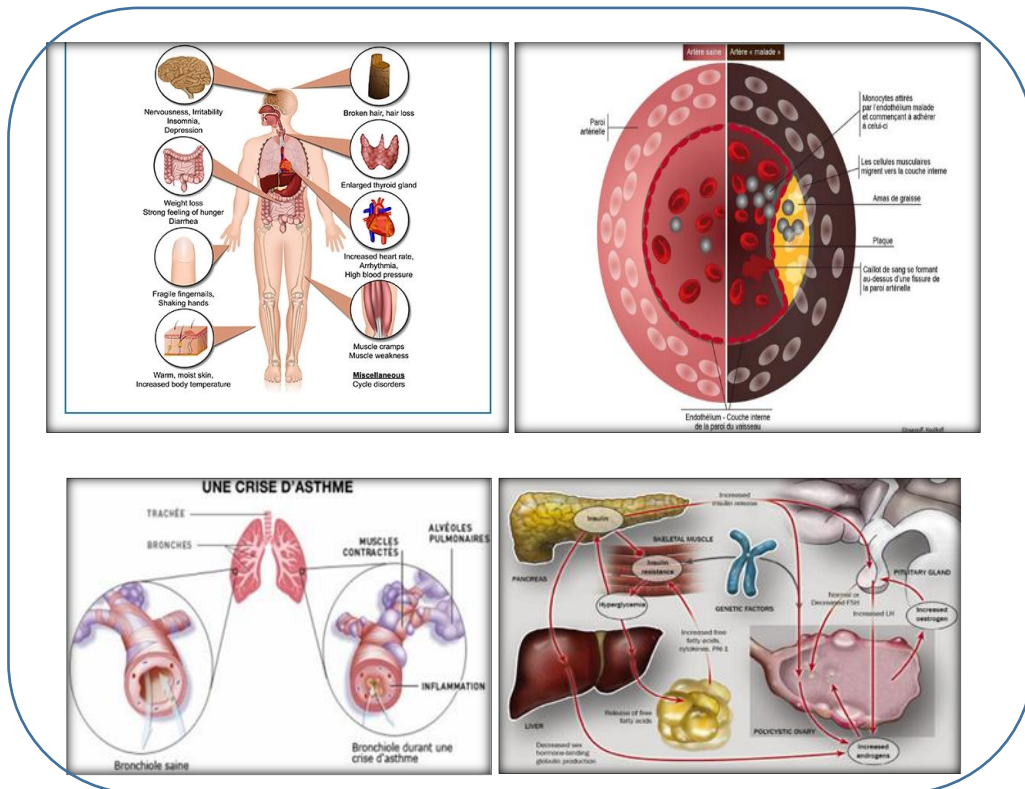


Polycopié du cours de Physiopathologie II



Réalisé par Dr. Bourouba Romyla

Destiné aux étudiants de 2^{ème} année Master en Physiologie Cellulaire et
Physiopathologie

Intitulé du Master : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Semestre : 3

Intitulé de l'UE : UEF2

Intitulé de la matière : Physiopathologie II

Enseignant : Dr. Bourouba Romyla

Crédits : 6

Coefficients :3

Objectifs de l'enseignement : Comprendre et expliquer les liens entre les dysfonctionnements cellulaires et moléculaires observés et le développement des pathologies chroniques.

Connaissances préalables recommandées : Physiologie cellulaire et moléculaire, Anatomie et physiologie.

Contenu de la matière :

- 1. Physiopathologie du système immunitaire**
- 2. Physiopathologie musculosquelettique et locomotrice.**
- 3. Physiopathologies cardiovasculaires** (cardiopathies ischémiques, insuffisance cardiaque, troubles vasculaire).
- 4. Physiopathologie de la Reproduction** (SOPK, pathologies liées à la grossesse).
- 5. Physiopathologie pulmonaire :** maladies aiguës, obstructives et restrictives.
- 6. Physiopathologie Uro-génitale.**

***O**rganisation des chapitres*

Ce support de ce cours présente une synthèse actualisée en **Physiopathologie II**. Il est adressé aux étudiants de **Master II** en physiologie cellulaire et physiopathologie. C'est le **deuxième** tome des deux polycopiés consacrés à la physiopathologie. Dans la continuité du premier volume, cet ouvrage explore les mécanismes étiologiques et pathogéniques qui sous-tendent les dysfonctionnements des grands systèmes de l'organisme. L'accent est mis sur les interactions complexes aux échelles cellulaire, moléculaire et tissulaire. Structuré en six chapitres distincts, ce polycopié est structuré en six chapitres en accord avec le canevas de la matière.

L'analyse physiopathologique de cet ouvrage s'articule autour des axes systémiques suivants : Les affections du système immunitaire (étude des dérégulations de la réponse immunitaire) ; les troubles musculosquelettiques et locomoteurs ; les pathologies cardiovasculaires (focus sur les cardiopathies ischémiques, les insuffisances circulatoires), les dysfonctions du système reproducteur, les pathologies pulmonaires, et enfin les troubles uro-génitaux.

Chaque chapitre offre une approche complète des pathologies abordées, par une progression pédagogique intégrant systématiquement la définition, l'étiologie, la symptomatologie, les outils diagnostiques ainsi que les mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Enfin, ce manuel intègre les dernières avancées de la recherche biomédicale et les innovations thérapeutiques récentes. Il offre ainsi aux étudiants de Master II une vision actualisée des connaissances scientifiques dans l'axe de la physiopathologie.

Liste des abréviations

Ac	Anticorps	Ig	Immunoglobuline
ACE	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine	IL	Interleukine
Ag	Antigène	IRA	Insuffisance Rénale Aiguë
AKT	Protéine Kinase B	IRC	Insuffisance Rénale Chronique
AMH	Hormone Anti-Müllérienne	IU	Infection Urinaire
APC	Cellule Présentatrice d'Antigène	LDL	Lipoprotéines de Basse Densité
Bcl-2	B-cell lymphoma 2	LH	Hormone Lutéinisante
BCR	Récepteur des Lymphocytes B	MMP	Métalloprotéinase Matricielle
BMP	Bone Morphogenetic Protein (Protéine Morphogénétique Osseuse)	MRC	Maladie Rénale Chronique
BNP	Brain Natriuretic Peptide	mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive	NF-κB	Nuclear Factor kappa B
Casp	Caspase	NK	Natural Killer
DAMP	Damage-Associated Molecular Pattern	NO	Monoxyde d'Azote
DEP	Débit Expiratoire de Pointe	NT-proBNP	N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire	OA	Ostéoarthrose (Osteoarthritis)
DHT	Dihydrotestostérone	P4	Progestérone
DLCO	Capacité de Diffusion du Monoxyde de Carbone	PaCO ₂	Pression Partielle en Dioxyde de Carbone
E2	Estradiol	PaO ₂	Pression Partielle en Oxygène
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines	PAMP	Pathogen-Associated Molecular Pattern
ECG	Électrocardiogramme	PAS	Pression Artérielle Systolique
EPO	Érythropoïétine	PAD	Pression Artérielle Diastolique
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase	PE	Prééclampsie
FSH	Hormone Folliculo-Stimulante	PI3K	Phosphoinositide 3-Kinase
GFR	Glomerular Filtration Rate	PRR	Pattern Recognition Receptor
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone	PSA	Antigène Prostatique Spécifique
hCG	Gonadotrophine Chorionique Humaine	p53	Protéine suppresseur de tumeur p53
HDL	Lipoprotéines de Haute Densité	RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
HIF-1α	Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha	RNS	Espèces Réactives de l'Azote
HTA	Hypertension Artérielle	ROS	Espèces Réactives de l'Oxygène
IC	Insuffisance Cardiaque	SaO ₂	Saturation Artérielle en Oxygène
IDC	Infarctus du Myocarde	SCA	Syndrome Coronarien Aigu
IFN	Interféron	SOPK	Syndrome des Ovaires Polykystiques
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1	SpO ₂	Saturation Pulsée en Oxygène
		STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
		TCR	Récepteur des Lymphocytes T

TDM Tomodensitométrie
TGF- β Transforming Growth Factor β
TG Triglycérides
Th Lymphocyte T auxiliaire (Helper)
TIMP Inhibiteur Tissulaire des Métallo-
protéinases
Treg Lymphocyte T Régulateur

VEGF Vascular Endothelial Growth Fac-
tor
VEMS Volume Expiratoire Maximal Se-
conde

Sommaire

Chapitre 1 : Physiopathologie du système immunitaire

I. Introduction	1
II. Les allergies	1
II.1. Définition	1
II.2. Classification	1
II.3. Causes.	3
II.4. Symptômes	3
II.5. Diagnostic	4
II.6. Physiopathologie	5
II.7. Traitement	7
III. Les Maladies Auto-Immunes	8
III.1. Définition	8
III.2. Types	8
III.3. La Thyroïdite de Hashimoto	9
III.3.1. Définition	9
III.3.2. Causes et facteurs de risque	9
III.3.3. Symptômes	10
III.3.4. Diagnostic	11
III.3.5. Physiopathologie	12
III.3.6. Traitement	15

Chapitre 2 : Physiopathologie musculosquelettique et locomotrice

I. Introduction	16
II. La Gonarthrose	17
II.1. Définition	17
II.2. Classification de la gonarthrose	18
II.3. Facteurs de risque	18

II.4. Symptômes	19
II.5. Diagnostic	20
II.6. Physiopathologie	21
II.7. Traitement	26
III. La Dystrophie Musculaire de Duchenne	27
III.1. Définition	27
III.2. Causes	28
III.3. Symptômes	29
III.4. Diagnostic	30
III.5. Physiopathologie	30
III.6. Traitement	33

Chapitre 3: Physiopathologies cardiovasculaires

I. Introduction	34
II. La Maladie Coronarienne	35
II.1. Définition	35
II.2. Types	35
II.3. Causes	36
II.4. Symptômes	37
II.5. Diagnostic	37
II.6. Physiopathologie	37
II.7. Conséquences et complications	40
II.8. Traitement	41
III. Troubles vasculaires	42
III.1. Introduction	42
III.2. Athérosclérose	42
III.2.1. Définition	42
III.2.2. Sites d'athérosclérose	43
III.2.3. Facteurs de risque	43
III.2.4. Symptômes	44
III.2.5. Diagnostic	44

III.2.6. Physiopathologie	44
III.2.7. Complications	48
III.2.8. Traitement	48

Chapitre 4 : Physiopathologie de la Reproduction

I. Introduction	49
II. Le Syndrome des ovaires polykystiques ou Syndrome métabolique ovarien polyendocrinien	50
II.1. Introduction	50
II.2. Définition	50
II.3. Types de SOPK	51
II.4. Étiologie	52
II.5. Symptômes	53
II.6. Diagnostic	54
II.7. Physiopathologie	55
II.8. Traitement	60
III. Hypertensions Induites par la Grossesse	61
III.1. Définition	61
III.2. Classification	61
III.3. Facteurs de risques	62
III.4. Symptômes	64
III.5. Diagnostic	65
III.6. Physiopathologie	65
III.7. Traitement	70

Chapitre 5: Physiopathologie pulmonaire

I.Introduction	72
II. Maladies respiratoires obstructives : l'Asthme	72
II.1. Définition	72
II.2. Facteurs de risque	73

II.3. Symptômes	74
II.4. Diagnostic	75
II.5. Physiopathologie	75
II.6. Traitement	81
III. Maladie respiratoires restrictives : Fibrose pulmonaire idiopathique	82
III.1. Définition	82
III.2. Causes et facteurs de risque	83
III.3. Symptômes	84
III.4. Diagnostic	84
III.5. Physiopathologie	85
III.6. Traitement	90

Chapitre 6 : Physiopathologie Uro-génitale

I. Introduction	91
II. Herpès génital	92
II.1. Définition	92
II.2. Causes	92
II.3. Mode de transmission	93
II.4. Symptômes	93
II.5. Diagnostic	94
II.6. Physiopathologie	95
II.7. Traitement	98
III. Infections Urinaires Récurrentes	99
III.1. Introduction	99
III.2. Définition	99
III.3. Causes et facteurs de risque	99
III.4. Symptômes	101
III.5. Diagnostic	101
III.6. Physiopathologie	101

III.7. Traitement

104

Références bibliographiques

105

Chapitre 01 : Physiopathologie du Système Immunitaire

I. Introduction

Les pathologies immunitaires désignent l'ensemble des affections résultant d'une altération qualitative ou quantitative des mécanismes de la réponse immunitaire. Elles traduisent un déséquilibre du système immunitaire pouvant conduire soit à une réponse insuffisante contre les agents pathogènes, soit à une réponse excessive ou inappropriée dirigée contre des antigènes exogènes ou les constituants de l'organisme lui-même.

Elles sont classiquement réparties en quatre grandes catégories : les immunodéficiences, les maladies auto-immunes, les maladies allergiques et les maladies auto-inflammatoires. Leur développement résulte d'interactions complexes entre des facteurs génétiques, environnementaux, infectieux et immunologiques.

II. Les allergies

II.1. Définition

L'allergie est une réponse immunitaire inappropriée et puissante à un antigène (allergène) généralement inoffensif (comme la poussière domestique, les squames animales et le pollen).

Lors de la première exposition à l'allergène, l'individu y est sensibilisé, et lors des expositions suivantes, le système immunitaire déclenche une réponse totalement disproportionnée par rapport à la menace perçue.

II.2. Classification

Il existe 4 mécanismes (types) d'hypersensibilité, classés selon les parties du système immunitaire impliquées :

1. Hypersensibilité anaphylactique de type I : Ce type de réaction survient chez les personnes présentant des taux très élevés d'immunoglobuline E.

Lors d'une exposition à un allergène, par exemple la poussière domestique, ces taux élevés d'anticorps activent les mastocytes et les basophiles (les dégranulent) pour libérer l'histamine, qui contracte certains muscles lisses, provoque une vasodilatation et augmente la perméabilité vasculaire.

2. Hypersensibilité cytotoxique de type II : Lorsqu'un anticorps réagit avec un antigène à la surface d'une cellule, qui est marquée pour destruction par les cellules de défense de l'organisme (maladie auto-immune).

3. Hypersensibilité de type III, à médiation par complexes immunes : Les complexes anticorps-antigènes (complexes immunes) sont généralement éliminés efficacement du sang par phagocytose. S'ils ne le sont pas, provoquent une réaction inflammatoire.

4. Hypersensibilité de type IV, type retardé : Contrairement aux types I à III, cette hypersensibilité n'implique pas d'anticorps, mais constitue une réaction excessive des lymphocytes T à un antigène (Le rejet de greffe et de transplantation est également causé par les lymphocytes T).

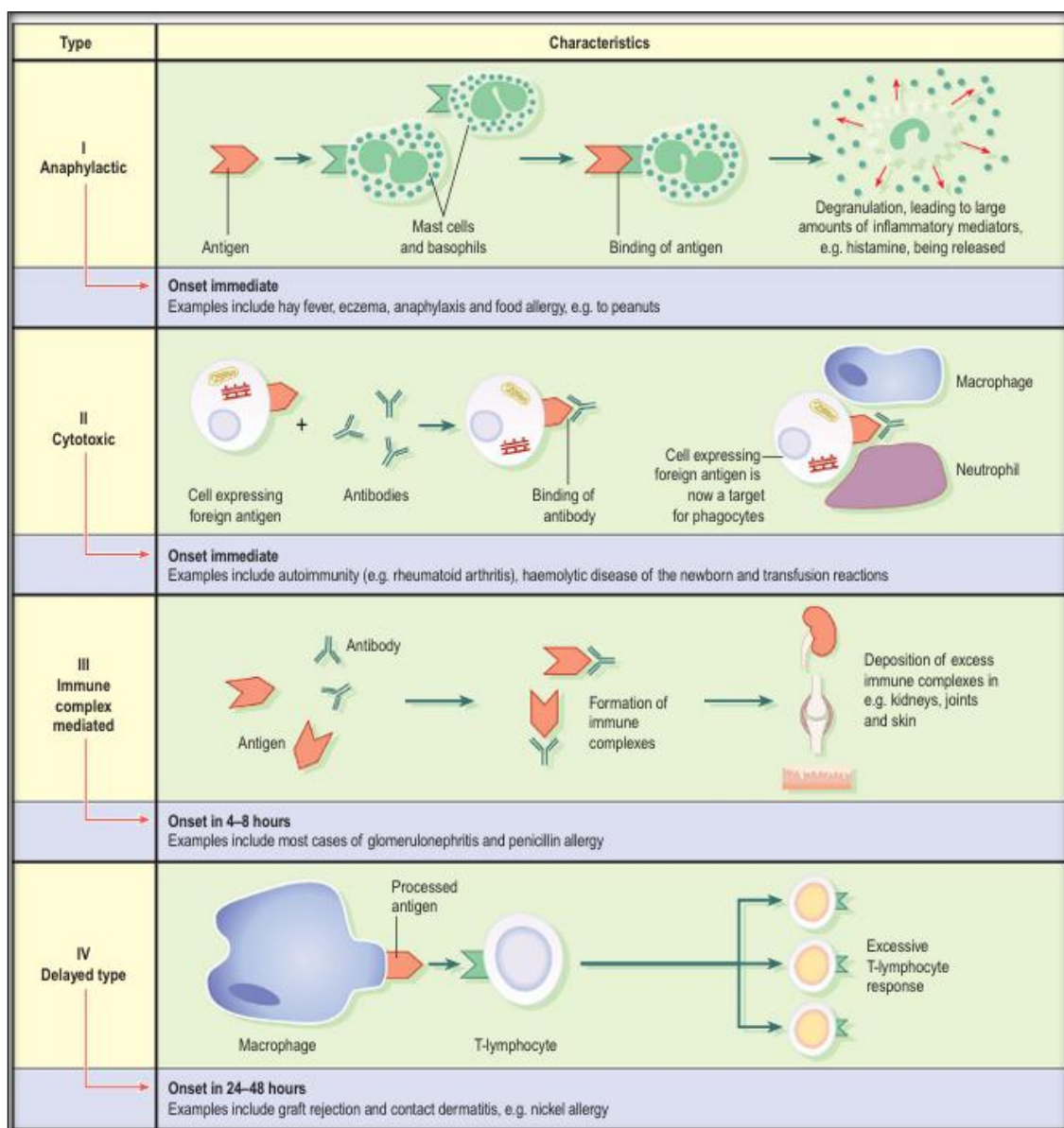


Figure 01 : Types d'hypersensibilité

II.3. Causes

✓ Des antécédents familiaux de maladie allergique constituent un facteur de risque important avec une spécificité d'organe ou de maladie prononcée. Cette tendance héréditaire à développer une allergie aux antibiotiques, une rhinite allergique ou une dermatite atopique a été nommée « atopie » par Coca en 1923.

✓ Les facteurs environnementaux modifient la probabilité de développement de maladies allergiques chez les personnes prédisposées : allergènes, exercice physique, tabagisme actif ou passif, médicaments, ...

✓ La pollution atmosphérique (particules fines, gaz d'échappement) agresse et fragilise les muqueuses respiratoires (nez, poumons), facilitant la pénétration des allergènes.

✓ Le changement climatique : Le réchauffement de la planète allonge les périodes de pollinisation et augmente la quantité de pollen produite par les plantes, intensifiant l'exposition

II.4. Symptômes

Les symptômes sont parfois légers, bien que gênants. Occasionnellement, la réaction peut être extrême, submergeant les systèmes de l'organisme et entraînant la mort, par exemple le choc anaphylactique.

Les symptômes d'une allergie dépendent de l'allergène en cause :

- Éternuements,
- Démangeaisons de la peau, du nez, des yeux ou du palais,
- Nez qui coule ou nez bouché,
- Fatigue,
- Yeux larmoyants, rouges ou gonflés (conjonctivite allergique).

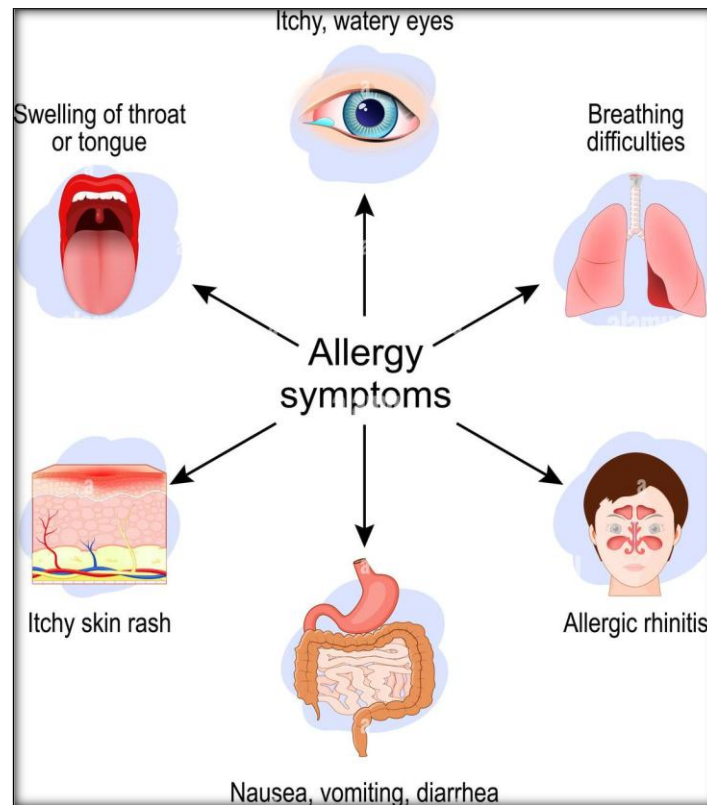


Figure 02 : Symptômes des allergies

II.5. Diagnostic

Le diagnostic des allergies repose sur plusieurs critères et étapes :

- Questionnaire précis et examen physique.
- Vérification des symptômes et des facteurs déclenchants potentiels.
- Test cutané : utilisation d'une fine aiguille pour piquer ou gratter la peau et l'exposer à de petites quantités de protéines présentes dans les allergènes potentiels.

En cas d'allergie, une petite papule, appelée urticaire, apparaîtra probablement à l'endroit du test. Si le résultat du test suggère l'absence d'allergie, mais en cas de soupçon, un test intradermique peut être nécessaire (injection de petite quantité d'allergène dans la couche superficielle de la peau).

- Analyse sanguine : mesure la quantité des IgE.

II.6. Physiopathologie

II.6.1. Rappel physiologique

Le système immunitaire est en défense constante contre une multitude d'agents pathogènes envahissants, tels que les bactéries, les virus, les champignons, les parasites et diverses substances étrangères non vivantes. L'agent pathogène initie des interactions complexes entre ses molécules et les récepteurs de l'hôte.

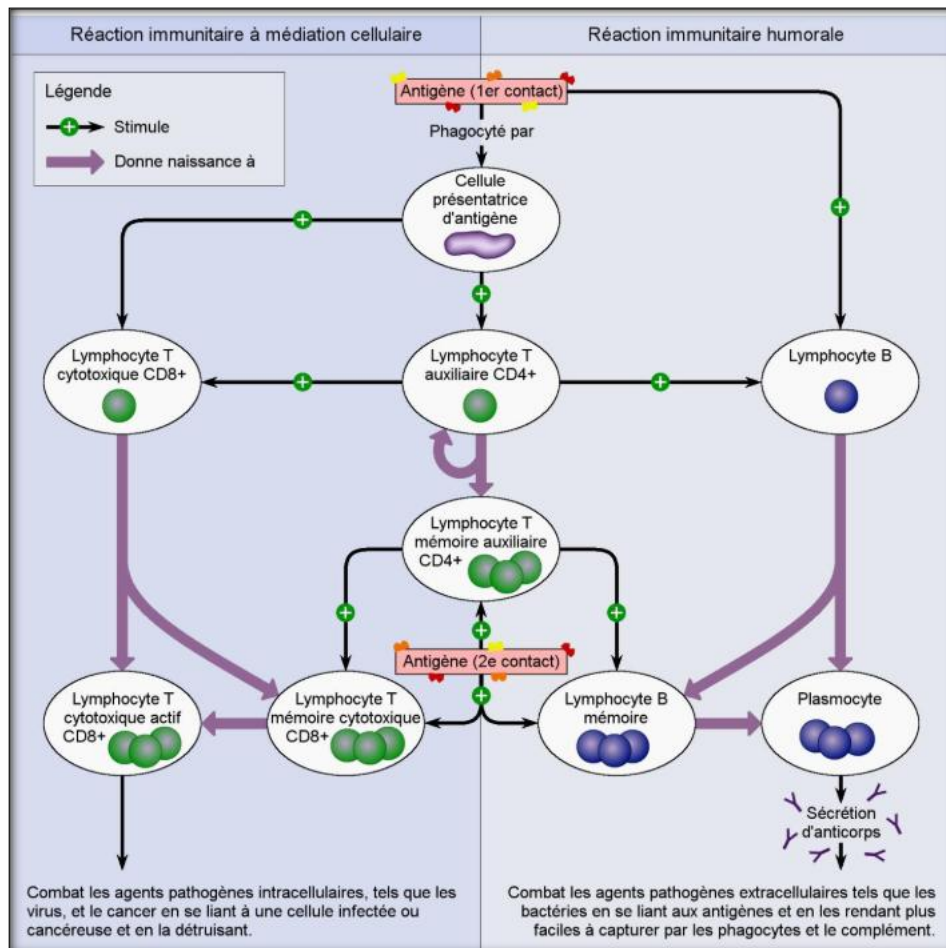


Figure 03 : Immunité humorale et immunité cellulaire

La réponse immunitaire se divise en deux composantes : l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'immunité innée, première ligne de défense et la plus efficace, joue un rôle crucial dans la protection contre la majorité des infections. L'immunité adaptative génère un nombre quasi illimité de spécificités de récepteurs d'antigènes par réarrangement génique aléatoire, permettant la détection d'antigènes extracellulaires et intracellulaires grâce aux récepteurs des lymphocytes B et T, respectivement.

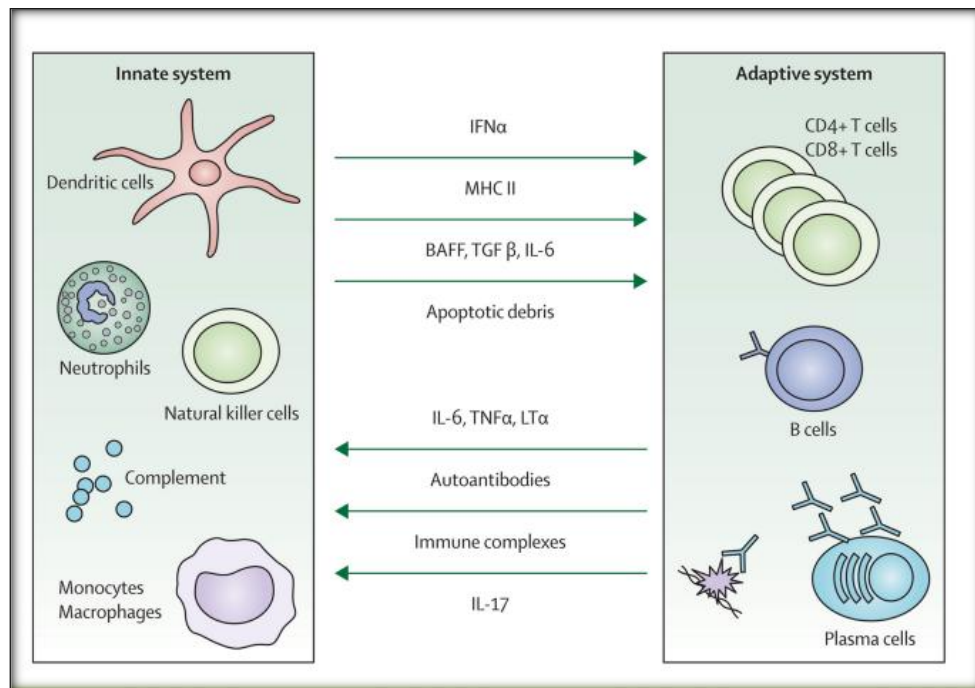


Figure 04 : Immunité innée et immunité adaptative

II.6.2. Explication physiopathologique

En raison de la diversité des localisations des maladies allergiques, leurs manifestations cliniques et pathologiques varient. La pathogenèse des maladies allergiques est donc complexe et fait intervenir de nombreux facteurs tels que la génétique, l'épigénétique, l'environnement, et le système immunitaire.

Dans la rhinite allergique, suite à une stimulation par des allergènes tels que les acariens présents dans les excréments, les déjections de blattes, les squames animales, les moisissures et les pollens, des cellules inflammatoires comme les mastocytes, les lymphocytes T CD4+, les lymphocytes B, les macrophages et les éosinophiles infiltrent la muqueuse nasale.

Les lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2) favorisent la libération d'immunoglobulines et de cytokines, notamment les interleukines 3, 4, 5 et 13 ; par ailleurs, les plasmocytes produisent également des IgE.

Les lymphocytes T auxiliaires folliculaires constituent une sous-population de lymphocytes T effecteurs CD4+, qui sont des éléments clés de la régulation de la production d'IgE. Ces derniers interagissent avec les mastocytes, ce qui induit la libération de multiples médiateurs (dont l'histamine et les leucotriènes), favorise la dilatation des artérioles et l'augmentation de la perméabilité vasculaire, et provoque prurit, rhinorrhée, hypersécrétion de mucus et contraction des muscles lisses pulmonaires.

Au cours des 4 à 8 heures suivantes, les médiateurs et cytokines libérés induisent des réactions inflammatoires cellulaires (réponse inflammatoire tardive), entraînant la réapparition des symptômes, souvent une congestion nasale, qui persiste généralement.

Après une exposition répétée à des allergènes alimentaires, des réactions inflammatoires allergiques persistantes se développent, accompagnées d'une augmentation du nombre de mastocytes tissulaires et de troubles gastro-intestinaux persistants.

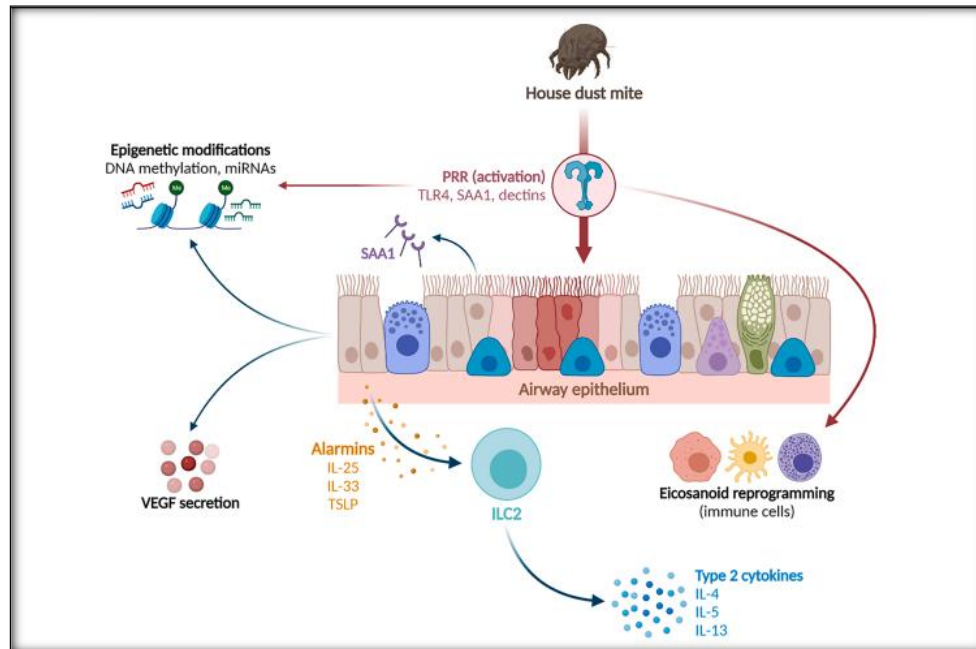


Figure 05 : Mécanismes physiopathologique de l'inflammation allergique induite par les acariens de la poussière de maison

II.7. Traitement

- ✓ Éviter les allergènes (étape la plus importante pour prévenir les réactions allergiques et atténuer les symptômes).
- ✓ Médicaments : peuvent atténuer la réaction du système immunitaire et soulager les symptômes.
- ✓ Immunothérapie peut soulager les allergies sévères, par une série d'injections d'extraits d'allergènes purifiés.
- ✓ Adrénaline en cas d'urgence.

III. Les maladies auto-immunes

III.1. Définition

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire par rapport aux constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune (MAI).

Les maladies auto-immunes sont des affections secondaires à la mise en jeu des effecteurs immunitaires contre des antigènes (Ag) du soi, et la Présence dans le répertoire de clones lymphocytaires auto-réactifs et/ou d'auto-anticorps (Ac). Leur incidence est estimée entre 3 et 5 % dans le monde.

L'auto-immunité est connue pour avoir une composante génétique ; pourtant, les taux de concordance dans les jumeaux monozygotes sont incomplets, indiquant une étiologie multifactorielle.

III.2. Types

Il existe 2 grands types de MAI :

1. Les Maladies auto-immunes spécifiques d'organe : L'attaque du système immunitaire est dirigée contre un antigène localisé dans un seul tissu ou organe spécifique :

- Soit dirigé contre le système endocrinien (les plus fréquentes) :
 - Diabète de type 1 (destruction des cellules β du pancréas).
 - Thyroïdite d'Hashimoto (hypothyroïdie) et Maladie de Basedow (hyperthyroïdie).
- Soit contre le système nerveux :
 - Sclérose en plaques (SEP) (destruction de la myéline du système nerveux central).
 - Myasthénie (blocage des récepteurs de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire).
- Soit contre le système digestif :
 - Maladie cœliaque (intolérance immunologique au gluten affectant l'intestin).
 - Hépatite auto-immune ou Cholangite biliaire primitive.
- Soit contre la peau et le sang : Vitiligo, psoriasis, ou l'Anémie hémolytique auto-immune.

2. Les Maladies Auto-immunes systémiques : Les auto-anticorps ciblent des antigènes ubiquitaires (présents partout dans l'organisme, comme l'ADN ou des protéines cellulaires communes).

Les lésions touchent donc plusieurs organes et tissus simultanément. Elles sont regroupées sous le terme de connectivites ou maladies de système :

- Lupus Érythémateux Systémique (LES) : Touche la peau, les articulations, les reins, le cœur et le système nerveux.
- Polyarthrite Rhumatoïde (PR) : Atteinte inflammatoire destructive des articulations et parfois des poumons.
- Syndrome de Sjögren : Attaque des glandes exocrines (salivaires, lacrymales) entraînant une sécheresse buccale et oculaire.
- Sclérodémie Systémique : Caractérisée par une fibrose de la peau et des vaisseaux sanguins, touchant parfois les poumons et le tube digestif.
- Vascularites Systémiques : Inflammation des parois des vaisseaux sanguins (exemple : la Maladie de Horton).

III.3. La Thyroïdite de Hashimoto

III.3.1. Définition

La maladie d'Hashimoto est une maladie chronique auto-immune qui peut causer une hypothyroïdie. Elle désigne une inflammation chronique de la thyroïde qui a pour effet une sécrétion insuffisante d'hormones thyroïdiennes.

Cette maladie a été décrite par un médecin japonais, Hakaru Hashimoto, en 1912. Il s'agit de la première maladie auto-immune reconnue. Elle est considérée comme fréquente. Cette affection auto-immune finit par détruire complètement les cellules de la thyroïde. Elle présente une infiltration lympho-plasmocytaire (T et B), qui peut aboutir à une fibrose plus ou moins importante, avec un colloïde absent ou peu abondant.

III.3.2. Causes et facteurs de risque

Les causes exactes de la thyroïdite de Hashimoto ne sont pas clairement établies, mais il s'agit d'une maladie auto-immune dont les facteurs sont multiples.

- ✓ Les femmes sont plus susceptibles de développer la maladie de Hashimoto que les hommes.
- ✓ La maladie de Hashimoto peut toucher des personnes de tout âge, bien qu'elle soit plus fréquente chez les personnes d'âge moyen.
- ✓ Une prédisposition héréditaire associée à des facteurs environnementaux (stress chronique, médicaments) peut favoriser le déclenchement de la maladie. Si la thyroïdite de Hashimoto ou d'autres maladies auto-immunes touchent des membres de votre famille, cela indique une prédisposition génétique et un risque plus élevé d'en être aussi atteint.

- ✓ Ce type de maladie peut être déclenché après une infection par un virus ou une bactérie, qui finit par provoquer une inflammation chronique de la thyroïde.
- ✓ Il semble que l'hypothyroïdie de Hashimoto est plus fréquente chez les personnes atteintes de troubles endocriniens tels que le diabète de type 1, le dysfonctionnement des glandes surrénales ou d'autres maladies auto-immunes comme l'anémie pernicieuse, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie d'Addison ou encore le lupus.

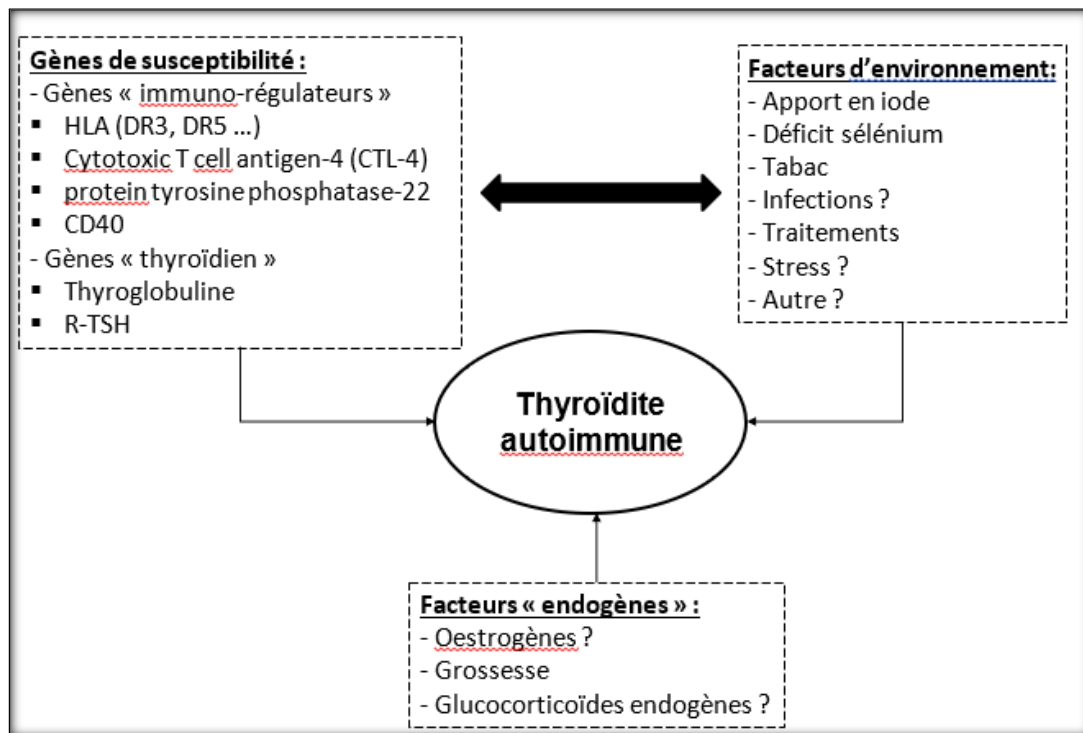


Figure 06 : Causes et facteurs de risque possibles de l'hypothyroïdie de Hashimoto

III.3.3. Symptômes

En premier lieu, la thyroïdite de Hashimoto est généralement asymptomatique chez les patients. Puis, quand des signes cliniques se manifestent, ils sont, la plupart du temps, ceux d'une hypothyroïdie :

- ✓ Fatigue, léthargie et sommeil excessif,
- ✓ Gain de poids,
- ✓ Constipation,
- ✓ Peau sèche,
- ✓ Sensation de froid,
- ✓ Fréquence cardiaque plus lente que la normale (bradycardie),
- ✓ Raideur articulaire et douleurs musculaires,

- ✓ Cheveux secs ou perte de cheveux,
- ✓ Humeur basse ou déprimée,
- ✓ Yeux et visage gonflés,
- ✓ Problèmes de mémoire ou difficulté à se concentrer,
- ✓ Règles lourdes ou irrégulières,
- ✓ Diminution de la libido (libido sexuelle),
- ✓ Infertilité féminine ou infertilité masculine.

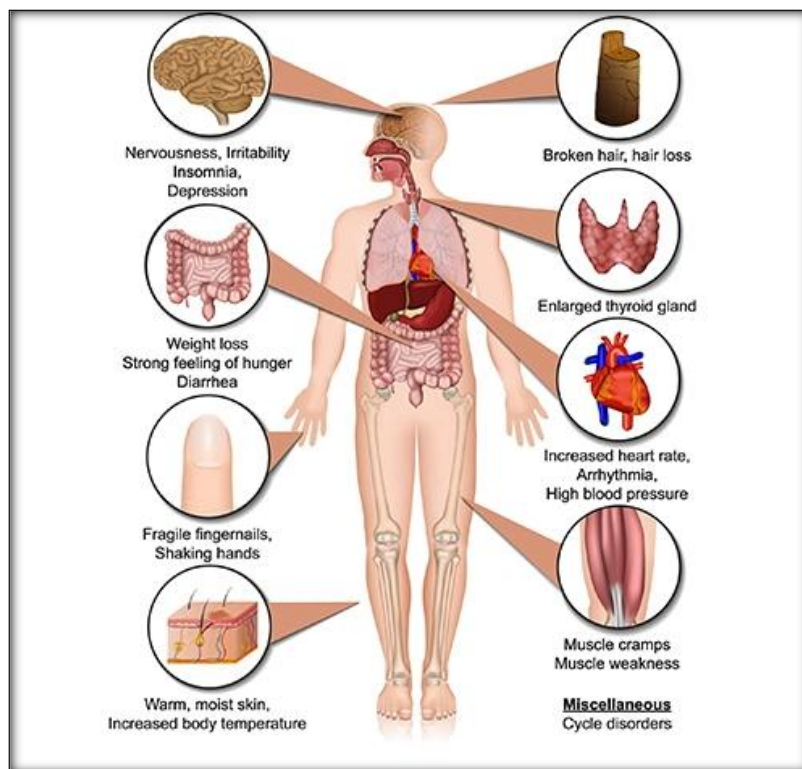


Figure 07 : Symptômes de l'hypothyroïdie de Hashimoto

III.3.4. Diagnostic

- Evaluation clinique par un interrogatoire et un examen physique (présence d'un goitre)
- Bilan sanguin thyroïdien : Dosage de la TSH, de la T4L (ou T3L).
- Recherche des auto-anticorps :
 - Anticorps anti-TPO (anti-thyropéroxydase) : Leur présence à un taux élevé est le marqueur caractéristique de la thyroïdite auto-immune.

➤ Anticorps anti-Tg (anti-thyroglobuline) : Ils sont recherchés en seconde intention si les anti-TPO sont négatifs mais que la suspicion clinique persiste.

• Echographie thyroïdienne (recherche de glande thyroïde augmentée de volume, contours irréguliers et aspect hétérogène du tissu thyroïdien et de vérifier l'absence de nodules) .

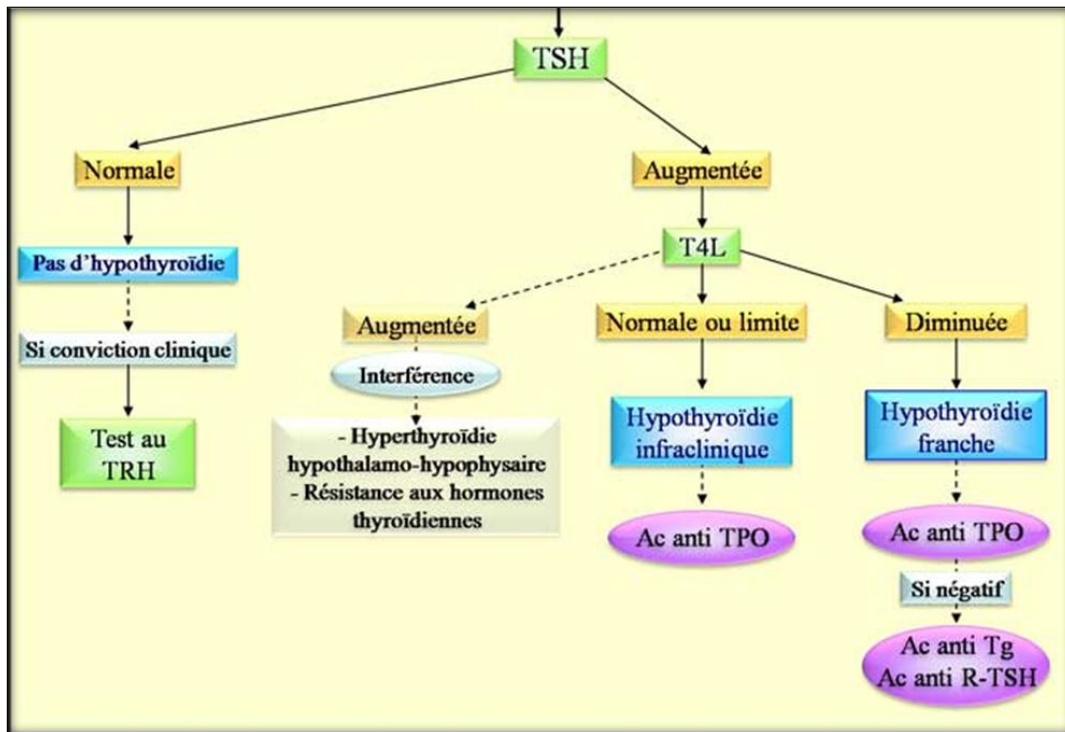


Figure 08 : Diagnostic de l'hypothyroïdie de Hashimoto

III.3.5. Physiopathologie

a. Rappel physiologique

La thyroïde est une glande située à la base du cou qui sécrète des hormones essentielles au bon fonctionnement de l'organisme, notamment les hormones T₃ et la T₄. La thyroïde a une influence majeure sur la santé, car ses hormones ont des rôles importants dans la régulation du métabolisme des glucides et des lipides, et aussi dans le contrôle de la température du corps ou à la motricité du tube digestif.

La tolérance immunitaire au soi désigne l'ensemble des processus physiologiques par lesquels le système immunitaire discrimine les constituants antigéniques endogènes (auto-anti-gènes) des déterminants antigéniques exogènes (non-soi).

Le maintien de cette homéostasie repose sur une action séquentielle et coordonnée entre des mécanismes de sélection centrale (médullaire) et de régulation périphérique, des lymphocytes B visant à éliminer ou à neutraliser les clones cellulaires auto-réactifs. Donc l'équilibre entre trois populations de lymphocytes B : les lymphocytes B auto-réactifs (responsables des lésions tissulaires auto-immunes) ; les lymphocytes B régulateurs producteurs d'IL-10 (qui freinent l'inflammation et maintiennent la tolérance immunitaire) ; et les lymphocytes B anergiques ou apoptotiques, est indispensable pour le maintien de la tolérance au soi .

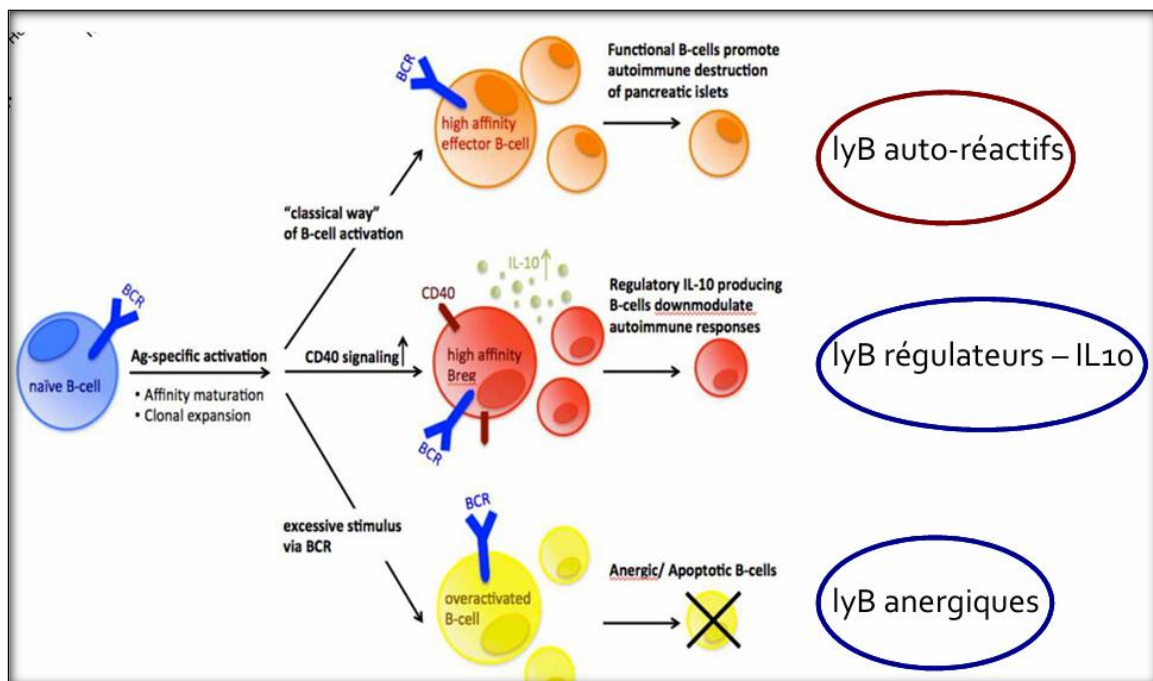


Figure 09 : Destinées d'un lymphocyte B naïf après sa reconnaissance d'un antigène

b. Explication physiopathologique

La sélection négative dans le thymus laisse échapper quelques LTh auto-réactives ; des défaillances de ce processus de sélection peuvent générer d'autant plus de cellules auto-réactives. Par ailleurs, l'activation de ces cellules par différentes manières, ainsi que l'activation polyclonale des LB induit une réponse auto-immune, résultant en un endommagement tissulaire, pouvant conduire au dysfonctionnement de la thyroïde.

Dans la thyroïdite de Hashimoto, qui est le plus fréquemment observée chez les femmes d'âge moyen, la personne produit des auto-anticorps et des cellules sensibilisées spécifiques (TH1) aux antigènes thyroïdiens.

Cette pathologie est caractérisée aussi par une infiltration intense de la glande thyroïde par lymphocytes, macrophages et plasmocytes qui forment des follicules lymphocytaires.

La fixation des auto-anticorps à des protéines (enzymes spécifiques de la glande thyroïde) interfère avec l'absorption d'iode et entraîne une diminution de la production d'hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie).

L'infiltration peut être induite par un facteur environnemental et provoque des dommages cellulaires et l'exposition de protéines spécifiques aux thyrocytes. Ces protéines servent de leur propre source de peptides antigéniques qui sont présentés sur la surface cellulaire d'APC. Les APC thyroïdiennes migrent vers le ganglion lymphatique où des interactions se produisent entre les cellules APC, les lymphocytes T activés et les lymphocytes B, entraînant l'induction d'une variété d'auto-anticorps contre les antigènes thyroïdiens spécifiques.

Dans l'étape suivante, les lymphocytes B, les lymphocytes T cytotoxiques et les macrophages infiltrent la thyroïde. Dans cette phase, il y a une expansion clonale des lymphocytes et une propagation du tissu lymphoïde dans la glande thyroïde.

Au stade final, les lymphocytes T, les lymphocytes B et les anticorps « auto-réactifs » provoquent une destruction massive des thyrocytes.

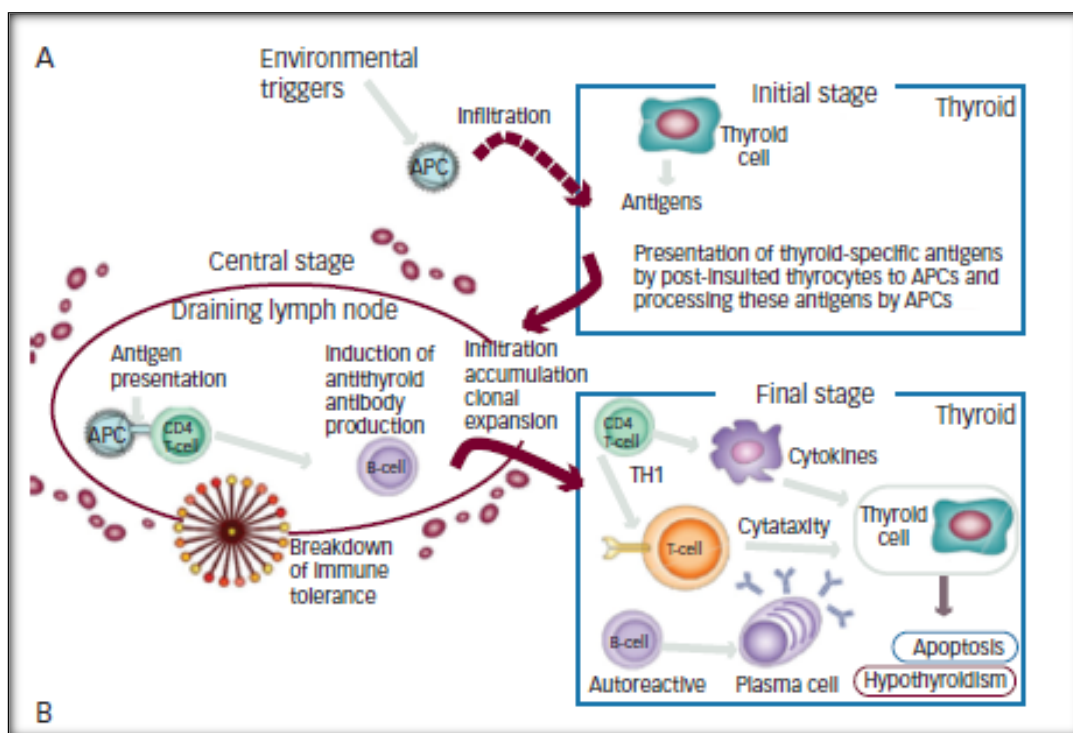


Figure 10 : Physiopathologie de l'hypothyroïdie de Hashimoto

III.3.6. Traitement

- ✓ La lévothyroxine est le médicament le plus couramment utilisé comme traitement de la maladie de Hashimoto.
- ✓ Pour soulager la thyroïdite de Hashimoto, les traitements par corticostéroïdes comme la prednisolone, sont parfois inclus dans le plan de traitement afin de réduire l'inflammation
- ✓ Les suppléments de sélénium peuvent aider à soutenir le métabolisme des hormones thyroïdiennes.
- ✓ La recherche clinique suggère que la thérapie par cellules souches mésenchymateuses qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices, régénératrices et curatives.
- ✓ La vitamine D fait partie des nouveaux traitements de la maladie de Hashimoto.
- ✓ Une alimentation et un mode de vie sains peuvent jouer un rôle clé dans l'amélioration de la fonction thyroïdienne.

Chapitre 02 : Physiopathologie musculosquelettique et locomotrice

I. Introduction

Les pathologies musculosquelettiques et locomotrices regroupent des affections touchant les articulations, les muscles, les tendons et les nerfs. Ces affections vont d'atteintes soudaines et de courte durée, comme les fractures, les entorses et les foulures, à des états pathologiques durables provoquant des limitations fonctionnelles et des handicaps permanents.

Les affections musculosquelettiques (ostéoarticulaires) et musculaires sont généralement caractérisées par des douleurs (souvent persistantes) et des limitations de la mobilité. Elles sont classées selon la nature du tissu touché, le mécanisme de la maladie (inflammatoire ou dégénératif), et l'origine de l'atteinte (professionnelle, traumatique ou systémique) en plusieurs classes comme suit :

- Les pathologies dégénératives (mécaniques) qui sont liées à l'usure progressive des tissus due à l'âge, aux mouvements répétés ou aux surcharges, comme par exemple l'**Arthrose**, et les Discopathies ou altération des disques intervertébraux (hernie discale).
- Les troubles musculosquelettiques (TMS) liés au travail ou au sport.
- Les maladies inflammatoires et auto-immunes qui attaquent les structures de l'appareil locomoteur. : Rhumatismes inflammatoires chroniques ou connectivites (Lupus érythémateux disséminé, sclérodermie).
- Les pathologies métaboliques osseuses qui altèrent la structure, la densité ou la minéralisation du squelette (Ostéoporose).
- Les pathologies traumatiques et microtraumatiques qui font suite à un choc brutal ou à des micro-impacts répétés (**dystrophie ou myopathie de Duchenne**, lésions articulaires et musculaires : Entorses, luxations, déchirures musculaires, fractures).
- Les pathologies infectieuses (Rhumatismes infectieux) qui sont provoquées par la colonisation d'une structure locomotrice par un agent pathogène (Arthrite septique).

II. La gonarthrose

II.1. Définition

L'arthrose est la maladie articulaire chronique la plus fréquente, entraînant une invalidité, une perte de fonction, et une diminution de la qualité de vie. Son incidence mondiale a été estimée à environ 20 % (2017), avec une prévalence croissante due au vieillissement de la population et à l'obésité. Cependant, selon des évaluations récentes, il existe des différences régionales et nationales.

C'est une maladie multifactorielle caractérisée par une dégénérescence progressive et une défaillance éventuelle de la fonction articulaire synoviale. Sa progression implique aussi une sclérose osseuse ostéocondrale (ou épaissement de l'os qui se produit dans les articulations touchées par l'arthrose) et une hypertrophie de la membrane synoviale.

La gonarthrose, ou arthrose du genou, est une pathologie qui touche l'articulation qui relie le fémur à la rotule ou le fémur au tibia, la gonarthrose fémoro-tibiale, provoquant de grosses poussées inflammatoires, et dans deux cas sur trois, elle touche les deux genoux : c'est la gonarthrose bilatérale.

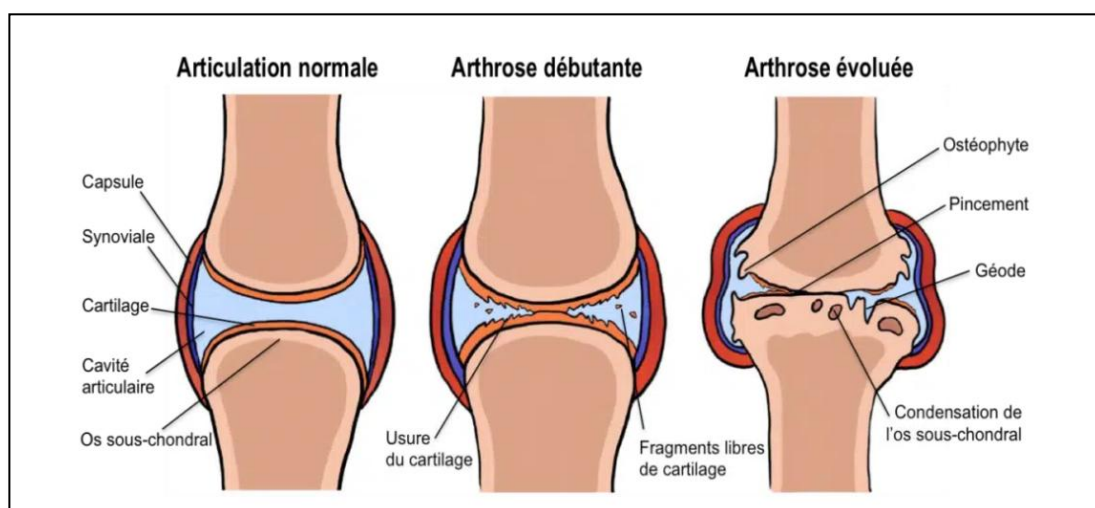


Figure 01 : Concepts de la gonarthrose (ou arthrose du genou)

II.2. Classification de la gonarthrose

La classification de la gonarthrose repose principalement sur deux critères complémentaires : la localisation de l'usure (anatomique) et la sévérité des dommages visibles à la radiographie (radiologique).

La classification radiologique de "Kellgren et Lawrence », est la classification de référence mondiale, indispensable pour évaluer la sévérité de l'atteinte en 5 stades : de 0 à 4 (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification de la gonarthrose

Stade	Description	Signification
0	Radiographie normale	Absence d'arthrose.
1	Doute sur un pincement de l'interligne articulaire, ostéophyte éventuel.	Arthrose débutante ou suspectée.
2	Ostéophytes nets, interligne articulaire du genou peu ou pas pincé.	Arthrose minime mais confirmée.
3	Pincement modéré de l'interligne du genou, ostéophytes multiples, légère ostéosclérose sous-chondrale	Arthrose modérée.
4	Pincement sévère ou disparition de l'interligne (os contre os), ostéophytes majeurs, déformation des extrémités osseuses	Arthrose sévère et évoluée.

II.3. Facteurs de risque

✓ Facteurs systémiques

- Origine ethnique (les femmes Chinoises présentent une prévalence plus élevée de l'arthrose du genou plus que les femmes Américaines, ce qui pourrait être dû à des activités physiques culturellement plus courantes pour les femmes chinoises).

- Age (Dans une étude Allemande, 10 à 20 % des femmes âgées de 40 ans présentaient des signes sévères au niveau des mains ou des pieds et, à 70 ans, cette proportion est passée à environ 75 %).

- Genre (Il a été rapporté que les femmes de plus de 55 ans ont une prévalence plus élevée d'arthrose du genou et de la main que les hommes du même âge, ce qui pourrait être expliqué par l'effet hormonal de la ménopause).

- Génétique (le locus codant pour le facteur de croissance/différenciation 5, un membre de la protéine morphogénique osseuse est le premier facteur génétique le plus régulièrement démontré).

- Densité minérale osseuse (Association de la densité osseuse sous-chondrale tibiale proximale et de la douleur nocturne liée à l'arthrose).

- Nutrition (Certaines études épidémiologiques ont montré que le cholestérol sérique est un facteur de risque pour le développement de l'arthrose. Cependant, il a été démontré que les acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne pouvaient réduire les eicosanoïdes inflammatoires, les cytokines et les espèces réactives de l'oxygène).

✓ **Facteurs locaux**

- Blessure articulaire,
- Obésité,
- Statut socio-économique,
- Sport et activité physique intense.

II.4. Symptômes

Sont invalidants, mais progressifs :

- La maladie est parfois silencieuse alors que le travail de destruction du cartilage a déjà commencé. Cependant, des douleurs apparaissent rapidement dans le genou : c'est la gonalgie. Les douleurs peuvent survenir à n'importe quel moment, mais elles s'intensifient après une période d'inactivité, par exemple après la nuit.
- Si la gonarthrose est plutôt fémoro-tibiale, elle aura tendance à être un peu plus diffuse. Ces douleurs s'accompagnent généralement de difficultés de mouvement dans le quotidien, à marcher, à monter et descendre des escaliers.
- Le patient explique qu'il ressent par ailleurs un blocage, un enraidissement et la sensation d'une articulation coincée. Il faut en général quelques minutes pour retrouver une certaine mobilité.



Figure 02 : Symptômes de la gonarthrose

II.5. Diagnostic

Le diagnostic de la gonarthrose repose sur plusieurs aspects : une anamnèse et un diagnostic différentiel. Ceci peut être réalisé en prenant en considération :

- 1. Profil mécanique** : Douleurs à la mobilisation, s'aggravant au cours de la journée et s'améliorant au repos. Des douleurs nocturnes et persistantes même au repos.
- 2. Examen Clinique** : Présence d'ostéophytes, crépitements à la mobilisation, limitation des amplitudes articulaires, épanchement articulaire inhabituel, indiquant souvent une poussée congestive. En plus de signes d'inflammation locale, érythème, ou une pathologie infectieuse.
- 3. Analyses biologiques** : Des biomarqueurs de la synovite peuvent être détectés dans la circulation des patients atteints de gonarthrose : Des concentrations accrues de protéine C-réactive, d'IL-6 positivement corrélée avec le nombre total de leucocytes, fragments de collagène de type II ou d'agrécane.
- 4. Imagerie** : Radiographie des deux genoux en charge, avec une flexion de 15 degrés : rechercher des pincement articulaire, ostéophytes, sclérose sous-chondrale, kystes osseux.

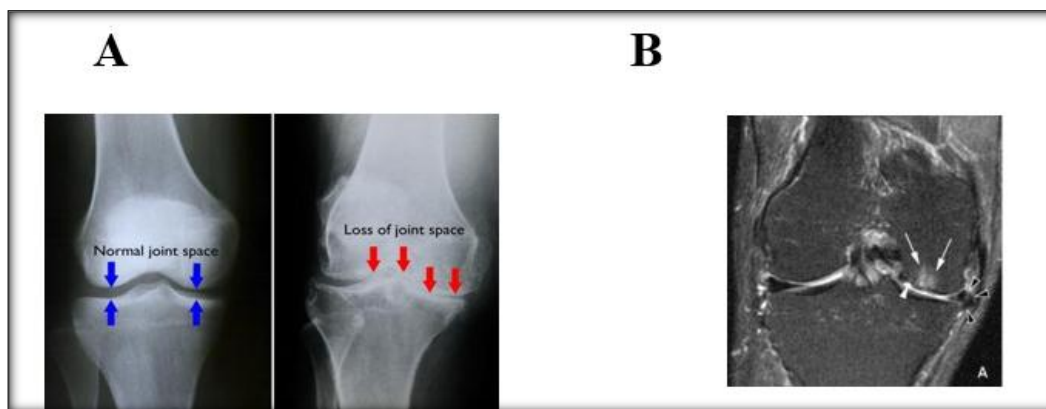


Figure 03 : Diagnostic en imagerie de la gonarthrose

II.6. Physiopathologie

II.6.1. Rappel physiologique

L'articulation du genou permet les mouvements de flexion, d'extension et de rotation. Elle est très sollicitée au quotidien. Dans l'articulation, le cartilage recouvre les extrémités des os, ce qui non seulement assure leur protection, mais aussi, permet un bon glissement des os entre eux dans l'articulation lors des mouvements, et leur évite de se frotter les uns aux autres.

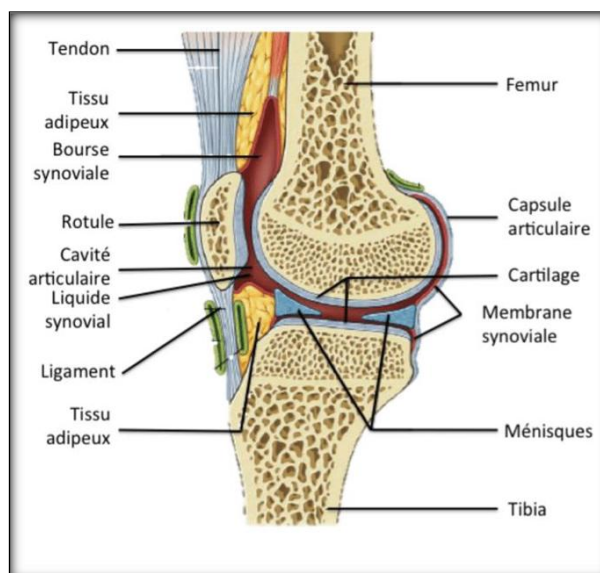


Figure 04 : Anatomie du genou

Le cartilage articulaire recouvre les extrémités des os de l'articulation di-artrodiq et absorbe les chocs dus au mouvement de l'articulation.

Il a une structure a-neurale, avasculaire composée de 65 à 80 % d'eau, de 20 à 40 % de matrice extracellulaire et de 1 à 5 % de chondrocytes. L'os sous-chondral est la couche osseuse sous le cartilage hyalin et peut être divisé en plaque osseuse sous-chondrale et trabécules

osseuses sous-chondrales. La plaque osseuse sous-chondrale est une plaque compacte, poreuse et calcifiée traversée par des fibres nerveuses et des vaisseaux. Les trabécules osseuses sous-chondrales sont des structures osseuses spongieuses qui subissent un remodelage continu de l'os.

Le cartilage articulaire, le cartilage calcifié, l'os sous-chondral et les trabécules osseuses sous-chondrales forment l'unité ostéochondrale qui transfère la charge lors du mouvement de l'articulation. L'os sous-chondral fournit un soutien nutritionnel et mécanique au cartilage dans l'unité ostéochondrale, ce qui indique que les changements dans le microenvironnement osseux sous-chondral peuvent affecter le métabolisme du cartilage.

Le synovium est composé de la membrane synoviale et du liquide synovial. La membrane synoviale est un tissu conjonctif semi-perméable spécialisé qui est responsable du maintien du volume et de la composition du liquide synovial, principalement en produisant des facteurs lubrifiants tels que la lubricine et l'acide hyaluronique. Le liquide synovial est responsable de l'apport nutritif des chondrocytes. Dans un synovium sain, la majorité des cellules de la membrane synoviale sont des fibroblastes-synoviocytes et quelques macrophages.

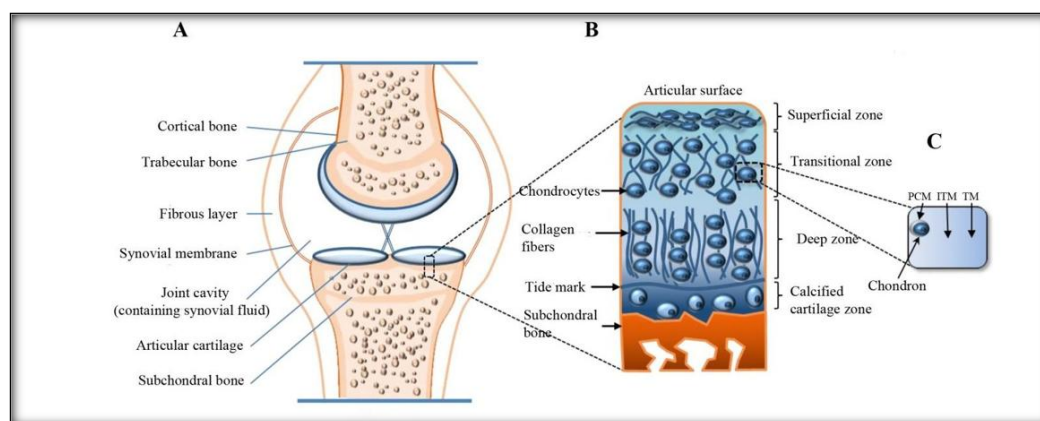


Figure 05 : Propriétés d'un genou normal (histologie d'un cartilage sain)

II.6.2. Explication physiopathologique

La gonarthrose se produit en 3 phases :

1. Une dégradation de la matrice cartilagineuse,
2. Une réaction inflammatoire de la membrane synoviale avec souvent un épanchement articulaire,
3. Une réaction de l'os sous-chondrale avec une prolifération de l'os néoformé : ostéophyte.

Ainsi, l'arthrose ne saurait être considérée comme une simple maladie dégénérative du cartilage, mais plutôt comme une pathologie inflammatoire chronique de faible intensité touchant l'ensemble de l'articulation, dans laquelle les interactions complexes entre dégradation cartilagineuse, inflammation synoviale, remodelage de l'os sous-chondral et réponse immunitaire aboutissent à une altération progressive de la structure et de la fonction articulaire.

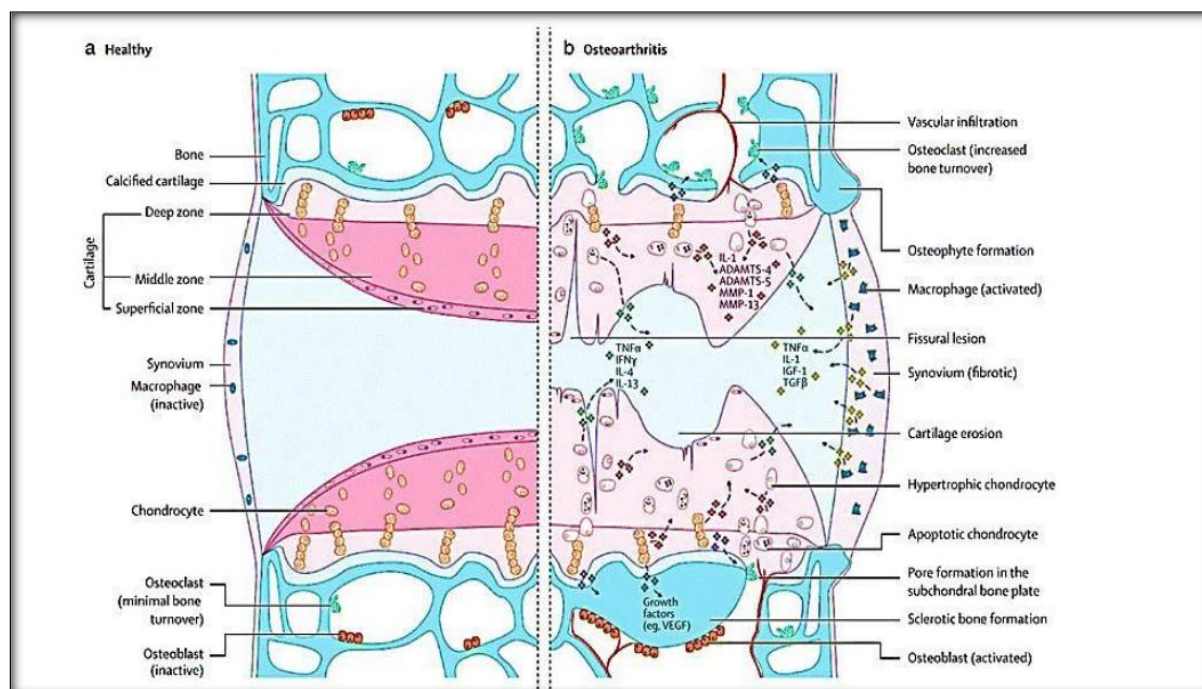


Figure 06 : Physiopathologie de la gonarthrose (Comparaison entre un genou sain et un genou atteint)

ADAMTS = adisintégrine et métalloprotéinase à motifs de type thrombospondine. IL = interleukine. MMP = métalloprotéinase matricielle. TNF = facteur de nécrose tumorale. IFN = interféron. IGF = facteur de croissance analogue à l'insuline. TGF = facteur de croissance transformant. VEGF = facteur de croissance endothélial vasculaire .

Des preuves croissantes suggèrent que l'arthrose est une maladie articulaire dans laquelle tous les composants articulaires (cartilage, synovium, os sous-chondral et muscles associés) sont affectés. Il se produit donc plusieurs changements dans l'unité ostéochondral pendant l'arthrose :

Les lésions de la moelle osseuse sous-chondrale sont dues à des lésions mécaniques anormales et persistantes, qui conduisent à des réponses cellulaires et biomoléculaires aux micro-fractures (utiles pour le dépistage précoce de la maladie).

Le site de ces lésions est caractérisé par un taux de renouvellement *in situ* élevé, des douleurs et l'activation des voies pro-inflammatoires, ce qui entraîne finalement une augmentation de la sclérose sous-chondrale et de la densité minérale osseuse.

Les observations cliniques sur 24 mois ont suggéré une forte relation entre la taille accrue des lésions sous-chondrales et la perte de volume du cartilage dans les régions correspondantes. Le remodelage osseux sous-chondral est considéré comme un élément clé de l'arthrose, ce qui peut entraîner une augmentation des échanges entre le cartilage et l'os sous-chondral.

Une autre caractéristique commune de l'arthrose est l'inflammation du synovium (synovite) qui se caractérise par une hyperplasie de la membrane synoviale, une vascularisation accrue et une infiltration des lymphocytes T et B et des macrophages. Les produits de la dégradation du cartilage libérés dans le liquide synovial sont phagocytés par les cellules synoviales, amplifiant l'inflammation synoviale.

À leur tour, les cellules synoviales activées dans le synovium enflammé produisent des médiateurs cataboliques et pro-inflammatoires (une production accrue de cytokines telles que l'interleukine-1 β (IL-1 β), le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), l'IL-6 et l'IL-8, ainsi que de médiateurs lipidiques et de radicaux libres). Cette réponse inflammatoire favorise l'activation des métalloprotéinases matricielles (MMPs) et des agrécanases de la famille ADAMTS, responsables de la dégradation progressive des principaux constituants de la matrice extracellulaire cartilagineuse, notamment le collagène de type II et les protéoglycanes, créant ainsi une boucle de rétroaction positive.

La destruction du cartilage s'accompagne de la libération de produits de dégradation dans la cavité articulaire, lesquels agissent comme de véritables signaux de danger capables d'activer la membrane synoviale. Il en résulte une synovite chronique caractérisée par une hypertrophie et une hyperplasie focale de la synoviale, associées à l'activation des fibroblastes

synoviaux et des macrophages. Ces cellules entretiennent et amplifient le processus inflammatoire par la sécrétion continue de cytokines, de chimiokines et de facteurs de croissance, établissant ainsi un cercle vicieux entre inflammation synoviale et destruction cartilagineuse.

Par ailleurs, l'environnement synovial inflammatoire favorise le recrutement et l'activation des cellules de l'immunité adaptative, notamment les lymphocytes T CD4⁺ et les lymphocytes B, sous l'influence de molécules d'adhésion et de chimiokines telles que VCAM-1 et l'E-sélectine. Les macrophages activés produisent également des facteurs angiogéniques, en particulier le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance épidermique (EGF), induisant une néovascularisation synoviale qui contribue à la persistance de l'inflammation et à la sensibilisation nociceptive responsable des douleurs articulaires.

La production accrue de protéines morphogénétiques osseuses (BMPs) favorise l'apparition d'une sclérose sous-chondrale et la formation d'ostéophytes, caractéristiques morphologiques majeures de la gonarthrose évoluée.

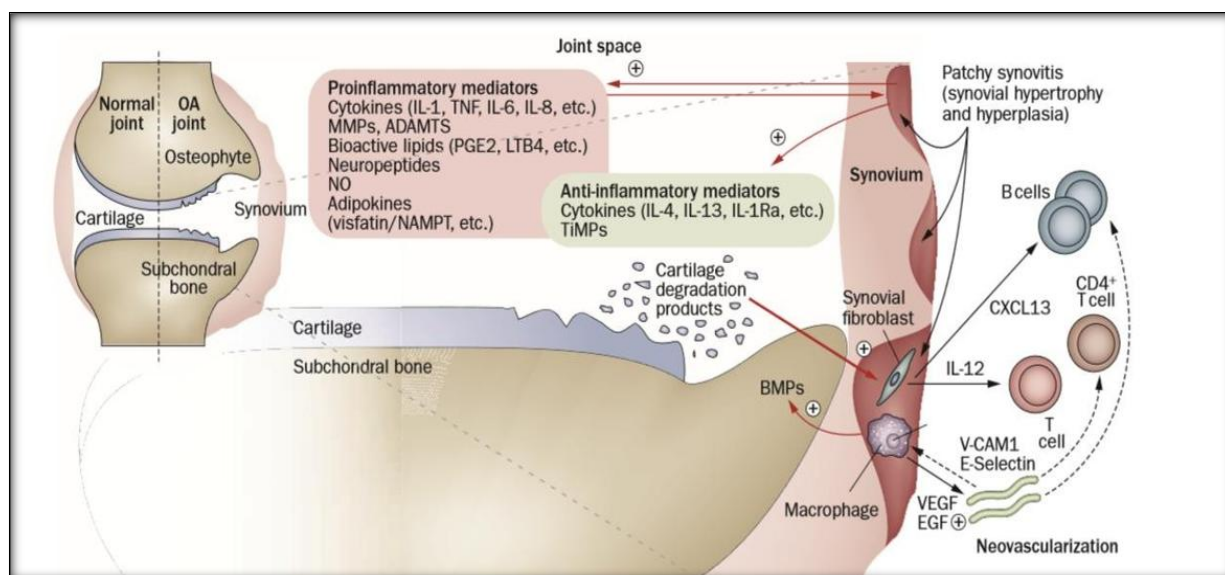


Figure 07 : Mécanismes inflammatoires de la gonarthrose

II.7. Traitement

Le traitement de l'arthrose du genou se fait par paliers thérapeutiques en fonction de la sévérité des plaintes clinique :

- La diminution de poids (en cas de surcharge pondérale) et la pratique de sports adaptés.
- La kinésithérapie qui aide à limiter les raideurs et muscler la cuisse pour stabiliser l'articulation.
- Les semelles orthopédiques, et le port d'orthèses (genouillère).
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (Diclofenac).
- Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes et/ou d'acides hyaluroniques.
- Le traitement chirurgical (une ostéotomie tibiale et plus rarement fémorale).

III. La Dystrophie Musculaire de Duchenne

III.1. Définition

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une affection génétique rare qui se caractérise par des lésions et une faiblesse musculaire progressives. Elle est causée par une mutation génétique qui empêche le corps de produire une protéine appelée dystrophine. Cette dernière agit comme un amortisseur de choc lorsque les muscles se contractent. Sans elle, les muscles sont de plus en plus endommagés et affaiblis. Au fil du temps, les enfants atteints de la maladie de Duchenne auront des problèmes pour marcher et respirer et, à terme, le cœur et les muscles qui les aident à respirer cesseront de fonctionner.

Il existe une autre pathologie associée à la dystrophine appelée : dystrophie musculaire de Becker (DMB) mais elle est due à un déficit incomplet en dystrophine, moins abondante ou tronquée, elle reste néanmoins fonctionnelle ce qui explique la survenue plus tardive des symptômes musculaires, comparé à la dystrophie musculaire de Duchenne.

Tableau 2 : Comparaison entre la DMD et la DMB

Fonctionnalité	Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)	Dystrophie musculaire de Becker (DMB)
Cause	Absence complète de dystrophine	Dystrophine partielle ou défectueuse
Début	2-5 ans	De l'adolescence au début de la vingtaine
Progression	Rapide et sévère	Plus lent et plus doux
Faiblesse musculaire	Grave, affecte les muscles proximaux	Progression plus douce et plus lente
Taux de dystrophine	Pas de dystrophine	Présence d'une dystrophine défectueuse
Cardiaque/Respiratoire	Complications précoces et graves	Des complications plus légères plus tard
Espérance de vie	Raccourci (début des années 20)	Normal ou presque normal

III.2. Causes

La DMD est une maladie à transmission génétique. Elle est liée au chromosome X, elle se transmet selon un mode récessif lié à l’X ; c’est-à-dire qu’uniquement une femme porteuse du défaut génétique peut le transmettre à ses fils qui développeront alors l’affection. Les filles peuvent aussi hériter du défaut mais resteront en général sans symptômes car elles possèdent deux chromosomes X et donc un second gène DMD sain pouvant compenser celui porteur de l’anomalie.

Le gène de la dystrophine est le plus grand gène identifié chez l’homme et se trouve dans le bras court du chromosome X, au locus Xp21.2.

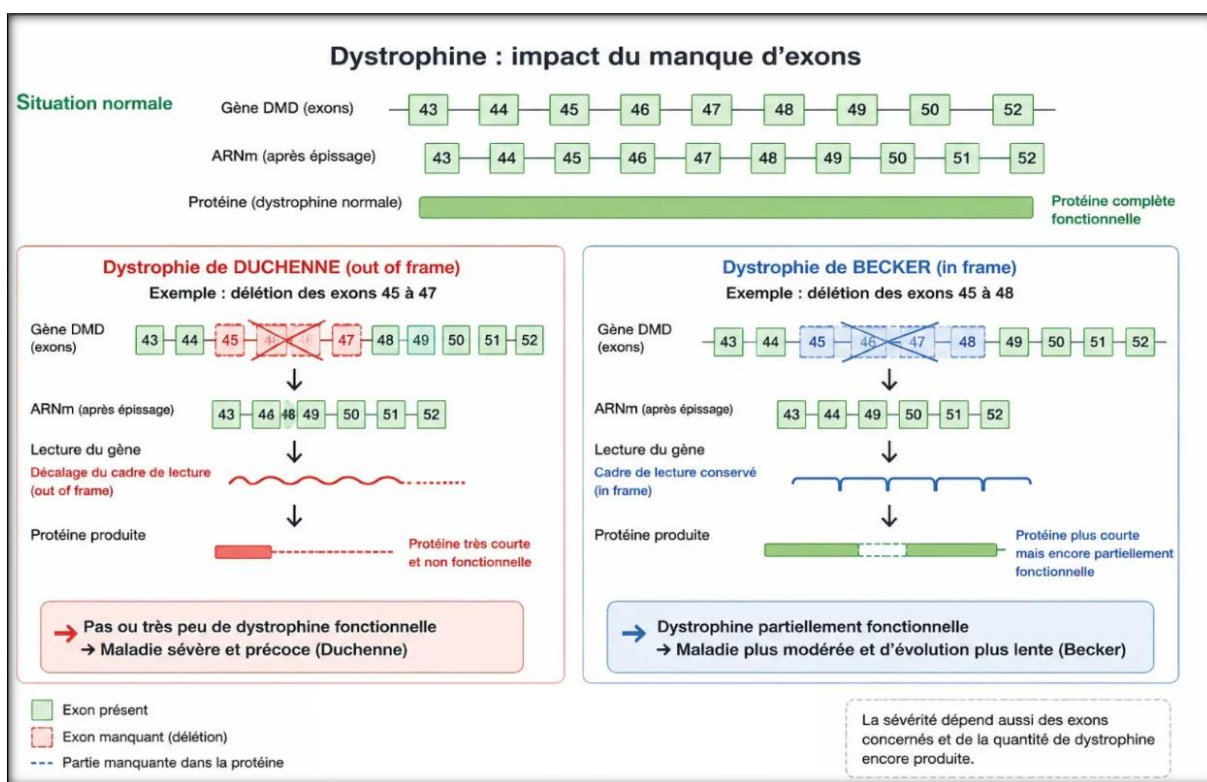


Figure 08 : Concept de mutation génétique en cas de Dystrophie de Duchenne et de Dystrophie de Becker

III.3. Symptômes

Les signes courants de la maladie de Duchenne peuvent être divisés en signes moteurs (liés au mouvement) et non moteurs :

Difficultés ou retards de mouvement :

- Pas de marche avant environ 18 mois,
- Marcher sur les orteils avec les jambes écartées,
- Atrophie et la faiblesse commencent dans les muscles des membres inférieurs, puis s'étendent aux membres supérieurs, progressant rapidement sans rémission.
- Chute fréquente,
- Besoin d'aide pour se lever du sol ou utiliser des bras pour marcher le corps en position debout (manœuvre de Gower),
- Fatigue.

Difficultés ou retards non physiques :

- ✓ Défis émotionnels/comportementaux (dépression, colère),
- ✓ Problèmes d'apprentissage et de mémoire,
- ✓ Discours retardés,
- ✓ Troubles neurologiques et de la santé mentale (trouble déficit d'attention/hyperactivité (TDAH), anxiété, troubles du spectre autistique, épilepsie).
- ✓ Le décès survient généralement à l'adolescence, souvent des suites d'une insuffisance respiratoire, d'arythmies cardiaques ou d'une cardiomyopathie.

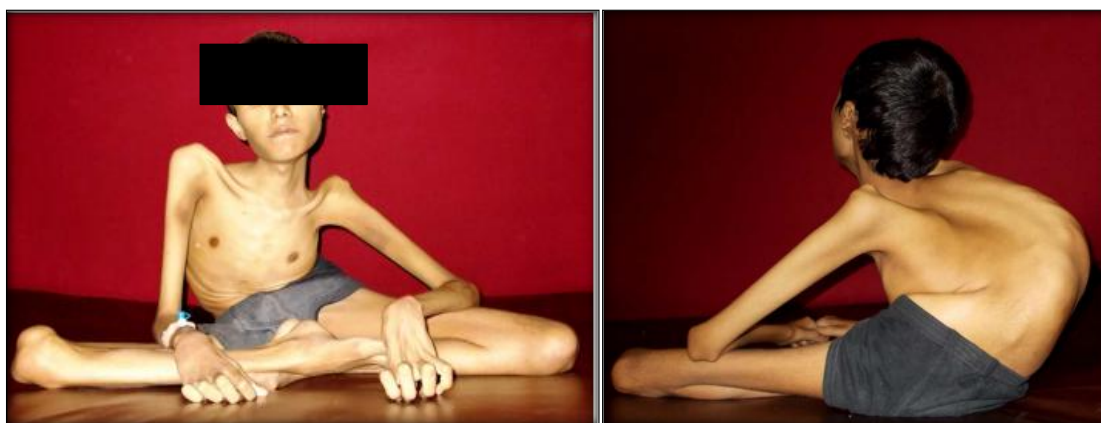


Figure 09 : Concepts d'homéostasie et de pathologie

III.4. Diagnostic

Les deux maladies peuvent être diagnostiquées par des tests génétiques (qui identifient les mutations du gène de la dystrophine) ou par une biopsie musculaire (pour vérifier les niveaux de dystrophine). La DMD est généralement diagnostiquée plus tôt en raison de son apparition plus précoce et de ses symptômes plus graves.

III.5. Physiopathologie

III.5.1. Rappel physiologique

Les muscles sont constitués de faisceaux de fibres. Un groupe de protéines interdépendantes le long de la membrane entourant chaque fibre aide à maintenir les cellules musculaires fonctionnant correctement.

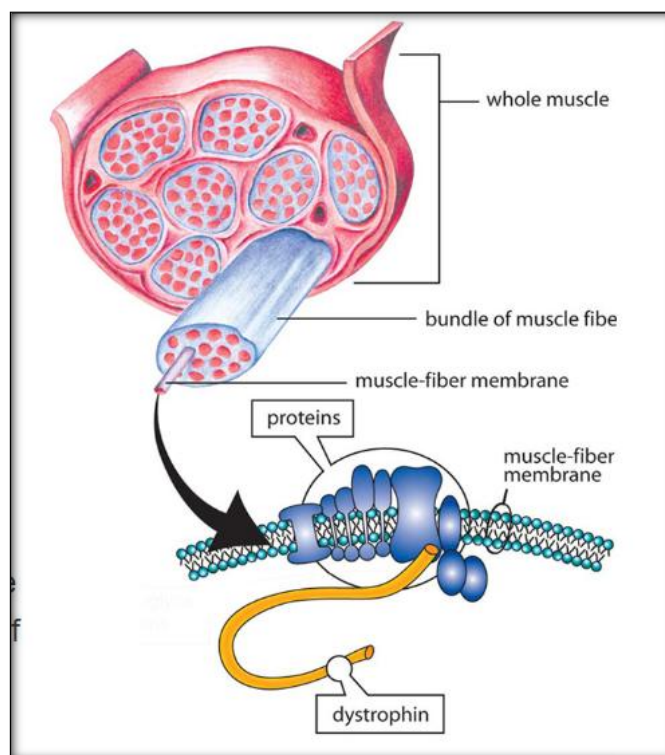


Figure 10 : Structure normale d'un muscle

La protéine dystrophine relie le centre de la cellule musculaire au bord de la cellule, et est extrêmement longue. Une de son extrémité est spécialisée pour la liaison à l'intérieur de la cellule musculaire et l'autre extrémité est spécialisée pour la liaison à une variété de protéines à la membrane cellulaire. Les unités de spectrine répétées au milieu de la protéine jouent un rôle important dans la liaison des deux extrémités.

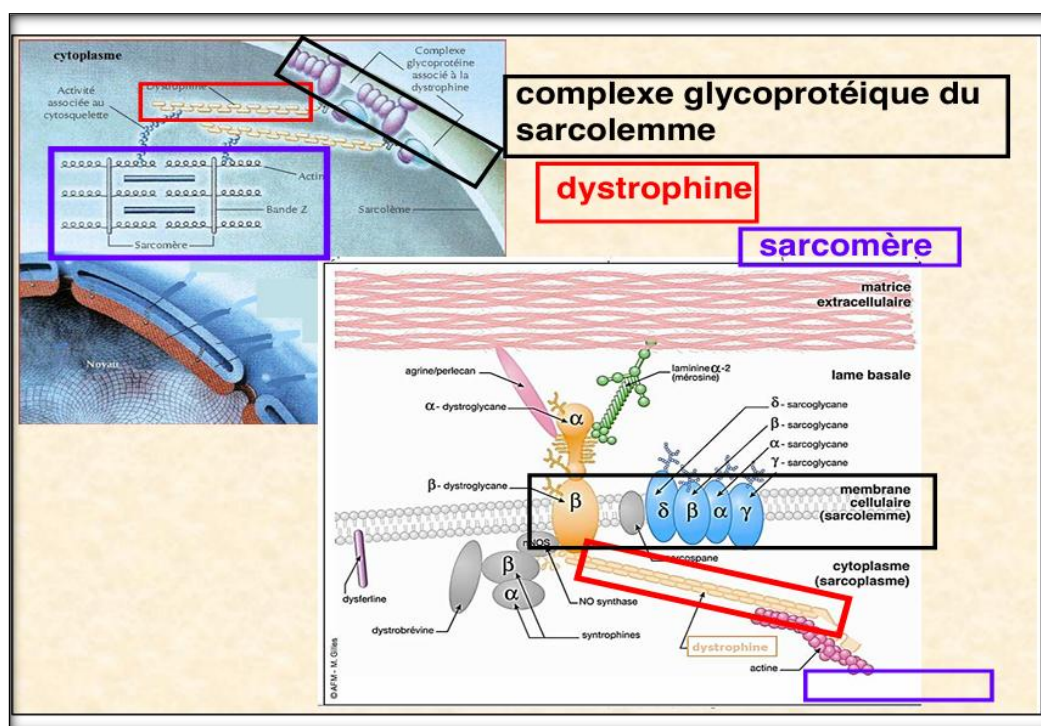


Figure 11 : Structure et rôle de la dystrophine

III.5.2. Explication physiopathologique

Dans la dystrophie musculaire de Duchenne, une mutation génétique entraîne la production d'une dystrophine extrêmement courte, souvent dépourvue de son extrémité de liaison au dystroglycane, la rendant ainsi non fonctionnelle.

L'absence de dystrophine déclenche une cascade d'effets nocifs. Le tissu fibreux commence à se former dans le muscle et le système immunitaire du corps augmente l'inflammation.

A chaque contraction musculaire, de minuscules déchirures apparaissent dans la membrane. Ces déchirures permettent la diffusion de diverses molécules à travers la membrane du myocyte.

La substance la plus importante impliquée dans la destruction musculaire est le calcium. Les ions calcium, présents en abondance à l'extérieur du myocyte, pénètrent par ces déchirures et activent des enzymes cellulaires calcium-dépendantes, appelées protéases, qui dégradent les protéines.

Normalement, grâce à une régulation fine du calcium intracellulaire, les protéases ne dégradent que les protéines anciennes et endommagées. Cependant, dans la DMD, l'hypercalcémie active un nombre excessif de ces protéases, qui commencent alors à dégrader également des protéines fonctionnelles importantes. Ce processus entraîne la mort du myocyte. Une autre molécule importante qui diffuse à travers les déchirures est la créatine kinase, qui s'échappe de la cellule et finit par passer dans le sang. Ce taux élevé de créatine kinase dans le sang est souvent utilisé pour diagnostiquer la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Cette enzyme stocke l'énergie nécessaire aux myocytes pour la contraction. Un déficit en créatine kinase entraîne une diminution du stockage d'énergie, ce qui affaiblit les muscles.

La réparation et la régénération musculaire peuvent avoir lieu chez les jeunes. Cependant, avec l'âge, les muscles ne se régèrent plus assez rapidement pour compenser la mort constante des myocytes. À la place, du tissu adipeux et cicatriciel comblent les espaces vides.

Comme le tissu adipeux et cicatriciel ne peut pas se contracter, les muscles s'affaiblissent progressivement. Cet affaiblissement entraîne un ensemble de symptômes distinctifs, comme le signe de Gowers, où un enfant doit s'aider de ses bras pour se tenir debout car ses muscles des jambes sont trop faibles.

En plus de son rôle de transfert de force, la dystrophine fournit la plate-forme pour maintenir de nombreuses molécules en place près de la membrane cellulaire.

La perte de la dystrophine déplace ces molécules, avec les perturbations qui en résultent dans leurs fonctions.

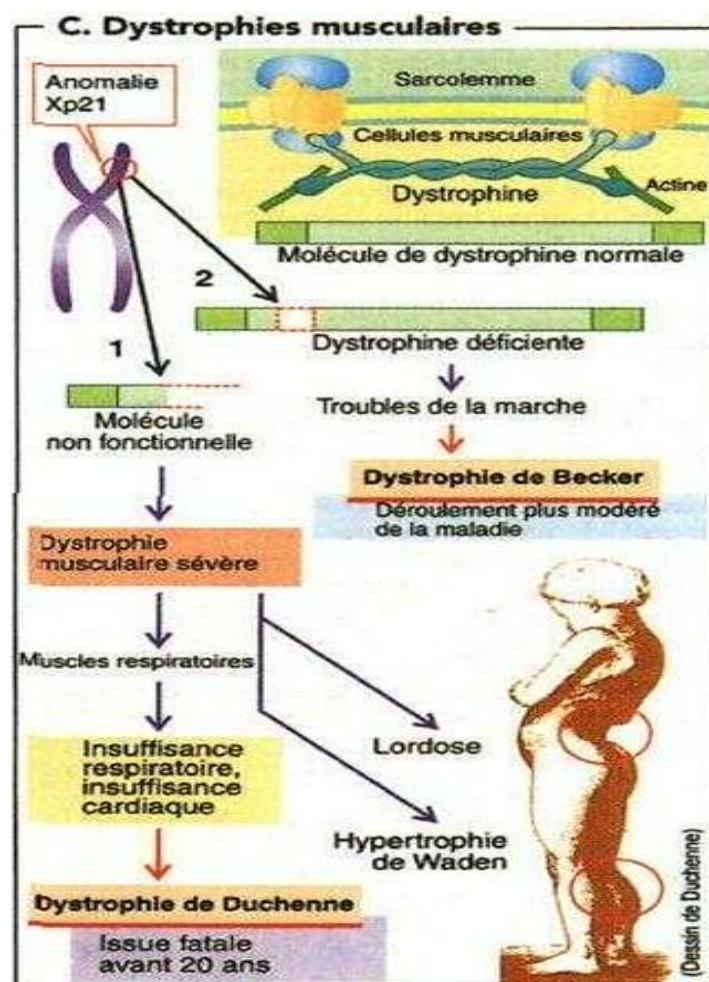


Figure 12 : Concepts physiopathologiques de la DMD et de la DMB

III.6. Traitement

- ✓ La corticothérapie est le traitement pharmacologique de référence à l'échelle mondiale. Elle est généralement débutée vers l'âge de 4 à 5 ans, lorsque les capacités motrices de l'enfant stagnent ou commencent à décliner.

La prise en charge orthopédique et rééducation est indispensable tout au long de la vie pour maintenir l'autonomie le plus longtemps possible

Les thérapies innovantes et génétiques ciblent directement l'anomalie génétique du gène *DMD* et dépendent de la mutation spécifique du patient.

Chapitre 03 : Physiopathologie cardiovasculaire

I. Introduction

Les maladies cardiovasculaires désignent l'ensemble des maladies du cœur et des vaisseaux sanguins. Ce sont des maladies chroniques qui évoluent progressivement au cours de la vie et restent asymptomatique pendant une longue période. Elles sont la principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients dans le monde entier. En Europe, elles sont responsables pour 45 % des décès.

Il existe plusieurs types de pathologie cardiovasculaires, dont l'athérosclérose, l'amylose cardiaque, les valvulopathies, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, les phlébites, l'artériopathie oblitérante, l'embolie pulmonaire, l'angor (ou angine de poitrine), l'insuffisance veineuse, les troubles du rythme cardiaque, les malformations cardiaques, l'accident vasculaire cérébral, qui peuvent être regroupés en 4 types bien distincts (Troubles de conduction, cardiopathies ischémiques, troubles vasculaires et insuffisance cardiaque).

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique causé par une anomalie cardiaque structurelle et/ou fonctionnelle, entraînant une réduction du débit cardiaque et/ou des pressions intracardiaques élevées au repos ou pendant le stress. C'est la seule maladie cardiovasculaire majeure dont la prévalence augmente, en raison du vieillissement de la population, et c'est la voie commune finale pour une variété de maladies cardiovasculaires, conduisant à des symptômes potentiellement invalidants et au raccourcissement l'espérance de vie.

Les maladies cardiaques ischémiques et l'hypertension sont les deux principales causes d'insuffisance cardiaque dans le monde occidental. D'autres causes communes peuvent inclure le diabète sucré, la maladie valvulaire cardiaque (notamment la sténose aortique) et d'autres cardiomyopathies.

II. La Maladie Coronarienne

II.1. Définition

La maladie coronarienne aussi appelée coronaropathie ou insuffisance coronarienne est une maladie des artères qui vascularisent le cœur, les artères coronaires. Cette maladie qui rétrécit une ou plusieurs artères peut obstruer le flux sanguin, provoquant une douleur thoracique (angor) ou une crise cardiaque (également appelée infarctus du myocarde ou IM).

Une diminution de la réserve coronaire est une caractéristique de la maladie coronaire ; elle conduit au fait que l'approvisionnement en oxygène ; ne peut plus couvrir l'augmentation de la demande due à l'effort. Cette anoxie ischémique est souvent reconnaissable à l'apparition de douleurs dans la poitrine, le bras ou le cou, du côté gauche, lors d'un effort physique ou d'une émotion.

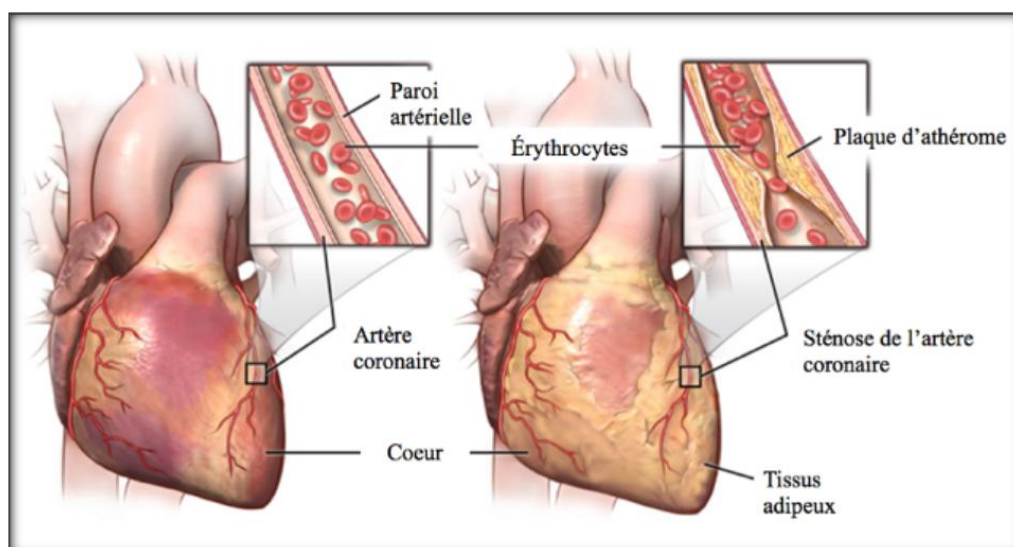


Figure 01 : Artère coronaire saine, par comparaison à une artère sténosée limitant le flux sanguin

II.2. Types

A. Syndrome coronarien chronique (SCC) : Également appelé angine de poitrine ou maladie coronarienne stable, causé principalement par l'athérosclérose, ce rétrécissement provoque une diminution du flux sanguin à l'effort vers le muscle cardiaque, qui génère à son tour chez les patients une douleur typique au thorax, qui disparaît au repos.

Lorsque la maladie se développe, les vaisseaux sont de plus en plus obstrués et les douleurs apparaissent plus précocement lors d'efforts moins importants, puis finalement lors du moindre effort, voir même au repos.

B. Syndrome coronarien aigu (SCA) : Le degré d'obstruction est beaucoup plus marqué (le vaisseau peut même être totalement occlus). Même au repos, des douleurs brusques et rapides alors que certains patients qui présentaient déjà des symptômes à l'effort le vont rapporter une aggravation abrupte de la symptomatologie.

Selon le degré de l'obstruction de l'artère, on distingue trois formes de SCA, qui représentent trois degrés d'urgence et de prise en charge :

- Angor instable (Le vaisseau reste ouvert malgré la déchirure de la plaque athérosclérotique)
- Occlusion partielle de vaisseau avec le sang qui continue à circuler
- Infarctus du myocarde avec occlusion complète du vaisseau avec un risque de dommage irréversible sur le muscle cardiaque

II.3. Causes

- La cause principale d'une maladie coronaire est un rétrécissement des artères coronaires proximales, les plus grosses, par une athérosclérose,
 - Un spasme d'une artère coronaire, qui peut se produire spontanément ou résulter de la prise de certaines drogues comme la cocaïne et la nicotine,
 - Un dysfonctionnement endothélial, ce qui signifie qu'un vaisseau sanguin coronaire ne s'élargit (dilata) pas en réponse à un besoin d'augmentation du flux sanguin (pendant une activité physique, par exemple), ce qui entraîne un flux sanguin inférieur aux besoins cardiaques,
 - Des malformations congénitales (par exemple, anomalies des artères coronaires),
 - Une dissection des artères coronaires (déchirure de la paroi d'une artère coronaire),
 - Le lupus érythémateux systémique (maladie auto-immune),
 - Une inflammation des artères (artérite),
 - Un caillot sanguin qui s'est déplacé d'une cavité cardiaque vers l'une des artères coronaires,
 - Une atteinte physique (due à une blessure ou une radiothérapie),
 - Le manque d'activité physique,
 - Une mauvaise alimentation (consommation de produits trop gras, trop sucrés ou trop salés),
 - Une surcharge pondérale,
 - L'hypertension artérielle,

- Le stress, l'anxiété et/ou la dépression.

II.4. Symptômes

- ✓ La douleur se caractérise par un resserrement ou oppression au milieu de la poitrine, parfois avec une sensation de brûlure.
- ✓ Une irradiation vers le bras gauche (ou les deux bras), vers le dos ou vers la mâchoire.
- ✓ Des nausées, vomissements, sensation de mal être, transpiration avec sueurs froides, ou de la peine à respirer.
- ✓ Elle peut parfois être plus complexe à reconnaître, notamment chez les femmes où elle se manifeste parfois comme un sentiment d'indigestion.
- ✓ Dans le syndrome coronarien aigu, ces symptômes peuvent survenir subitement et sans signes précurseur.

II.5. Diagnostic

✓ Examen clinique : l'interrogatoire est l'étape la plus importante dans le diagnostic étiologique d'une douleur thoracique : L'angor ou angine de poitrine ou douleur thoracique angineuse est la traduction clinique de l'ischémie myocardique, quelle que soit son étiologie.

✓ Électrocardiogramme : L'interprétation de l'ECG (qui doit être réalisé < 10 minutes après le contact du patient avec un médecin) permettra de distinguer les deux entités de la MC.

✓ Biomarqueurs : de souffrance myocardique principal sont la troponine I ou T, spécifique du myocarde.

II.6. Physiopathologie

II.6.1. Rappel physiologique

Les artères du cœur sont disposées en couronne autour du cœur, d'où leur nom d'artères coronaires. Les artères coronaires sont le plus souvent au nombre de deux, l'artère coronaire droite et l'artère coronaire gauche. Elles sont connectées au niveau de la portion initiale de l'aorte, à environ 1 cm au-dessus des sigmoïdes aortiques. Leur débit au repos

représente à peu près 5 % du débit cardiaque. Contrairement à la plupart des autres artères de l'organisme, elles sont essentiellement perfusées durant la diastole ventriculaire.

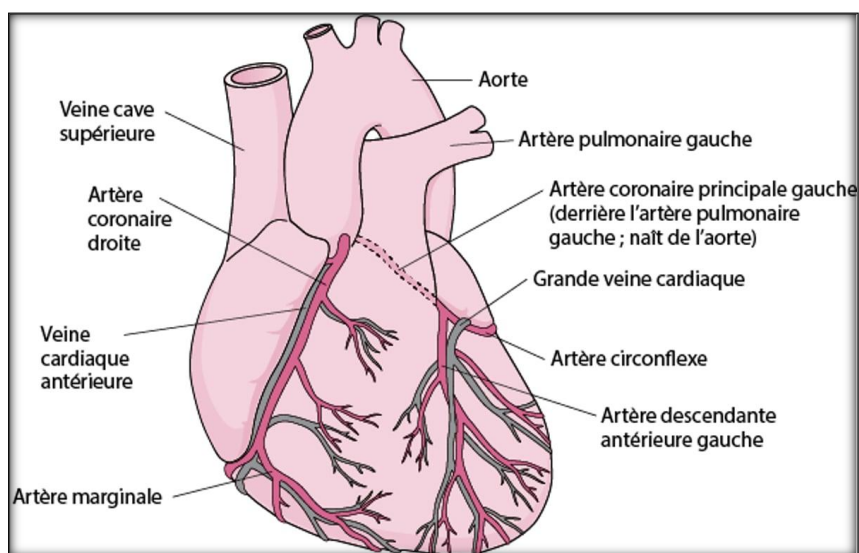


Figure 02 : Anatomie du cœur

Lors d'une activité physique, le besoin en oxygène du cœur s'accroît, en particulier parce que la contractilité du myocarde et la fréquence cardiaque sont augmentées par le système sympathique.

Dans ces conditions, un cœur en bonne santé diminue la résistance coronaire jusqu'à 20 % de la valeur de repos, pour pouvoir, même face à cette surcharge, rétablir un bilan équilibré en oxygène ; grâce à l'élévation correspondante de la circulation coronaire.

Cette capacité d'augmenter l'irrigation sanguine jusqu'à une valeur environ 5 fois supérieure à la valeur de repos, est appelée réserve coronaire. Cette plage de régulation importante de la circulation coronaire est due au fait que les vaisseaux coronaires distaux sont contractés au repos et vont d'abord se dilater en cas de besoin.

II.6.2. Explication physiopathologique

À mesure que l'athérome grossit, il peut faire saillie dans l'artère, entraînant une réduction de la lumière de l'artère et l'obstruction partielle du flux sanguin. Avec le temps, du calcium s'accumule dans l'athérome. Quand un athérome obstrue de plus en plus une artère coronaire, l'apport de sang oxygéné au muscle cardiaque peut devenir insuffisant.

L'apport sanguin risque davantage d'être insuffisant pendant l'effort, quand le muscle cardiaque a besoin de davantage de sang. Une insuffisance de l'apport sanguin vers le

muscle cardiaque est appelée ischémie myocardique. Si le cœur ne reçoit pas de sang en quantité suffisante, il ne peut plus se contracter et pomper le sang normalement.

Les conséquences de cette ischémie aiguë sont dénommées syndromes coronariens aigus. En cas de crise cardiaque, la partie du muscle cardiaque qui est irriguée par l'artère obstruée meurt (infarctus du myocarde).

Le myocarde couvre ses besoins en énergie à partir des acides gras libres, du glucose et du lactate. Ces substrats sont utilisés pour une formation d'ATP dépendante de l'oxygène.

Lors d'une ischémie, cette voie aérobie de formation d'énergie est très faible, si bien que l'ATP n'est plus formée que par voie anaérobie. Il se forme ainsi de l'acide lactique qui se dissocie en H^+ et lactate : dans ces conditions, le lactate n'est non seulement plus consommé mais il est de plus produit. Le rendement en ATP de cette voie est faible ; de plus, il s'accumule des ions H^+ à cause de l'interruption du flux sanguin — deux éléments suffisant pour altérer la contraction du myocarde (lésions cellulaires réversibles).

Si l'ischémie dure plus longtemps, la glycolyse sera également inhibée par l'acidose cellulaire, et l'on aboutira à des lésions irréversibles des cellules (infarctus) avec libération dans le sang des enzymes intracellulaires (la créatine kinase (CK), glutamate oxaloacétate transaminase (SGOT) , et la lactate déshydrogénase myocardique (LDH)).

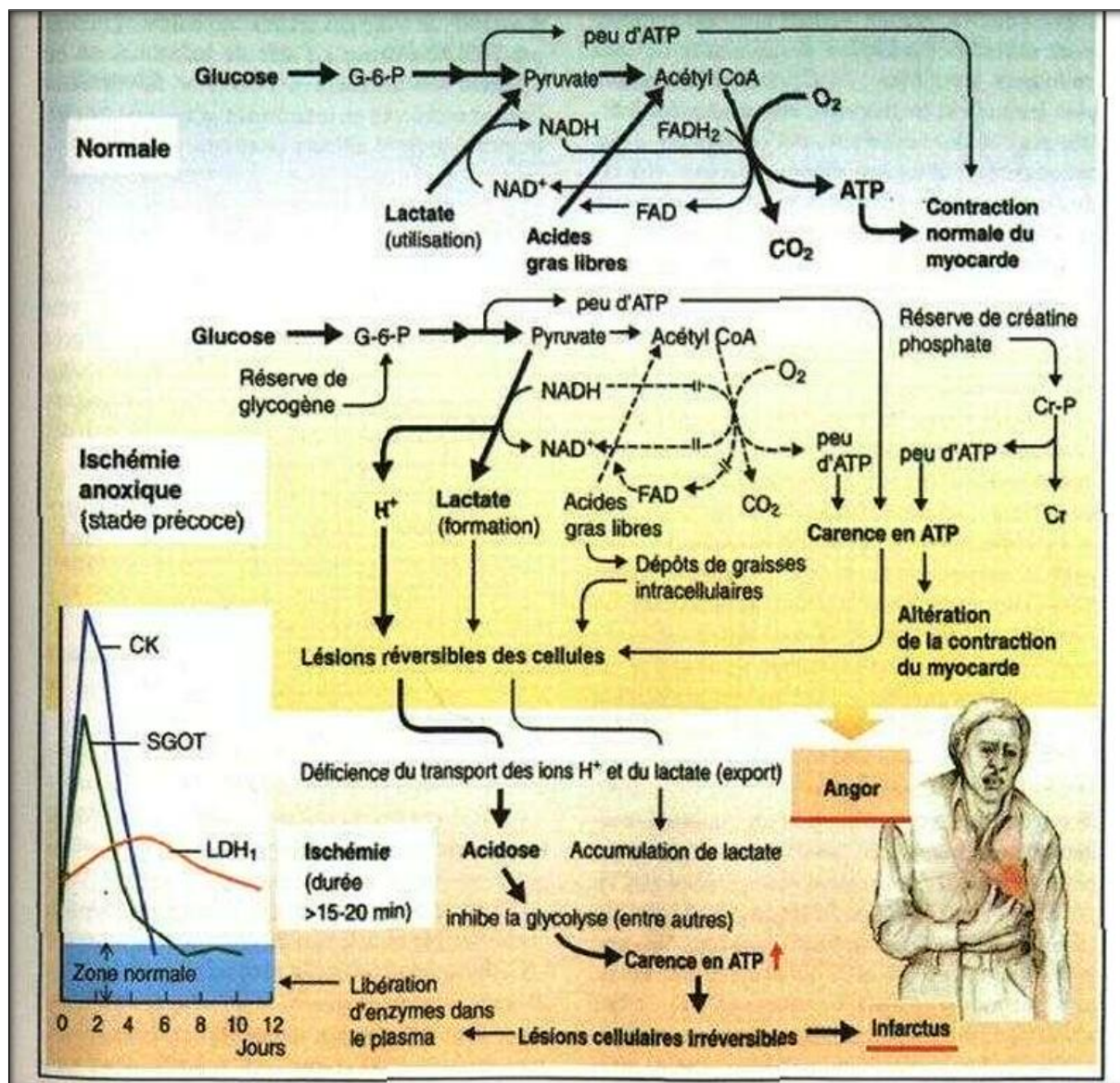


Figure 03 : Physiopathologie de la maladie coronarienne

II.7. Conséquences et complications

- Une insuffisance mitrale aiguë,
- Une diminution du débit cardiaque,
- Un durcissement cicatriciel de la paroi du ventricule,
- Une diminution plus importante du débit cardiaque,
- Finalement, le ventricule peut se déchirer vers l'extérieur au niveau de la position de l'infarctus (potentiellement mortelle).

II.8. Traitement

- ✓ Médicaments : utilisation d'une trithérapie antithrombotique, des inhibiteurs du thromboxane A2, des inhibiteurs des récepteurs P2Y12, des anticoagulants, et des bêtabloquants.

- ✓ Revascularisation (Intervention coronarienne percutanée par introduction d'un cathéter par voie artérielle (radiale ou fémorale) et positionné jusqu'à ce que son extrémité atteigne l'ostium de l'artère coronaire concernée.

- ✓ Revascularisation chirurgicale : pontage coronarien sous anesthésie générale, et ouverture du thorax.

III. Troubles vasculaires

III.1. Introduction

Les vaisseaux sanguins, qui sont les canaux vitaux de notre corps, peuvent perdre leurs fonctions pour diverses raisons et entraîner des conséquences dangereuses. Les 4 maladies vasculaires les plus dangereuses sont :

La thrombose veineuse profonde, où un caillot de sang formé dans une veine profonde du corps. Elle se produit souvent dans les veines des jambes. Elle peut également être observée dans les veines intra-abdominales et la veine principale qui transporte le sang du bas du torse et des jambes vers le cœur. Le gonflement d'apparition soudaine, l'œdème, la douleur, la rougeur sont observées dans la jambe. Les périodes de grossesse et l'utilisation de la pilule contraceptive chez les femmes font partie des risques.

L'embolie pulmonaire : Elle se produit lorsque le caillot formé dans les veines profondes des jambes se détache de l'endroit où il s'est formé et bloque l'artère pulmonaire. Elle se caractérise par l'apparition soudaine de douleurs thoraciques et d'un essoufflement, la production d'expectorations sanglantes en provoquant une obstruction du tronc principal de l'artère pulmonaire, d'une ou de plusieurs de ses branches, selon la taille du ou des morceaux qui se détachent du caillot dans la jambe.

L'anévrisme aortique : C'est l'élargissement et le gonflement de l'aorte, la plus grande artère de la région abdominale, jusqu'à 1,5 fois son diamètre normal. Comme elle ne donne aucun symptôme, elle est révélée à la suite d'examens effectués pour d'autres raisons. Elle est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

L'occlusion de l'artère carotide, dont une partie importante de la circulation sanguine du cerveau et des tissus du visage, du cou et du cuir chevelu est assurée par ces artères carotides. C'est un risque de rétrécissement et d'obstruction des veines jugulaires en raison du processus d'athérosclérose (artériosclérose). L'organe cible de l'occlusion de l'artère carotide étant le cerveau, les conséquences et complications possibles de la maladie sont très graves.

III.2. Athérosclérose

III.2.1. Définition

L'athérosclérose (du grec athêré = bouillie et sklêros = dur), est un exemple d'artériopathie qui consiste en une accumulation de plaque à l'intérieur de l'intima des artères moyennes et grandes, conduisant à un rétrécissement de la lumière ou une rupture de la surface

de la plaque avec une thrombose superposée et une atteinte luminale subaiguë ou aiguë. Elle touche essentiellement l'homme.

III.2.2. Sites d'athérosclérose

L'athérosclérose peut toucher plusieurs artères au niveau du corps de gros calibres mais surtout les connexions entre les vaisseaux de gros et moyens calibres, et cause selon la localisation plusieurs dégâts irréversibles. Elle peut toucher le cerveau et causer des accidents ischémiques (AVC), le cœur et causer un infarctus du myocarde, l'aorte thoracique ou abdominale, l'artère fémorale, iliaque, mésentérique ou rénale.

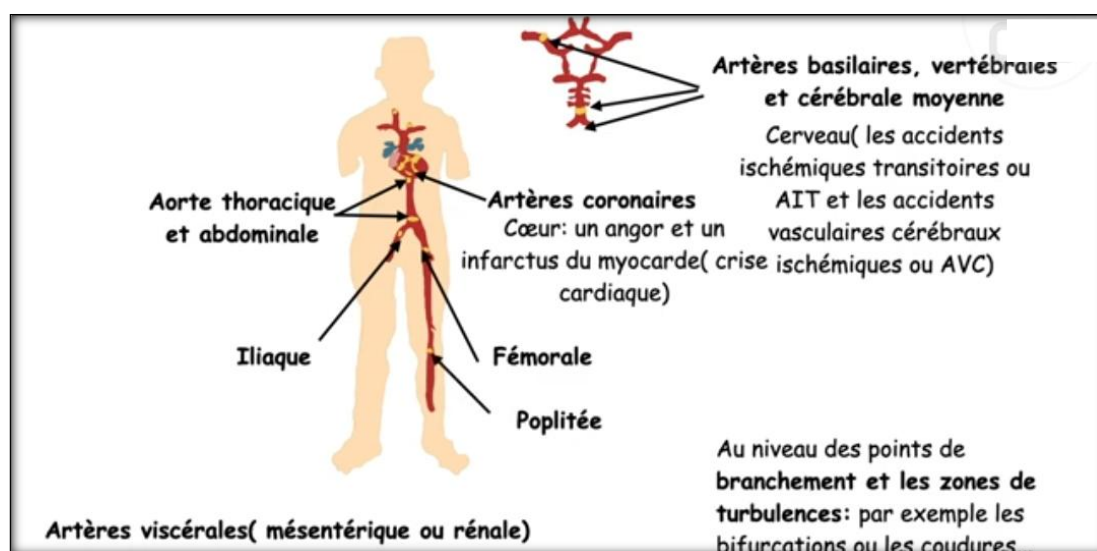


Figure 04 : Sites d'athérosclérose

III.2.3. Facteurs de risque

Il y a des facteurs qui favorisent la constitution de la plaque athéroscléreuse, et d'autres qui favorisent plutôt ses complications (déstabilisation de la plaque et d'athérombose).

D'après une étude cas – témoins : 6 facteurs expliquent 90% du risque d'infarctus chez l'homme et 94% chez la femme, en dehors de l'âge et du sexe, de l'hérédité, les antécédents personnels qui sont non modifiables.

- ✓ Tabac ,
- ✓ Rapport apo B/apo A1 élevé (Les valeurs hautes de ce rapport indiquent que plus de cholestérol peut être déposé dans les tissus comme la paroi artérielle et de ce fait augmentent le risque d'athérogénèse),
- ✓ Hypertension artérielle,

- ✓ Diabète,
- ✓ Obésité abdominale,
- ✓ Stress psychologique ou social.

III.2.4. Symptômes

Les plaques d'athérome sont souvent asymptomatiques. Leur épaissement peut progressivement gêner la circulation sanguine et entraîner l'apparition de symptômes : le plus souvent, cet épaissement survient au niveau des artères coronaires qui entourent le cœur, des carotides (au niveau du cou) et des artères des membres inférieurs, engendrant des symptômes localisés :

- Douleurs,
- Vertiges,
- Essoufflements,
- Instabilité à la marche...

III.2.5. Diagnostic

Le diagnostic de l'athérosclérose s'articule principalement autour de la mise en évidence des premières manifestations ischémiques. Il combine un examen clinique et l'évaluation des facteurs de risque du patient à un bilan sanguin et des examens d'imagerie.

✓ Le bilan biologique repose sur la quantification du profil lipidique, de la glycémie à jeun, de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), ainsi que de la protéine C-réactive (CRP), marqueur de l'inflammation systémique.

✓ L'exploration morphologique notamment l'échographie, l'angioscanner et l'électrocardiographie (ECG).

III.2.6. Physiopathologie

a. Rappel physiologique

L'endothélium, est un revêtement de la paroi interne de l'artère. Il est lisse pour empêcher les éléments du sang d'adhérer à sa surface (en situation normale). Il est composé de cellules qui sécrètent diverses substances : des facteurs ayant un effet de vasodilatation, des facteurs ayant un effet inverse dit de vasoconstriction et des facteurs agissant sur les divers constituants du sang, en particulier les facteurs de coagulation, lui donnant le moyen de lutter contre la formation de caillots (thrombus).

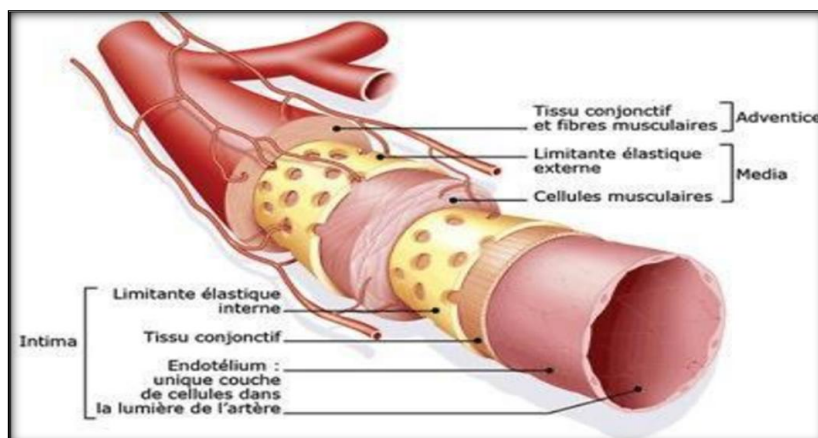


Figure 05 : Présentation de l'endothélium

Les cellules endothéliales, qui tapissent la surface interne de la paroi des vaisseaux sanguins, jouent un rôle capital dans l'homéostasie vasculaire en contrôlant la perméabilité vasculaire, la vasomotricité et les réactions inflammatoire et immunitaire, et en inhibant la coagulation.

A l'état physiologique, la production de ces différents facteurs est constamment balancée afin de maintenir une pression artérielle stable. L'endothélium, simple couche unicellulaire de la paroi interne des vaisseaux, est donc un organe majeur du système cardiovasculaire jouant un rôle prépondérant dans la régulation de la pression artérielle.

Les cellules endothéliales peuvent produire des facteurs induisant une contraction comme l'endothéline (ET), le thromboxane A2 (TXA2) et l'Uridine Adénosine Tétraphosphate (UP4A). Les facteurs vasodilatateurs endothéliaux sont l'oxyde nitrique (NO), le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF) et les prostaglandines I2 et E2 (PGI2 et PGE2). Le NO est le médiateur physiologique vasodilatateur le plus puissant.

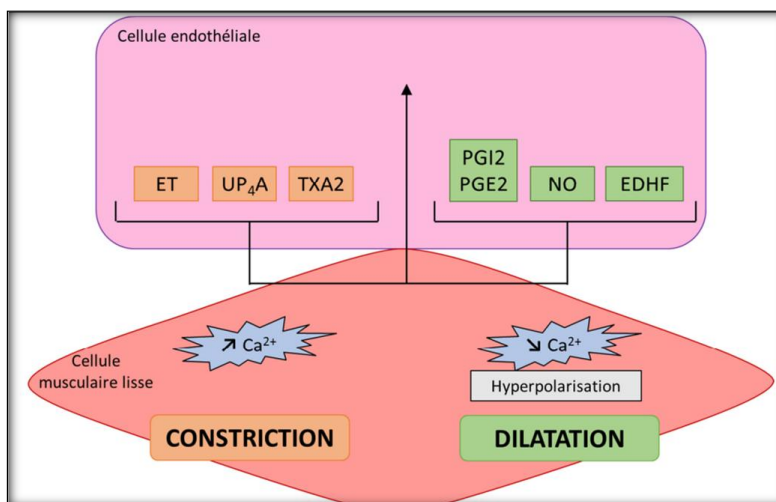


Figure 06 : Facteurs de sécrétion des cellules endothéliales

b. Explication physiopathologique

En situation pathologique, la fonction de l'endothélium peut être compromise par le développement de plaques d'athérome, dépôts progressifs de cholestérol, amas graisseux qui s'infiltrent entre l'endothélium et la couche musculaire de l'artère : la Média. Ceci crée l'athérosclérose.

Lorsqu'elles sont lésées, ces cellules endothéliales perdent le contrôle, et libèrent alors dans la circulation de nombreuses molécules capables de moduler l'agrégation des plaquettes, la coagulation ou la fibrinolyse, et acquièrent un phénotype pro-thrombotique, pro-inflammatoire et pro-adhésif pour les leucocytes, les NET (neutrophil extracellular traps) et les plaquettes.

L'athérosclérose est un processus inflammatoire chronique de la paroi artérielle, initié par l'infiltration de lipoprotéines dans l'espace sous-endothélial et perpétué par l'activation mutuelle des leucocytes, plaquettes et cellules endothéliales.

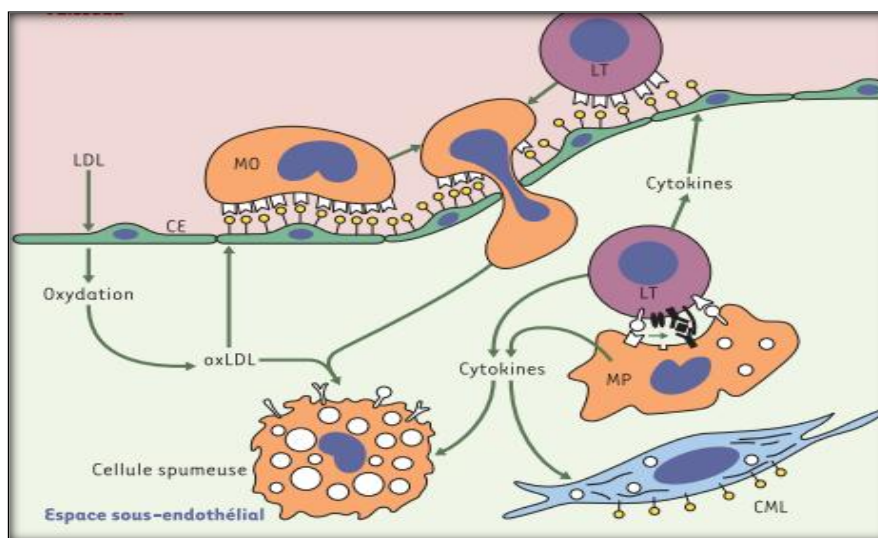


Figure 07 : Hypothèse inflammatoire de l'athérogénèse

Les LDL dans leur état natif ne sont pas athérogènes et ce n'est qu'après avoir subi des modifications oxydatives dans la paroi qu'elles deviennent athérogènes. Modérément oxydées au début, les LDL deviennent fortement oxydées.

L'oxygène, molécule indispensable à la vie, est susceptible d'entraîner des effets dommageables dans l'organisme via la formation de radicaux libres et d'espèces oxygénées activées (EOA). Le rôle des EOA est très complexe car elles peuvent avoir un rôle physiologique ou un effet toxique en fonction de leur concentration. Dans des conditions

normales, elles sont générées en faible quantité et jouent un rôle de messagers secondaires capables, notamment, de réguler le phénomène de l'apoptose.

Formés en trop grande quantité, les EOA deviennent « pathologiques » en activant l'expression de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires ou des protéines d'adhésion. En outre, leur nature instable les rend très réactifs vis-à-vis de substrats biologiques et capables d'induire des modifications oxydatives délétères potentiellement impliquées dans l'apparition de pathologies.

Des coupures des liaisons peptidiques de l'apoB se produisent, ce qui modifie sensiblement la structure antigénique de la particule, processus responsable de l'apparition de néo-épitopes à leur surface. Ces néo-épitopes sont responsables du déclenchement de la réaction immuno- inflammatoire.

Du fait d'un dysfonctionnement de l'endothélium exprimant à sa surface des molécules d'adhésion (VCAM -1 et ICAM), les monocytes adhèrent à la paroi, la traversent et se transforment, sous l'influence de divers facteurs en macrophages (Monocyte Chemotactic Protein -1 : MCP-1 et Monocyte Colony stimulating Factor : M-CSF). Les macrophages se transforment alors en cellules spumeuses en captant les LDL oxydés par l'intermédiaire de récepteurs Scavengers.

Le contexte pro-inflammatoire induit également la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses de la media vers l'intima. Ces dernières subissent une transition du phénotype contractile vers le phénotype sécrétoire à l'origine de la synthèse d'une matrice extracellulaire riche en éléments fibreux (collagène et élastine). La mort des cellules spumeuses produit des cores nécrotiques riches en lipides. Ceci conduit à la formation de la chape fibreuse de l'athérosclérose.

Les LDLox déclenchent les réactions immunitaires innées et acquises respectivement à travers la production d'anticorps naturels et l'activation des macrophages, en plus de la mobilisation des Treg par leur interaction avec les Cellules présentatrices des antigènes (CPA). Ces dernières passent entre la paroi où elles rencontrent les LDL ox, et les tissus lymphoïdes où elles participent à la maintenance des Treg.

Les CPA immatures ayant internalisé les LDL ox présentent les antigènes aux Treg qui à travers la production d'IL-2 et de cytokines immunosuppressives contrôlent la réponse Th1/Th2 ; c'est la tolérance immunitaire.

En situation pathologique, à la suite d'un trafic permanent entre la paroi et les tissus lymphoïdes, les CPA deviennent matures interagissent avec les cellules TCD4+, ce qui modifie la réponse Th1/Th2 (libération des cytokines) que tentent de contrôler les Treg par la

production de TGF beta et IL-10 et IL-5. C'est la perte de ce contrôle qui conduit à la réaction inflammatoire dans la paroi.

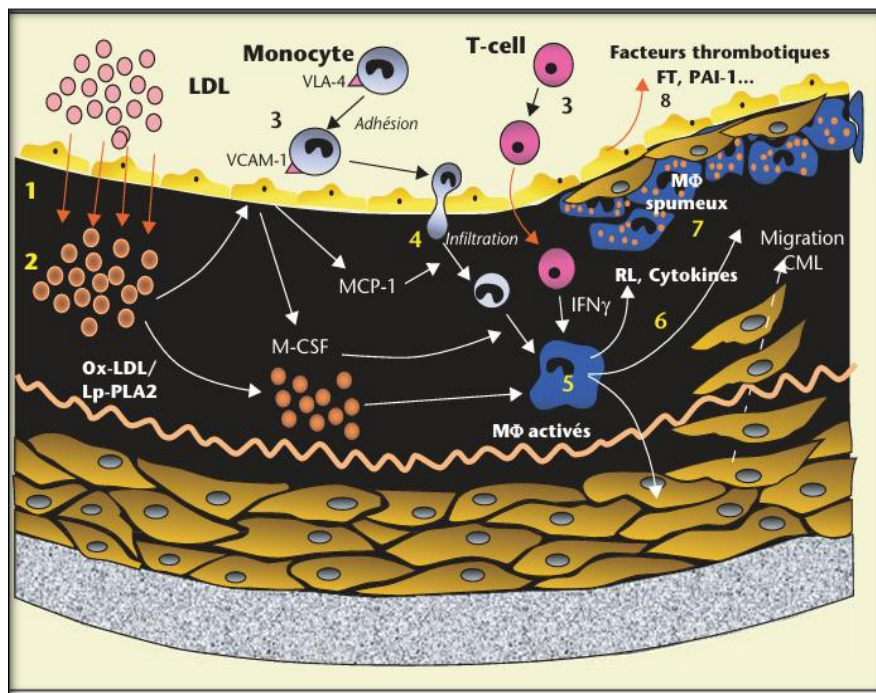


Figure 08 : Physiopathologie de l'athérosclérose

III.2.7. Complications

Les graves complications liées à l'athérosclérose découlent de la rupture des plaques, entraînant la formation d'un caillot (thrombus) qui bloque la circulation sanguine et provoque une ischémie dont les conséquences peuvent être graves ou mortelles :

- Elle concerne une artère coronaire dans l'infarctus du myocarde (IDM),
- Ou une artère carotide en cas d'accident vasculaire cérébral (AVC),
- Accident ischémique transitoire et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) .

III.2.8. Traitement

✓ Le traitement de l'athérosclérose est en premier lieu un traitement préventif (Adopter une hygiène de vie saine préviendrait l'hypercholestérolémie et l'obésité).

✓ En parallèle, des médicaments hypolipémiants peuvent être proposés pour faire baisser le taux de cholestérol.

✓ Les traitements chirurgicaux de l'athérosclérose : Lorsqu'une plaque d'athérome est localisée, une angioplastie peut être envisagée.

Chapitre 04 : Physiopathologie de la Reproduction

I. Introduction

Les pathologies de la reproduction regroupent l'ensemble des maladies et dysfonctionnements affectant le système génital, entraînant souvent des troubles de la fertilité. Elles se répartissent entre des causes féminines (ovariennes, utérines), des causes masculines, et des facteurs environnementaux ou infectieux.

Chez la femme, l'**endométri**ose se définit par l'implantation ectopique de tissu endométrial, générant une inflammation chronique et des adhérences pelviennes délétères pour la captation ovocytaire. Le **syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)** traduit un hyperandrogénisme associé à un arrêt de la maturation folliculaire, tandis que l'**insuffisance ovarienne prématurée (IOP)** marque l'épuisement précoce de la réserve folliculaire. Les altérations tubaires, souvent séquelles de **salpingites** infectieuses (notamment à *Chlamydia trachomatis*), provoquent des obstructions mécaniques, alors que les anomalies utérines (**fibromes, polypes, synéchies** ou **adénomyose**) perturbent la réceptivité endométriale et la nidation.

Chez l'homme, les pathologies de la reproduction reposent principalement sur des altérations la fonction endocrine testiculaire et de l'appareil excréteur sur les altérations quantitatives et qualitatives de la spermatogenèse : l'**oligospermie** (déficit de concentration), l'**asthénospermie** (défaut de mobilité), la **tératozoospermie** (anomalies morphologiques) et l'**azoospermie** (absence totale de spermatozoïdes, d'origine sécrétoire ou excrétoire par obstruction des voies séminales). La **varicocèle**, induit une hyperthermie et un stress oxydatif délétères pour l'épithélium séminifère. Des pathologies tumorales de la prostate (**cancer de la prostate**), peuvent se développer aux dépens de l'épithélium glandulaire et altère l'homéostasie urogénitale. Et enfin, les **affections prostatiques bénignes**, liées au vieillissement, provoquent une obstruction sous-vésicale, tandis que la **prostatite** (infectieuse ou inflammatoire) perturbe le microenvironnement séminal.

II. Le Syndrome des ovaires polykystiques ou Syndrome métabolique ovarien polyendocrinien

II.1. Introduction

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est l'endocrinopathie la plus diagnostiquée chez 7-10% des femmes en âge de procréer et la cause la plus commune des cas d'infertilité féminine. C'est un syndrome qui se manifeste par des cycles menstruels irréguliers, une hyperandrogénie, et un ovaire présentant plusieurs kystes.

Certaines études suggèrent que les influences génétiques expliquent plus de 70% de la pathogenèse du SOPK (Cindy *et al.*, 2017). D'autres données, vont dans le sens d'une altération de la qualité ovocytaire puis de la qualité embryonnaire en cas du syndrome des ovaires polykystiques du fait de modifications à la fois des facteurs extra-ovariens et intraovariens.

Le SOPK est souvent associé à des anomalies métaboliques multiples telles que la résistance à l'insuline (RI), l'hyper-insulinémie, les dyslipidémies et l'obésité, ce qui augmente le risque de diabète type 2 et des maladies cardiovasculaires.

Le SOPK est officiellement devenu (en 2026) le **Syndrome Métabolique Ovarien Polyendocrinien (SMOP)**.

II.2. Définition

Le SOPK décrit la première fois en 1935 par Stein et Leventhal est un trouble endocrinien fréquent chez la femme en âge de procréer ; responsable de plus de 80% des causes d'infécondité féminine d'origine endocrinienne.

Il est caractérisé par une hyperandrogénie et/ou des manifestations androgéniques combinées avec des troubles du cycle menstruel et associées à des altérations typiques et des perturbations métaboliques.

Sa détection se fait par échographie des ovaires polykystiques avec un nombre élevé de 10 follicules ou plus remplis de fluide, de 2 à 8 mm dans chaque ovaire contenant un ovule immature et /ou une augmentation de la taille des ovaires.

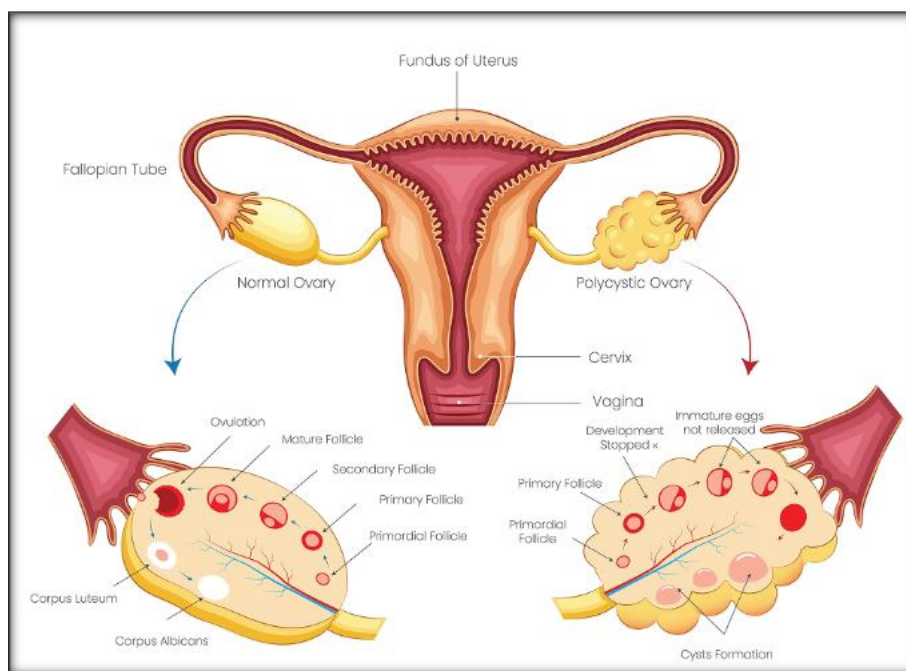


Figure 01 : Comparaison entre un ovaire normal et un ovaire contenant des kystes

II.3. Types de SOPK

Il existe plusieurs types de SOPK qui sont :

a. SOPK inflammatoire : Ce type se produit quand le système immunitaire de la femme tend à protéger l'organisme mais surréagit contre une inflammation, donc l'ovulation ne se produit pas, il y a un déséquilibre hormonal et un excès d'androgènes. Ce type peut être causé par le stress, mais aussi suite à une inflammation chronique, et se caractérise par une fatigue inexplicable, des douleurs et des maux de tête, en plus de problèmes de peau.

b. SOPK après traitement avec pilules : C'est le deuxième type de SOPK, il survient après administration de pilules contraceptives qui suppriment l'ovulation. Il y a une élévation temporaire des androgènes, une suppression de l'ovulation et des taux de LH élevés.

c. SOPK relatif à l'Insulino-résistance : Représente 70% des types de SOPK. Concernant ce type, les cellules ne reconnaissent pas l'insuline existant, conduisant à une augmentation de l'insuline (l'hyperinsulinisme) et cause des menstruations irrégulières, un gain de poids, l'acné et l'hirsutisme.

d. SOPK surrénalien : Ce type de SOPK est dû à une réponse anormale de la surrénale au stress et se produit dans 10% des cas. Il se confond avec le SOPK inflammatoire, mais les résultats montrent un taux élevé de déhydro-epiandrosterone sulfate (DHEAS) et des taux normaux de testostérone.

II.4. Étiologie

II.4.1. Causes génétiques et ethniques

Certaines études ont suggéré que le syndrome des ovaires polykystiques pourrait être héréditaire, car 35% des mères et 40% des sœurs développent un SOPK. Dans des cas rares, la mutation d'un gène unique a permis de produire le phénotype du syndrome mais l'ensemble des données plaide plutôt pour un désordre multigénique complexe des gènes régulateurs de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

Deux loci des gènes ont été répliqués chez des femmes d'ascendance européenne ; l'examen de ces variantes génétiques a fourni des preuves que les variations ethniques du SOPK sont fortement déterminées par le contexte génétique et particulièrement, le locus 19p13.2

II.4.2. Causes environnementales

Elles interviennent aussi dans l'évolution pathophysiologie complexe de ce syndrome, tel que l'alimentation et l'exercice physique.

II.4.3. Causes centrales

a. Causes hypothalamique sans hyperprolactinémie

- ✓ Pathologies organiques (moins fréquentes, qui doivent être systématiquement éliminées)
 - ✓ Pathologies Tumorales
 - ✓ Pathologie traumatique (chirurgie).
 - ✓ Causes fonctionnelles (plus fréquentes)
 - ✓ Maladie chronique : insuffisance rénale, cardiopathie.
 - ✓ Malnutrition : carence d'apport, anorexie mentale, niveau.
 - ✓ Psychogènes : résultent le plus souvent d'un apport calorique insuffisant
- sportives de haut.

b. Hyperprolactinémie

La fonction ovarienne est modulée par la prolactine. Différentes étiologies ont été proposées pour expliquer l'augmentation de la prolactinémie au cours des SOPK et des hyperandrogénies telles que l'influence des androgènes, l'interaction avec une résistance à l'insuline, l'influence des xéno-estrogènes de l'environnement en plus d'une imprégnation tonique en estrogènes indirectement associée à l'excès d'androgènes.

L'hyperprolactinémie est définie par une élévation de la concentration plasmatique de prolactine au-delà de la limite supérieure des valeurs présentes dans la population normale (15 à 25 ng/ml), avec une plus haute incidence a été mise en évidence chez les femmes de 25 à 34 ans

L'hyperprolactinémie pathologique est en général associée à des troubles de l'ovulation et des troubles du cycle, et représente environ 15 % des aménorrhées secondaires chez la jeune femme. Observée principalement chez les femmes en âge de procréer, elle représente ainsi une cause essentielle d'infertilité par anovulation, en deuxième position après le SOPK.

c. Causes hypophysaires

Syndrome de Sheehan : Il s'agit d'une nécrose hypophysaire partielle ou totale, survenant le plus souvent au cours d'un accouchement compliqué, d'un choc hémorragique, le diagnostic est évoqué devant l'absence de montée laiteuse. Dans sa forme totale, il est caractérisé par une insuffisance hypophysaire globale.

- Hypophysite auto-immune ; elle survient également dans le post-partum.
- Autres endocrinopathies : hypercorticisme : maladie de Cushing et hypothyroïdie.

II.5. Symptômes

Les adolescentes et les jeunes femmes atteintes du SOPK présentent souvent plus d'un symptôme :

- ✓ Menstruations irrégulières survenant durant deux ou trois mois, pas du tout ou trop fréquemment,
- ✓ Gain pondéral et/ ou difficulté à perdre du poids, seulement 50 % des femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques sont obèses, avec une répartition abdominale des graisses,
- ✓ L'insulino -résistance est souvent, mais non obligatoirement, associée à un

surpoids.

- ✓ Brunissement de la peau sur la face arrière du cou et en d'autres endroits pour former des plaques appelées acanthosis nigricans.
- ✓ Pilosité excessive sur le visage ou d'autres parties du corps, appelée hirsutisme
- ✓ Acné .



Figure 02 : Symptômes du SOPK (SMOP)

II.6. Diagnostic

Le diagnostic repose sur les critères consensus de Rotterdam, réactualisés par les dernières recommandations internationales de 2023. Le diagnostic est posé face à la présence d'au moins deux des trois critères clinico- biologiques, après exclusion des diagnostics différentiels (hyperplasie congénitale des surrénales, hyperprolactinémie, et dysthyroïdies) :

Dysfonction ovulatoire : Oligo-anovulation se traduisant par des cycles longs (> 35 jours) ou une aménorrhée (> 3 mois).

Hyperandrogénisme : Hirsutisme, acné sévère ou alopécie. Avec élévation de la testostérone plasmatique (libre ou totale) ou de l'Index d'Androgènes libres.

Imagerie : Échographie endovaginale : Présence d'au moins 20 follicules (2 à 9 mm) par ovaire et/ou volume ovarien > 10 mL. L'élévation du taux sérique d'Hormone Anti-Müllérienne (AMH), pouvant légalement remplacer l'échographie.

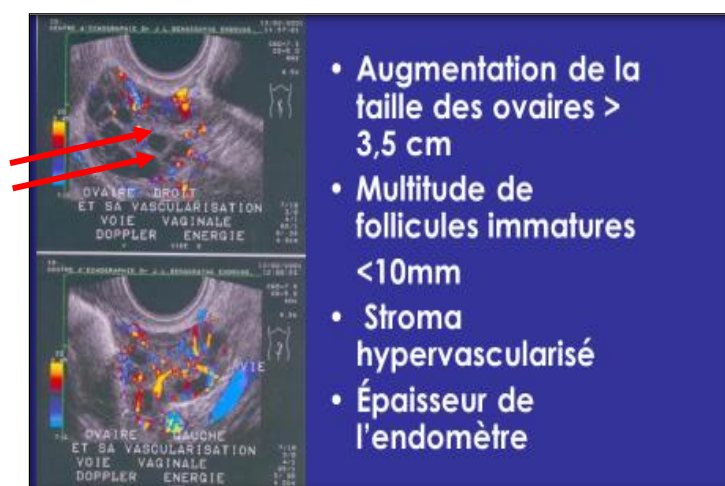


Figure 03 : Imagerie du SOPK (SMOP) montrant des kystes

II.7. Physiopathologie

II.7.1. Rappel physiologique

Le cycle menstruel regroupe l'ensemble des modifications anatomiques et physiologiques de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien et du tractus génital du début d'une menstruation à la suivante. Sa durée normale est de 28 ± 7 jours. Sous la dépendance de facteurs de croissance et des gonadotrophines hypophysaires (hormone folliculostimulante et hormone lutéinique), la folliculogénèse ovarienne conduit à l'ovulation d'un gamète féminin apte à être fécondé (ovocyte II en métaphase).

Il existe trois cycles dans l'ovaire :

- Le cycle folliculaire
- Le cycle exocrine correspondant à la reprise de l'ovogénèse
- Le cycle endocrine

Il existe différents types de follicules évolutifs correspondant à des stades de maturation progressive de la même structure morphologique ; ce sont chronologiquement :

- Le follicule primordial
- Le follicule primaire
- Le follicule secondaire
- Le follicule tertiaire (préantral puis cavitaire)
- Le follicule mûr ou follicule de de Graaf.

Le cycle menstruel est régulé par un système de rétroaction (feedback) continu entre le cerveau (hypothalamus et hypophyse) et les ovaires. Cet axe contrôle la libération des hormones clés (GnRH, FSH, LH, œstrogènes, progestérone) pour préparer le corps à une éventuelle grossesse.

Ce système utilise deux types de mécanismes :

1. La rétroaction négative pendant la majeure partie du cycle.
2. La rétroaction positive : provoque une accélération soudaine pour déclencher une libération soudaine et maximale de LH (le pic de LH), ce qui déclenche l'ovulation.

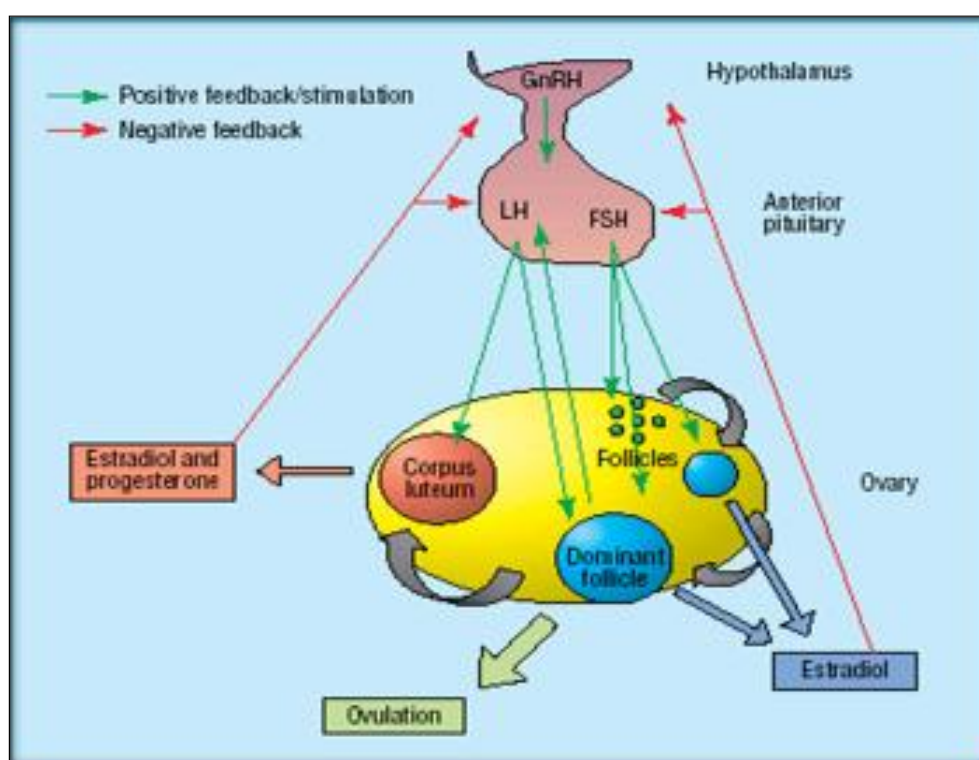


Figure 04 : Physiologie du cycle menstruel

II.7.2. Explication physiopathologique

Les théories physiopathologiques du SOPK ont impliqués des défauts de la fonction hypothalamo-hypophysaire, de l'activité de la stéroïdogénèse ovarienne et de l'action d'insuline. Ceci reflète les interactions entre les facteurs génétiques, métaboliques, foetaux et environnementaux. Par ailleurs, le syndrome des ovaires polykystiques est caractérisé par une physiopathologie complexe associant une hyperandrogénie d'origine surrénalienne, et des

désordres métaboliques graves spécialement l'insulino-résistance et le développement du syndrome métabolique.

✓ **Insulino-résistance** : L'insuline est capable d'exercer un effet sur l'ovaire et sur les cellules de la thèque, soit via son propre récepteur soit accessoirement via le récepteur de l'insuline-like growth factor-1 (IGF 1).

L'hyperinsulinisme contribue de manière directe et indirecte à l'hyperandrogénie ; au niveau de la thèque, l'insuline potentialise la synthèse des androgènes, ainsi les femmes porteuses du SOPK ont des taux bas de la protéine de transport des hormones stéroïdes : SHBG. Cette baisse en rapport avec l'hyperinsulinisme contribue à l'augmentation de la fraction libre de la testostérone donc le rapport (testostérone /SHBG) est égal ou supérieur à 5.

Une résistance à l'action métabolique de l'insuline entraîne habituellement une augmentation compensatrice de la sécrétion d'insuline. L'hyperinsulinémie qui en résulte peut alors induire des effets exacerbés sur les tissus dont la sensibilité à l'insuline demeure inchangée. Par ailleurs en cas d'insulino-résistance (IR) il se produit une diminution de l'utilisation périphérique du glucose, médiée par l'insuline dans le muscle, le tissu adipeux, et le foie.

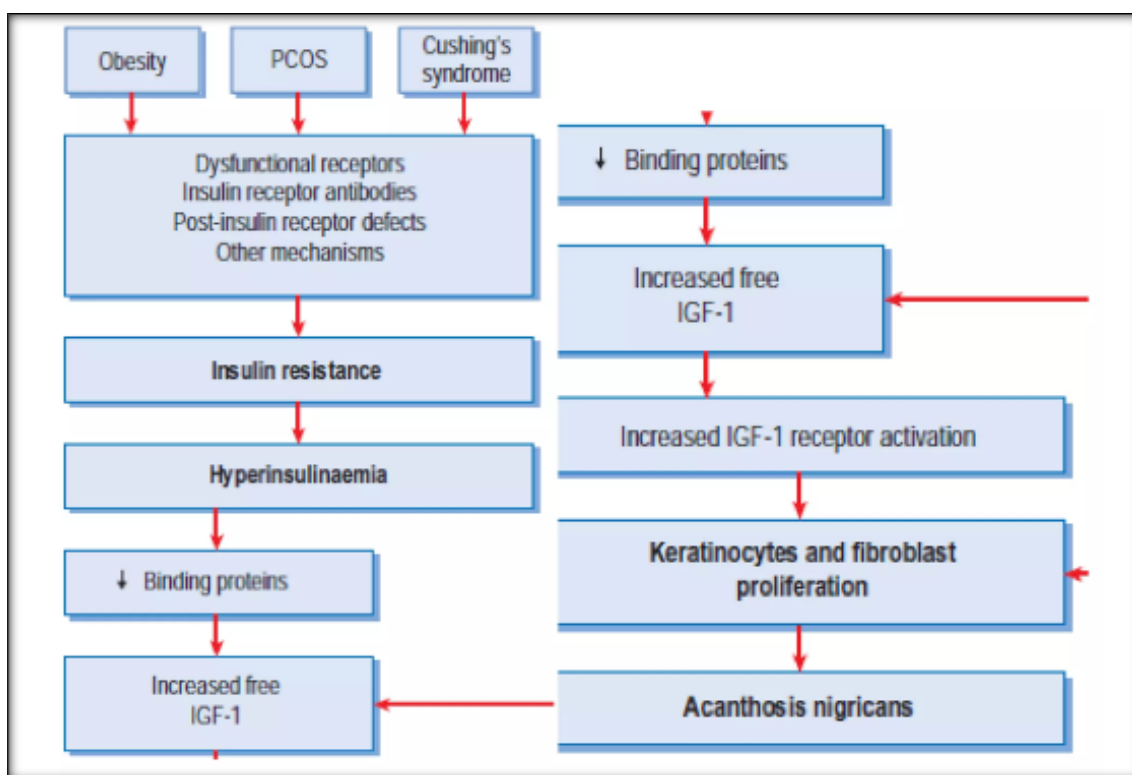


Figure 05 : Insulino-résistance et SOPK (SMOP)

Anomalies des gonadotrophines : il semble que ce syndrome soit d'origine primitivement ovarienne. Plusieurs étapes contribuent à ce qui semble être un cercle vicieux

La principale anomalie est l'absence de sélection du follicule dominant et une anovulation, donc une accumulation des petits follicules, dont le liquide folliculaire est caractérisé par une élévation des radicaux libres et une diminution de la capacité totale antioxydante.

Ces anomalies résultent d'une accélération de la folliculogénèse précoce, associée à des taux élevés de LH et une absence d'élévation inter-cycles de la FSH ; et comme conséquence des taux nuls de progestérone. Ainsi, cette hormone n'exerce pas son rétrocontrôle négatif sur l'horloge hypothalamique et la sécrétion pulsatile de GnRH.

L'élévation de la LH va agir sur les cellules de la thèque et entraîner un excès de synthèse des androgènes qui vont éventuellement être transformés en œstrogène probablement par anomalie de l'enzyme P450C17, puisque la biosynthèse des androgènes requiert le cytochrome P-450C17 ; enzyme aux activités 17hydroxylase et 17-20 lyase nécessaire pour synthétiser l'androsténone.

Les études *in vivo* comme *in vitro* suggèrent que la thèque des femmes atteintes de SOPK convertirait plus facilement les précurseurs androgènes en testostérone que la thèque des femmes normales. Il semble aussi que les femmes atteintes le SOPK aient une fréquence accrue de libération de LH et donc de GnRH. Alors que le rôle de la FSH dans la genèse du syndrome n'est pas certain, les taux sont les plus souvent normaux et la bio-activité est également normale.

L'ensemble des mécanismes physiopathologiques du SOPK résulte d'une interaction complexe entre des perturbations endocriniennes (GnRH, LH/FSH, androgènes, AMH), métaboliques (résistance à l'insuline, dyslipidémie), inflammatoires (IL-6, TNF- α , CRP) et ovariennes, qui s'auto-entretiennent et conduisent à l'anovulation chronique, à l'hyperandrogénie et aux complications métaboliques observées chez les patientes (un cercle vicieux):

- Augmentation de la fréquence des pulses de GnRH.
- Augmentation de la sécrétion de LH avec diminution relative de la FSH.
- Hyperstimulation des cellules de la thèque, conduisant à une production excessive d'androgènes.

- Blocage de la maturation folliculaire, entraînant une anovulation et une augmentation de la production d'AMH.
- Résistance à l'insuline induisant une hyperinsulinémie.
- Hyperinsulinémie stimulant davantage la synthèse ovarienne d'androgènes et diminuant la production hépatique de SHBG.
- Inflammation chronique renforçant la résistance à l'insuline et les anomalies hormonales.
- Troubles métaboliques (hyperglycémie et dyslipidémie) augmentant le risque cardiovasculaire.

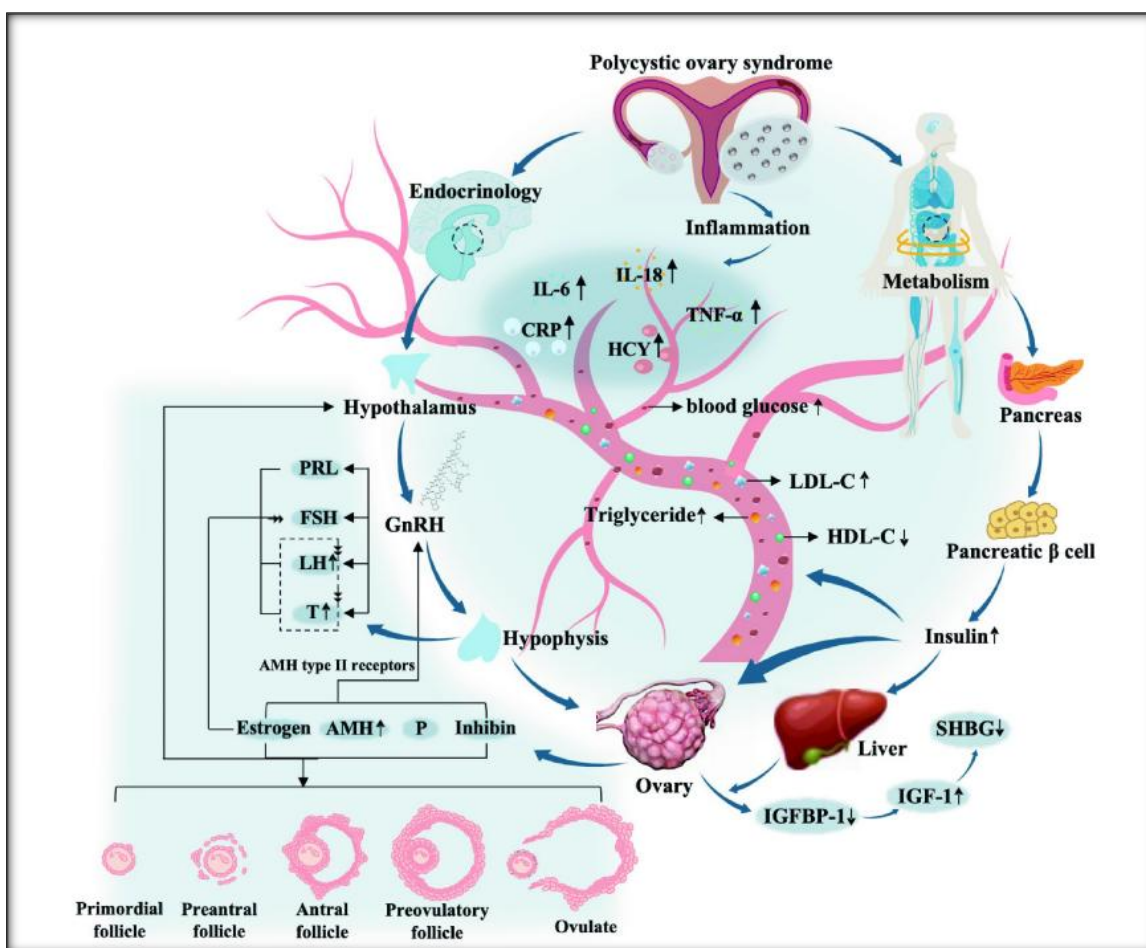


Figure 06 : Physiopathologie du SOPK (SMOP)

II.8. Traitement

Il est strictement symptomatique et individualisé, ciblant les priorités de la patiente (hyperandrogénisme, irrégularité des cycles, insulino-résistance ou infertilité) avec modifications du mode de Vie : alimentation équilibrée, perte de poids et activité physique soutenue.

Dans certains cas, des médicaments peuvent être prescrits à savoir : la pilule œstroprogestative qui constitue le traitement de référence pour réguler les cycles. Elle protège la muqueuse utérine (endomètre) contre les risques d'hyperplasie liés à l'absence prolongée de règles, ou des anti-androgènes, en cas d'hirsutisme.

III. Hypertensions Induites par la Grossesse

III.1. Définition

Les Hypertensions Induites par la Grossesse (HIG) sont caractérisées par une tension artérielle systolique supérieure à 140 mm Hg et/ou une tension artérielle diastolique supérieure à 90 mm Hg, avec ou sans la présence d'une protéinurie.

Ces affections liées à la grossesse apparaissent *de novo* après 20 semaines d'aménorrhée (SA) et comprennent l'hypertension gestationnelle (HTAG), la prééclampsie (PE) et la PE superposée à l'hypertension chronique.

III.2. Classification

Selon des directives élaborées par la Société Internationale des études sur l'hypertension gestationnelle, les troubles hypertensifs gestationnels ont été divisé en trois groupes : l'hypertension gestationnelle, la prééclampsie (PE), la prééclampsie avec une hypertension chronique surajoutée.

a. Hypertension chronique

Cette condition concerne 1-5% des femmes enceintes, mais sa fréquence augmente rapidement en raison de l'obésité et d'insulino-résistance. Cette hypertension est présente avant la grossesse ou diagnostiquée avant la vingtième semaine de gestation, avec une pression artérielle mesurée ≥ 140 et/ou ≥ 90 mmHg, sans protéinurie.

Cette catégorie comprend aussi l'hypertension persistant douze semaines après l'accouchement,

b. Hypertension gestationnelle

Elle concerne environ 6% des femmes enceintes. Il s'agit d'une hypertension transitoire se déclarant *de novo* après vingt semaines de gestation, ou apparaissant dans les 24 premières heures du post-partum.

La pression artérielle diminuant physiologiquement au cours de la grossesse, cette hypertension se définit classiquement comme une augmentation de la pression artérielle systolique de plus de 30 mmHg et/ou une augmentation de la pression diastolique de plus de 15 mmHg par rapport à la pression artérielle mesurée avant vingt semaines de gestation.

c. Prééclampsie compliquant une hypertension chronique

Elle touche environ 20-40% des femmes souffrant d'une hypertension chronique, ou d'une atteinte rénale même modérée comme une néphropathie diabétique.

Elle se définit par une augmentation des valeurs de pression artérielle de 30/15 mmHg par rapport aux valeurs antérieures à la grossesse, mais avec la survenue ou l'aggravation nette d'une protéinurie.

d. Prééclampsie

Elle touche 5 à 6% des femmes enceintes. Ce syndrome se caractérise par l'apparition d'une hypertension de novo après vingt semaines de grossesse, accompagnée d'une protéinurie.

La définition est semblable à celle de l'hypertension gestationnelle, soit ≥ 140 et/ou 90 mmHg, ou une augmentation > 30 mmHg et/ou 15 mmHg par rapport aux valeurs avant vingt semaines de gestation. L'autre signe cardinal en est la protéinurie, définie comme ≥ 300 mg/l ou 500 mg/24 h ou $2+$ à la bandelette urinaire.

Tableau 01 : Types des HIG

Type	Début	Critères	Protéinurie
Hypertension chronique	Avant la grossesse ou avant 20 semaines	TA systolique > 140 mmHg ou TA diastolique > 90 mmHg	Non
Prééclampsie compliquant une hypertension chronique	Avant la grossesse ou avant 20 semaines	Augmentation TA systolique > 30 mmHg ou augmentation TA diastolique > 15 mmHg ou augmentation TAM > 20 mmHg	Oui (≥ 300 mg/24 h)
Hypertension gestationnelle	Après 20 semaines	Augmentation TA systolique > 30 mmHg ou augmentation TA diastolique > 15 mmHg	Non
Prééclampsie/éclampsie	Après 20 semaines	Augmentation TA systolique > 30 mmHg ou augmentation TA diastolique > 15 mmHg Eclampsie : avec convulsions	Oui (≥ 300 mg/24 h)

III.3. Facteurs de risques

✓ Age maternel : Il existe une relation positive entre le risque des HIG et l'âge maternel. Les femmes de 35 à 39 ans et ≥ 40 ans présentaient un risque de 1.84 et 2.39 fois plus élevé, respectivement, par rapport aux femmes de 25 à 29 ans.

✓ Primiparité : Les femmes primipares présentaient une augmentation des cas d'HIG et de PE, ce risque était de 1.5 fois plus élevées que ceux qui ne l'étaient pas.

✓ Multiparité : En comparant des multiples grossesses à des grossesses uniques, il existe un risque accru d'HIG et de PE en cas de multiparité.

✓ Antécédents pathologiques gestationnels : Les risques de développer une HTAG et une PE étaient respectivement 3.81 et 3.42 fois plus élevés lors de la deuxième grossesse pour les femmes qui n'avaient pas d'HTAG mais qui étaient hypertendues au cours leur première grossesse.

✓ Pathologies préexistantes : Diabète sucré, Hypertension artérielle chronique, Infection des voies urinaires.

✓ Indice de masse corporelle : Une relation positive entre l'apparition des HIG et l'indice de masse corporelle (IMC) prénatal plus élevé a été démontré, avec une prévalence 1.79 et 3.11 fois plus élevée chez les patientes ayant un IMC prénatal de 24.0-27.9 kg/m² et ≥ 28.0 kg /m², respectivement, par rapport aux patientes ayant un IMC prénatal de 24.0 kg/m²

- ✓ Anémie,
- ✓ Tabagisme,
- ✓ Consommation d'alcool.

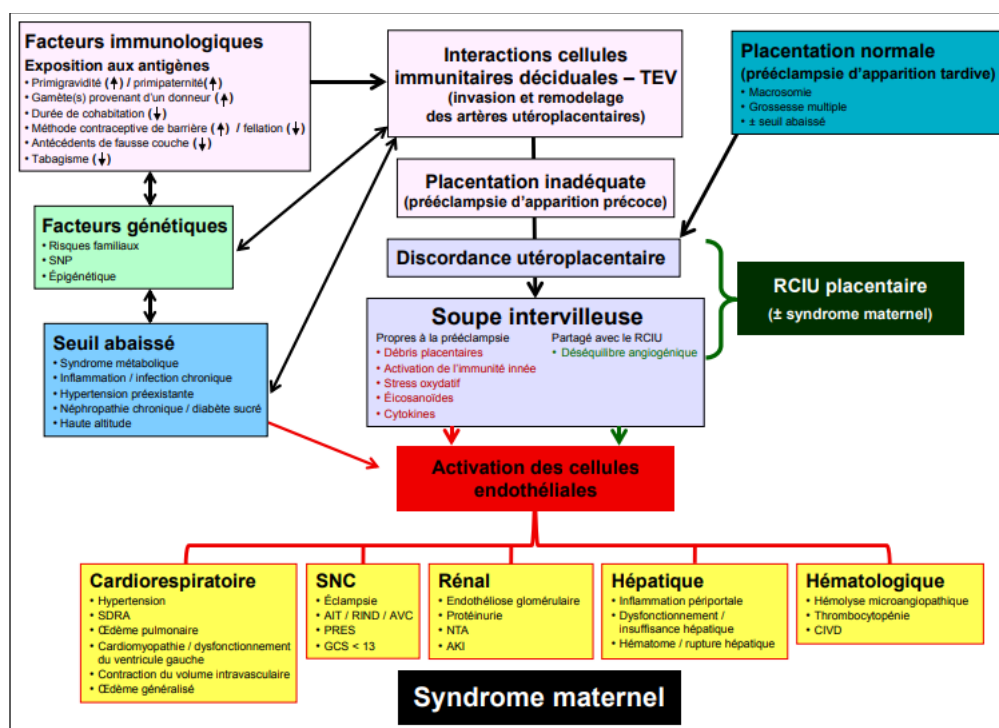


Figure 07 : Origines et conséquences de la prééclampsie.

TEV : trophoblaste extravilloux; SNP : polymorphisme mononucléotidique; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë; SNC : système nerveux central; AIT : accident ischémique transitoire; RIND : accident ischémique cérébral régressif; AVC : accident vasculaire cérébral; PRES : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible; GCS : échelle de Glasgow; NTA : néphrite tubulaire aiguë; AKI : atteinte rénale aiguë; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

III.4. Symptômes

Les symptômes les plus courants dans les cas graves des HIG incluent principalement :

- Des maux de tête ;
- Des troubles de la vision ;
- Des nausées, des vomissements ou des gênes épigastriques ;
- Une déficience neurologique ischémique réversible ;
- Un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ;
- Un accident vasculaire cérébral ;
- Des crises d'épilepsie visibles

D'autres manifestations peuvent survenir en cas de complications des HIG, comprennent :

- ✓ Une insuffisance rénale ;
- ✓ Une insuffisance hépatique ;
- ✓ Des problèmes cardio-respiratoires tels qu'un œdème pulmonaire et/ou un infarctus du myocarde ;
- ✓ L'œdème périphérique.

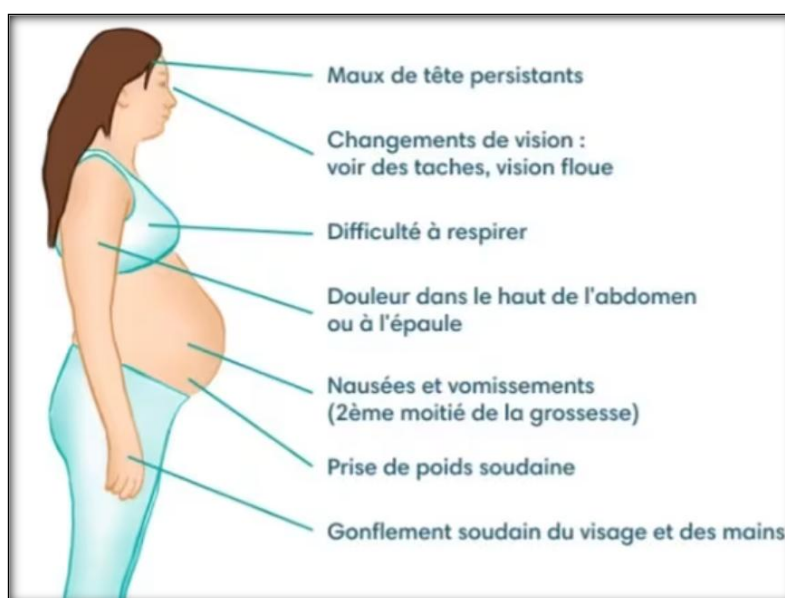


Figure 08 : Symptômes de la prééclampsie

III.5. Diagnostic

Le dépistage des HIG est réalisé à travers des examens cliniques et paracliniques appropriés afin d'éviter les conséquences indésirables suite à l'apparition de complications.

- Examen Clinique : surveiller les caractéristiques suivantes : la primiparité, les antécédents de prééclampsie, l'écart \geq à 10 ans entre la grossesse actuelle et la précédente, l'IMC \geq 35, une PAD \geq 80 mmHg, Protéinurie (\geq + à plus et \geq 0.3g/24h), grossesse multiple, et pathologie médicale sous-jacente (hypertension préexistante, diabète, maladie rénale) .

- Un bilan maternel effectué initialement et périodiquement suite à la découverte d'une hypertension comprend :

- ✓ Un dosage de la créatinine, l'urée et l'acide urique sérique ;
- ✓ Un bilan hépatique ;
- ✓ Une numération des plaquettes ;
- ✓ Un dosage des protéines urinaires ;
- ✓ Un fond d'œil.

- L'échographie est essentielle à la détermination de la biométrie fœtale.

III.6. Physiopathologie

6.1. Rappel physiologique

Le placenta est un organe transitoire indispensable au maintien de la gestation, médiateur des échanges physiologiques fœto-maternels. C'est un organe d'origine fœtal. Le complexe fœto-placentaire est une allogreffe naturelle résistante au rejet. Le chorion projette des villosités riches en capillaires sanguins dans la chambre intervillieuse, une lacune formée par la réunion des capillaires sanguins de l'endomètre, et remplie de sang maternel apporté par les artères spiralées.

Lors de l'implantation placentaire normale, les cytotrophoblastes migrent dans les artères spirales utérines maternelles, formant des sinus vasculaires pour assurer la perfusion sanguine adéquate du fœtus. Cette invasion profonde atteint le myomètre, provoquant un remodelage important des artérioles spirales en vaisseaux de grande capacité et à haut débit.

Le sang fœtal non hématosé et pauvre en nutriments arrive du fœtus par les artères ombilicales et circule dans les villosités où les échanges se réalisent, sans contact direct, avec le sang de la chambre intervillieuse qui est hématosé (riche en oxygène) et riche en nutriments. Le sang quitte hématosé qui en résulte les villosités et retourne au fœtus par la veine ombilicale. Ces échanges sont contrôlés par l'épithélium des villosités qui jouent le rôle de barrière placentaire.

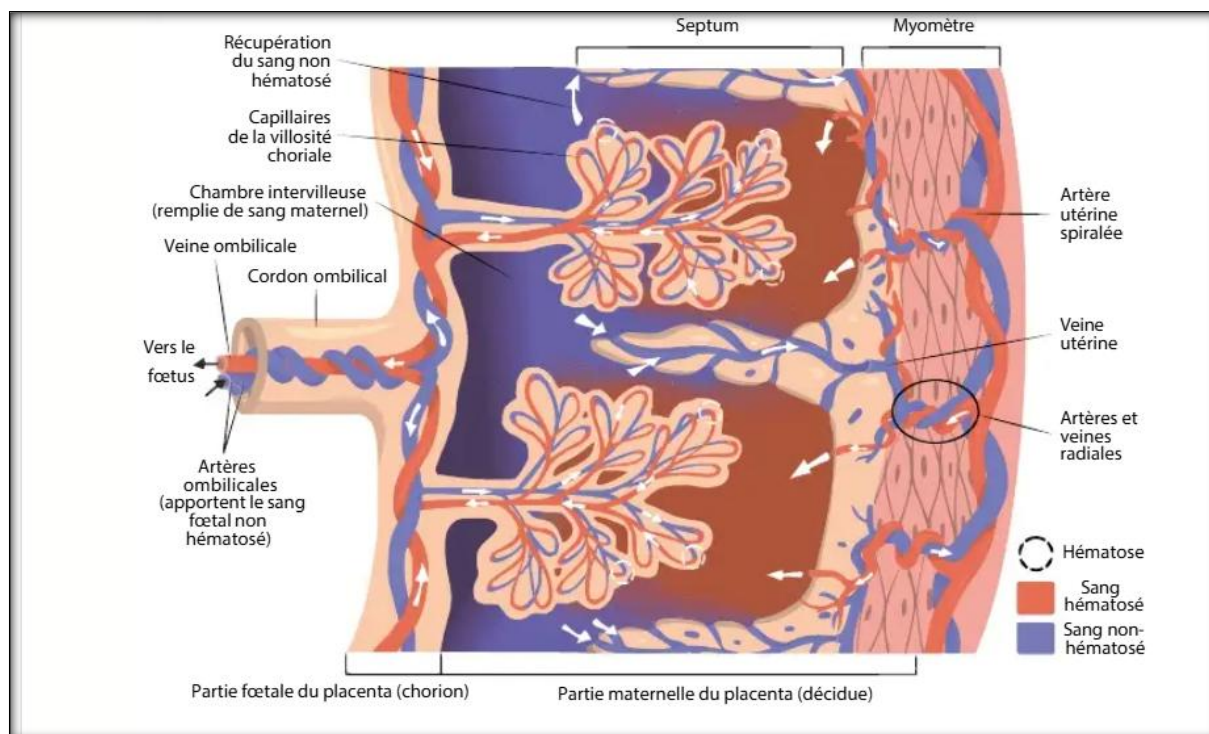


Figure 09 : Placentation normale.

6.2. Explication physiopathologie

Trois grandes phases peuvent être identifiées dans la physiopathologie des désordres hypertensifs de la grossesse : défaut d'invasion et de remodelage utérin, souffrance placentaire et lésions endothéliales maternelles et phénomènes inflammatoires.

Dans les placentas qui développeront une prééclampsie, les cytotrophoblastes ne parviennent pas à passer du sous-type épithélial prolifératif au sous-type endothélial invasif. Cette défaillance entraîne un remodelage incomplet des artères spirales, conduisant à un rétrécissement des vaisseaux maternels et à une ischémie placentaire relative.

En termes histologiques, les vaisseaux décidaux des femmes prééclampsiques présentent des caractéristiques telles qu'un endothélium lâche et gonflé, un épaissement des vaisseaux et des altérations rappelant la perte de muscle lisse (semblable à l'athérosclérose), qui caractérisent la vasculopathie déciduale

Les résultats des études *in vitro* sont corroborés par des examens histologiques *in vivo* de la prééclampsie, qui révèlent une placentation superficielle. Compte tenu des preuves croissantes d'irrégularités fœtales et maternelles dans la PE, il est plausible que cette placentation déficiente résulte d'une combinaison de facteurs vasculaires, immunologiques et génétiques affectant à la fois le trophoblaste et la déciduale

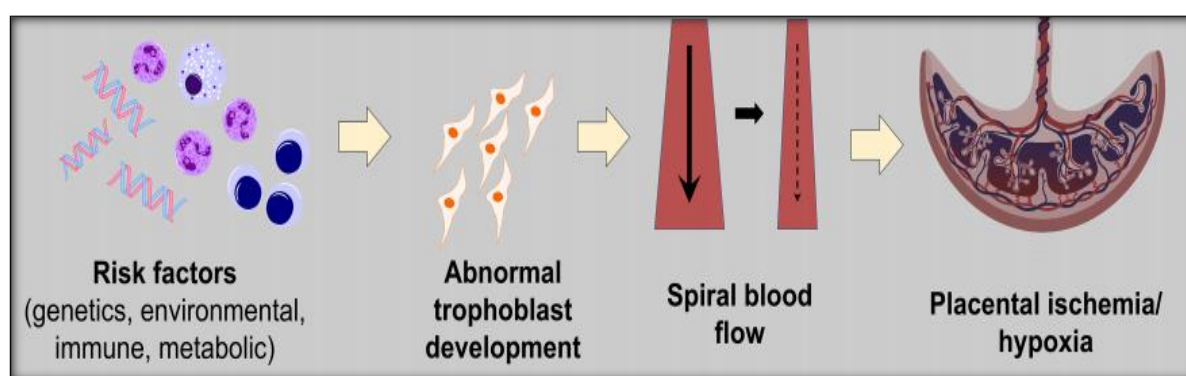


Figure 10 : Placentation anormale en cas d'HIG

La diminution de la perfusion placentaire secondaire au mauvais remodelage vasculaire utérin engendre progressivement une dysfonction placentaire. La placentation anormale et l'hypoxie placentaire qui s'en survient sont à l'origine d'un stress oxydant et d'une dysfonction des cellules endothéliales des artères spiralées maternelles.

Les déséquilibres angiogéniques se manifestent par une diminution des concentrations de facteurs angiogéniques tels que le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et le Placental Growth Factor (PlGF), et une augmentation de l'index mitotique, l'augmentation de l'épaisseur du syncytium, ainsi que des marqueurs moléculaires d'hypoxie.

La dysfonction endothéliale généralisée induite par les facteurs anti-angiogéniques est responsable d'une atteinte systémique touchant plusieurs organes. C'est en partie à cause de cette hypoperfusion que des atteintes neurologiques, pulmonaires et hépatiques ainsi que l'œdème peuvent apparaître en cas de prééclampsie.

Le placenta hypoxique libère des quantités excessives de facteurs anti-angiogéniques comme la forme soluble du récepteur de type 1 du VEGF, et la forme soluble de l'endogline, un récepteur archaïque du Transforming Growth Factor beta (TGF β), dont les concentrations dans le sang maternel sont incomparablement plus élevées que celles observées au cours d'une grossesse normale ; cette augmentation survient des semaines avant le début des symptômes cliniques.

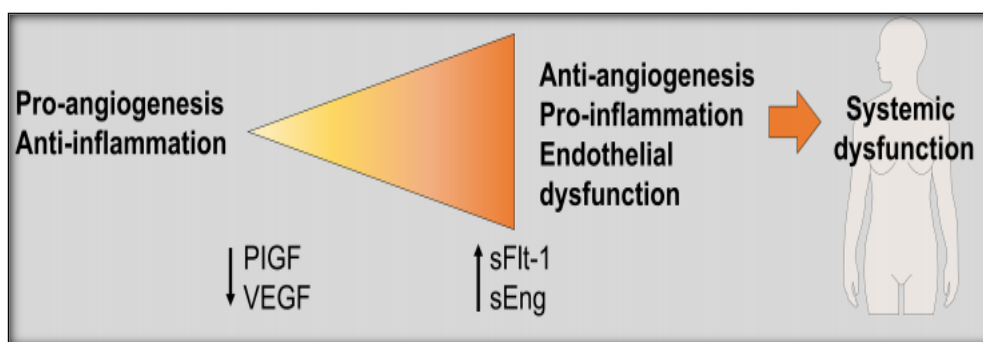


Figure 11 : Dysfonctionnement endothélial des HIG

Alors que la liaison du Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 (VEGFR-1) au VEGF entraîne une action vasodilatatrice et pro-angiogénique, le peptide endogène sFlt bloque cette action. Donc des taux élevés de sFlt1 entraînent une chute des concentrations de VEGF et du PLGF libres circulant.

L'ischémie placentaire et le stress oxydatif qui en résultent initient une cascade des réactions, provoquant un dysfonctionnement endothélial maternel généralisé, médié par un déséquilibre angiogénique et une réponse inflammatoire.

Par ailleurs, il a été également décrit le passage de débris placentaires dans la circulation maternelle comme des microparticules contenant des médiateurs pro-inflammatoires, des lipides oxydés, des fragments d'ADN, et des radicaux libres.

L'empêchement de la liaison du VEGF et du PIGF à leurs récepteurs est un facteur qui réduit la synthèse d'oxyde nitrique, entraînant ainsi une souffrance cellulaire, une vasoconstriction, une inhibition de la production de prostacycline et un dysfonctionnement endothélial.

Un dysfonctionnement de l'endothélium maternel est causé par diverses substances libérées par le placenta dans la circulation maternelle (comme le sFlt-1, les radicaux libres, les débris syncytiaux, les cytokines), ce qui conduit aux signes cliniques et biologiques de la prééclampsie.

Une dysfonction endothéliale en résulte, avec une activation de la cascade de la coagulation et d'autres systèmes neuro-humoraux. L'adaptation cardiovasculaire à la grossesse est donc anormale (diminution du volume plasmatique, augmentation de la résistance vasculaire systémique et diminution du débit cardiaque). La pression de perfusion rénale va ainsi diminuer, de même que la natriurèse, ce qui engendre l'hypertension.

Par ailleurs, la protéinurie est liée à des lésions de l'endothélium glomérulaire. De plus, les débris placentaires libérés dans la circulation maternelle ont été impliqués dans la libération de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-6, qui sont d'importants médiateurs de l'activation des cellules endothéliales en cas de PE .

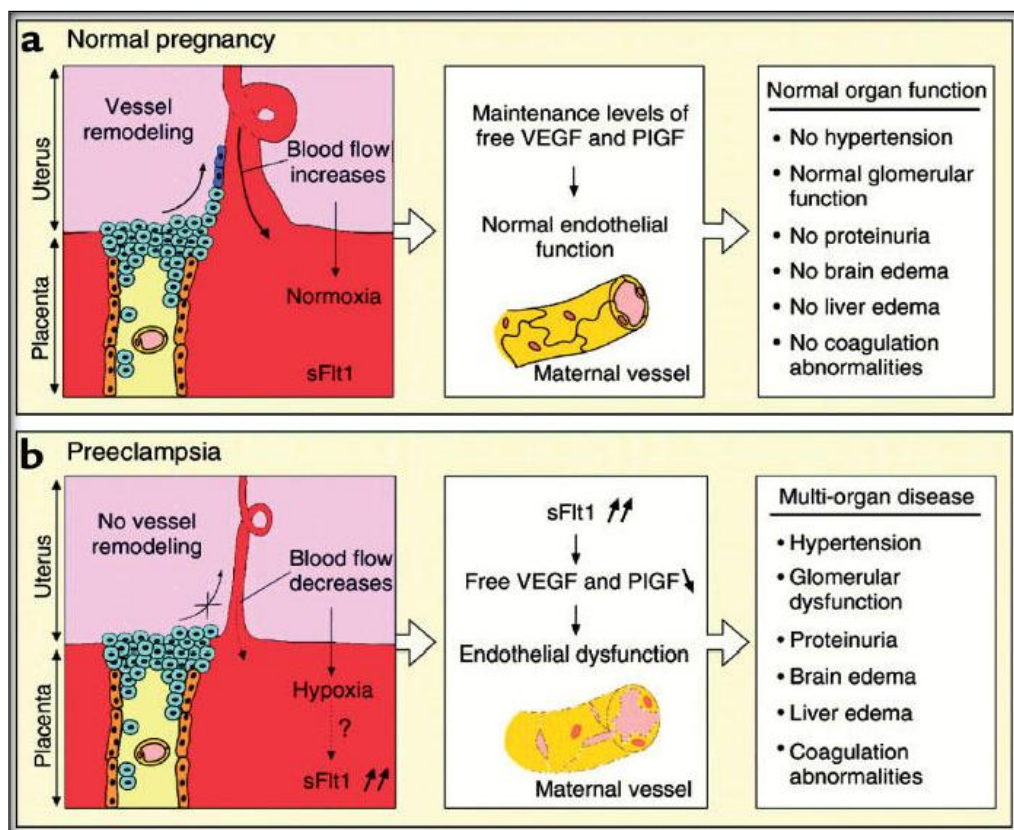


Figure 12 : Rôle du sFlt1 dans la prééclampsie

III.7. Traitement

Le traitement de l'HIG, au cours des 6 premiers mois de grossesse, a pour objectif d'éviter les complications maternelles sans être délétère sur le développement fœtal. Il repose, en première intention, sur des mesures hygiéno-diététiques adaptées à la grossesse.

Une pratique sportive régulière, adaptée au terme de la grossesse ainsi qu'une alimentation équilibrée, contrôlée en sel et riche en fruits et légumes sont particulièrement importantes.

Un traitement antihypertenseur requis dès que la PA systolique est ≥ 140 mmHg et/ou la PA diastolique est ≥ 90 mmHg. Les molécules de première intention sont les alpha/bêta-bloquant, le plus largement recommandé en première intention. ainsi que le Méthylodopa qui est antihypertenseur central, ou encore un inhibiteur calcique à libération prolongée, qui se trouve être une alternative efficace.

Le traitement définitif est l'accouchement (et la délivrance du placenta) qui reste le seul traitement curatif de la prééclampsie, à programmer dès 37 semaines ou immédiatement en cas de critères de sévérité maternelle ou fœtale.

Chapitre 05 : Physiopathologie Pulmonaire

I. Introduction

Les maladies respiratoires regroupent un large éventail de pathologies affectant les différentes structures de l'appareil respiratoire, depuis les voies aériennes supérieures jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Elles perturbent les fonctions essentielles du système respiratoire, notamment la ventilation, la diffusion des gaz respiratoires et le maintien de l'homéostasie acido-basique.

Leur étiologie est multifactorielle et implique des agents infectieux, des réactions inflammatoires ou immunitaires, des facteurs environnementaux, des anomalies génétiques ainsi que des expositions professionnelles.

En raison de leur forte prévalence et de leur importante charge sanitaire, ces affections représentent un enjeu majeur de santé publique. L'approche physiopathologique permet de comprendre les mécanismes responsables des altérations fonctionnelles observées au cours des différentes maladies respiratoires et constitue le fondement du diagnostic, du traitement et de la prévention.

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et l'**asthme** sont les deux maladies respiratoires obstructives chroniques les plus répandues. La MPOC représente un ensemble de problèmes respiratoires graves dont les deux principaux sont la bronchite chronique et l'emphysème. Elle est caractérisée par une obstruction progressive et partiellement réversible des voies respiratoires, l'hyperinflation pulmonaire, des manifestations systémiques et des exacerbations.

Contrairement aux maladies pulmonaires obstructives, qui limitent le flux d'air, les maladies restrictives réduisent le volume pulmonaire, rendant la respiration difficile. Cela entraîne une diminution de l'apport en oxygène et peut provoquer essoufflement, fatigue et diminution de la capacité d'effort.

II. Maladies respiratoires obstructives : l'Asthme

II.1. Définition

L'asthme est une inflammation des voies respiratoires qui se caractérise par une hyperactivité des bronches qui ont une tendance accrue à se refermer de façon spontanée ou sous l'effet de stimuli (allergène, fumée, exercice, virus, vapeurs ou gaz irritants).

Il se traduit par une difficulté à respirer, un essoufflement, une sensation d'oppression thoracique, une respiration sifflante, une production de mucus et une toux.

C'est une maladie très fréquente chez l'enfant, et débute 1 fois /2 avant l'âge de 5 ans. Il s'agit d'une maladie invalidante. La morbidité est en augmentation régulière vue l'augmentation du cout consacré à cette pathologie : 6 à 8 personnes /J meurent d'une crise d'asthme sévère soit 2000 à 5000 décès /an dont 1/3 adolescents.

L'asthme professionnel est un type d'asthme causé par certains agents de type chimiques ou biologiques présents dans le milieu de travail. L'exposition à ces substances peut provoquer une réaction inflammatoire des bronches qui se manifeste par des symptômes de type asthmatique.

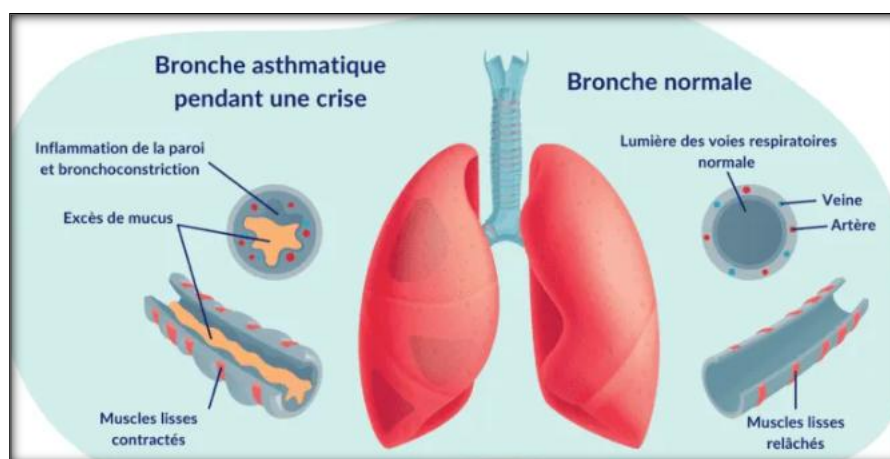


Figure 01 : Manifestation d'un asthme par l'inflammation et l'obstruction des bronches.

II.2. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de l'asthme se présentent sous deux formes : les facteurs de risque qui contribuent au développement de la maladie (facteurs de risque primaires) et les facteurs de risque qui sont liés au déclenchement de la crise d'asthme (facteurs de risque secondaires).

Chez l'enfant :

Les premières années de vie sont déterminantes dans la susceptibilité de l'asthme chez l'enfant :

- Les antécédents familiaux d'allergies et d'affections allergiques (y compris le rhume des foins, l'asthme et l'eczéma).
- L'exposition importante des enfants susceptibles à des allergènes inhalés (animaux de compagnie, acariens, coquerelles et moisissures) pendant la première année de vie.
- L'exposition à la fumée du tabac, y compris l'exposition in utero.
- Les infections respiratoires fréquentes au cours des premières années de vie.
- Le faible poids à la naissance et le syndrome de détresse respiratoire.

Chez l'adulte :

➤ Exposition à certains éléments présents dans leur milieu de travail tels que l'exposition à des produits contenant des isocyanates, à des agents infectieux, à des allergènes ou à la pollution

➤ Obésité, le tabagisme et l'influence hormonale pourraient aussi être des facteurs de risque du développement de la maladie.

Facteurs déclenchants de la crise d'asthme :

- Les allergènes (poussières, pollen, poils d'animaux, acariens) (facteur de risque principal);
- Les infections des voies respiratoires ;
- L'exercice physique (après l'effort) ;
- Le changement de température (air froid, air chaud et humide) ;
- Les émotions fortes (rires, pleurs, colère, excitation, stress) ;
- La fumée du tabac (chez le fumeur et la fumée secondaire) ;
- Certains aliments (sulfite, glutamate monosodique) et allergies alimentaires ;
- Certains médicaments (aspirine) ;
- Produits parfumés ;

- Les polluants aériens (irritants en milieu de travail, fumée de feu de bois, gaz d'échappement, pollution atmosphérique, etc.)

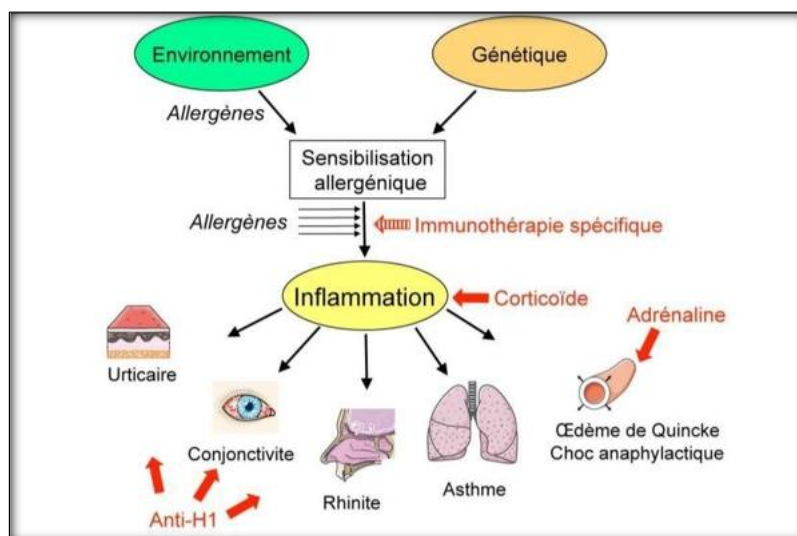


Figure 02 : Facteurs de risques de l'asthme

II.3. Symptômes

- Respiration sifflante : Un sifflement aigu, particulièrement audible lors de l'expiration.
- Essoufflement (dyspnée) : Sensation de manque d'air ou difficulté à respirer profondément.
- Oppression thoracique : Sensation de serrement ou de pression dans la poitrine.
- Toux persistante : Souvent sèche, quinteuse et aggravée la nuit ou au réveil

Les signes d'une crise grave (Urgence médicale) :

- Difficulté sévère à parler ou à respirer
- Lèvres ou ongles bleutés (cyanose).
- Fréquence cardiaque très élevée et angoisse intense.



Figure 03 : Symptômes de la crise d'asthme

II.4. Diagnostic

- Interrogatoire clinique : Le médecin recherche une variabilité des symptômes dans le temps : Existence de sifflements, toux, dyspnée ou oppression de la poitrine, aggravation nocturne, au réveil ou lors d'un effort physique, par le froid, le rire, les allergènes ou la fumée de tabac. Ou antécédents personnels ou familiaux d'allergies (atopie).
- Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR) : Ces examens mesurent la capacité pulmonaire et confirment le diagnostic de certitude :
 - Spirométrie : Elle évalue le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS).
 - Test de réversibilité : Le patient inhale un bronchodilatateur à action rapide. Une augmentation du VEMS d'au moins 12 % (et 200 mL) confirme l'asthme.

II.5. Physiopathologie

II.5.1. Rappel physiologique

Le système respiratoire est un ensemble de passages qui filtre l'air et qui le transporte à l'intérieur du poumon où les échanges gazeux vont s'opérer au niveau des sacs alvéolaires. Le diaphragme est le muscle principal de la respiration.

Les poumons, situés dans la cage thoracique, sont séparés par le médiastin. Comme le cœur est légèrement incliné vers la gauche par rapport à l'axe médian, les deux poumons n'ont

pas tout à fait la même forme ni les mêmes dimensions. Le poumon gauche est un peu plus petit que le droit.

Chaque cavité thoracique est entourée d'une membrane : la plèvre. La plèvre est une séreuse formée de deux feuillets, la plèvre pariétale et la plèvre viscérale ; le feuillet pariétal tapisse l'intérieur de la paroi thoracique et la face supérieure du diaphragme pour se poursuivre entre le poumon et le cœur. De là, le feuillet pariétal continue pour devenir le feuillet viscéral qui adhère à la surface externe du poumon s'enfonçant dans les scissures lobaires.

Une espace sépare les deux plèvres (espace pleurale) où se retrouve le liquide pleural; ce liquide favorise le glissement des membranes pleurales. C'est grâce à la plèvre que le poumon peut suivre les mouvements du thorax.

Trois processus participent de façon coordonnée et indissociable aux échanges gazeux : la ventilation, la diffusion et la perfusion pulmonaire. La **ventilation** permet le renouvellement des gaz respiratoires entre l'air ambiant et les alvéoles où se trouve l'interface alvéolocapillaire, barrière histologique à travers laquelle s'effectue la **diffusion** des gaz entre le milieu aérien et le milieu sanguin.

La ventilation représente le volume total de gaz sortant du poumon à chaque minute. Pour le calculer on multiplie le volume courant de la personne par sa fréquence respiratoire.

$$V_m = V_t \times FR$$

V_m : ventilation minute

V_t : volume courant

F.R : fréquence respiratoire

Seulement la portion qui se rend aux alvéoles où se produisent les échanges gazeux est efficace ; c'est la ventilation alvéolaire. La partie de l'air qui demeure dans les voies aériennes est nommée l'espace mort anatomique. L'espace mort anatomique constitue environ 2,2 mL/kg.

La **perfusion** pulmonaire est l'homologue circulatoire de la ventilation qui permet d'amener l'O₂ des capillaires alvéolaires vers les tissus pour l'oxygénation tissulaire et le CO₂ des tissus vers les alvéoles pour y être éliminé.

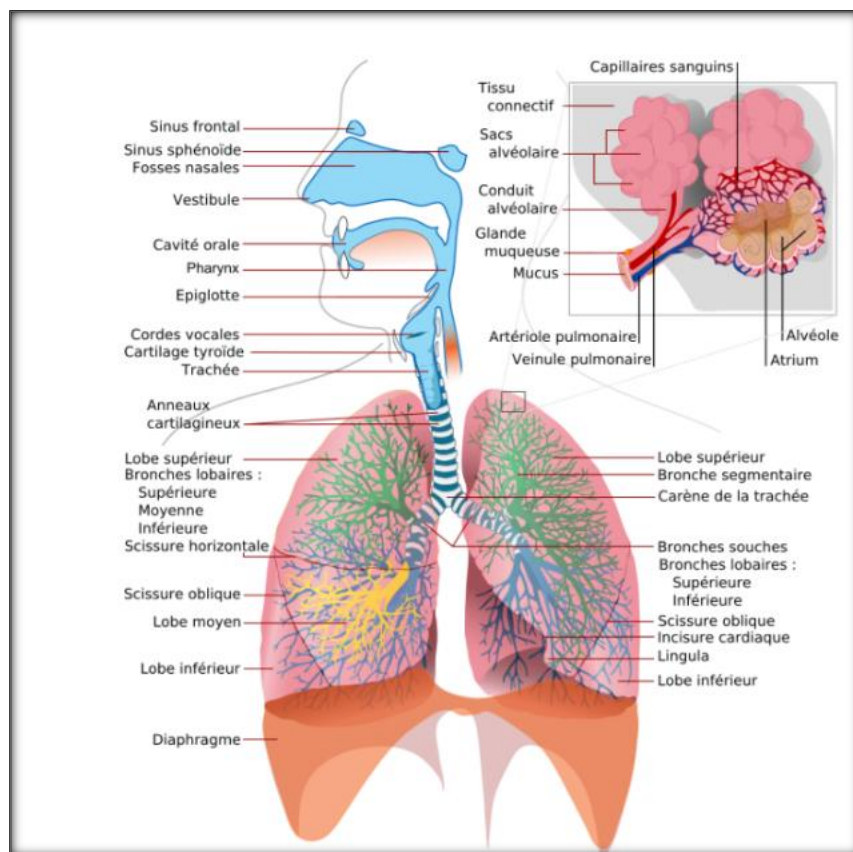


Figure 04 : Appareil respiratoire

II.5.2. Explication physiopathologique

L'asthme est une inflammation chronique des bronches (80% des asthmes sont d'origines allergiques) associant plusieurs processus :

- ✓ Une Hyperréactivité des bronches (réponse anormale des muscles bronchiques à des stimuli physiologiques : froid, effort ;.....).
- ✓ Une inflammation locale et un épaissement des parois bronchiques accompagnés d'une formation du mucus.
- ✓ Une Broncho -constriction.

Comme les cils bronchiques ne peuvent pas battre dans un mucus visqueux, une solution d'électrolytes est sécrétée en temps normal pour décoller le mucus des cils bronchiques. Le mucus se déplace ensuite en direction de la bouche sur une mince couche liquide. L'activation de la musculature bronchique peut rétrécir la lumière des bronches et augmenter la probabilité que l'agent pathogène reste englué dans le mucus. La contrepartie est une augmentation de la résistance. Dans ce cas, on parlera de maladies pulmonaires obstructives.

Une augmentation intrathoracique de la résistance est le plus souvent reliée à un rétrécissement ou une obstruction des bronches, que ce soit à la suite d'une compression d'origine externe, d'une contraction des muscles bronchiques, d'un épaissement de la muqueuse recouvrant les voies respiratoires ou d'une obstruction de la lumière par du mucus.

Dans le cas d'un asthme, il existe une allergie contre un antigène inhalé (pollen, poussières). Ces antigènes déclenchent une inflammation de la muqueuse bronchique, et la libération d'histamine et de leucotriènes (encore appelés slow reacting substance of anaphylaxis = SRS-A). Sous l'influence de ces médiateurs, les muscles bronchiques se contractent tandis que la perméabilité vasculaire (œdème muqueux) et la sécrétion de mucus sont augmentées. À côté des antigènes inhalés, des micro-organismes présents dans la muqueuse peuvent agir comme antigène (asthme allergique infectieux).

La conséquence d'une maladie pulmonaire obstructive est une réduction de la ventilation. Dans le cas d'obstacles extra-thoraciques, c'est essentiellement l'inspiration qui est touchée (inspiration sifflante), car l'augmentation de la pression pré-ténotique dans la lumière des voies respiratoires lors de l'expiration élargit la zone resserrée.

Les blocages intra-thoraciques affectent principalement l'expiration, car la baisse de la pression intrathoracique lors de l'inspiration élargit les voies respiratoires. Le rapport des durées respiratoires (durée d'expiration/durée d'inspiration) augmente. L'expiration plus difficile gonfle de façon anormale les alvéoles. Cette augmentation de pression provoque une compression des artérioles qui augmente encore la résistance des voies respiratoires.

L'obstruction limite la ventilation variable des divers alvéoles et provoque des troubles de répartition. L'hypoxie des alvéoles hypoventilés déclenche une vasoconstriction, une augmentation des résistances dans la petite circulation, une hypertension pulmonaire et une surcharge du cœur droit.

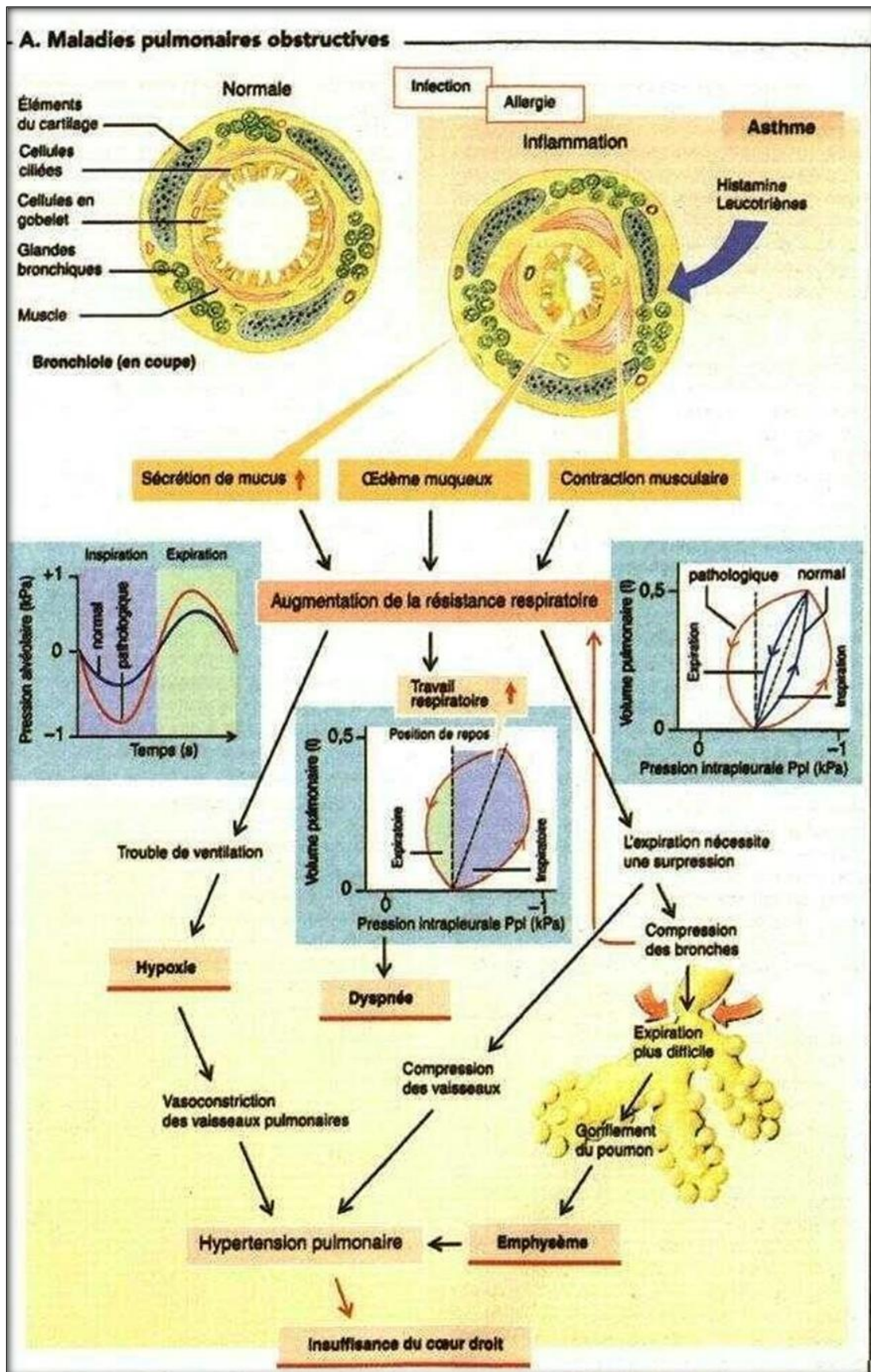


Figure 05 : Physiopathologie de l'asthme

L'asthme débute par l'exposition des voies respiratoires à un allergène (pollen, acariens, poils d'animaux, etc.). Cet allergène est capté par les cellules dendritiques et les macrophages, qui jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigènes. Elles activent ensuite les lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2), qui sécrètent différentes cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) qui recrutent et activent plusieurs cellules inflammatoires, notamment les éosinophiles. Parallèlement, l'allergène active directement les mastocytes, qui libèrent rapidement de nombreux médiateurs inflammatoires (histamine, leucotriènes, prostaglandines). Ces médiateurs favorisent également le recrutement des neutrophiles, particulièrement lors des formes sévères ou exacerbées de l'asthme. En parallèle, les cellules dendritiques capturent les allergènes et les présentent aux lymphocytes T naïfs (Th0), induisant leur différenciation en lymphocytes Th2.

Les IgE se fixent sur les mastocytes. Lors d'une nouvelle exposition à l'allergène, les mastocytes se dégranulent et libèrent de l'histamine, responsable d'une bronchoconstriction immédiate par activation des récepteurs H1 du muscle lisse bronchique.

Les lymphocytes Th17 produisent l'IL-17, qui favorise le recrutement des neutrophiles, tandis que les macrophages sécrètent l'IL-8, une autre cytokine chimiotactique attirant également les neutrophiles. Ces mécanismes sont particulièrement impliqués dans les formes sévères ou non allergiques de l'asthme.

Lorsque cette inflammation persiste, elle induit un remodelage des voies aériennes, responsable d'une obstruction bronchique de plus en plus permanente. Ce remodelage comprend :

- Une fibrose sous-épithéliale, liée à l'activation des fibroblastes et au dépôt excessif de collagène sous la membrane basale, entraînant un épaississement de la paroi bronchique
- Une angiogenèse, correspondant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui entretiennent l'inflammation ;
- Une hypertrophie et une hyperplasie du muscle lisse bronchique, augmentant la capacité des bronches à se contracter ;
- Une hyperplasie des cellules sécrétrices de mucus, responsable d'une production chronique excessive de mucus.

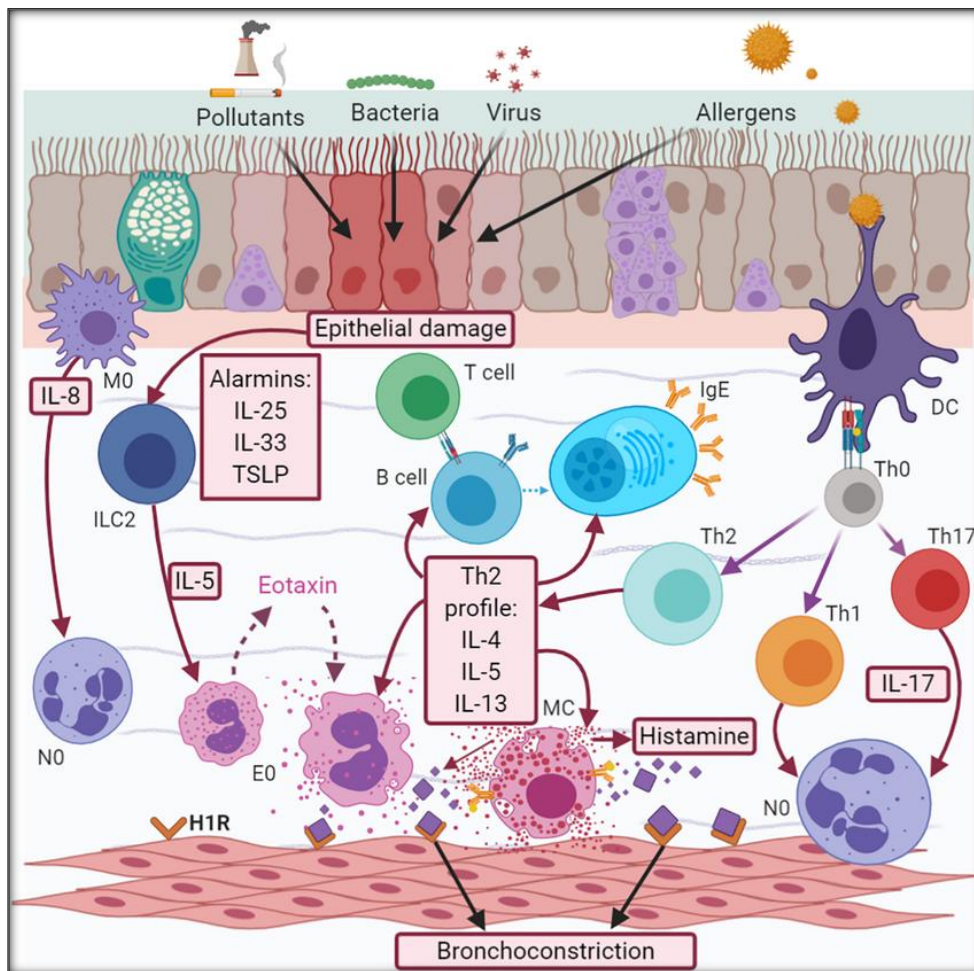


Figure 06 : inflammation au cours d'un asthme

II.6. Traitement

Le traitement de crise (de secours) soulage immédiatement les symptômes lors d'une gêne respiratoire ou d'une crise.

- Bronchodilatateurs à action rapide (SABA) : Médicaments comme le salbutamol (Ventoline) qui dilatent les bronches en quelques minutes.
- Option combinée (AIR) : L'utilisation à la demande d'une association de corticoïde inhalé et de formotérol (un bronchodilatateur à action rapide et prolongée) est privilégiée dès les premiers paliers car elle traite simultanément l'inflammation.

Il faut éviter les facteurs déclenchants personnels identifiés (acariens, poils d'animaux, pollens).et arrêt total du tabagisme et évitement du tabagisme passif

III. Maladie respiratoires restrictives : Fibrose pulmonaire idiopathique

III.1. Définition

Les fibroses pulmonaires (FPI) sont des maladies pulmonaires caractérisées par une accumulation de fibroblastes et de collagène dans les alvéoles du poumon, empêchant les échanges gazeux, et entraînant une rigidité anormale du poumon qui devient fibreux, difficile à gonfler, et tend à se rétracter.

C'est une maladie pulmonaire chronique et évolutive caractérisée par une fibrose pulmonaire progressive et un aspect histologique de pneumopathie interstitielle commune. Elle est associée à une augmentation de la toux et de la dyspnée, ainsi qu'à une altération de la qualité de vie. La FPI touche environ 3 millions de personnes dans le monde, et son incidence augmente considérablement avec l'âge.

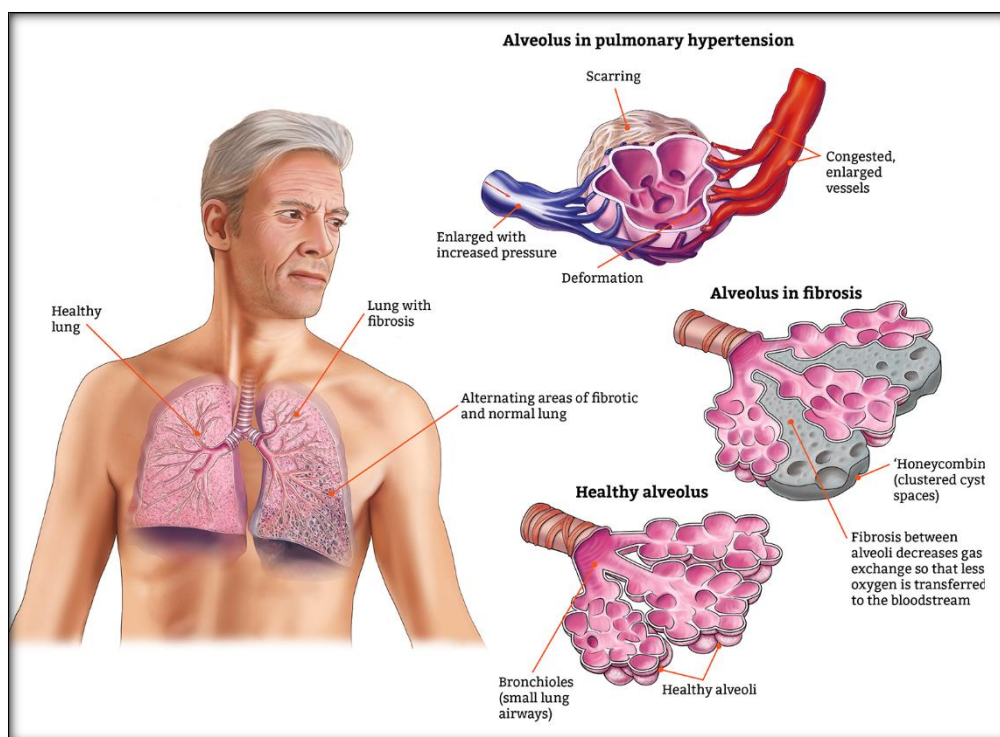


Figure 07 : Fibrose pulmonaire idiopathique

III.2. Causes et facteurs de risque

L'origine exacte de la FPI reste inconnue, toutefois il existe certains facteurs de risques qui peuvent accentuer sa survenue :

- L'âge : La FPI est une maladie liée au vieillissement. Elle est très rare avant 50 ans et diagnostiquée le plus souvent chez les adultes de 60 à 70 ans.
- Le sexe masculin : La maladie touche significativement plus les hommes que les femmes (environ 75 % des cas).
- Formes familiales : Environ 5 à 20 % des cas de fibrose pulmonaire présentent un caractère familial (au moins deux membres d'une même famille touchés).
- Mutations et polymorphismes des gènes de la télomérase (TERT, TERC), des protéines du surfactant (SFTPC, SFTPA2) ou le variant du gène du mucus (MUC5B) altèrent la capacité de réparation des tissus pulmonaires
- Facteurs environnementaux et mode de vie: tabagisme, expositions professionnelles et environnementales (poussières de métal, de bois, de silice ou de pierre).
- Infections virales chroniques ou sévères (comme le virus d'Epstein-Barr, l'herpès, les virus des hépatites ou les virus respiratoires)
- Le Reflux Gastro-Œsophagien entraîne des micro-aspirations répétées d'acide gastrique dans les poumons. Cet acide agresse continuellement les pneumocytes, initiant ou aggravant le processus de fibrose.

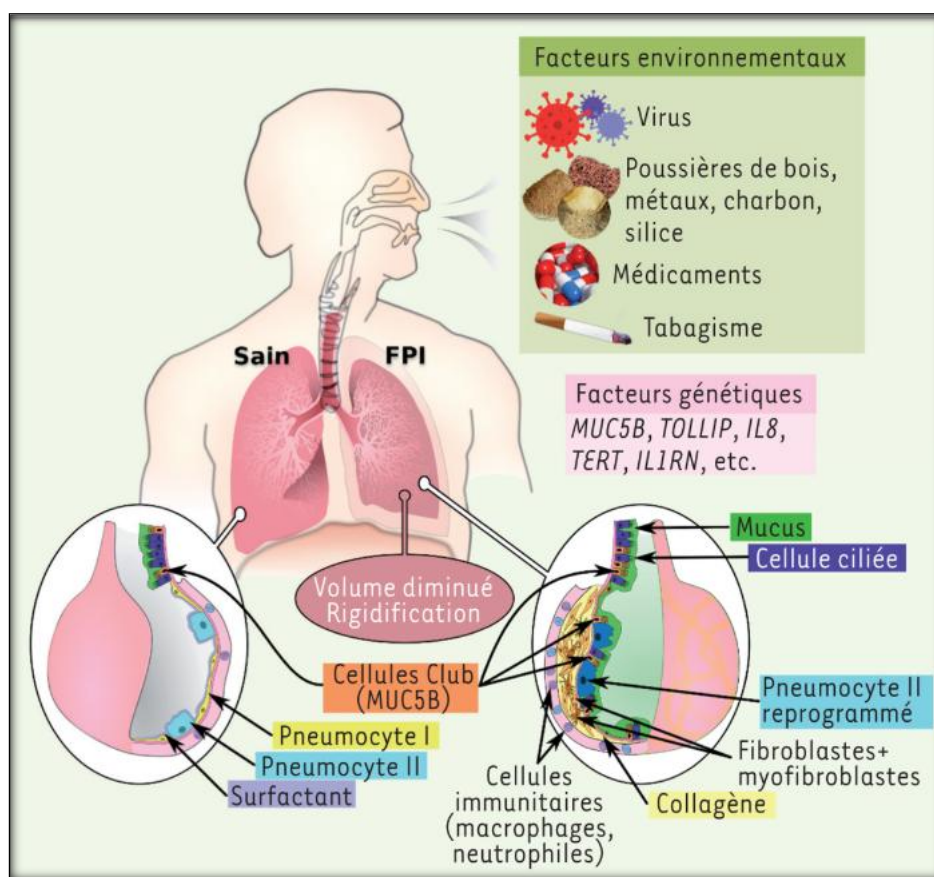


Figure 08 : Causes et facteurs de risque de la Fibrose pulmonaire idiopathique

III.3. Symptômes

- ✓ Des bronchites à répétition,
- ✓ Une perte d'appétit,
- ✓ Une perte de poids inexplicée,
- ✓ Une sensation de fatigue et/ou de mal-être,
- ✓ Un hippocratisme digital (élargissement et bombement des dernières phalanges des doigts ou orteils) est présent dans la moitié des cas.

III.4. Diagnostic

Le diagnostic de la FPI reste encore trop tardif, puisque les mécanismes précoces participant au développement de la maladie demeurent inconnus.

- Un scanner thoracique : un aspect de pneumopathie interstitielle commune, associant des réticulations, des images en rayon de miel, ainsi que l'exclusion de toute autre cause de fibrose pulmonaire.
- Une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) qui mesure les volumes pulmonaires et la capacité du poumon à échanger les gaz,

- Un test de marche pour apprécier le retentissement de la maladie sur la capacité à faire des efforts,
- Une endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire peut apporter des informations complémentaires,
- Une biopsie pulmonaire.
- Identification de marqueurs biologiques circulants, tels que les métalloprotéases MMP1 et MMP7 .

III.5. Physiopathologie

III.5.1. Rappel physiologique

Dans un poumon normal, l'alvéole est constituée de plusieurs types cellulaires qui assurent les échanges gazeux et maintiennent l'homéostasie pulmonaire :

- Les pneumocytes de type I couvrent environ 95 % de la surface alvéolaire et permettent les échanges d'oxygène et de dioxyde de carbone ;
- Les pneumocytes de type II produisent le surfactant et servent de cellules progénitrices capables de remplacer les pneumocytes de type I après une lésion ;
- Les fibroblastes synthétisent une faible quantité de matrice extracellulaire indispensable au soutien mécanique de l'alvéole ;
- Les macrophages alvéolaires éliminent les agents pathogènes et les débris cellulaires ;
- Les capillaires pulmonaires assurent les échanges gazeux avec le sang.

L'ensemble permet de préserver une architecture alvéolaire fine, souple et fonctionnelle.

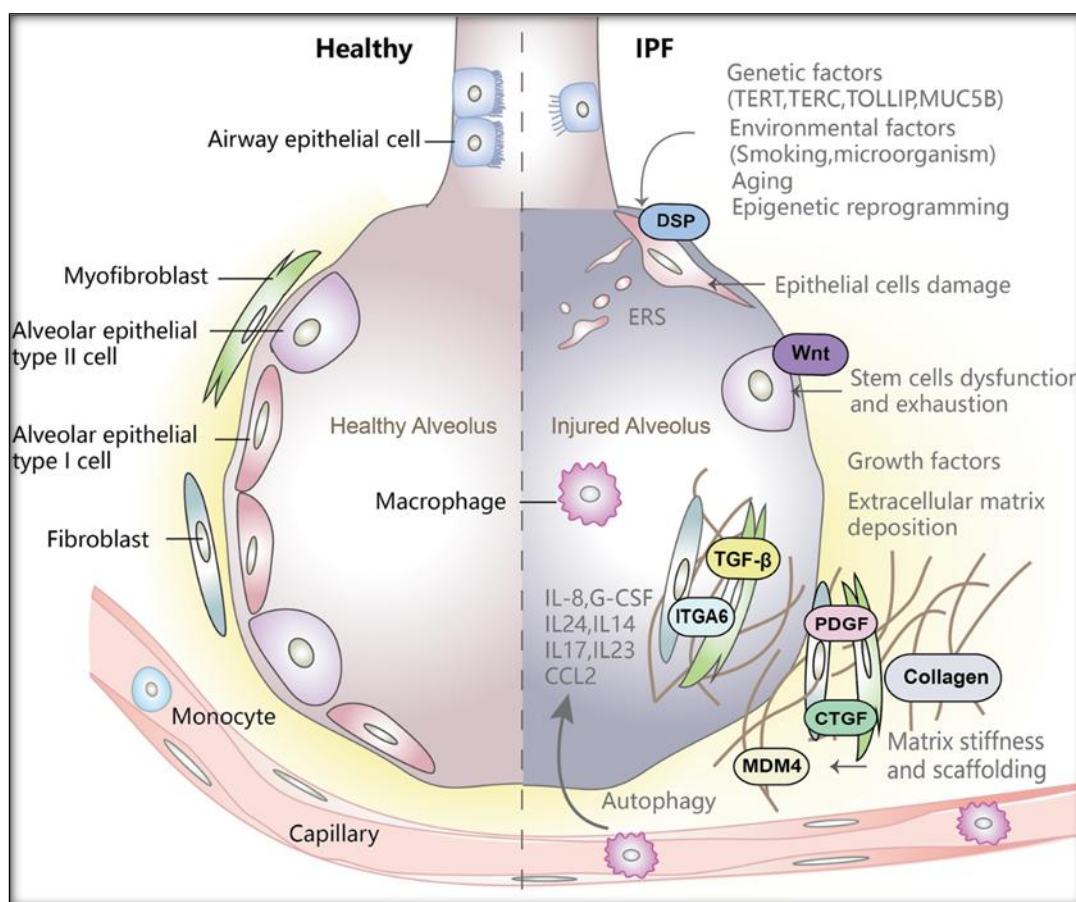


Figure 09 : Physiopathologie de la Fibrose pulmonaire idiopathique

III.5.2. Explication physiopathologique

Chez les sujets prédisposés, plusieurs facteurs favorisent la survenue de lésions répétées de l'épithélium alvéolaire :

- Facteurs génétiques (mutations ou polymorphismes de TERT, TERC, TOLLIP, MUC5B) ;
- Facteurs environnementaux (tabagisme, micro-organismes, pollution) ;
- Vieillesse, qui diminue les capacités de réparation ;
- Reprogrammation épigénétique, modifiant durablement l'expression de nombreux gènes.

Ces agressions provoquent une lésion chronique des cellules épithéliales alvéolaires.

Les cellules épithéliales lésées présentent plusieurs anomalies :

- Stress du réticulum endoplasmique entraînant une accumulation de protéines mal repliées ;
- Activation de voies de signalisation cellulaires anormales ;
- Diminution des capacités de prolifération et de régénération.

La dérégulation de la voie Wnt, impliquée dans le maintien des cellules souches pulmonaires, entraîne une dysfonction et un épuisement des cellules souches, empêchant une réparation correcte de l'épithélium.

Les cellules épithéliales lésées libèrent plusieurs cytokines et chimiokines inflammatoires, notamment : IL-8, G-CSF, IL-24, IL-14, IL-17, IL-23, CCL2. Ces médiateurs recrutent les monocytes, les macrophages et d'autres cellules immunitaires vers l'alvéole lésée.

L'aspect macroscopique des poumons dans la fibrose pulmonaire idiopathique révèle une fibrose caractéristique, la surface pleurale présente un aspect bosselé ou pavimenteux, et à la coupe, ces régions correspondent à des zones d'élargissement des espaces aériens et de rétraction fibreuse.

Les régions du parenchyme sous-pleural immédiat présentent souvent des cicatrices avancées et un aspect en nid d'abeilles microscopique, caractérisé par des espaces aériens irréguliers tapissés d'un épithélium bronchiolaire et entourés d'une fibrose dense. Si la fibrose évolue sur plusieurs mois, alors que dans la fibrose pulmonaire idiopathique, elle évolue sur plusieurs années.

Certaines mutations génétiques (TERT, SFTPA2, MUC5B,.....) qui raccourcissent les télomères, diminuent la capacité de réparation des pneumocytes alvéolaires de type II, favorisent leur sénescence et augmentent leur susceptibilité aux agressions environnementales.

Il est admis qu'une agression chronique de l'épithélium alvéolaire, par des poussières par exemple, stimulerait des voies d'activation de la réparation tissulaire. Dans le tissu conjonctif, cette activation se traduit par une multiplication excessive des fibroblastes qui se différencient en myofibroblastes à l'origine de la formation des foyers fibroblastiques que l'on observe à la périphérie du poumon.

Ces foyers produisent une importante quantité de facteurs de croissance, comme le TGF- β dans les poumons des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique. Les trois isoformes (TGF- β 1, TGF- β 2 et TGF- β 3) du TGF- β inactif sont synthétisées et sécrétées liées au peptide associé à la latence (LAP). Ceci rigidifie l'épithélium alvéolaire, entraînant une diminution du volume pulmonaire et, donc, une perte progressive et irréversible des capacités respiratoires.

Le TGF- β 1 stimule ensuite la prolifération et la différenciation des fibroblastes provoquant la prolifération des fibroblastes résidents et leur transformation en myofibroblastes. Ces myofibroblastes activés constituent la principale source des composants de la matrice extracellulaire (MEC)

Les myofibroblastes synthétisent de grandes quantités de collagène ; fibronectine ; et autres protéines de la matrice extracellulaire. Cette accumulation entraîne un épaissement des septa alvéolaires ; une augmentation de la rigidité pulmonaire, entraînant une cicatrisation irréversible, la formation de kystes en nid d'abeilles et une perte de fonction pulmonaire.

La diminution de l'autophagie, favorise ainsi l'accumulation de cellules sénescents, la persistance des myofibroblastes, et la progression de la fibrose.

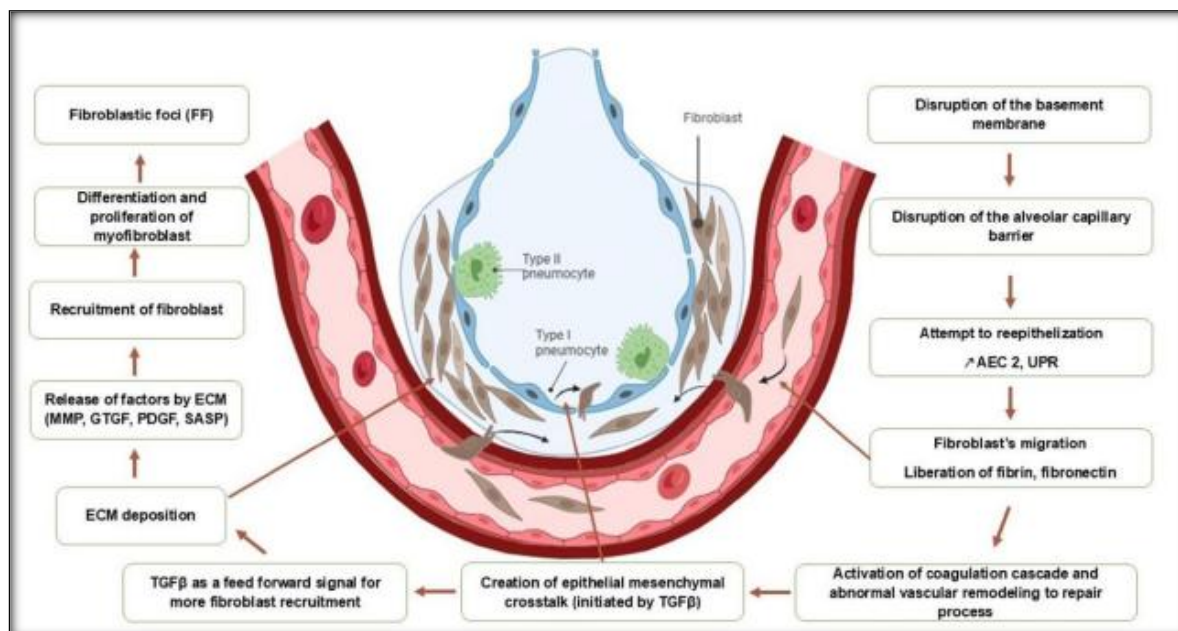


Figure 10 : Mécanisme de formation de la fibrose

De tous les polymorphismes associés à la FPI, le variant situé dans la région promotrice du gène *MUC5B* est le facteur de risque génétique le plus important pour la survenue d'une FPI, que celle-ci soit sporadique ou familiale. La mucine *MUC5B* est une macro-glycoprotéine sécrétée par les cellules caliciformes, les glandes sous-muqueuses, et les cellules séreuses. Cette mucine est gélifiante : elle se polymérise et capte des molécules d'eau pour former un gel de mucus.

En étant sécrété et en recouvrant les épithéliums, ce mucus participe à la protection des cellules épithéliales contre les particules toxiques et contre les agents pathogènes

Tableau 01 : Principales molécules pro-fibrosantes intervenant dans la FPI.

Molécules	Origines	Cibles	Fonctions
TGF- β 1	Macrophages	Fibroblastes	<i>Action pléiotrope :</i> – Différenciation des fibroblastes en myofibroblastes – Inhibe la prolifération des cellules épithéliales alvéolaires – Stimule la synthèse de la matrice extracellulaire
IL-13	Lymphocytes Th2	Cellules souches de l'épithélium alvéolaire	<i>Bronchiolisation de l'épithélium alvéolaire :</i> les cellules souches des alvéoles se différencient en cellules à mucus et non en cellules épithéliales alvéolaires
IL-1 β	Macrophages	Fibroblastes Cellules épithéliales pulmonaires Neutrophiles Lymphocytes	Stimule l'inflammation pulmonaire et la production de collagène, induisant une destruction tissulaire
TNF- α	Fibroblastes	Fibroblastes	<i>Action paracrine</i> Stimule la migration des fibroblastes
PDGF-AB	Macrophages	Fibroblastes	<i>Substance mitogène</i> – Stimule la migration de fibroblastes – Augmente la production de collagène
LPA	Synthèse extracellulaire	Cellules épithéliales Cellules endothéliales Fibroblastes	– Apoptose des cellules épithéliales – Augmentation de la perméabilité vasculaire – Stimule la prolifération, la persistance et le recrutement des fibroblastes

TGF- β 1 : transforming growth factor b1 ; IL-13 : interleukine 13 ; IL-1 β : interleukine 1b ; TNF- α : tumor necrosis factor a ; PDGF-AB : platelet-derived growth factor AB ; LPA : lysophosphatidic acid.

III.6. Traitement

- Deux médicaments (nintédanib et pirfénidone) permettent de ralentir l'évolution de la fibrose. Ces molécules sont des antifibrotiques. Ils réduisent de près de 50 % la perte de fonction respiratoire en un an, et améliorent la survie.
- La transplantation pulmonaire, envisagée en cas d'insuffisance respiratoire sévère, est le seul traitement curatif.
- Les traitements non médicamenteux permettent d'améliorer la qualité de vie : réhabilitation respiratoire, oxygénothérapie, aide psychologique...

Chapitre 06 : Physiopathologie Uro-génitale

I. Introduction

L'herpès génital constitue l'une des infections virales sexuellement transmissibles les plus fréquentes dans le monde. Une proportion importante des personnes infectées demeure asymptomatique ou présente des manifestations cliniques peu spécifiques, favorisant ainsi la transmission silencieuse du virus. En raison de sa persistance à vie, de ses récurrences fréquentes et de son impact psychologique, social et obstétrical, l'herpès génital représente un problème majeur de santé publique.

Les virus de l'herpès simplex sont distribués dans le monde entier, également entre les sexes et sans variation saisonnière. L'infection par le VHS-1 est plus courante que l'infection par le VHS-2, avec 65 % des personnes aux États-Unis ayant des anticorps contre le VHS-1.

L'épidémiologie en Europe est similaire, avec au moins la moitié de la population séropositive pour le HSV-1. Dans les pays en développement, le virus HSV-1 est presque universel et généralement acquis par contact intime avec la famille pendant la petite enfance.

Les infections urinaires bactériennes peuvent affecter l'urètre, la prostate, la vessie ou les reins. Les symptômes d'infection urinaire sont tous inconstants et comprennent la pollakiurie, l'urgenterie et la dysurie, une douleur pelvienne et des douleurs lombaires ou de l'hypochondre. Des symptômes systémiques et même un sepsis peuvent survenir en cas d'infection des reins. Le diagnostic repose sur l'examen cyto bactériologique des urines et la mise en culture. Le traitement repose sur les antibiotiques et l'ablation de tous les cathéters et la levée des obstructions des voies urinaires.

Chez l'adulte entre 20 et 50 ans, les infections urinaires sont 50 fois plus fréquentes chez la femme. Chez la femme de cette tranche d'âge, la plupart des manifestations de réaction tissulaire sont la cystite ou la pyélonéphrite. Chez les hommes du même âge, la plupart des infections urinaires sont des urétrites ou des prostatites. L'incidence des infections urinaires augmente chez le patient de > 50 ans, mais le ratio femme : homme diminue du fait de l'augmentation de la fréquence de l'hypertrophie prostatique et des instrumentations chez l'homme.

II. Herpès génital

II.1. Définition

L'herpès génital est une infection sexuellement transmissible (IST) chronique causée par un virus de la famille des Herpesviridae, principalement le virus Herpès simplex de type 2 (HSV-2), bien que le virus Herpès simplex de type 1 (HSV-1) soit de plus en plus impliqué, notamment chez les jeunes adultes.

Le virus de l'herpès est très contagieux et peut être transmis par contact direct avec une personne infectée, que ce soit par un contact physique intime ou par exposition à la peau et aux fluides corporels infectés. Une fois contracté, le virus reste dans le corps pour la vie, résidant dans les cellules nerveuses près du site de l'infection.

Après la primo-infection, le virus n'est jamais totalement éliminé par l'organisme. Il établit une latence au niveau des ganglions sensitifs sacrés où il persiste sous une forme inactive pendant toute la vie. Sous l'influence de différents facteurs (stress, immunodépression, infections concomitantes, fatigue, traumatismes locaux ou variations hormonales), le virus peut se réactiver et migrer vers la peau ou les muqueuses, provoquant des récurrences cliniques ou une excrétion virale asymptomatique.

II.2. Causes

• L'herpès génital est causé par le virus Herpes simplex (VHS). Il est également connu sous le nom d'herpès virus humain (HSV), et c'est un grand virus icosaédrique enveloppé. Taille : 120-200nm de diamètre. L'ADN est linéaire, et le virus est enveloppé. Il existe deux types : HSV1 et HSV2, qui sont structurellement et morphologiquement similaires. Cependant, ils se distinguent sur le plan antigénique, de leur génome et le site des lésions.

- Si un des partenaires à l'herpès oral ou génital, il peut transmettre les virus aux organes génitaux de l'autre partenaire.
- La salive peut propager le VHS lorsqu'elle touche des muqueuses comme la bouche, les organes génitaux ou l'anus.
- La partie du corps qui entre en contact avec une zone infectieuse détermine où le virus pourrait s'installer.

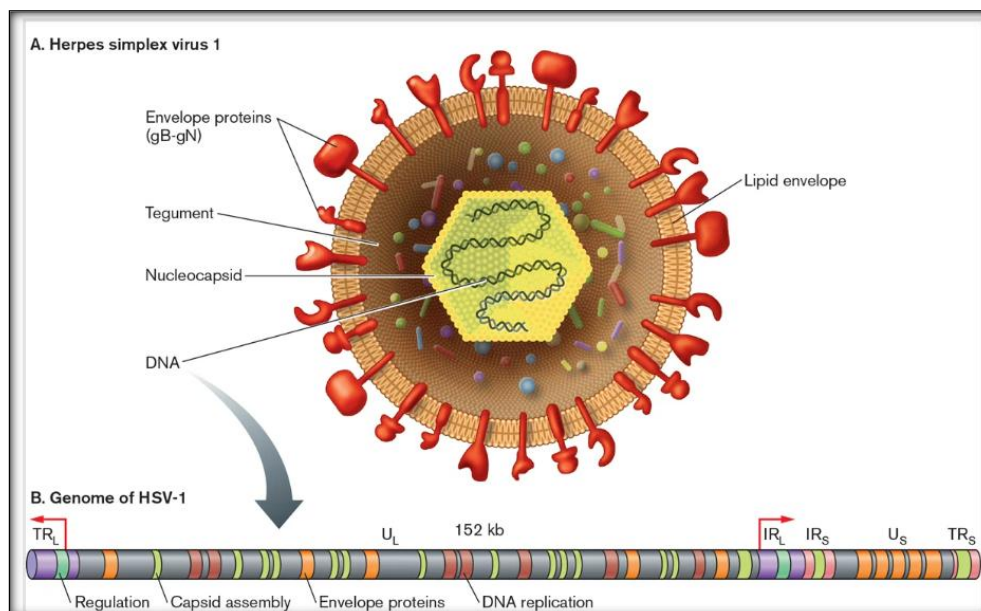


Figure 01 : Structure du virus Herpes simplex 1

II.3. Mode de transmission

Contact direct avec le liquide de la lésion ou la salive. Transmission sexuelle ; herpès génital. Voie périnatale ; l'enfant attrape de l'herpès à la naissance d'une mère infectée (Transmission congénitale rare).

Plusieurs facteurs augmentent le risque de contamination :

- Multiplicité des partenaires sexuels ;
- Rapports sexuels non protégés ;
- Début précoce de la vie sexuelle ;
- Antécédents d'autres infections sexuellement transmissibles ;
- Immunodépression (infection par le VIH, traitements immunosuppresseurs) ;
- Sexe féminin, en raison d'une plus grande susceptibilité biologique des muqueuses.

II.4. Symptômes

Une infection par l'herpès génital provoque des plaies dans la région génitale, (comme la vulve ou pénis) et celles qu'on ne peut pas voir (comme le col de l'utérus).

Les infections herpétiques se caractérisent par :

- Une rougeur surmontée de petites bulles (vésicules) contenant un liquide clair.

- Une douleur locale, et une miction douloureuse (dysurie),
- Des cloques
- Des plaies douloureuses et remplies de liquide au site de l'infection.
- Des démangeaisons,
- Une fièvre,
- Des douleurs musculaires
- Des ganglions lymphatiques enflés.



Figure 02 : Symptômes de l'herpès génital

Les récurrences sont généralement moins sévères. Elles sont souvent précédées de signes annonciateurs :

- ✓ Brûlures ;
- ✓ Douleurs neuropathiques ;
- ✓ Prurit local

II.5. Diagnostic

Le diagnostic repose sur les données cliniques complétées par des examens biologiques.

- Diagnostic clinique : Le diagnostic est évoqué devant : vésicules groupées sur fond

érythémateux ; ulcérations douloureuses ; récurrences localisées au même endroit ; adénopathies inguinales. Toutefois, les lésions peuvent être atypiques, ce qui nécessite une confirmation biologique.

- Diagnostic virologique : PCR (Polymerase Chain Reaction). La PCR est actuellement la méthode de référence. Elle permet : une très grande sensibilité ; une excellente spécificité ; la distinction entre HSV-1 et HSV-2 ; un diagnostic rapide. Elle est réalisée à partir d'un prélèvement des lésions.
- Culture virale : permet d'isoler le virus : Elle est particulièrement utile lorsque les lésions sont récentes, mais elle est moins sensible que la PCR.
- Sérologie : permet d'identifier une infection ancienne ; de distinguer HSV-1 de HSV-2 grâce aux anticorps spécifiques.
- Diagnostic différentiel : Il convient d'éliminer : la syphilis ; le chancre mou ; la lymphogranulomatose vénérienne

II.6. Physiopathologie

L'infection au VHS est chronique et se compose de poussées d'herpès génital, qui sont impossibles à prédire et de périodes sans lésion visible, mais comportant quand même un risque de contagiosité. Une récurrence peut survenir longtemps après l'acquisition de l'infection.

L'épisode initial peut être passé inaperçu. Un herpès buccal n'est pas une protection contre l'herpès génital. La période d'incubation pour les infections à herpès simplex varie de 1 à 26 jours, mais est généralement de six à huit jours. C'est le temps qu'il faut pour développer des symptômes après avoir été infecté par le HSV.

Lorsque le virus de l'herpès simplex pénètre dans le corps pour la première fois, il s'attache aux cellules épithéliales de la peau ou des muqueuses et les infiltre.

C'est là que commence le voyage du virus à travers le corps. L'activité virale initie une réponse inflammatoire, conduisant à des vésicules caractéristiques remplies de liquide, de particules virales et de débris cellulaires.

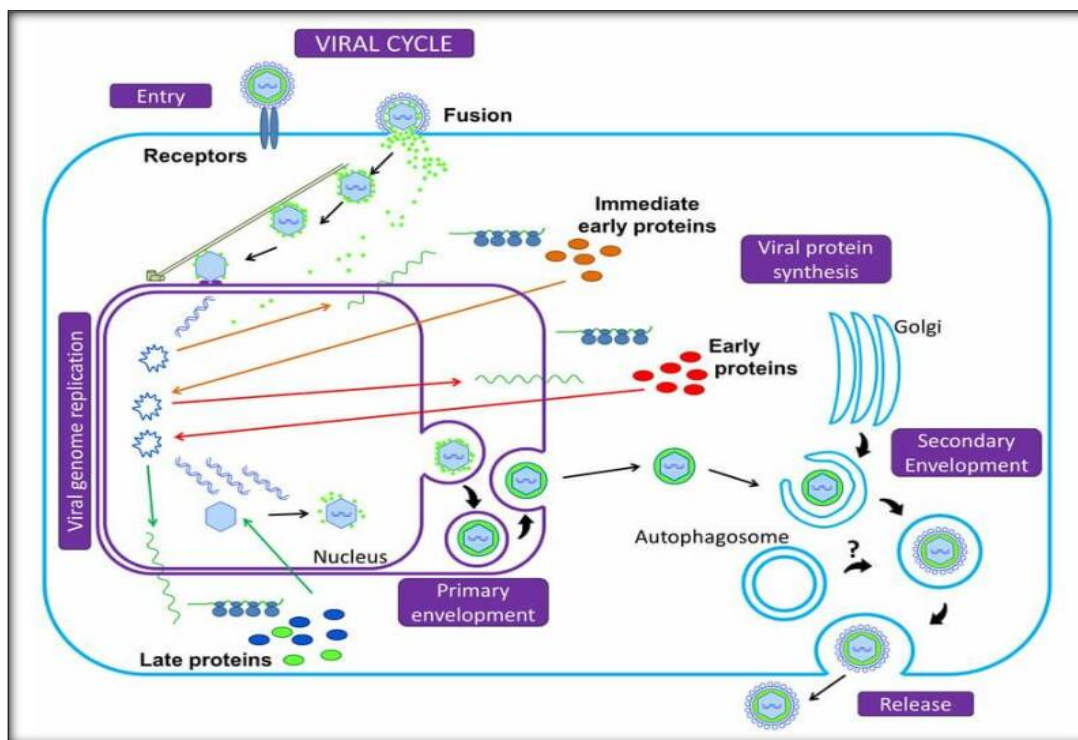


Figure 03 : Cycle viral du virus Herpes simplex 1

La physiopathologie de l'herpès ne s'arrête pas au site d'infection initial. Le virus a une capacité unique de voyager le long des nerfs sensoriels jusqu'aux ganglions de la racine dorsale. Ici, il établit une infection latente, qui est peut-être l'aspect le plus notoire du HSV.

Pendant cette étape, le virus reste dormant dans les neurones, logé sous une forme épisomique, lui permettant d'échapper aux défenses du système immunitaire.

Une réactivation peut se produire, parfois déclenchée par des facteurs tels que le stress, l'immunosuppression, la fièvre ou l'exposition à la lumière UV.

Une fois réactivé, le virus remonte les voies nerveuses jusqu'à la peau ou aux muqueuses, ce qui entraîne des épidémies récurrentes. Ces infections récurrentes sont généralement moins graves que l'épidémie initiale, mais elles peuvent néanmoins être très angoissantes.

- La réponse immunitaire joue un rôle crucial dans la physiopathologie de l'herpès. Les défenses hôtes non spécifiques et spécifiques interagissent avec le virus.
- Sur le front non spécifique, les cellules immunitaires innées sont activées et tentent de freiner la propagation virale.

- Les réponses spécifiques impliquent des lymphocytes T cytotoxiques ciblant les cellules infectées, et la production d'anticorps tels que IgM et IgG pour neutraliser le virus. Malheureusement, le VHS a développé des mécanismes pour interférer avec ces réponses immunitaires, lui permettant de persister dans l'hôte.
- De plus, l'interaction du VHS avec les cellules hôtes entraîne des déviations dans la transduction du signal et d'autres processus cellulaires, compliquant davantage les efforts du corps pour éradiquer le virus.

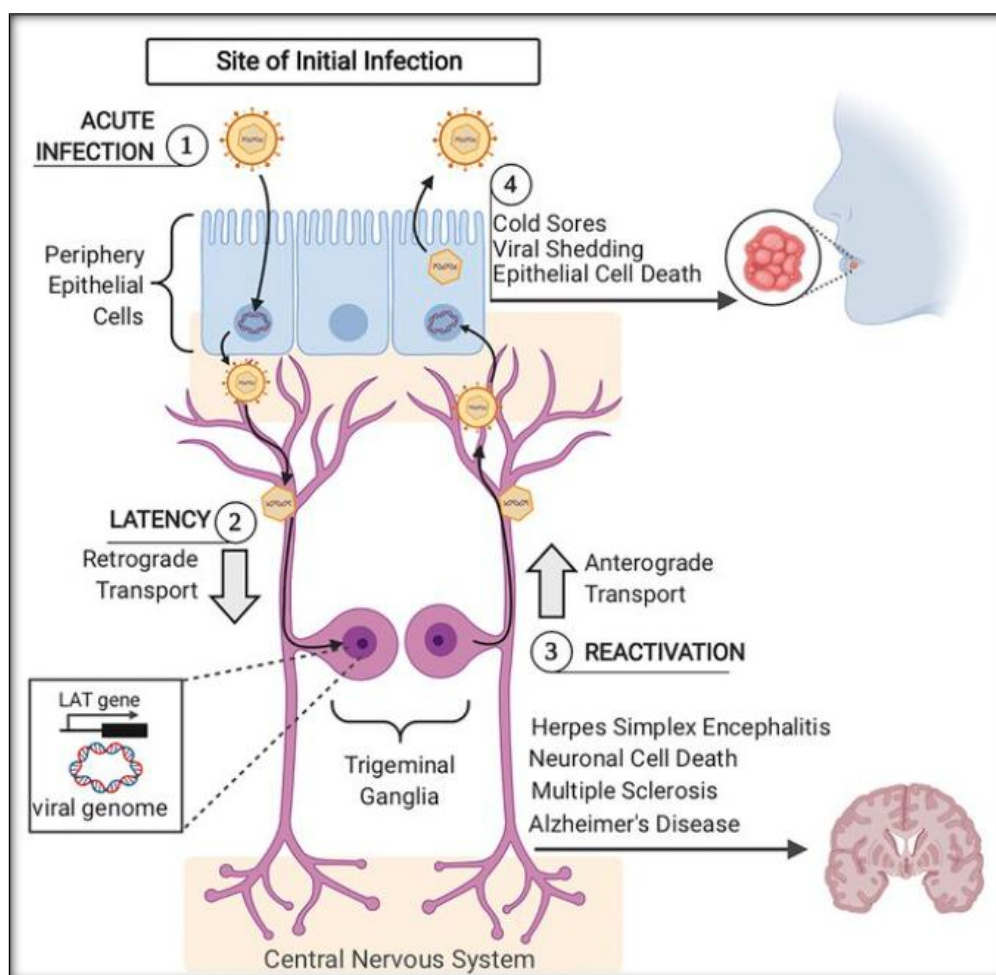


Figure 04 : Latence et réactivation du virus de l'herpès génital

II.7. Traitement

À ce jour, aucun traitement ne permet d'éradiquer définitivement le HSV. Les traitements disponibles inhibent la réplication virale, réduisent la durée des symptômes, accélèrent la cicatrisation, diminuent la fréquence des récurrences et limitent la transmission.

Traitement antiviral : Les analogues nucléosidiques constituent le traitement de référence. Aciclovir ; Valaciclovir ; La durée habituelle est de 7 à 10 jours.

Le traitement est recommandé dès les premiers symptômes. Il permet : de diminuer la durée des lésions ; de réduire la douleur ; de limiter l'excrétion virale ; d'accélérer la cicatrisation.

III. Infections Urinaires Récurrentes

III.1. Introduction

Les infections urinaires bactériennes peuvent affecter l'urètre, la prostate, la vessie ou les reins. Les symptômes d'infection urinaire sont tous inconstants et comprennent la pollakiurie, l'urgenterie et la dysurie, une douleur pelvienne et des douleurs lombaires ou de l'hypochondre.

Chez l'adulte entre 20 et 50 ans, les infections urinaires sont 50 fois plus fréquentes chez la femme. La plupart des manifestations de réaction tissulaire sont la cystite ou la pyélonéphrite

III.2. Définition

On appelle infection urinaire récurrente récidivante une infection urinaire récurrente (IUR) causée par une infection qui n'a pas été complètement soignée par un traitement. Le terme récidivant peut être remplacé par chronique, donc les termes cystite chronique, infection urinaire chronique et infection urinaire récurrente récidivante correspondent généralement à une infection chronique de la vessie.

Les infections urinaires récurrentes sont fréquentes chez les filles et les jeunes femmes en bonne santé et présentant un appareil urinaire anatomiquement normal. Ces infections constituent une principale source de morbidité et de coûts de santé dans cette population.

L'interaction entre les bactéries infectantes spécifiques et les caractéristiques de l'épithélium urinaire sous-tend la pathogénèse de cette maladie.

On parle de Cystite chronique ou récurrente lorsque 2 épisodes distincts de cystite bactérienne aiguë, sont confirmés par culture et accompagnés de symptômes, dans les six mois, soit 2 /6 mois ou 3 épisodes en l'espace d'un an .

III.3. Causes et facteurs de risque

Plusieurs facteurs liés à l'agent pathogène prédisposent aux infections urinaires récurrentes, notamment la colonisation bactérienne péri-urétrale et la virulence d'*Escherichia coli*. De plus, la contamination par les bactéries intestinales est facilitée par la proximité immédiate de l'anus et de l'orifice urétral chez la femme.

Les femmes sont les plus touchées compte tenu de leurs particularités anatomiques. L'urètre de la femme est plus court que celui de l'homme, ce qui diminue la distance que doit parcourir la bactérie pour atteindre les autres structures du tractus urinaire.

Les facteurs de risque comportementaux de l'hôte incluent : Les troubles mictionnels, une fréquence élevée des rapports sexuels et l'utilisation de contraceptifs oraux et de spermicides.

La prise d'antibiotiques à tort augmente les irritations à la muqueuse et, réduisant les défenses physiologiques constituées par les flores, exposent de façon plus importante aux irritations et agressions bactériennes, fongiques ou inflammatoires.

L'hygiène : L'adhérence et la prolifération des germes dans l'espace génital et péri-anal dépendent de la propreté des muqueuses.

L'hydratation et les habitudes mictionnelles : les liens entre l'hydrodynamique et les épisodes d'IUR ont été démontrés

Une prédisposition génétique familiale aux infections urinaires chez les jeunes femmes est suggérée. Les gènes candidats putatifs pour la maladie comprennent les groupes sanguins ABH, l'interleukine-8 récepteur (CXCR1), le locus de l'antigène leucocytaire humain, les récepteurs de type Toll, le facteur de nécrose tumorale et la protéine de Tamm-Horsfall.

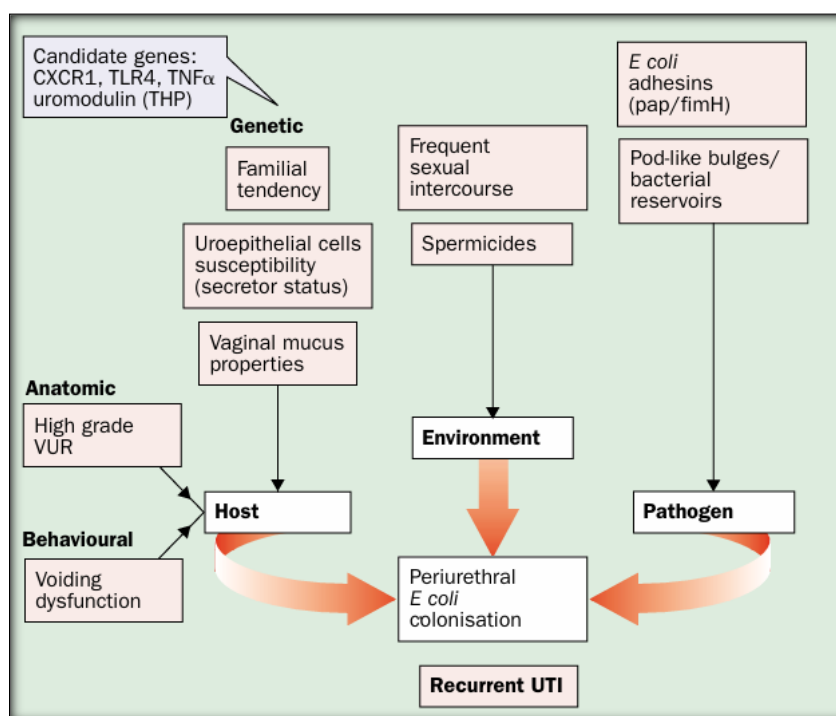


Figure 05 : Cause et facteurs de risques d'une infection urinaire récurrente

III.4. Symptômes

- Brûlures mictionnelles.
- Pollakiurie : Besoin impérieux et très fréquent d'uriner pour de petites quantités.
- Pesanteur pelvienne : Douleur ou tension dans le bas-ventre.
- Urine trouble : Présence possible d'une odeur forte ou de traces de sang (hématurie).
- Absence de fièvre.

III.5. Diagnostic

Le diagnostic des IUR est plus complexe qu'il n'y paraît, et un bilan spécialisé permet d'écarter 26% de diagnostics d'IUR portés à tort. Il se repose sur un interrogatoire, ou d'un examen clinique, en plus d'analyses d'urines :

- Bactériurie: > 90 % des infections avec $\geq 10^5$ UFC/mL de bactéries. Les bactéries peuvent être observées au microscope mais la culture est négative (résultat faux positif)
- Nitrites
- Dosage des globules blancs pour déceler une inflammation, ou une hématurie : réponse inflammatoire (envisager un examen au microscope) .

III.6. Physiopathologie

Lorsque les pathogènes entrent dans l'appareil urinaire, ils se déplacent librement. S'ils ont l'occasion, ils s'attachent à la paroi de la vessie, et forment une communauté multicellulaire, protégée par une couche de protection visqueuse. Cette couche de protection empêche les antibiotiques d'atteindre la communauté, en plus de la protéger contre les attaques des anticorps.

L'agent pathogène provient du côlon où il est saprophyte, et devient pathogène souvent en changeant de milieu ; cette bactérie a développé des spécificités lui permettant de s'affranchir des mécanismes de défense naturels de son hôte.

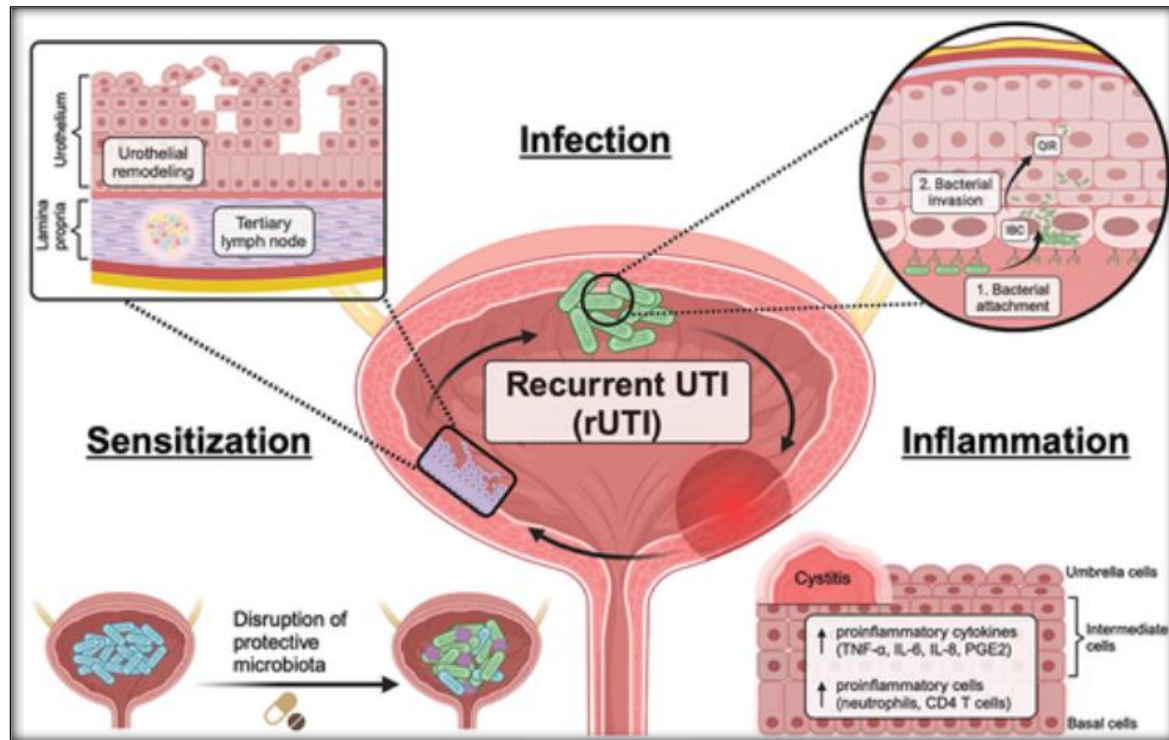


Figure 06 : Déroulement d'une cystite chronique ou récurrente

Les *E. coli* uro-pathogènes ont la particularité d'adhérer aux parois des voies urinaires. Cette adhérence est permise par des prolongements appelés fimbriae à l'extrémité de leurs pilis. Ils sont de 2 types : les pilis de type 1 ayant pour récepteurs le D-mannose (mannose-sensibles) et les P-fimbriae, présents uniquement dans les souches responsables des IU (mannose-résistants).

Les *E. coli* vont pouvoir remonter par l'uro-épithélium à la vessie pour la coloniser et s'y multiplier. La nature protéique des fimbriae ou adhésines leur permet de se lier aux récepteurs à la surface des cellules uro-épithéliales .

Ces colibacilles forment des communautés bactériennes intracellulaires dans les cellules de l'urothélium et sont ainsi protégés du système immunitaire. Ils peuvent parfois former un biofilm et s'assurer ainsi une meilleure résistance aux antibiotiques.

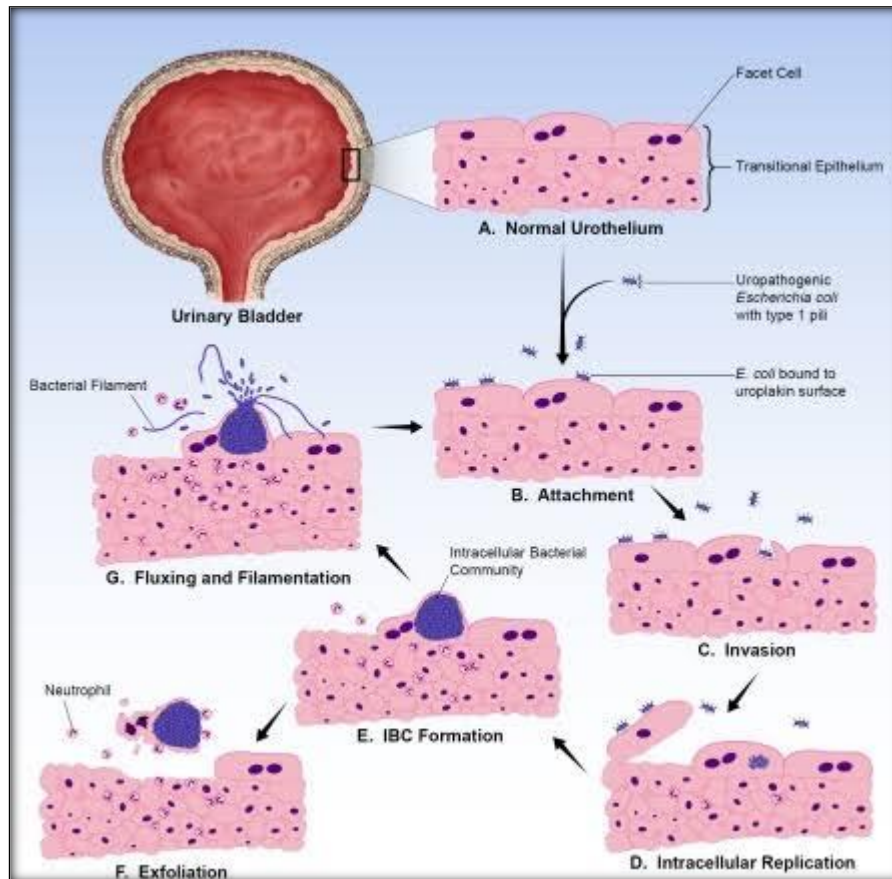


Figure 07 : Infection bactérienne au cours d'une cystite récurrente

Lors d'une infection urinaire primaire, les cellules dendritiques activent les lymphocytes T naifs et orientent leur différenciation soit vers une réponse Th2, soit vers une réponse Th1, selon les signaux de costimulation :

- Les lymphocytes Th2 produisent principalement l'IL-4, qui favorise la polarisation des macrophages M2, impliqués dans la réparation de l'épithélium vésical. Cette réponse limite les lésions tissulaires mais diminue l'élimination des bactéries. Lors d'infections récidivantes, elle conduit à un épaississement de l'épithélium et à une dysfonction de la vessie, favorisant la persistance bactérienne.

- Les lymphocytes Th1 sécrètent principalement l'IFN- γ , qui stimule une réponse inflammatoire plus intense. Cette réponse améliore la clairance bactérienne, mais s'accompagne d'une desquamation épithéliale, d'une diminution de la réparation tissulaire et d'une augmentation de la perméabilité de l'épithélium. En cas de récurrence, les bactéries sont mieux éliminées, mais au prix d'une altération persistante de l'épithélium vésical.

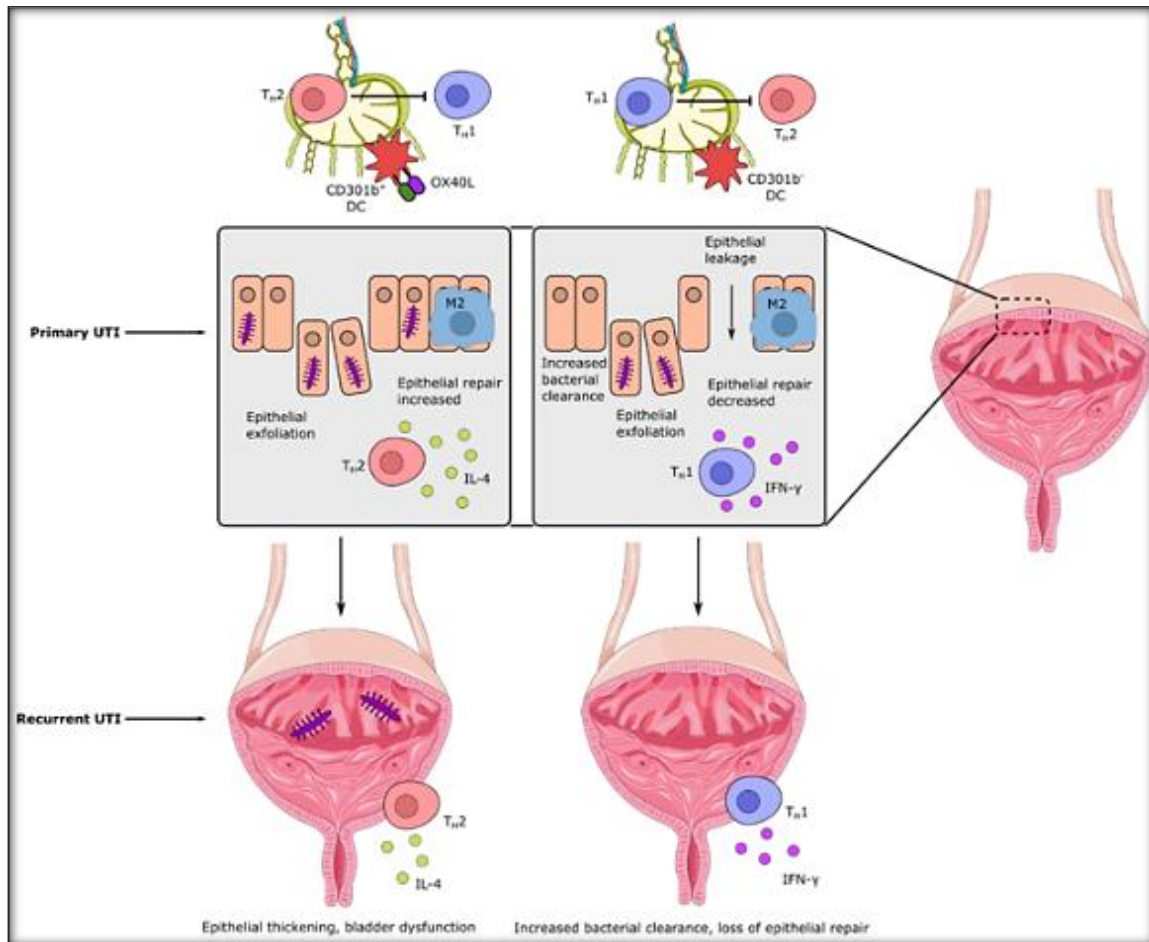


Figure 08 : inflammation au cours d'une cystite récurrente

III.7. Traitement

- ✓ Un traitement antibiotique conventionnel pour chaque épisode d'infection urinaire, des antibiotiques à faible dose au long cours.
- ✓ Une modification comportementale en cas de troubles mictionnels
- ✓ Des solutions naturelles et comportementales : Maintenir une hydratation abondante (au moins 1,5 à 2 litres d'eau par jour) pour assurer un lavage vésical permanent. Régulation du transit : Traiter activement une constipation pour réduire la prolifération des bactéries intestinales près de l'urètre.
- ✓ Si les infections surviennent plus d'une fois par mois et que les autres mesures ont échoué, un médecin spécialiste (urologue ou infectiologue) peut envisager une antibioprofylaxie.
- ✓ Application de crèmes ou d'ovules vaginaux à base d'œstrogènes permet de restaurer la muqueuse vaginale et de reconstituer la flore protectrice de lactobacilles.

Références bibliographiques

Akdis, C. A., Arkwright, P. D., Brügger, M. C., Busse, W., Gadina, M., Guttman-Yassky, E., Kaisho, T., Niyonsaba, F., O'Mahony, L., & Palomares, O. (2020). Type 2 immunity in allergy. *Nature Reviews Immunology*, 20(2), 114–132.

Antonelli, A., Ferrari, S. M., Corrado, A., Di Domenicantonio, A., & Fallahi, P. (2015). Autoimmune thyroid disorders. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(9), 547–562.

Azziz, R., Carmina, E., Chen, Z., Dunaif, A., Laven, J. S. E., Legro, R. S., Lizneva, D., Natterson-Horowitz, B., Teede, H. J., & Yildiz, B. O. (2016). *Polycystic ovary syndrome*. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>

Bedson, J., & Croft, P. R. (2008). The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: A systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 9, 116. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-116>

Burton, G. J., Redman, C. W., Roberts, J. M., & Moffett, A. (2019). Preeclampsia: Pathophysiology and clinical implications. *Nature Reviews Disease Primers*, 5, 67. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-6>

Caraballo, L., & Llinás-Caballero, K. (2026). *World Allergy Organization Journal*, 19, Article 101384. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2026.101384>

Caturegli, P., De Remigis, A., & Rose, N. R. (2014). Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15022.

Cornelius, S. A., Basu, U., Zimmern, P. E., & De Nisco, N. J. (2024). Overcoming challenges in the management of recurrent urinary tract infections. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 22(12), 1157–1169. <https://doi.org/10.1080/14787210.2024.2412628>

Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E., & Aartsma-Rus, A. (2021). Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, 13. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>

Dumesic, D. A., Oberfield, S. E., Stener-Victorin, E., Marshall, J. C., Laven, J. S. E., & Legro, R. S. (2015). Scientific statement on polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews*, *36*(5), 487–525.

Emery, A. E. H. (2002). The muscular dystrophies. *The Lancet*, *359*(9307), 687–695.

Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, *13*(5), 269–284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>

Galli, S. J., Tsai, M., & Piliponsky, A. M. (2008). The development of allergic inflammation. *Nature*, *454*(7203), 445–454.

Goldring, M. B., & Goldring, S. R. (2007). Osteoarthritis. *Journal of Cellular Physiology*, *213*(3), 626–634.

Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*, *352*(16), 1685–1695.

Hennion, N., Desseyn, J.-L., Gottrand, F., Wémeau-Stervinou, L., & Gouyer, V. (2022). La fibrose pulmonaire idiopathique. *Médecine/Sciences*, *38*, 579–584. <https://doi.org/10.1051/medsci/2022084>

Hoffman, E. P., Brown, R. H., Jr., & Kunkel, L. M. (1987). Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*, *51*(6), 919–928.

Holgate, S. T. (2012). Pathogenesis of asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, *42*(5), 653–665.

Hooton, T. M. (2012). Uncomplicated urinary tract infection. *The New England Journal of Medicine*, *366*(11), 1028–1037.

James, C., Harfouche, M., Welton, N. J., Turner, K. M. E., Abu-Raddad, L. J., Gottlieb, S. L., & Looker, K. J. (2020). Herpes simplex viruses: Pathogenesis and immunity. *Viruses*, *12*(6), 642. <https://doi.org/10.3390/v12060642>

Johnston, C., & Corey, L. (2016). Current concepts for genital herpes simplex virus infection. *Nature Reviews Microbiology*, *14*(2), 83–94.

Julien, A. (2017). Cystites récidivantes : Des moyens de prévention non médicamenteux. *Progrès en Urologie*, *27*(14), 823–830. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2017.07.003>

King, T. E., Jr., Pardo, A., & Selman, M. (2011). Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*, *378*(9807), 1949–1961.

Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., et al. (2020). ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, *41*(3), 407–477.

Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2015). The immunology of asthma. *Nature Immunology*, *16*(1), 45–56.

Lederer, D. J., & Martinez, F. J. (2018). Idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, *378*(19), 1811–1823.

Libby, P. (2021). The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*, *592*(7855), 524–533.

Libby, P., Ridker, P. M., & Hansson, G. K. (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, *473*(7347), 317–325.

Loeser, R. F., Goldring, S. R., Scanzello, C. R., & Goldring, M. B. (2012). Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Nature Reviews Rheumatology*, *8*(7), 412–419.

Looker, K. J., Magaret, A. S., May, M. T., Turner, K. M. E., Vickerman, P., Gottlieb, S. L., & Newman, L. M. (2015). Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. *PLoS ONE*, *10*(1), e0114989.

Magee, L. A., Pels, A., Helewa, M., Rey, E., & von Dadelszen, P. (2016). Diagnostic, évaluation et prise en charge des troubles hypertensifs de la grossesse : Résumé directif. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, *38*(12 Suppl.), S426–S452.

- Martel-Pelletier, J., Barr, A. J., Cicuttini, F. M., Conaghan, P. G., Cooper, C., Goldring, M. B., Goldring, S. R., Jones, G., Teichtahl, A. J., & Pelletier, J.-P. (2016). Osteoarthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16072. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.72>
- Martinez, F. J., Collard, H. R., Pardo, A., Raghu, G., Richeldi, L., Selman, M., Swigris, J. J., Taniguchi, H., & Wells, A. U. (2017). Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17074. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.74>
- Mei, Q., Liu, Z., Zuo, H., Yang, Z., & Qu, J. (2022). Idiopathic pulmonary fibrosis: An update on pathogenesis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 797292. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.797292>
- Papi, A., Brightling, C., Pedersen, S. E., & Reddel, H. K. (2018). Asthma. *The Lancet*, 391(10122), 783–800.
- Pham, T. (2010). Critères de diagnostic et de suivi de l'arthrose. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 77(2), 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2010.02.003>
- Ragusa, F., Fallahi, P., Elia, G., Gonnella, D., Paparo, S. R., Giusti, C., Churilov, L. P., Ferrari, S. M., & Antonelli, A. (2019). Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis and treatment. *Autoimmunity Reviews*, 18(6), 565–576.
- Rapin, N., Hügle, T., & Mueller, Y. (2018). Bilan et suivi des patients avec arthrose du genou en médecine de famille. *Revue Médicale Suisse*, 14, 993–997.
- Redman, C. W., & Sargent, I. L. (2005). Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*, 308(5728), 1592–1594.
- Roberts, J. M., & Hubel, C. A. (2009). The two-stage model of preeclampsia. *Placenta*, 30(Suppl. A), S32–S37.
- Rosenfield, R. L., & Ehrmann, D. A. (2016). The pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews*, 37(5), 467–520.
- Selman, M., Pardo, A., & Kaminski, N. (2008). Idiopathic pulmonary fibrosis: Aberrant recapitulation of developmental programs? *PLoS Medicine*, 5(3), e62.

Senhaji, L., Senhaji, N., Abbassi, M., Karhate, M., Serraj, M., El Biaze, M., Benjelloun, M. C., Ouldin, K., Bouguenouch, L., & Amara, B. (2026). Idiopathic pulmonary fibrosis: A comprehensive review of risk factors, genetics, diagnosis, and therapeutic approaches. *Biomedicines*, *14*, 90.

Spaulding, C. N., Hultgren, S. J., Mulvey, M. A., et al. (2017). Host-pathogen interactions during urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*, *14*(11), 659–673. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.101>

Staff, A. C. (2019). The two-stage placental model of preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*, *17*, 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.04.010>

Wang, J., Zhou, Y., Zhang, H., et al. (2023). Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *8*, Article 138. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01344-4>

Weetman, A. P. (2004). Autoimmune thyroid disease. *Nature Reviews Immunology*, *4*(11), 899–908.

Whitley, R. J., & Roizman, B. (2001). Herpes simplex viruses. *The Lancet*, *357*(9267), 1513–1518.