

UE30 Physiopathologie

Généralités (1)



Objectifs

Vous avez acquis durant votre cursus des savoirs essentiels en anatomie et en physiologie que vous pouvez désormais mobiliser pour expliquer comment l'homéostasie du milieu interne est maintenue. La physiopathologie décrit les mécanismes qui conduisent aux causes primaires d'une pathologie, au tableau clinique de la maladie par l'intermédiaire de dysfonctionnements de fonctions physiologiques et les possibles complications qui en découlent. Nous allons, durant ce premier cours, définir les principales notions nécessaires à la compréhension de la physiopathologie des organes que nous aborderons ensuite.

ORGANISATION ED UE30

- Un contrôle continu aura lieu sur e-campus en début de chaque séance à partir de l'ED2 Maladies Rénales.
- Il portera sur toutes les notions que vous avez eues en cours de Physiopathologie dispensés par le Pr. J. Leroy et de Sémiologie dispensés par le Pr. I. Kansau afin d'évaluer vos connaissances théoriques.
- **Le CC constitué de 16 Vrai/Faux et durera 8 minutes** (100% réponse juste, -50% réponse fausse, pas de retour en arrière). Il comptera **6 points / 30** selon les MCC. Vous devez vous munir d'un ordinateur, d'une tablette ou téléphone portable. Signalez au préalable au responsable d'EDs si vous ne possédez pas d'outils informatiques.
- **Aucun retard ne sera toléré pour effectuer le CC.** Toute tentative en distanciel sera pénalisée par un 0.
- **Vous devez aller vous inscrire dans votre groupe d'ED correspondant** avant le 7 Février 2025 dernier délai.

Physiopathologie - définition

- Etude du fonctionnement de l'organisme ou d'un organe, lorsqu'il est affecté par la maladie. La physiopathologie décrit les mécanismes qui conduisent de l'origine des maladies, au tableau clinique

Objets de la Physiopathologie



Processus pathologiques typiques
(physiopathologie générale)

ex. inflammation

Fièvre

douleur

Pathologies spécifiques des tissus,
des organes et systèmes
(physiopathologie spéciale)

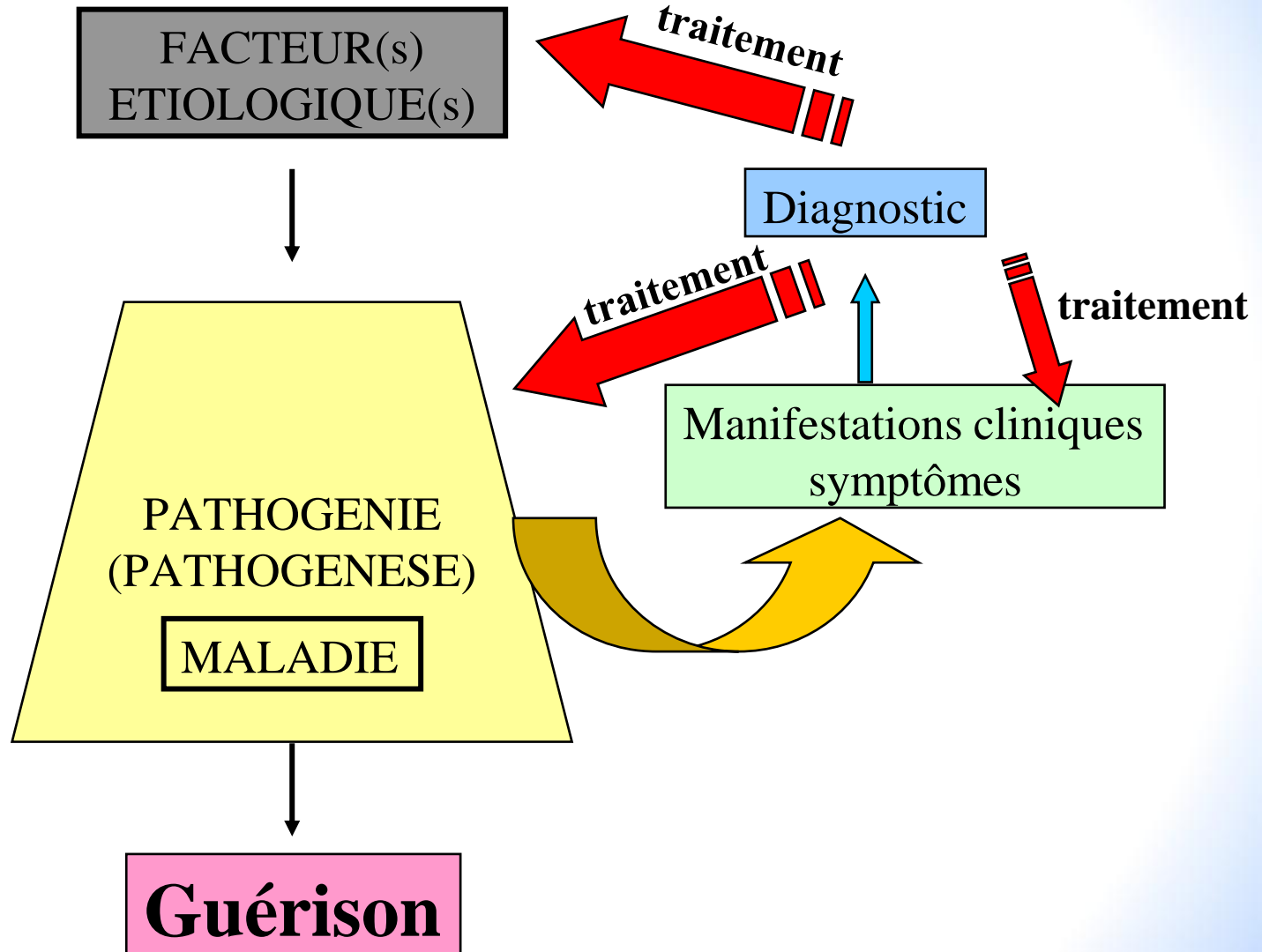
*ex. gastrite (inflammation,
anémie, douleur, fièvre,
ulcération, cicatrisation, troubles
de nutrition)*

=> c'est un ensemble de processus typiques

- La physiopathologie permet de comprendre les phénomènes qui se produisent dans un organisme malade, de déterminer des cibles thérapeutiques pour permettre une prise en charge optimale des patients

Développement de la maladie

- Chaque maladie a une cause=facteur étiologique



FACTEUR ETIOLOGIQUE et FACTEUR FAVORISANT

Facteur favorisant (facteur de risque) \neq facteur étiologique



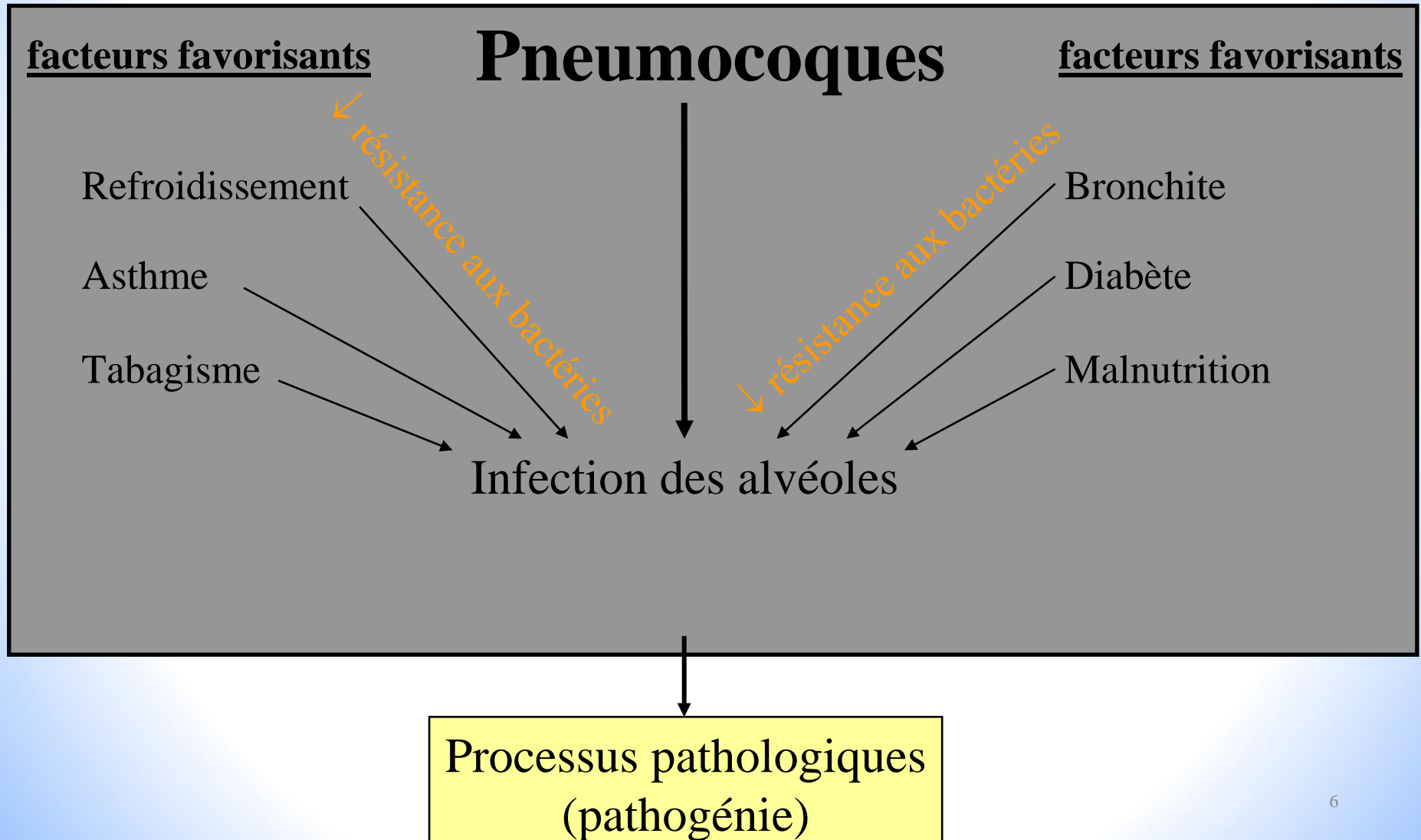
Seul, n'entraîne pas la maladie
mais il l'a favorise



Cause de la maladie

FACTEUR ETIOLOGIQUE et FACTEUR FAVORISANT

Exemple: pneumonie (pneumopathie) bactérienne

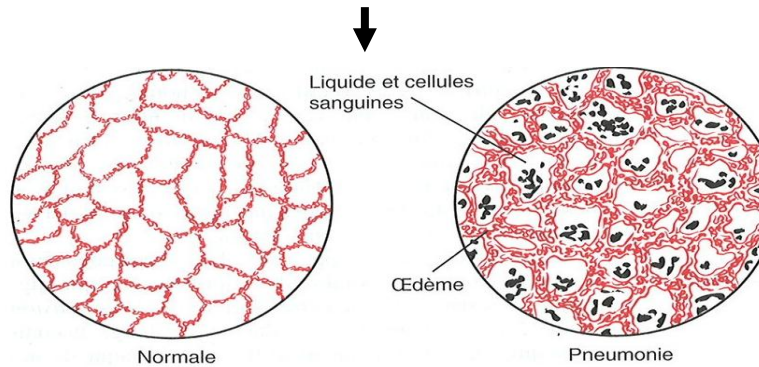


PATHOGENIE ou PATHOGENESE

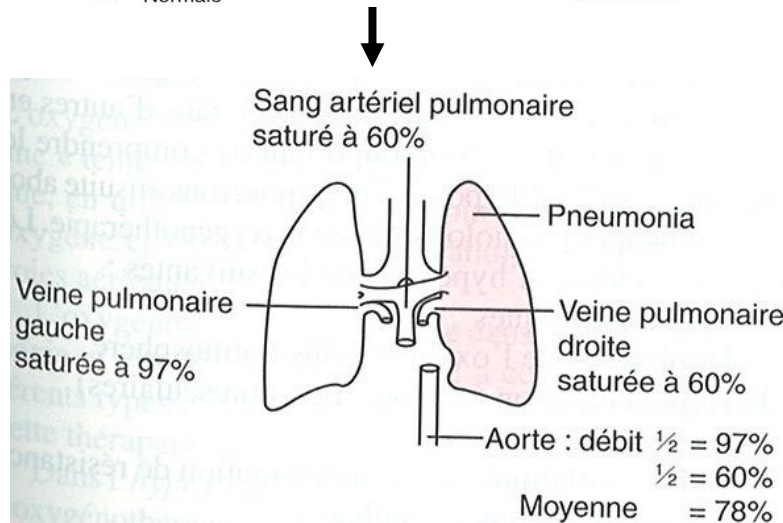
- Étude du processus par lequel une cause pathogène agit sur l'organisme et détermine une maladie.

Exemple: pneumonie (pneumopathie) bactérienne

Infection des alvéoles



Inflammation alvéolaire, infiltration par les cellules immunitaires, œdème
=> altération de la fonction pulmonaire



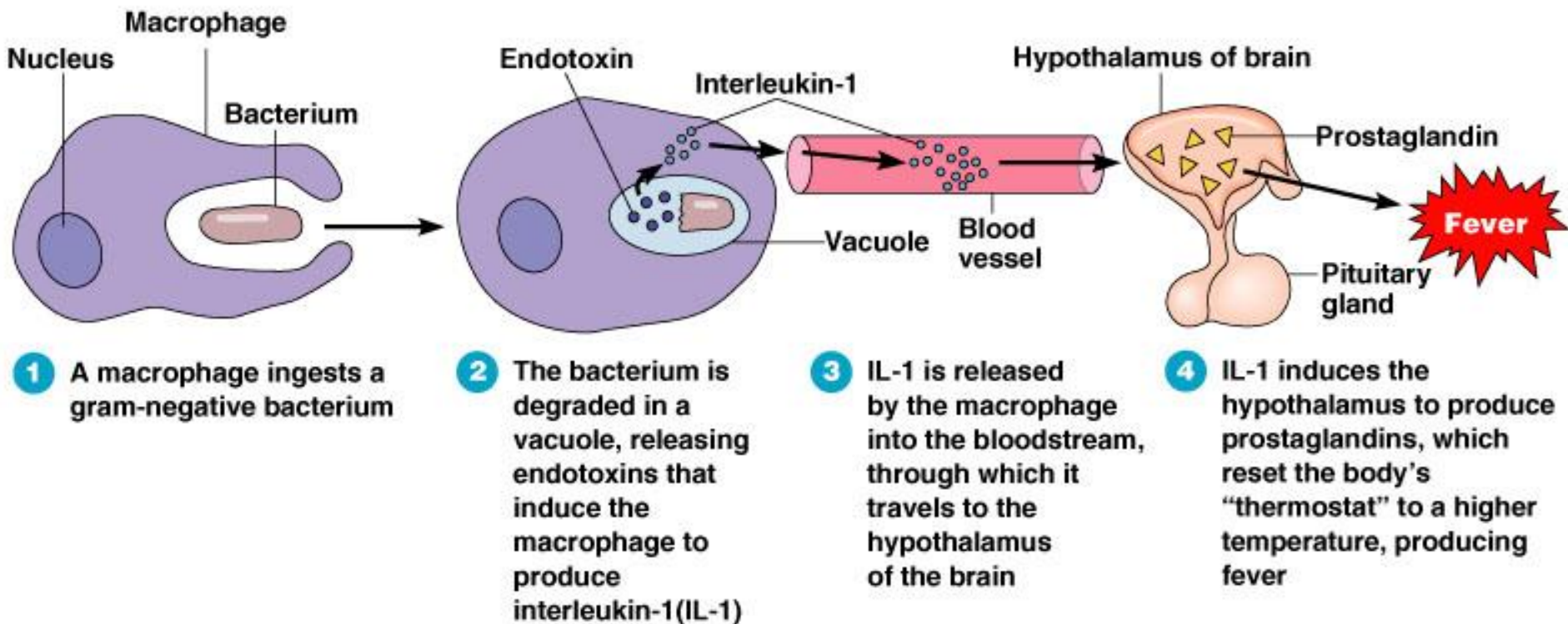
Hypoxémie ($\downarrow pO_2$)
Hypercapnie ($\uparrow pCO_2$)

PATHOGENIE ou PATHOGENESE

Exemple: pneumonie (pneumopathie) bactérienne (suite)

Inflammation alvéolaire  Fièvre

Libération des pyrogènes (LPS, cytokines)



SYMPTOMES

- **Symptôme**= signe fonctionnel qui représente une manifestation subjective d'une maladie.

Exemple: pneumonie (pneumopathie) bactérienne (suite)

- Toux
- Fièvre
- ↑Fréquence respiratoire (FR>20=polypnée, tachypnée)
- Céphalées
- Nausées
- Vomissements
- Fatigue
- Douleur pleurétique (si la plèvre est touchée)

- Mécanismes déclenchés, peuvent être bénéfiques ou néfastes

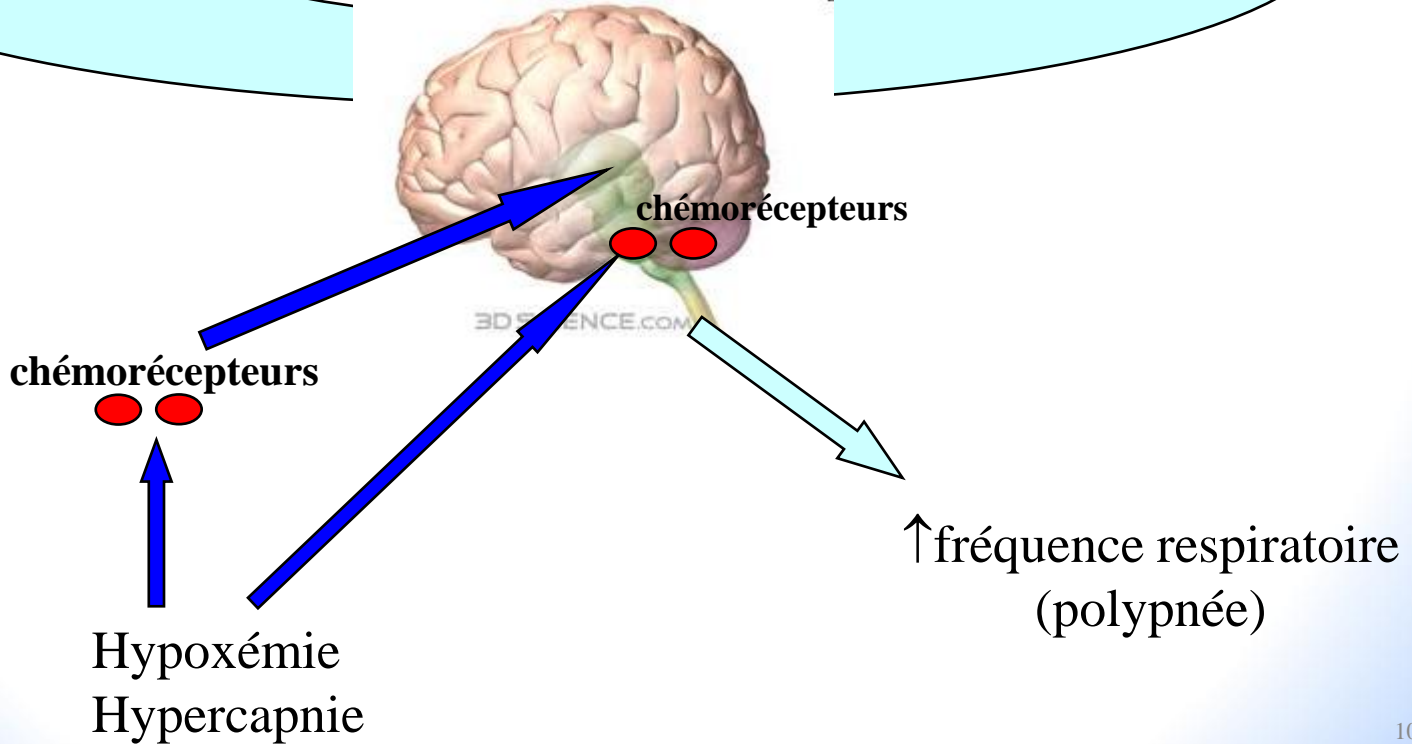
PATHOGENIE ou PATHOGENESE

Exemple: pneumonie (pneumopathie) bactérienne (suite)

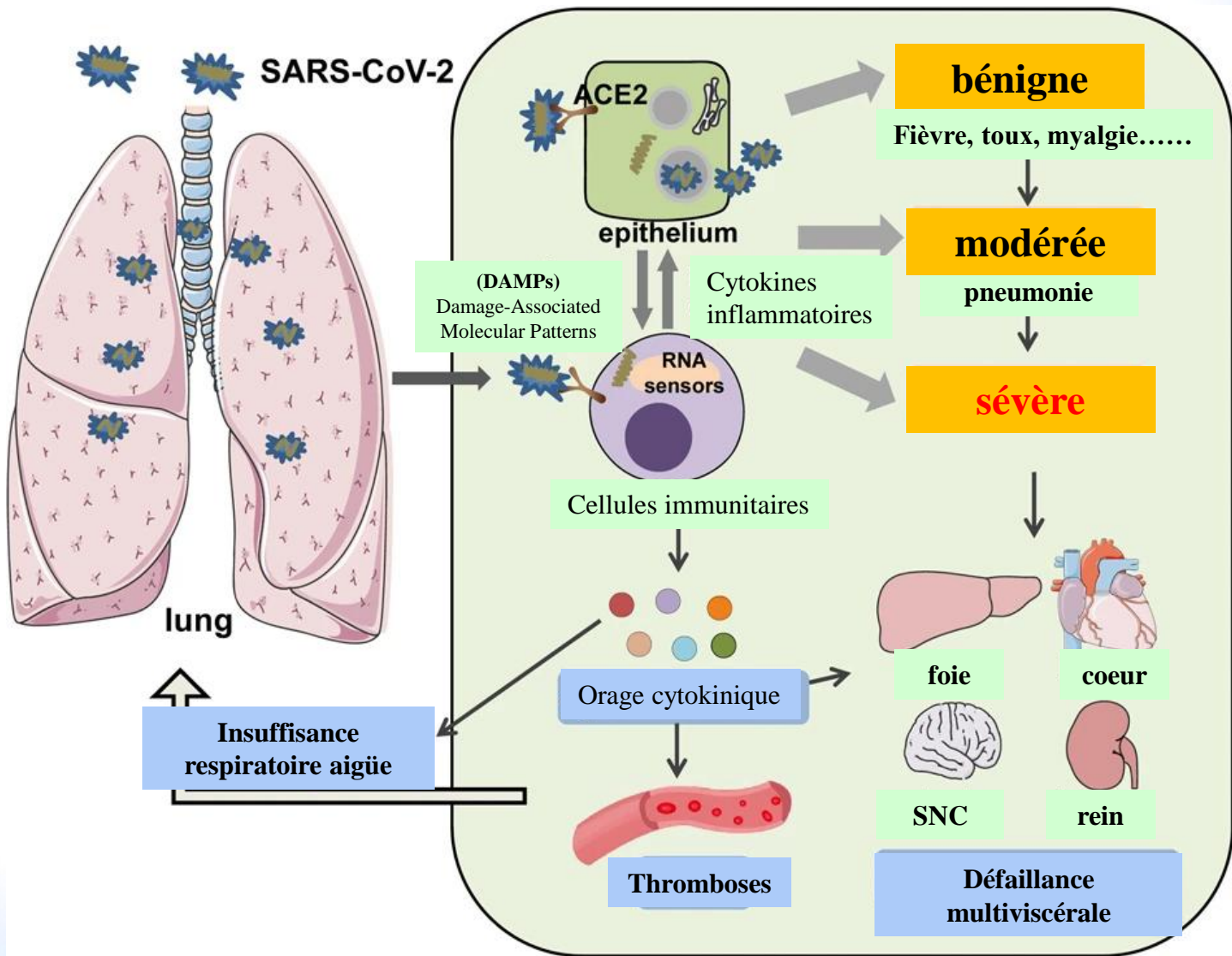
Fièvre
Médiateurs de l'inflammation
Toxines bactériennes

Céphalées
Nausées
Vomissements
Fatigue

Manifestations cliniques de la maladie



PATHOGENESE de la COVID-19



NOTION DE SYNDROME

➤ Réunion d'un groupe de symptômes qui se reproduisent en même temps dans un certain nombre de maladies.

-un même symptôme peut accompagner diverses maladies

=> car les processus déclenchés sont typiques, l'organisme réagit de la même façon à des facteurs étiologiques différents

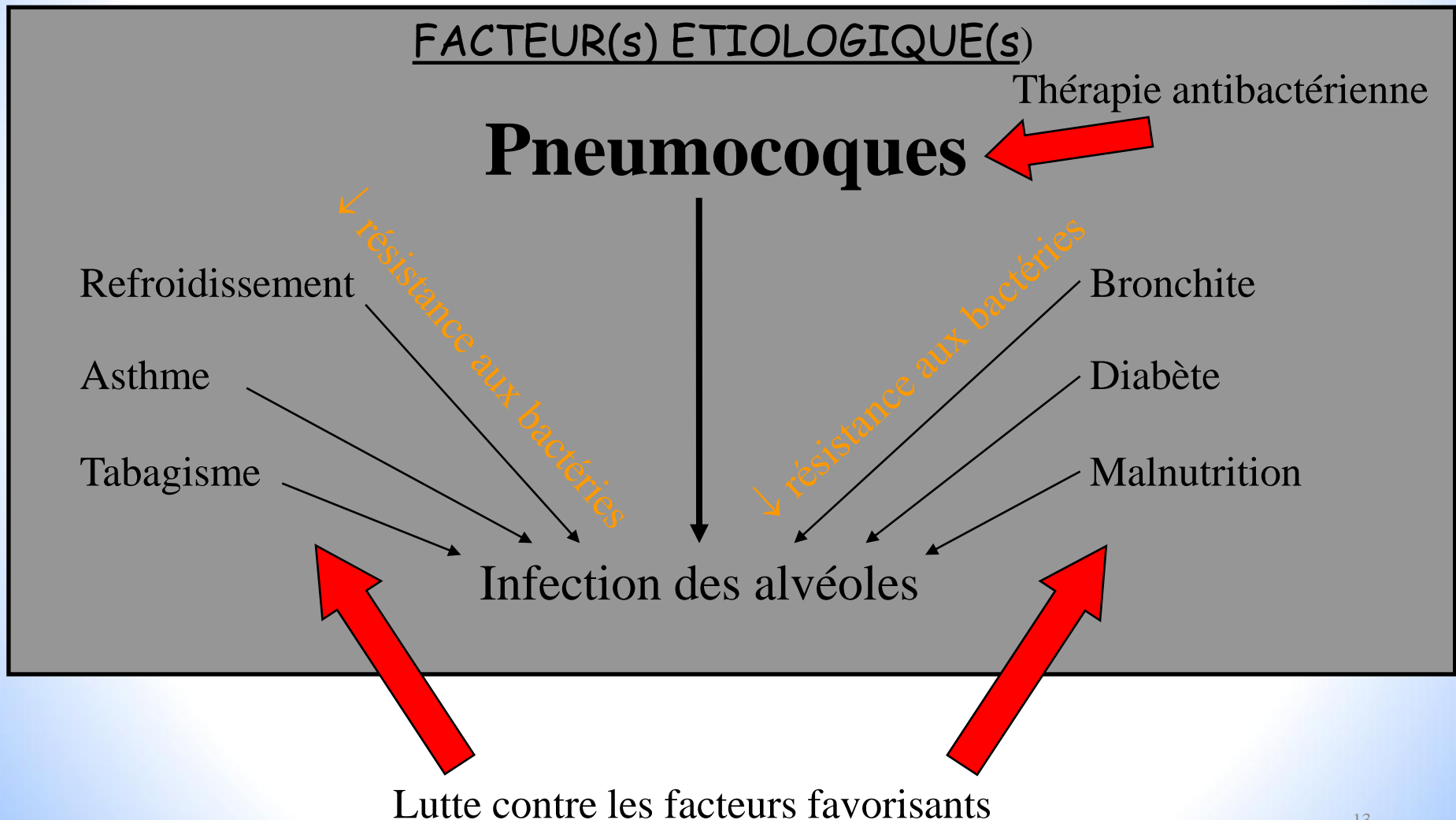
Exemples:

-Syndrome néphrotique (perte des protéines par la voie urinaire) – un œdème, une ascite, les thromboses, des infections. Les maladies associées à ce syndrome sont: le diabète, la glomérulonéphrite, des maladies auto-immunes...

-Insuffisance respiratoire – une cyanose, des céphalées (maux de tête), une tachycardie, une limitation des capacités physiques... Les maladies associées sont: l'asthme bronchique, la bronchite chronique, la pneumonie (bactérienne, virale), l'emphysème, le pneumothorax...

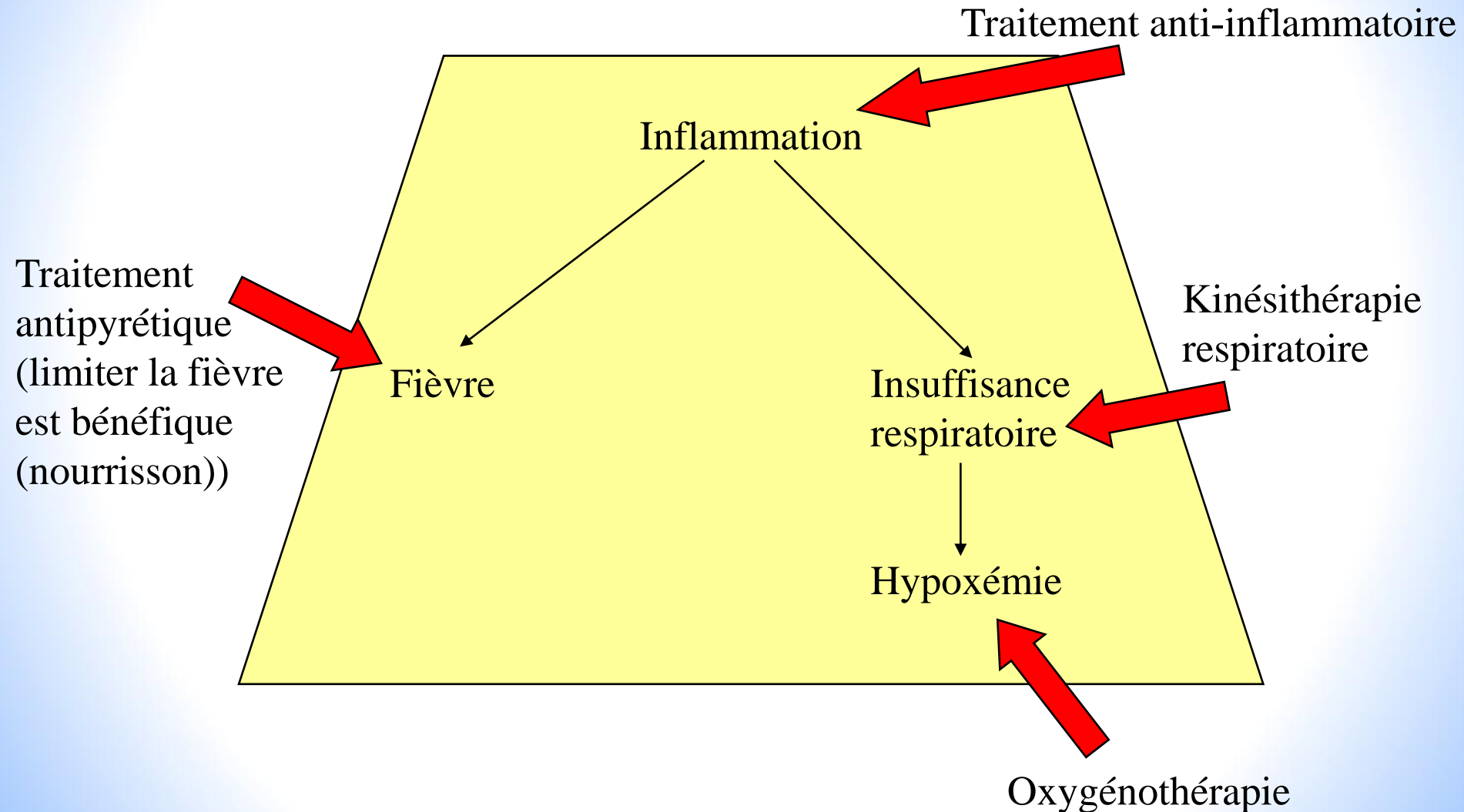
CIBLES THERAPEUTIQUES

- **Au niveau de l'étiologie (traitement curatif)**



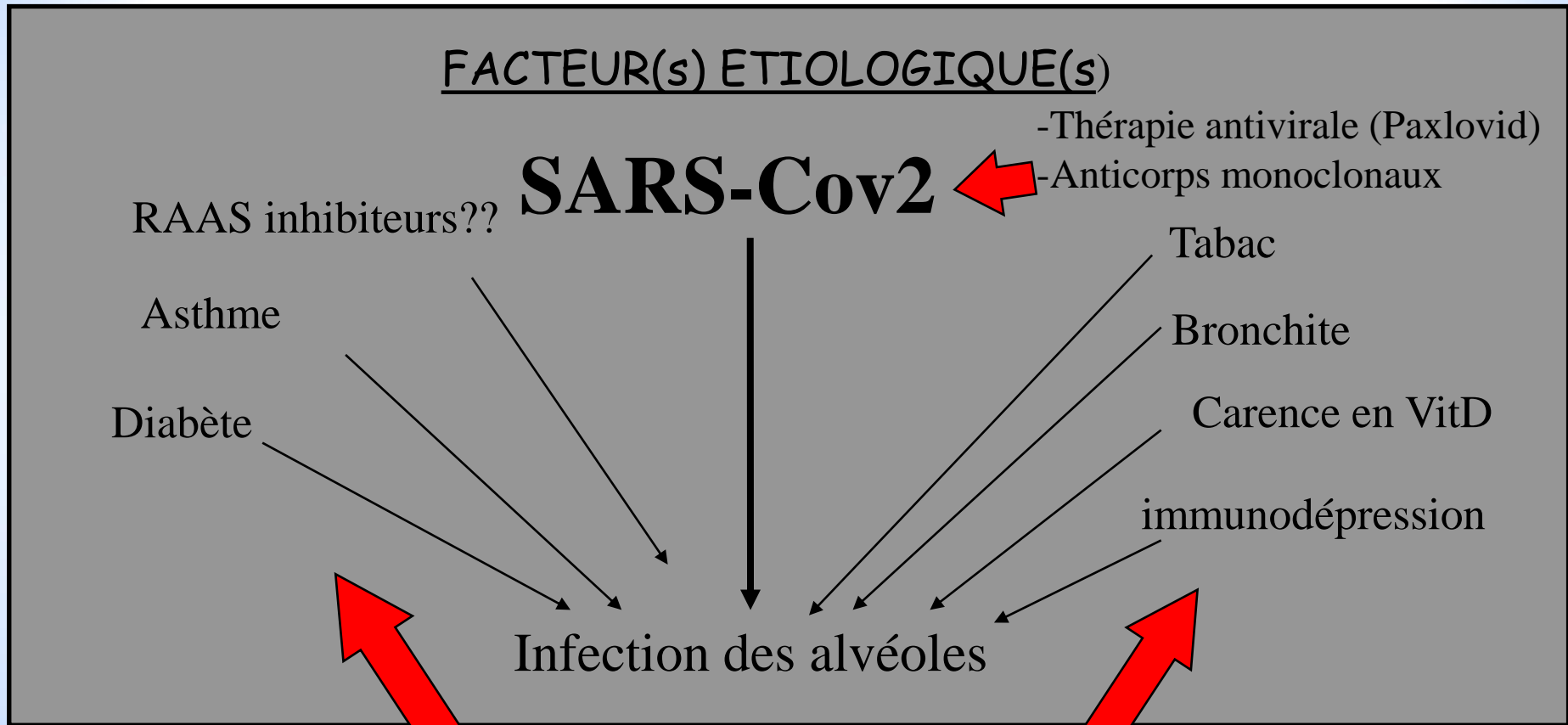
CIBLES THERAPEUTIQUES

➤ Au niveau de la pathogénie (curatif)



CIBLES THERAPEUTIQUES

➤ Au niveau de l'étiologie (traitement curatif)



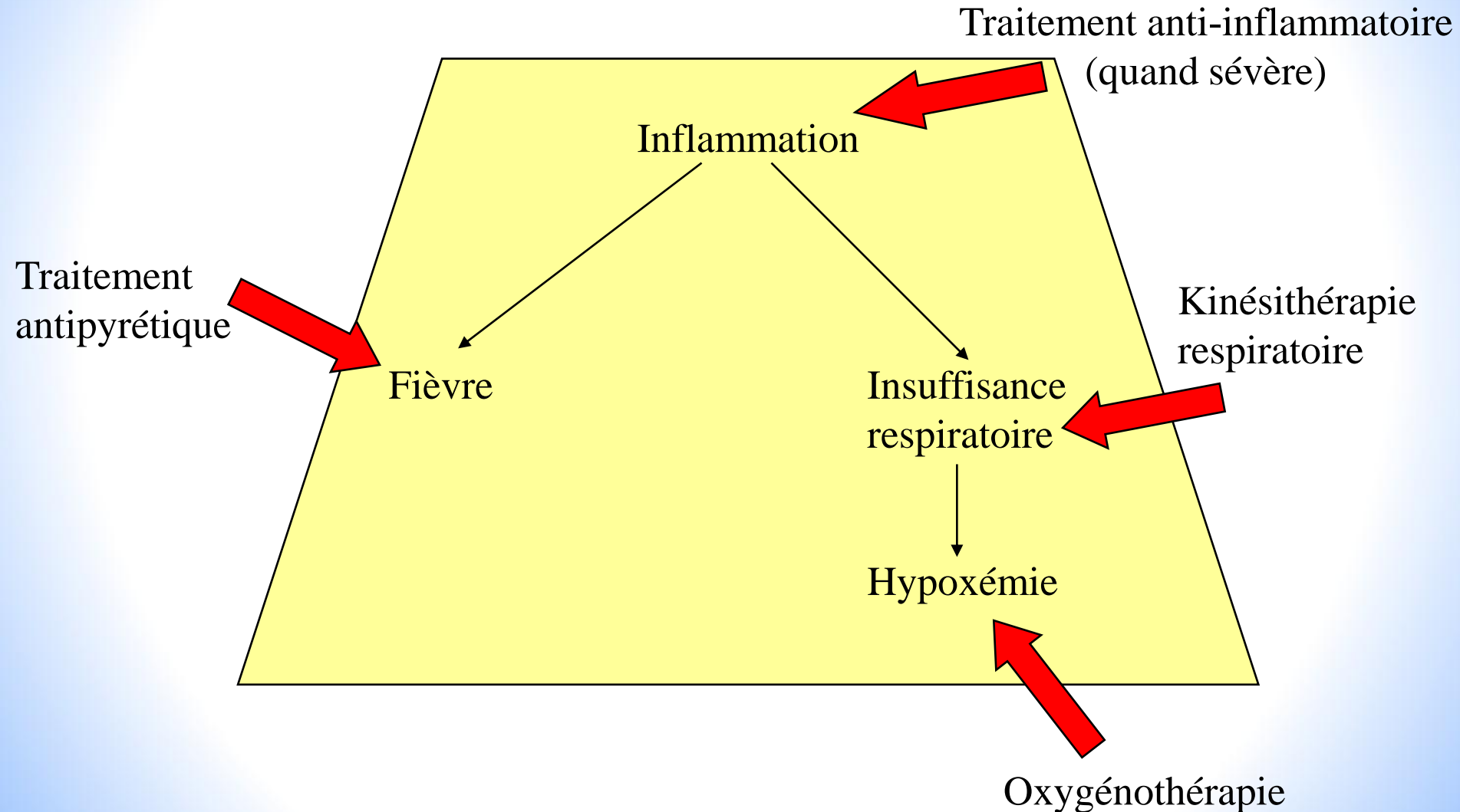
-Age

-Obésité

-Maladies cardiovasculaires

CIBLES THERAPEUTIQUES

➤ Au niveau de la pathogénie (curatif)



CIBLES THERAPEUTIQUES

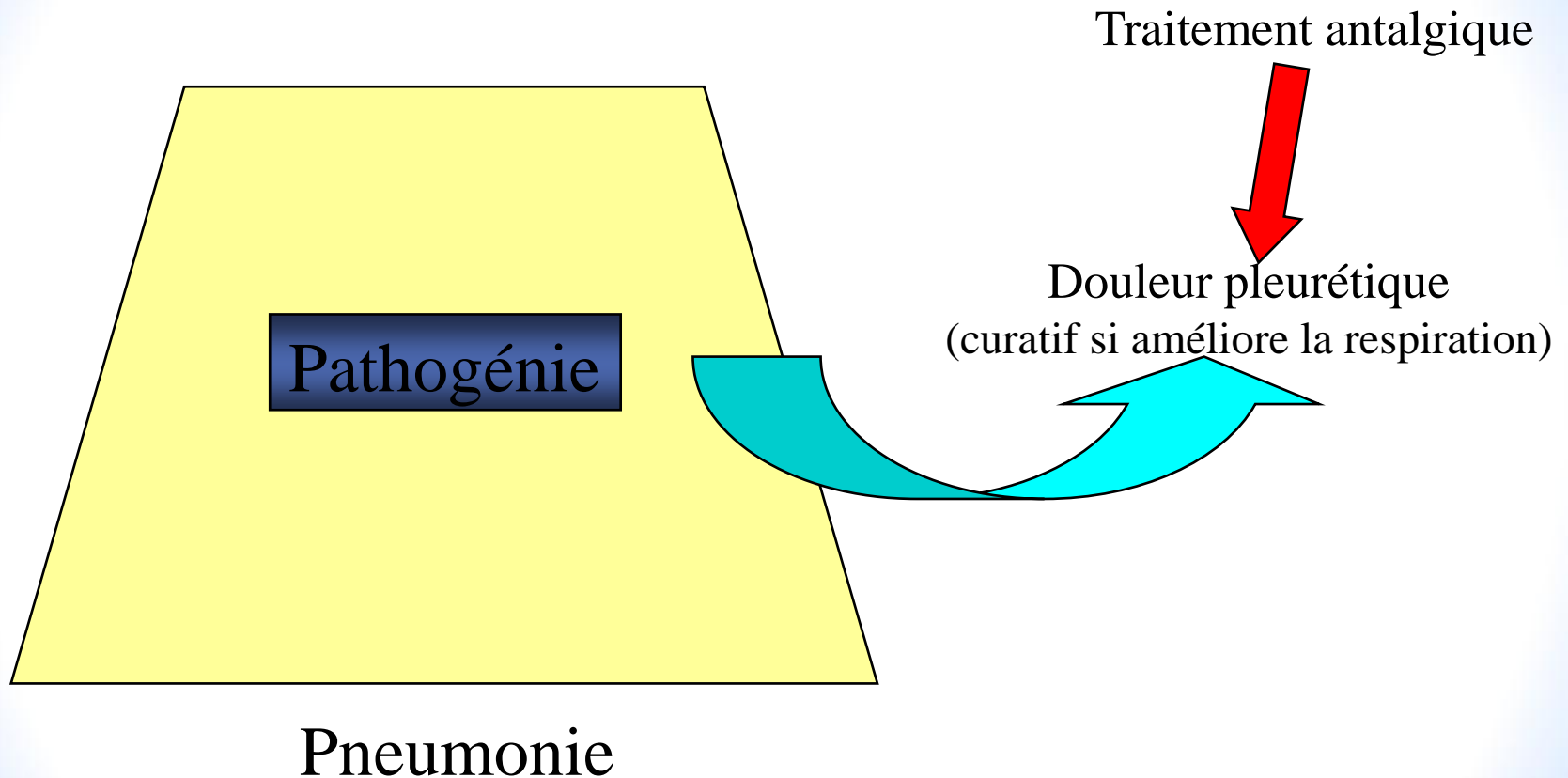
➤ **Au niveau de la pathogénie (curatif)**

FR > 30; SpO₂ < 94 %



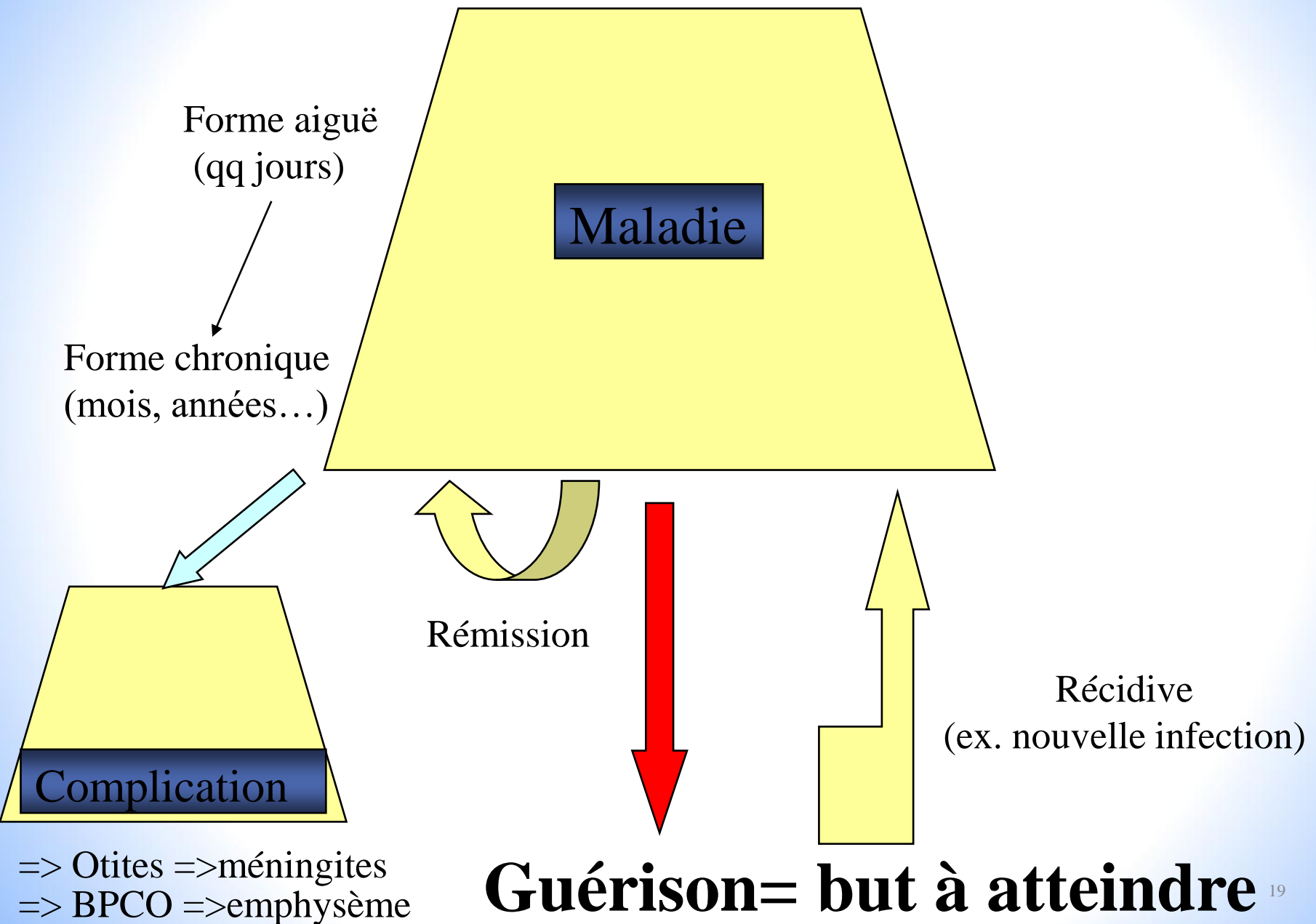
CIBLES THERAPEUTIQUES

- **Au niveau des symptômes** (symptomatique, palliatif)

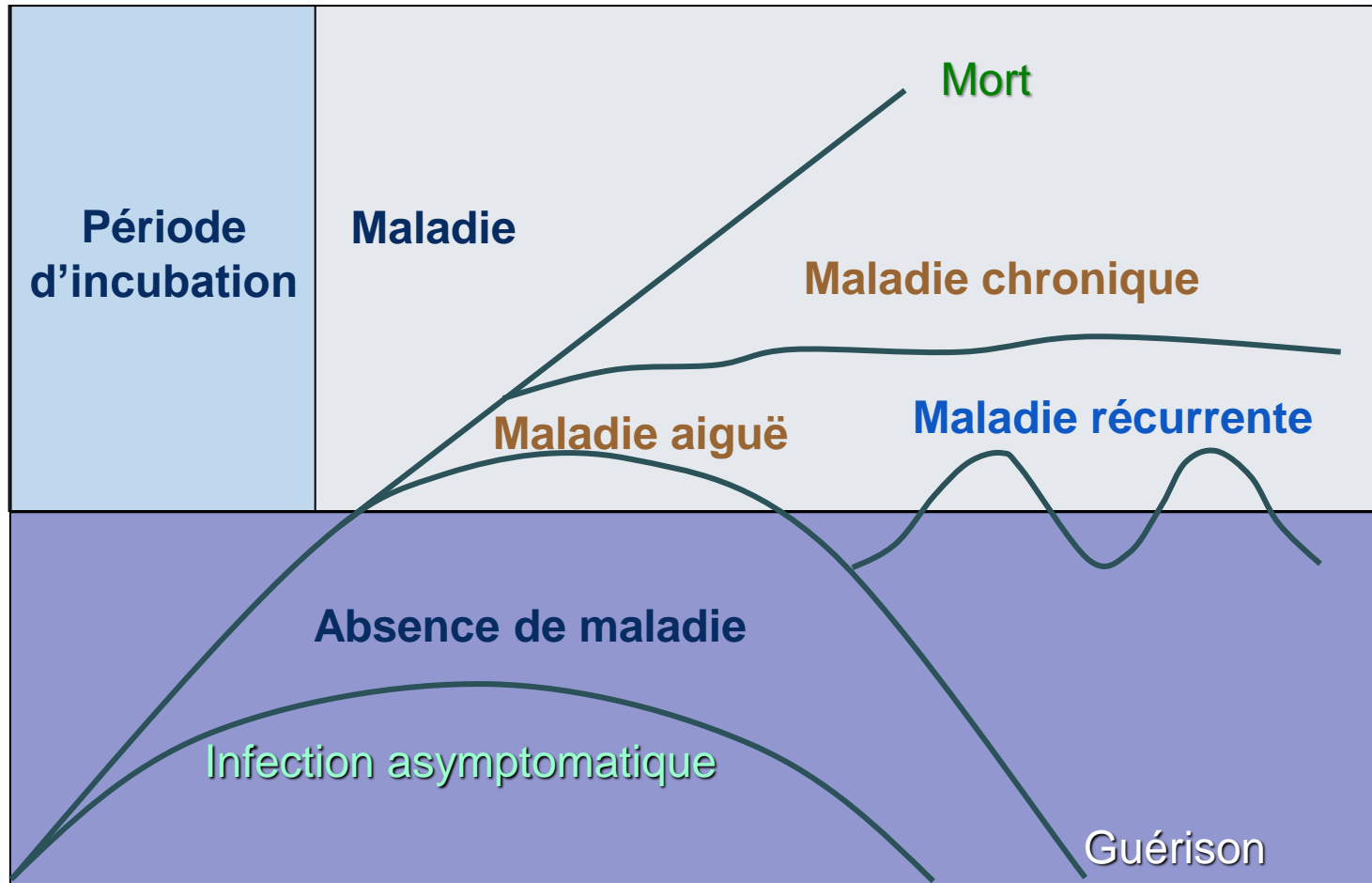


- **Palliatif**: améliore le confort du patient (ex:cancer)

Issues de la maladie



Histoire naturelle de la maladie



Temps (Infection aiguë, subaiguë ou chronique)

L'homéostasie est essentielle

Claude Bernard (1865) *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale:*
« Tous les mécanismes vitaux, quelque variés qu'ils soient, n'ont toujours qu'un but, celui de maintenir l'unité des conditions de la vie dans le milieu intérieur. »

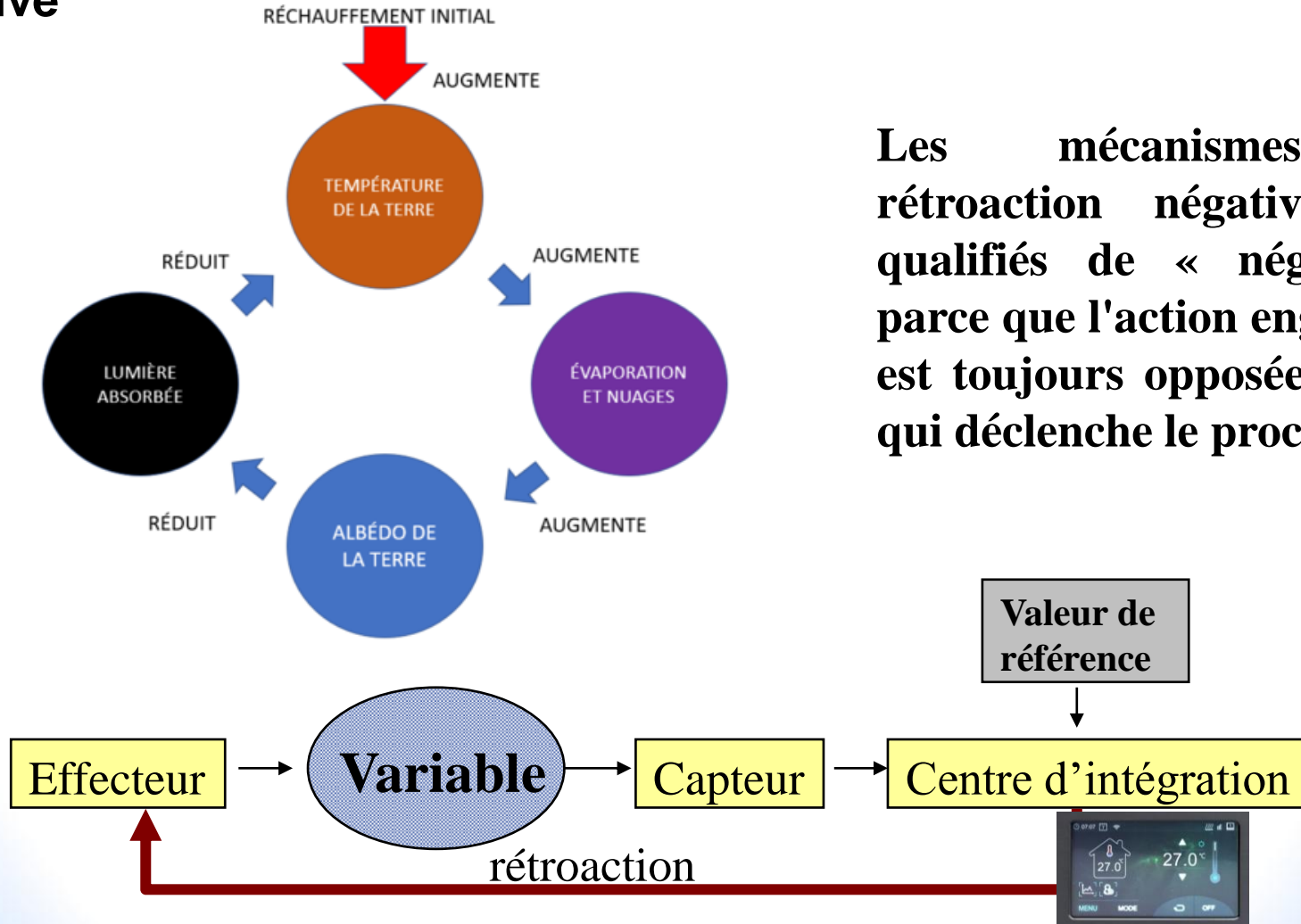
- L'organisme maintient l'homéostasie, un état stable dynamique du milieu intérieur.
- Les perturbations de l'homéostasie peuvent entraîner la maladie et la mort.

Quelques constituants importants et quelques caractéristiques physiques du liquide extracellulaire. Valeurs normales moyennes, intervalles des valeurs considérées comme normales, et valeurs extrêmes tolérables sans risque létal pour de courtes périodes.

	Valeurs normales	Intervalles de normalité	Limites de survie	Unités
Oxygène	90	80-105	10-1000	mm Hg
Dioxyde de carbone	40	35-45	5-80	mm Hg
Ion sodium	142	138-146	115-175	mmol/L
Ion potassium	4,2	3,8-5,0	1,5-9,0	mmol/L
Ion calcium	1,2	1,0-1,4	0,5-2,0	mmol/L
Ion chlore	108	103-112	70-130	mmol/L
Ion bicarbonate	28	24-32	8-45	mmol/L
Glucose	85	75-95	20-1500	mg/dl
Température corporelle	37	36,6-37,4	18,3-43,3	°C
Equilibre acido-basique	7,4	7,3-7,5	6,9-8,0	pH

La rétroaction négative

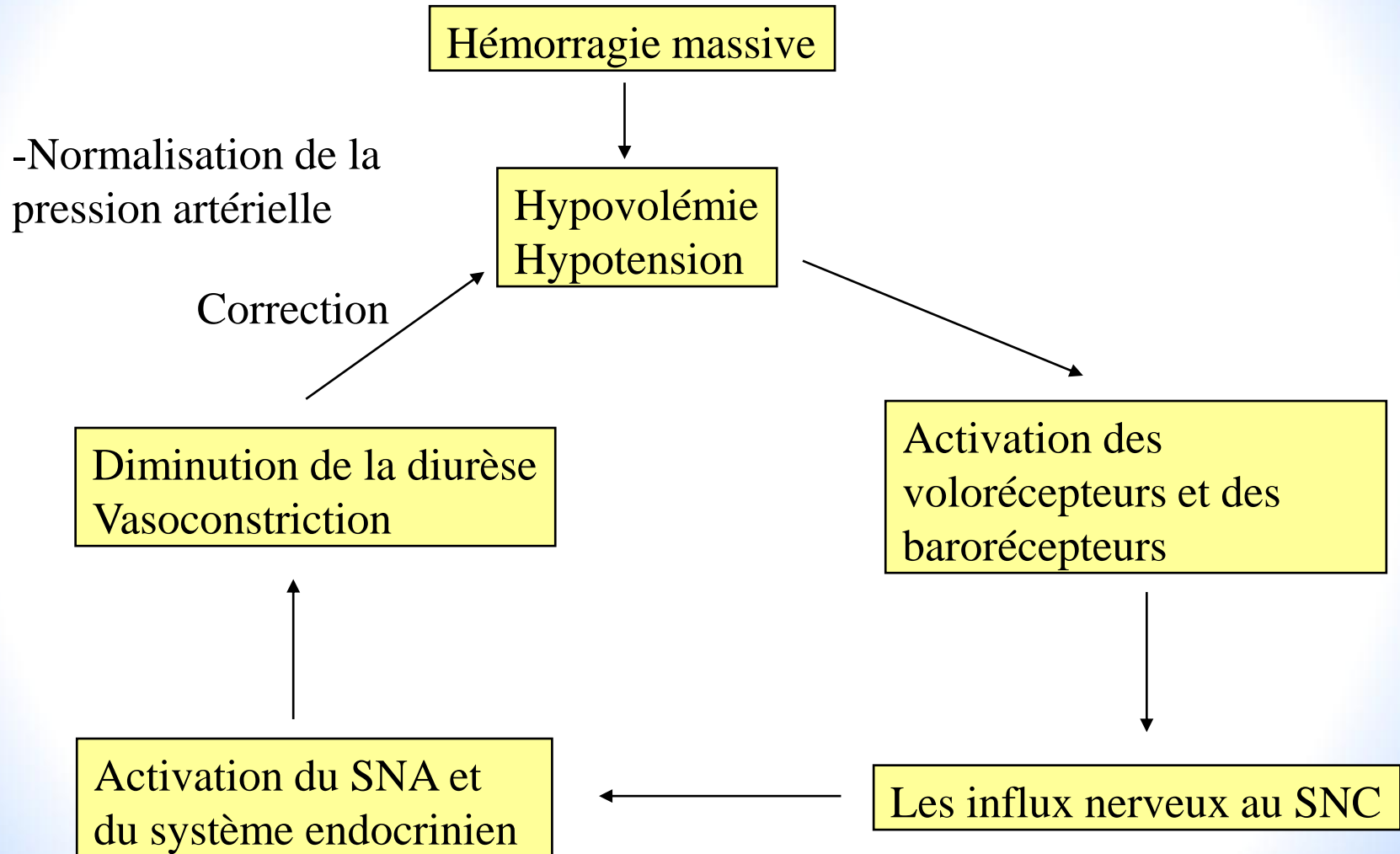
- La plupart des systèmes fonctionnent selon un mécanisme de **rétroaction négative**



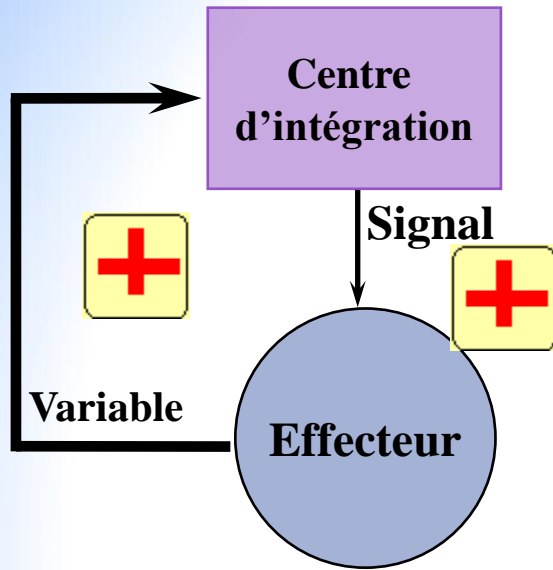
Les mécanismes de rétroaction négative sont qualifiés de « négatifs » parce que l'action engendrée est toujours opposée à celle qui déclenche le processus.

- Un système de rétroaction négative agit pour ramener la variable aux alentours d'une valeur moyenne et maintenir ainsi l'homéostasie. (ex thermorégulation²³)

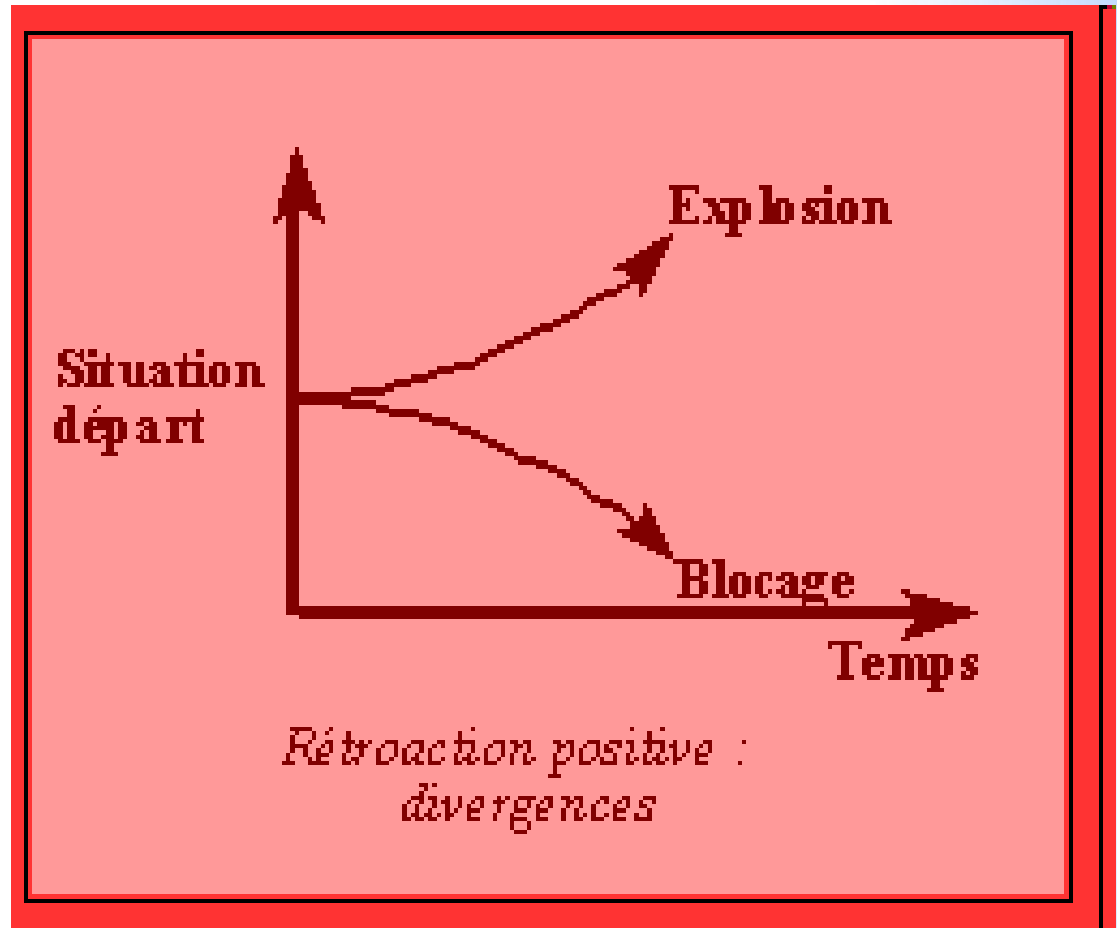
La rétroaction négative - exemple



La rétroaction positive



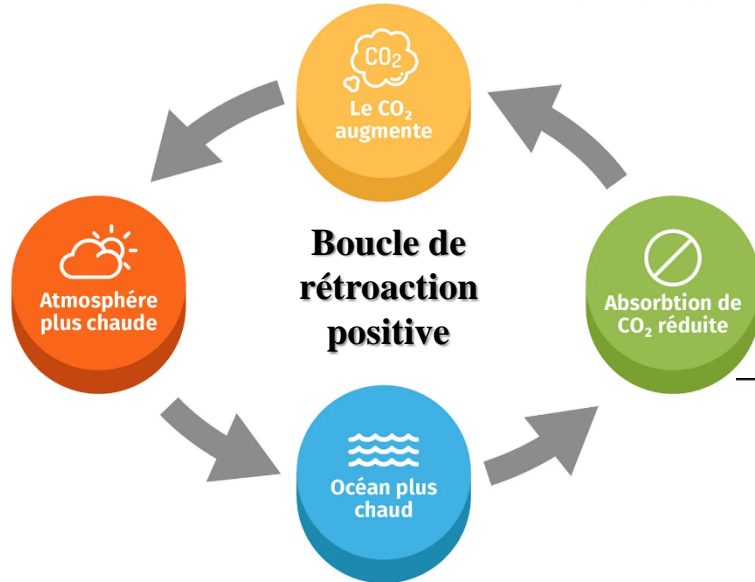
rétroaction positive amplifie les écarts avec l'état stable, le système s'autoalimente.



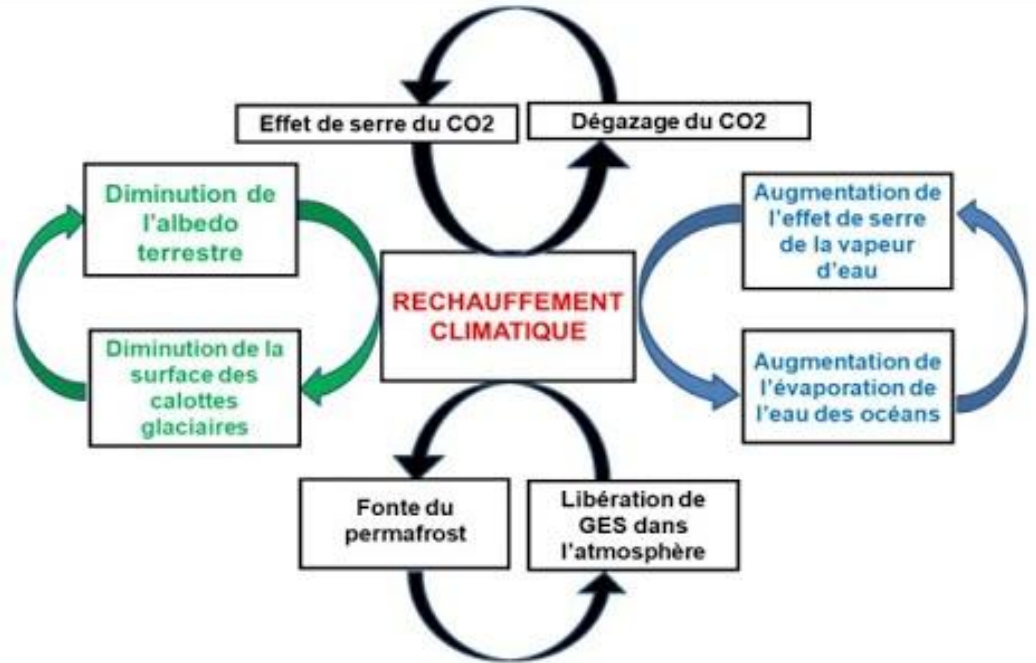
➤ Ex :

- ocytocine et accouchement
- Entrée de Na^+ et potentiel d'action
- Rupture vaisseau sanguin=>caillot=>Facteurs de coagulation

Perte des équilibres et emballement des rétroactions



Prairie Climate Centre © 2018, Prairie Climate Centre



Activation de la rétroaction négative et de la rétroaction positive-exemple

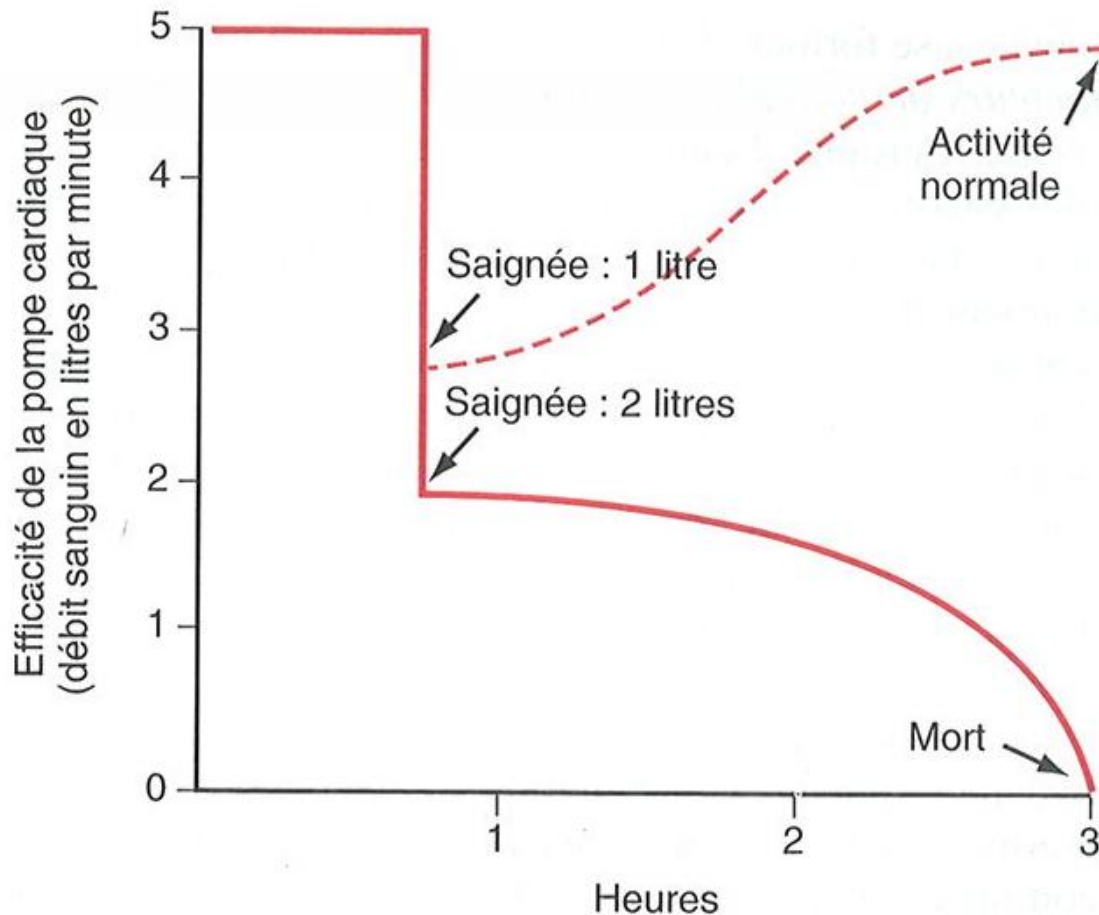
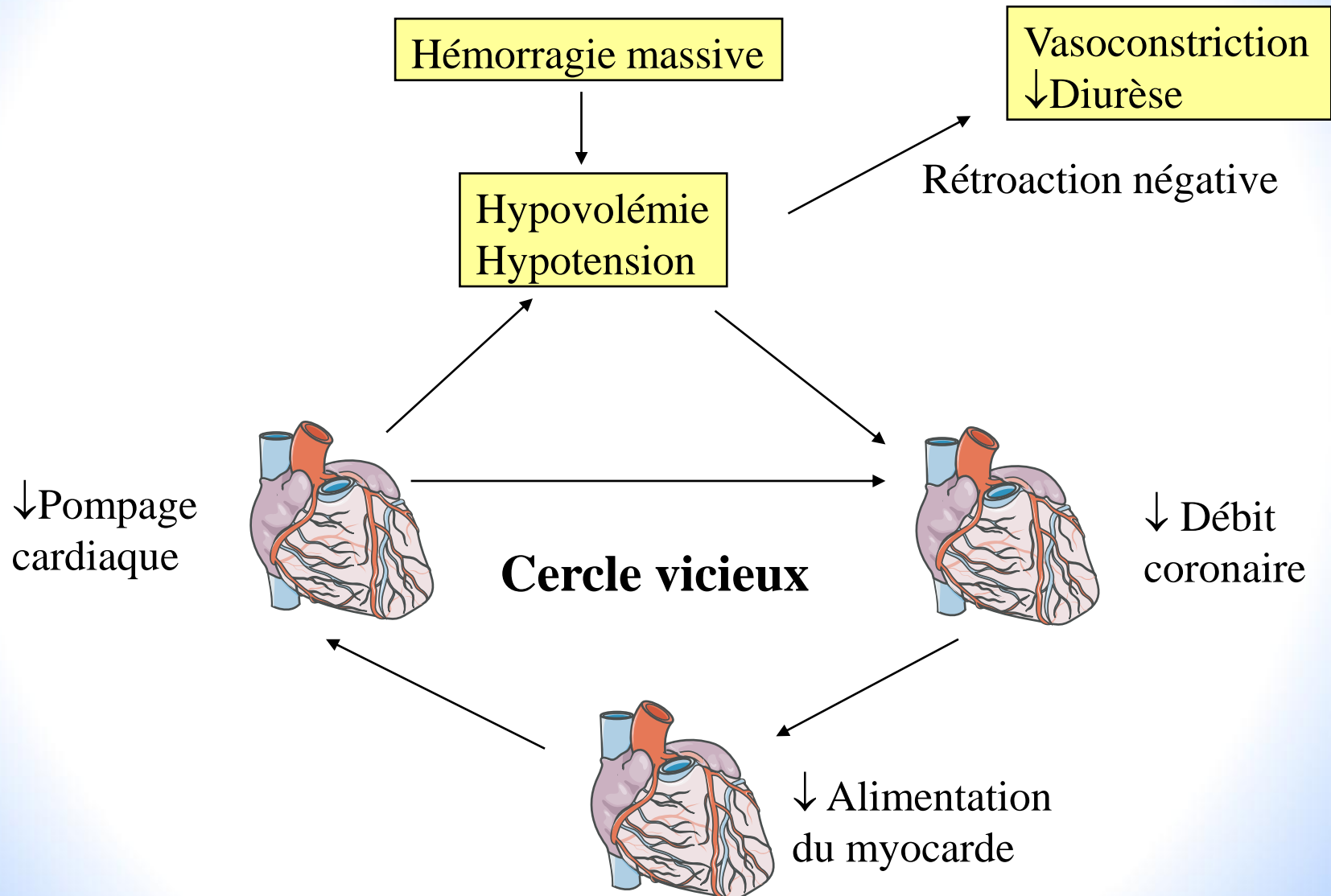


FIGURE 1-3

Retour à une activité normale de la fonction cardiaque grâce à un mécanisme de *rétroaction négative* après une saignée de 1 litre. Après une saignée de 2 litres, la rétroaction positive conduit à la mort.

Activation de la rétroaction négative et de la rétroaction positive-exemple



➤ **Rôle du médecin=stopper le cercle vicieux!**

Adaptation cellulaire et tissulaire

- L'adaptation cellulaire ou tissulaire se caractérise par des **modifications morphologiques et physiologiques d'une cellule ou d'un tissu** pour ajuster leur activité à une variation de la demande physiologique ou à des conditions pathologiques.
- Ces modifications sont souvent *réversibles*.

Elles peuvent porter sur:

-La prolifération cellulaire

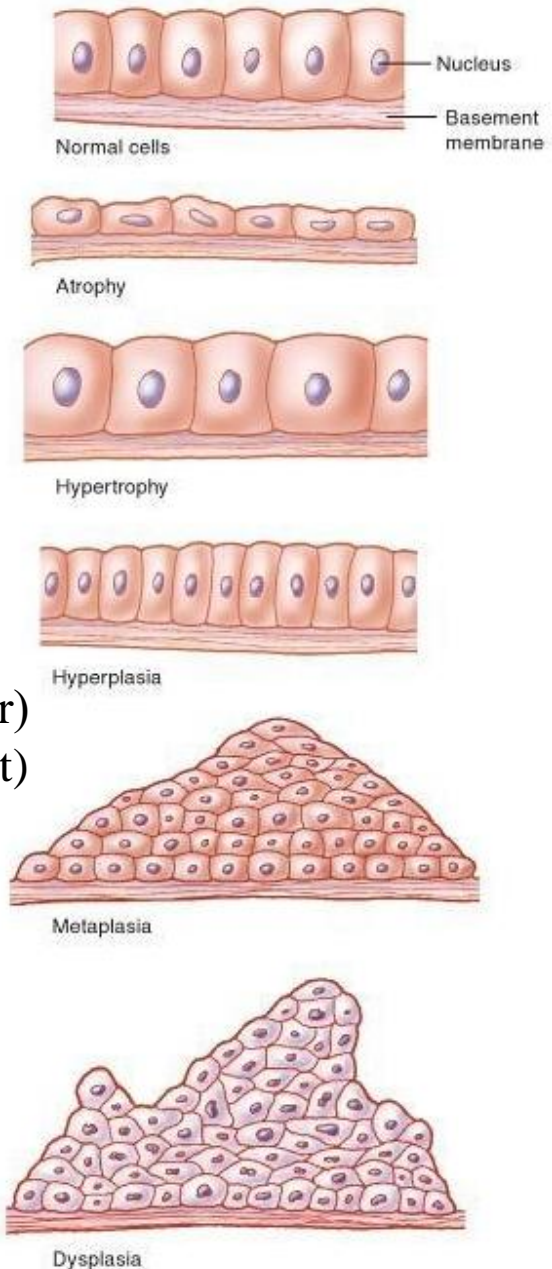
- o Hyperplasie (contrôlée ≠ cancer, Tissus capable de proliférer)
- o Hypoplasie /Aplasie (diminution ou arrêt du développement)

-La taille des cellules

- o Hypertrophie
- o Atrophie

-La différenciation cellulaire

- o Métaplasie/Dysplasie

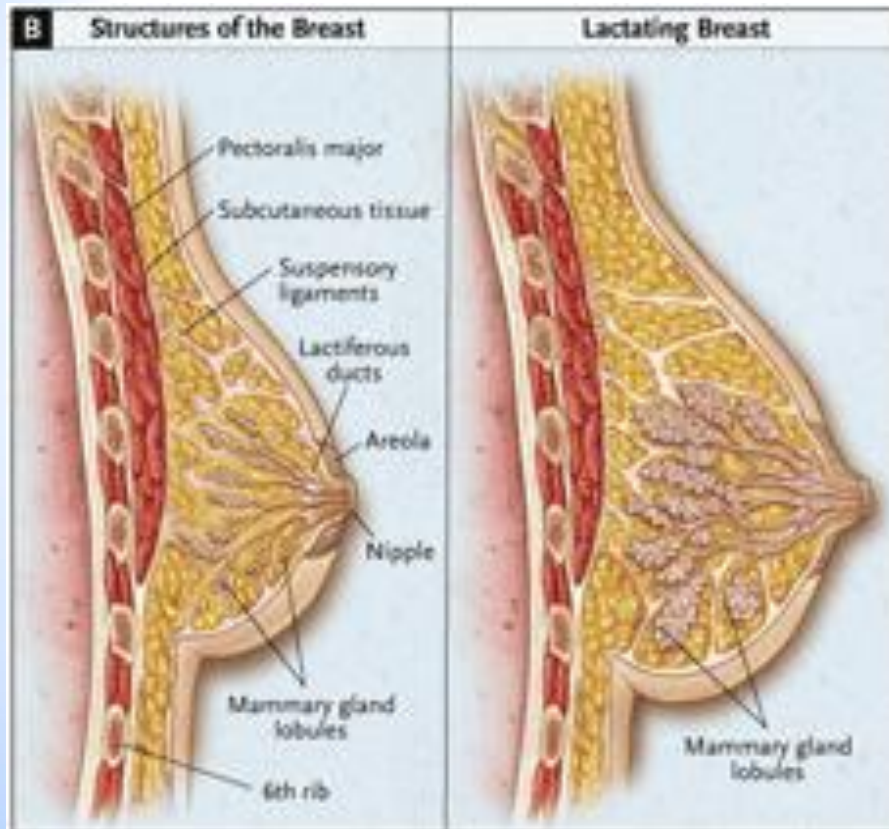


Hyperplasie (prolifération contrôlée)

Il s'agit de l'augmentation du nombre des cellules d'un tissu ou d'un organe dans les tissus capables de se diviser.

Elle est parfois associée à une hypertrophie cellulaire.

Elle est souvent associée à une augmentation du volume de l'organe.



Hyperplasie physiologique



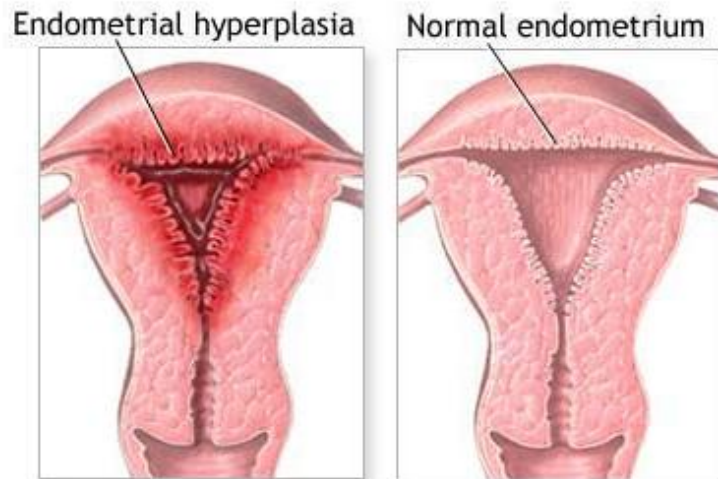
goitre

Hyperplasie pathologique
(Basedow)

Hyperplasie

Stimuli

1. Hormonaux (systémiques)
2. Facteurs locaux de prolifération



©ADAM, Inc.

Ex: Hyperplasie de l'endomètre physiologique ou pathologique (tumeur ovarienne)

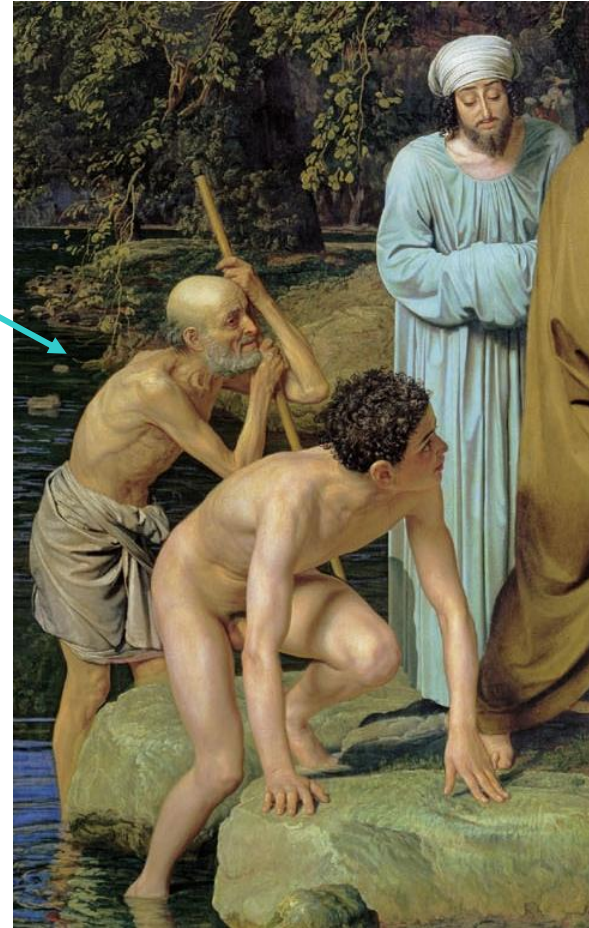
Ex: -Hyperplasie et hypertrophie du muscle squelettique (muscultation)
-Maladie de Basedow (Ac contre le récepteur à TSH)

Hypoplasie

- diminution du nombre des cellules dans un tissu ou d'un organe par arrêt ou diminution de la division cellulaire.

Hypoplasie physiologique
des tissus musculaire et
conjonctif

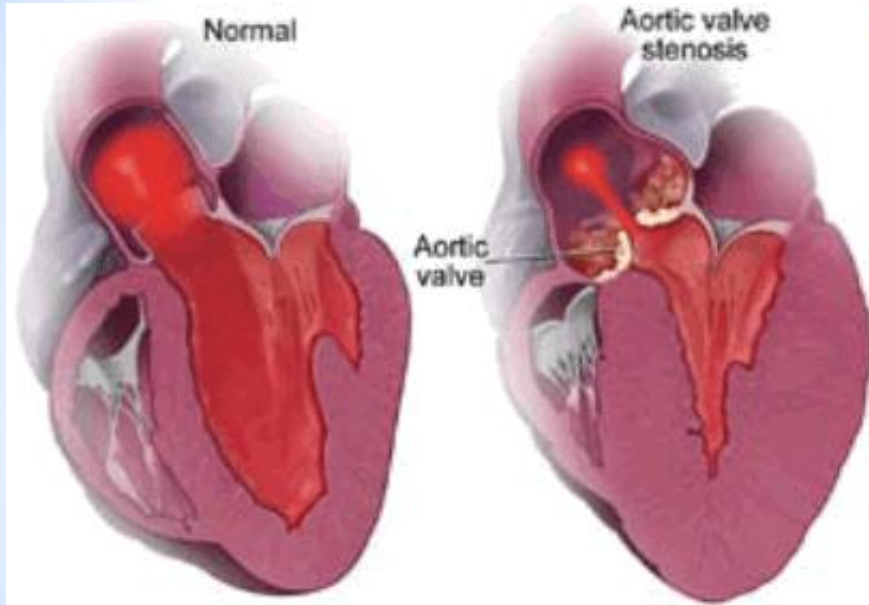
Hypoplasie pathologique
de la glande mammaire
suite à l'irradiation



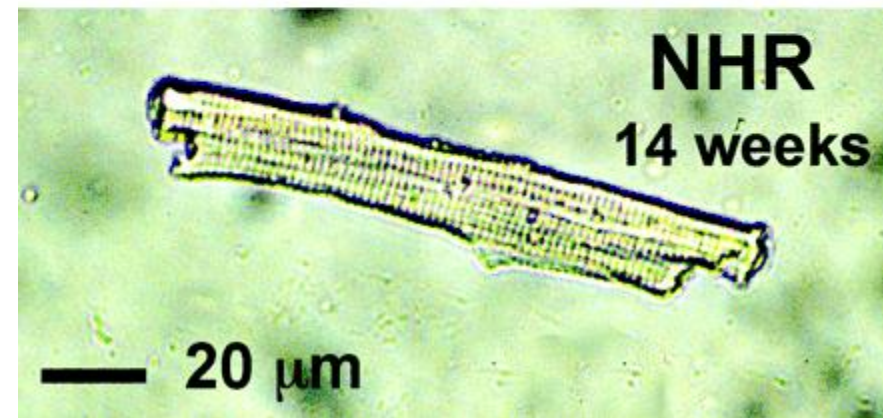
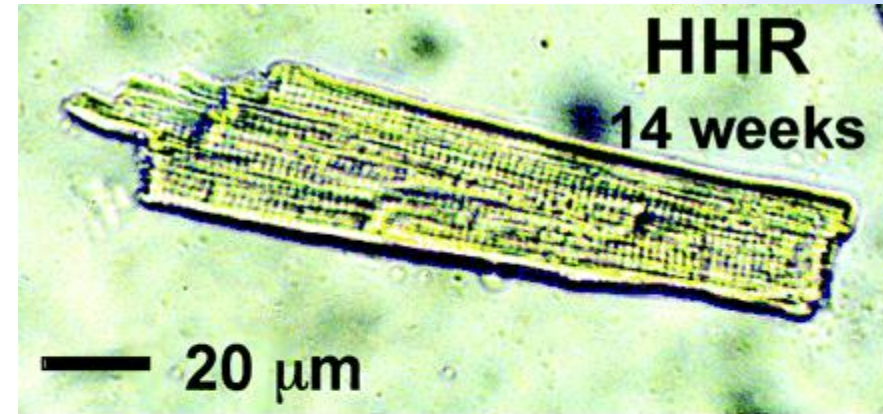
Stimuli: absence de l'activité fonctionnelle, absence du support hormonal (ex GH et vieillissement, ménopause et oestrogènes), facteurs nocifs (toxicité, irradiation etc.)

Hypertrophie

- Augmentation de la taille des cellules → augmentation de la taille d'un organe.



Hypertrophie ventriculaire due à la sténose aortique.



Cardiomyocytes hypertrophié et normal de rat

Hypertrophie physiologique (musculaire, utérine) et pathologique.

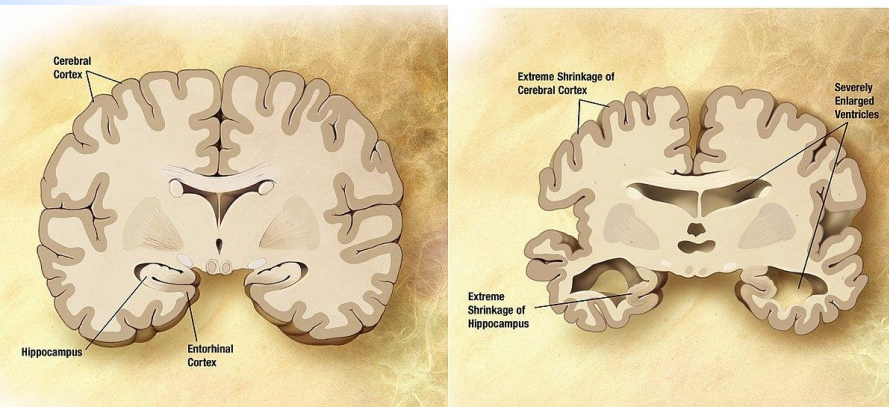
- Stimuli: surcharge, stimulation hormonale

Atrophie

- Diminution de la taille des cellules. L'atrophie est en rapport avec une diminution des différents constituants structuraux de la cellule.
- Stimuli: absence ou diminution d'activité fonctionnelle (par ex. dénervation), malnutrition, facteurs nocifs.
- Hérité, substances toxiques de l'environnement, et/ou à des mécanismes inflammatoires



Atrophie rénale =>athérosclérose de l'artère rénale.



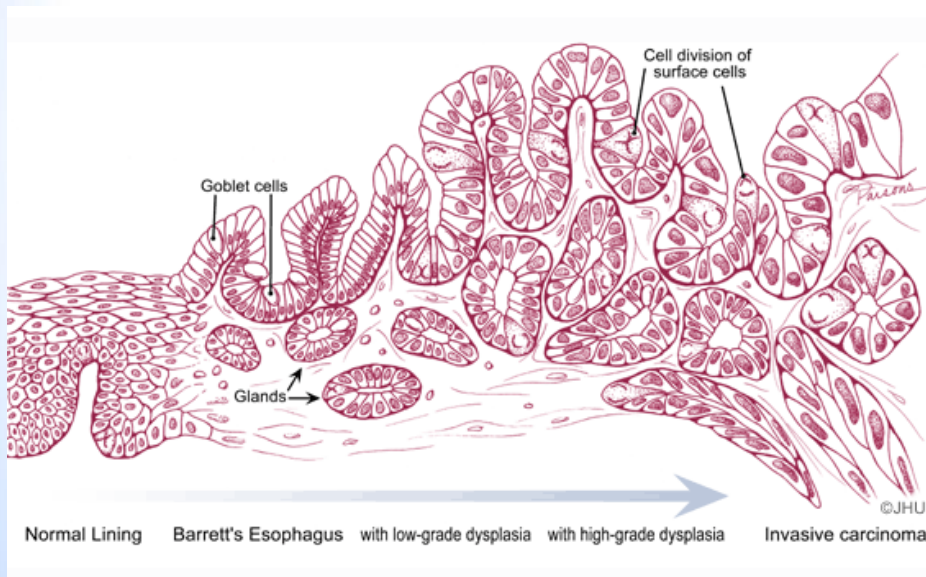
Atrophie du système nerveux central:
Atrophie multisystématisée (AMS),
Parkinson

Métaplasie/dysplasie

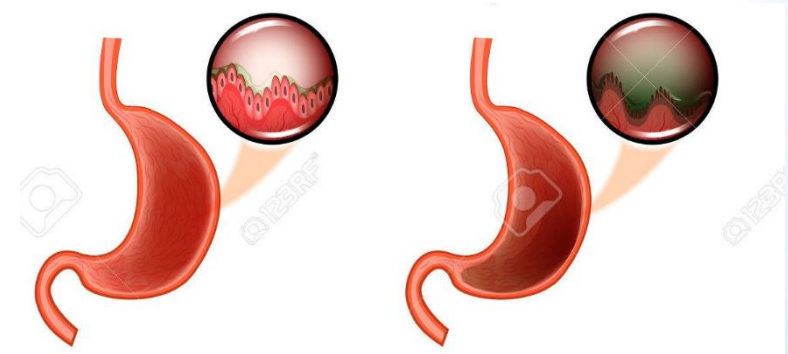
- Transformation d'un tissu adulte normal en un autre tissu adulte normal de structure et de fonction différentes.

La métaplasie - la transformation d'un tissu différencié en un autre tissu différencié (\neq tumeur)

La dysplasie – une anomalie de la différenciation (prédispose au cancer)

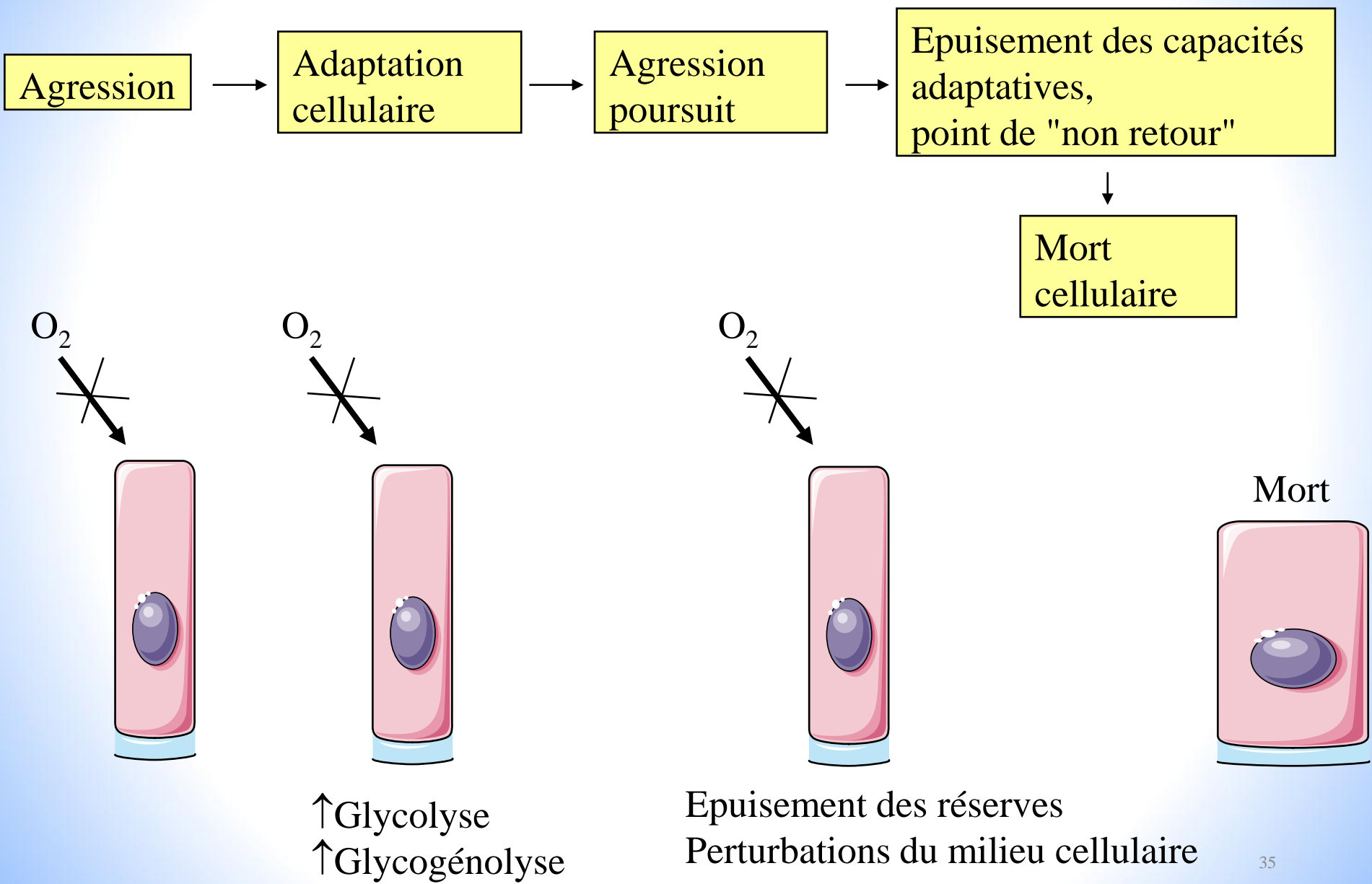


Métaplasie → dysplasie de l'œsophage
(reflux acides)



Gastrite atrophique (auto-immune)
Métaplasie → dysplasie de l'estomac

Lésions cellulaires et mort cellulaire



Mort cellulaire

➤ 2 principaux types de mort cellulaire:

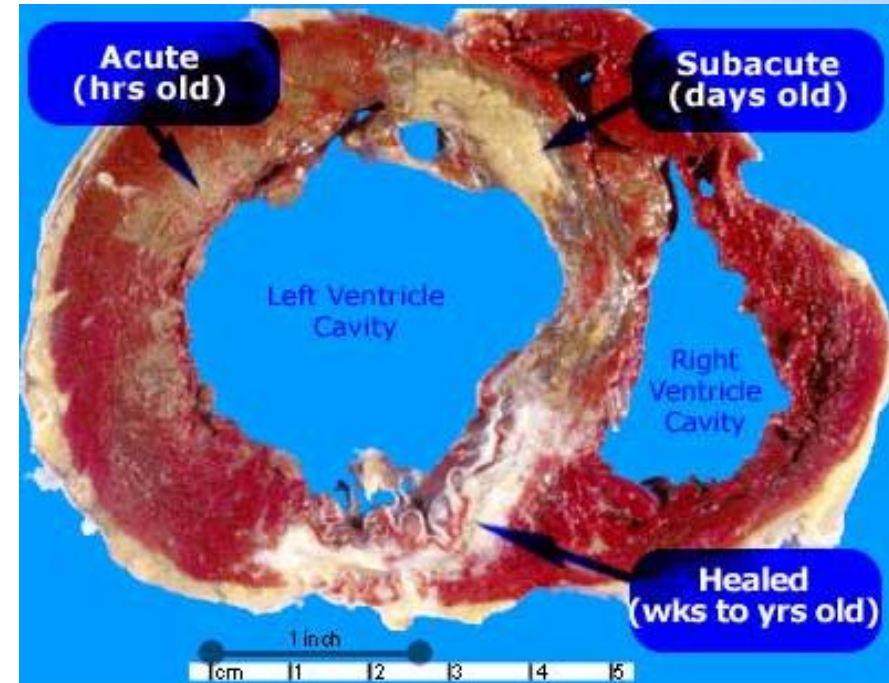
-La nécrose

- La mort accidentelle, habituellement liée à un stimulus exogène.
- Elle déclenche le processus inflammatoire.

-L'apoptose

- La mort cellulaire programmée.
- Elle ne déclenche pas le processus inflammatoire.

La nécrose



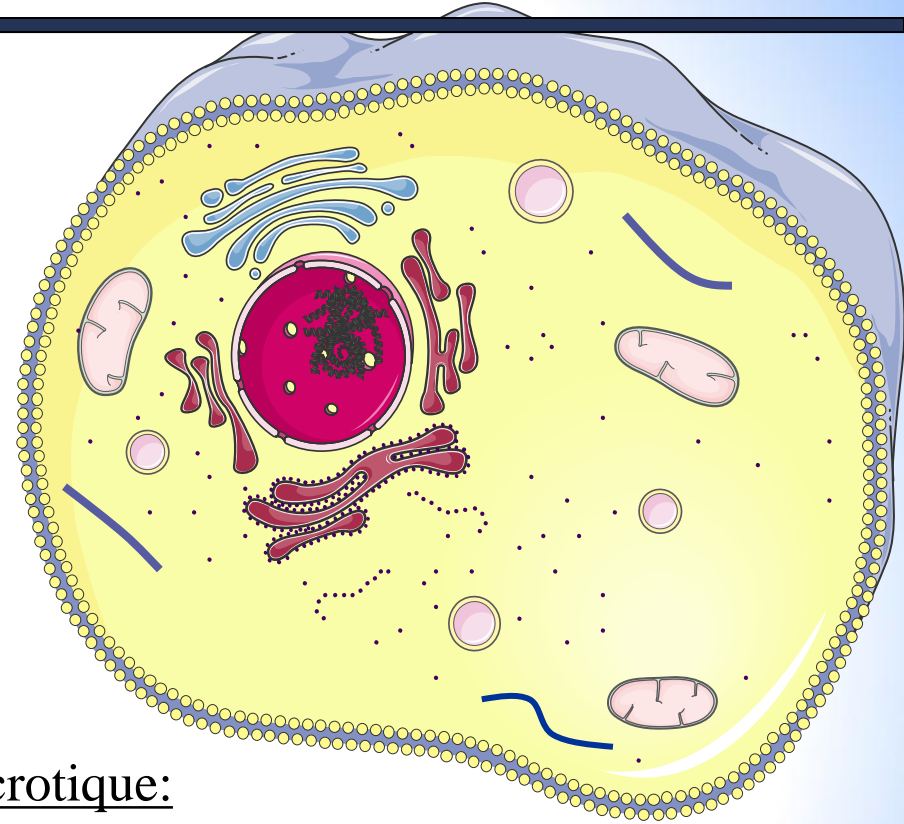
Il s'agit habituellement d'une agression exogène à la cellule:

- * Insuffisance d'apport en oxygène: l'hypoxie et l'ischémie
- * Agents physiques: brûlures, engelures, radiations, choc électrique etc.
- * Agents chimiques et médicaments
- * Agents infectieux (champignons, virus, bactéries)
- * Réactions immunologiques
- * Déséquilibres nutritionnels

La nécrose. Mécanismes des lésions cellulaires

➤ 4 systèmes cellulaires les plus vulnérables:

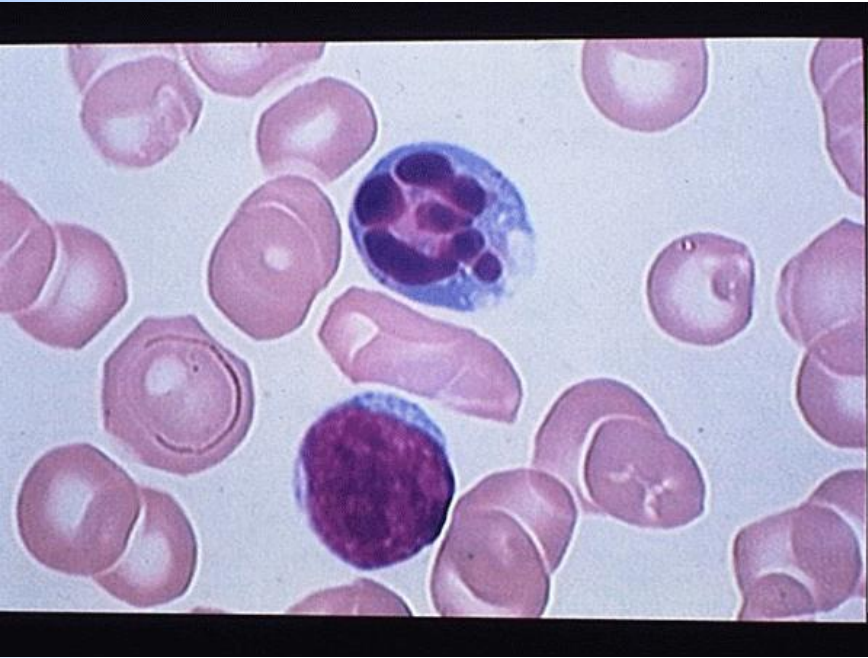
- l'intégrité des membranes cellulaires;
- la respiration en aérobie;
- la synthèse protéique;
- l'intégrité de l'appareil génétique de la cellule.



➤ Les caractéristiques typiques de la mort nécrotique:

- la déplétion en ATP;
- l'augmentation du calcium intracellulaire;
- l'altération de la perméabilité des membranes cellulaires;
- les lésions mitochondriales irréversibles;
- l'activation des enzymes lysosomiales;
- le gonflement cellulaire=>lyse=>débris cellulaires=>inflammation

L'apoptose



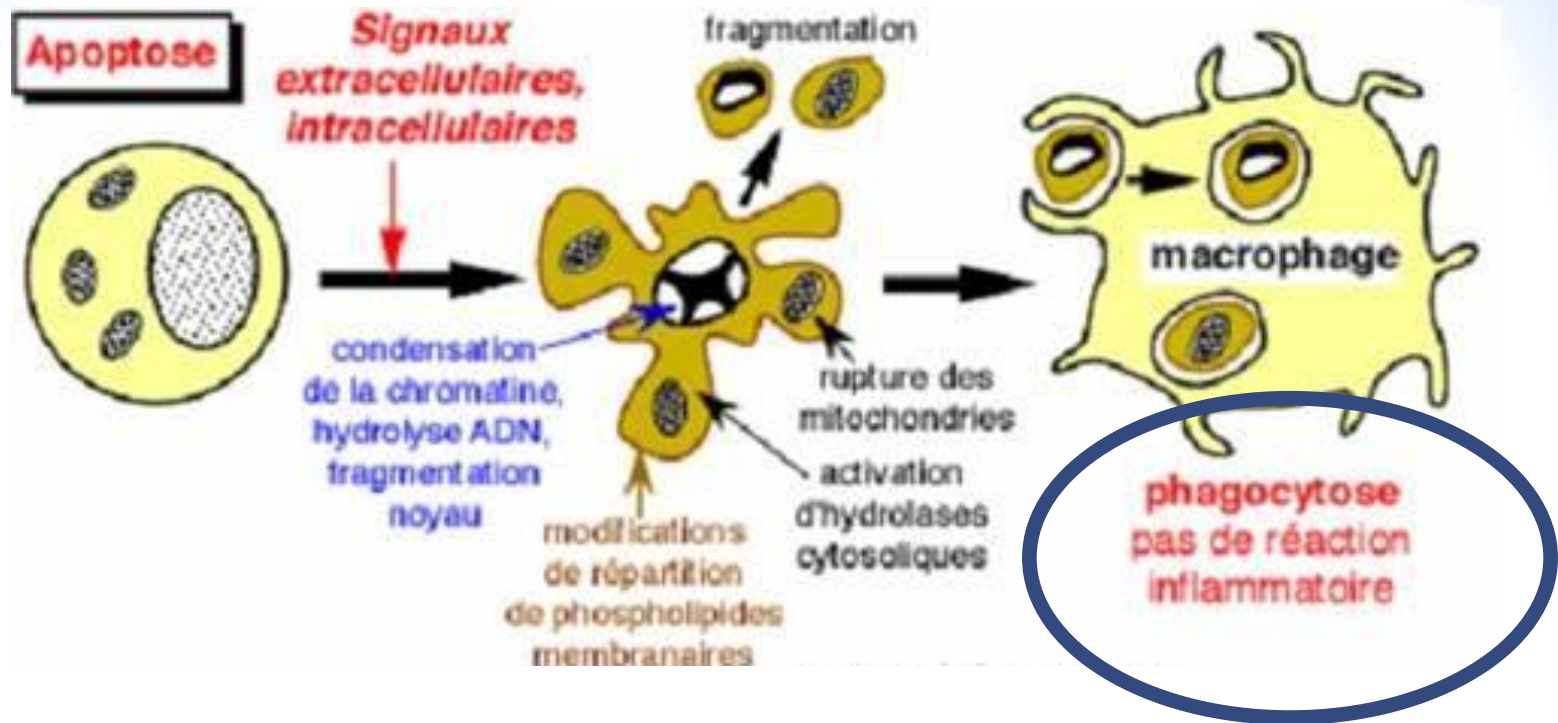
Lymphocytes en apoptose.

L'apoptose, destinée à éliminer des cellules indésirables, est indispensable au maintien de l'homéostasie.

L'apoptose assure:

- mort des vieilles cellules;
- mort des cellules anormales (cancéreuses);
- mort des cellules infectées par des virus (hépatite, VIH...);
- mort des polynucléaires, lymphocytes T et B dans l'inflammation;

Mécanismes de l'apoptose

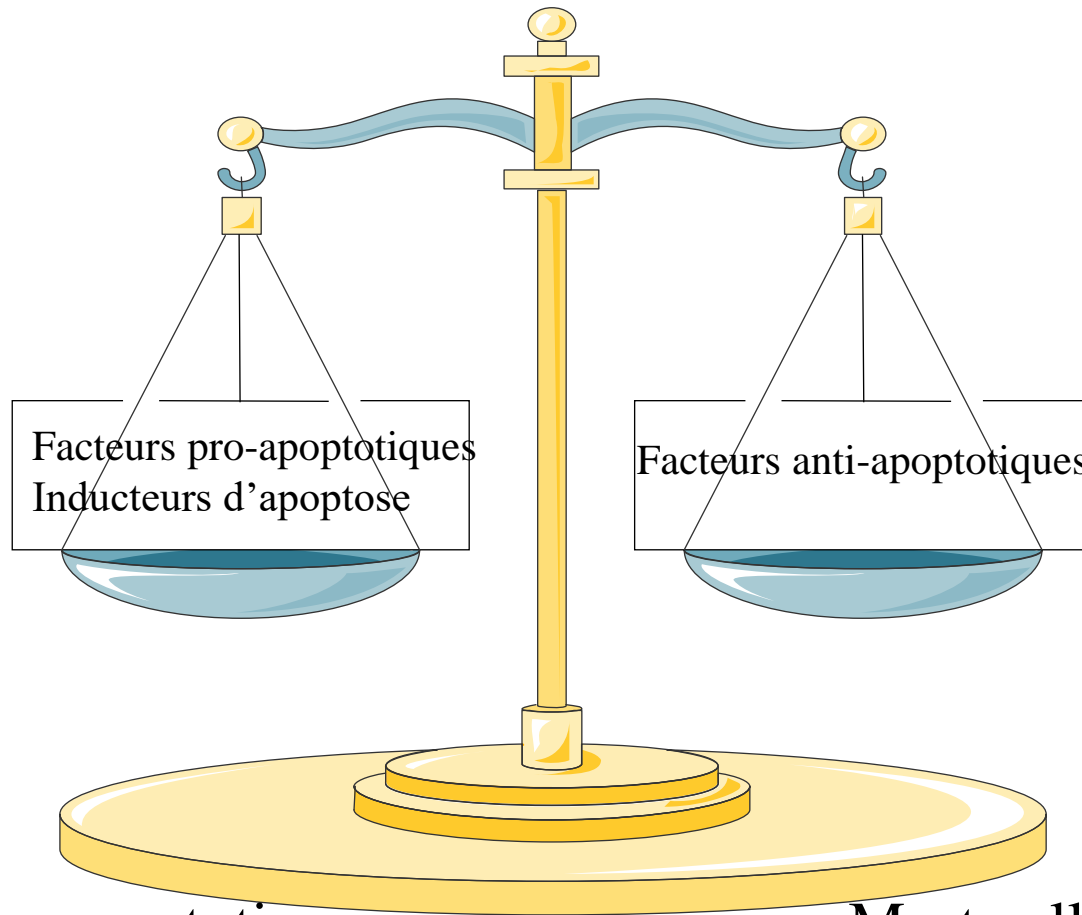


Facteurs pro-apoptotiques (lymphocyte T, Fas, p53...)

Facteurs anti-apoptotiques (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1...)

Inducteurs d'apoptose (TNF α , glucocorticoïdes...)

La balance pro- et anti-apoptotique



Mort cellulaire apoptotique

- mort neuronale (maladie de Parkinson, sclérose en plaques);
- anémie;
- immunodépression.



Mort cellulaire apoptotique

- tumeurs;
- maladies auto-immunes;
- altérations du développement.

Inflammation

➤ La réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression comprend:

- des **phénomènes généraux**, le plus souvent de la fièvre, des réactions du système immunitaire (leucocytes) et éventuellement une altération de l'état général;
- des **phénomènes locaux** (~ nécrose)

Les causes :

- infection par des micro-organismes (bactérie, virus, parasites, champignons)
- agents physiques : traumatisme, chaleur, froid, radiations
- agents chimiques : caustiques, toxines, venins
- corps étrangers : exogènes ou endogènes
- défaut de vascularisation: réaction inflammatoire secondaire à une nécrose par ischémie
- agression immunitaire (anomalie de la réponse immunitaire, allergies, auto-immunité...)

➤ Inflammations (suffixe -ite):

- aiguës**. La réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines).
- chroniques**. Inflammations n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évoluent en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années.

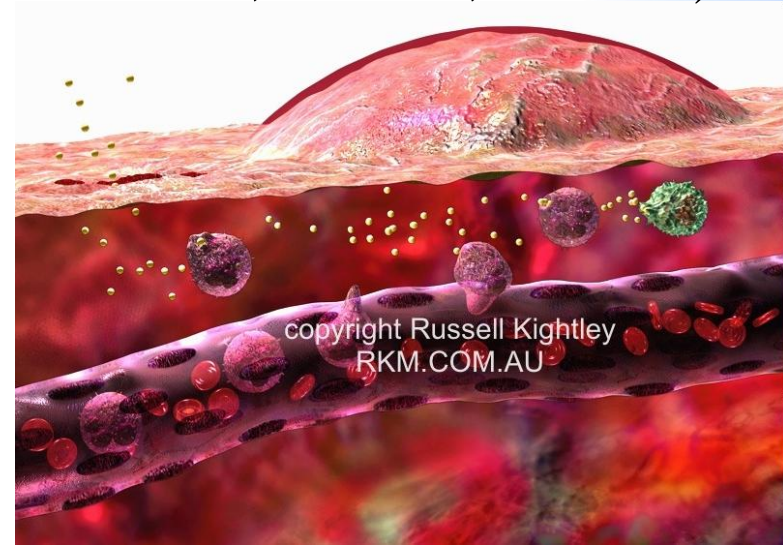
Différentes étapes de la réaction inflammatoire

1. La réaction vasculo-exsudative
2. La réaction cellulaire
3. La détersion (le nettoyage)
4. La réparation et la cicatrisation

La réaction vasculo-exsudative

Quatre «or» (quadrilatère de Celse, 1^{er} siècle av. J.-C.) du latin :
rubor, tumor, calor, dolor (rougeur, tuméfaction, chaleur, douleur).

Libération de médiateurs inflammatoires sécrétés par les macrophages/mastocytes (dans le tissu) et granulocytes=polynucléaires (dans le sang) dans les artérioles (histamine, bradykinine, prostaglandines, sérotonine)

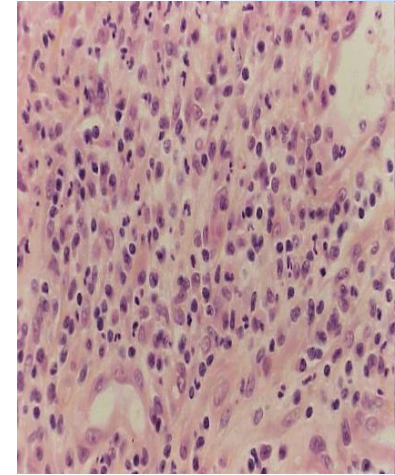


vasodilatation artériolaire;

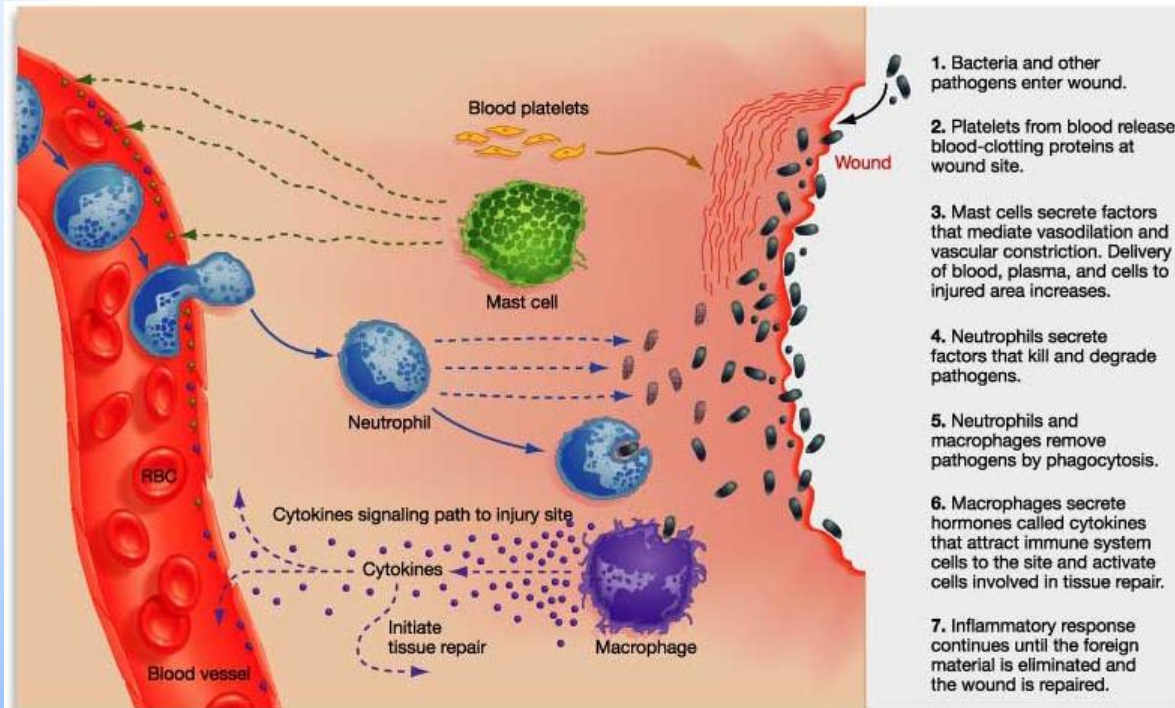
- ↑ pression hydrostatique et ↑ perméabilité de la paroi des petits vaisseaux → *exsudat*
- intérêts de l'œdème : apport local de médiateurs chimiques et de moyens de défense (immunoglobulines, facteurs de la coagulation, facteurs du complément), dilution des toxines accumulées, limitation du foyer inflammatoire par une barrière de fibrine,
- migration des globules blancs en dehors de la microcirculation (**diapédèse**).
- *margination* des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, *adhérence* des leucocytes par la mise en jeu de molécules d'adhésion présentes sur la membrane des leucocytes (adhésines) et sur l'endothélium (sélectines), *passage trans-endothélial* des leucocytes.

La réaction cellulaire

- Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant :
 - du sang (polynucléaires neutrophiles, monocytes, lymphocytes, plaquettes, plasmocytes) attirés par chimiotactisme
 - du tissu conjonctif local (fibroblastes, mastocytes, macrophages, cellules endothéliales), multiplication et différenciation des cellules.



- Transformation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines.
- Activation des lymphocytes T: sécrétion de nombreux médiateurs ;



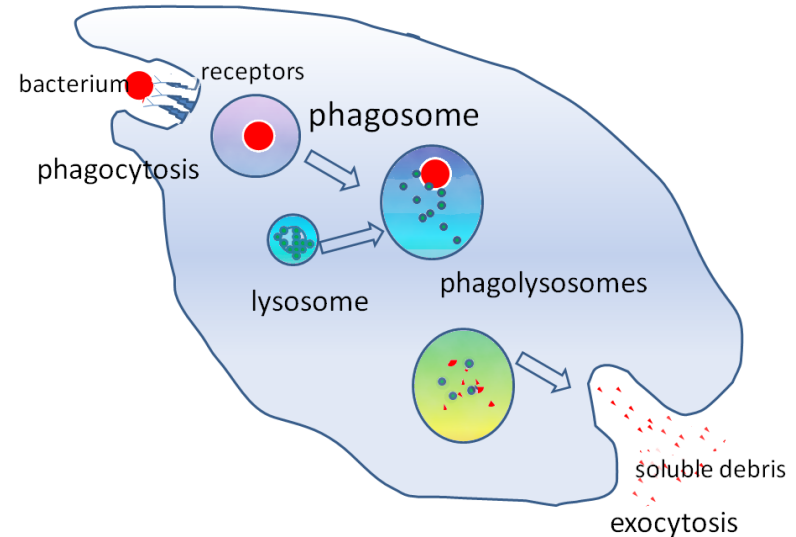
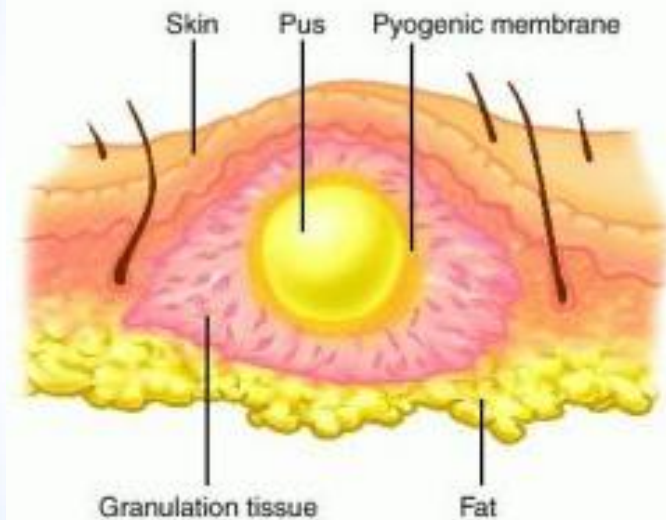
Les macrophages et les lymphocytes des tissus inflammatoires libèrent de substances qui stimulent la production médullaire des globules blancs=leucocytose (*réaction générale*)

La déterision (le nettoyage)

- Déterision interne: Elimination des tissus nécrosés et de certains agents pathogènes (micro-organismes infectieux, corps étrangers) par phagocytose par les macrophages.

Ubi pus, ibi evacua

Latin

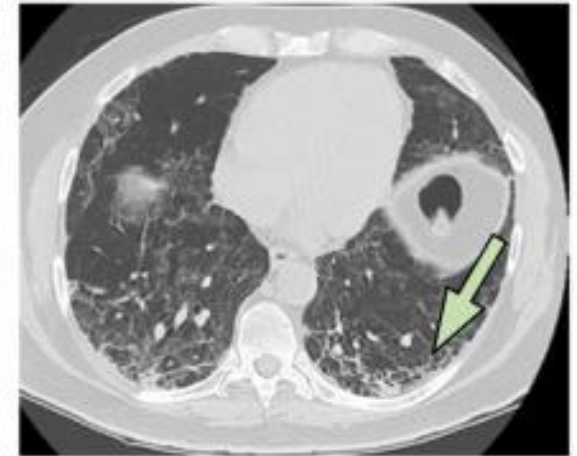
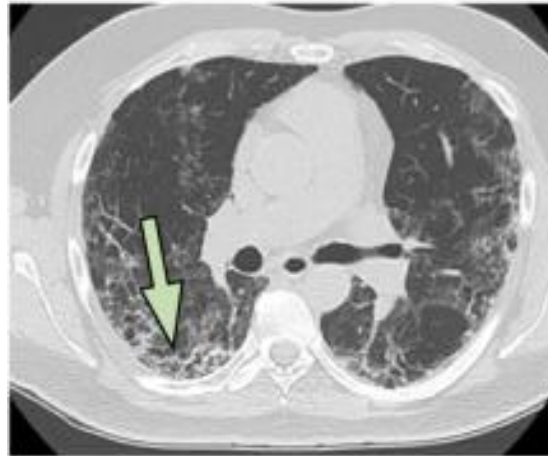
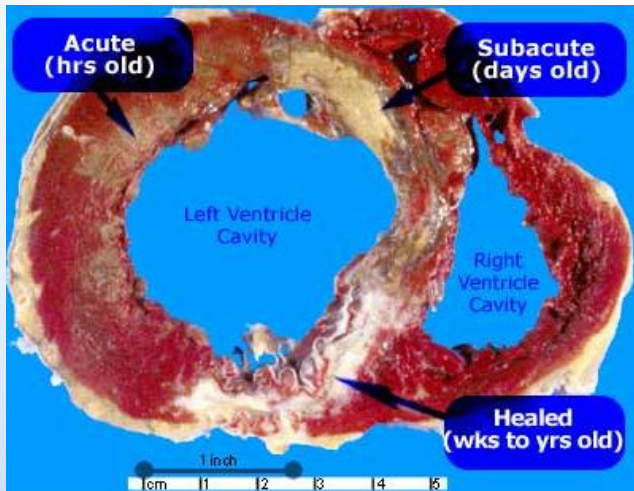


- Déterision externe: Lorsque l'inflammation est très importante, liquéfaction de matériel nécrosé, accumulation de bactéries, de cellules immunocompétentes avec produits de dégradation des cellules (pus, caséum) et élimination par fistulisation à la peau ou dans un conduit bronchique, urinaire, intestinal.

Si vers le sang=> *sepsis (inflammation généralisée)*

La réparation et la cicatrisation

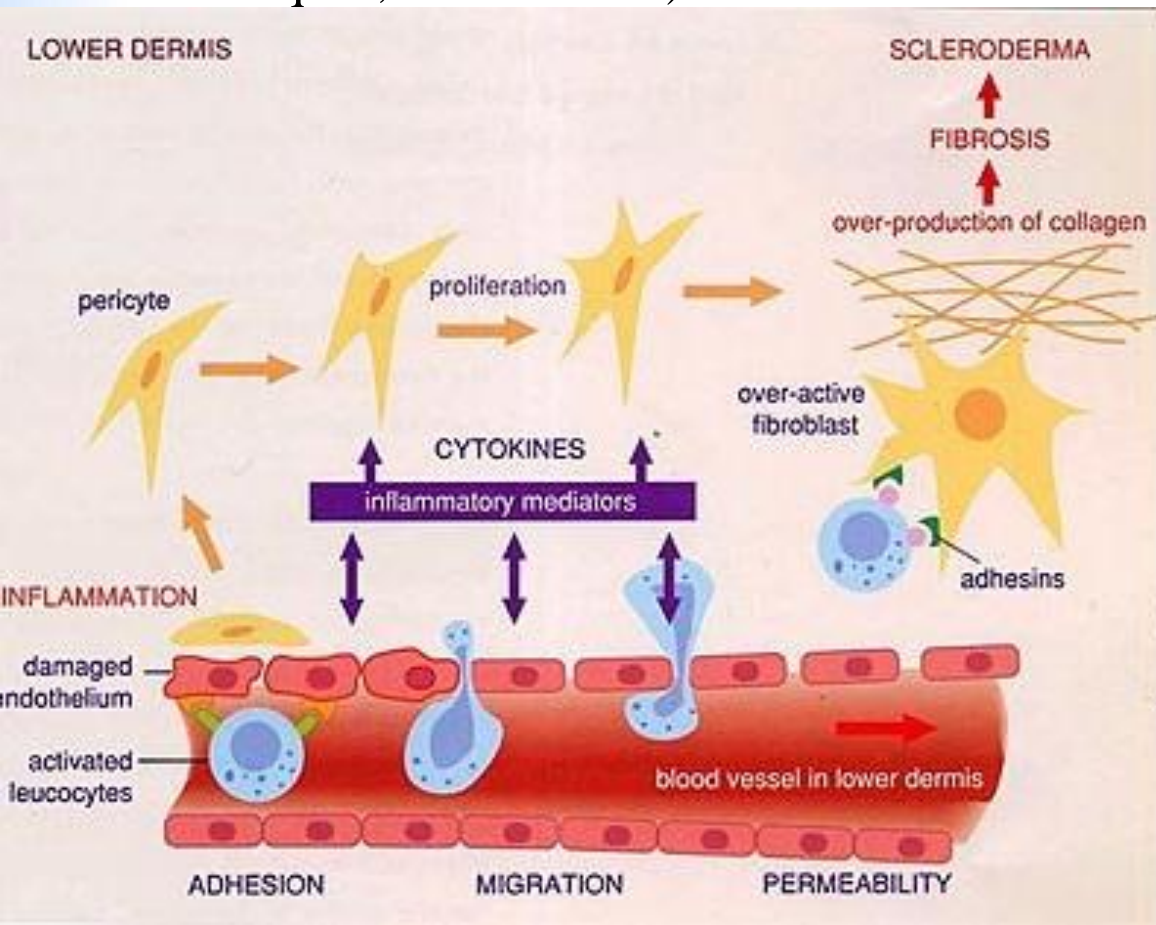
- Si le tissu lésé peut se régénérer – la réparation avec une restitution (parfois intégrale) du tissu.
- Si le tissu lésé ne peut pas se régénérer (exemple : neurones ou cellules musculaires myocardiques) ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ou prolongée – une cicatrisation (riche en fibres de collagène)



Spagnolo P. *et al.*, 2020 *The Lancet Resp. Med.* Volume 8, Issue 8, P750-752

La fibrose

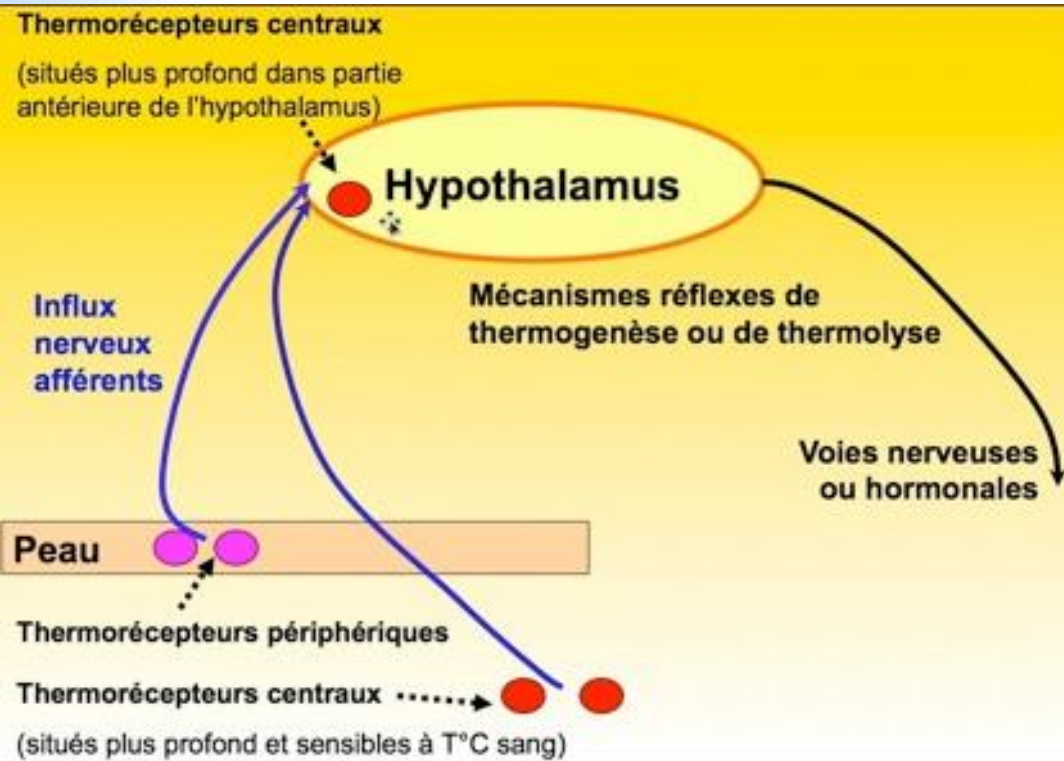
- Une lésion du tissu conjonctif définie par l'augmentation des constituants fibrillaires de la matrice extracellulaire dans un tissu ou un organe.
- Elle est une composante fréquente des processus inflammatoires mais peut aussi survenir dans d'autres conditions pathologiques (pathologies vasculaires, métaboliques, tumorales...).



Augmentation des processus de synthèse et de dépôt des constituants de la matrice extracellulaire d'une part et diminution de leur dégradation d'autre part

La fièvre

- Syndrome caractérisé par l'élévation de la température du corps au repos au-dessus de 37,5°
Une réaction de défense (comme l'inflammation).



Production de chaleur:

(thermogénèse)

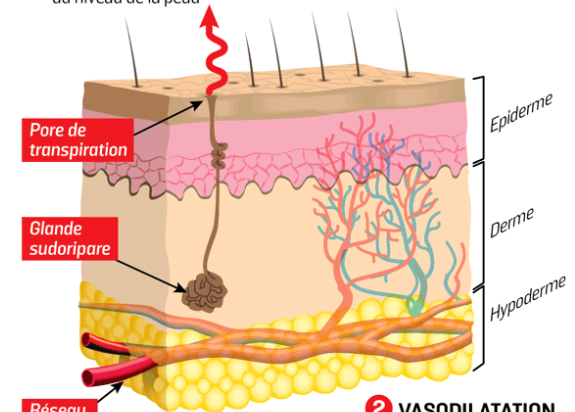
- ↑ métabolisme (thyroxine);
- Frissons
- Vasoconstriction périphérique
- Érection pileuse

Dissipation de chaleur:

(thermolyse) (catécholamines)

- vasodilatation périphérique;
- transpiration.

1 **TRANSPIRATION** (ou sudation)
Production et évacuation de la sueur par les **glandes sudoripares** au niveau de la peau



2 **VASODILATATION**
Augmentation du calibre des vaisseaux sanguins pour accélérer le transport de la chaleur du centre du corps vers la **périphérie (peau)**

Régulation de la dissipation de chaleur

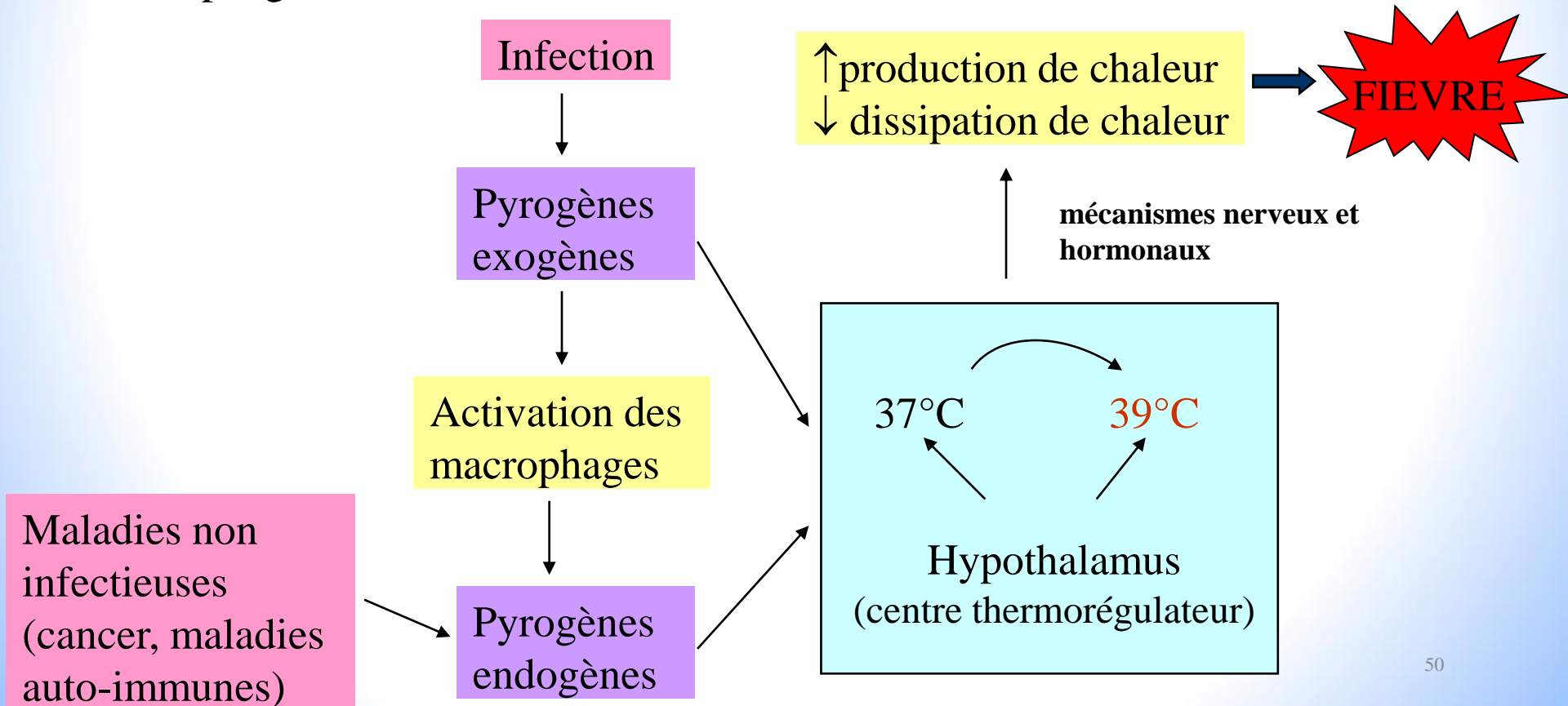
vasoconstriction ↔ vasodilatation

Fièvre = hyperthermie contrôlée par hypothalamus

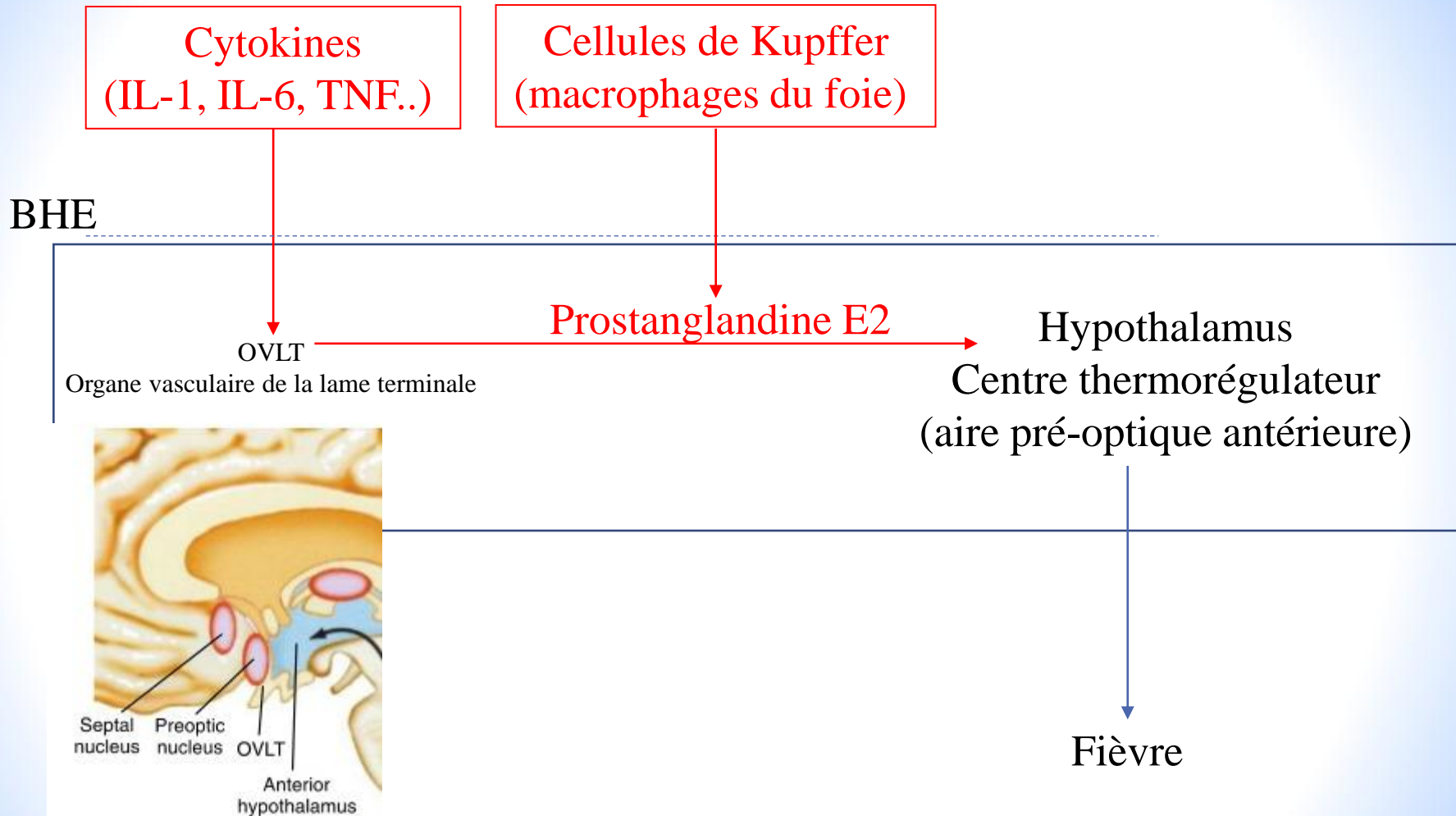
- élévation du point d'équilibre hypothalamique par les **pyrogènes**

Les pyrogènes exogènes proviennent surtout de microorganismes (fragments d'agents pathogènes, par ex. les lipopolysaccharides de la paroi des bactéries).

Les pyrogènes endogènes – les cytokines (les interleukines, les TNFs etc.) libérées par les macrophages



Fièvre = hyperthermie contrôlée par hypothalamus



Utilité de la fièvre

- bloque la prolifération de nombreux agents pathogènes
(par ex. la température optimale pour les rhinovirus - 33°C);
- Augmentation de la séquestration hépatique et par la rate des métaux
- Perte de l'appétit
- active le système immunitaire (motilité des globules blancs, activation des lymphocytes T....)

Fièvre trop importante = danger (surtout chez les nourrissons, personnes âgées)

Antipyrétiques (exemple)

