu'il détecte un excès. L'équilibre entre ces deux signaux permet de maintenir une activité sérotoninergique stable, essentielle à la physiologie cérébrale.

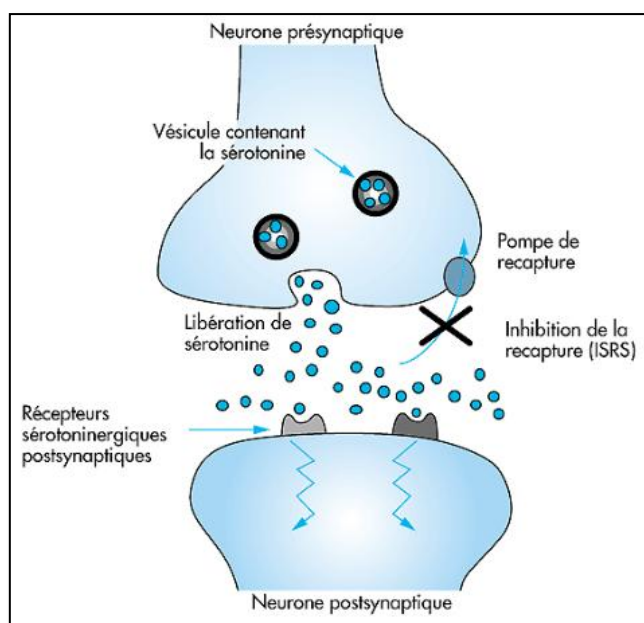


Figure 18 : Sécrétion de la sérotonine

En situation de stress, deux grands systèmes sont activés, avec pour éléments principaux : le cortex préfrontal qui perçoit les signaux, l'amygdale qui gère les émotions, et l'hypothalamus qui déclenche la réaction physiologique au stress.

La voie aigue fait appel au système nerveux sympathique, dont le médiateur hormonal est l'adrénaline (élévation du rythme cardiaque). La voie chronique fait appel à l'axe hypothalamo-hypophysaire. Dans ce cas, l'hypothalamus libère une molécule le CRF, qui active l'hypophyse, libérant de l'ACTH, qui provoque la libération du cortisol par les glandes surrénales (maintien de la glycémie).

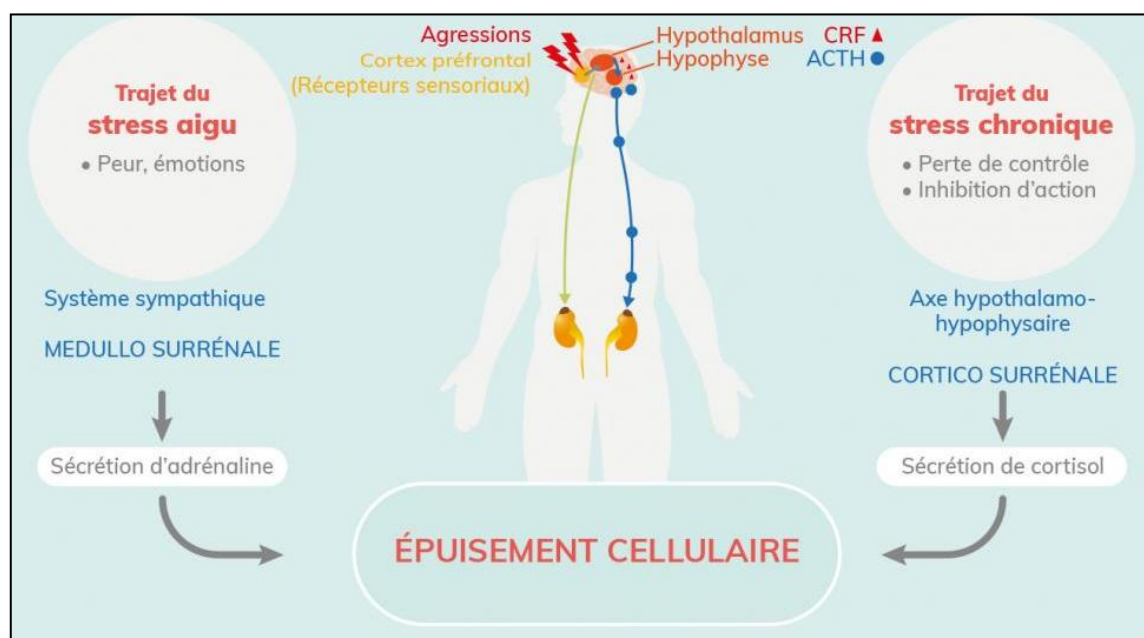


Figure 19 : Physiologie de la réponse au stress

La vitamine D provient à la fois de l'alimentation (surtout des huiles de foie de poisson, poissons gras, foie, jaunes d'œufs, laitages), mais aussi de la synthèse cutanée à partir du 7-déshydrocholestérol sous l'action des rayons U.V.

Une fois produite, elle circule liée à des protéines de transport, et se stocke dans le tissu adipeux et le muscle. Sur le plan physiologique, elle augmente les taux de calcium et de phosphore, permettant la minéralisation osseuse, la contraction musculaire, la transmission nerveuse et la coagulation. Elle contribue également à la régulation hormonale, au fonctionnement immunitaire et à la différenciation cellulaire.

Elle joue un rôle majeur dans le développement et la fonction cérébrale, en soutenant la prolifération, la neuroprotection, la neurotransmission et la neuroplasticité, notamment via la régulation de gènes contenant des Éléments de Réponse à la Vitamine D (VDRE).

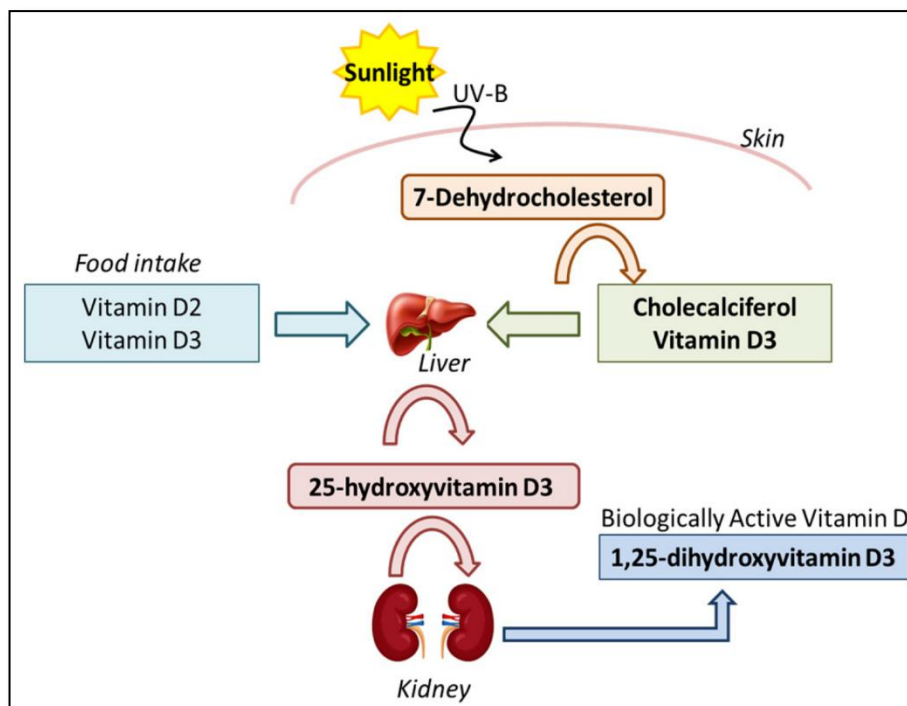


Figure 20 : Métabolisme de la vitamine D

b. Explication physiopathologique

Les mécanismes en jeu dans la dépression sont relativement complexes, car aucun modèle biologique unique ne permet d'expliquer l'ensemble des formes cliniques observées, ni la diversité des symptômes entre différents patients.

L'un des modèles les plus décrits repose sur la diminution de la neurotransmission des monoamines : **Sérotonine**, **dopamine** et **noradrénaline**. D'autres neurotransmetteurs participent à cette physiopathologie : le **GABA**, principal neuromédiateur inhibiteur, dont les taux plasmatiques, liquidiens et cérébraux sont souvent diminués chez les patients déprimés.

Dans le système nerveux central, la sérotonine agit sur diverses populations neuronales (à noradrénaline; dopamine; GABA; neuropeptides comme la substance P; enképhalines; cholécystokinine; neurotensine; cannabinoïdes; etc.) de telle sorte qu'une perturbation des neurones sérotoninergiques (comme chez certains déprimés) entraîne des modifications de

nombreux réseaux de neurones et des fonctions qu'ils contrôlent (rythme veille-sommeil, prise alimentaire, nociception, activité psychomotrice,)

La dépression associée à une diminution de l'activité sérotoninergique, peut être due à :

- ✓ Un déficit en sérotonine dans la fente synaptique.
- ✓ Une dysfonction des récepteurs sérotoninergiques (une sensibilité altérée des récepteurs 5-HT, ou une diminution et/ou augmentation inadaptée de certains sous-types de récepteurs).
- ✓ Anomalies du transporteur de la sérotonine.

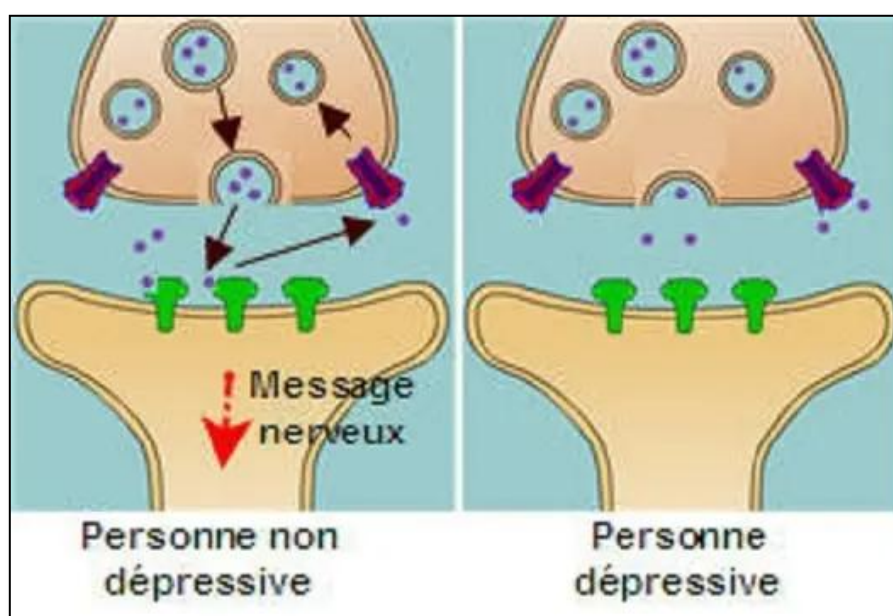


Figure 21: Rôle de la sérotonine dans la physiopathologie de la dépression

La dépression se caractérise par une hyperactivité de l'axe Hypothalamo-hypophyso-surrénalien (la quantité plasmatique de cortisol est augmentée) par ailleurs, les perturbations de cet axe sont également associées à une altération de la fonction cognitive.

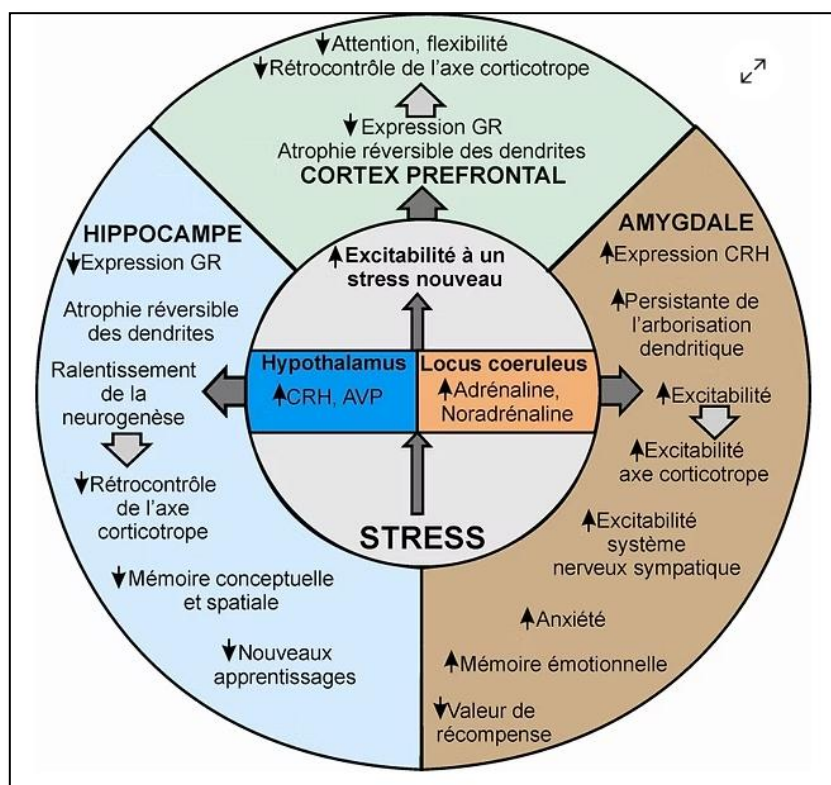


Figure 22 : Effets du stress dans la physiopathologie de la dépression

La carence en vitamine D peut être à la fois une cause et une conséquence de la dépression. En effet, une moindre exposition au soleil ou encore à un apport alimentaire insuffisant peut apparaître chez les personnes dépressives. Les groupes à risque tels que les personnes âgées, les adolescents, les personnes obèses ou celles atteintes de maladies chroniques présentent à la fois une plus grande probabilité de carence en vitamine D et une vulnérabilité accrue à la dépression.

Des études récentes ont montré que les patients dépressifs avaient des taux de 25(OH)D plus bas que les individus non dépressifs, et que la gravité des symptômes est inversement corrélée à ces niveaux.

Dans le trouble affectif saisonnier, les personnes dépressives présentent des niveaux plus faibles que les témoins, et la vitamine D, via les VDRE, influence la production de la sérotonine et de la dopamine dans le système nerveux central.

De plus, les femmes enceintes et leurs nouveau-nés constituent également un groupe vulnérable, en raison d'une activité extérieure réduite et d'un besoin physiologique accru. Chez

elles, la supplémentation en vitamine D₃ semble essentielle pour diminuer le risque de troubles neurologiques et neuropsychiatriques.

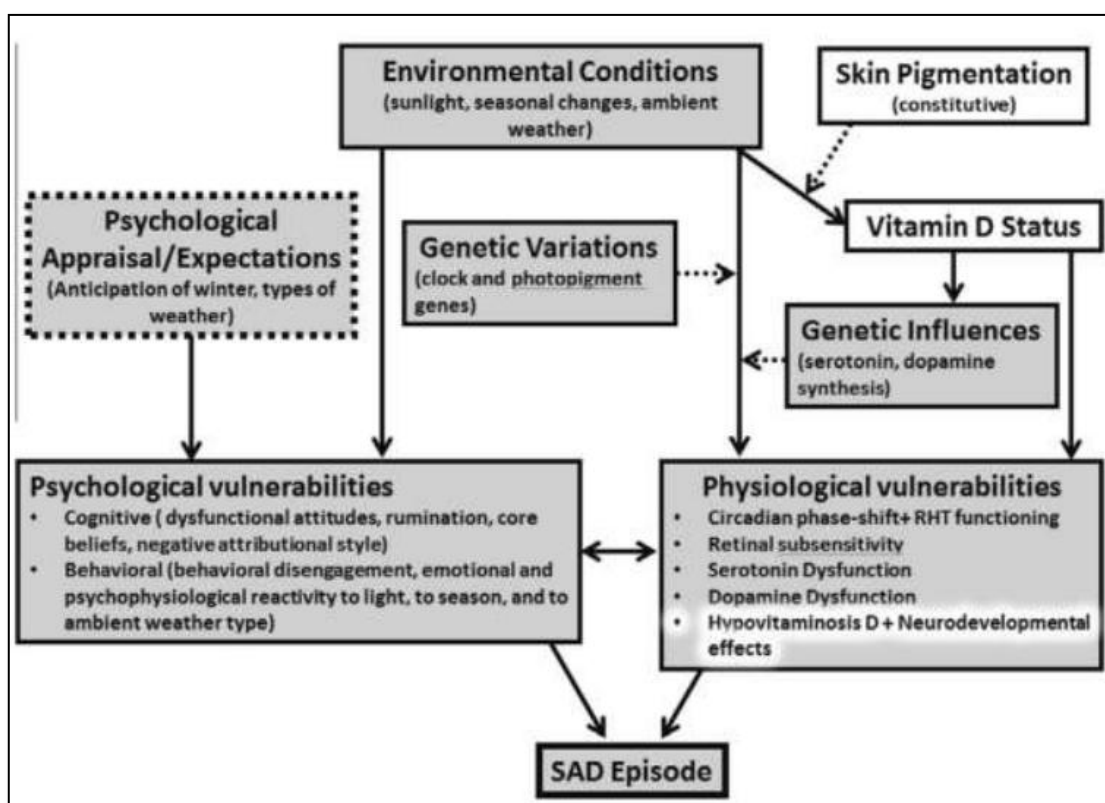


Figure 23 : Implication de la vitamine D dans la physiopathologie de la dépression

7. Traitement

Tableau 4 : Traitement de la dépression

Catégorie	Exemples
Antidépresseurs	Fluoxétine, citalopram (inhibition de la recapture de la sérotonine)
Tricycliques	Amitriptyline, imipramine
Kétamine / Eskétamine	Antagonistes NMDA
Compléments	Vitamine D, exercice physique, sommeil régulier
Light therapy	Exposition à lumière > 10 000 lux

Chapitre 04 : Physiopathologie Endocrinienne

I. Introduction

Le dérèglement hormonal survient lorsque l'une ou l'autre des hormones est produite en trop grande ou en trop petite quantité par les glandes correspondantes. Dans beaucoup de cas on ne trouve pas d'explication au dérèglement hormonal, on ne peut que les constater et tâcher de les soigner.

Il existe toutefois certaines périodes qui sont propices aux dérèglements hormonaux (grossesse, ménopause, etc.) Dans certains cas, il est également possible que le dérèglement hormonal ait une origine héréditaire ou qu'il soit causé par une tumeur cancéreuse. Le diabète sucré, figure régulièrement parmi les maladies métaboliques, les troubles de la glande thyroïde font environ 4/5 du nombre de maladies endocriniennes.

Il existe plusieurs causes qui pourraient conduire au manque d'hormones, comme les causes primaires, qui sont dues à une réaction inflammatoire souvent d'origine auto-immunes, à des maladies génétiques (rares) pouvant entraîner une déficience en enzymes qui synthétisent les hormones, ou parfois à des tumeurs (exp : adénome hypophysaire) ; même bénignes pouvant détruire la glande.

Les causes secondaires se déroulent lorsqu'une glande produit peu d'hormones, à cause de la destruction de la glande qui la contrôle (exp : hypophyse détruite par une tumeur ou un abcès), donc la glande s'atrophie, et on parle d'insuffisances secondaires.

Une glande peut aussi produire trop d'hormones, car elle est soit stimulée par des hormones trophiques (cause secondaire), ou que ses cellules sont devenues autonomes (tumoraux) : c'est à dire qu'elles échappent à tout contrôle normal (cause primaire), donc la glande responsable du contrôle cesse de sécréter ses hormones à cause du rétrocontrôle négatif.

II. Les Hypothyroïdies

1. Définition

Les hypothyroïdies sont des affections caractérisées par une diminution de l'activité thyroïdienne (hormone T₃ et T₄), avec un sexe ratio F/H = 10.

Elles sont plus fréquentes dans les zones de grande carence iodée et d'endémie goitreuse où elles constituent un véritable problème de santé publique, entraînant notamment des conséquences irréversibles chez l'enfant.

2. Classification

2.1. Selon le niveau de l'atteinte, on distingue 2 types :

A. Les hypothyroïdies dues à une anomalie du fonctionnement de la glande thyroïde : insuffisance thyroïdienne.

B. Les hypothyroïdies dues à un défaut de stimulation de la glande thyroïde par l'hypothalamus ou l'hypophyse : insuffisance thyroïdienne.

2.2. Selon la classification étiopathogénique, l'hypothyroïdie peut être classée en 2 types :

A. L'hypothyroïdisme Périphérique : (primaire)

La cause de l'hypofonctionnement de la glande thyroïde est dans son parenchyme. La diminution des concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes augmente la production de la TSH par un mécanisme de rétrocontrôle, suivie d'une augmentation de la concentration plasmatique de celle-ci. Selon la taille de la glande thyroïde, deux types d'hypothyroïdies sont connus :

- Hypothyroïdisme périphérique sans goitre : Il est dû à une ablation chirurgicale subtotale de la glande thyroïde (une grande partie de la thyroïde mais pas toute), ou en raison de lésions du parenchyme, par exemple, un surdosage de radiations thérapeutiques externes dose excessive, iode radioactif ou agents antithyroïdiens (hypothyroïdie iatrogène : trouble associé à un traitement ou à un médicament).

Certaines anomalies du développement de la glande thyroïde peuvent être responsables de ce type d'hypothyroïdie. Ces défauts peuvent prendre la forme d'une hypoplasie (croissance insuffisante) ou aplasie (un dysfonctionnement des cellules ou des tissus qui aboutit à l'arrêt de leur développement) de la thyroïde. Ceci conduit à la synthèse insuffisante souvent en hormones, malgré une stimulation maximale de la TSH.

- Hypothyroïdisme périphérique avec goitre : Il peut se développer chez le patient avec la thyroïdite de **Hashimoto**, ou avec une tumeur infiltrant massivement la glande thyroïde.

Ce type est toujours présent chez les patients présentant des défauts héréditaires dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes (homozygotes). Enfin, dans les zones avec une carence en iode, il peut se produire de façon endémique.

B. L'hypothyroïdisme central

Ce type de pathologie se caractérise par une stimulation insuffisante de la glande thyroïde, résultant d'une maladie de l'hypothalamus ou de l'hypophyse.

La production de TSH et sa concentration plasmatique sont diminuées ce qui entraîne une atrophie de la glande thyroïde.

Il peut provenir soit d'un trouble primaire dans l'adénohypophyse (hypothyroïdie adénohypophysaire centrale, **secondaire**), ou comme une suite à un trouble primaires hypothalamique (hypothyroïdie hypothalamique centrale, tertiaire).

L'hypothyroïdie hypophysaire est rare. La cause du déficit en TSH peut être une tumeur de l'hypophyse, ou une nécrose de l'adénohypophyse (plus souvent après l'accouchement). L'hypothyroïdie hypothalamique est moins fréquente et résulte d'une sécrétion insuffisante de TRH, qui est due à l'endommagement du tissu hypothalamique par le processus inflammatoire, un traumatisme ou une tumeur.

Remarque : l'Hypothyroïdie périphérique représente environ 95 % de cas, et seulement 5 % ou moins de cas d'hypothyroïdie sont d'origine centrale.

2.3. Selon l'âge de l'atteinte, on distingue :

- Une carence en hormone thyroïdienne peut apparaître déjà pendant la vie intra-utérine et durant la période périnatale, ou au moins durant la première année de vie postnatale, c'est-à-dire durant la période du développement plus intensif du CNS détermine le tableau clinique de l'hypothyroïdie infantile. (Congénitale).
- L'origine de l'hypofonctionnement de la glande thyroïde après la première année de vie, c'est-à-dire durant la période où le développement du squelette est intensif, résulte en hypothyroïdisme juvénile.
- Le Syndrome clinique d'hypothyroïdie de l'adulte se développe si la carence en hormones thyroïdiennes provient plus tard.

3. Causes

1. Origine auto-immune

L'hypothyroïdie auto-immune est plus fréquente dans les pays occidentaux. Elle a un caractère familial et s'associe souvent à d'autres maladies auto-immunes chez le patient ou d'autres membres de la famille, dans le cadre des poly-endocrinopathies auto-immunes : maladie de Biermer, vitiligo, diabète insulino-dépendant, ménopause précoce ..., L'association à une insuffisance surrénale auto-immune constitue le syndrome de Schmidt.

Cette hypothyroïdie auto-immune est due à :

A. Des anticorps anti- peroxydase

****1. Thyroïdite de Hashimoto** : accompagnée de goitre avec infiltration lymphoplasmocytaire de la glande. Elle touche surtout la femme d'âge moyen, s'accompagne de concentrations très élevées d'anticorps anti-TPO, plus accessoirement d'anticorps anti-thyroglobuline.

****2. La thyroïdite atrophique (Myxœdème idiopathique)** ; Elle s'accompagne d'une atrophie de la glande thyroïde, touche surtout la femme âgée. Les anticorps anti-TPO sont présents à un titre moins élevé que dans la thyroïdite de Hashimoto, mais il s'agit de deux affections très voisines.

****3. Thyroïdite du post-partum** : précédée ou non d'une phase transitoire d'hyperthyroïdie. Elle est souvent peu symptomatique mais serait fréquente. Elle est généralement spontanément régressive.

La grossesse peut causer une affection auto-immune transitoire de la thyroïde. L'hypothyroïdie peut alors survenir dans l'année suivant l'accouchement, auquel cas elle dure de 6 à 12 mois, en moyenne.

****4. Origine iatrogène** : Des cytokines (interféron α et γ) déclenchent parfois une réaction auto-immune.

B. Des anticorps bloquants le récepteur de la TSH

Certains des anticorps se fixant sur le récepteur de la TSH (TBII) peuvent le stimuler et créer une maladie de Basedow, mais beaucoup plus rarement le bloquer et entraîner alors une hypothyroïdie.

2. Carence iodée

C'est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie dans les zones de grande carence iodée et d'endémie goitreuse (Afrique centrale, Népal). Elle est responsable d'insuffisance thyroïdienne grave existant dès la vie intra-utérine quand la mère est également carencée.

3. Causes iatrogènes

a. Médicamenteuses

L'apport massif d'iode peut bloquer l'organification de l'iode et entraîner une hypothyroïdie. Ces hypothyroïdies induites par l'iode révèlent le plus souvent une thyropathie auto-immune sous-jacente. Le Lithium (traitement des troubles psychiatriques) : Ce produit a une action antithyroïdienne qui peut se manifester après des années de traitement. Il peut révéler une thyropathie auto-immune.

b. Chirurgie

Thyroïdectomie totale pour cancer ; ou Thyroïdectomie *subtotale* pour maladie de Basedow : l'insuffisance thyroïdienne peut survenir des années après la chirurgie.

c. Radiothérapie cervicale externe

L'hypothyroïdie est fréquente après irradiation pour Maladie de Hodgkin, cancer ORL, due à une destruction de la glande.

d. Radiothérapie métabolique par ¹³¹I

C'est l'effet secondaire attendu d'une thérapie pour maladie de Basedow.

4. Thyroïdite subaiguë de De Quervain : Après une phase transitoire d'hyperthyroïdie par lyse cellulaire, la thyroïdite entraîne une hypothyroïdie souvent peu symptomatique et également transitoire avant la restitution

5. Causes plus rares

* Maladies infiltratives de la thyroïde : Lymphomes, tuberculose.....

*Troubles congénitaux : L'hypothyroïdie congénitale (HC) est la maladie 2,3 endocrinienne néonatale la plus fréquente. Elle peut être due à des défauts de développement ou de la fonction de la thyroïde (HC primaire ou périphérique) ou d'origine hypothalamo-hypophysaire (HC centrale). L'HC primaire est causée dans la majorité des cas par une anomalie du développement de la glande (dysgénésie thyroïdienne, DT) ou par un défaut de synthèse des hormones thyroïdiennes (dyshormonogénèse, DH). Une origine génétique est identifiée chez 50 % des patients présentant une HCDH mais dans moins de 5 % des patients présentant une HCdT. Cette revue fait le point sur l'ensemble des causes génétiques des HC et sur les différents modes de transmission. L'HC n'est plus simplement une maladie dominante pour les dysgénésies thyroïdiennes et récessive pour les dyshormonogénèses, mais est devenue une maladie plus complexe.

* Mutation du récepteur de la TSH : Responsable de son blocage. Cette affection génétique est exceptionnelle.

* Mutation du récepteur aux hormones thyroïdiennes : syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes : Il peut être responsable d'une hypothyroïdie, mais est le plus souvent asymptomatique et découvertes lors d'une enquête familiale. Il s'agit d'une affection rare transmise sur le mode autosomique récessif.

*Le tabagisme : provoquerait la diminution de la quantité d'iode passant dans le lait maternel, ce qui pourrait affecter la fonction thyroïdienne du bébé.

6. Insuffisance thyroïdienne

Elle s'intègre généralement dans le cadre d'une insuffisance hypophysaire globale. Les signes d'hypothyroïdie sont le plus souvent discrets.

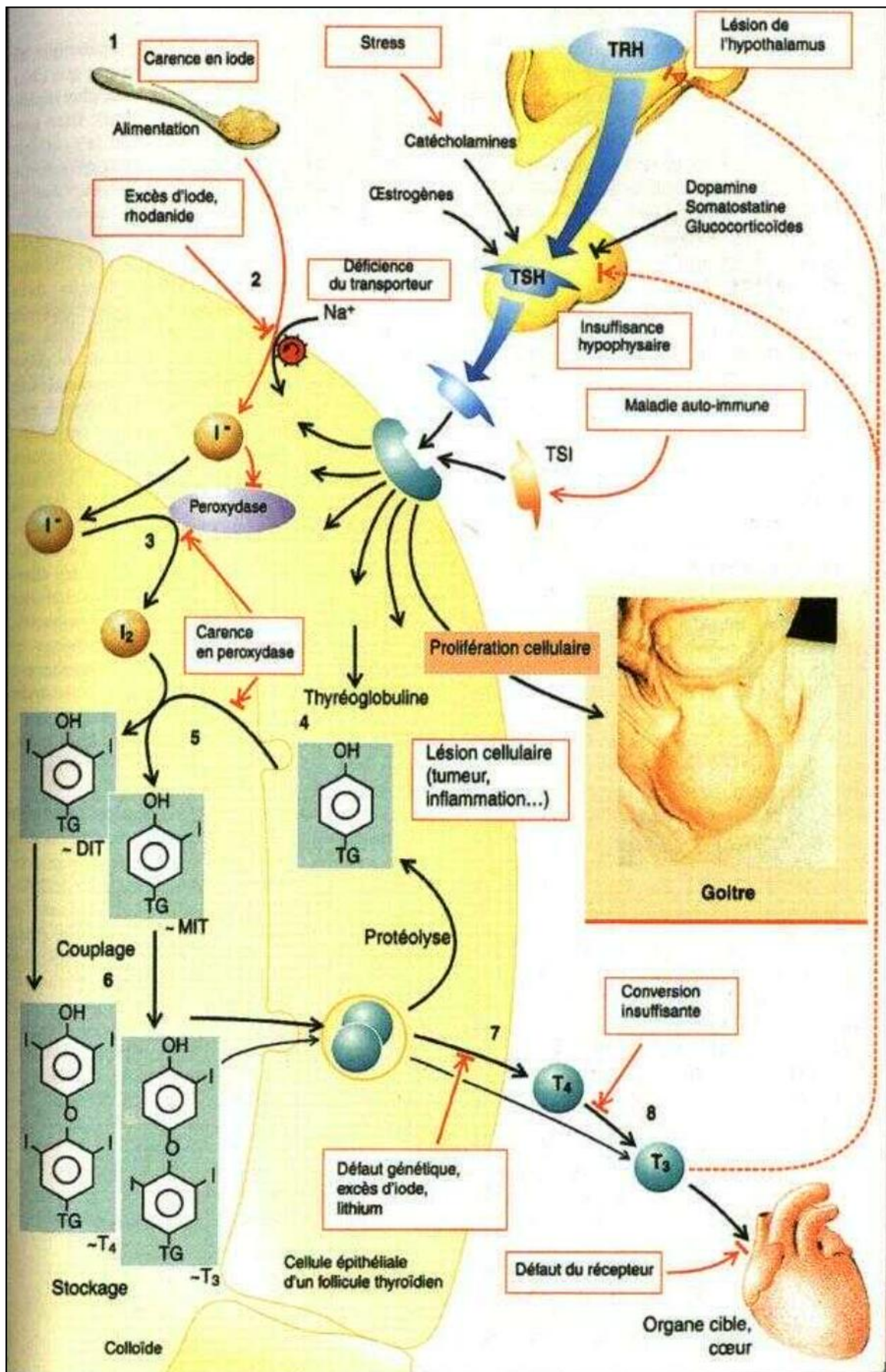


Figure 1 : Causes de l'hypothyroïdie

4. Facteurs de risque

Au Canada, environ 1% des adultes souffrent d'hypothyroïdie et 1 bébé sur 4000 à 5000 souffre d'hypothyroïdie congénitale. les facteurs de risques de cette pathologie peuvent être :

- Les femmes et les personnes âgées de plus de 50 ans sont les plus touchées.
- Les personnes qui ont des antécédents familiaux de la maladie de la thyroïde ou de la maladie auto-immune.
- Les femmes qui ont enfanté au cours de l'année.
- Le tabagisme durant l'allaitement.
- La prise de certains médicaments
- Une consommation très abondante d'aliments goitrigènes (chou, le chou-fleur,) peut provoquer un goitre en rendant l'iode inutilisable.

5. Symptômes

Les symptômes sont liés au ralentissement du métabolisme. Ils dépendent de la gravité de la déficience en hormones thyroïdiennes et apparaissent de manière progressive.

Chez l'adulte :

- ✓ Myxœdème : Visage arrondi, en pleine lune, avec paupières gonflées, lèvres épaisses,
- ✓ Un manque d'énergie et de la fatigue, crampes
- ✓ Mains, pieds, doigts boudinés
- ✓ Une frilosité, perte de la sudation
- ✓ Un gain de poids
- ✓ Un rythme cardiaque ralenti
- ✓ Une irritabilité et parfois un état dépressif ; Une confusion, une difficulté à se concentrer et des pertes de mémoire
- ✓ Constipation
- ✓ Ongles cassants
- ✓ Une peau pâle et sèche, des cheveux secs, perte de cheveux
- ✓ Des périodes menstruelles irrégulières et des menstruations plus abondantes
- ✓ Voix plus grave et plus enrouée
- ✓ Bradycardie, assourdissement des bruits du cœur
- ✓ Tendance à l'hypotension artérielle
- ✓ Hypoacousie,
- ✓ Apparition d'un goitre.

Chez l'enfant :

- ✓ Un retard ou un arrêt de croissance

- ✓ Un sommeil inhabituel et pleurs enroués chez le nourrisson
- ✓ Constipation.

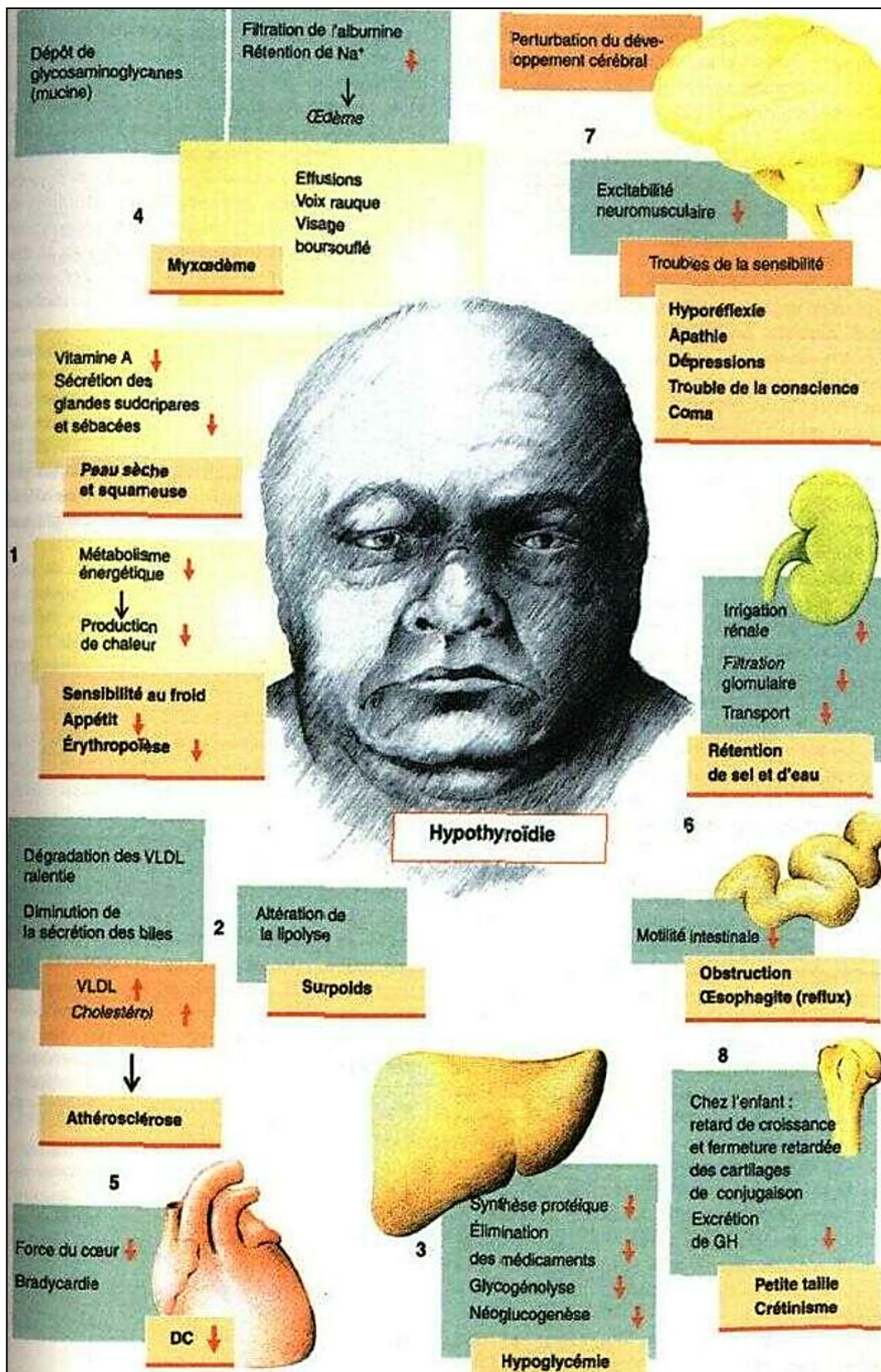


Figure 2 : Symptômes de l'hypothyroïdie

6. Diagnostic

- Recherche d'anticorps anti TPO
- TSH augmentée : c'est le meilleur examen de dépistage
- T₄ L diminuée de manière plus ou moins importante selon le degré de l'hypothyroïdie
- Le dosage de la T₃L n'a pas d'intérêt, ni pour le diagnostic, ni pour la surveillance.

7. Physiopathologie

a. Rappel physiologique

L'état caractérisé par un fonctionnement normal de la thyroïde s'appelle euthyroïdie. La thyroïde est la glande la plus volumineuse des glandes endocrines, elle est située à la face antérieure du cou, au-dessous des cartilages du larynx. Elle est formée de 2 lobes reliés par un isthme, et pèse en moyenne 15-30 g. c'est une pompe d'iode piège à iode, elle fixe environ 100 micro/j.

L'organisation du parenchyme glandulaire est vésiculaire, formée par juxtaposition de plusieurs vésicules thyroïdiennes, chaque vésicule est constituée de :

- ✓ Un centre occupé par une masse de substance gommeuse, jaunâtre dépourvue de cellules : la substance colloïde.
- ✓ La substance colloïde est entourée d'une seule couche de cellules épithéliales qui élaborent cette substance (Les cellules thyroïdiennes sont bipolaires et secrètent la substance colloïde vers le centre, et les hormones thyroïdiennes vers le sang).
- ✓ Entre les vésicules, existe un très riche réseau capillaire

Remarque : l'aspect des cellules thyroïdiennes et la quantité de substance colloïde varient selon l'état de la glande.

Il existe aussi au niveau de la glande thyroïde un petit nombre de cellules, les cellules parafolliculaires ou cellules C, qui sont parfois enchâssées dans les follicules ou se trouvent dans l'espace environnant. Elles produisent la calcitonine, une hormone qui participe à la régulation de l'homéostasie du calcium. Elle exerce son action en inhibant l'activité des ostéoclastes.

L'assemblage des H thyroïdienne de fait à l'extérieur des cellules de la thyroïde et c'est une caractéristique unique de cette glande. Les cellules folliculaires captent l' iode à partir du sang à la membrane basolatérale , le transporte rapidement contre un gradient de concentration vers la lumière folliculaire , l' iode est ensuite oxydée par la peroxydase (TPO) dans les microvilli de la surface apicale en iode réactive I₂ .Dans la lumière du follicule, l' iode oxydée se lie à la

thyroglobuline, ultérieurement cette glycoprotéine est réabsorbée par le thyrocyte et la T_3 et T_4 sont extraites de la thyroglobuline sous l'influence de la TSH.

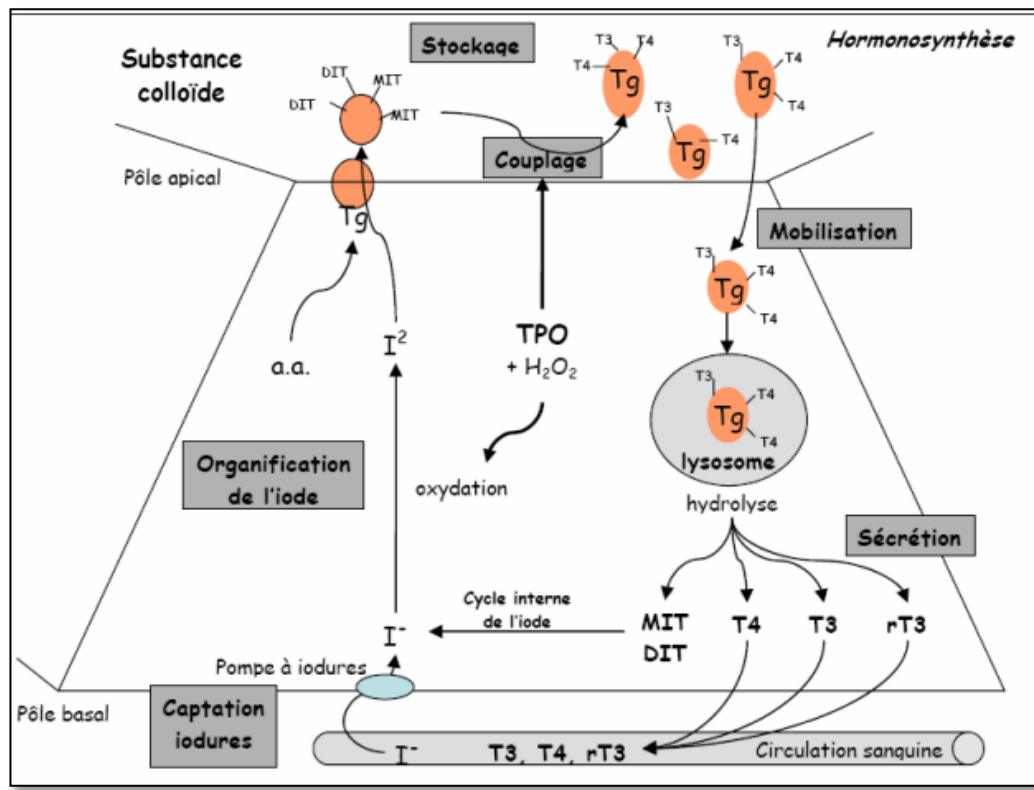


Figure 3 : Synthèse des hormones thyroïdiennes au niveau de la thyroïde

L'hypothalamus produit la TRH, dont la libération dépend des concentrations sanguines de TSH, de T_3 et de glucose ainsi que de l'activité métabolique de l'organisme.

Remarque : l'iode inhibe la thyroïde, principalement par la diminution de la réponse à la TSH.

La thyroïde secrète deux iodothyronines, T_3 mais surtout la T_4 . Ces deux H sont insolubles dans l'eau et requièrent des protéines de transport, vers les cellules cibles. La T_3 se comporte comme les glucocorticoïdes, et se lie à des protéines du cytosol puis aux récepteurs nucléaires (action lente et systémique), et se lie aussi à des récepteurs de la membrane interne des mitochondries (activation rapide du métabolisme par phosphorylation oxydative).

Remarque : la T_4 est peu ou pas active dans les tissus, mais exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus, donc la forme active des H thyroïdiennes est la T_3 qui provient de la diiodination de la T_4 .

Les hormones thyroïdiennes régulent : 1) l'utilisation d'oxygène et l'activité du métabolisme basal ,2) le métabolisme cellulaire, 3) la croissance et le développement.

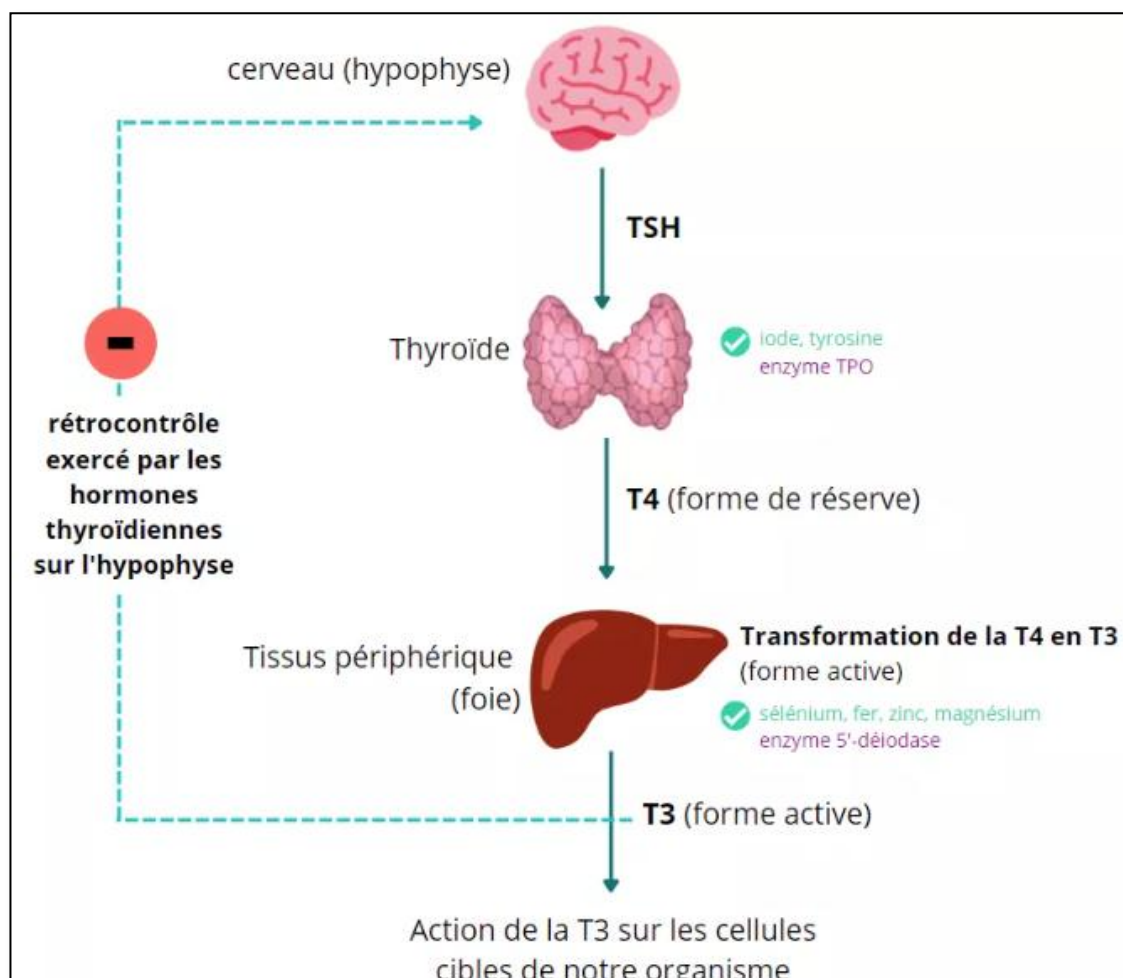


Figure 4 : Contrôle des hormones thyroïdiennes au niveau de la thyroïde

b. Explication physiopathologique

La thyroïdite de Hashimoto se produit lors d'une infiltration inflammatoire lymphocytaire de degré variable. Et passe par plusieurs étapes :

1. Phase d'initiation de l'auto-immunité : Une agression (infection, stress oxydatif, toxiques...) entraîne la libération d'antigènes thyroïdiens comme la thyroglobuline (Tg), thyroperoxydase (TPO), ou le TSH-R, et leur capture par les cellules présentatrices d'antigène (CPA). Ces antigènes sont présentés *via* des molécules de CMH II – Ag, qui activent les lymphocytes CD4. Les CPA activent les lymphocytes Th1 CD4.

2. Production de cytokines : Les lymphocytes Th1 activés sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, qui activent à leur tour les lymphocytes CD8 cytotoxiques et les lymphocytes Th2 CD4.

3. Activation des lymphocytes B : Sous l'influence des Th2, les lymphocytes B se transforment en plasmocytes produisant des auto-anticorps (surtout AC anti-TPO).

4. Destruction cellulaire par apoptose : Les lymphocytes CD8 cytotoxiques, activés par les cytokines, induisent l'apoptose des cellules thyroïdiennes, responsable de l'hypothyroïdie progressive.

Remarque : Un défaut des mécanismes du thymus, des lymphocytes T suppresseurs (T régulateurs) et d'autres facteurs modulant la tolérance favorise l'auto-immunité.

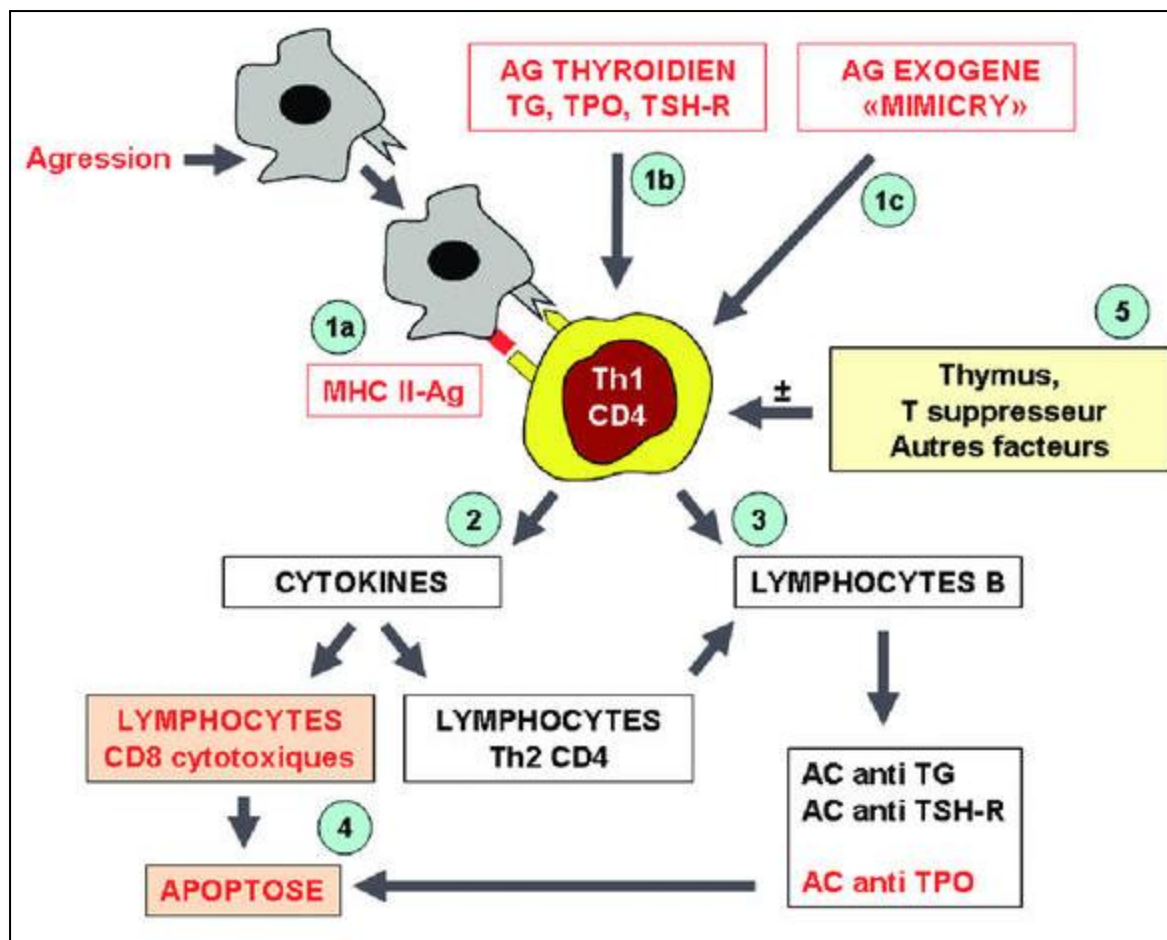


Figure 5 : mécanisme de l'auto-immunité dans la survenue de l'hypothyroïdie d'Hashimoto

Le métabolisme de base peut chuter de moitié : Les patients ont facilement froid (intolérance au froid). L'inhibition de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse peut aboutir à une hypoglycémie.

L'utilisation d'oxygène, la ventilation et l'érythropoïèse sont réduits. De plus, le développement d'une anémie sera favorisé par une altération de l'absorption intestinale de fer, d'acide folique et de vitamine B₁₂.

L'altération de la lipolyse favorise une prise de poids et une hyperlipidémie, la diminution de la dégradation du cholestérol en acides biliaires entraîne une hypercholestérolémie et favorise ainsi le développement d'une athérosclérose.

La diminution de la dégradation des mucopolysaccharides (mucine) conduit à la formation de dépôts dans divers tissus et donne à la peau une consistance flasque, qui est à l'origine du nom de la maladie (myxœdème).

La peau est sèche en raison d'une diminution de la sécrétion des glandes sudoripares et sébacées.

La diminution de la stimulation cardiaque par les hormones thyroïdiennes conduit à une réduction de la force cardiaque et à une bradycardie, le volume d'éjection, le débit cardiaque et avec eux la pression systolique sont abaissés. Ceci peut masquer une insuffisance coronaire qui ne deviendra symptomatique que lors de la mise en route du traitement substitutif.

Dans le cas de carences sévères en hormones thyroïdiennes, il peut même se développer une insuffisance cardiaque, l'accumulation de liquide dans la plèvre et le péricarde est fréquente.

La respiration est ralentie et les réactions ventilatoires sont inhibées.

Dans les reins, les glomérules et les tubules sont réduits. Le taux de filtration glomérulaire, le flux plasmatique rénal et la capacité de transport tubulaire sont diminués. Une diminution de l'élimination rénale conduit à une rétention de NaCl et d'eau.

L'accumulation de graisses, de glycosaminoglycans, de NaCl et d'eau donne aux Patients un aspect bouffi.

Le foie, la synthèse protéique est altérée et la dégradation des hormones stéroïdes et des médicaments est ralentie.

La diminution de la stimulation des muscles intestinaux conduit à une constipation. La perturbation des fonctions des muscles de l'œsophage et des sphincters gastro-œsophagiens peut provoquer des reflux et des œsophagites.

L'activité et l'efficacité du système nerveux végétatif sont diminuées lors d'une hypothyroïdie. De plus, l'excitabilité neuromusculaire est plus faible, et il peut se produire des troubles de la sensibilité, une perte d'appétit, une fatigue, des troubles de la mémoire, des dépressions et des pertes de connaissance pouvant aller jusqu'au coma. Ces accès sont réversibles chez l'adulte.

Au contraire, chez le fœtus et le nouveau-né, une carence en hormones thyroïdiennes conduit à des lésions cérébrales irréversibles.

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance des axones et des dendrites, à la formation de synapses, à la myélinisation, des événements qui sont irremplaçables pour le développement du cerveau durant la vie fœtale et jusqu'à 2 ans. En cas de carence intra-utérine massive en hormones de la thyroïde, le développement du fœtus est perturbé de façon importante. Si l'on néglige de réaliser dès la naissance une complémentation hormonale, il va se produire des atteintes cérébrales qui ne pourront plus être empêchées par une administration plus tardive d'hormone.

Chez l'enfant, la croissance osseuse est de plus ralentie. Une petite taille et des capacités intellectuelles réduites forment le tableau classique du crétinisme. Les enfants atteints sont souvent sourds.

La TRH stimule non seulement la formation de TSH mais aussi celle de prolactine, et peut déclencher une hyperprolactinémie

8. Pronostic

Les conséquences de la déficience hormonale et les caractéristiques cliniques de l'hypothyroïdie dépendent de l'âge à laquelle elle se produit. Elles dépendent aussi du degré et la durée (diagnostic précoce) du déficit en hormones, aussi bien que de la rapidité d'administration du traitement substitutif. Non traitée, l'hypothyroïdie peut avoir des conséquences graves à long terme.

Chez l'adulte, un myxœdème (gonflement cutané engendré par une insuffisance des sécrétions d'hormones thyroïdiennes) se développe alors les symptômes s'aggravent et certaines conditions (une infection, le froid, un traumatisme, ...) peuvent entraîner une perte de conscience ou un coma.

Certaines études ont montré que les personnes souffrant d'hypothyroïdie depuis plusieurs années sont plus à risque de maladies cardiovasculaires.

Chez l'enfant non traité, on observe des retards importants de croissance physique et de développement intellectuel irréversibles, appelés crétinisme.

9. Traitement

Tableau 1 : Traitement de l'hypothyroïdie

Traitement	Modalités	Indications
Lévothyroxine (T ₄)	- Traitement de référence – - Prise à jeun, toujours à la même heure	Ajustement selon la TSH toutes les 6–8 semaines
Dose standard adulte	≈ 1,6 µg/kg/j	Réduire la dose chez les personnes âgées ou coronariens
Début progressif	- 25–50 µg/j puis augmentation progressive	Recommandé chez > 65 ans ou cardiopathies
Cas particuliers	- Grossesse : augmenter la dose de 30–50 % dès confirmation – Hypothyroïdie centrale : surveiller FT4 et non TSH	Adapter selon situation clinique
Interactions	- Espacer la prise de fer, calcium, IPP, aliments riches en fibres	Risque de diminution d'absorption

III. L'hyperprolactinémie

1. Définition

L'hyperprolactinémie est un problème de santé important en raison de son effet sur la stérilité. C'est l'anomalie hormonale endocrinienne la plus fréquente dans l'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

2. Causes

Il existe de nombreux stimulus qui peuvent entraîner une hyperprolactinémie. La plupart sont le résultat d'une sécrétion non régulée (ex : les adénomes sécrétants) ou d'une insuffisance de l'inhibition dopaminergique.

➤ La cause la plus fréquente de l'hyperprolactinémie est une prolactine, **un adénome hypophysaire** qui sécrète la prolactine en excès. Un taux de prolactine supérieur à 200 ng/ml est le signe d'un adénome à prolactine. Il représente 70 % de tous les adénomes. Leur pathogénie est incomplètement connue (2015), mais certains proto-oncogènes ont été mis en cause, et certains facteurs de croissances et leur récepteur.

Les prolactinomes sont généralement classés en micro-prolactinome (moins de 1 cm) ou macroprolactinome (plus de 1 cm), qui peut être clos ou envahissantes. La fréquence des prolactinomes varie avec l'âge et le sexe, et ils sont plus fréquemment observés chez les femmes entre 20 et 50 ans. L'histoire naturelle des micro adénomes a montré que seulement 5 à 10 % des micro adénomes évoluaient vers un macro adénome.

Le macro-adénome est plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Ces principaux risques sont surtout l'envahissement locorégional. Le principal risque en cas d'extension en hauteur est la compression du chiasma optique.

➤ Certaines anomalies du système nerveux central sont susceptibles de diminuer le contrôle négatif de la dopamine sur la sécrétion de prolactine et ainsi d'induire une hyperprolactinémie « de déconnexion », ceci est dû aux atteintes hypothalamiques ou déconnection hypothalamo-hypophysaire relèvent essentiellement de processus tumoraux volumineux, des traumatismes crâniens qui peuvent induire une section de tige pituitaire, des maladies infiltratives (exp : hypophysite) ou d'atteintes hypothalamiques consécutives à une radiothérapie. Le taux de prolactine est classiquement inférieur à 100 ng/ml.

Remarque : Dans le bilan des adénomes à prolactine, il est nécessaire d'évaluer le taux d'hormone de croissance car les adénomes peuvent être mixtes (Prolactine-GH).

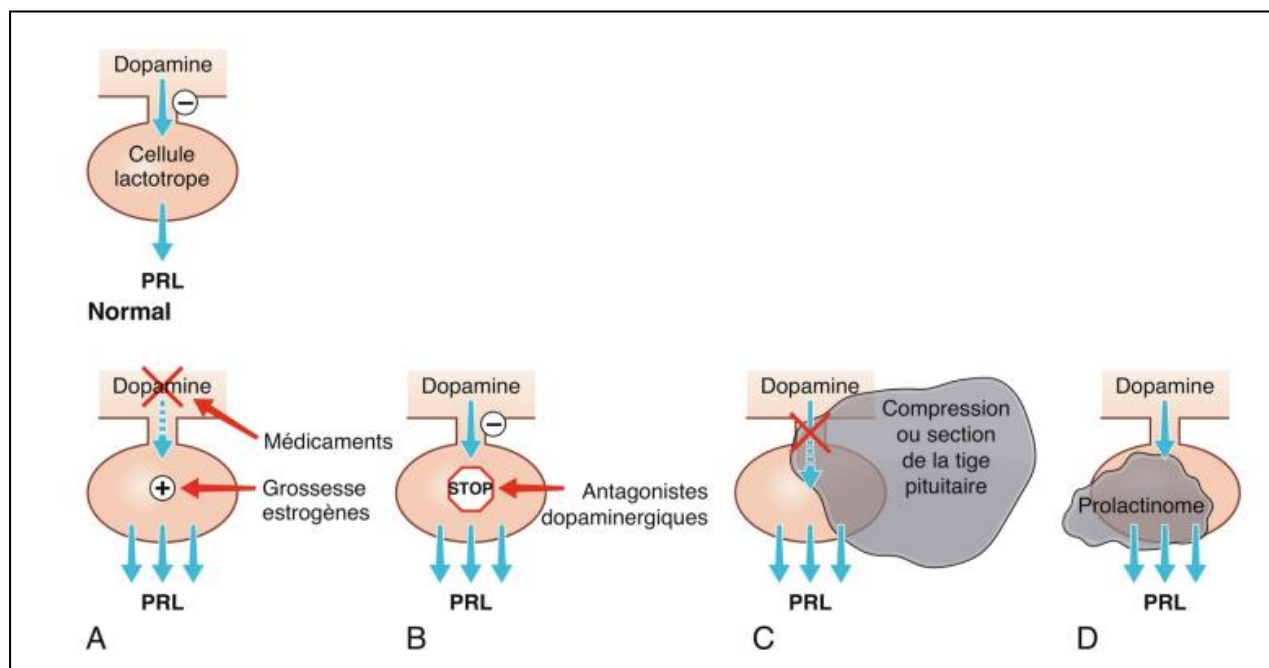


Figure 6 : Causes potentiels de l'hyperprolactinémie

- Causes physiologiques comme la grossesse.
- Troubles systémiques telles que l'hypothyroïdie primaire.
- Insuffisance rénale : 60 à 70 % des patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique ont une hyperprolactinémie pouvant aller jusqu'à 150 ng/ml, par diminution de la clairance de l'hormone.
 - Maladies hépatiques : les taux de prolactine peuvent être 2 à 3 fois les taux d'un sujet normal en cas de cirrhose.
 - Le syndrome des ovaires polykystiques s'accompagne parfois d'une hyperprolactinémie modérée.
 - L'utilisation de médicaments avec des actions antagonistes à la dopamine (exp : metochlopramide) ou neuroleptiques, les opioïdes, la cimétidine, les oestroprogestatifs représentent une cause classique d'hyperprolactinémie dite médicamenteuse.

Tableau 2 : Médicaments impliqués dans la survenue de l'hyperprolactinémie

Type de médicaments	Fréquence/ intensité de l'effet
Médicaments agissant sur le système nerveux central	
Antipsychotiques/neuroleptiques	
Typiques : phénothiazines, butyrophénones et thioxanthènes	+++
Benzamides : sulpiride et amisulpride	+++
Atypiques : rispéridone, palipéridone > arsénapine > olanzapine, quétiapine	+++/++/+
Antidépresseurs	
Tricycliques (climipramine, amitriptyline, désipramine)	+/ \pm
SSRI (fluoxétine, paroxétine > sertraline > citalopram)	+/ \pm
Inhibiteurs de la monoamine oxydase	+
Autres	
Morphine, opiacés, cocaïne, méthadone	+ (transitoire)
Médicaments du système gastro-intestinal	
Anti-émétiques	
Métoclopramide, dompéridone, alizapride	+++
Anti-histaminiques H2	
Cimétidine (intraveineuse)	+
Ranitidine	+
Médicaments du système cardio-vasculaire	
Vérapamil	++
Alpha-méthyl-dopa	++
Réserpine	+
Labétalol	\pm
Autres	
Œstrogènes	\pm

3. Symptômes

**Chez la femme avant la ménopause

✓ Une aménorrhée secondaire, souvent masquées par une contraception hormonale. L'absence de réapparition des règles après l'arrêt de la pilule (l'hypothèse d'une grossesse éliminée...) est une indication du dosage de la prolactine.

✓ Une galactorrhée isolée est rarement due à une hyperprolactinémie mais l'association aménorrhée-galactorrhée est caractéristique.

✓ Des signes dus à la carence ostrogénique ne sont pas rares : baisse de la libido, sécheresse vaginale, ostéoporose.

**Chez la femme après la ménopause : il existe peu de signes fonctionnels de l'hyperprolactinémie du fait de l'hypo-ostrogénie. La galactorrhée est rare.

****Chez l'homme l'hyperprolactinémie**

- ✓ Troubles sexuels (baisse de la libido).
- ✓ La gynécomastie est relativement fréquente alors que la galactorrhée reste rare (moins de 5% des cas).
- ✓ L'exploration d'une infertilité (oligo-asthéo-téatospermie) peut aussi conduire à la découverte d'une hyperprolactinémie.

****Chez l'enfant et l'adolescent**

- ✓ Un retard pubertaire.
- ✓ Comme chez l'adulte l'apparition d'une gynécomastie chez un garçon doit faire doser la prolactine.
- ✓ Chez la fille : la galactorrhée

****Le Macroprolactinome peut également présenter des signes dépendant de la masse de forme de la tumeur, tels que les maux de tête et des troubles du champ visuel (compression chiasmatique, et au maximum cécité), en plus d'une hypertension intracrânienne.**

4. Diagnostic

Le diagnostic de l'hyperprolactinémie repose principalement sur un examen sanguin pour mesurer les niveaux de prolactine. Si un taux anormalement élevé est détecté, des examens supplémentaires sont prescrits, tels qu'une IRM hypothalamo-hypophysaire, pour vérifier la présence d'une tumeur ou écarter d'autres causes sous-jacentes.

L'hyperprolactinémie se définit par un taux de prolactine supérieur à 30 ng/ml dans le sang. Les valeurs normales de cette hormone sont les suivantes :

- Chez les femmes : entre 2 et 29 ng/ml
- Chez les hommes : entre 2,5 et 17 ng/ml

Remarque : Plusieurs facteurs peuvent influencer les résultats des tests de prolactine, comme l'heure de la journée, le stress, l'exercice physique, l'alimentation, les antidépresseurs, et aussi la privation de sommeil.

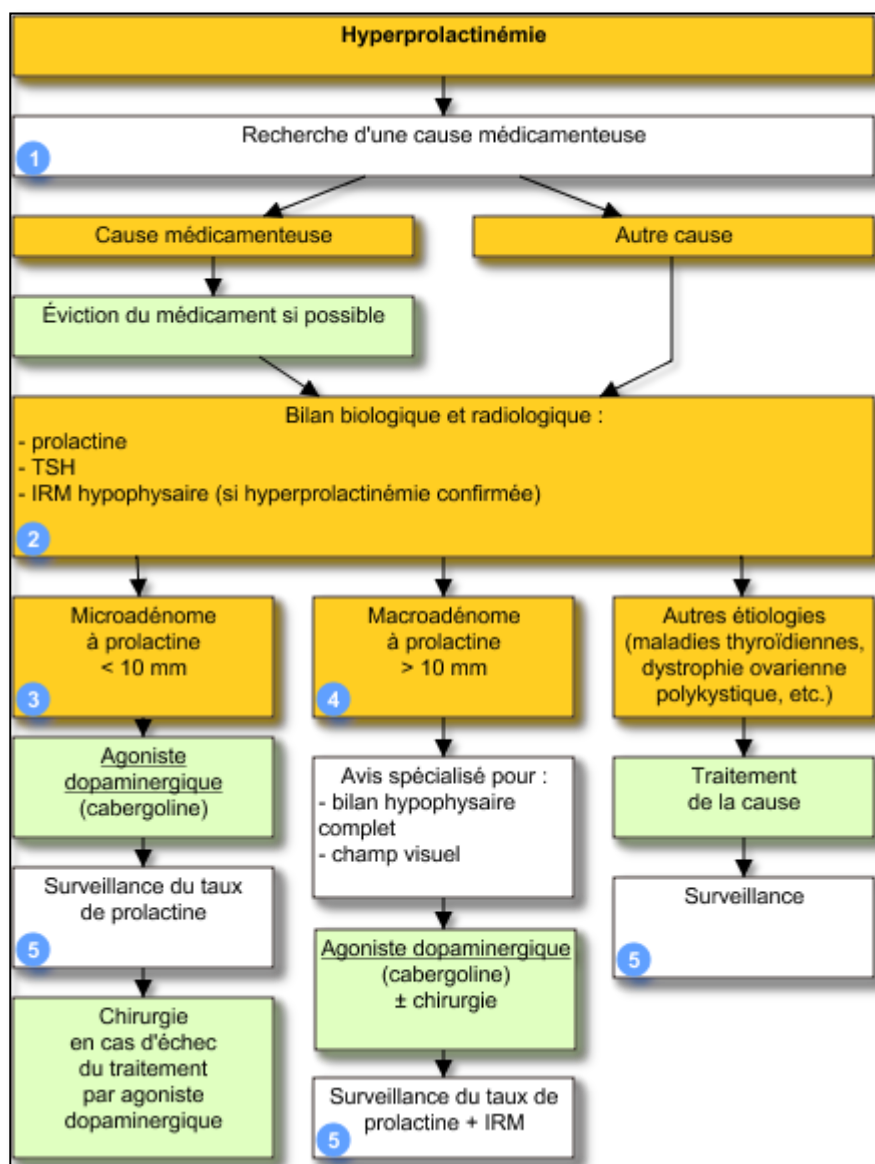


Figure 7 : Diagnostic différentiel de l'hyperprolactinémie

5. Physiopathologie

a. Rappel physiologique

La prolactine (PrI) a été caractérisée en tant qu'hormone antéhypophysaire circulante en 1971 seulement, confondue auparavant avec l'hormone de croissance GH, et retrouvée dans l'antéhypophyse humaine, Sécrétée par les cellules lactotropes. Il s'agit d'un polypeptide de 199 acides aminés avec 3 ponts disulfures formant des boucles, sécrété sous forme d'une pré-hormone. Le gène est situé sur le chromosome 6 et comprend 5 exons.

Il est important de savoir qu'il existe 3 formes circulantes de la prolactine : le monomère de 23 kDa, forme principale, bioactive, qui doit représenter à l'état normal plus de 70 % de l'ensemble des molécules; un homodimère de 50 kDa environ, appelé big-prolactine, moins de 20 % des molécules à l'état normal, et enfin un hétérodimère constitué d'une molécule de prolactine associée à un IgG, nommé big-big ou macroprolactine de plus de 150 kDa et qui doit représenter moins de 10% des molécules à l'état normal.

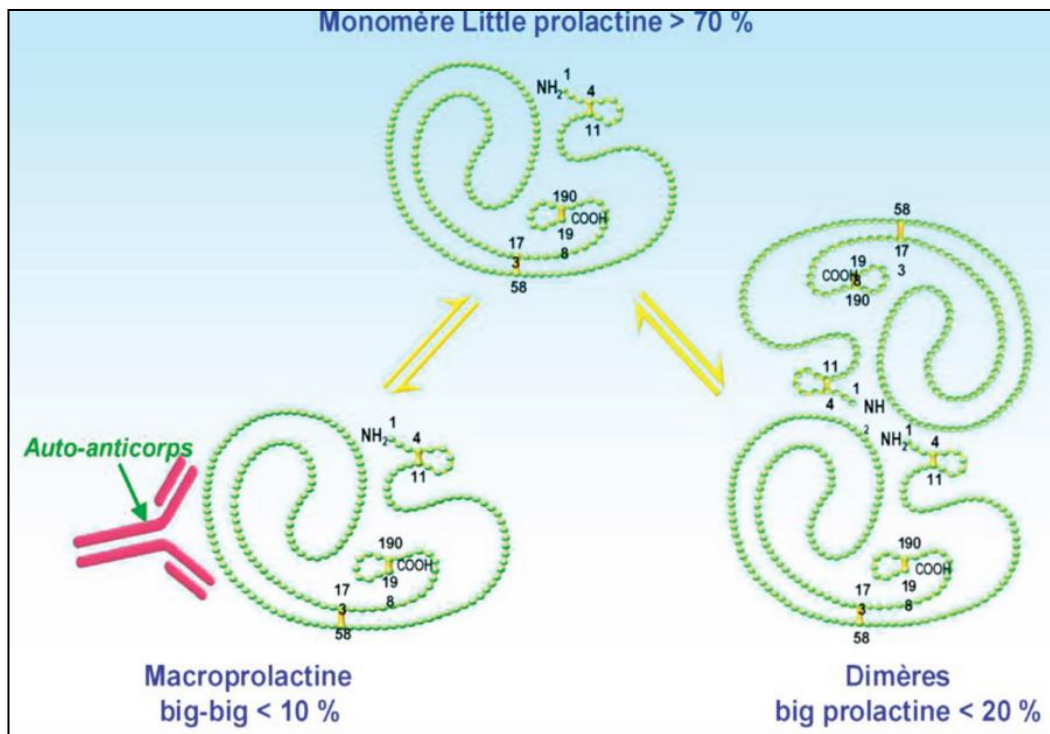


Figure 8 : formes de la prolactine

La Prl (contrairement aux autres hormones de l'antéhypophyse) est sous contrôle **inhibiteur** prédominant par la dopamine et, plus accessoirement, le GABA. Le système porte hypothalamo-hypophysaire transporte ces neuromédiateurs de l'hypothalamus vers l'antéhypophyse. Il existe donc des récepteurs dopaminergiques D2 sur les cellules lactotropes, de même que des récepteurs GABA.

La fixation d'un agoniste dopaminergique sur le récepteur inhibe la production d'AMPc. Comme la prolactine augmente le débit de dopamine dans l'hypothalamus, elle inhibe par là même sa propre synthèse (rétrocontrôle court).

Des facteurs **stimulants** sont connus, parmi lesquels TRH, le vasoactive intestinal peptide (VIP), la sérotonine et l'angiotensine II.

Le taux de Prl (N < 25 ng/ml) sécrétée de façon pulsatile varie en fonction du stress, l'hypoglycémie, l'exercice physique et surtout du sommeil. De plus la prolactine s'élève au cours du cycle, au moment du pic ovulatoire contemporain du pic de LH et de l'œstradiol E2 (une sécrétion synchrone de GnRH et de prolactine a été démontrée à mi-cycle). La réponse à la TRH est plus forte en phase lutéale. Elle n'inhibe pas la sécrétion basale de gonadotrophines mais bloque leur sécrétion pulsatile.

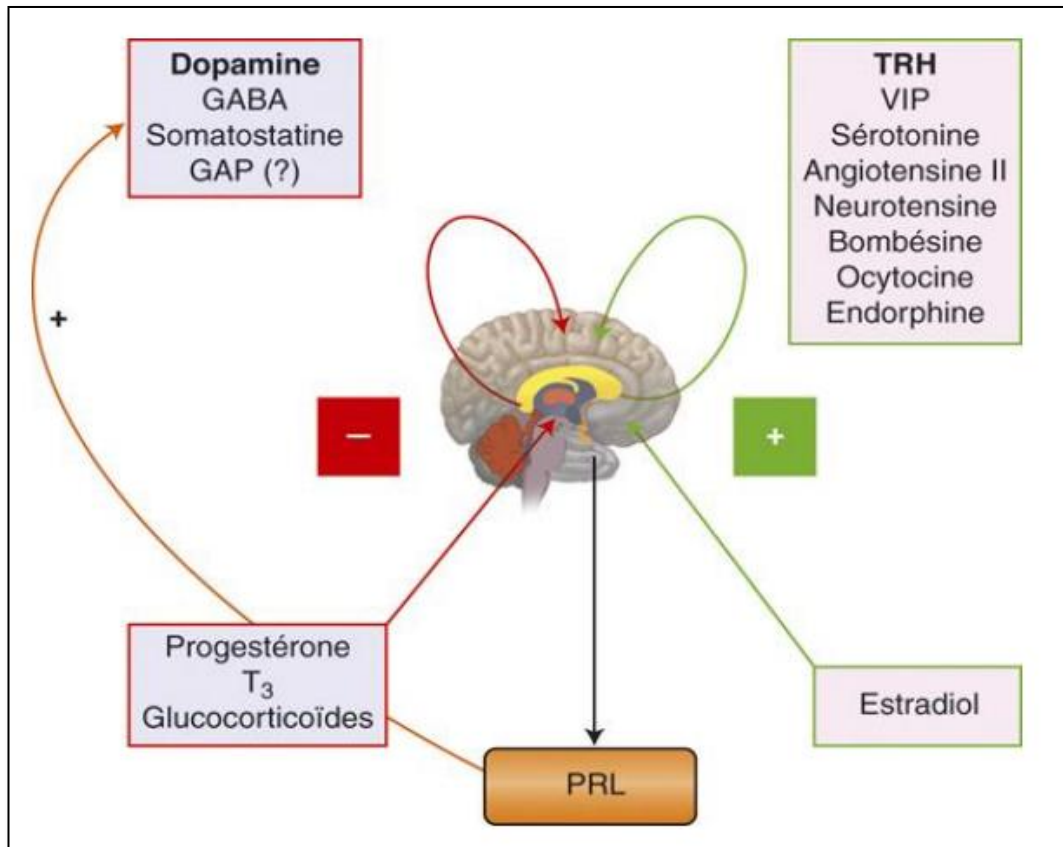


Figure 9 : Régulation de la prolactine

Le rôle physiologique de la Prl est de préparer la glande mammaire à la lactation avec des taux qui s'élèvent en fin de grossesse dans le plasma car il existe une hyperplasie et une hypertrophie des cellules lactotropes de l'antéhypophyse au cours de la grossesse. Après l'accouchement, la chute des estrogènes et de la progestérone permet l'initiation de la lactation.

Toutefois, la prolactine se lie également à des récepteurs spécifiques dans les gonades, les cellules lymphoïdes et le foie.

b. Explication physiopathologique

L'augmentation de la TRH stimule les cellules lactotropes. La clairance de la prolactine peut aussi être diminuée chez les hypothyroïdiens. La réduction de la sensibilité de prolactine à l'action inhibitrice de la dopamine en présence d'une hypothyroïdie a été suggérée.

L'excès de prolactine entraîne un hypogonadisme hypogonadotrope, tant chez l'homme que chez la femme. Cet effet s'exerce de façon prédominante au niveau hypothalamique par diminution de la fréquence des pulses de GnRH par atteinte hypothalamique, avec anovulation et dysovulation (une ovulation pouvant être présente mais de mauvaise qualité) entraînant une hyposécrétion des stéroïdes.

Cet effet inhibiteur de la prolactine sur les neurones à GnRH n'était pas compris car ces neurones dans leur grande majorité n'exprimaient pas le récepteur de la prolactine. L'équipe de Jacques Young et de Nadine Binart a mis en évidence un effet indirect de la prolactine sur la GnRH (2012), en utilisant un modèle de souris, qui inhibe la sécrétion des neurones situés avant les neurones à GnRH et essentiels à leur fonctionnement. Ces neurones, sécrètent un neurohormone appelée kisspeptine. Chez ces souris, l'hyperprolactinémie inhibe directement la sécrétion de kisspeptine et par ce fait empêche la sécrétion de GnRH et la cyclicité ovarienne. L'administration de kisspeptine permet quant à elle de rétablir la libération de GnRH et le fonctionnement cyclique des ovaires et l'ovulation malgré l'hyperprolactinémie.

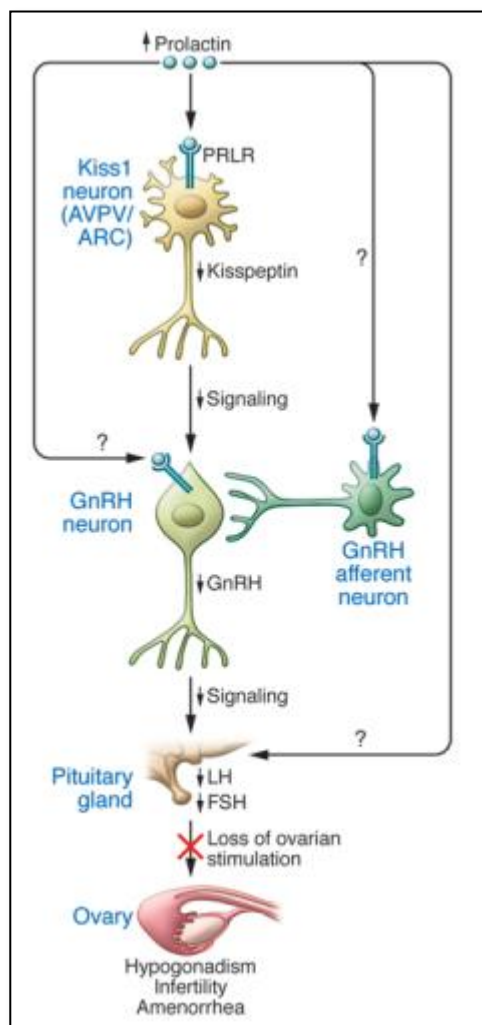


Figure 10 : Physiopathologie de l'hyperprolactinémie relative à la GnRH et des kisspeptines

L'hyperprolactinémie est rencontrée dans 17 à 30 % des aménorrhées secondaires. L'insuffisance du corps jaune (dysoovulations) avec ses troubles du cycle est expliquée dans 10 à 20% des cas. Toutes ces anomalies concourent à l'infertilité et aux avortements spontanés.

Des études récentes ont démontré effet stimulant de l'hyperprolactinémie sur l'immunité, augmentant ainsi la production des cytokines. L'hyperprolactinémie est par ailleurs observée dans diverses maladies auto-immunes notamment dans le lupus, la sclérose en plaques Par conséquent, on peut supposer que l'hyperprolactinémie induite par le prolactinome peut favoriser l'auto-immunité thyroïdienne, qui a entretenu en elle-même l'hyperprolactinémie par un mécanisme physiopathologique différent.

Les antipsychotiques constituent la classe pharmacologique la plus impliquée dans la survenue des hyperprolactinémies, ils agissent par blocage des récepteurs D2 de la dopamine, qui ne peut plus se fixer à ses récepteurs.

L'hypo-œstrogène prolongée est une source reconnue de perte de la masse osseuse, qui augmente le risque de fracture. Cette baisse des concentrations d'œstrogènes (induite par l'hyperprolactinémie) est à l'origine d'une augmentation de l'activité ostéoclastique et d'une inhibition de l'activité ostéoblastique. Il s'en suit une déminéralisation osseuse. L'ostéopénie est réversible lorsque les concentrations de prolactine se normalisent.

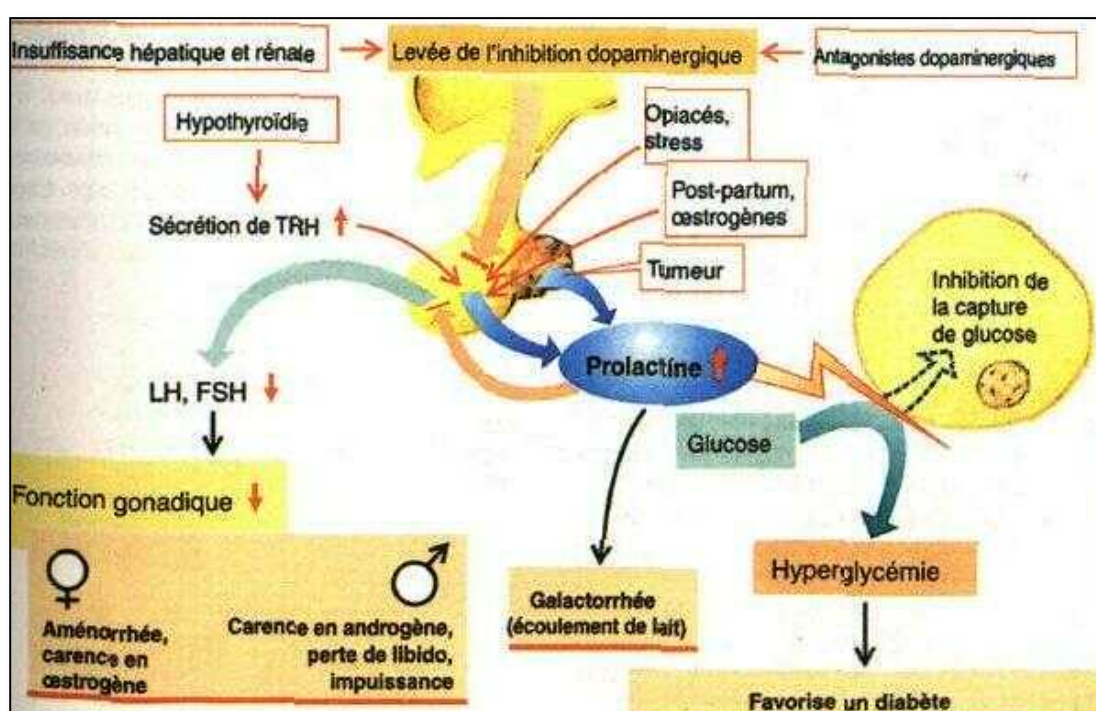


Figure 11 : Physiopathologie de l'hyperprolactinémie et relation avec l'hypothyroïdie

6. Traitement

Tableau 3 : Traitement de l'hyperprolactinémie

Situation	Traitement
Adénome à prolactine	Agonistes dopaminergiques (cabergoline, bromocriptine)
Hyperprolactinémie médicamenteuse	Arrêt ou substitution du médicament responsable
Hypothyroïdie	Traitement par lévothyroxine
Lésions hypothalamo-hypophysaires non prolactinomes	Traitement de la cause (chirurgie, autres traitements spécifiques)
Hyperprolactinémie fonctionnelle (stress, exercice intense, sommeil)	Correction des facteurs déclenchants

Chapitre 05 : Physiopathologies Rénales

I. Introduction

L'insuffisance rénale se caractérise par un dysfonctionnement des reins, qui perdent la capacité de bien filtrer les déchets de l'organisme. Elle peut survenir subitement, en cas d'atteinte soudaine des reins, et est alors souvent réversible, transitoire, par exemple en lien avec une infection grave ou une hémorragie. On parle alors d'insuffisance rénale aiguë.

L'insuffisance rénale chronique est une perte progressive de la capacité des reins à exercer leurs fonctions. Silencieuse au départ, cette maladie conduit à la destruction quasi complète de la fonction rénale. Elle est due au diabète ou à l'hypertension, dans près de la moitié des cas. Elle peut évoluer vers une défaillance rénale, nécessitant une dialyse ou greffe. On parle alors d'insuffisance rénale terminale, lorsque la capacité rénale est inférieure de 15 % à la normale. L'ostéodystrophie rénale est une maladie osseuse qui survient chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, notamment ceux sous dialyse. Elle résulte de l'incapacité des reins à maintenir des taux sanguins adéquats de calcium et de phosphore, ce qui entraîne des altérations du métabolisme osseux.

II. Insuffisance rénale aiguë

1. Définition

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) ou lésion rénale aiguë est définie comme une diminution relativement soudaine (sur plusieurs heures ou plusieurs jours) de la fonction rénale entraînant de graves perturbations de l'homéostasie des liquides organiques. C'est une affection clinique réversible caractérisée par une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) sur une période de plusieurs heures à plusieurs jours, avec une incapacité à excréter les déchets azotés entraînant un syndrome de rétention azotée et de nombreux troubles hydroélectrolytiques. L'incidence de l'IRA est en augmentation. Il s'agit d'une urgence médicale car elle expose à des conséquences métaboliques qui peuvent mettre rapidement en jeu le pronostic vital.

2. Stades

L'IRA peut aussi être d'origine néphrologique : conséquence d'une hypoperfusion rénale (l'IRA pré-rénale ou fonctionnelle) ou secondaire à une lésion touchant un ou plusieurs composants du tissu rénal (l'IRA rénale ou organique). L'IRA peut-être d'origine

urologique traduisant la présence d'un obstacle sur les voies excrétrices (L'IRA post-rénale ou obstructive).

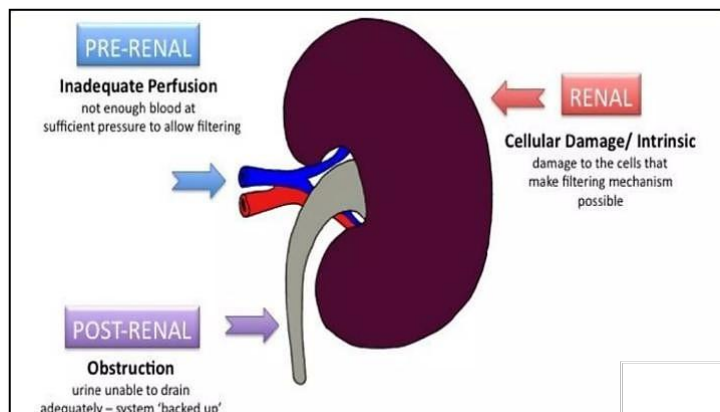


Figure 1 : Stades de l'insuffisance rénale aiguë

3. Causes

L'insuffisance rénale aiguë peut-être causée par une diminution du flux sanguin vers le rein est connue sous le nom d'IRA pré-rénale. Cela peut être dû à une insuffisance cardiaque avec débit cardiaque réduit et hypotension artérielle ou à des affections associées à une diminution du volume sanguin.

Elle peut résulter d'anomalies au sein du rein lui-même. Elle comprend les affections qui affectent les vaisseaux sanguins, les glomérules ou les tubules.

Elle peut être le résultat d'une obstruction du système collecteur urinaire, n'importe où, des calices à la vessie. Les causes les plus courantes d'obstruction des voies urinaires en dehors du rein sont les calculs rénaux, causés par la précipitation de calcium, d'urate ou de cystine.

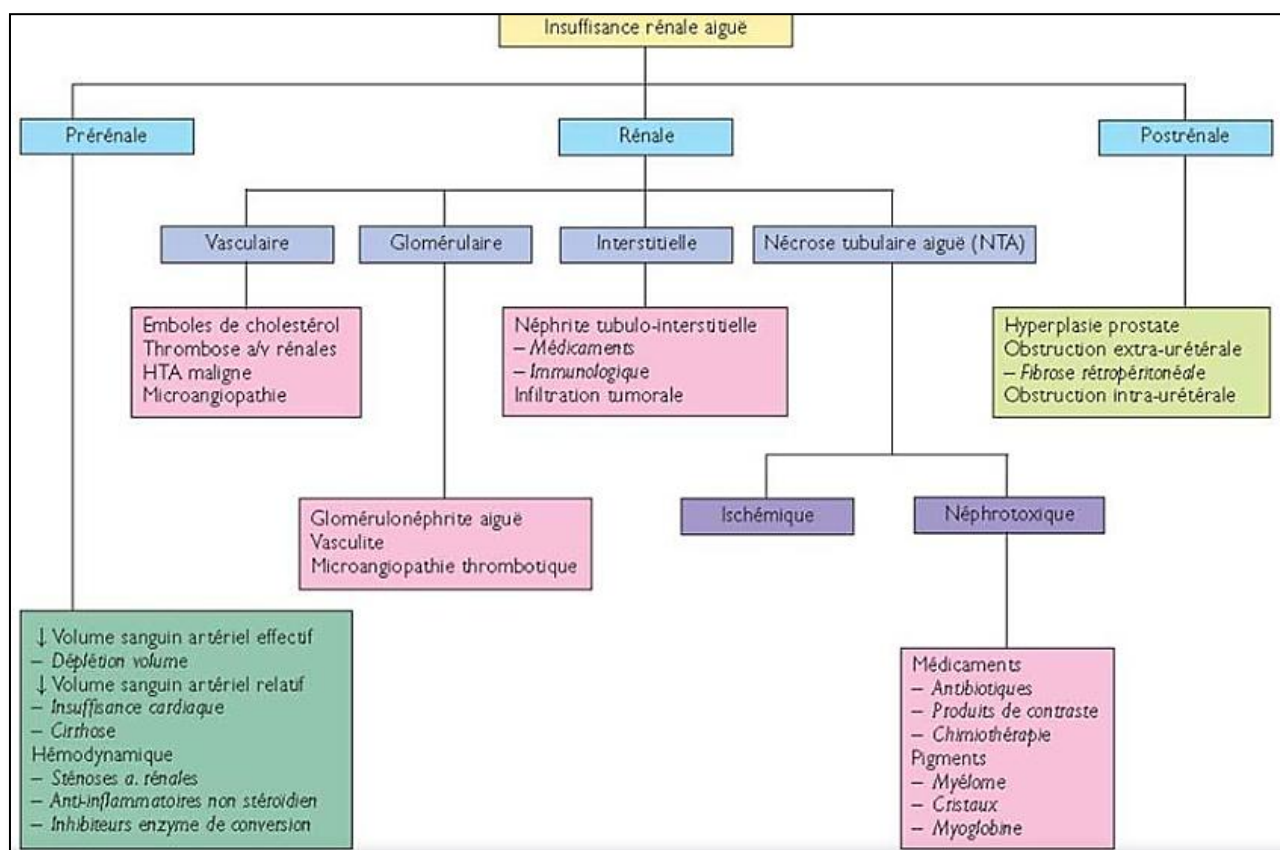


Figure 2 : Etiologie de l'insuffisance rénale aiguë

4. Symptômes

- ✓ Diminution du flux salivaire et sécheresse buccale,
- ✓ Haleine urée et goût métallique,
- ✓ Formation accrue de tartre et faible taux de caries,
- ✓ Hypoplasie de l'émail et taches brun foncé sur les couronnes,
- ✓ Nausées,
- ✓ Vomissements,
- ✓ Perte d'appétit,
- ✓ Fatigue et faiblesse,
- ✓ Troubles du sommeil,
- ✓ Oligurie,
- ✓ Diminution de l'acuité mentale,
- ✓ Crampes musculaires,
- ✓ Gonflement des pieds et des chevilles,
- ✓ Douleur thoracique due à une péricardite urémique.

5. Diagnostic

On peut suspecter une IRA en présence d'une oligurie et d'une augmentation rapide de l'urée sanguine ou de la créatinémie.

Chimie Sérique : incluant Na, Cl, K, urée (8 à 18 mg/dl), Créatinine (0,6 à 1,2 mg/dl), la glycémie, phosphates et calcium. Diminution de la calcémie.

Analyse D'urine : Détection de sang dans les urines, détermination de la densité/osmolalité.

Examen microscopique.

Tableau 1 : Diagnostic différentiel de l'IRA

	Clairance de la créatinine	La diurèse
risque	Diminution de la clairance de 25%	<0.5/kg/h pendant 08h
Lésion	Diminution de la clairance de 50%	<0.5/kg/h pendant 16h
insuffisance	Diminution de la clairance de 75% ou clairance < 35ml/min/1.73m ³	<0.3/kg/h pendant 24h ou anurie pendant 12h
perte	Insuffisance rénale persistant plus de 04 semaines	
Insuffisance rénale terminale	Insuffisance rénale persistant plus de 03mois	

6. Physiopathologie

a. Rappel physiologique

Les reins, 0.5% du poids corporel, reçoivent environ 20 à 25% du débit cardiaque (1,2 l/ min). Le rein assure trois fonctions : une fonction d'épuration, le maintien de l'homéostasie, et une fonction endocrine.

La fonction d'épuration se déroule en trois étapes :

- ✓ La filtration,
- ✓ La réabsorption,
- ✓ La sécrétion.

Le débit de filtration glomérulaire est défini comme le volume de filtrat formé chaque minute par les deux reins. Le DFG d'un adulte normal/moyen = 120 - 125 ml/min ou 180 L/jour.

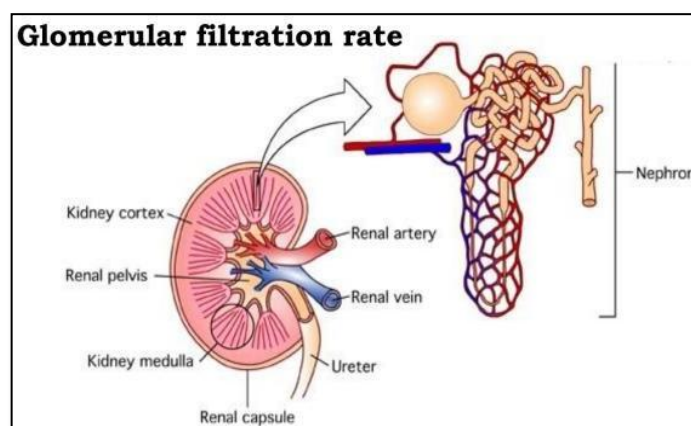


Figure 3 : Anatomie fonctionnelle du rein

La pression des deux systèmes capillaires en série, glomérulaire et péri-tubulaire dépend des résistances vasculaires modulables situées sur les artérioles glomérulaires afférente et efférente. La pression hydrostatique glomérulaire (50 - 60 mm Hg) excède celle de la capsule de Bowman (10 à 15 mm Hg), ce qui force le plasma à traverser la paroi glomérulaire.

La pression oncotique du sang augmente en avançant dans le glomérule jusqu'à annuler l'effet de la pression hydrostatique.

L'artériole efférente transfère le sang non filtré par le glomérule vers un deuxième réseau capillaire qui entoure les tubules proximal et distal du néphron ainsi que le tube collecteur (les capillaires péri-tubulaires).

La pression hydrostatique dans l'artériole efférente chute à environ 15 mm Hg ce qui, conjointement avec l'augmentation de la pression oncotique, favorise la récupération de l'eau qui est réabsorbée passivement par les capillaires péri-tubulaires.

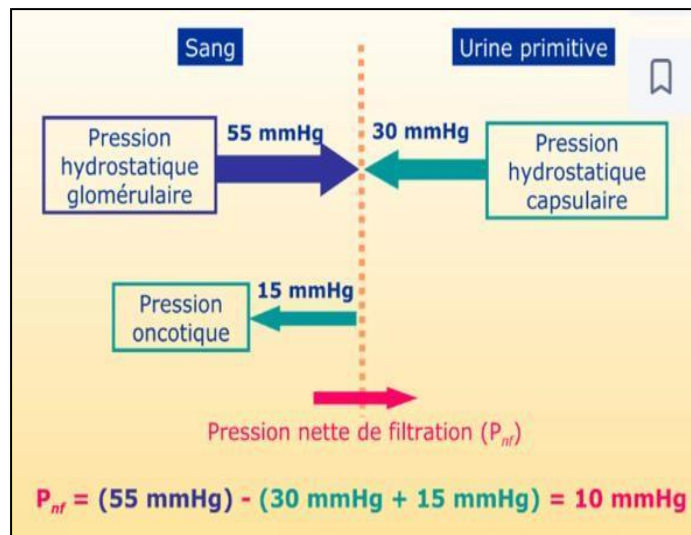


Figure 4 : Principe de filtration glomérulaire

Le maintien de l'homéostasie se fait par la régulation du volume plasmatique, l'équilibre électrolytique, et l'épuration des déchets : exogènes : les toxiques et les médicaments et endogènes : les produits du catabolisme (urée, ammoniac, et l'acide urique au niveau de l'urine définitive).

Tableau 2 : Physiologie rénale (composition de l'urine)

SUBSTANCES CHIMIQUES	PLASMA (g/L)	URINE PRIMITIVE (g/L)	URINE DEFINITIVE (g/L)
Eau	900	900	950
Chlore (Cl ⁻)	3,6	3,6	5 à 15
Sodium (Na ⁺)	3,25	3,25	4,5
Potassium (K ⁺)	0,2	0,2	1,5
Protéines	80	0	0
Glucides	1	1	0
Lipides	5	→ 0	0
Urée	0,3	0,3	20
Acide urique	0,03	0,03	0,6
Créatinine	0,01	0,01	1,2
Ammoniac	0	0	0,5

La fonction endocrine se traduit par la formation de plusieurs hormones : l'érythropoïétine (EPO), la forme active de la vitamine D, la rénine et le SRA, la prostaglandine et le système kinine Kallitréine.

b. Explication physiopathologique

L'insuffisance rénale aigue est due à trois catégories de causes principales : néphrotoxicité, ischémie et pyélonéphrite.

La néphrotoxicité est une oligurie dysfonctionnelle causée par des substances toxiques aux reins : notamment certains médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens, acétaminophène, aspirine, pénicilline). Les toxines causent une obstruction du flux sanguin, au même titre qu'une lithiase rénale.

L'ischémie peut être causée par un choc cardiovasculaire (manque de perfusion des organes), dû à une insuffisance cardiaque. Le rein est en effet le premier des organes dont le flux sanguin sera coupé lors d'une insuffisance cardiaque prolongée.

La pyélonéphrite est une infection rénale caractérisée par des abcès et un tableau clinique particulier : le traitement se fait par antibiotiques. Le marqueur clinique à observer idéalement est le Blood Urea Nitrogen (BUN) qui augmente dès l'arrêt de fonction rénale. En pratique, la créatinine augmente en retard et de façon moindre.

Une distinction ultérieure existe pour l'insuffisance rénale aiguë en mettant en avant le lieu du dysfonctionnement : pré-rénale (interruption du flux vasculaire), intra-rénale (ischémie ou dysfonctionnement parenchymateux comme lors de la pyélonéphrite), et post-rénale (lors d'une lithiase).

La physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë implique une interaction complexe entre des facteurs vasculaires, tubulaires et inflammatoires, suivie d'un processus de réparation qui peut soit restaurer la différenciation et la fonction épithéliales à la normale, soit entraîner une maladie rénale chronique fibrotique progressive. L'immunité innée et acquise joue un rôle important dans la phase lésionnelle, dans la régulation de la réponse inflammatoire et dans les processus liés à la réparation de la couche épithéliale. L'épithélium joue un rôle important dans la réparation anormale grâce à un lien récemment établi entre l'arrêt du cycle cellulaire de la cellule épithéliale et la production de cytokines pro-fibrogènes.

L'IRA fonctionnelles ou pré-rénales : survient après des situations d'hypoperfusion et/ou d'hypoxie rénale. Elle est liée à la diminution de la DFG secondaire sans lésion anatomique. Si elle est prolongée, des lésions rénales ischémiques s'installent.

Lors d'une hypotension ou d'une hypovolémie massive, le flux plasmatique rénal et le débit de filtration glomérulaire restent constants. Ceci est lié à la vasodilatation de l'artériole afférente et une vasoconstriction de l'artériole efférente : C'est le phénomène d'autorégulation rénale.

Cette capacité d'autorégulation rénale est réduite chez les sujets âgés, athéroscléreux et diabétiques.

Le phénomène d'autorégulation est dû à : Une vasodilatation de l'artériole afférente (dû à la synthèse locale de prostaglandines), Une vasoconstriction de l'artériole efférente (secondaire à l'activation du système rénine angiotensine).

La chute brutale de la filtration glomérulaire est le dénominateur commun des IRA. La filtration glomérulaire baisse ou s'annule quand le débit sanguin rénal diminue.

L'urine excrétée est donc peu abondante (oligurie), pauvre en sodium, riche en potassium, acide, et très concentrée en osmoles (particulièrement en urée). La réabsorption d'eau par le tubule collecteur s'accompagne d'une réabsorption passive d'urée, expliquant l'augmentation plus importante de l'urée plasmatique que de la créatinine au cours des IRA fonctionnelles.

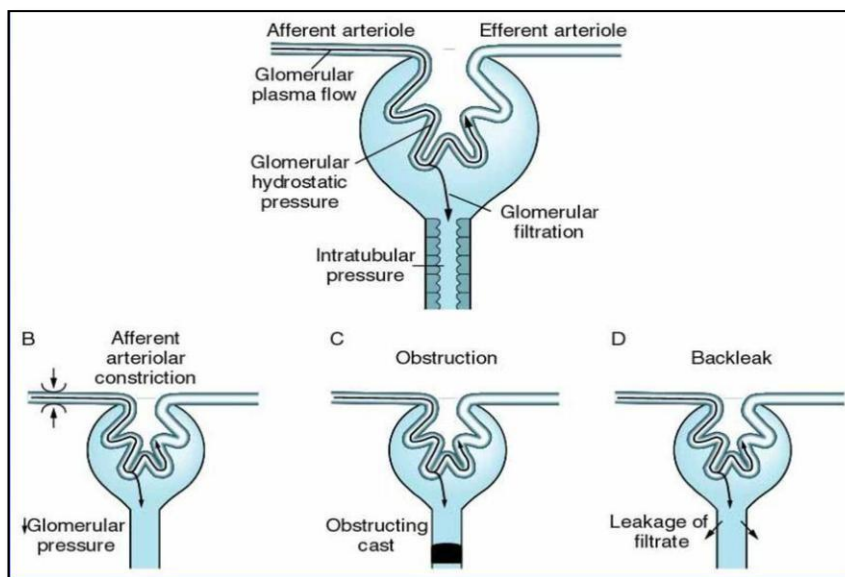


Figure 5 : Mécanismes de la réduction du DFG après une ischémie

Exemple de l'IRA au cours de la cirrhose du foie

Au cours de la cirrhose, l'IRA résulte le plus souvent d'un effondrement de la perfusion rénale lié aux effets conjoints d'une intense vasoconstriction des artères rénales et d'une diminution du débit sanguin rénal consécutive à une vasodilatation artérielle des territoires splanchniques et systémiques.

L'hypertension portale facilite la translocation bactérienne intestinale et induit une production excessive de cytokines pro-inflammatoires (comme le TNF alpha) et de substances vasodilatatrices (comme le monoxyde d'azote, NO). La vasodilatation artérielle qui s'ensuit est

responsable d'une hypovolémie efficace conduisant à l'activation de systèmes vasoconstricteurs : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA), ayant pour objectif la restauration de la volémie.

Ces systèmes vasoconstricteurs peuvent devenir délétères lorsque leur activation est excessive et prolongée car ils participent à la baisse du DFG. Les mécanismes de régulation intra- rénale (production de substances vasodilatatrices, comme les prostaglandines et prostacyclines) sont dépassés par un excès de production locale de substances vasoconstrictrices (comme l'endothéline et le thromboxane).

Le maintien d'un DFG normal est rendu possible par l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II sur l'artère efférente rénale et l'effet vasodilatateur des prostaglandines sur l'artère afférente rénale ; ces mécanismes compensateurs sont toutefois dépassés lorsque la baisse du débit plasmatique rénal devient trop importante.

La théorie de la vasodilatation ne peut expliquer, à elle seule, la survenue d'une IRA au cours de la cirrhose, tout comme en l'absence de cirrhose.

En l'absence de maladie du foie, de nombreux arguments suggèrent en effet que l'IRA n'est pas toujours associée à une diminution du flux sanguin rénal et que l'inflammation systémique joue un rôle important. Les mécanismes impliqués associent des modifications de la micro-vascularisation intra-rénale, altérant les fonctions tubulaire et glomérulaire et entraînant une ischémie de la jonction cortico-médullaire par le biais d'une redistribution du flux sanguin rénal.

L'infection bactérienne est un facteur déclenchant très fréquent d'IRA ; cependant, même en l'absence d'une infection bactérienne documentée, la présence d'un Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique est un facteur impliqué dans la survenue d'une IRA. L'inflammation est liée à la translocation, à partir du tube digestif, de bactéries et/ou de produits de dégradation bactérienne qui se lient à des récepteurs spécifiques au sein de différents organes et entraînent des manifestations cliniques variables.

L'inflammation induite par du lipopolysaccharide augmente l'expression du Toll-like receptor 4 (TLR4) sur les cellules du tubule proximal et entraîne des lésions de ces cellules. Chez le patient atteint de cirrhose et d'IRA, l'augmentation de l'expression tubulaire de TLR4 et la présence de lésions tubulaires ont été également décrites, y compris dans le syndrome hépatorénal (SHR) ; qui peut s'associer à des lésions parenchymateuses rénales.

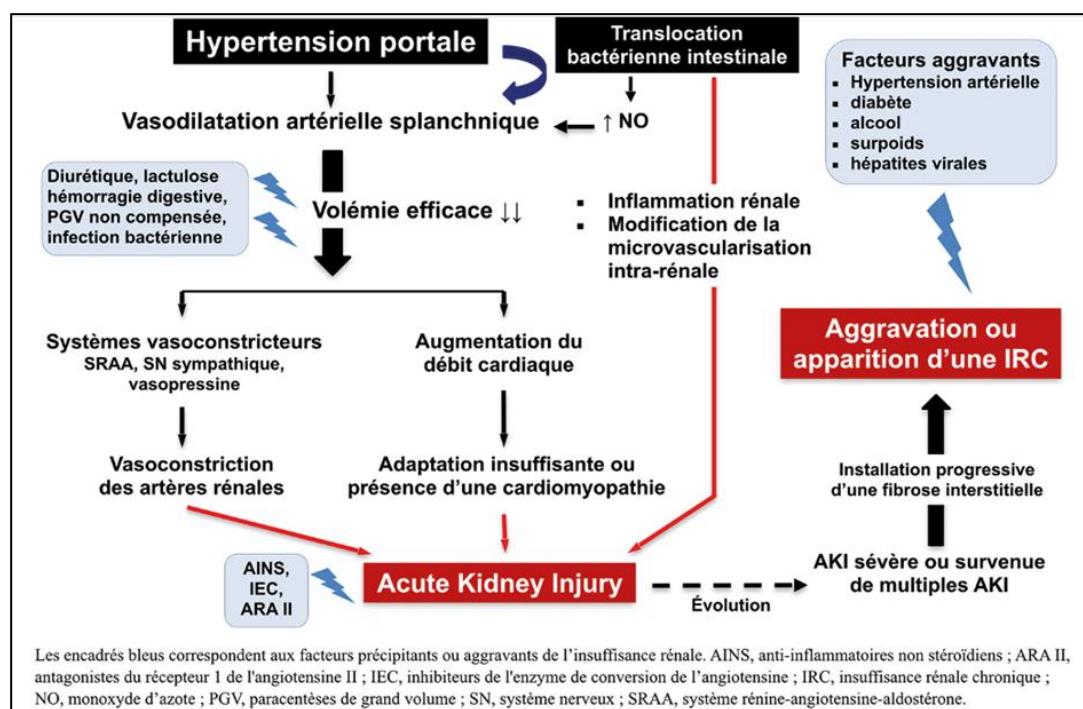


Figure 6 : Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë suite à une cirrhose du foie

L'IRA organiques ou rénales : intrinsèques peuvent être tubulaire, interstitielle, glomérulaire et vasculaire. Les causes les plus fréquentes des IRA rénales sont les nécroses tubulaires aiguës (NTA), post-ischémiques qui se déroulent comme suit :

En premier une vasoconstriction intra-rénale ; La baisse du flux sanguin rénal au cours des états de choc est à l'origine d'une ischémie rénale, en particulier dans la zone externe de la médulla externe. Ces modifications hémodynamiques témoignent d'une vasoconstriction intra-rénale pré et post-glomérulaire majeure et d'une augmentation de la pression intra-tubulaire.

Les Conséquences de cette ischémie : des modifications du métabolisme intracellulaire des cellules épithéliales tubulaires, la nécrose des cellules épithéliales tubulaires est la principale lésion anatomique (vaisseaux, glomérules et interstitium restent normaux). L'excès de Na^+ au niveau de la macula densa, lié au défaut de réabsorption tubulaire du Na^+ par le tubule ischémique, pourrait activer le « feed-back » tubulo-glomérulaire, et expliquer la vasoconstriction pré-glomérulaire tant que dure la nécrose tubulaire aiguë.

Les altérations tubulaires (structurales et ultra-structurales) : caractérisées par : La rétrodiffusion du fluide tubulaire à travers l'épithélium lésé, et l'augmentation de la pression intra-tubulaire qui résulte de l'accumulation intra-tubulaire de débris cellulaires nécrosés et de cellules intactes desquamées de la membrane basale tubulaire.

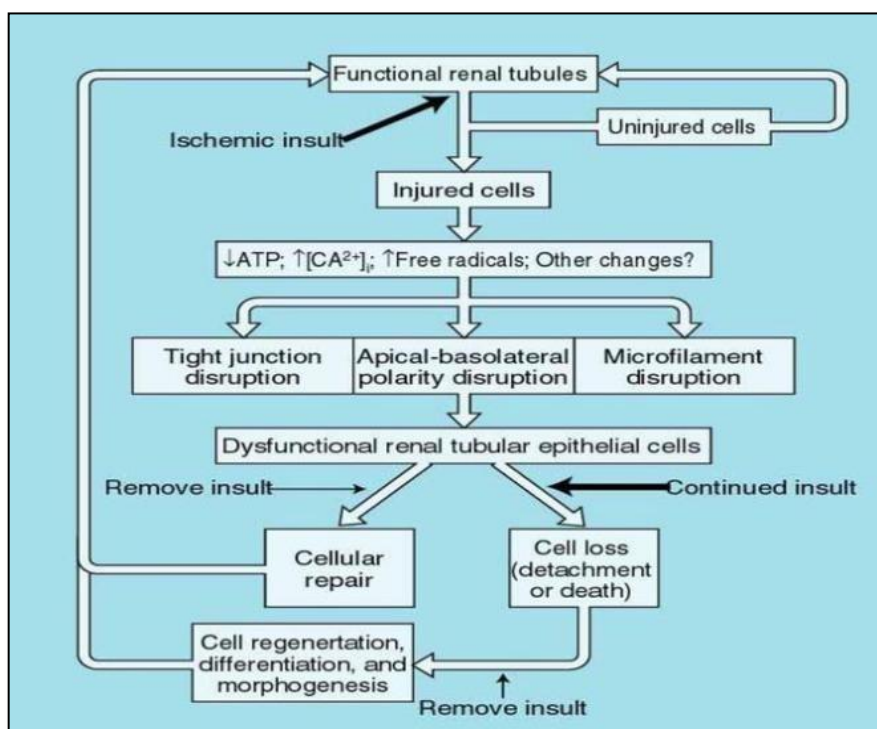


Figure 7 : Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë organique

L'IRA obstructives ou post-rénales : sont dues soit à une obstruction sous-vésicale ou bilatérale, ou bien survenir sur un rein unique.

La pression hydrostatique intra-tubulaire augmente et annule la pression de filtration quand elle est égale à la pression hydrostatique du capillaire glomérulaire. En effet, l'hyperpression dans les voies urinaires : bloque la filtration glomérulaire ; entraîne une redistribution du flux sanguin rénal ; et empêche la constitution du gradient osmotique cortico-médullaire nécessaire à l'effet de l'ADH.

7. Traitement

Tableau 3 : Traitement de l'IRA

Mesure	Objectif / Modalités
Traitement étiologique	- Traiter la cause sous-jacente : choc, infection, obstruction, médicaments néphrotoxiques
Correction du déséquilibre hydrique	- Restriction ou supplémentation liquidienne Surveillance poids, diurèse, bilan ionique
Équilibre électrolytique	- Corriger hyperkaliémie (résines, diurétiques, insulinothérapie) - Surveillance Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , PO_4^{3-}
Nutrition adaptée	- Apport protéique modéré Contrôle potassium et phosphore
Dialyse / épuration extrarénale	- Indications : surcharge hydrique réfractaire, hyperkaliémie sévère, acidose, urémie
Surveillance	- Diurèse, créatinine, urée, électrolytes, poids, tension artérielle

III. Insuffisance rénale chronique

1. Définition

La maladie rénale chronique (MRC) est une maladie progressive qui affecte la fonction des reins et susceptible d'entraîner une insuffisance rénale chronique à des stades avancés. Il existe 5 stades d'évolution de la maladie rénale chronique :

- 1 : DFG $>$ à 90 ml/min/1,73m² : maladie rénale sans insuffisance rénale
- 2 : DFG entre 60 et 89 ml/min/1,73m² : maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué
- 3 : DFG entre 30 et 59 ml/min/1,73m² : insuffisance rénale chronique (IRC) modérée
- 4 : DFG entre 15 et 29 ml/min/1,73m² : IRC sévère.
- 5 : DFG $<$ 15 ml/min/1,73m² : IRC terminale.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) désigne la diminution progressive, prolongée et irréversible des fonctions du rein. Cette maladie silencieuse s'installe petit à petit, mais de manière définitive en détruisant les néphrons. Cette insuffisance fonctionnelle, durable et même définitive est secondaire au développement de lésions chroniques et irréversibles du parenchyme rénale (lésions étendues $>$ 70%).

Elle se caractérise par une diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire. Le seuil convenu pour définir la baisse de ce débit est $<$ 60 ml/min/1,73 m².

2. Causes

Les causes de l'IRC varient à l'échelle mondiale, et les maladies primaires les plus courantes sont :

- L'hypertension artérielle,
- Le diabète,
- Les atteintes inflammatoires des reins, qui peuvent avoir des origines diverses (glomérulonéphrites ou néphrites interstitielles).
- La maladie polykystique, qui est une maladie génétique familiale caractérisée par la formation de kystes au niveau des reins et du foie.
- La pyélonéphrite,
- Les uropathies et néphropathies,
- Causes inconnues.

Il existe cependant certains facteurs de risque qui accentuent la survenue de l'IRC comme :

- L'obésité,
- Les Maladies cardiovasculaires,
- L'âge > 60 ans,
- Les antécédents familiaux d'insuffisance rénale chronique,
- Les médicaments néphrotoxiques,
- Des épisodes d'insuffisance rénale aiguë,
- Un poids de naissance inférieur à 2,5kg,

3. Symptômes

Les signes se manifestent quand il y a environ 70% de perte de la fonction glomérulaire :

- ✓ Fatigue, asthénie,
- ✓ Troubles digestifs : nausées, vomissements,
- ✓ Manque d'appétit,
- ✓ Dégoût de la viande,
- ✓ Troubles du sommeil,
- ✓ Maux de tête,
- ✓ Démangeaisons,
- ✓ Crampes musculaires, impatiences,
- ✓ Mictions fréquentes, surtout la nuit.
- ✓ Des troubles du rythme cardiaque liés à un potassium trop élevé
- ✓ Les modifications biochimiques complexes comprennent l'anémie, l'hypocalcémie, l'hyperphosphatémie et l'acidose métabolique.
- ✓ L'ostéodystrophie rénale (modifications squelettiques résultant d'une maladie rénale chronique).

Tableau 4 : Symptômes de l'IRC

Signes cliniques	Signes biologique
La fatigue est parfois la seule manifestation de la maladie.	Syndrome urémique
Hypertension artérielle variable en fonction de la néphropathie initiale.	Elévation de l'urée, de la créatinine.
Défaillance cardiaque ; Prurit et jaunissement de la peau.	Hyperkaliémie
Nausée, vomissement, ulcère digestif.	Hyperphosphorémie
Ostéodystrophie rénale.	Hyperuricémie
Perte d'appétit, Somnolence ; Ralentissement psychomoteur ; Troubles du sommeil	Acidose métabolique.
Cedèmes le plus souvent situés au niveau des chevilles et des pieds.	Anémie monochrome normocytaire arégénérative.

4. Diagnostic

Le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique repose sur une évaluation combinée de la fonction rénale, des anomalies biologiques, de l'analyse urinaire et de l'imagerie rénale.

1. Évaluer la fonction rénale : créatinine et estimation du DFG : La première étape consiste à mesurer la créatininémie, puis à estimer la clairance de la créatinine ou le débit de filtration glomérulaire estimé.

- Formule de Cockcroft–Gault : utilisée chez les adultes de moins de 80 ans, intégrant l'âge, le poids, la créatininémie et un coefficient selon le sexe (1,23 pour les hommes, 1,04 pour les femmes). La sévérité de l'IRC est ensuite classée selon la clairance :

- Débutante : 60–90 mL/min si associée à des signes extrarénaux (protéinurie, hématurie, anomalies morphologiques).
- ❖ Modérée : 30–60 mL/min.
- ❖ Sévère : 10–30 mL/min (15–30 chez les diabétiques).

❖ Terminale : < 10 mL/min (< 15 mL/min chez les diabétiques), imposant une épuration extrarénale.

- Classification de l'IRC selon le DFG et l'albuminurie.

CKD is classified based on GFR (G) and albuminuria (A)				Albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal	Microalbuminuria	Macroalbuminuria
				< 2 mg/mmol	2-19 mg/mmol	≥20 mg/mmol
GFR categories (mL/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Screen 1	Treat 1	Treat and refer 3
	G2	Mildly decreased	60-89	Screen 1	Treat 1	Treat and refer 3
	G3	Moderately decreased	30-59	Treat 1	Treat 2	Treat and refer 3
	G4	Severely decreased	15-29	Treat and refer 3	Treat and refer 3	Treat and refer 4+
	G5	Kidney failure	<15	Treat and refer 4+	Treat and refer 4+	Treat and refer 4+

■ Low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD) ■ High risk
■ Moderately increased risk ■ Very high risk

Figure 8 : diagnostic de l'insuffisance rénale chronique

2. Analyses sanguines : urée ↑, créatinine ↑. Potassium souvent normal mais pouvant devenir dangereux à un stade avancé ; calcium ↓ ; phosphates ↑ et parathormone.

Les normes usuelles sont :

- Créatinine : entre 62 et 106 μmol/L
- Urée : entre 2,8 et 7,1 mmol/L
- Potassium : entre 3,6 et 4,6 mmol/L

3. Analyse d'urine : indispensable pour caractériser l'atteinte rénale (détection de protéinurie, hématurie).

4. Imagerie rénale : principalement échographie. Dans certains cas, une IRM peut être utilisée pour mieux caractériser une anomalie.

5. Biopsie rénale.

5. Physiopathologie

L'IRC se caractérise par une diminution progressive du DFG, résultant d'une destruction anatomique irréversible des néphrons. Cette destruction entraîne une altération des différentes fonctions rénales, y compris l'épuration, l'excrétion, la régulation et les fonctions endocrines.

Dans environ 80% des cas, l'IRC est causée par des néphropathies primaires, mais certains facteurs tels que le diabète et l'hypertension artérielle peuvent également induire l'IRC.

La **maladie rénale diabétique** (MRD) constitue une cause physiopathologique clairement identifiée d'insuffisance rénale chronique, *via* des mécanismes glomérulaires et tubulo-interstitiels induits par l'hyperglycémie chronique. C'est une complication microvasculaire majeure du diabète de type 1 et de type 2.

Des niveaux élevés persistants de glucose dans le sang peuvent endommager les petits vaisseaux sanguins dans les reins, altérant leur capacité à filtrer efficacement les déchets et les fluides du sang. D'autres facteurs tels que l'hypertension artérielle, la génétique et les habitudes de vie peuvent également contribuer au développement et à la progression de la maladie.

La pathophysiologie de la MRD est multifactorielle, hémodynamiques, métaboliques, inflammatoires, en plus du stress fibrotique et oxydatif qui sont des déterminants majeurs de ce processus pathologique. Il y a un chevauchement dynamique entre ces voies, qui se produisent dans de multiples compartiments rénaux tels que les glomérulaires, la vascularisation, les tubules et déterminent la pathogenèse de cette maladie.

L'hyperglycémie chronique provoque une augmentation de l'osmolarité au sein des capillaires glomérulaires, entraîne une augmentation de la pression glomérulaire et une dilatation des artéioles afférentes, provoquant une hyperfiltration glomérulaire, entraînant une augmentation du taux de filtration glomérulaire.

Ces altérations hémodynamiques initient et activent également plusieurs systèmes vasoactifs dans les reins incluant l'activation du système de la rénine–angiotensine–aldostérone (SRAA), de la protéine kinase C, des voies dépendantes du polyol et du produit final de glycation avancée (AGE) ainsi que les enzymes pro-oxydantes comme la NADPH oxydase.

L'augmentation de l'angiotensine II stimule la vasoconstriction de l'artériole efférente, augmentant davantage la pression intraglomérulaire et l'hyperfiltration ultérieure. Ce qui entraîne une lésion glomérulaire et tubulaire. De plus, l'angiotensine II stimule l'expression de

divers médiateurs pro-inflammatoires et profibrotiques par des effets cellulaires directs ou indirectement via le barotraumatisme dans les capillaires glomérulaires, entraînant les pathologies clés d'inflammation et de fibrose chez les patients atteints de MRD.

L'hyperglycémie chronique induit aussi un stress oxydatif via une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et une diminution des défenses antioxydantes. Elle perturbe l'équilibre homéostatique entre les voies pro-oxydantes et antioxydantes, ce qui entraîne une régulation à la hausse de la formation de ROS dérivés d'enzymes pro-oxydantes et une réduction concomitante des antioxydants, provoquant un stress oxydatif dans les reins.

L'inflammation joue également un rôle important par de multiples voies, y compris le stress oxydatif, l'activation des voies de transcription telles que JAK/STAT et les facteurs de transcription, y compris le facteur nucléaire κ B (NF- κ B) et l'activation des cytokines pro-inflammatoires entraînant de multiples processus inflammatoires.

Alors que dans des conditions physiologiques, les espèces réactives de l'oxygène jouent un rôle dans la défense immunitaire dans diverses lignées cellulaires immunitaires, la surproduction de ROS dans les conditions diabétiques stimule la production de nombreuses cytokines inflammatoires et donc le recrutement ultérieur de plusieurs types de cellules inflammatoires.

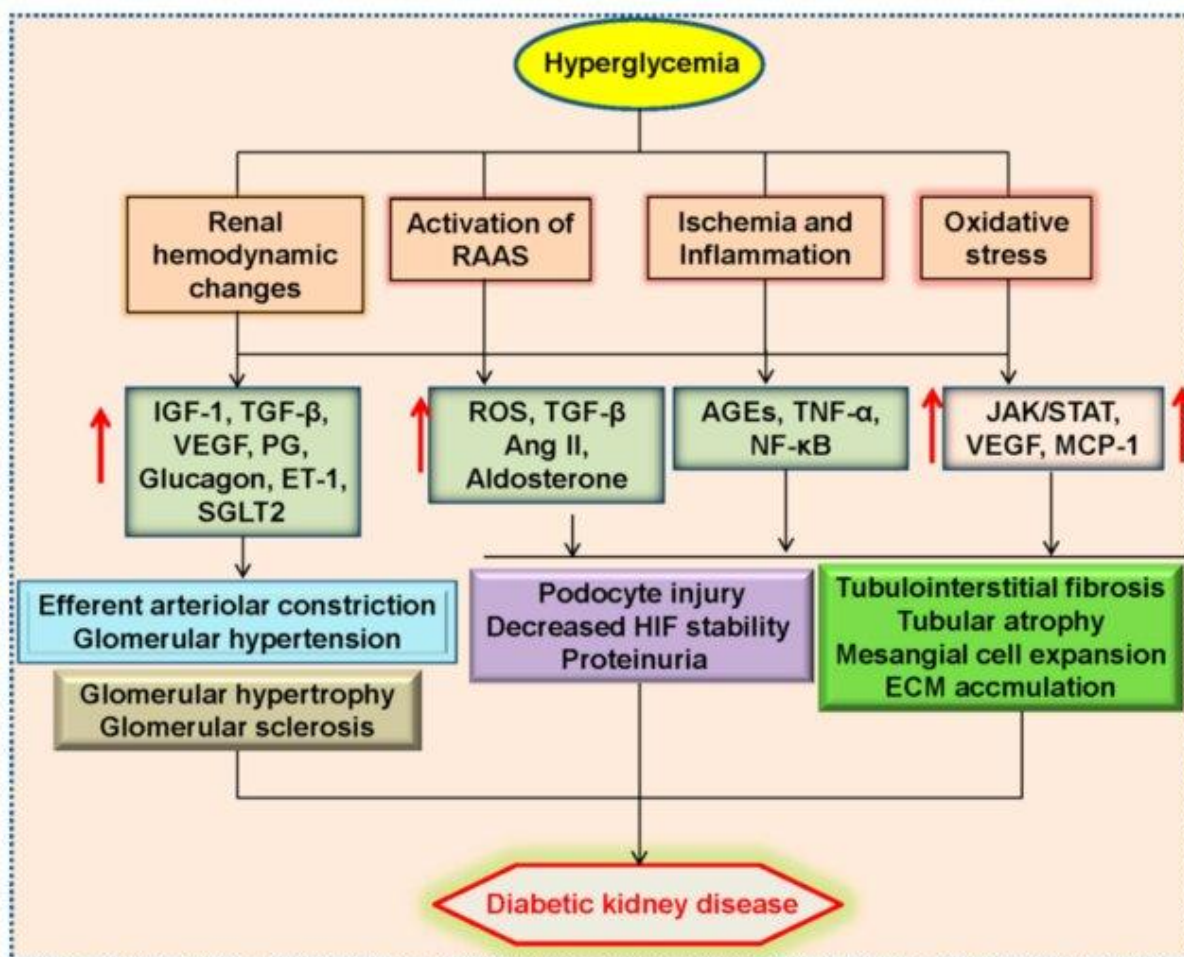


Figure 9 : Physiopathologie conventionnelle de la maladie rénale diabétique cause de l'IRC

RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; IGF-1, insulin-like growth factor 1; TGF- β 1, transforming growth factor β 1; VEGF, vascular endothelial growth factor; PG, prostaglandin; Ang II, angiotensin II; ET-1, endothelin-1; SGLT2, sodium glucose co-transporters 2; ROS, reactive oxygen species; AGEs, advanced glycation end products; TNF- α , tumor necrosis factor α ; NF- κ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; HIF, hypoxia-inducible factor; ECM, extracellular matrix; JAK/STAT, Janus kinase-signal transducer and activator transcription factor; MCP-1, monocyte chemotactic protein 1.

L'**hypertension artérielle** peut provoquer une constriction et un rétrécissement des vaisseaux sanguins, ce qui les rend endommagés et faibles dans tout le corps, y compris les reins. Le flux sanguin est réduit en raison du rétrécissement. Lorsque cela se produit, les reins sont incapables d'éliminer tous les déchets et l'excès de liquide du corps. Un excès de liquide dans les vaisseaux sanguins peut augmenter encore la pression artérielle, déclenchant un cycle dangereux qui peut entraîner une insuffisance rénale chronique.

Il est impossible de dissocier les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement d'une **hypertension chez le sujet obèse**, de ceux responsables d'une glomérulopathie liée à l'obésité. Ces mécanismes sont complexes, et seulement partiellement élucidés à l'heure actuelle.

L'obésité augmente la pression intra-glomérulaire, principalement par dilatation de l'artériole afférente et activation du SRAA. Cette pression élevée entraîne une hyperfiltration glomérulaire, qui à long terme détruit les podocytes et conduit à la sclérose glomérulaire et enfin une insuffisance rénale chronique.

Dans la physiopathologie de la glomérulopathie liée à l'obésité, interviennent des facteurs hémodynamiques, physiques et la synthèse accrue de substances vasoactives, pro-inflammatoires et pro-fibrosantes, produites en partie par le tissu adipeux, véritable organe endocrine.

La filtration glomérulaire et le flux plasmatique rénal sont augmentés de 51% et 31% chez les patients obèses par rapport à des sujets contrôles de poids normal. Cette hypertension intra-glomérulaire pourrait être due en partie à une vasoconstriction de l'artériole efférente, favorisée notamment par une résistance à l'insuline. Ceci provoque des lésions glomérulaires par une série de médiateurs, dont la rétention sodée et l'hypertension associée à l'obésité.

Une série de substances vasoactives, pro-inflammatoires et pro-fibrosantes intervient dans la physiopathologie de la glomérulosclérose segmentaire et focale associée à l'obésité, comme l'angiotensine II, surtout quand elle est associée à l'insuline, qui aurait aussi un effet sur l'hypertrophie des cellules mésangiales et l'accumulation de la matrice mésangiale.

L'insuline stimule la synthèse de facteurs de croissance, tels que l'Insuline-like growth factor (IGF)-1 et IGF-2, promoteurs probables d'hypertrophie glomérulaire. La vasodilatation de l'artériole afférente, provoquée par l'insuline, pourrait jouer un rôle dans l'augmentation de la pression intra-glomérulaire et de l'hyperfiltration glomérulaire.

Au début, l'hyperfiltration est compensatrice, car l'artériole afférente est dilatée. Il se produit une augmentation du flux plasmatique glomérulaire, une augmentation de la pression hydrostatique dans le glomérule, une augmentation du DFG donc une hyperfiltration. Ensuite, cette hyperfiltration devient délétère, car elle provoque un étirement des cellules endothéliales, l'activation des podocytes, une augmentation de la perméabilité glomérulaire, un stress oxydatif et une expansion mésangiale. Les podocytes, incapables de se régénérer, finissent par se détacher et se produit une formation de sclérose segmentaire. Le glomérule lésé filtre moins, donc les néphrons restants hyperfiltrent à leur tour pour compenser.

La leptine est une hormone produite par les adipocytes, agissant comme facteur de satiété sur des récepteurs spécifiques localisés dans l'hypothalamus. Les patients obèses ont un taux sérique élevé de leptine, mais une résistance centrale relative à cette hormone. Elle joue probablement aussi un rôle dans la survenue de l'hypertension chez le sujet obèse. Cette hormone posséderait des actions pro-inflammatoires et profibrotiques, médiées par d'autres récepteurs en périphérie. Elle induirait une expression accrue du Transforming growth factor (TGF), un modulateur majeur de la fibrose rénale, et de collagène type IV dans les glomérules. Ces altérations sont associées à la survenue d'une protéinurie et à une glomérulosclérose focale.

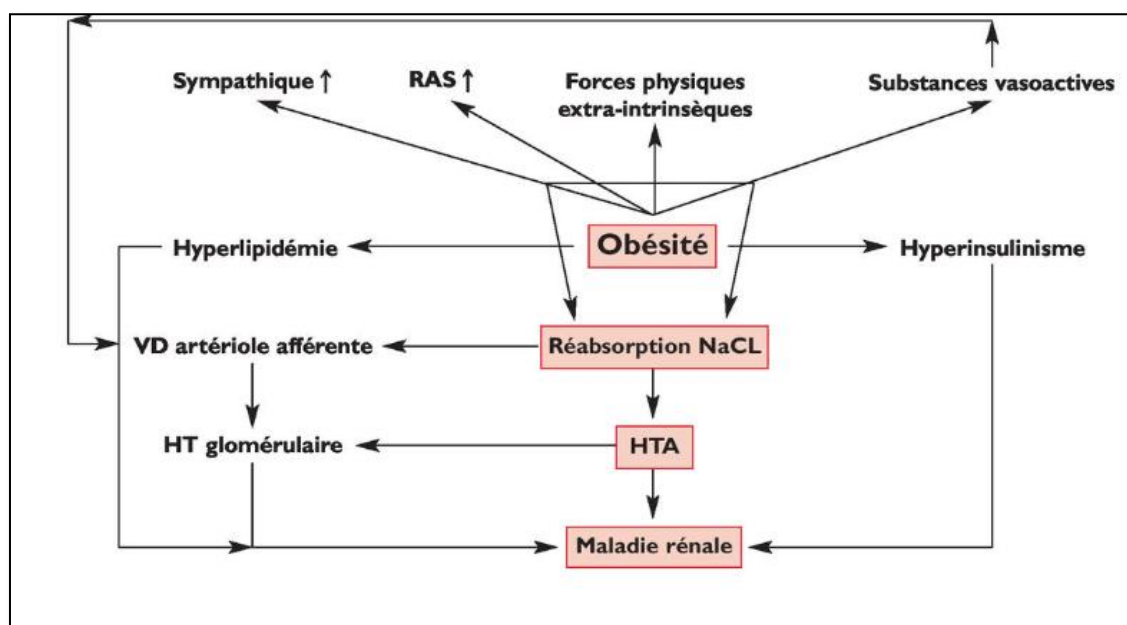


Figure 10 : Mécanismes physiopathologiques de l'atteinte rénale et de l'hypertension en relation avec l'obésité

6. Complications

6.1. Complications cardiaques

Une atteinte cardiaque permanente survient fréquemment au cours des premiers stades de l'IRC, avant même la nécessité de recourir à la dialyse ou à une transplantation. Cette atteinte peut être attribuée à une HTA, une anémie ou une surcharge liquidienne. De plus, l'accumulation de déchets dans le sang due au dysfonctionnement rénal peut exercer un effet toxique sur le cœur.

6.2. Hypertension artérielle

Il est important de souligner que l'un des rôles essentiels des reins est de réguler la PA. Par conséquent, l'insuffisance rénale est fréquemment associée à une HTA. Cette dernière peut être exacerbée par plusieurs facteurs, tels que le surpoids, une alimentation riche en matières grasses, le tabagisme et la présence de diabète.

6.3. Ostéodystrophie

L'ostéodystrophie rénale est l'ensemble des anomalies de l'os causées par la maladie rénale chronique. Elle résulte d'un déséquilibre du métabolisme phosphocalcique et des hormones (parathormone, vitamine D, FGF-23). L'ostéodystrophie rénale est une conséquence directe de l'IRC.

Les reins ne peuvent plus :

- ❖ Éliminer correctement le phosphate : Ils s'accumulent dans le sang et l'hyperphosphatémie est responsable d'une précipitation de phosphate et de calcium sous forme de cristaux de phosphate tricalcique.

- ❖ Activer la vitamine D : Le rein ne métabolise plus la 25OH vitamine D en calcitriol actif. Il y a donc une diminution de l'absorption intestinale du calcium et des phosphates.,

- ❖ Maintenir un calcium sanguin normal : L'hypocalcémie est responsable d'une hyperparathyroïdie secondaire.

- ❖ Réguler la PTH : cette hormone stimule les ostéoclastes qui lysent l'os et sont responsables d'une ostéodystrophie rénale. La PTH stimule la réabsorption tubulaire du calcium et diminue celle des phosphates.

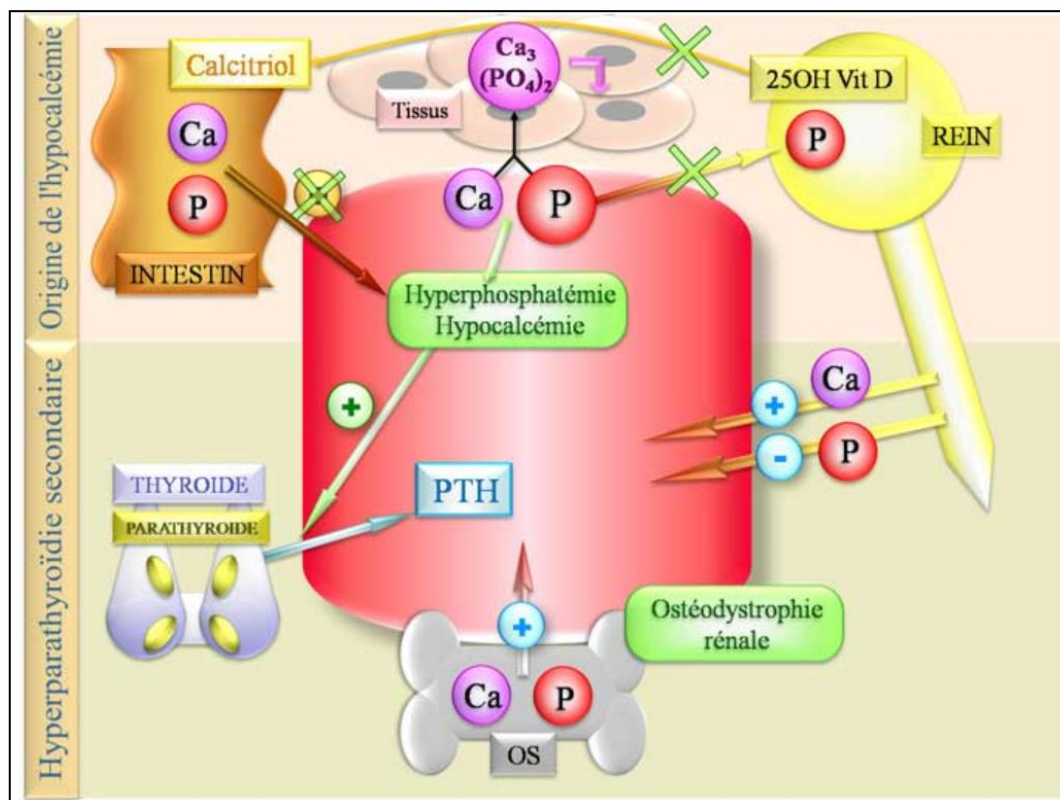


Figure 11 : Ostéodystrophie (complication de l'IRC)

7. Traitement

Tableau 5 : Traitement de l'IRC

Mesure	Objectif / Modalités
Traitement de la cause	- Contrôle de l'hypertension - Contrôle du diabète (glycémie, HbA1c)
Correction des complications	- Hyperphosphatémie - Hyperparathyroïdie
Modifications du mode de vie	- Restriction sel et protéines modérée - Activité physique adaptée - Contrôle du poids
Surveillance régulière	- Créatinine, clairance, électrolytes, protéinurie - Tension artérielle
Préparation à l'épuration extrarénale	- Dialyse ou transplantation rénale pour IRC stade 5

Chapitre 06 : Physiopathologie du tractus gastro-intestinal, foie, et pancréas

I. Introduction

Les dysfonctions de la digestion, l'absorption, le mouvement et la sécrétion sont au cœur de la physiopathologie du système gastro-intestinal, du foie et du pancréas. Ces pathologies peuvent se manifester en raison de facteurs tels que des blocages de canaux (responsables de calculs biliaires), des lésions cellulaires (provoquées par l'alcool ou des incidents inflammatoires) ou des dysfonctionnements de la motilité intestinale (qui peuvent conduire à la constipation ou à la diarrhée). L'ulcère gastrique illustre parfaitement les déséquilibres entre les facteurs d'agression (acide chlorhydrique, pepsine, *Helicobacter pylori*, AINS) et les mécanismes de défense de la muqueuse gastrique, conduisant à une perte de continuité de l'épithélium et parfois à des complications hémorragiques ou perforatives. Des problèmes peuvent également découler d'une affection du foie, telle que la cirrhose hépatique qui est une pathologie commune résultant de lésions hépatiques diffuses (hépatite virale, Alcool, obésité), caractérisée par une perte diffuse de l'architecture normale du foie. C'est la troisième cause de mortalité chez les sujets âgés entre 25 et 65 ans, après les maladies cardio-vasculaires et les cancers. L'inflammation du pancréas conduit à une autodigestion de la glande pancréatique grâce à ses propres sucs pancréatiques. Cela peut endommager tout ou une partie du pancréas et potentiellement toucher les organes voisins (intestin, estomac, vaisseaux sanguins). La pancréatite peut être sérieuse et parfois fatale. Elle peut conduire à un diabète, une malnutrition, et même à un cancer du pancréas.

II. Ulcère gastrique

1. Définition

L'ulcère gastrique résulte d'un déséquilibre entre l'agression acide et les mécanismes de défense (barrière muqueuse) en un point précis de la muqueuse. C'est l'ensemble des pertes de substance gastrique ou duodénale, d'aspect, de forme, de taille souvent bien différente, et une discontinuité de la muqueuse gastrique. C'est une maladie chronique qui évolue spontanément par poussées, elle touche plus souvent les hommes.

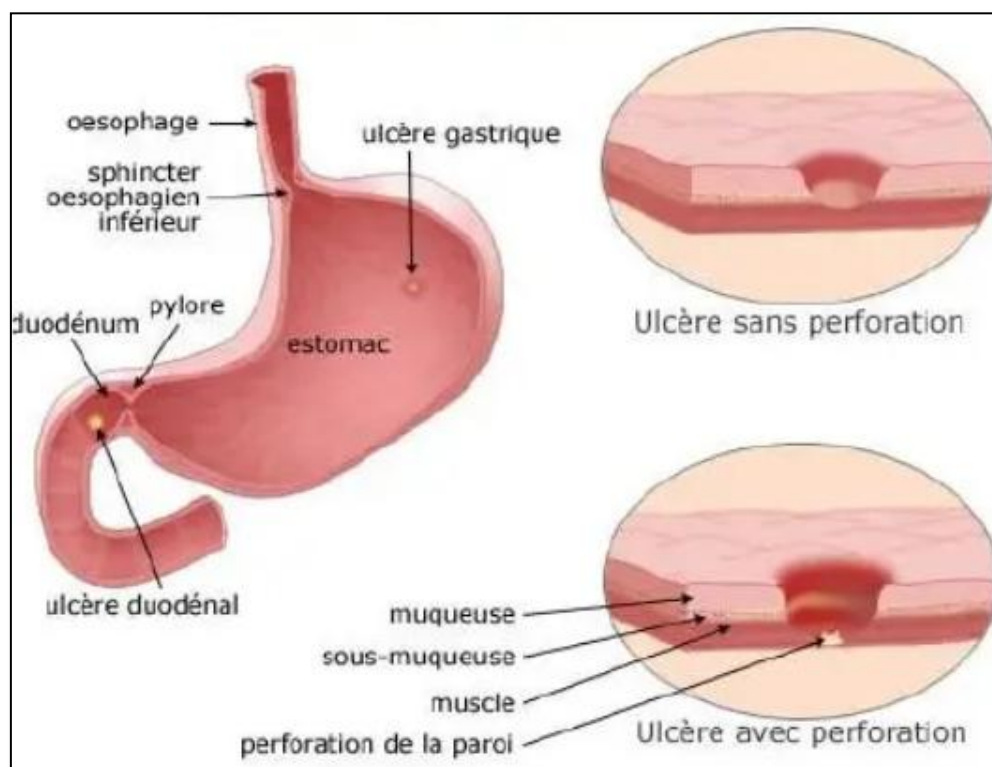


Figure 1 : Présentation d'un ulcère au niveau de l'estomac

On parle d'érosion lorsque seule la muqueuse est atteinte, et d'ulcère si la lésion s'étend jusqu'à la musculature ou au-delà. La maladie ulcéreuse gastrique est caractérisée par une plaie profonde de la paroi, atteignant la musculature, sans tendance spontanée à la cicatrisation.

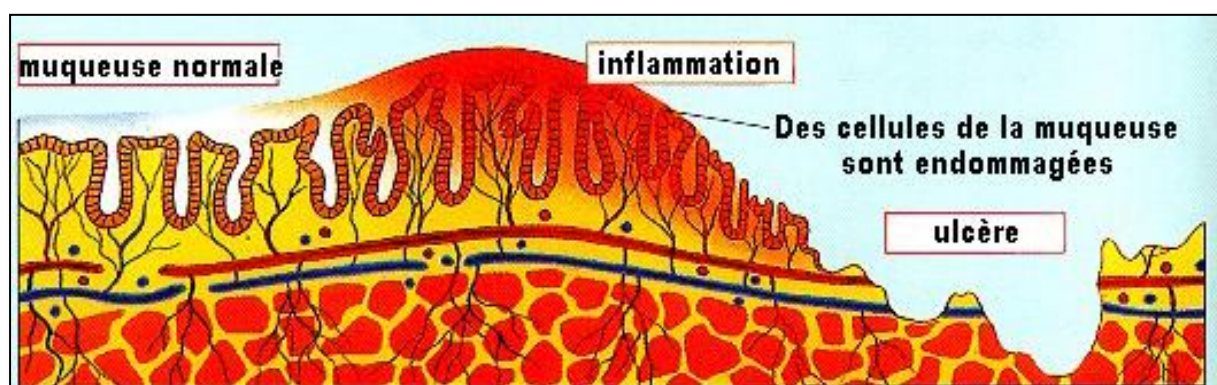


Figure 2 : Aspect d'un ulcère gastrique comparé à une muqueuse gastrique intacte

2. Classification

L'ulcère gastrique se localise le plus souvent dans la région de la petite courbure, l'antre et la région pré-pylorique. Selon la classification de Johnson on distingue 4 types :

- Type 1 : ulcère petite courbure
- Type 2 : ulcère gastrique et duodénal
- Type 3 : ulcère pré -pylorique
- Type 4 : ulcère proximal 2 cm en dessous de la jonction oeso-cardiale. En plus du type 5 qui est un ulcère induit par des médicaments.

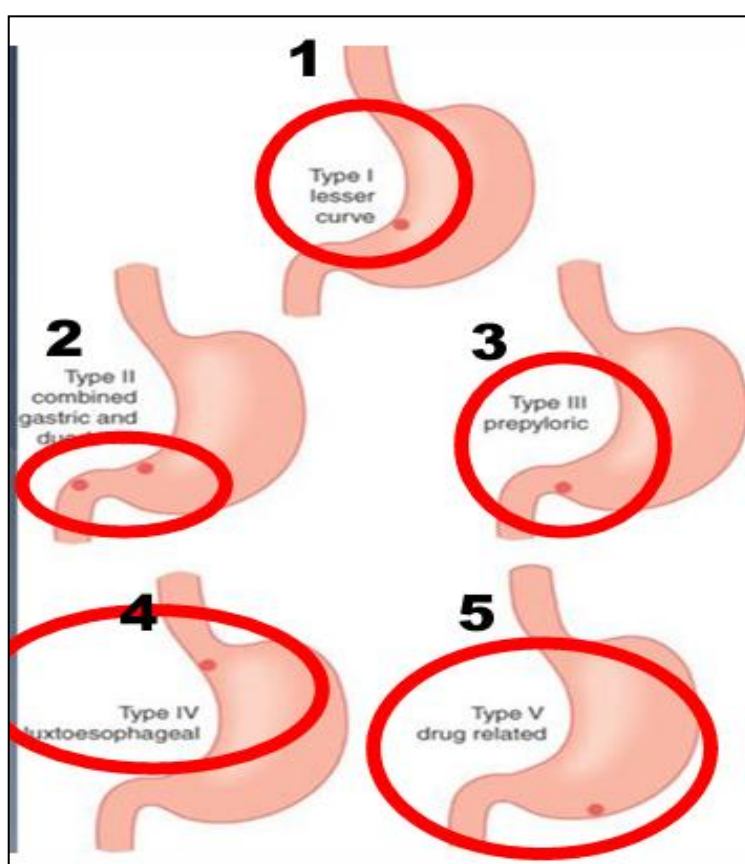


Figure 3 : Types d'ulcère gastrique

3. Etiologie

Les causes de l'ulcère gastrique peuvent être classées en :

- Causes médicamenteuses, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Causes liées à l'infection à la bactérie *Helicobacter pylori*.

- Causes non liées à *H. pylori*, non médicamenteux : Affectent des sujets atteints de pathologies cardiovasculaires, rénales, hépatiques ou pancréatiques, liés à une altération des mécanismes de défense de la muqueuse gastroduodénale, ou chez des malades ayant une ou plusieurs défaillances viscérales comme la maladie de Crohn.

- Syndrome de Zollinger-Ellison : Exceptionnel, c'est une condition dans laquelle il y a une production accrue de l'hormone gastrine, d'où l'hyperacidité. Ce syndrome est causé par des tumeurs dans certains endroits du tube digestif, qui provoquent de multiples ulcérations peptiques dans l'estomac, le duodénum et même le jéjunum.

- Autres facteurs : Tabagisme, terrain génétique, stress.

4. Symptômes

- ✓ Douleurs épigastriques à type de brûlures rythmées par les repas et ressenties dans un Délai de 30 minutes à 3 heures après le repas à type de crampe ou faim douloureuse, calmée par la prise d'aliments ou d'antiacides,

- ✓ Des recrudescences (aggravations, accroissements) nocturnes calmées par l'ingestion immédiate d'aliments ou de l'absorption d'antiacides,

- ✓ Les vomissements survenant après chaque repas (30 min à 3H après),

- ✓ Habituellement, pas d'atteinte de l'état général.

5. Diagnostic

Le diagnostic se fait essentiellement par endoscopie ou biopsie. La radiographie avec contraste ne révélant que les stades les plus sévères d'ulcères.

Les tests invasifs (réalisés lors d'une endoscopie) démontrent la présence de la bactérie *H. pylori* qui produit une enzyme, l'uréase, dégradant l'urée en ammoniac (NH_3) et en CO_2 . Pendant ce test, un fragment de biopsie gastrique est placé sur un milieu contenant l'urée et un indicateur coloré. Si la bactérie est présente, l'uréase agit donc il y aura un changement de couleur visible (rose/rouge).

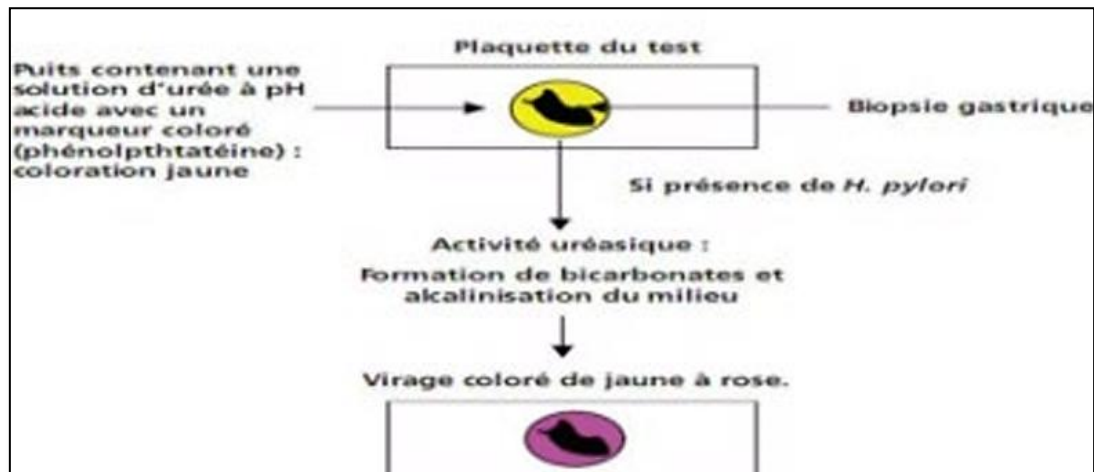


Figure 4 : Diagnostic invasif de l'ulcère gastrique (test de l'uréase)

Le test non invasif sans endoscopie de la bactérie *H.p* est un test respiratoire à l'urée. Le patient ingère urées marquées (^{13}C ou ^{14}C). Si la bactérie est présente, son uréase dégrade l'urée en CO_2 marqué libéré dans l'air expiré (test positif).

6. Physiopathologie

a. Rappel physiologique

La sécrétion d'acide gastrique se déroule en quatre étapes. Les trois premières phases sont les phases encéphalique, gastrique et intestinale, elles sont stimulées par la nourriture par l'intermédiaire de la gastrine. La sécrétion est persistante pendant ces phases, et le pH gastrique diminue progressivement alors que les nutriments traversent le tractus gastro-intestinal.

La sécrétion de gastrine est ralentie lorsque le pH gastrique diminue à 3,5 et est complètement inhibée au pH de 1,5, elle reprend ensuite à un pH d'environ 3,0 à 3,5. La quatrième phase de la sécrétion d'acide gastrique est la phase basale. Au niveau des cellules, la sécrétion d'acide gastrique implique la production et la sécrétion d'ions hydrogènes par les cellules pariétales de la muqueuse gastrique. La pompe à hydrogène est localisée dans la membrane apicale, associée à un réticulum endoplasmique lisse, il s'agit d'une pompe H^+/K^+ ATPase dépendante.

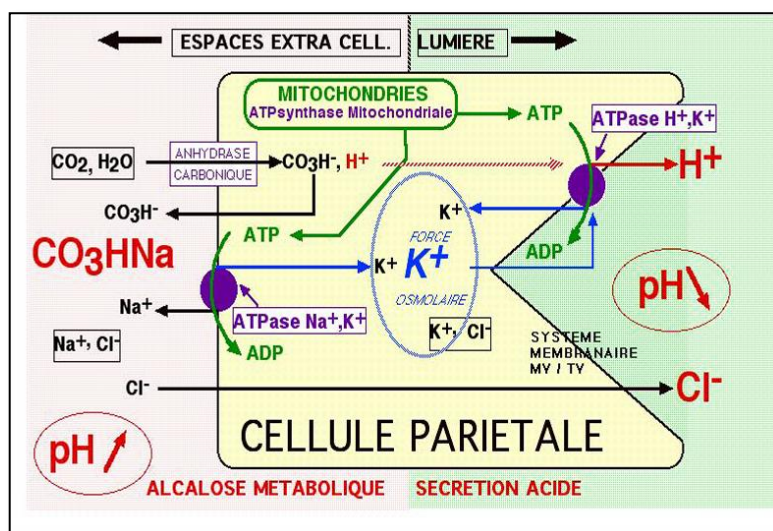


Figure 5 : Cellule pariétale de l'estomac et sécrétion gastrique

Trois voies sont possibles pour stimuler la sécrétion d'acide gastrique. Chacune fait intervenir des médiateurs chimiques qui interagissent avec des récepteurs situés sur la membrane des cellules pariétales :

- La voie neurocrine libère des neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine qui se fixe sur les récepteurs muscariniques de la cellule pariétale.
- La voie endocrine libère des hormones comme la gastrine à laquelle correspond également des récepteurs sur la cellule pariétale.
- La voie paracrine fait intervenir des facteurs tissulaires tels que l'histamine, qui interagit avec les récepteurs H₂ de la cellule pariétale. L'histamine est considérée comme le plus puissant des 3 stimulants de la sécrétion gastrique.

Les messagers intracellulaires entraînant la sécrétion d'acide gastrique varient en fonction du récepteur stimulé. L'histamine augmente la production d'AMPc qui, elle-même, active les protéines kinases AMPc dépendantes, celles-ci activent la pompe H⁺/K⁺-ATPase dépendante, entraînant la sécrétion d'acide dans la lumière stomacale.

La gastrine et la stimulation muscarinique par des molécules cholinergiques entraînent une augmentation du calcium cytosolique, probablement par une activation des canaux à calcium de la membrane cellulaire. Ce calcium cytosolique est un autre activateur de la pompe H⁺/K⁺-ATPase dépendante.

Par ailleurs, les prostaglandines de la série E interviennent également en modulant ces effets : elles inhibent la sécrétion gastrique en bloquant la production d'AMPc.

Un estomac normal a la possibilité de résister aux effets nocifs de l'acide chlorhydrique, de la pepsine et des matières abrasives intra-luminales grâce à différents mécanismes regroupés sous le nom de « barrière de la muqueuse gastrique » : . Cette barrière a une composante pré-épithéliale (mucus, sécrétion de bicarbonates et phospholipides), épithéliale (cellules de surface) et sous-épithéliale (flux sanguin muqueux).

- Le mucus gastrique qui couvre la surface de l'estomac est un gel visqueux constitué de glycoprotéines (5%) et d'eau (95%). Il adhère à la surface de la muqueuse et la protège des abrasions mécaniques. Ce mucus fournit également une couche continue qui maintient le bicarbonate à la surface. Cette couche agit comme un séparateur entre la lumière stomacale (avec un pH inférieur à 2,5) et l'épithélium de la muqueuse (pH quasi neutre).

- La production de bicarbonate dans la lumière gastrique neutralise l'acide chlorhydrique intraluminal.

- Une barrière épithéliale gastrique composée de phospholipides actifs, de jonctions serrées, et de membranes cellulaires comprenant des lipoprotéines empêchent, par des interactions électriques, le retour de l'ion hydrogène vers la muqueuse.

- La microcirculation sanguine de la muqueuse permet une rapide évacuation des ions hydrogènes qui ont pu pénétrer la barrière gastrique. Ce flux sanguin apporte par ailleurs le bicarbonate, les nutriments et l'oxygène nécessaires aux cellules de la muqueuse.

- La réplication rapide des cellules épithéliales est un autre moyen de défense de la muqueuse.

- La production locale d'agents cyto-protecteurs tel que les prostaglandines de la série E est un important moyen de défense car elles augmentent la production de bicarbonates et de mucus, et accélèrent le flux sanguin et l'épithélialisation.

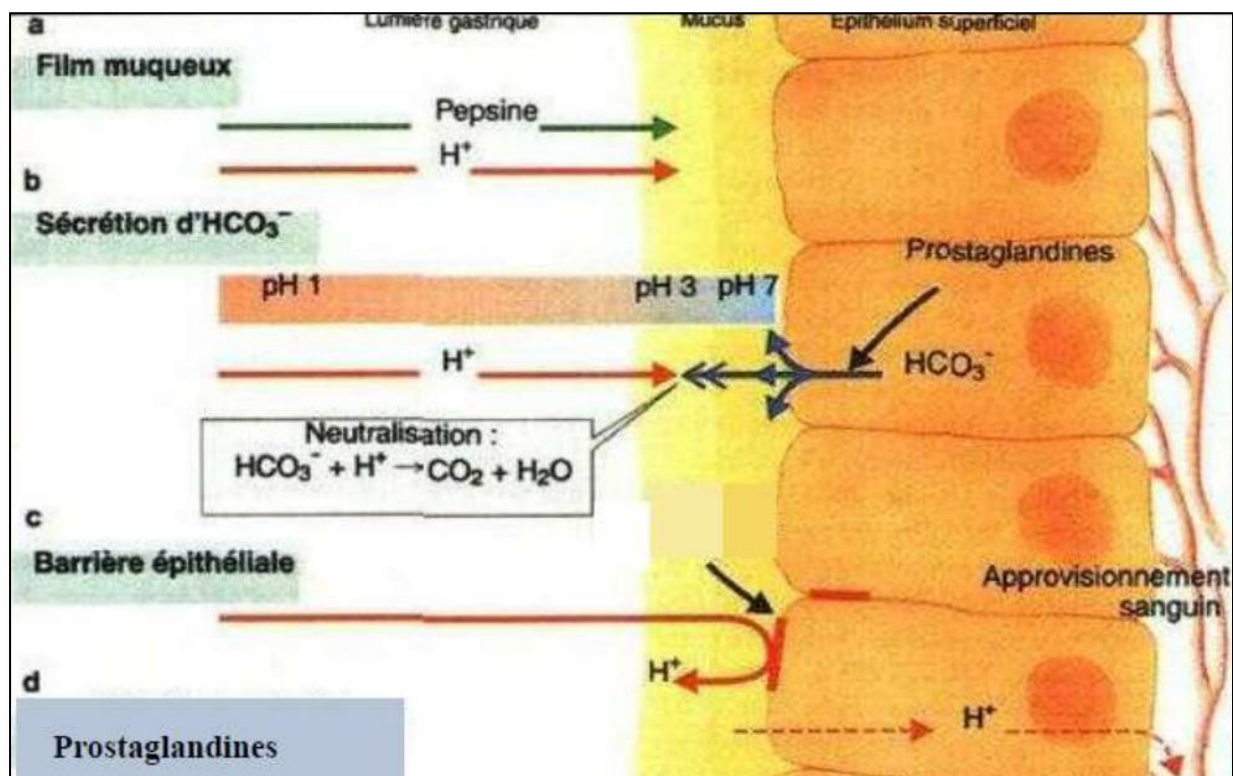


Figure 6 : Défenses de la muqueuse gastrique

b. Explication physiopathologique

De multiples facteurs endogènes et exogènes modulent l'équilibre agression/défense. Les ulcères gastriques sont liés à une altération des mécanismes de défense (par les anti-inflammatoires non stéroïdiens : AINS, et la bactérie *Helicobacter pylori*)

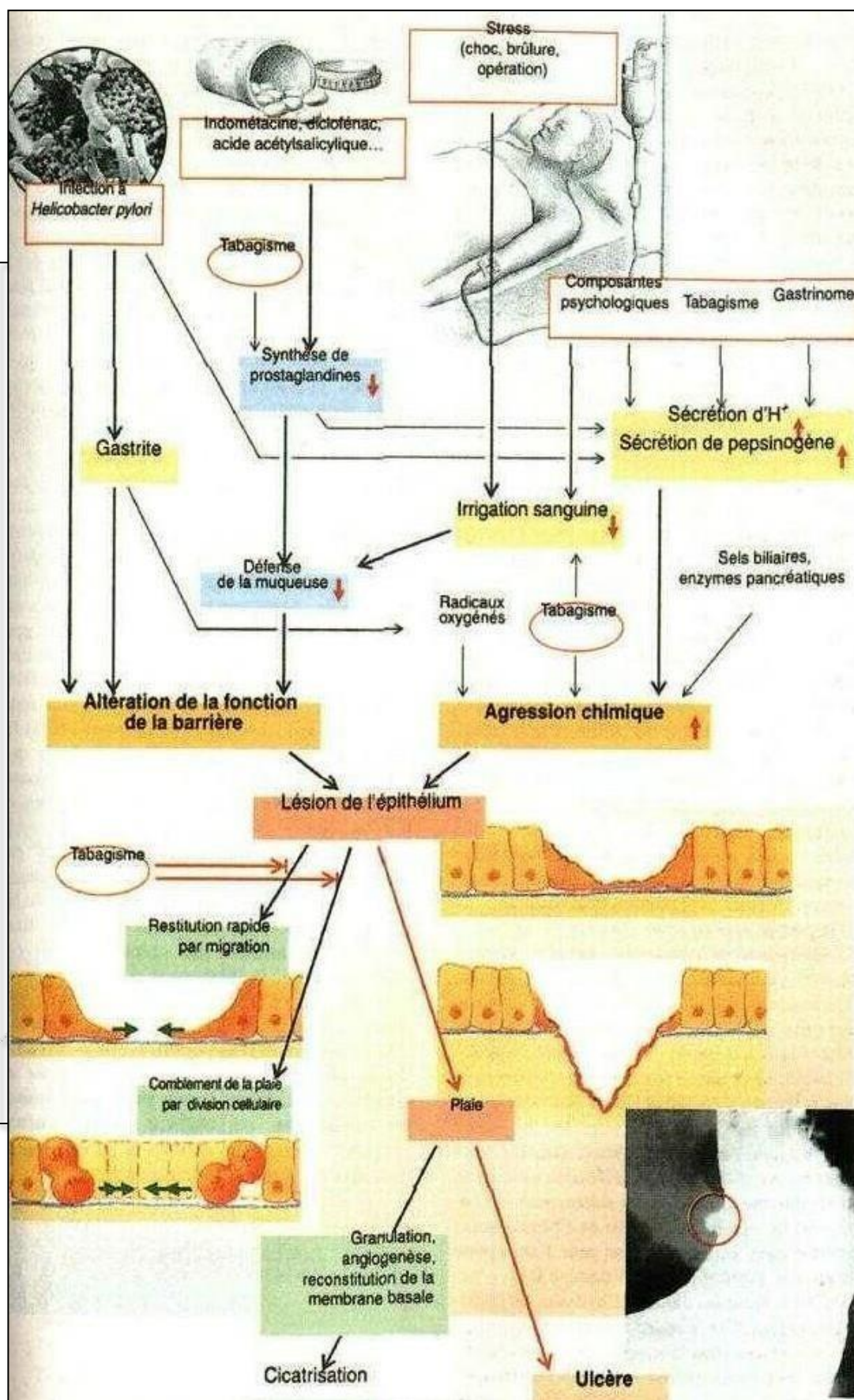


Figure 7 : Aspects du développement d'un ulcère gastrique

1. Ulcère lié à l'infection à *Helicobacter pylori*

La colonisation et l'établissement de maladies et l'infection par *H. pylori* dépendent de quatre étapes principales :

- (1) Adaptation à l'environnement acide de la muqueuse gastrique,
- (2) Mouvement vers les cellules épithéliales à l'aide des flagelles,
- (3) Pénétration de la barrière cellulaire épithéliale et fixation à des récepteurs spécifiques,
- (4) Dommages tissulaires et autres effets néfastes sur la santé.

C'est un bacille gram négatif qui résiste à l'acidité gastrique grâce à son activité uréasique (Transforme l'urée en ammoniac et en CO₂) et qui colonise la surface de la muqueuse gastrique principalement antrale.

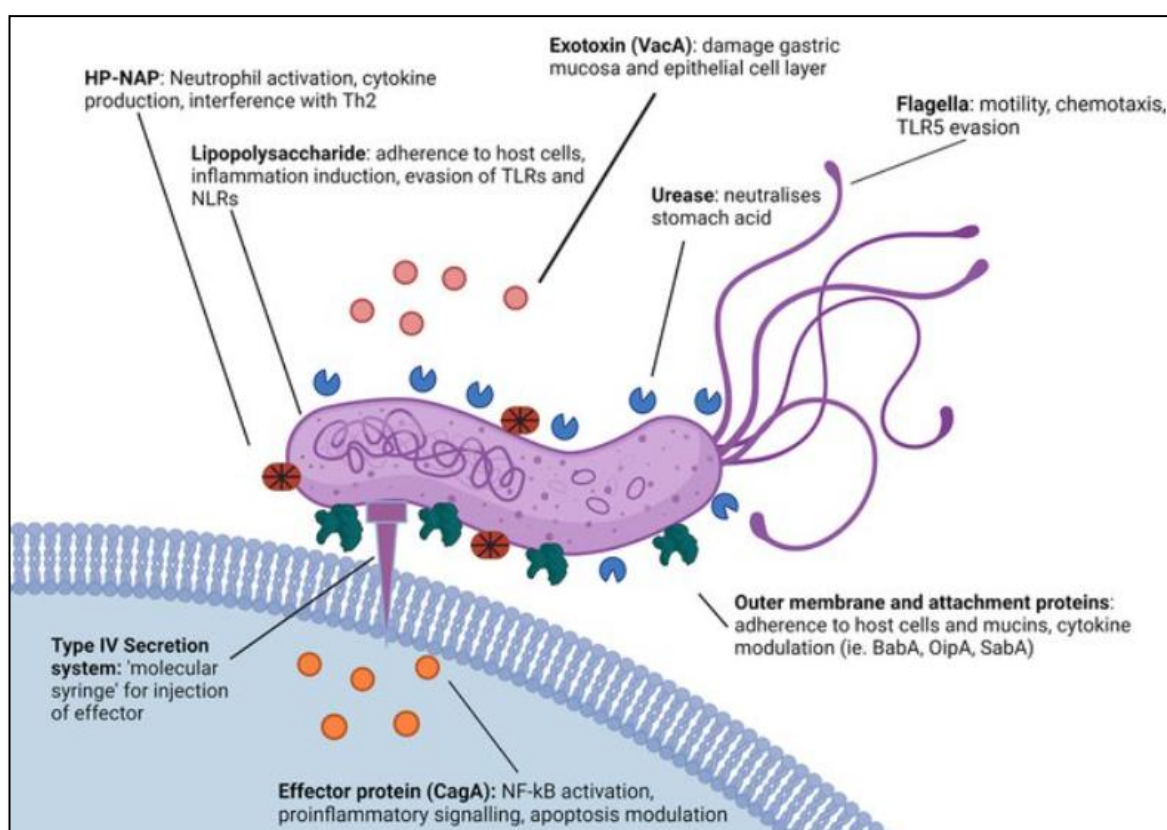


Figure 8 : Caractéristiques moléculaires de la bactérie *Helicobacter pylori*

L'infection à *H. pylori* est contractée le plus souvent dans l'enfance par voie oro-orale ou féco-orale. Elle affecte la majorité des individus dans les pays en voie de développement ; elle a une incidence qui a régulièrement diminué dans les pays développés (amélioration des conditions d'hygiène), et se traduit par une gastrite aiguë évoluant vers la chronicité dans la majorité des cas.

La gastrite liée à *H. pylori* peut se compliquer d'un ulcère gastrique ou d'un ulcère duodénal. Les autres complications plus rares sont l'adénocarcinome gastrique et le lymphome.

Parmi les facteurs bactériens, les plus importants de *H.p* sont l'adhérence, les lipopolysaccharides, la production d'ammoniac et l'activité enzymatique de la bactérie, ainsi que les facteurs de virulence. Les facteurs indirects impliquent une réponse immunitaire de l'hôte à l'infection, locale et systémique, humorale et cellulaire. Les facteurs bactériens ainsi que les médiateurs de l'inflammation peuvent contribuer à l'action délétère de l'infection sur la muqueuse gastrique et conduire à l'altération de la fonction de barrière gastrique.

Il est possible que l'adhérence des bactéries aux cellules épithéliales permette la production d'uréase au voisinage de la cellule et que sa libération en grande quantité dans les compartiments intracellulaires soit suffisante pour alcaliniser les lysosomes et rendre leurs protéases acides inactives. Un autre mécanisme pourrait impliquer la cytotoxine VacA capable d'augmenter le passage des macromolécules intactes (EGF) à travers une couche épithéliale *in vitro*. L'inhibition de la dégradation lysosomale de la protéine suite à une neutralisation des lysosomes par VacA en serait la cause.

En effet, *H. pylori* est une bactérie non-invasive, de localisation extracellulaire et capable d'induire une importante réponse inflammatoire locale et systémique. Deux mécanismes peuvent jouer un rôle :

D'une part, le passage de différents antigènes bactériens à travers l'épithélium avec comme conséquence une stimulation directe du système immunitaire muqueux,

Et d'autre part, la stimulation des cellules épithéliales par les bactéries conduisant à la production de différentes molécules pro-inflammatoires par ces cellules.

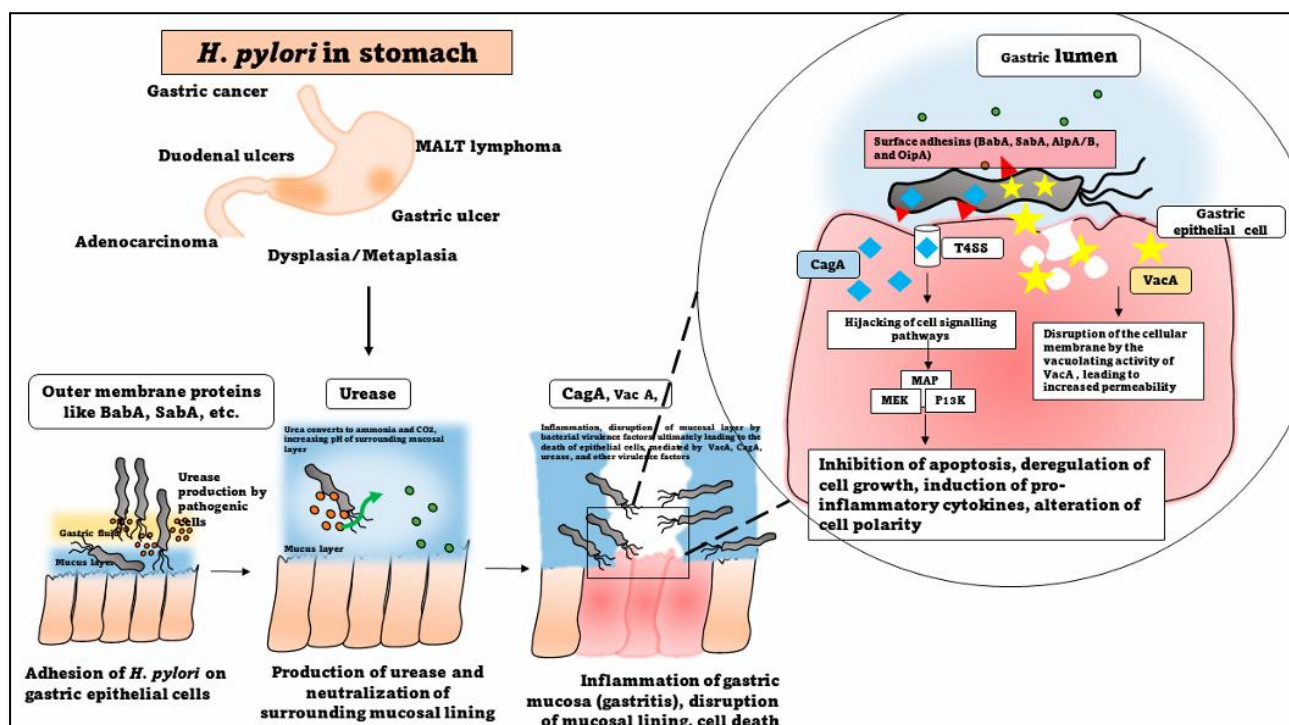


Figure 9 : Ulcère gastrique lié à l'infection à *Helicobacter pylori*

En effet, les protéines bactériennes de surface comme l'uréase, capables d'exercer un effet chimiotactique vis à vis des leucocytes mononucléaires et polynucléaires humains, peuvent être retrouvées au niveau du chorion de la muqueuse gastrique chez les sujets *H. pylori*-positifs.

Un autre mécanisme responsable de l'induction de l'inflammation par *H. pylori* impliquerait la stimulation d'un récepteur membranaire à la flagelline TLR5 (Toll-like Receptor 5), impliqués dans la voie de signalisation du NF- κ B et la production de différentes chémokines comme l'IL-8. *Helicobacter pylori* exerce sa virulence en colonisant l'épithélium gastrique grâce à ses flagelles, à sa motilité et à de multiples adhésines (BabA, SabA, OipA...) qui déclenchent immédiatement une réponse immunitaire locale.

Ces signaux recrutent des neutrophiles qui libèrent des espèces réactives de l'oxygène (ROS), accentuant les dommages de la muqueuse. En parallèle, les macrophages activés produisent TNF- α , IL-1 et d'autres médiateurs pro-inflammatoires, maintenant un état inflammatoire chronique. Les lymphocytes T (réponse Th1 et Th17) renforcent cette inflammation tandis que les lymphocytes B produisent des anticorps peu efficaces pour éliminer la bactérie.

Les toxines CagA et VacA perturbent profondément les cellules hôtes, en stimulant la production d'IL-8, en altérant la barrière épithéliale et en modulant la survie cellulaire, permettant à la bactérie de persister malgré la réponse immunitaire. L'ensemble de ces mécanismes aboutit à une inflammation chronique, une destruction de la muqueuse et, finalement, à la formation d'un ulcère gastrique.

L'augmentation de la perméabilité paracellulaire associée à l'infection par *H. pylori* pourrait faciliter la pénétration de l'acide et de la pepsine dans la muqueuse gastrique et favoriser l'ulcérogénèse gastrique.

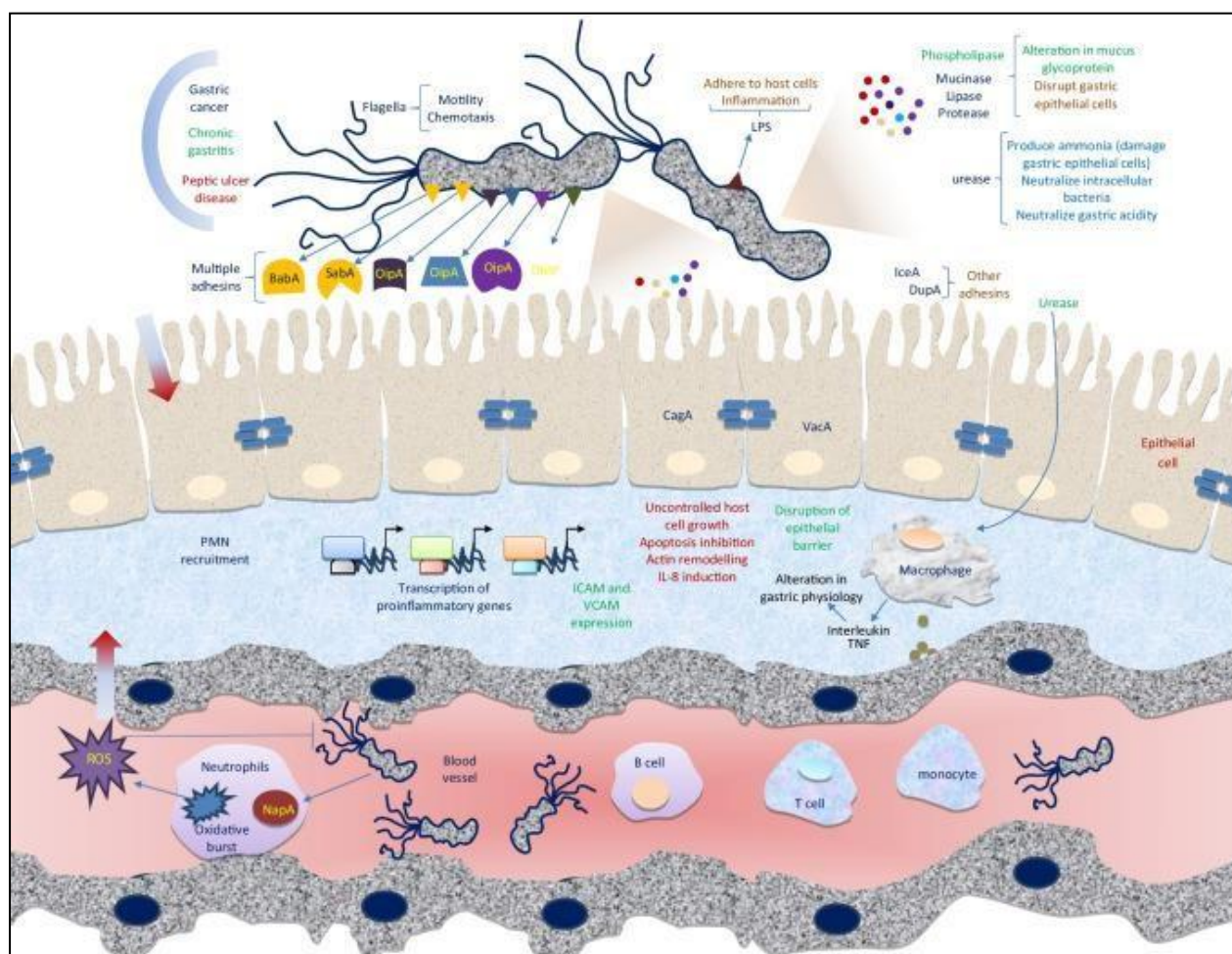


Figure 10 : Virulence et mécanismes de la pathogénèse de *H. pylori*

2. Ulcère lié aux AINS

Ces médicaments causent des ulcères majoritairement par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les divers AINS ont différentes possibilités pour inhiber la cyclooxygénase (COX 1 et 2, enzymes qui transforment l'acide arachidonique en prostaglandines) et la 5-lipoxygénase (source des leukotriènes), ce qui pourrait expliquer leurs différents potentiels d'ulcération.

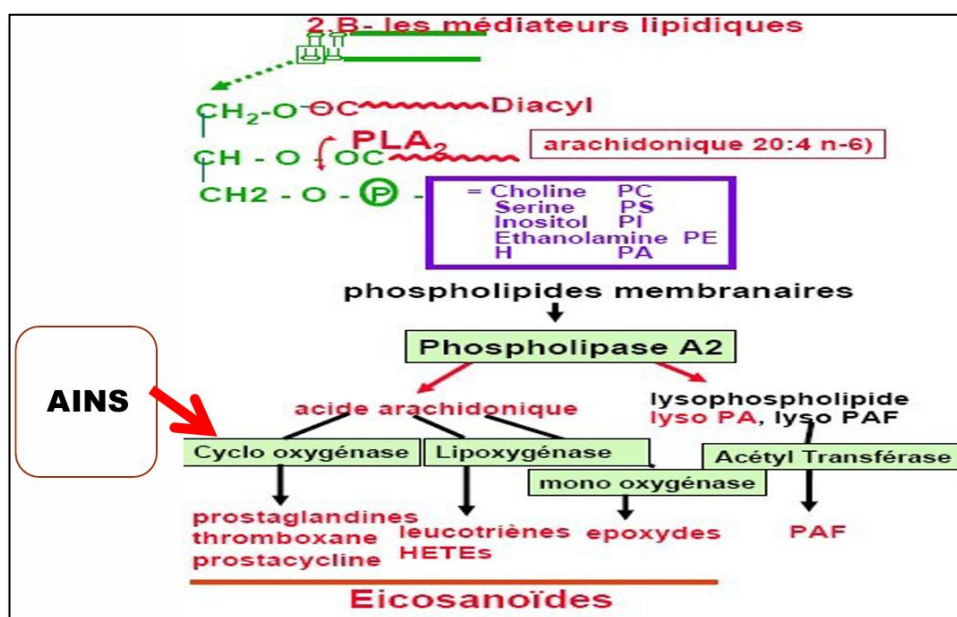


Figure 11 : Mécanisme des AINS dans la pathogenèse de l'ulcère gastrique

Suite à l'administration d'AINS, les neutrophiles seraient attirés dans les capillaires de la muqueuse gastrique où ils formeraient des trombi et obstrueraient la circulation. Les prostaglandines semblent empêcher ce phénomène en inhibant le fonctionnement des neutrophiles. L'inhibition de la peroxydase gastrique (cyclooxygénase), entraînant une accumulation de métabolites oxygénés toxiques dans la muqueuse, la modification du transport des ions et l'altération du potentiel de membrane au sein de la muqueuse seraient d'autres modalités d'action des AINS dans la formation des ulcères.

Certains facteurs de risque d'apparition d'ulcères sous traitement à base d'AINS sont les doses d'AINS élevées, un temps d'administration allongé, une augmentation de l'acidité gastrique, ou une co-administration d'autres AINS ou corticoïdes.

3. Ulcère lié au stress

Le stress est une réponse non spécifique de l'organisme à toute agression extérieure. Il est associé à des ulcères chez les animaux comme chez l'homme. Dans ce cas, on s'intéresse essentiellement au choc hypovolémique et/ou septique, ou à une maladie neurologique sévère.

La motricité gastrique, l'hyperactivité vagale ayant l'acétylcholine pour médiateur, la diminution des prostaglandines du sérum et de la muqueuse, ou l'augmentation des sécrétions d'acide et de pepsine, semblent être impliqués dans le développement des ulcères.

Récemment une attention particulière a été apportée aux "réactive oxygène species" (ROS) libérés par les leucocytes lors de stress, ces ROS joueraient un rôle dans les ulcères gastriques expérimentalement induits par l'immobilisation, le choc hémorragique, la reperfusion et les AINS .

La production de ROS augmente, ce qui conduit à la formation d'un microenvironnement ischémique et finalement à des lésions tissulaires dans l'estomac. Les ROS induisent une peroxydation lipidique qui augmente la fluidité, la perméabilité et la perte d'intégrité de la muqueuse, et pourraient ainsi être impliqués lors des lésions gastriques induites par le stress.

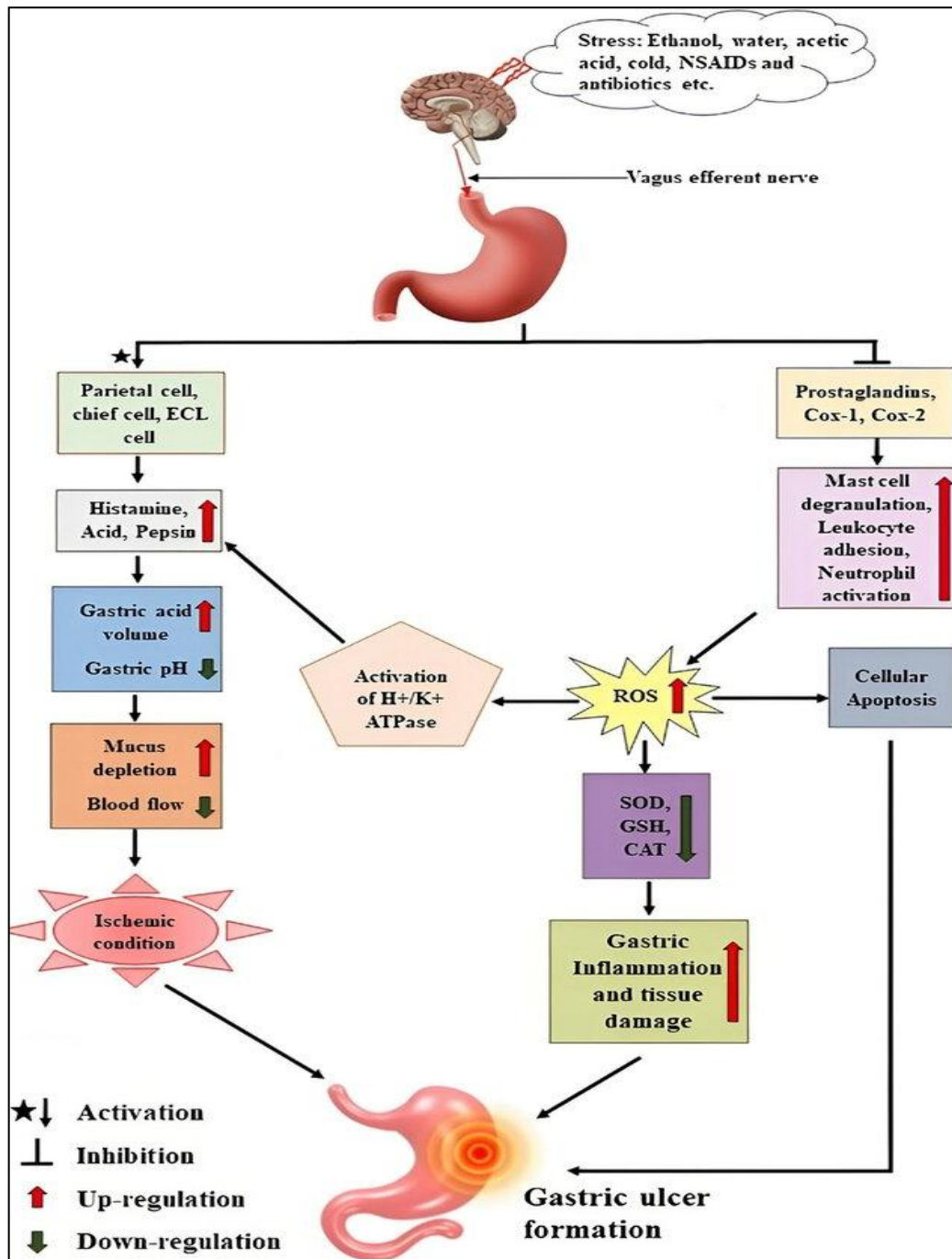


Figure 12 : Mécanisme du stress dans la pathogenèse de l'ulcère gastrique

7. Évolution et complications

La maladie ulcéreuse gastrique évolue par succession de poussées et rémissions. Elle peut être non compliquée où l'ulcère est cicatrisé et les biopsies sont négatives, ou au contraire compliquée par une des situations suivantes :

✓ Hémorragie digestive : Elle s'exteriorise par une hématomèse (des vomissements de sang dus à une lésion haute, il provient de ces organes lésés est dégluti, puis réapparaît sous forme d'une hémorragie accompagnant le vomissement) ou un méléna (désigne l'évacuation par l'anous de sang noir, mélangé ou pas aux selles).

✓ Perforation : Elle est liée au franchissement de toute l'épaisseur de la paroi par le cratère ulcéreux, mettant en communication la cavité digestive avec la cavité péritonéale.

✓ Sténose : C'est le rétrécissement du canal pyloro-bulbaire provoquant une gêne à l'évacuation de l'estomac, responsable d'une stase intra-gastrique (Ralentissement ou arrêt de la circulation d'un liquide dans l'organisme). Elle est dominée par des vomissements alimentaires postprandiaux et de plus en plus abondants.

✓ Cancérisation : C'est un risque spécifique de l'ulcère gastrique. Le diagnostic repose sur l'examen histologique des biopsies multiples et répétées.

8. Traitement

Tableau 1 : Traitement de l'ulcère gastrique

Situation	Traitement
Ulcère gastrique lié à l'acide	Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)
Ulcère gastrique lié à <i>Helicobacter pylori</i>	Éradication H. pylori (association : IPP + antibiotiques)
Ulcère gastrique induit par AINS	Arrêt des AINS si possible + IPP
Ulcère compliqué (saignement, perforation)	Stabilisation + IPP IV + traitement endoscopique

III. Cirrhose Hépatique

1. Définition

Le terme a été inventé par 'Laennec' pour définir la maladie qui donne au foie des granulations roussâtres. La cirrhose est une maladie chronique du foie dans laquelle l'architecture hépatique est bouleversée de manière diffuse par une nécrose des hépatocytes, suivie de lésions, de fibrose alternant avec des plages de régénération cellulaire qui ne respectent plus l'organisation initiale lobulaire hépatique.

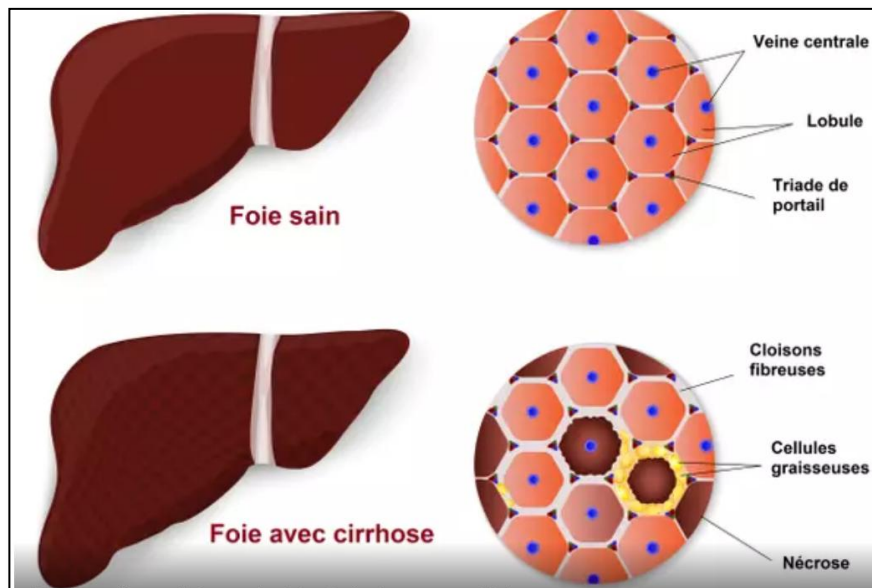


Figure 13 : Aspect de la cirrhose hépatique

2. Classification

.1. Cirrhose micronodulaire

La taille de près de tous les nodules : < 3 mm de diamètre, la taille des nodules doit être uniforme. Les nodules entourés de septa fibreux épais et réguliers, la taille du foie souvent normale ou augmentée.

.2. Cirrhose macronodulaire

La taille des nodules : > 3 mm de diamètre, les septa fibreux peuvent être fins ou larges. La taille du foie souvent normale ou diminuée.

.3. Cirrhose mixte

C'est une cirrhose avec des micronodules et des macronodules (en proportion égale).

3. Causes

Les causes de la cirrhose hépatique sont :

1. L'intoxication éthylique chronique est la première cause de fréquence en France, particulièrement chez les hommes. 50 à 75 % des cas, associée dans au moins 10 % des cas à une hépatite virale C. (la situation est différente pour les pays comme les États-Unis où les cirrhoses alcooliques sont minoritaires pour les malades des deux sexes).

2. Hépatites virales. L'hépatite chronique due au virus C, 15 à 25 % des cas. Mais aussi B dans sa forme chronique. 5 % des cas.

3. La stéatohépatite non alcoolique (NASH).

4. Le syndrome métabolique.

5. Hémochromatose génétique.

6. Cirrhose biliaire primitive.

7. La cholestase extra-hépatique prolongée peut entraîner une véritable cirrhose dite cirrhose biliaire secondaire.

8. L'insuffisance cardiaque droite prolongée entraînant une cirrhose cardiaque peut également se compliquer de cirrhose cardiaque.

9. Obstruction des veines sus-hépatiques (Syndrome de Budd-Chiari).

10. Maladies génétiques (hémochromatose, maladie de Wilson, déficit héréditaire en alpha-1 antitrypsine...).

11. Maladies auto-immunes.

12. Galactosémie.

13. Maladie de surcharge en glycogène.

14. La combinaison de certains médicaments avec l'alcool (par exemple le méthotrexate).

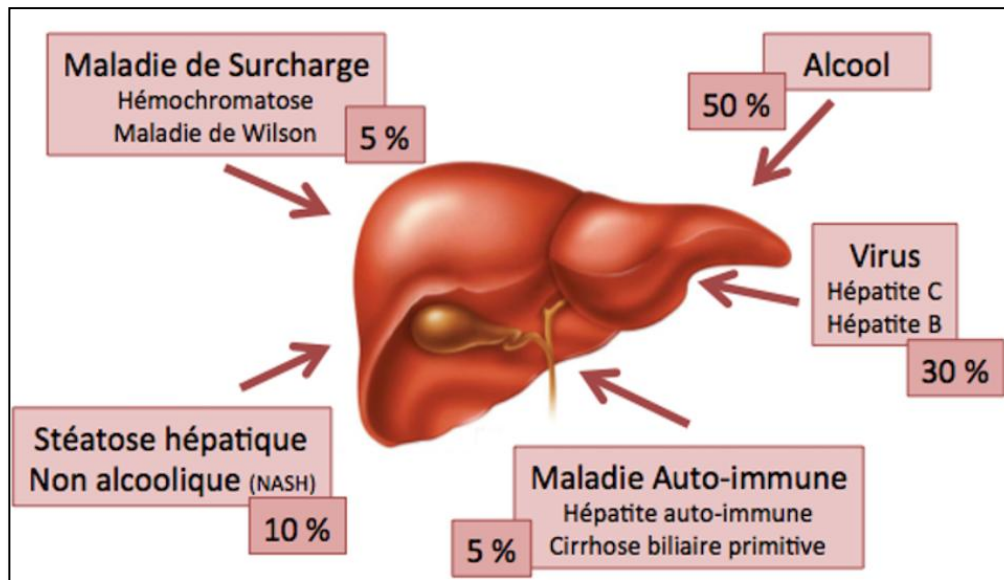


Figure 14 : Causes de la cirrhose hépatique

4. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de la cirrhose hépatique sont :

- Alcool (30 g/j chez la femme et 40 g/j chez l'homme),
- Age,
- Sexe,
- Indice de masse corporelle (IMC),
- Tabac,
- Hyperglycémie,

5. Symptômes

- ✓ Dysmorphie hépatique, et hépatomégalie,
- ✓ Signes d'hypertension portale (HTP),
- ✓ Splénomégalie,
- ✓ Hémorragie digestive (rupture de varices œsophagiennes),
- ✓ Ictère,
- ✓ Ongles blancs,
- ✓ Gynécomastie.

6. Diagnostic

➤ Analyses de sang, notamment tests hépatiques (bilirubine, aminotransférases, phosphatases alcalines, gamma glutamyl transpeptidase, immunoglobulines, prothrombine, et albumine sérique).

➤ Examens d'imagerie (échographie pour distinguer le volume hépatique normal, diminué ou augmenté. Surface du foie : aspect hétérogène, contours irréguliers. Flux sanguin (doppler), et splénomégalie. Le scanner ou l'IRM peuvent préciser la morphologie et dépister un carcinome hépatocellulaire.

➤ Parfois, une biopsie du foie.

➤ La classification la plus connue du diagnostic de sévérité de la cirrhose hépatique est celle de Child-Pugh, qui en fonction d'un score clinico- biologique définit 3 stades de gravité croissante. Ces derniers sont définis comme suit :

Stade A : 5-6 points

Stade B : 7-9 points

Stade C : 10-15 points

Tableau 2 : Evaluation de la sévérité de la cirrhose hépatique

• Nb de Points	1	2	3
• Bilirubine $\mu\text{mol/l}$	<35	35 à 60	>60
• Albumine g/l	> 35	28 à 35	<28
• Ascite	absente	modérée	permanente
• TP %	>50	40 à 50	<40
• Encéphalopathie	absente	modérée	invalidante

Physiopathologie

a. Rappel physiologique

Le foie est le plus gros organe du corps humain, 1 à 2,5 kg (900 g de sang), situé dans la loge sous-phrénique droite, entouré d'une capsule conjonctive, la capsule de Glisson. De la hauteur de la capsule, de nombreuses conjonctives traversent le parenchyme hépatique, délimitant des lobules (1 mm \emptyset).

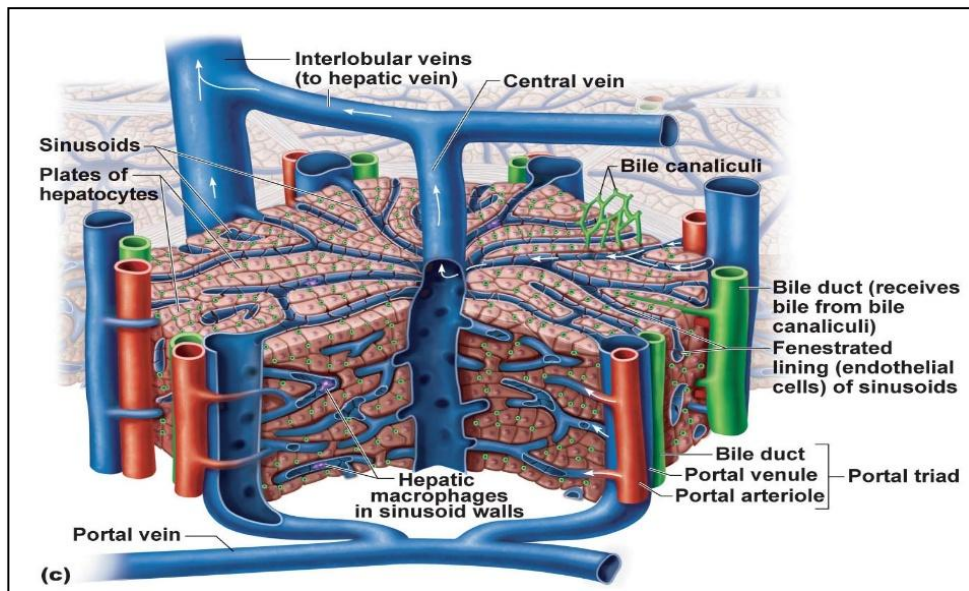


Figure 15 : Architecture normale du foie

Les fonctions du foie sont :

- Métabolique – Carbohydrates, lipides et Protéines
- Sécrétoire – bile, acides, sels & pigments biliaries
- Excrétoire – Bilirubine, drogues, toxines
- Synthèse – Albumine, F. de coagulation
- Stockage – Vitamines, carbohydrates etc.
- Détoxification – toxines, ammoniac, etc.

b. Explication physiopathologique

Au cours des hépatopathies chroniques, sous l'effet des agressions, la fibrogenèse dépasse la fibrolyse ce qui conduit à une fibrose pathologique avec des modifications significatives quantitatives et qualitatives qui surviennent dans la matrice extracellulaire (MEC), responsables d'une désorganisation de l'architecture hépatique à la fois sur le plan anatomique et fonctionnel. Le stade le plus avancé de la fibrose hépatique est la cirrhose.

La cirrhose passe par plusieurs étapes :

1. L'atteinte des cellules parenchymateuses.
2. L'inflammation.
3. La régénération hépatocellulaire.
4. La production de matrice extracellulaire (par interaction cellulaire via les cytokines, etc.).
5. La désorganisation de l'architecture lobulaire.
6. Formation de pseudo-lobules, altération de l'angio-architecture et fibrose péri-sinusoidale.

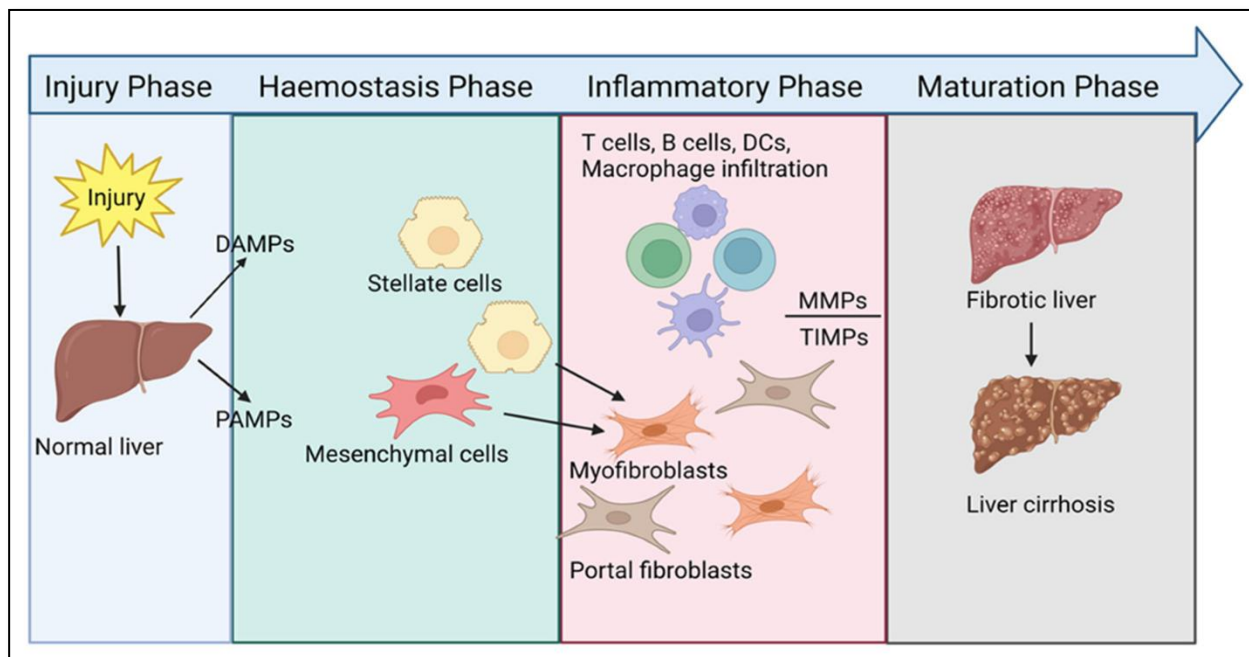


Figure 16 : Stades de pathogenèse de la cirrhose hépatique

En réponse à une lésion hépatocellulaire, les cellules immunitaires circulantes migrent dans le microenvironnement hépatique pour augmenter l'état inflammatoire via une interaction et une signalisation continues entre les populations cellulaires.

Au cours de la cirrhose, la mort des hépatocytes active les cellules de Kupffer (macrophages du foie), qui libèrent des cytokines inflammatoires ($\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6). Celles-ci activent les cellules stellaires hépatiques, qui deviennent des myofibroblastes responsables de la fibrose (via $\text{TGF-}\beta$, PDGF). Les neutrophiles et les lymphocytes T (T eff et T reg) participent

au recrutement et à l'entretien de l'inflammation. Les NK/NKT perdent progressivement leur capacité régulatrice.

Les produits microbiens (LPS) venant de l'intestin activent les TLR, amplifiant la réaction inflammatoire. L'ensemble crée une inflammation chronique, un remodelage tissulaire et une progression vers la fibrose puis la cirrhose.

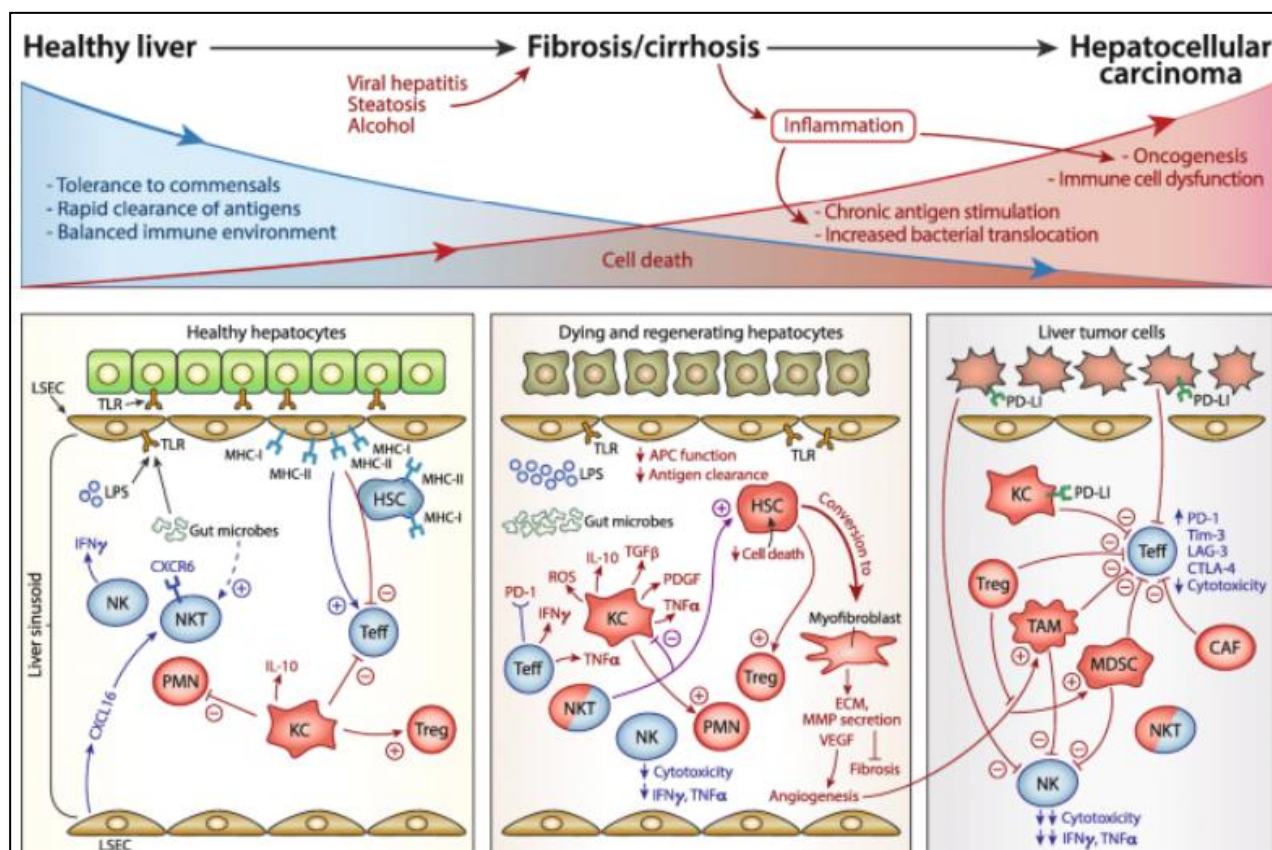


Figure 17 : Evolution du système immunitaire au cours de la cirrhose hépatique

La fibrose péri-sinusoïdale qui altère la structure du foie. Cette fibrose entraîne deux grandes conséquences : Une limitation de la diffusion des solutés (qui conduit à une insuffisance hépatique) et une limitation du courant sanguin sinusoïdal (qui conduit à une hypertension portale).

Lorsque les échanges entre les hépatocytes et le sang sinusoïdal diminuent, plusieurs dysfonctionnements apparaissent : une clairance diminuée, une accumulation de toxines, un transport réduit des produits hépatocytaires, une élimination enzymatique insuffisante : hausse des substances normalement métabolisées par le foie. Par ailleurs la malnutrition des hépatocytes

aboutit à une nécrose persistante : les cellules hépatiques sont endommagées et fonctionnent moins bien.

Ces mécanismes conduisent à une ascite (par hypo-albuminémie et hypertension portale), un ictère (défaut d'élimination de la bilirubine), à une encéphalopathie hépatique (accumulation de toxines comme l'ammoniaque), et aux varices peuvent se rompre, entraînant un risque de saignement digestif majeur.

Les lésions hépatiques observées au cours de l'obésité s'étendent de la stéatose isolée à la stéatohépatite (NASH) puis à la fibrose, la cirrhose et au cancer du foie.

La stéatose est caractérisée par une accumulation de gouttelettes lipidiques dans le cytoplasme des hépatocytes et la stéatohépatite par l'apparition d'infiltrats inflammatoires. La fibrose représente le tissu cicatriciel. Les dérégulations métaboliques qui mènent à l'accumulation de lipides au niveau des hépatocytes vont toucher toutes les étapes du métabolisme lipidique : une captation excessive des acides gras libres produits par la lipolyse au niveau du tissu adipeux, une accumulation de triglycérides, une augmentation de la lipogénèse hépatique, une diminution de la β -oxydation et une diminution de la sécrétion des VLDL.

La transition vers la NASH s'accompagne de l'activation de cellules immunitaires présentes dans le foie qui vont produire des cytokines et des chimiokines

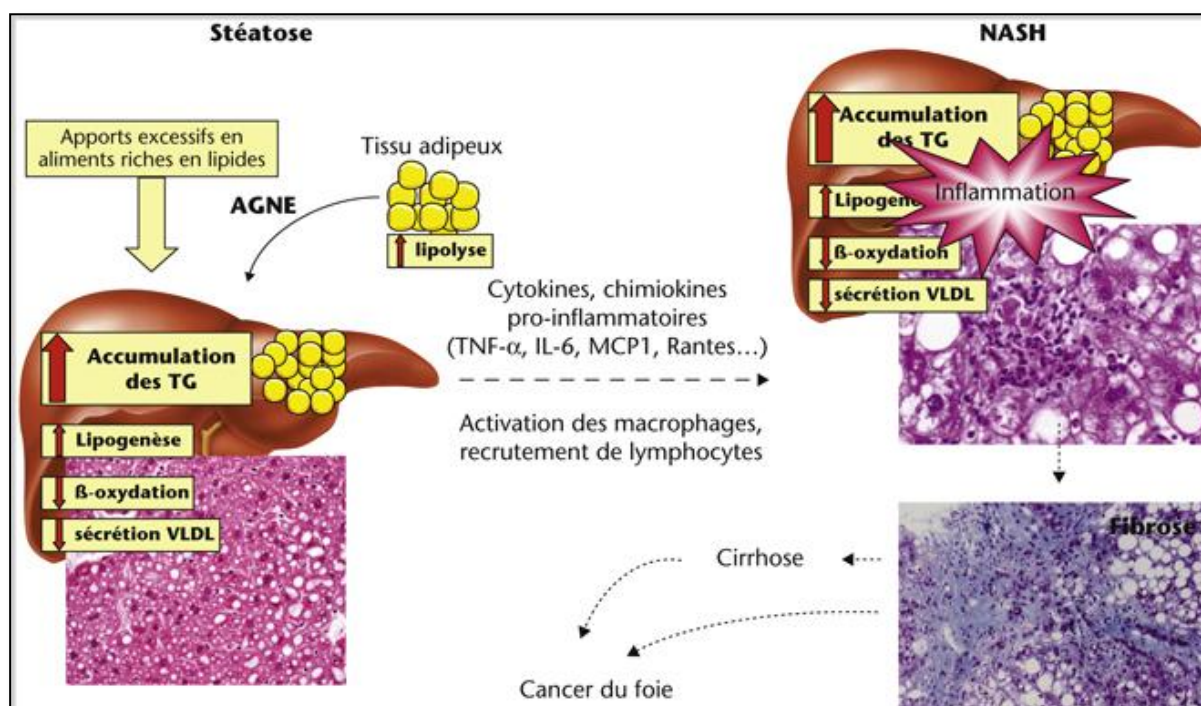


Figure 18 : Physiopathologie de cirrhose hépatique en cas de NASH

7. Traitement

Tableau 3 : Traitement de la cirrhose hépatique

Situation	Traitement
Cirrhose compensée (sans complications)	- Arrêt alcool - Contrôle du poids et métabolique (NASH)- Vaccinations (hépatites A/B, grippe)
Ascite	- Restriction sodée Diurétiques Ponction d'ascite si volumineuse
Péritonite bactérienne spontanée	- Antibiothérapie adaptée
Hémorragie digestive	- Perfusion IPP et antibiotiques

III. Pancréatite Aigue

1. Définition

La pancréatite aiguë est l'inflammation aiguë du pancréas (et parfois des tissus adjacents). Les causes les plus fréquentes sont les calculs biliaires et la consommation d'alcool. La pancréatite aiguë est classée comme légère, modérée ou sévère en fonction de la présence de complications locales et de défaillances d'organe transitoires ou persistantes.

La pancréatite aiguë se présente classiquement sous deux formes : la forme œdémateuse, fréquente (80%), d'évolution habituellement favorable et rapidement résolutive, associée à morbidité faible et mortalité quasi-nulle ; et la forme nécrotique, moins fréquente (20%), d'évolution imprévisible, souvent associée à des complications et à une lourde morbi-mortalité.

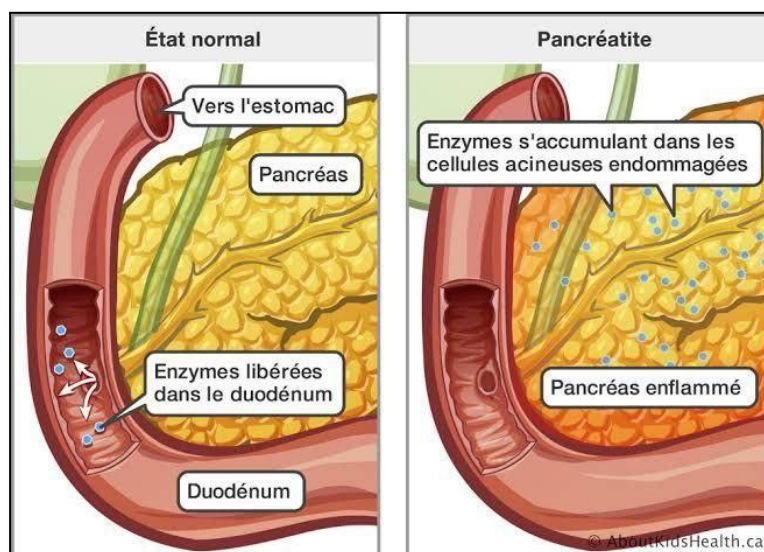


Figure 19 : Aspect de pancréatite aigue

2. Causes

La plupart des cas de pancréatite aiguë sont dus à :

1. Des calculs biliaires ou lithiase biliaire dues a une obstruction de l'ampoule de Vater (40 à 70%).
2. Consommation d'alcool (25 à 35%).
3. Hypertriglycéridémie sévère (> 1000 mg/dL).
4. Hypercalcémie (souvent hyperparathyroïdie).
5. Antibiotiques (ex : tétracyclines).
6. Infections virales.

7. Traumatisme direct au pancréas
8. Malformations congénitales
9. Pancréatite auto-immune.
10. Mutations génétiques héréditaires : PRSS1, SPINK1, CFTR
11. Ischémie pancréatique.
12. Tumeurs

3. Symptômes

- ✓ Nausées, vomissements.
- ✓ Douleur abdominale soudaine et intense (haut de l'abdomen, irradiant vers le dos)
- ✓ Ballonnements ou abdomen sensible.
- ✓ Rythme cardiaque élevé
- ✓ Fièvre

4. Diagnostic

Tests sanguins (amylase, lipase),

Échographie abdominale,

Scanner ou IRM

Échographie endoscopique

5. Physiopathologie

a. Rappel physiologique

Le pancréas, organe essentiel au contrôle de la glycémie, se situe à l'arrière de l'estomac et s'abouche au duodénum. Ses relations anatomiques avec les autres organes abdominaux sont indiquées dans le dessin du haut. L'anatomie du pancréas montre (dessin médian) qu'il est traversé par un canal collecteur (canal de Wirsung) qui reçoit le canal cholédoque issu de la vésicule biliaire au niveau de l'ampoule de Vater.

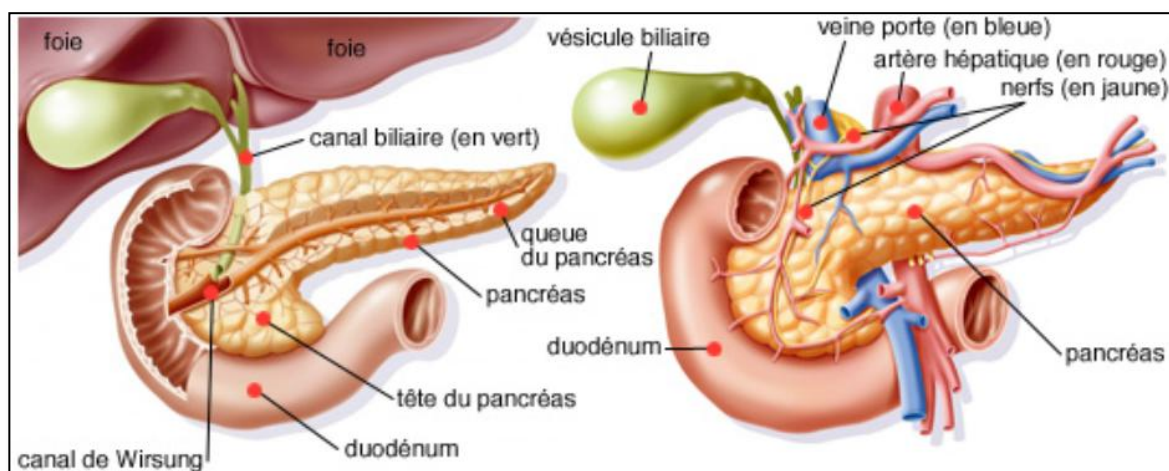


Figure 20: Anatomie du pancréas

Le pancréas est une glande ayant deux fonctions principales : une fonction endocrine de régulation de la glycémie via la synthèse d'hormones (insuline, glucagon et somatostatine...) et une fonction exocrine via la production d'enzymes nécessaires à la digestion des lipides, des protéides et des glucides. Ces enzymes digestives (trypsine, amylase, lipase, chymotrypsine, élastase, exopeptidases, etc.), sont synthétisées et excrétées sous une forme inactivée. Elles ne sont actives qu'une fois parvenues dans le tube digestif et digèrent au sein de l'intestin grêle les différents nutriments du bol alimentaire.

b. Explication physiopathologique

Au cours de la pancréatite aiguë, il existe une activation prématurée et inadaptée des enzymes pancréatiques dans les canaux pancréatiques, au sein même de la glande. Ces enzymes digèrent la glande pancréatique elle-même et provoquent son inflammation. Cette digestion peut soit s'étendre à la graisse située autour du pancréas et former des coulées de nécrose de graisse, soit provoquer de la nécrose de la glande pancréatique si l'inflammation est importante

Dans la pancréatite, le trypsinogène est converti de manière inappropriée en trypsine dans les cellules acineuses, initiant une cascade protéolytique qui active des enzymes telles que l'élastase et la phospholipase. Ces enzymes médient l'autodigestion pancréatique et déclenchent la libération de médiateurs pro-inflammatoires

Le mécanisme précis de la pancréatite aiguë d'origine biliaire est inconnu, mais implique probablement une augmentation de la pression dans le canal pancréatique causée par une obstruction de l'ampoule par un calcul ou un œdème causé par le passage d'un calcul.

L'hypertension canalaire entraîne une activation aberrante des enzymes digestives des cellules acineuses. Les effets toxiques de l'acide biliaire lui-même sur les cellules acineuses pourraient également être un mécanisme.

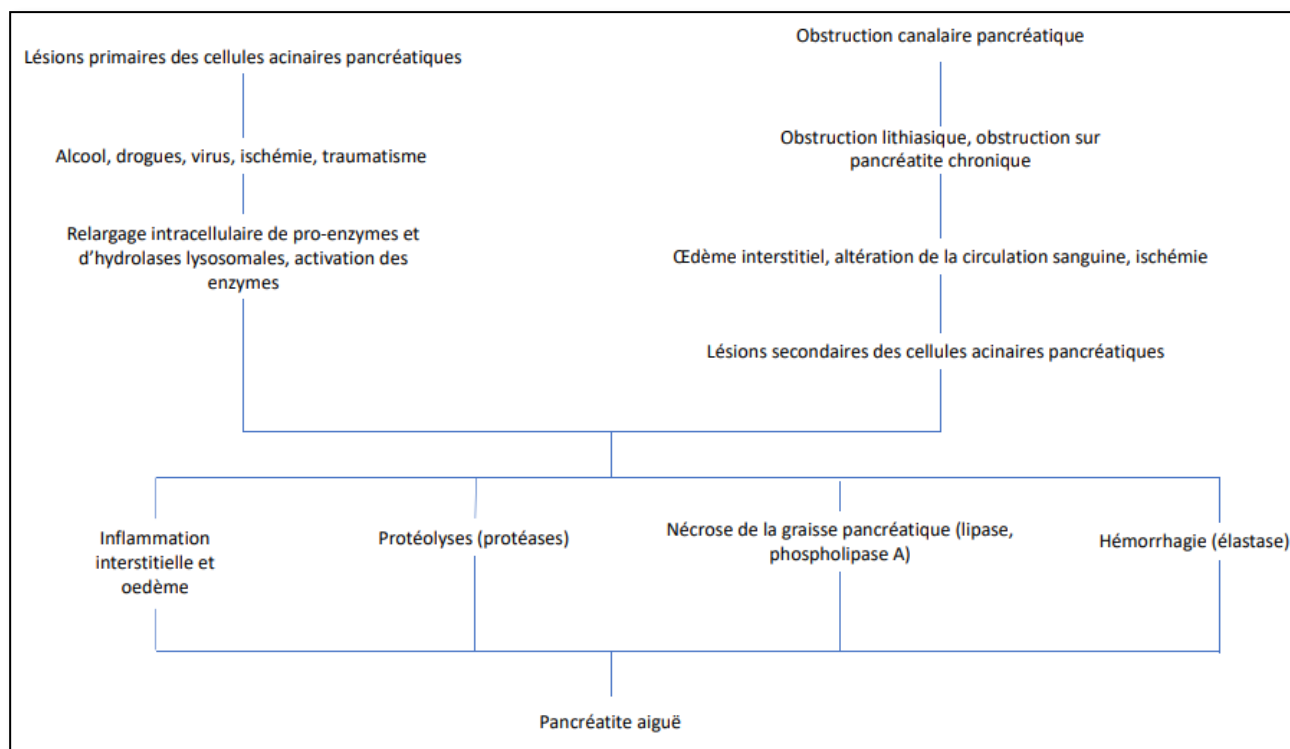


Figure 21 : Aperçu général de la pathogenèse en cas de pancréatite aiguë

L'activation enzymatique qui en résulte détruit le parenchyme pancréatique et la nécrose graisseuse péri-pancréatique, libérant des motifs moléculaires associés aux dommages (DAMP). Ces derniers initient une réponse inflammatoire robuste en stimulant la libération de cytokines et en recrutant des neutrophiles et des monocytes. La cascade inflammatoire qui en résulte provoque une lésion endothéliale, une perméabilité vasculaire accrue et une thrombose microvasculaire, qui entraînent des complications systémiques telles que le syndrome de réponse inflammatoire systémique et le syndrome de dysfonctionnement multiple d'organes.

La gravité de l'inflammation varie d'un œdème interstitiel léger et auto-limité à une nécrose étendue et une hémorragie. Dans la pancréatite nécrosante, ces processus sont prolongés et plus sévères, entraînant fréquemment une surinfection, une défaillance persistante des organes ou la mort.

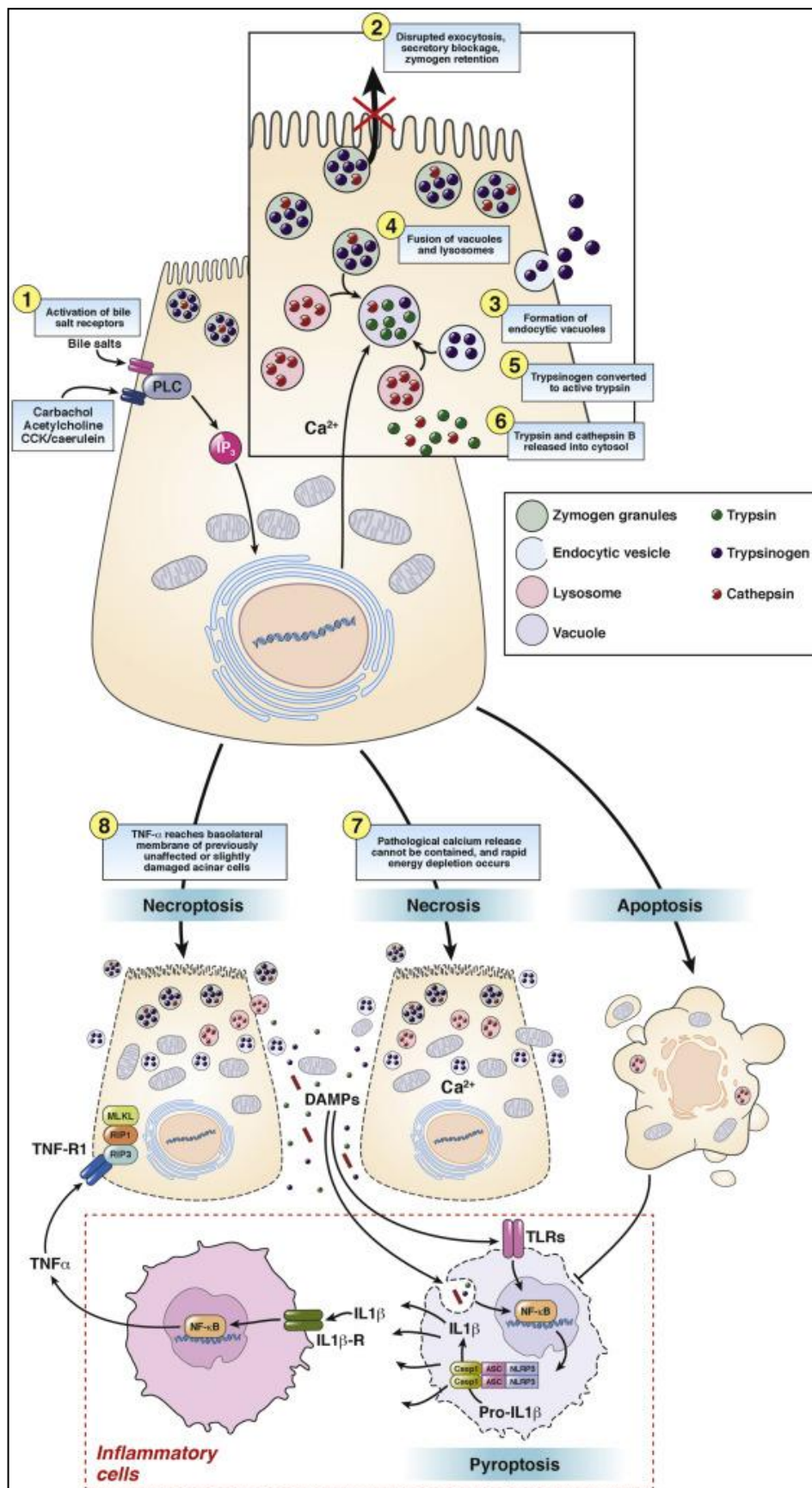


Figure 22 : Physiopathologie de la pancréatite aigue (inflammation et apoptose)

Dans certains cas de pancréatite aigüe, il semblerait que ces personnes soient porteuses de mutation délétère de l'un des trois gènes (PRSS1, SPINK-1, CFTR) récemment identifiés comme jouant un rôle majeur dans l'homéostasie de la cellule acinaire. L'une d'elle résulte d'une mutation ponctuelle survenant sur le gène du trypsinogène cationique ou PRSS1 (serine protease 1) qui entraîne une résistance à l'auto-inactivation de la trypsine (un mécanisme protecteur physiologique prévenant toute activation non contrôlée des enzymes digestives à l'intérieur même de la cellule acinaire pancréatique) et aboutit en quelques années à une autodigestion lente du pancréas.

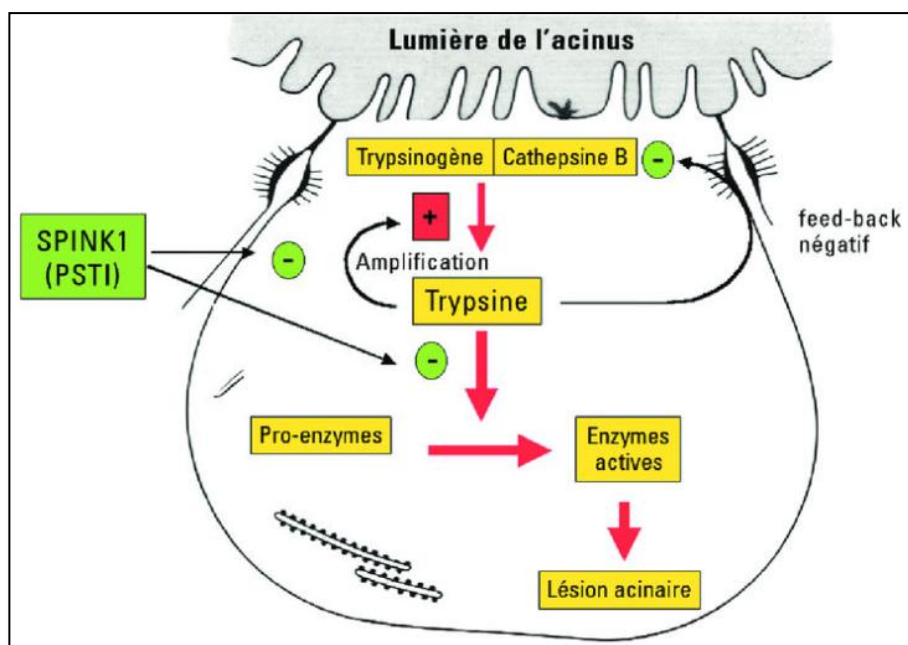


Figure 23 : Physiopathologie de la pancréatite aigüe (mutation génétique du gène PRSS1)

6. Traitement

Tableau 4 : Traitement de la pancréatite aigue

Phase	Traitement
Étiologie	Extraction des calculs biliaires Arrêt de l'alcool Correction de l'hypertriglycémie Arrêt du médicament responsable
Complications	Antibiotiques uniquement si nécrose infectée Drainage ou nécrosectomie Régime pauvre en lipides

Références bibliographiques

- ✓ **Akiro, T. F. (2025).** Anemia of inflammation vs. iron-deficiency anemia: Diagnostic challenges and overlapping mechanisms. *Newport International Journal of Research in Medical Sciences*, 6(2), 53–58.
- ✓ **Alexopoulos, P., et al. (2018).** Plasma levels of soluble amyloid precursor protein β in symptomatic Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(5), 519–524.
- ✓ **Ali, A., Al Hussaini, K. I. (2024).** Helicobacter pylori: A contemporary perspective on pathogenesis, diagnosis and treatment strategies. *Microorganisms*, 12, 222.
- ✓ **Altamura, S., Pietropaoli, D., Lombardi, F., Del Pinto, R., Ferri, C. (2023).** An overview of chronic kidney disease pathophysiology: The impact of gut dysbiosis and oral disease. *Biomedicines*, 11(11), 3033.
- ✓ **Armstrong, R. A. (2019).** Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica*, 57(2), 87–105.
- ✓ **Balch, M. H., Nimjee, S. M., Rink, C., Hannawi, Y. (2020).** Beyond the brain: Systemic pathophysiological response to acute ischemic stroke. *Journal of Stroke*, 22(2), 159–172.
- ✓ **Basu, S., & Kundu, S. (2020).** The lymphatic system and its role in host defence. *Frontiers in Immunology*, 11, 625778.
- ✓ **Begon, E., Bernard, V. (2022).** La prolactine et son récepteur : des modèles animaux à la physiopathologie hypophysaire. *Biologie Aujourd'hui*, 216(3–4), 105–110.
- ✓ **Beigrezaei, S., Nasri, H. (2017).** Oxidative stress in chronic kidney disease: An updated review on current concepts. *Journal of Renal Endocrinology*, 3, e01.
- ✓ **Bonnotte, B. (2004).** Pathogenic mechanisms of autoimmune diseases. *La Revue de Médecine Interne*, 25, 648–658.
- ✓ **Bouvier, D., Bellier, R., Dahyot-Fizelier, C. (2017).** Corticoïdes et œdème cérébral : pour quels patients ? *Congrès Essentiel – SFAR*.
- ✓ **Briganti, G. (2018).** Physiopathologie des maladies humaines. École Supérieure de la Santé.
- ✓ **Camasta, G. (2020).** Anemia: A systematic review of pathophysiology. *Journal of Hematology Research*, 7(1), 13–25.
- ✓ **Carpentier, P. H. (2002).** Physiopathologie des lymphœdèmes. *Revue de Médecine Interne*, 23(Suppl. 3), 371–374.
- ✓ **Carvalho, N. (2014).** Inhibition et biais attentionnels dans la dépression : caractérisation des mouvements oculaires. Thèse de doctorat, Université de Franche-Comté.
- ✓ **Chaker, L., et al. (2017).** Hypothyroidism. *Lancet*, 390(10101), 1550–1562.

- ✓ **Cletus Sharndama, H., Mba, I. E. (2022).** Helicobacter pylori: An up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Brazilian Journal of Microbiology*, 53, 33–50.
- ✓ **DeTure, M. A., Dickson, D. W. (2019).** The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 14(1), 32.
- ✓ **Feigin, V. L., et al. (2022).** Global burden of stroke. *Lancet Neurology*, 21(10), 924–938.
- ✓ **Fleseriu, M., et al. (2021).** Endocrine disorders and metabolic dysfunction. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 676350.
- ✓ **Frontiers. (2015).** The physiology of inflammation – the final common pathway to disease. *Frontiers in Immunology*.
- ✓ **Ganong, W. F. (2009).** Ganong's review of medical physiology (23e éd.). McGraw-Hill.
- ✓ **Goujard, C. (2018).** Physiopathologie des maladies auto-immunes. *Autoimmunity Reviews*.
- ✓ **Guéant, J.-L., Coelho, D., Nicolas, J.-P. (2014).** La vitamine B12 et les maladies génétiques associées. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 198(6), 1141–1156.
- ✓ **Jagdish, R. K., et al. (2023).** Pathophysiology and management of liver cirrhosis. *Frontiers in Medicine*, 10, 1060073.
- ✓ **Kuna, L., Jakab, J., Smolic, R., Raguz-Lucic, N., Vcev, A., Smolic, M. (2019).** Peptic ulcer disease: A brief review of conventional therapy and herbal treatment options. *Journal of Clinical Medicine*, 8, 179.
- ✓ **Laine, L. (2021).** Peptic ulcer disease. *New England Journal of Medicine*, 384, 1208–1216.
- ✓ **Lanot, A., Kottler, D., Béchade, C. (2021).** Pruritus associated with chronic kidney disease. *Néphrologie & Thérapeutique*, 17(7), 488–495.
- ✓ **Lowe, K. O., Tanase, C. E., Maghami, S., Fisher, L. E., Ghaemmaghami, A. M. (2023).** Inflammatory network of liver fibrosis and how it can be targeted therapeutically. *Immuno*, 3, 375–408.
- ✓ **Mac-Way, F., Lessard, M., Lafage-Proust, M.-H. (2012).** Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale. *Revue du Rhumatisme*, 79(Suppl.), A18–A21.
- ✓ **Maiter, D. (2019).** Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. *Neuroendocrinology*, 109(1), 42–50.
- ✓ **Majumder, D. (2024).** Ischemic stroke: Pathophysiology and evolving treatment approaches. *Neuroscience Insights*, 19, 26331055241292600.
- ✓ **Majumder, S., Chari, S. T. (2016).** Chronic pancreatitis: Pathophysiology. *BMJ*, 352, i654.
- ✓ **Matthews, B. R. (2015).** Memory dysfunction. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 21, 613–626.
- ✓ **Mba, I. E., Cletus Sharndama, H. (2022).** Helicobacter pylori: An up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Brazilian Journal of Microbiology*, 53, 33–50.
- ✓ **Medzhitov, R. (2008).** Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428–435.

- ✓ **Mohd Sajad, M., Kumar, R.,Thakur, S. C. (2022).** History in perspective: The prime pathological players and role of phytochemicals in Alzheimer's disease. *Neuroscience Reports*.12, 377–389.
- ✓ **Mount, D. B. (2015).** Fluid and electrolyte physiology. *Kidney and electrolytes*.
- ✓ **Norris, D. (2017).** Short-term memory and long-term memory are still different. *Psychological Bulletin*, 143(9), 992–1009.
- ✓ **Pérez Calvo, C., et al. (2021).** Stroke in young patients: Epidemiology, manifestations, diagnosis and treatment. *American Journal of Biomedical Science & Research*. 15(1), 90–103.
- ✓ **Purves, D., et al. (2018).** Neurotransmission. In *Neuroscience* (6th ed.).
- ✓ **Rockson, S. G. (2018).** Lymphedema pathogenesis and treatment. *New England Journal of Medicine*, 380, 113–122.
- ✓ **Rosen, M. J., Minami, T. (2022).** Immune dysregulation and disease pathogenesis. *Frontiers in Immunology*, 13, 821456.
- ✓ **Ruggenti, P., Remuzzi, G. (2012).** Chronic kidney disease: Pathogenesis. *Journal of Clinical Investigation*, 122(11), 4028–4033.
- ✓ **Said, H. M. (2018).** Physiology of the gastrointestinal tract (6^e éd.). Academic Press (Elsevier), Londres, Royaume-Uni.
- ✓ **Said, H. (2008).** Hypothyroïdie et grossesse : répercussions sur la santé maternelle et infantile. *Annales de Biologie Clinique*, 66(1), 43–50.
- ✓ **Salaudeen, M. A., Bello, N., Danraka, R. N., Ammani, M. L. (2024).** Understanding the pathophysiology of ischemic stroke. *Biomolecules*, 14, 305.
- ✓ **Sawadogo, A., Diba, N., Calès, P. (2007).** Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications. *Réanimation*, 16, 557–562.
- ✓ **Schuppan, D., Afdhal, N. H. (2008).** Liver cirrhosis. *Lancet*, 371, 838–851.
- ✓ **Silbernagl, S. (2017).** Atlas de poche de physiologie (5e éd.). Lavoisier.
- ✓ **Skok, K. (2025).** Gastrointestinal tract, its pathophysiology and in-vitro models: A quick reference guide to translational studies. *World Journal of Gastroenterology*, 31(28), 108297.
- ✓ **Smeets, B., et al. (2018).** Acute kidney injury: Pathophysiology. *Kidney International*, 94(6), 1090–1101.
- ✓ **Tian, H., Hu, Z., Xu, J., Wang, C. (2022).** The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *MedComm*, 3, e156.
- ✓ **Tilg, H., Moschen, A. R. (2014).** Microbiome and GI inflammation. *Gut*, 63(2), 276–284.
- ✓ **Van Wijk, R., Bianchi, P. (2020).** Pathophysiology of rare hemolytic anemias. *Frontiers in Physiology*, 11, 601746.
- ✓ **Wang, S., Qin, L. (2022).** Homeostatic medicine: A strategy for exploring health and disease. *Current Medicine*, 1, 16.

- ✓ **Weetman, A. P., Ajjan, R. A. (2015).** The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: Further developments in our understanding. *Hormone and Metabolic Research*, 47, 702–710.
- ✓ **Yeh, T.-H., Tu, K.-C., Wang, H.-Y., Chen, J.-Y. (2024).** From acute to chronic: Unraveling the pathophysiological mechanisms of the progression from acute kidney injury to chronic kidney disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1755.
- ✓ **Zhang, J., An, J. (2007).** Cytokines, inflammation, and pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45(2), 27–37.

*C*onclusion

Ce premier tome en Physiopathologie I désigne les principales transitions entre l'homéostasie et la pathologie. Conçu pour simplifier la compréhension dans le domaine de la physiopathologie, il propose une approche structurée des processus majeurs qui affectent l'intégrité de l'organisme vivant.

L'approche pédagogique et l'analyse se poursuivront dans un second tome. Tout en conservant la perspective et la cohérence qui caractérisent ce premier ouvrage, celui-ci se concentrera sur d'autres maladies des systèmes biologiques. Nous sommes convaincus que cette continuité permettra aux étudiants de mieux appréhender les perturbateurs moléculaires, génétiques et cellulaires de l'équilibre physiologique en situation défavorable.

Dr. Bourouba R