

# UE30 Physiopathologie

## Physiopathologie de l'appareil respiratoire (5)



### *Objectifs*

Nous terminons cette série de cours par la description des pathologies spécifiques de l'appareil respiratoire les plus fréquentes. Que ces pathologies soient provoquées par des altérations de la mécanique respiratoire, des troubles de la perfusion pulmonaire ou bien à une inflammation provoquée par des infections ou des allergènes, il en résulte une perte de la fonction première des poumons: assurer les échanges gazeux entre l'air et le sang. Ainsi la distribution de l'oxygène, catalyseur d'énergie essentiel à notre organisme et l'élimination du  $\text{CO}_2$  sont perturbées, ce qui a des répercussions évidentes sur l'homéostasie. Connaître les facteurs étiologiques, la pathogénie de ces pathologies respiratoires vous permettra d'appréhender la prise en charge optimale des patients atteints de ces maladies.

# Physiopathologie de l'appareil respiratoire

-Troubles de la ventilation

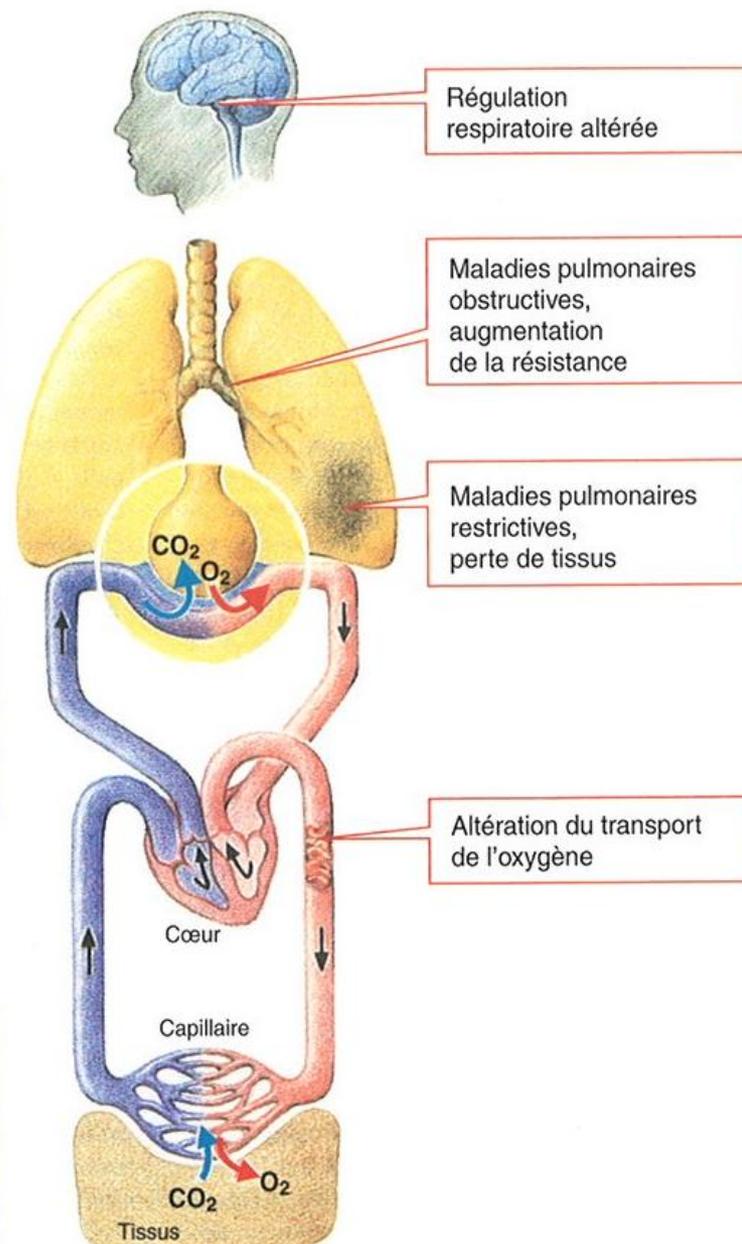
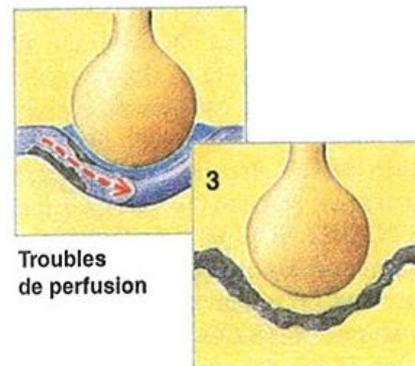
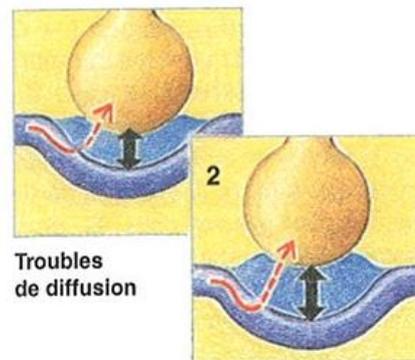
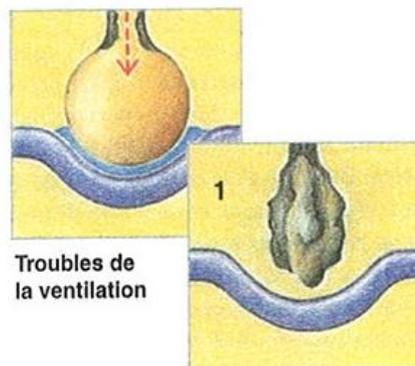
-Troubles de diffusion

-Troubles de perfusion

Insuffisance respiratoire

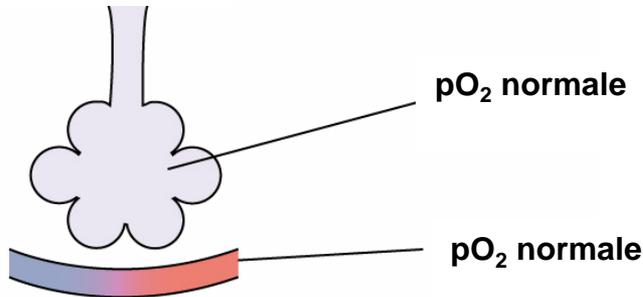


Hypoxémie et/ou hypercapnie

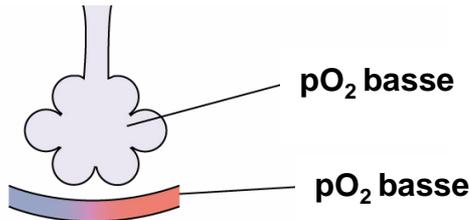


# Apport d'oxygène

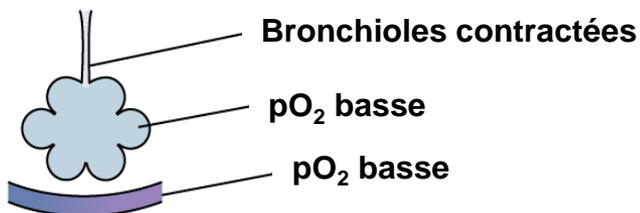
## Poumon normal



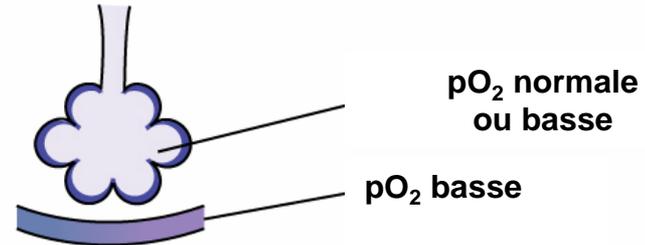
## Poumon normal mais individu en altitude



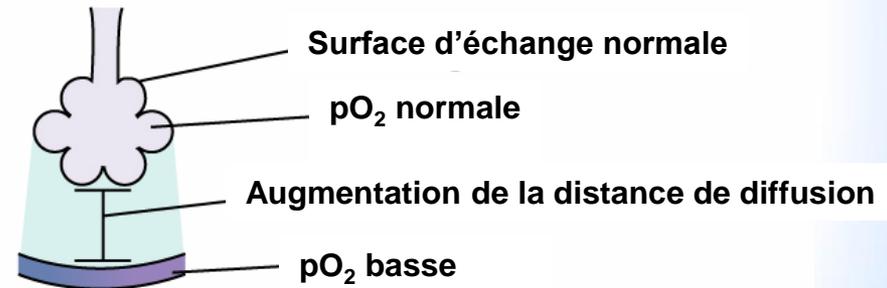
**Asthme** : l'augmentation de la résistance des voies aériennes diminue leur ventilation.



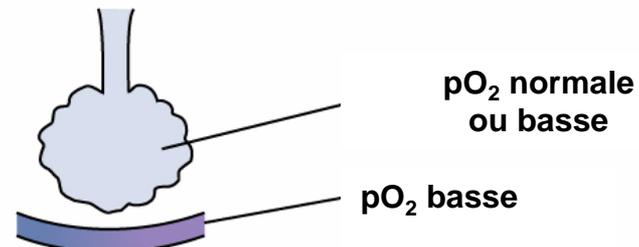
**Fibrose pulmonaire** : la membrane alvéolaire épaissie ralentit les échanges gazeux. La diminution de la compliance pulmonaire peut diminuer la ventilation alvéolaire



**Œdème pulmonaire** : le liquide présent dans l'espace interstitiel augmente la distance de diffusion. La  $pCO_2$  artérielle peut être normale, en raison de la solubilité dans l'eau plus importante du  $CO_2$ .



**Emphysème** : destruction des alvéoles réduit la surface des échanges gazeux



# Apport d'oxygène

Apport d'oxygène dans le sang  
(élimination de CO<sub>2</sub>)

dépend de:

Composition de  
l'air inspiré

Ventilation  
alvéolaire

Diffusion  
alvéoles/sang

Perfusion des  
alvéoles

Fréquence et  
amplitude de la  
respiration

Résistance des  
voies aériennes

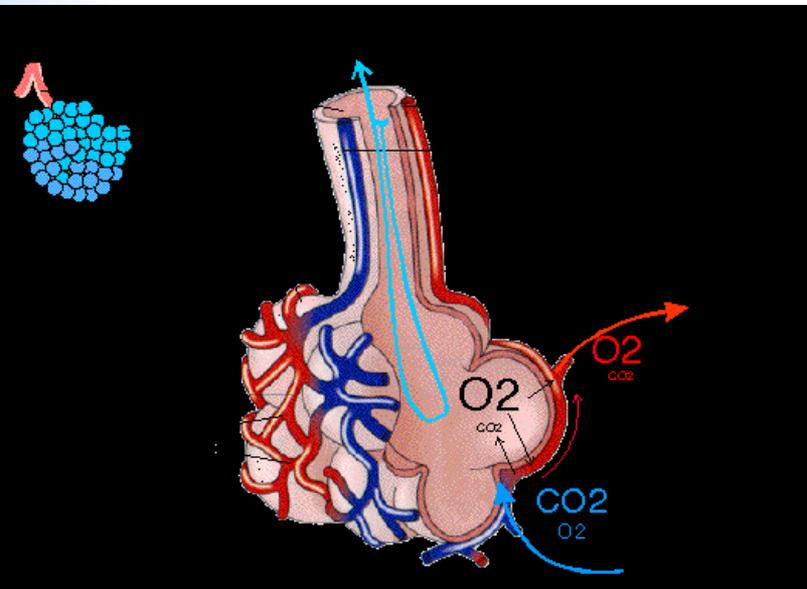
Distensibilité  
pulmonaire

Surface de  
contact

Distance de  
diffusion

Epaisseur de la  
membrane (ex.  
fibrose)

Présence de  
liquide (œdème)



# Troubles de la ventilation: maladies obstructives.

↑ Résistance au flux aérien

- obstruction extrathoracique
- obstruction intrathoracique

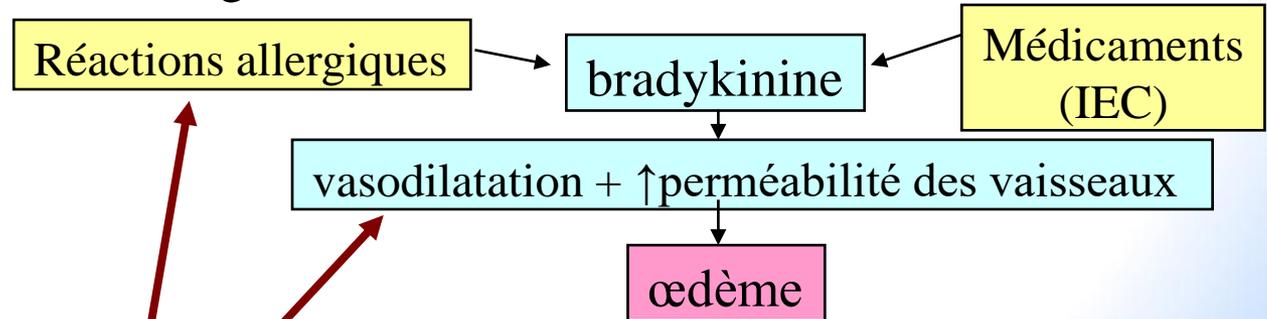
## Obstructions extrathoraciques

Etiologie:

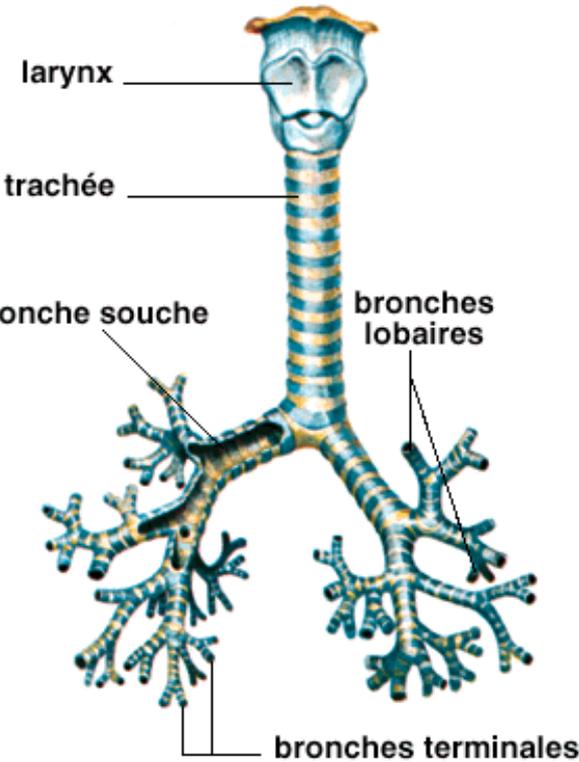
- tumeurs,
- hypertrophie de la thyroïde (goître)

-œdème de la glotte (allergique):

Pathogénie:

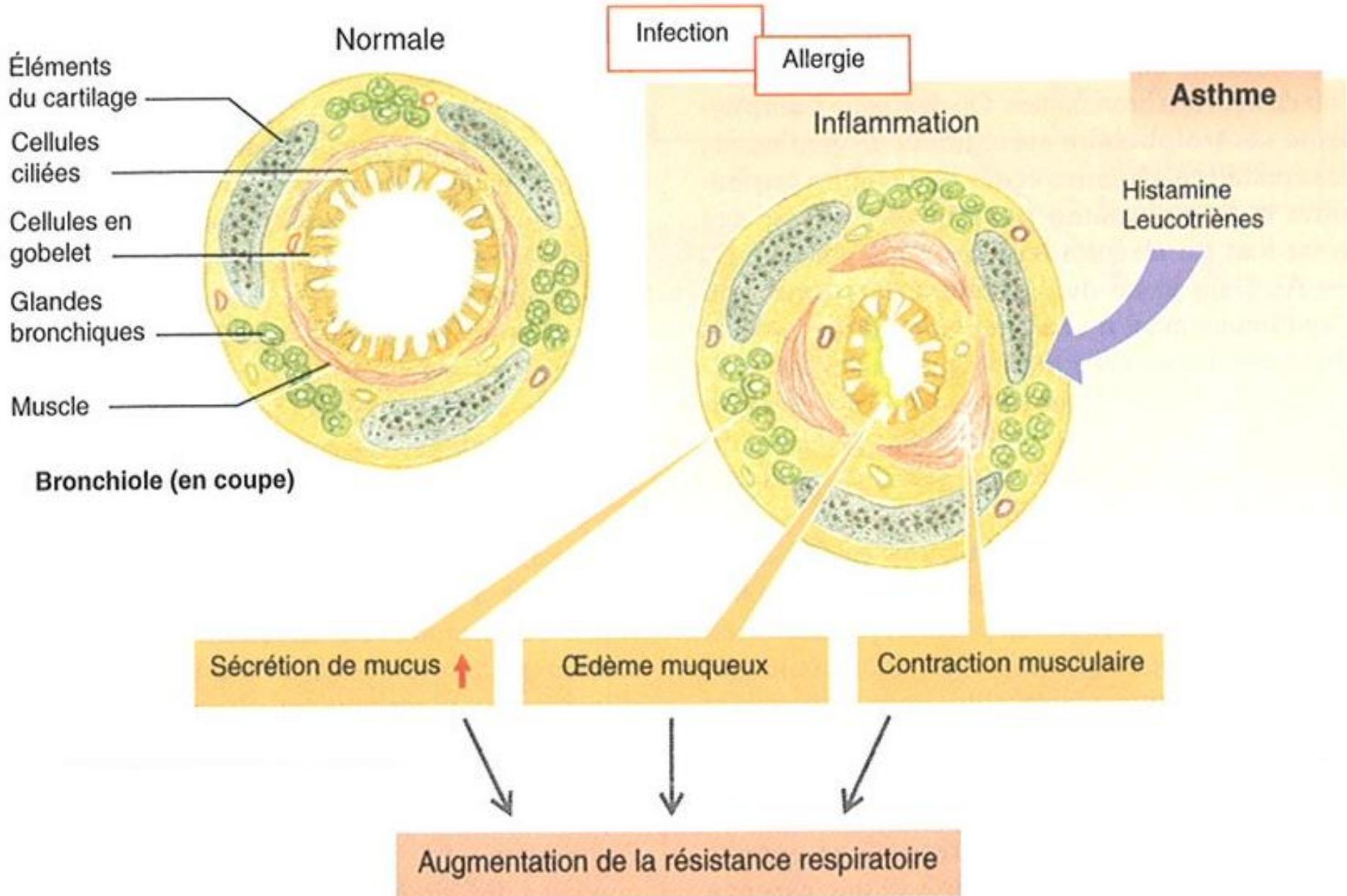


Cibles thérapeutiques



# Maladies obstructives: obstructions intrathoraciques

## Asthme bronchique et bronchite chronique



# Asthme bronchique

Maladie chronique caractérisée par une réponse exagérée de l'arbre bronchique à des stimuli.  
L'asthme est une maladie *à épisodes* qui touche 4 millions de personnes en France

- L'asthme sévère concerne environ 5 % des patients et est associé à plus de 60 000 hospitalisations et à près de 900 décès par an, principalement parmi les adultes de plus de 55 ans.

## Etiologie:

- Des allergènes
- Une hypersensibilité du système parasympathique

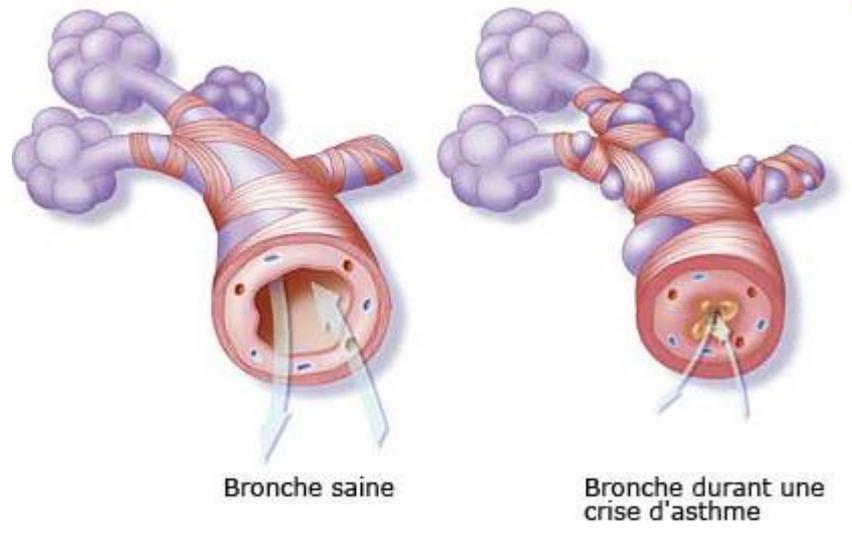
## Facteurs prédisposant

- Des infections
- Des facteurs physiques (froid, particules de brouillard...)
- Une prédisposition héréditaire

## Pathogénie:

3 facteurs contribuent à l'augmentation de la résistance au flux aérien:

1. Bronchoconstriction
2. ↑ sécrétion de mucus
3. Œdème de la muqueuse

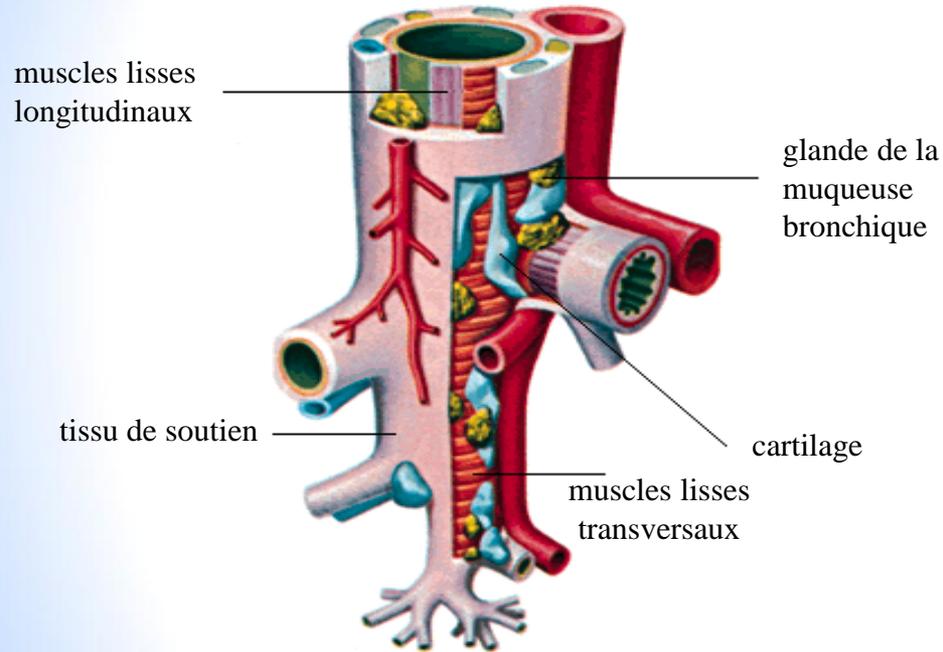


# Asthme bronchique

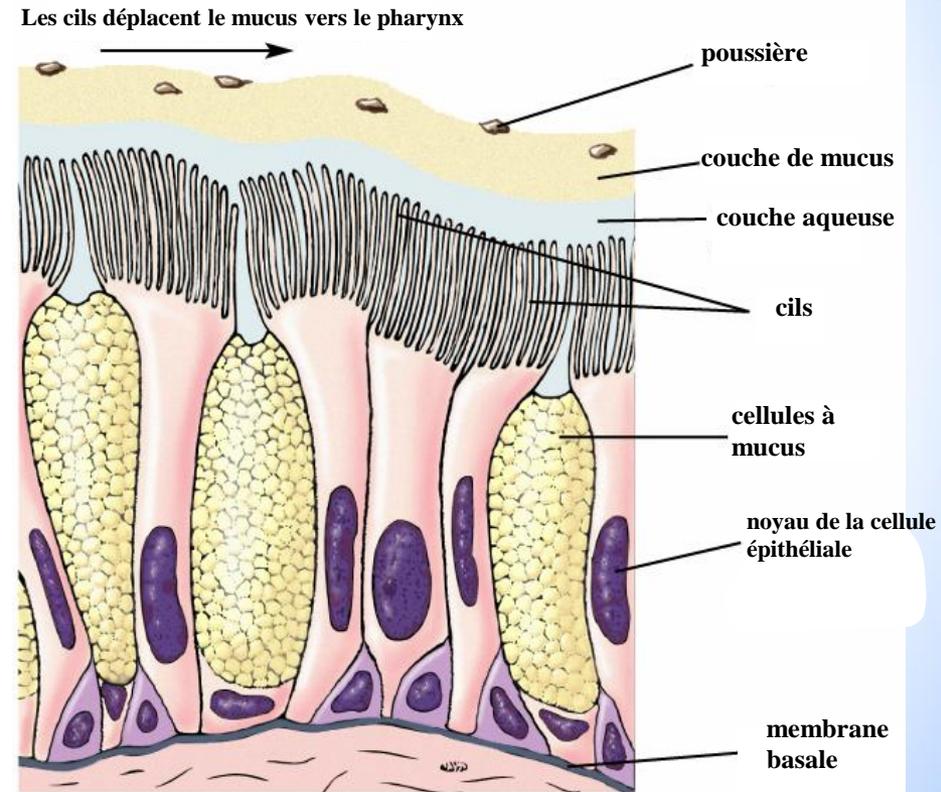
Asthme atopique	Asthme non atopique
• Survenue avant 30 ans	• Survenue après 40 ans
• Légère prédominance masculine	• Légère prédominance féminine
• Gravité moindre	• Gravité plus marquée, recours aux stéroïdes plus fréquent
• Rhinite chronique seule : environ 40%	• Rhinite chronique seule : environ 40%
• Rhino-sinusite : 50-60%	• Rhino-sinusite : environ 70%
• Polypose nasale : rare	• Polypose nasale : fréquente
• Eosinophilie : fréquente	• Eosinophilie : fréquente
• Déclin progressif des fonctions pulmonaires : peu fréquent	• Déclin progressif des fonctions pulmonaires : plus fréquent

# Asthme bronchique: les facteurs pathogéniques

## 1. Bronchoconstriction

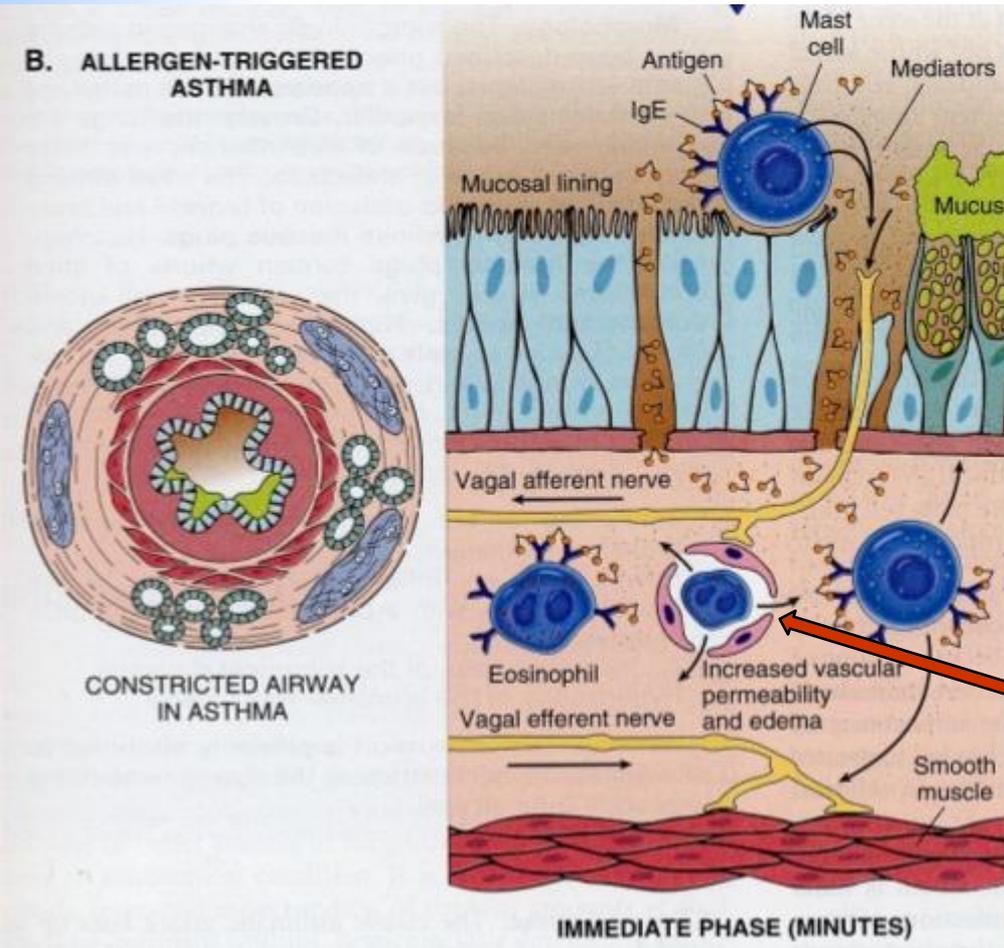


## 2. Sécrétion augmentée de mucus



# Asthme bronchique. Les facteurs pathogéniques

## 3. Œdème de la muqueuse bronchique



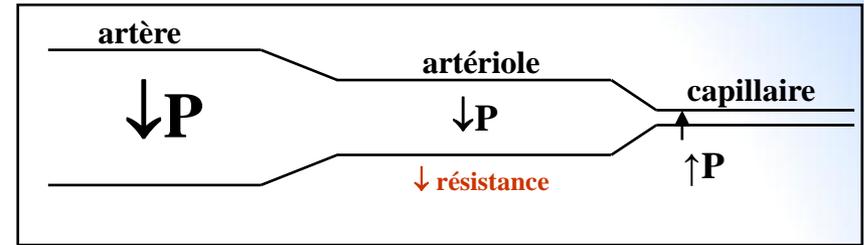
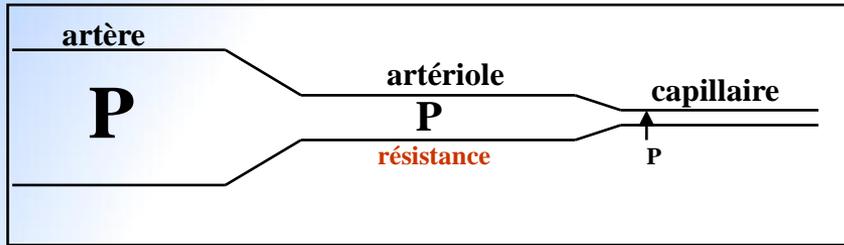
### Causes:

-  $\uparrow$  perméabilité capillaire  
(à cause de la libération de différents médiateurs)

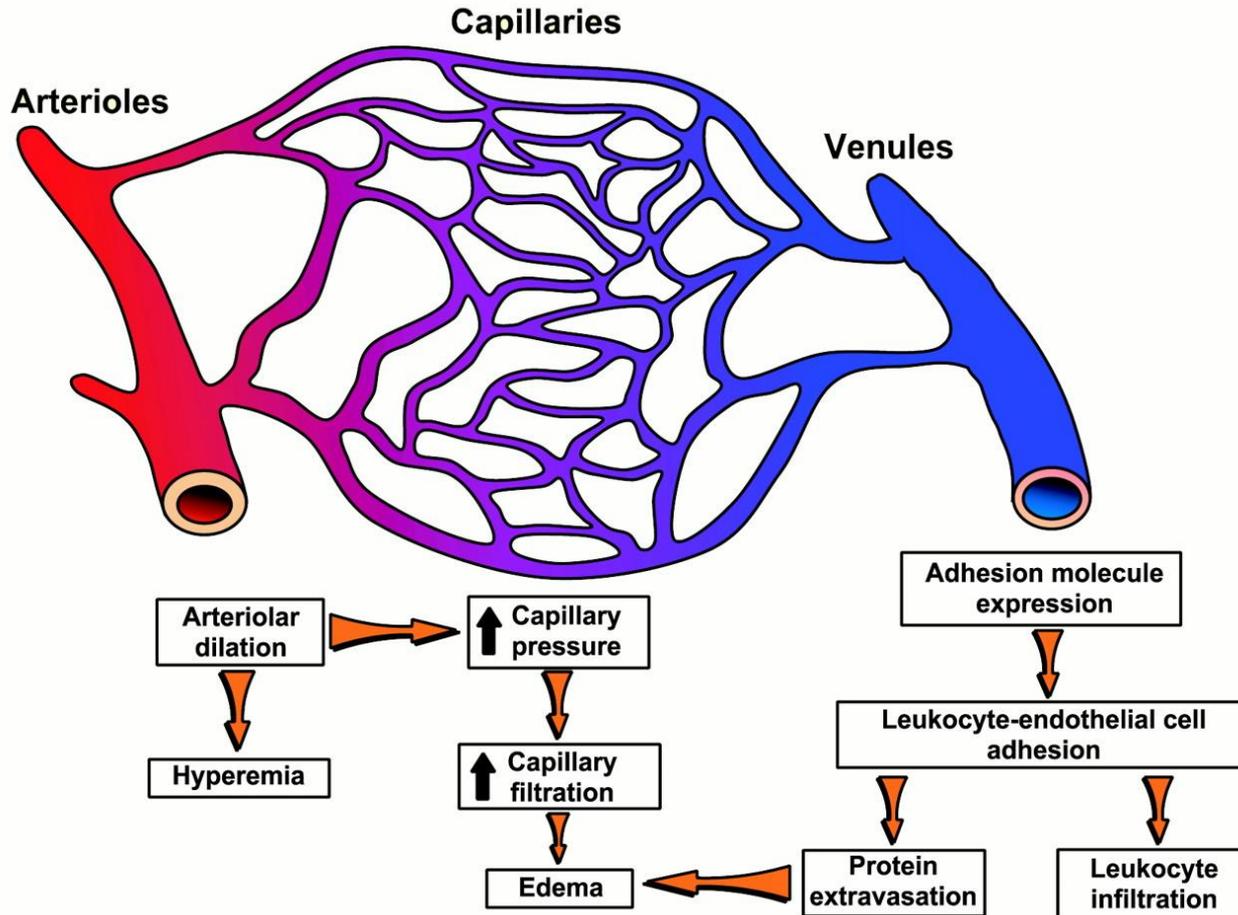
- vasodilatation, donc  $\uparrow$  pression  
hydrostatique capillaire  
(neuropeptides, leucotriènes, prostaglandines)



# Pourquoi la vasodilatation provoque-t-elle l'œdème de la muqueuse?

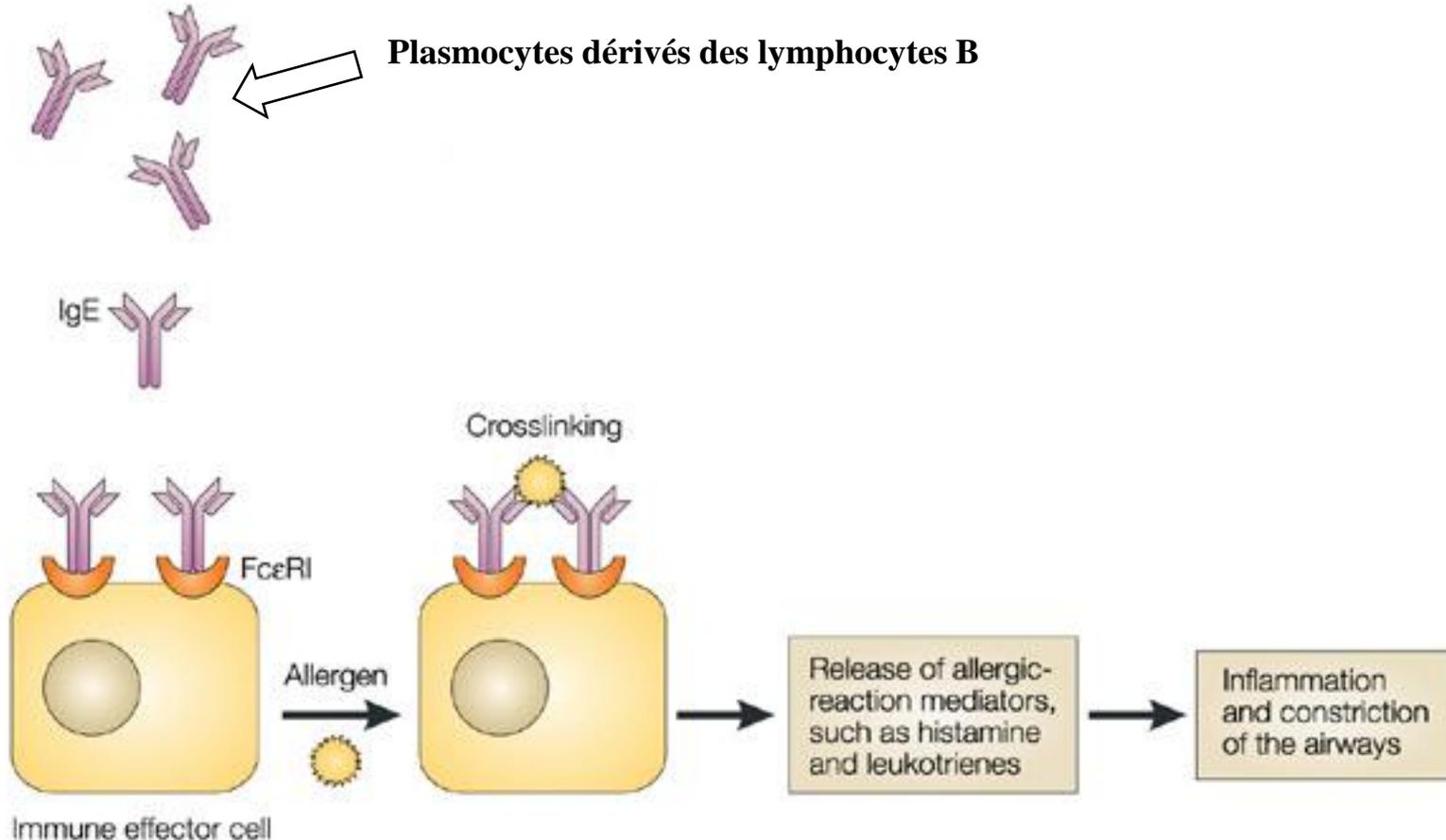


Vasodilatation



# Asthme bronchique de type T2 (atopique) : la pathogénie immunologique

- Représentent près de 4 cas sur 5.
- surproduction de cytokines Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) dans les voies aériennes.
- facteur favorisant (allergènes, virus, polluants) => inflammation
- **production excessive d'IgE** (asthme allergique),



mastocytes, basophiles, éosinophiles

# Asthme bronchique: la pathogénie neuro-immunologique

Activation du SNA  
parasymphatique

## Cellules:

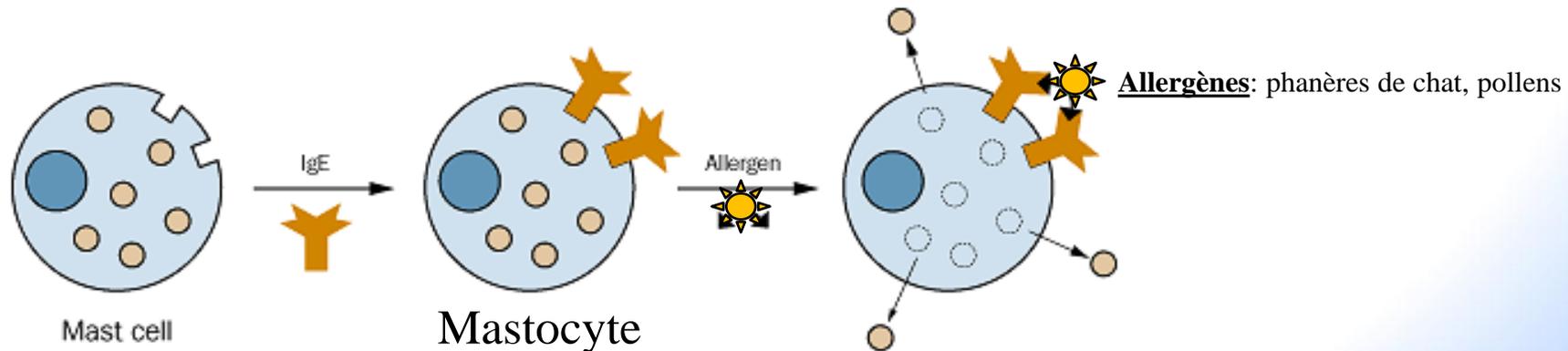
Mastocytes  
Macrophages  
Lymphocytes T  
Cellules épithéliales  
Fibroblastes  
....

## Médiateurs:

Histamine  
Bradykinine  
Endothélines  
Prostaglandines  
Thromboxanes  
Cytokines  
Facteurs de croissance  
....

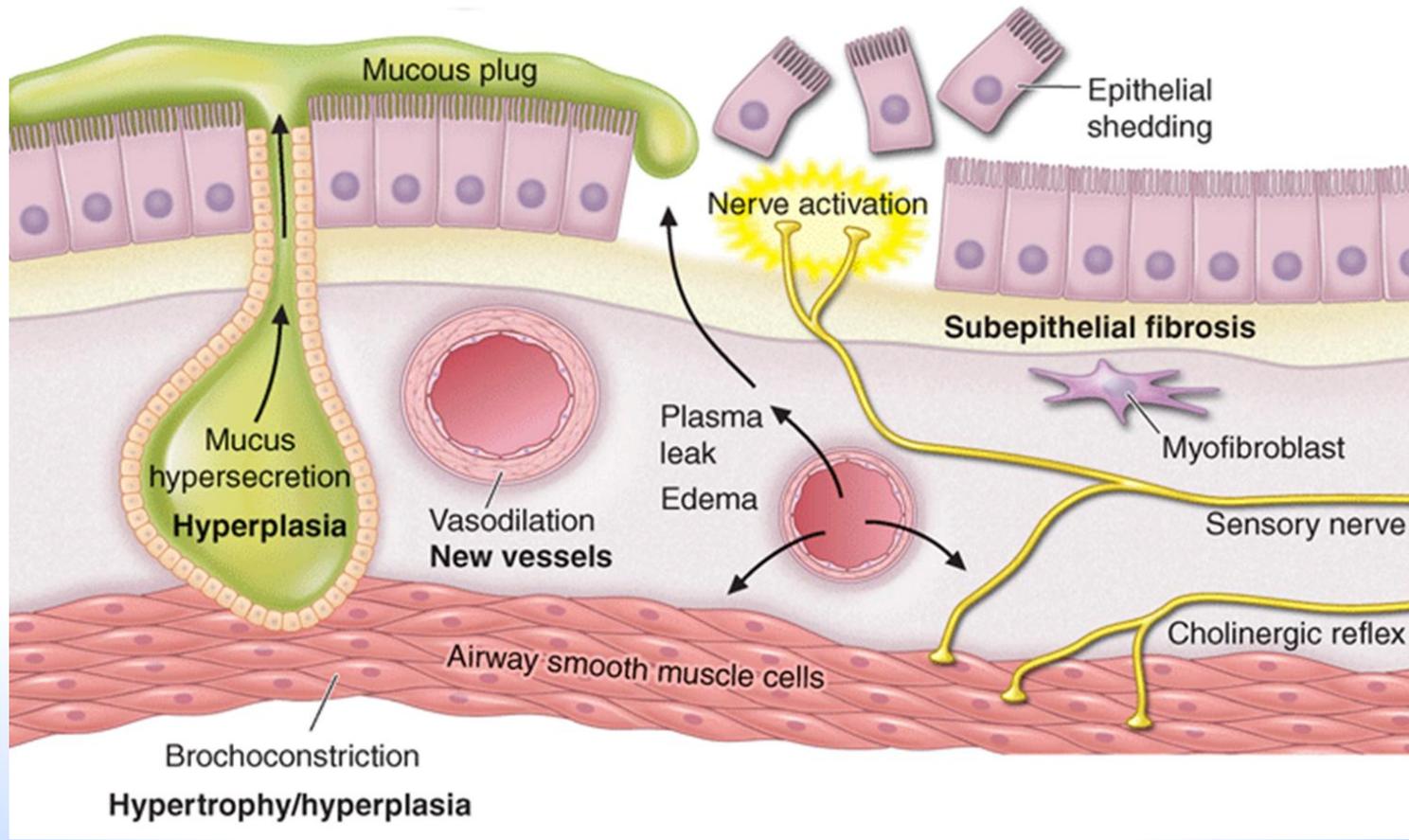
## Effets:

Bronchoconstriction  
Hypersécrétion de  
mucus  
Exsudation plasmatique  
Modifications  
structurelles (fibrose,  
hyperplasie muqueuse)



# Asthme bronchique « non T2 » (non atopique, non allergique)

- Asthmes dans lesquels il n'existe pas d'allergie (pas d'IgE)
- inflammation secondaire à la présence en excès de certaines cellules immunitaires : lymphocytes (Th17), neutrophiles ou mastocytes.

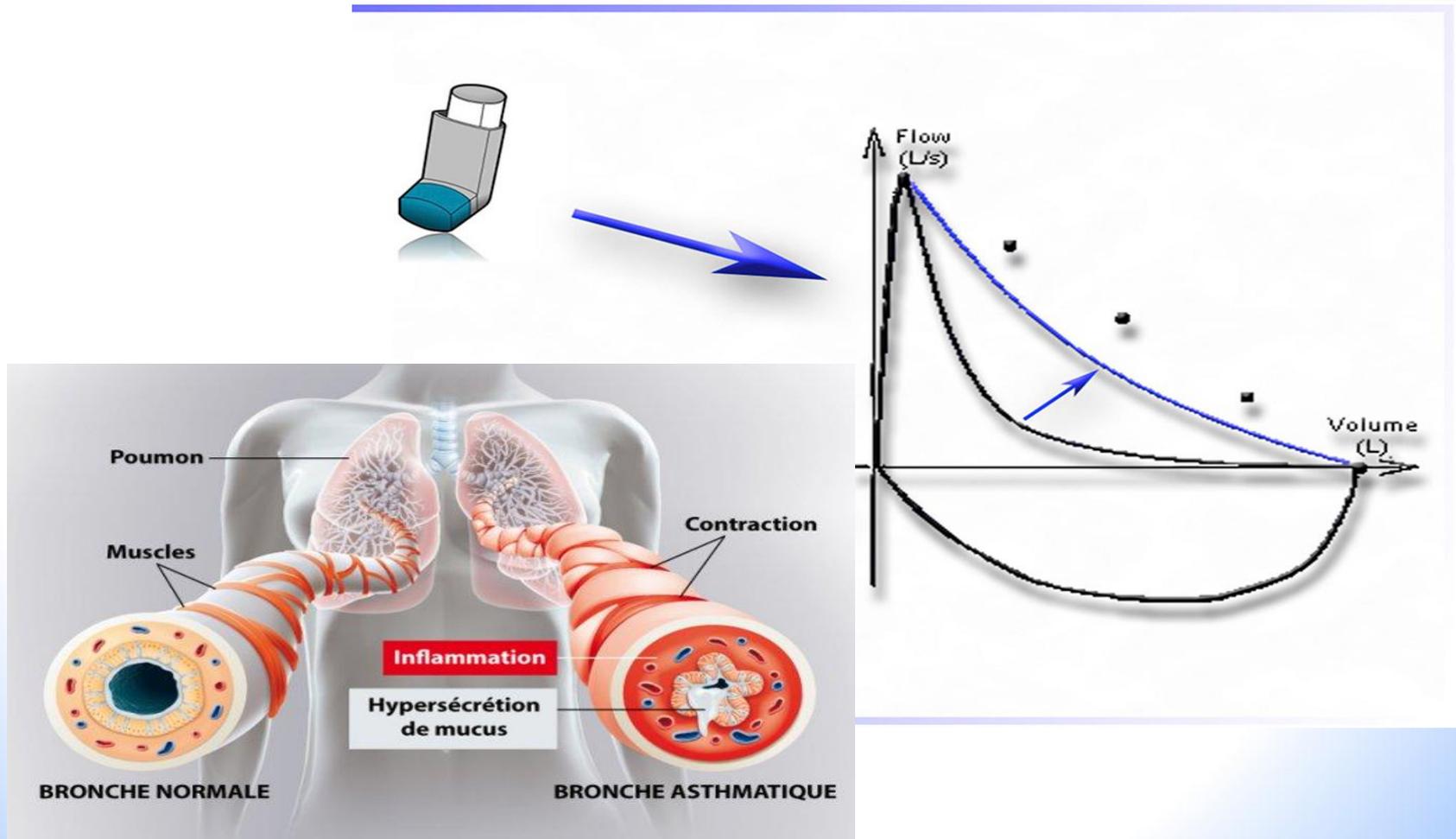


# Symptômes de l'asthme

- Une difficulté à respirer ou un essoufflement (dyspnée)
  - Une respiration sifflante
  - Une sensation de serrement, d'oppression thoracique
  - Une toux sèche
  - Des sueurs
  - Une augmentation du rythme cardiaque
  - Des difficultés à parler ou à tousser
  - Une coloration bleutée des doigts ou des lèvres
- **L'asthme ne se guérit pas** : il persiste toute la vie même si des phases de rémission peuvent durer plusieurs années, faisant parfois oublier la maladie.

# L'asthme bronchique: cibles thérapeutiques

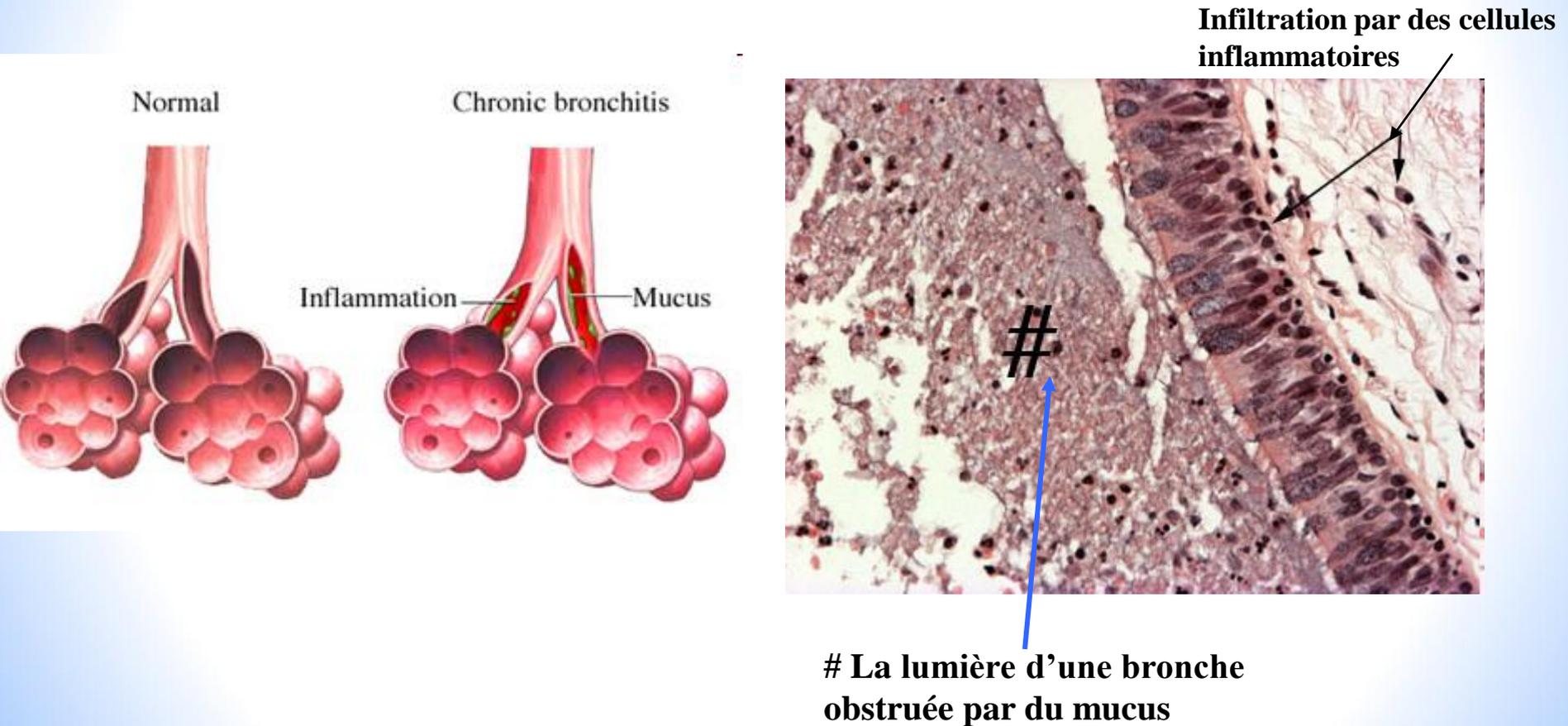
- Anticholinergiques
- Agonistes  $\beta$ 2-adrénergiques
- Anti-inflammatoires
- Anti-leucotriènes (anti-IL-5, anti R-IL-5, IL-4, IL-3...)
- Anticorps anti-IgE (omalizumab)



# Maladies obstructives: bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

## Bronchite chronique et emphysème

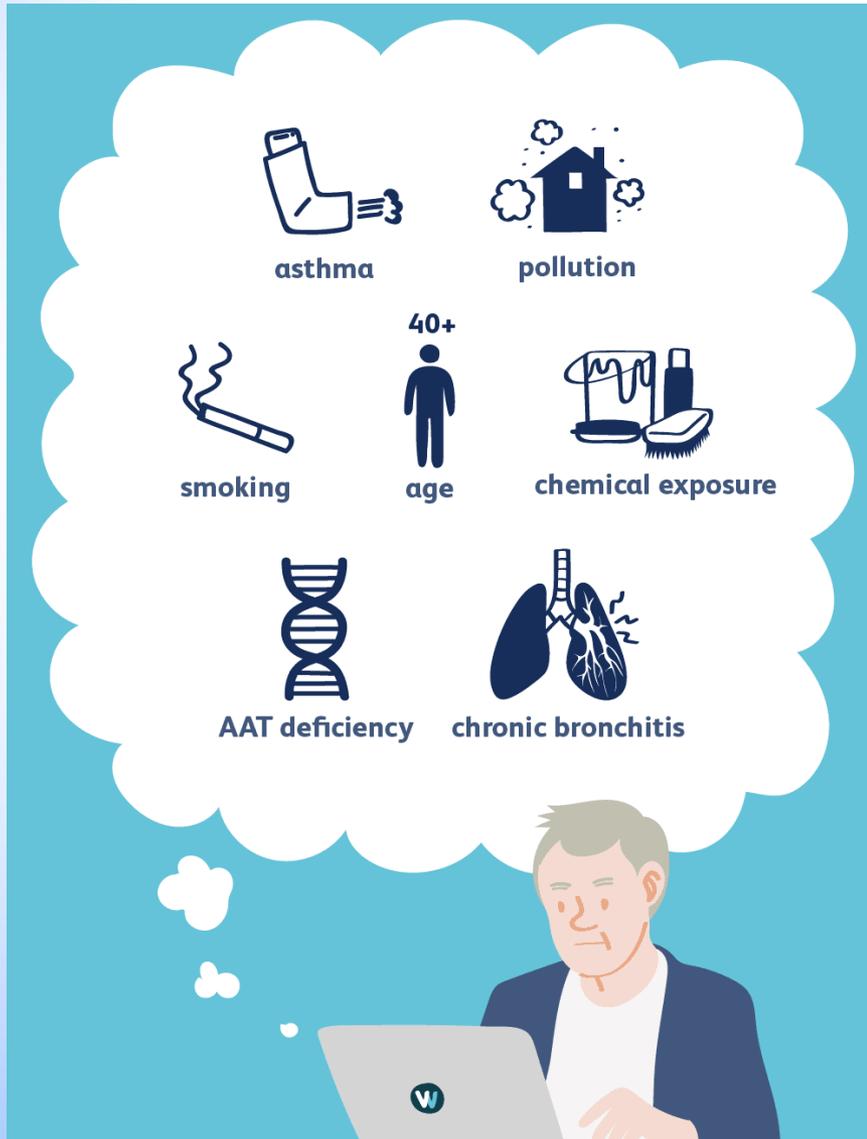
Bronchite chronique est la maladie caractérisée par une hypersécrétion muqueuse bronchique chronique, permanente ou récidivante, pendant plusieurs années.



# BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive

## Etiologie:

Les facteurs étiologiques et les facteurs de risque – difficiles à distinguer



- La pollution;
- Les infections respiratoires à répétition;
- L'hypersensibilité allergique.

AAT=  $\alpha_1$ -antitrypsine

# Bronchite chronique

## Pathogénie:

Réaction à l'irritation  
de l'épithélium

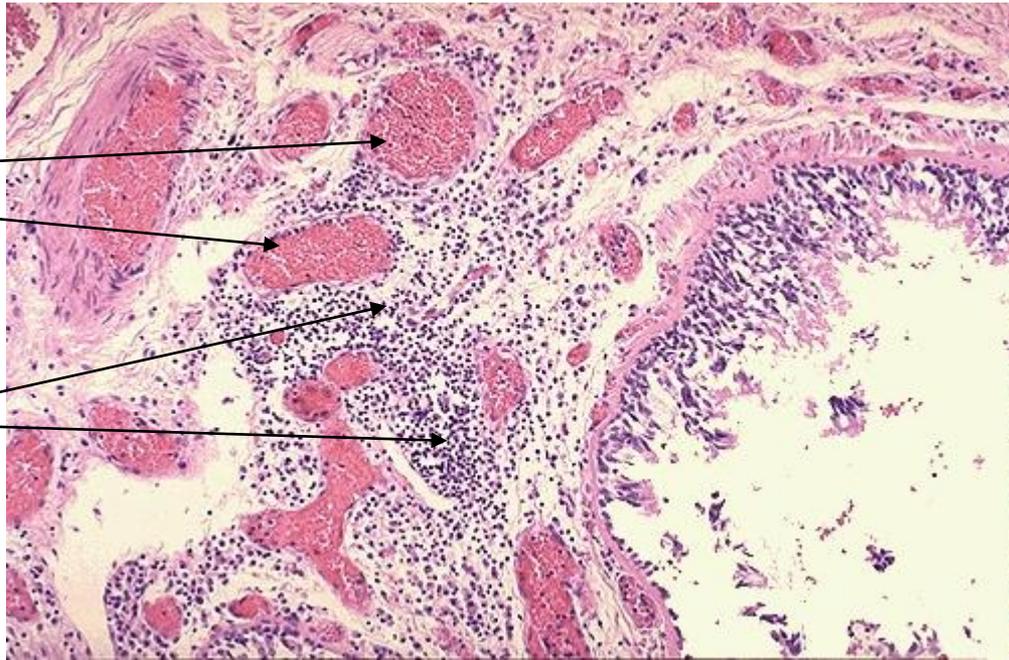
Réaction à l'infection

-Inflammation chronique  
des bronches  
-Hypersécrétion  
-Métaplasie des bronches

Obstruction  
permanente

Vaisseaux  
dilatés

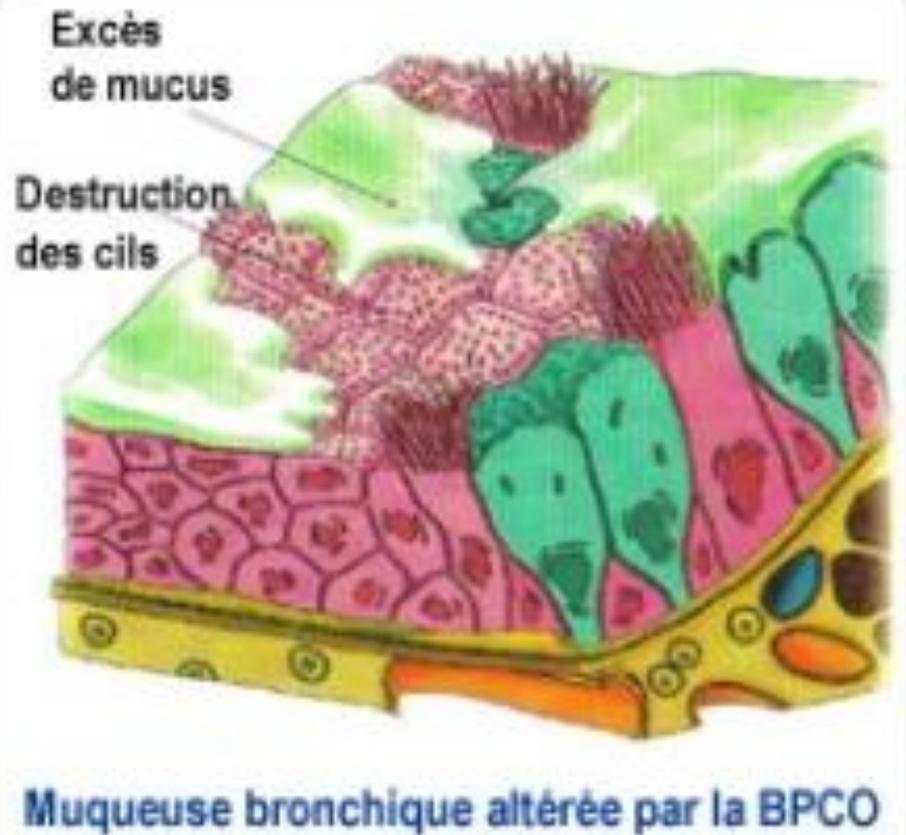
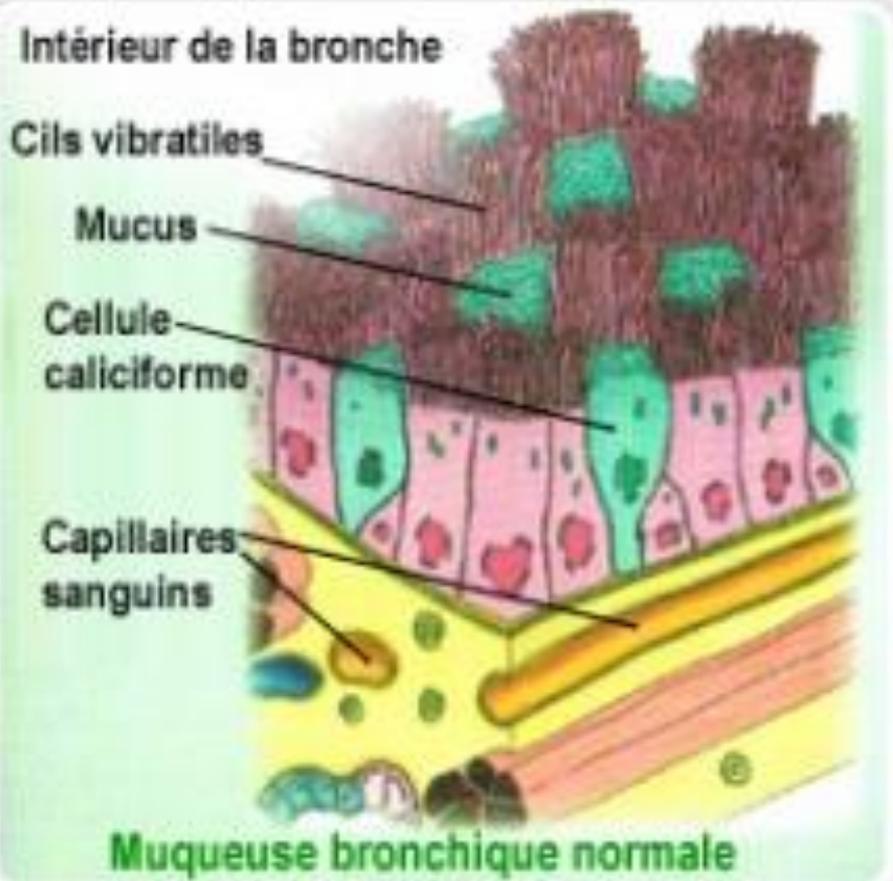
Infiltration par des  
cellules inflammatoires



# Bronchite chronique



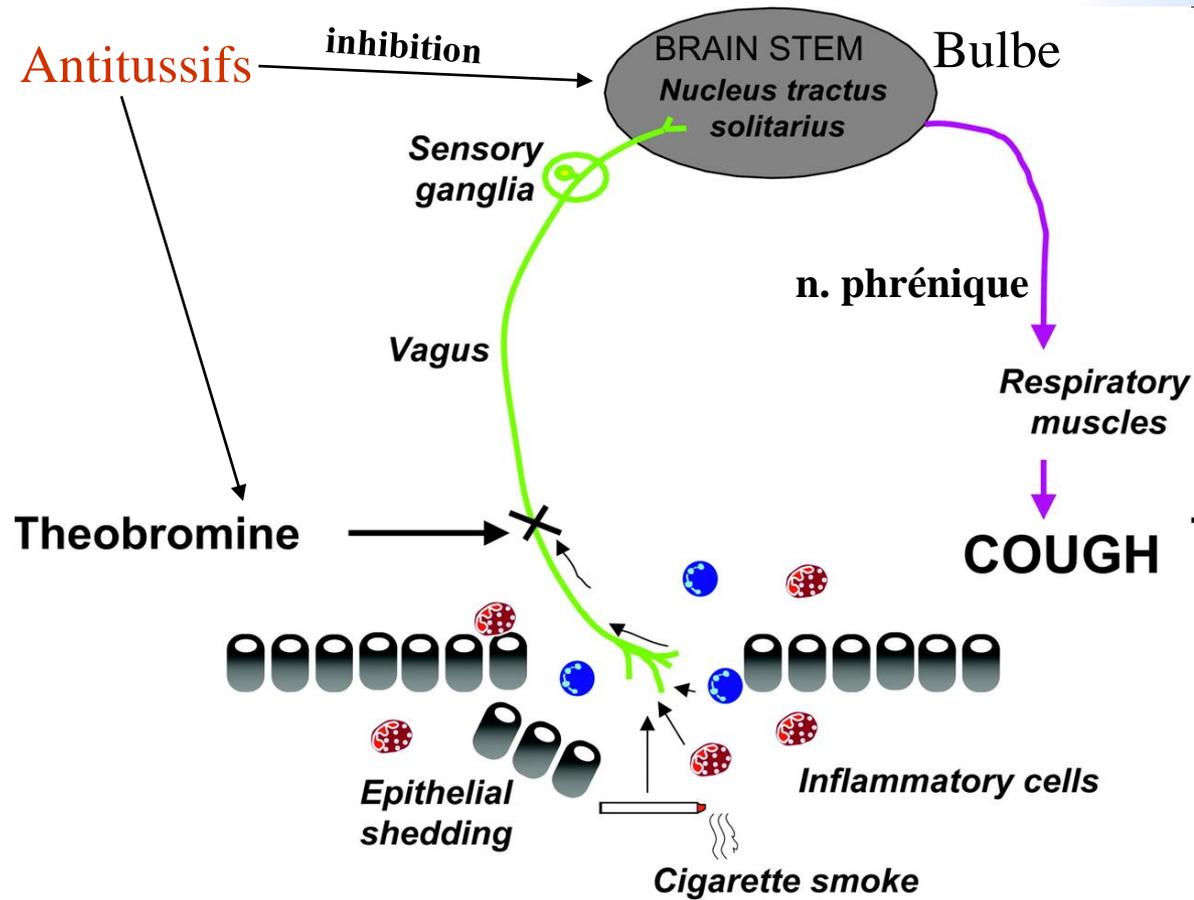
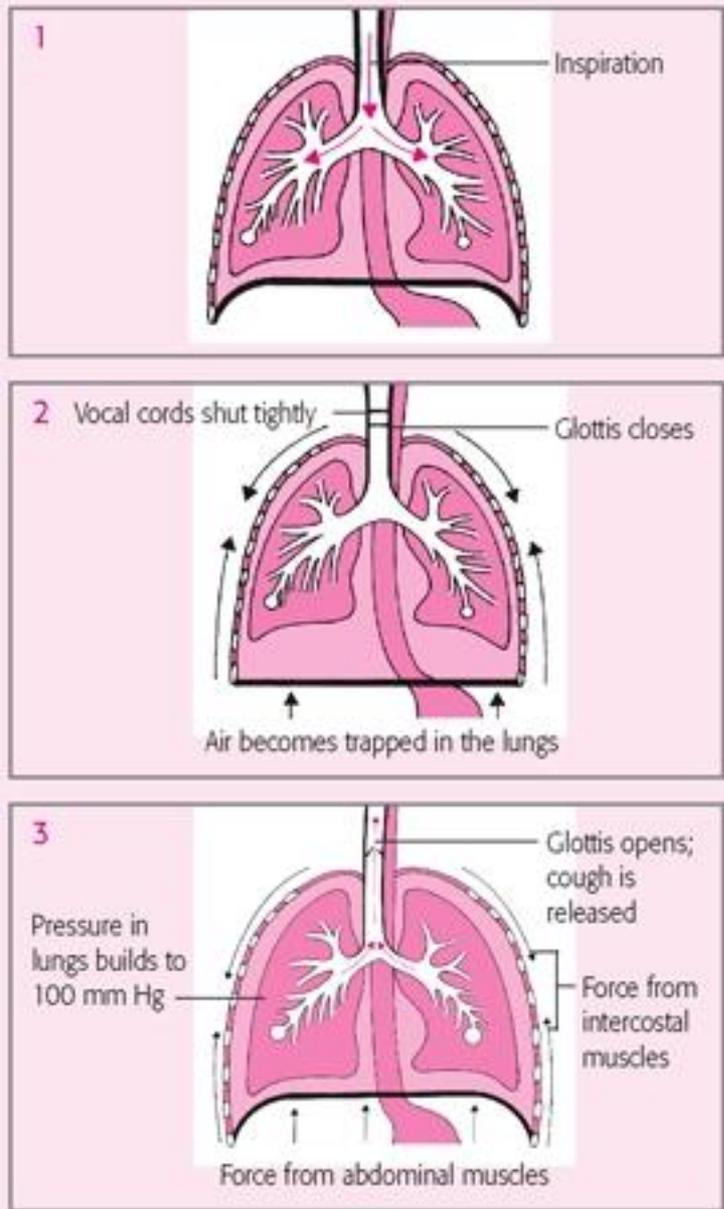
=> Toux matinales, grasses



# Mécanisme de la toux

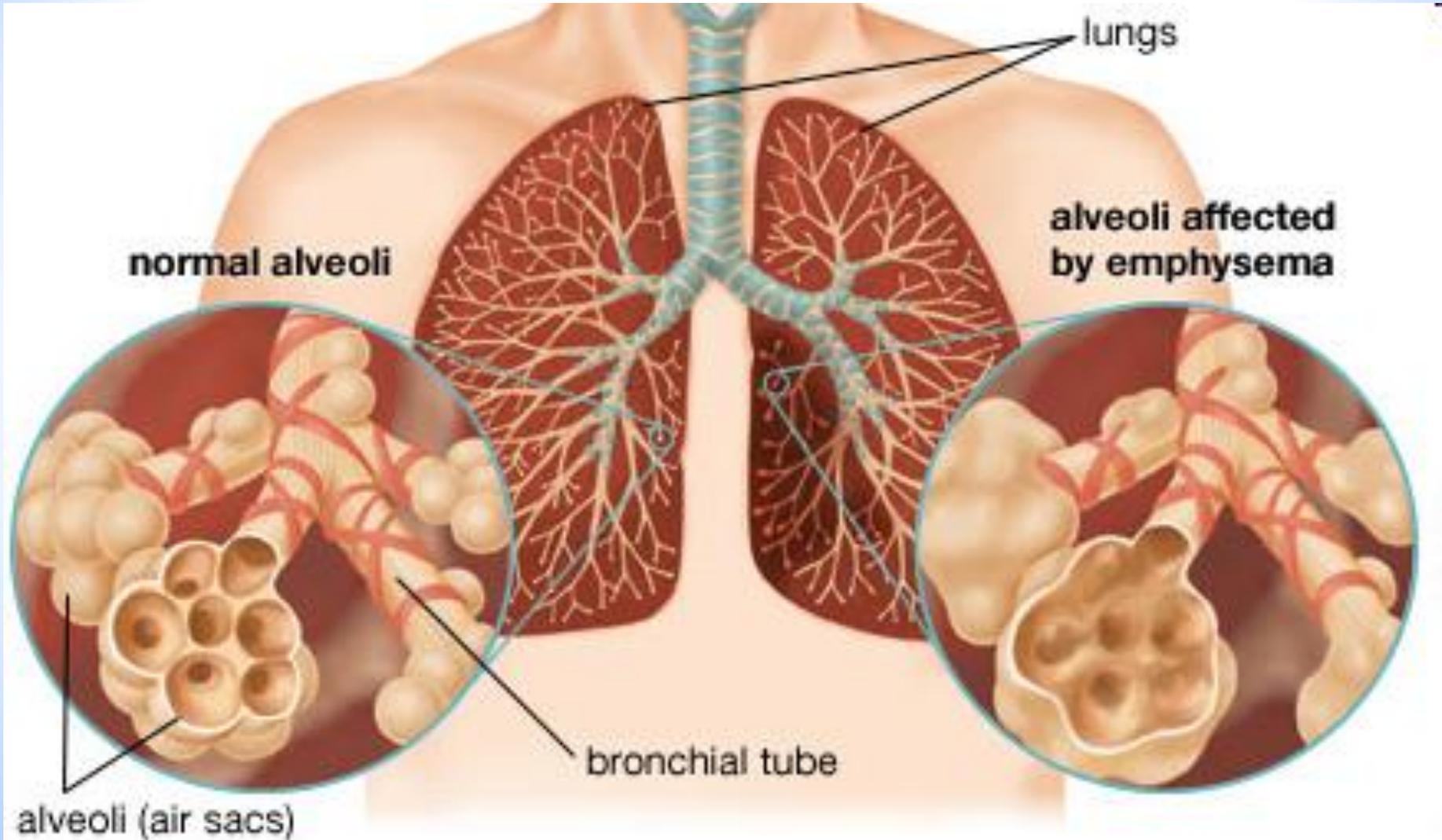
## Stimuli:

- inflammatoires;
- mécaniques;
- chimique (inhalation de gaz, de fumées);
- thermique (inhalation d'air froid).



# BPCO: emphysème.

Distension permanente des espaces aériens distaux avec destruction des parois alvéolaires, sans fibrose pulmonaire.



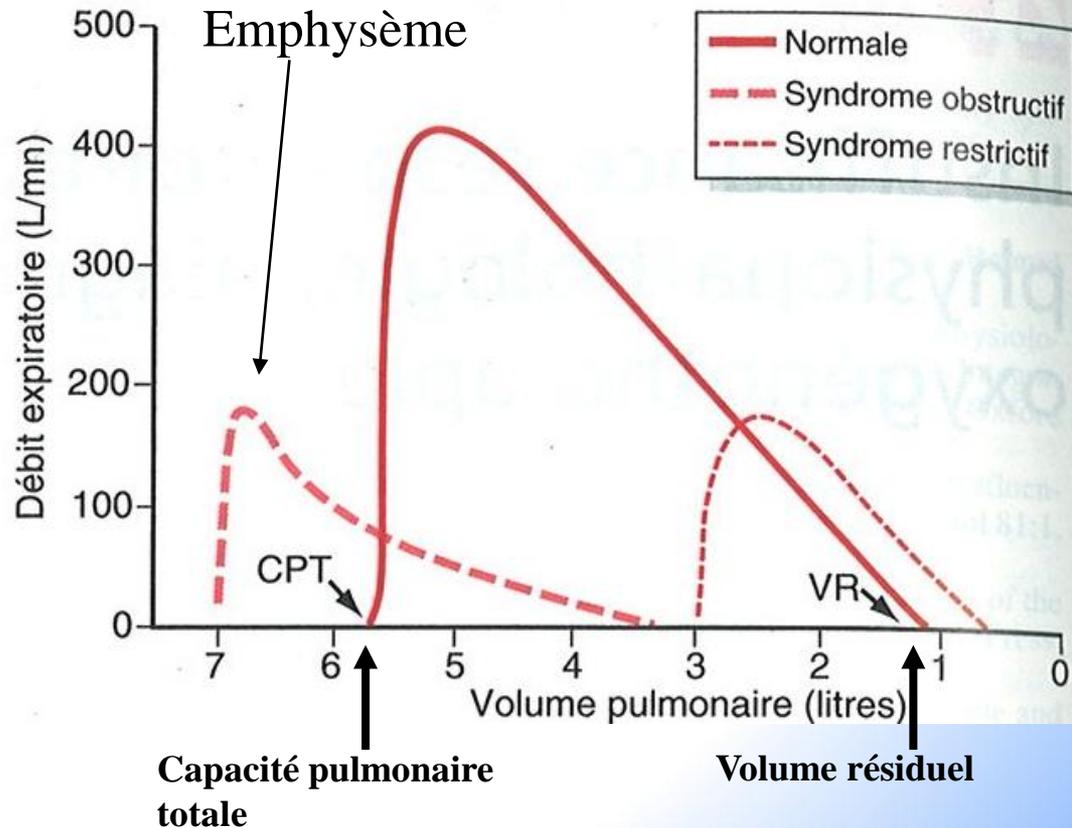
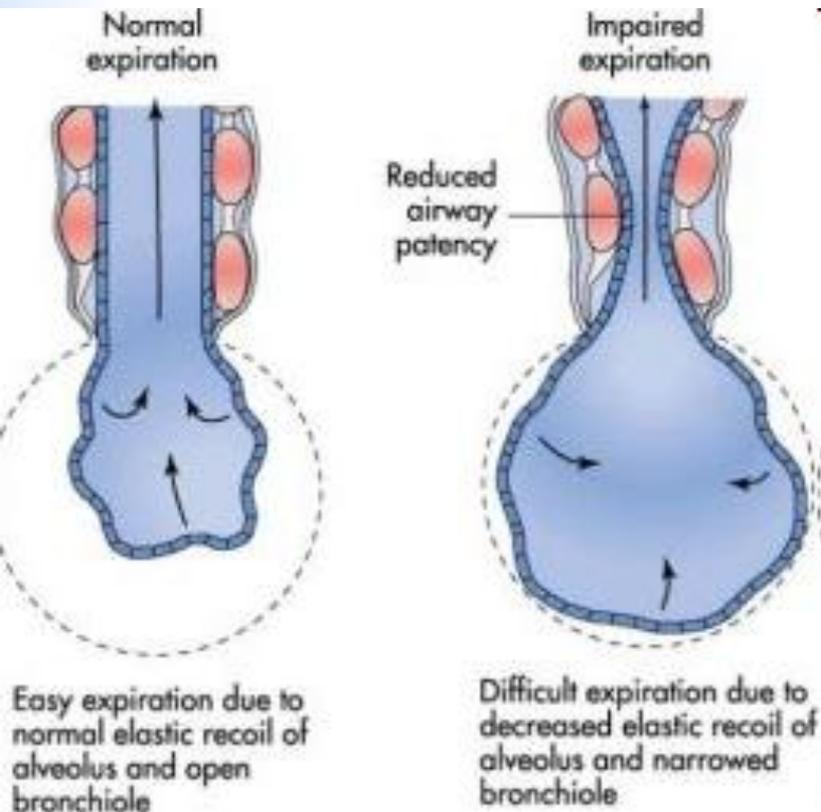
# BPCO: emphysème

## Facteurs étiologiques principaux:

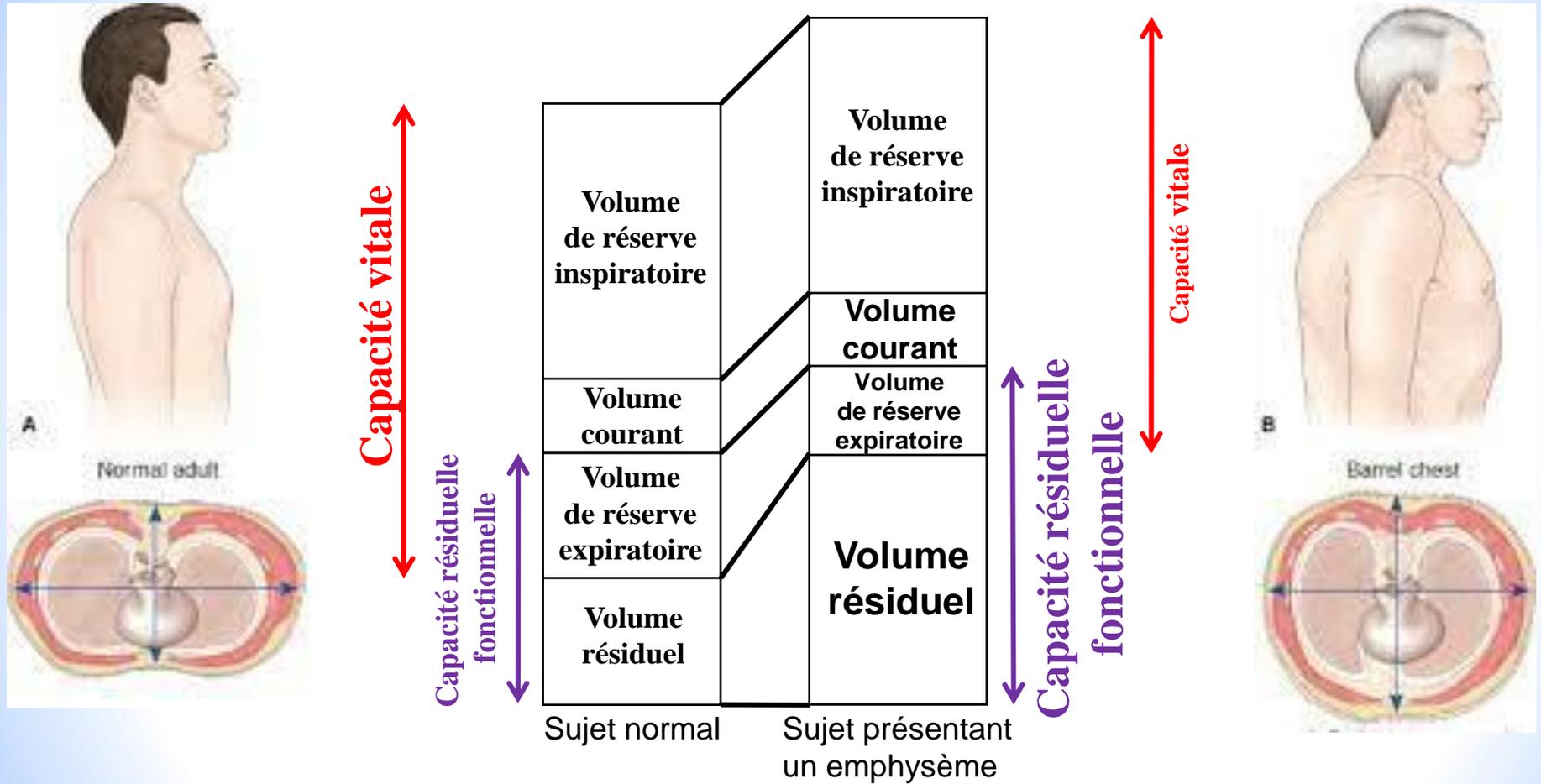
- Obstruction des bronches (bronchite chronique)
- Déséquilibre de la balance protéases/anti protéases tissulaires (plus rare)

## La pathogénie

Obstruction des bronches → Augmentation des volumes pulmonaires

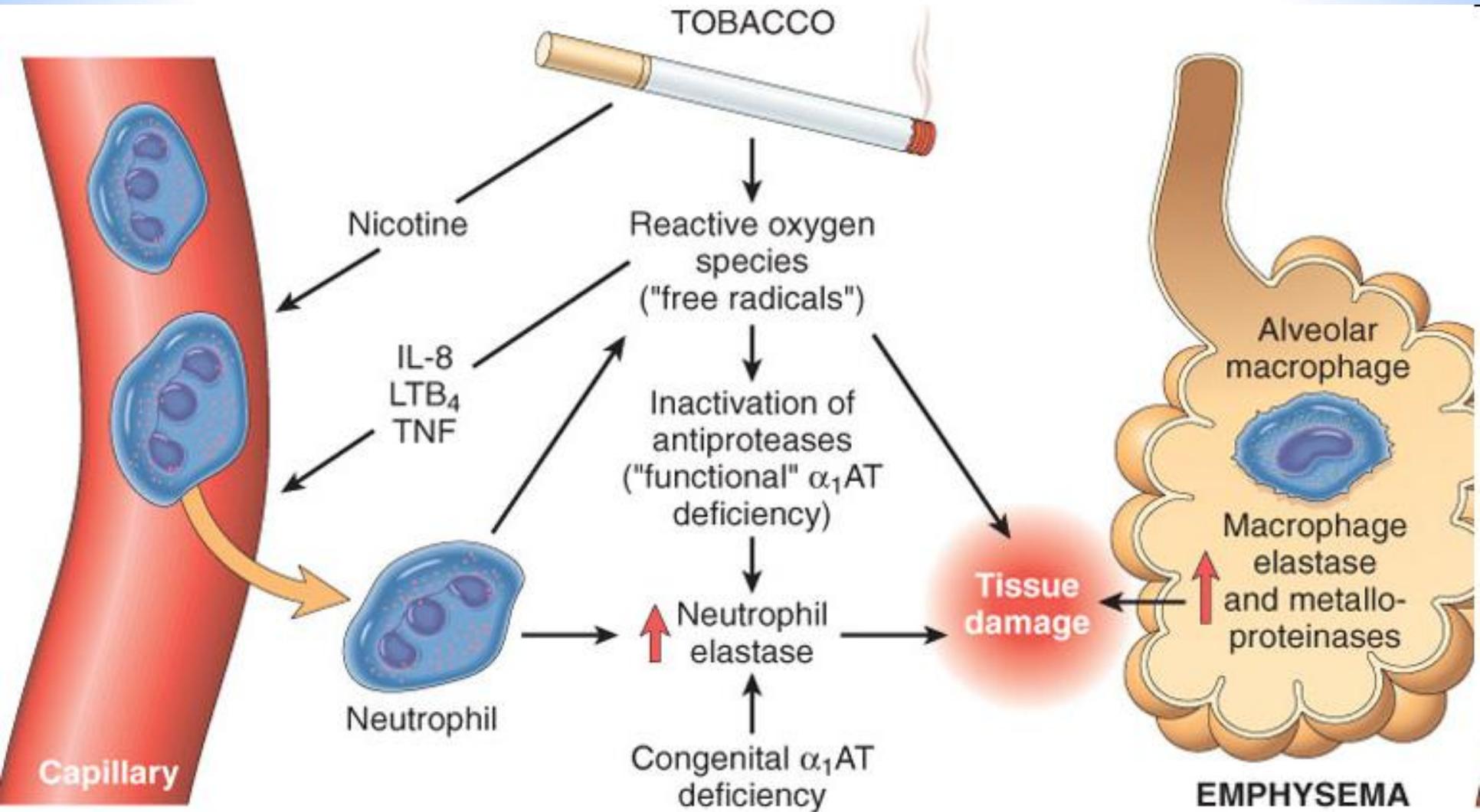


# BPCO: emphysème



# BPCO: emphysème

Déséquilibre de la balance protéases/anti protéases tissulaires

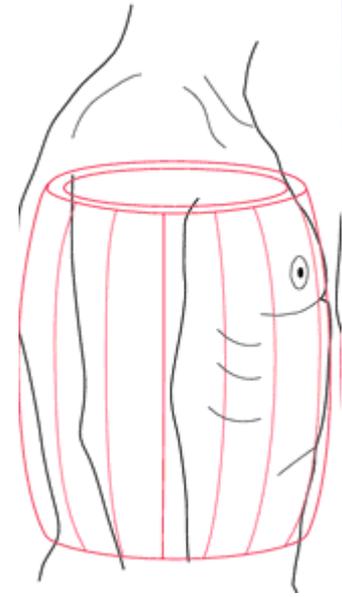


IL – interleukine, LTB<sub>4</sub> – leukotriene B<sub>4</sub>, TNF – *tumor necrosis factor*, AT - antitrypsine

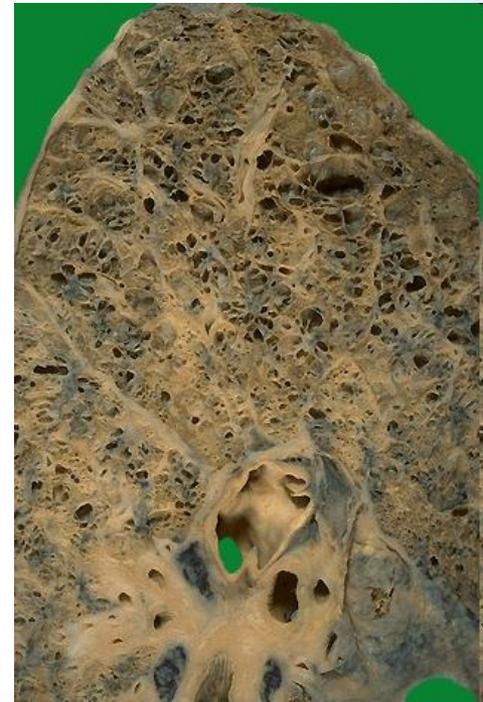
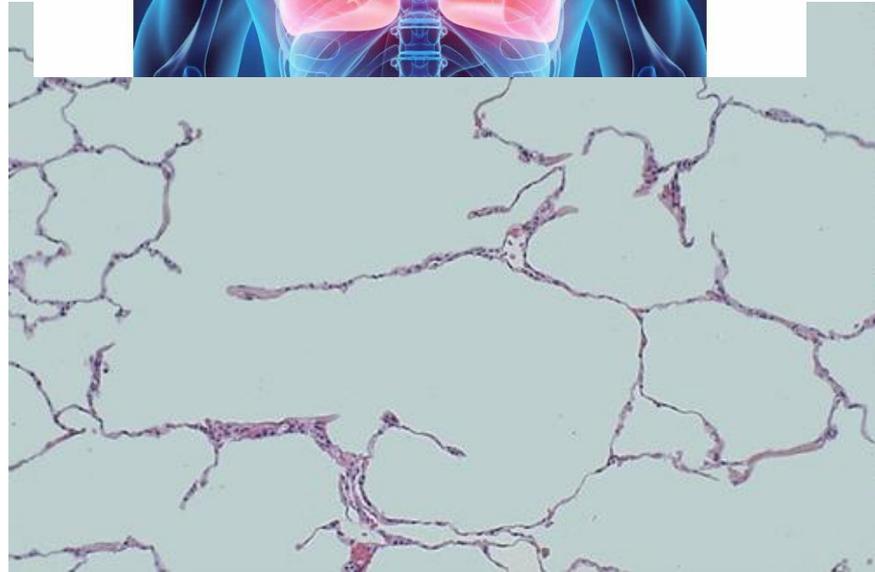
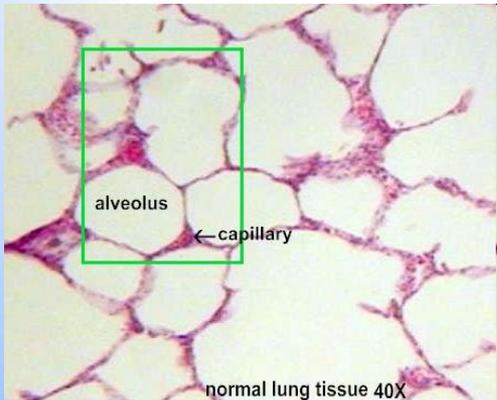
# BPCO: emphysème



Thorax en tonneau



Alvéoles saines



# BPCO: cibles thérapeutiques

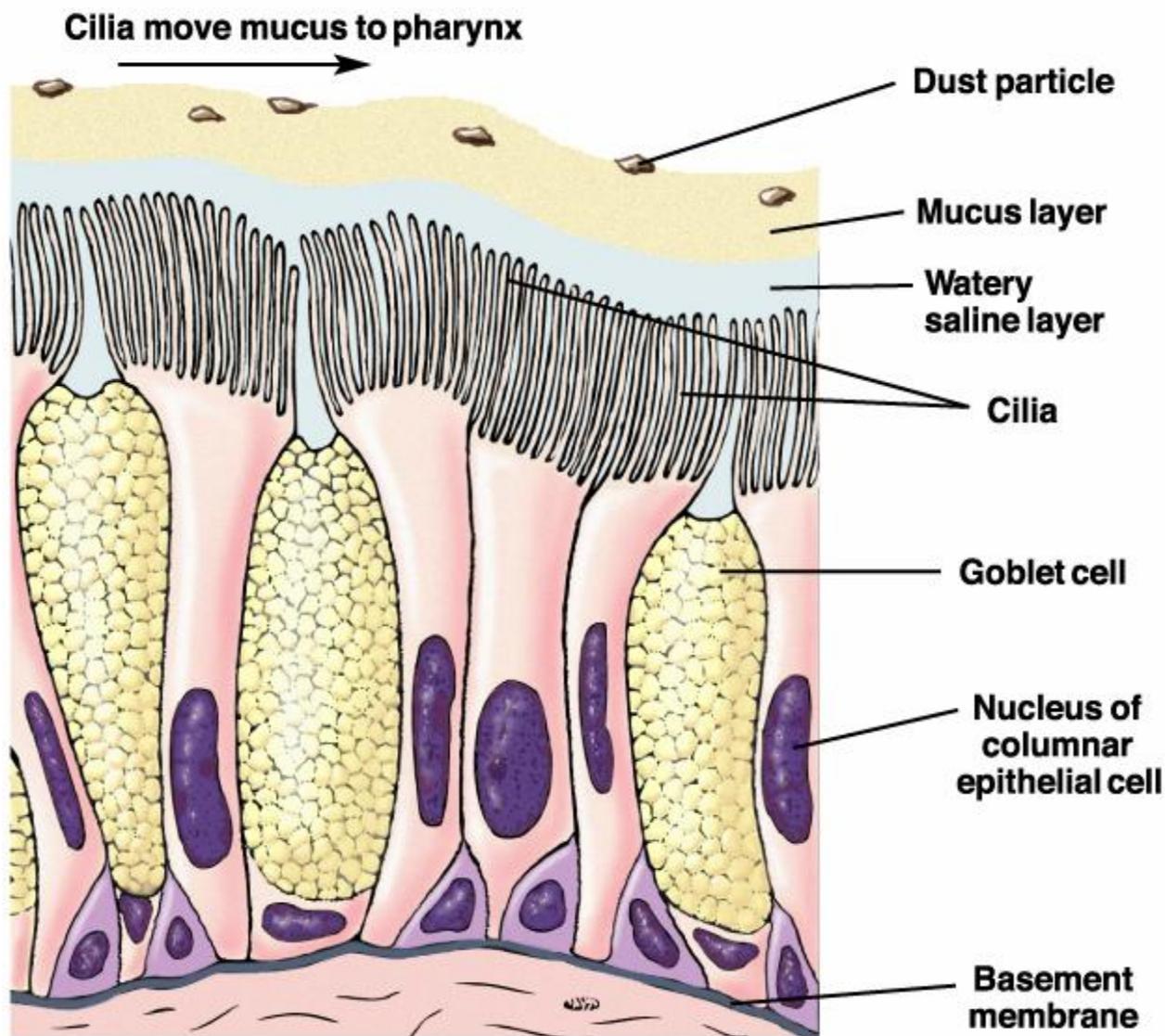
1. Sevrage tabagique
2. Bronchodilatateurs (anti-cholinergiques,  $\beta_2$ -agonistes)



3. Anti-inflammatoires (corticostéroïdes)
4. Antioxydants
5. Anti-protéases

# Maladies obstructives: la mucoviscidose

Une maladie génétique, affectant les épithéliums glandulaires de nombreux organes.



**Pas de couche hydrique**

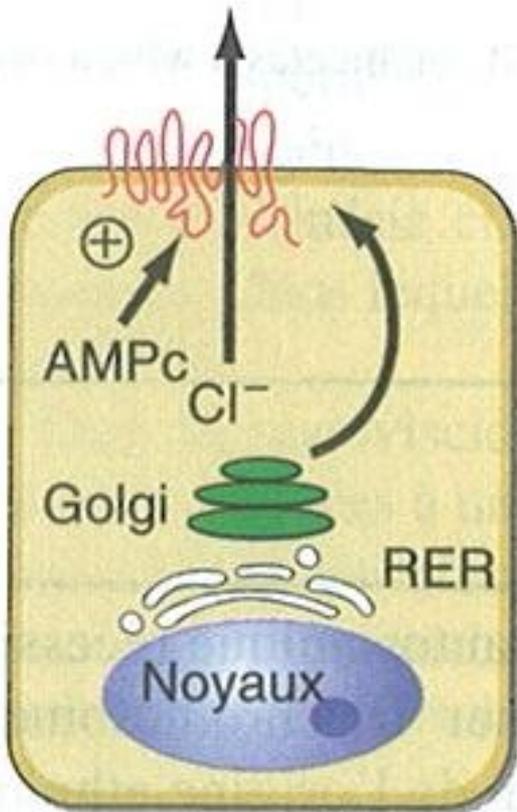
**Pas de déplacement du mucus**

**Plus de nettoyage des bronches**

# La mucoviscidose

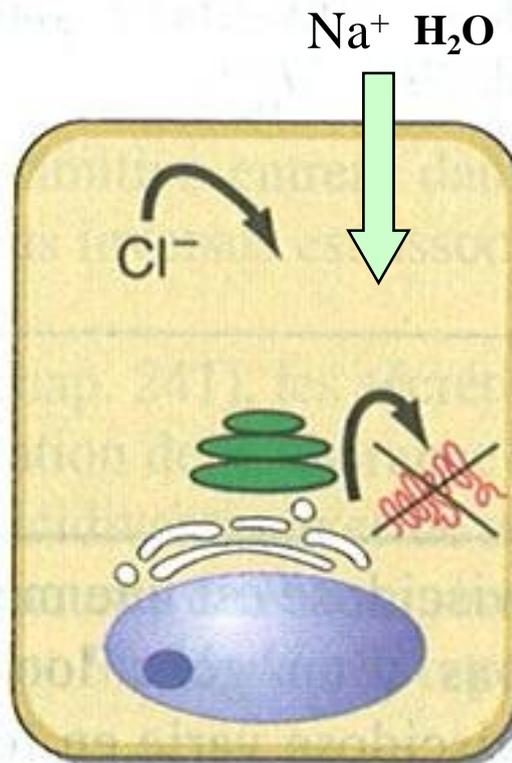
Etiologie: mutation d'un gène → inactivation d'une protéine (CFTR) responsable du transport chloré.

Fonctionnelle au pôle apical de la membrane cytoplasmique



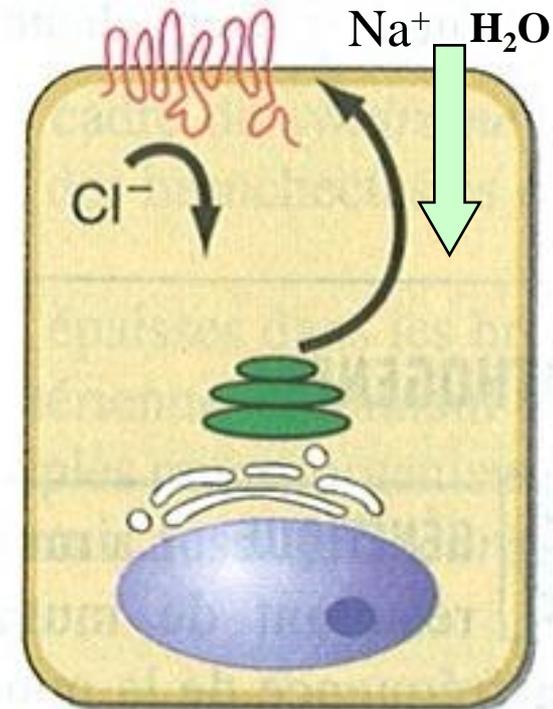
Cellule normale

1. N'atteint pas la membrane cytoplasmique apicale



Cellule mucoviscidosique

2. Ne fonctionne pas normalement au niveau de la membrane cytoplasmique apicale



# La mucoviscidose: la pathogénie

Gène anormal de la mucoviscidose



Anomalie de la protéine CFTR



Sécrétions épaisses et visqueuses



Cercle vicieux

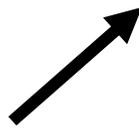


Accumulation de sécrétions  
dans les bronches

Lésions bronchiques



Infections



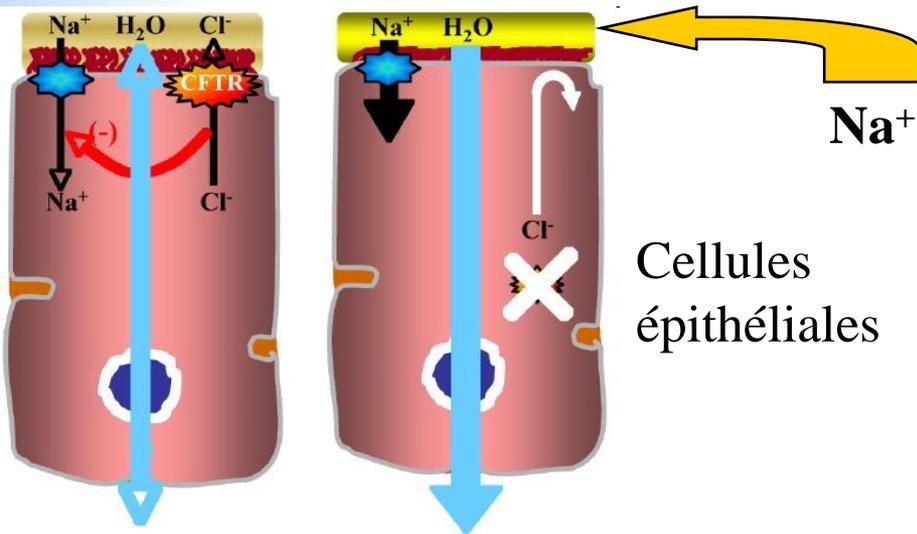
Mauvaise  
oxygénation du sang



La basketteuse Kristen Mann a rencontré quatre enfants atteints de la mucoviscidose.

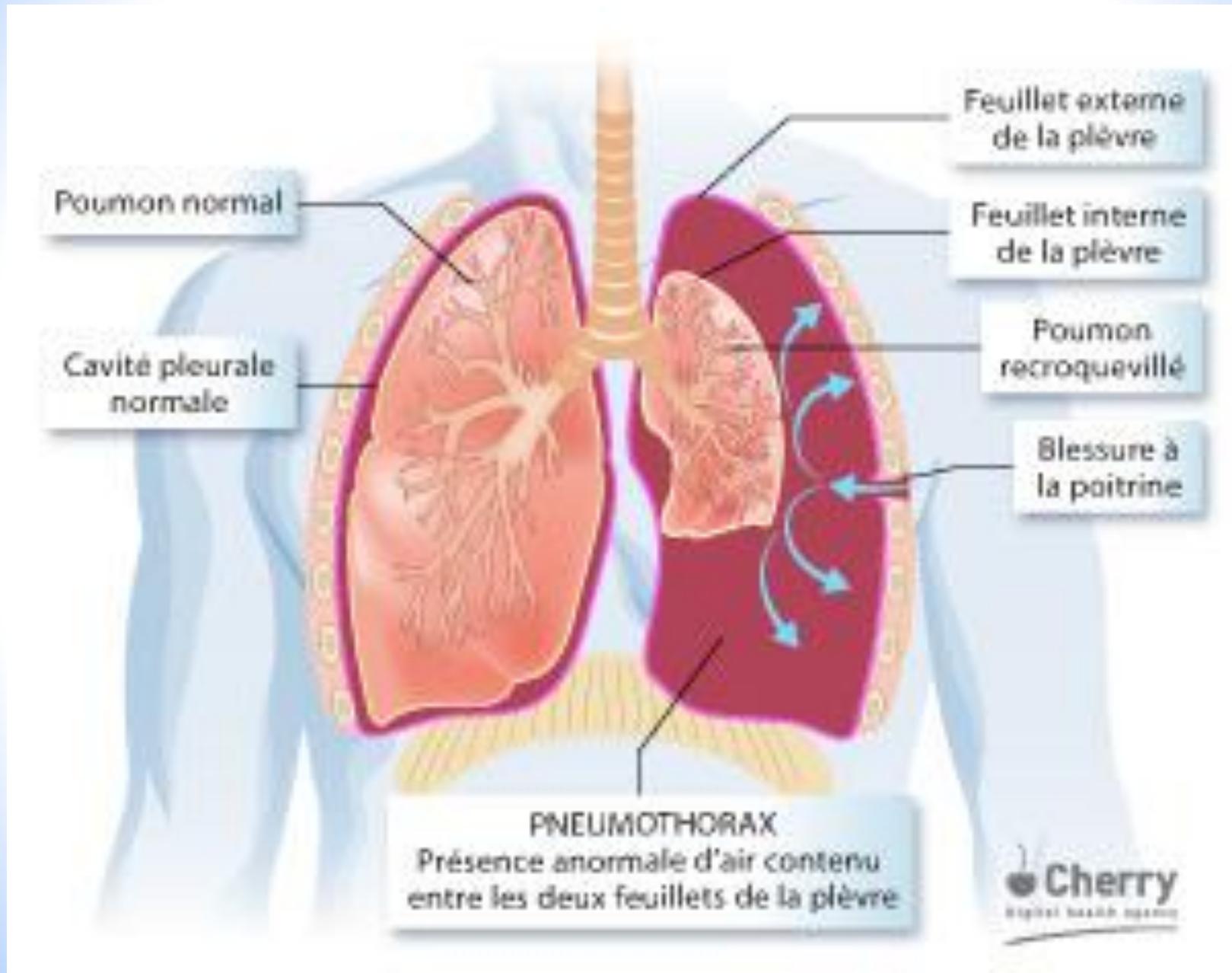
# La mucoviscidose: les cibles thérapeutiques

1. La thérapie au niveau de la pathogénie – la thérapie génique
2. Les aérosols de sérum salé hypertonique



3. Les antibiotiques
4. Les bronchodilatateurs

# Maladies restrictives: pneumothorax.

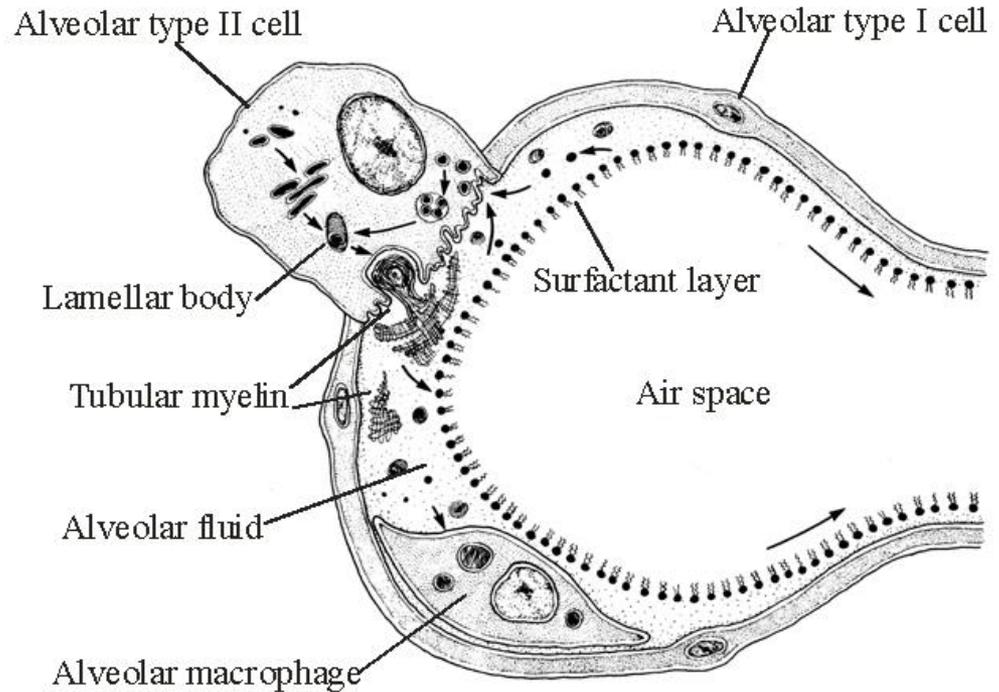


# Maladies restrictives: atélectasie

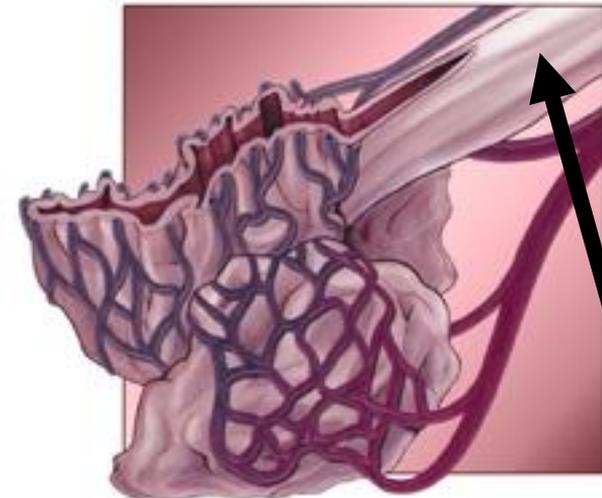
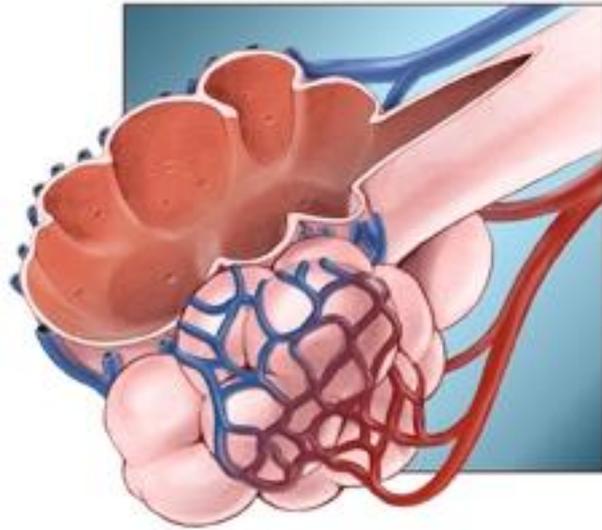
Affaissement des alvéoles pulmonaires.

## Facteurs étiologiques:

- Déficit en surfactant



-Obstruction des bronches (mucus, cancer, corps étranger)

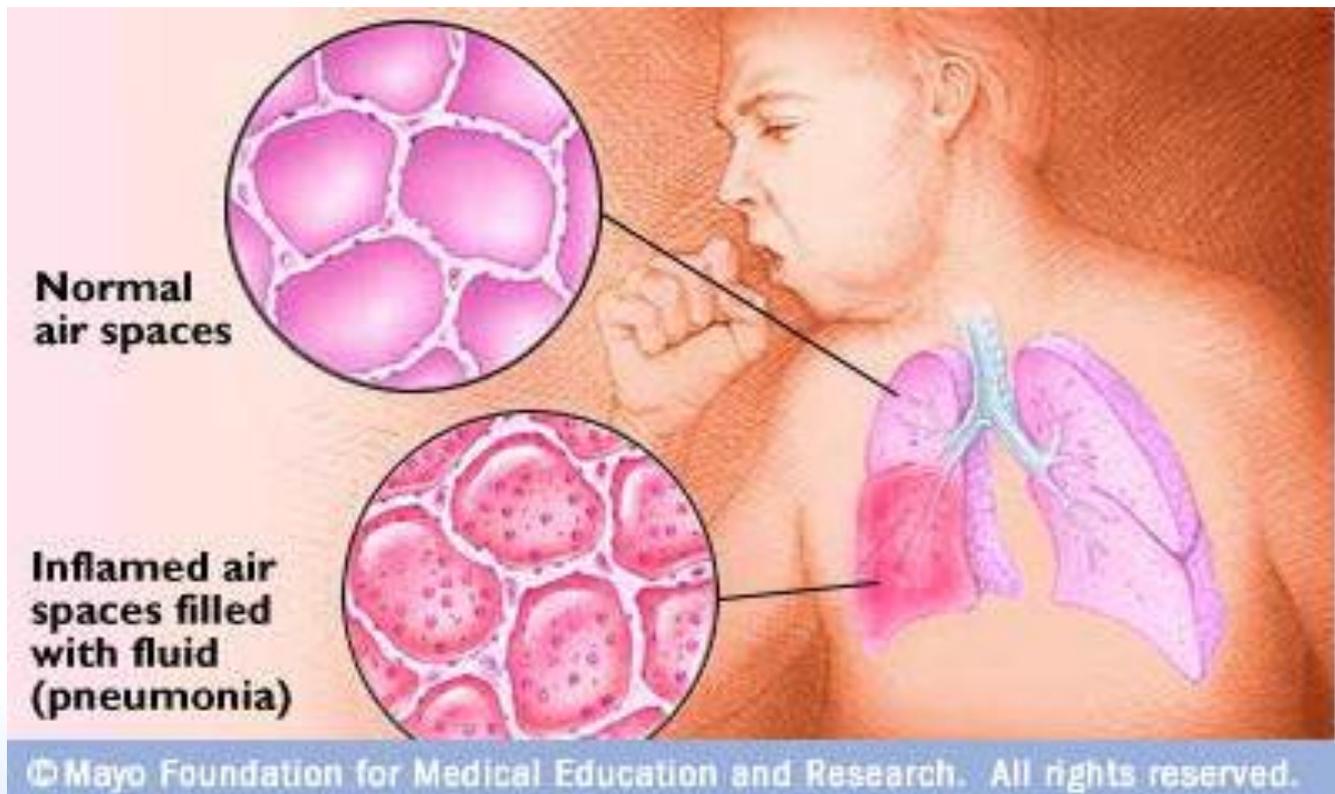


# Maladies restrictives: pneumonie

Pneumonie – l'état inflammatoire du poumon.

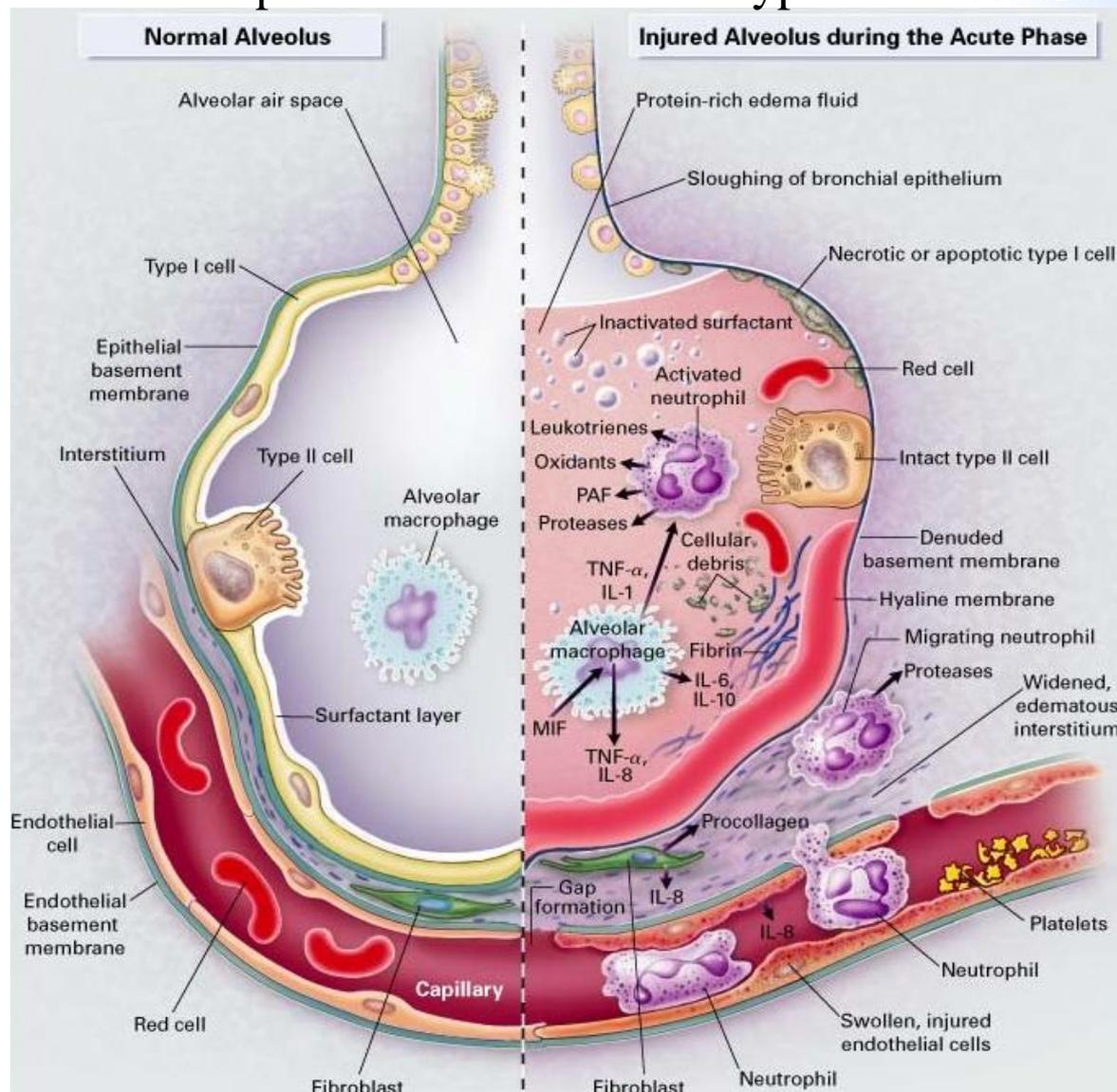
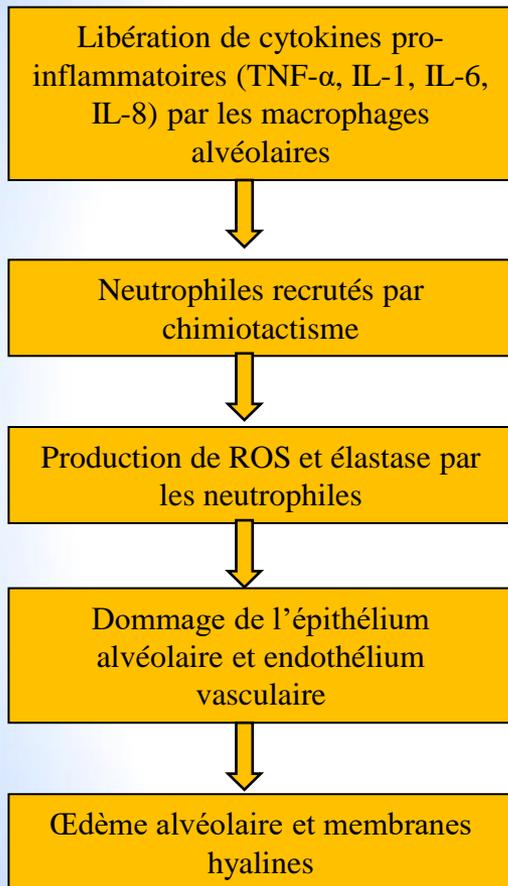
Etiologie – des infections.

Pathogénie – l'inflammation avec un composant important de l'œdème.



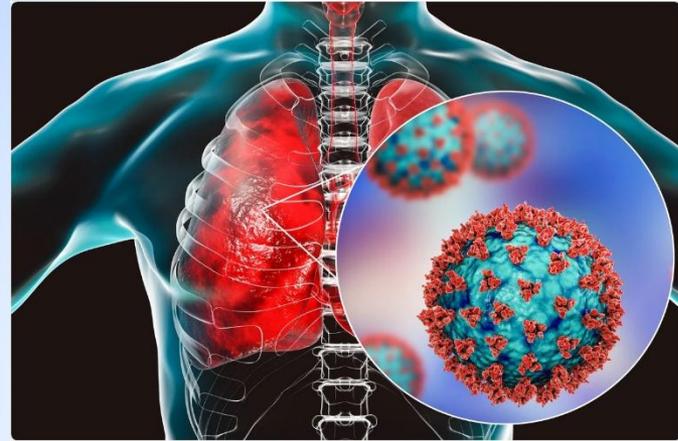
# Syndrome de détresse respiratoire aigue

Œdème pulmonaire dit « lésionnel », induit par l'agression de la membrane alvéolo-capillaire=> inflammation pulmonaire intense => hypoxémie sévère



# PATHOGENESE de la COVID-19

SDRA: œdème non-cardiogénique lié à inflammation des alvéoles

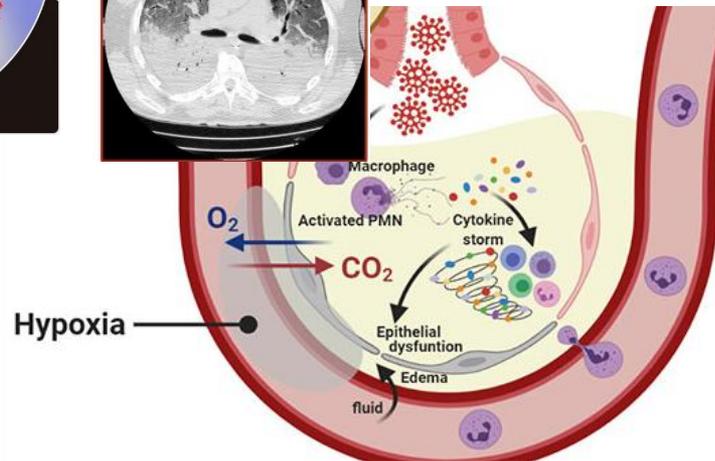


=> Patient Covid-19 présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SRDA), mais respirant spontanément lors du scanner avec un masque.



=>Même patient mais 7 jour plus tard 7 jours plus tard, cette fois intubé.

Gattinoni L, et al. Intensive Care Med. 2020



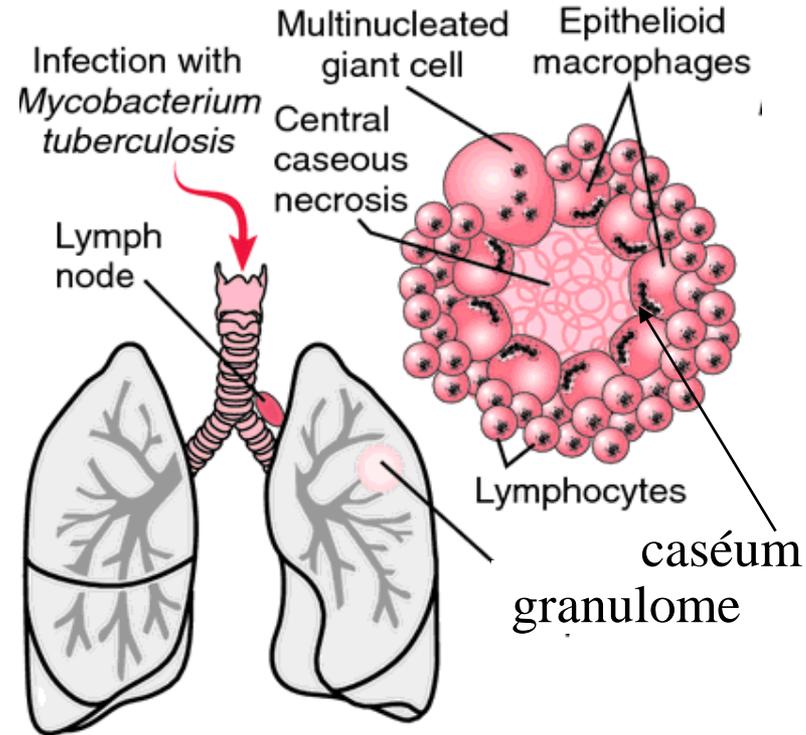
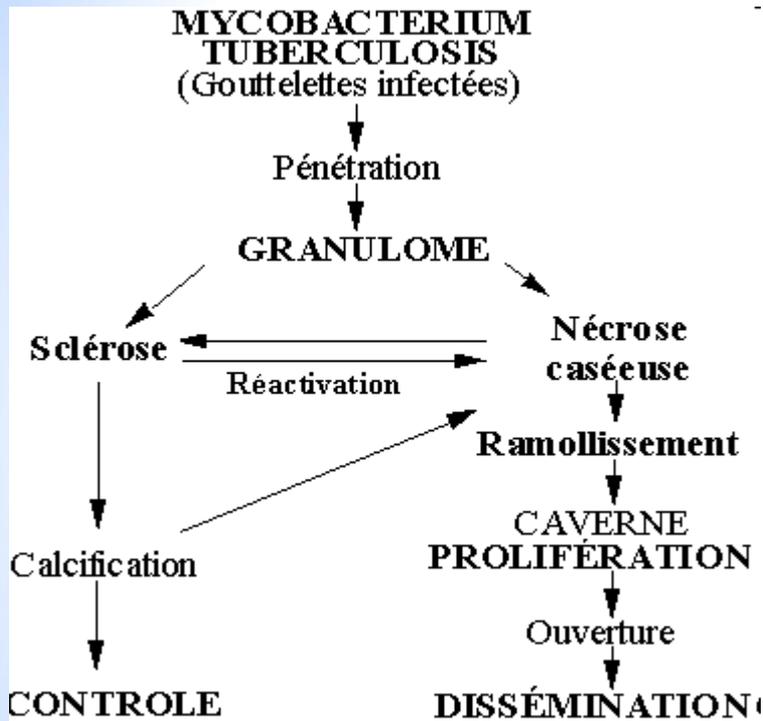
## Les cibles thérapeutiques:

- les infections (traitement – antiviraux (Paxlovid®)-les antibiotiques;
- l'inflammation (traitement – les anti-inflammatoires-les neutrophiles);
- l'œdème et l'hypoxémie importante (traitement – l'oxygène-ventilation mécanique-ECMO);
- la fièvre importante (traitement – les antipyrétiques).

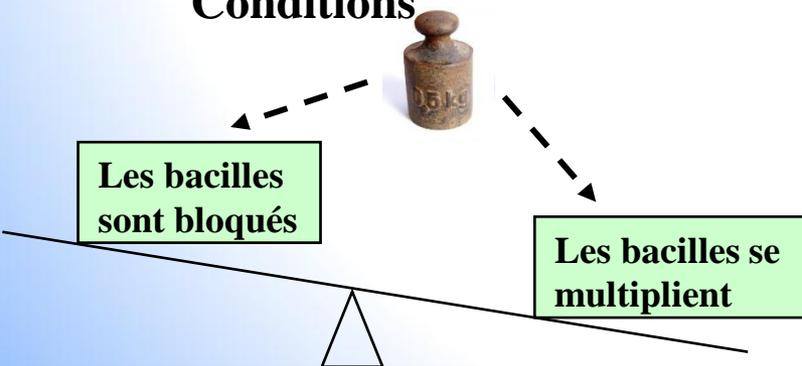
# Maladies restrictives: tuberculose

**Tuberculose pulmonaire** – la réaction tissulaire au bacille de Koch (Etiologie: *Mycobacterium tuberculosis*)

## La pathogénie



## Conditions



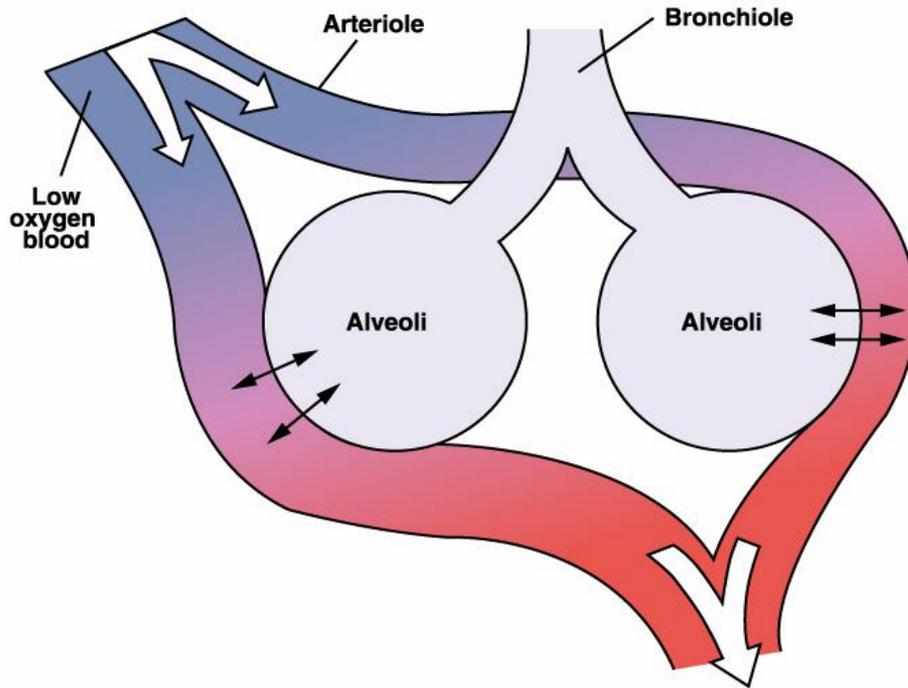
Cible thérapeutique – les bacilles.

Prévention – la vaccination.

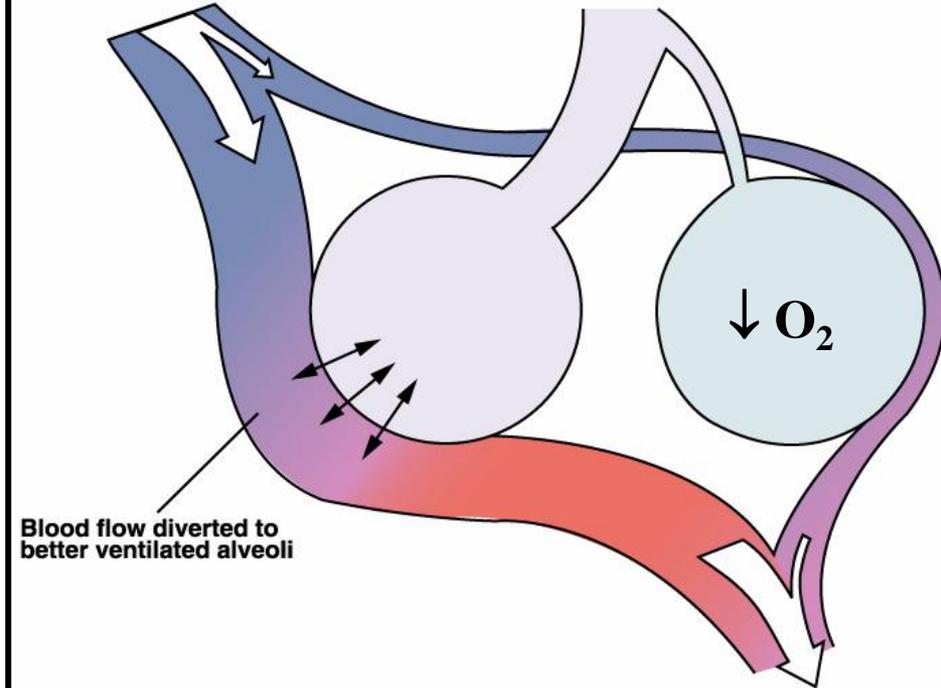
# Régulation locale de la perfusion alvéolaire

Les troubles de la ventilation ainsi que les troubles de diffusion (œdème, fibrose alvéolaire) → hypoxie locale → vasoconstriction hypoxique.

Ventilation in alveoli is matched to perfusion through pulmonary capillaries



Decreased tissue  $PO_2$  around underventilated alveoli constricts their arterioles, diverting blood to better ventilated alveoli.



Optimisation des échanges gazeux.

L'hypoxie pulmonaire généralisée (hypoxie d'altitude, BPCO, fibrose diffuse) → hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

# Insuffisance respiratoire

## Facteurs étiologiques:

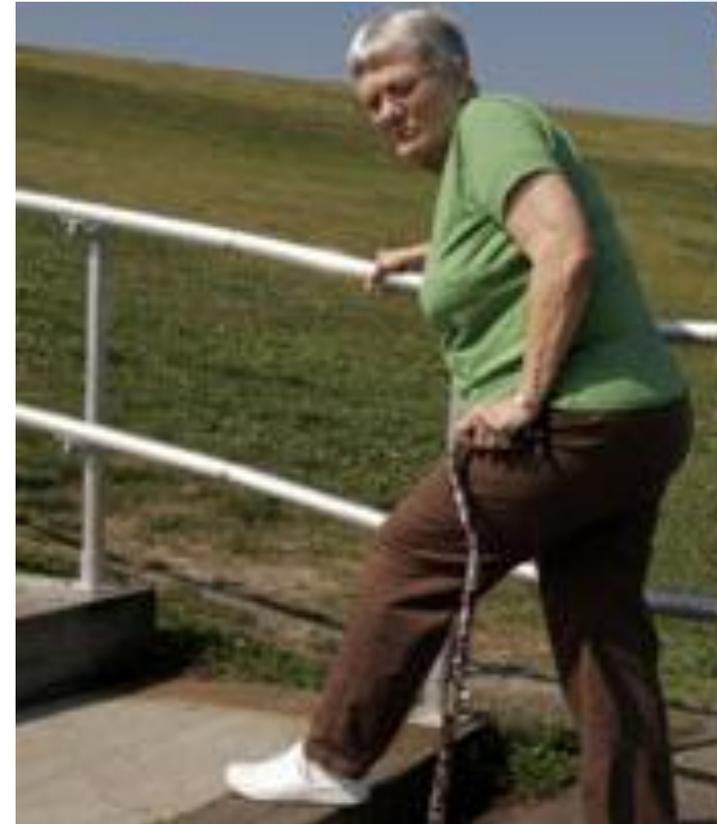
- inhibition des centres respiratoires dans le tronc cérébral (traumatismes, médicaments, infections, tumeurs...);
- paralysie des muscles respiratoires;
- maladies pulmonaires obstructives;
- maladies pulmonaires restrictives;
- troubles de la perfusion pulmonaire.

## La pathogénie

Hypoxémie et hypercapnie (à l'effort/au repos)

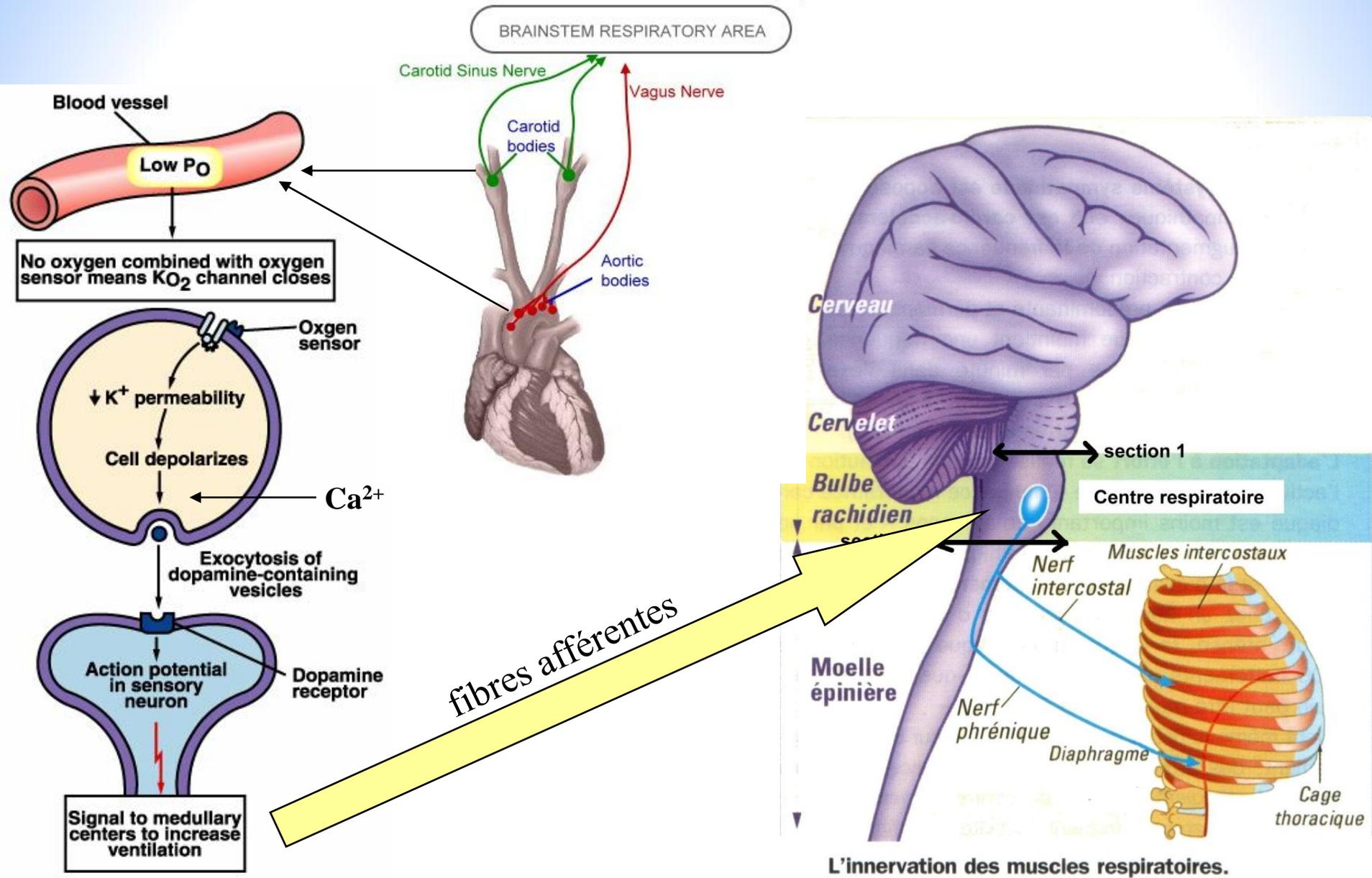
### Les mécanismes d'adaptation:

- dyspnée (tachypnée, polypnée);
- polyglobulie;
- limitations de l'activité physique;
- stress;
- dénutrition.



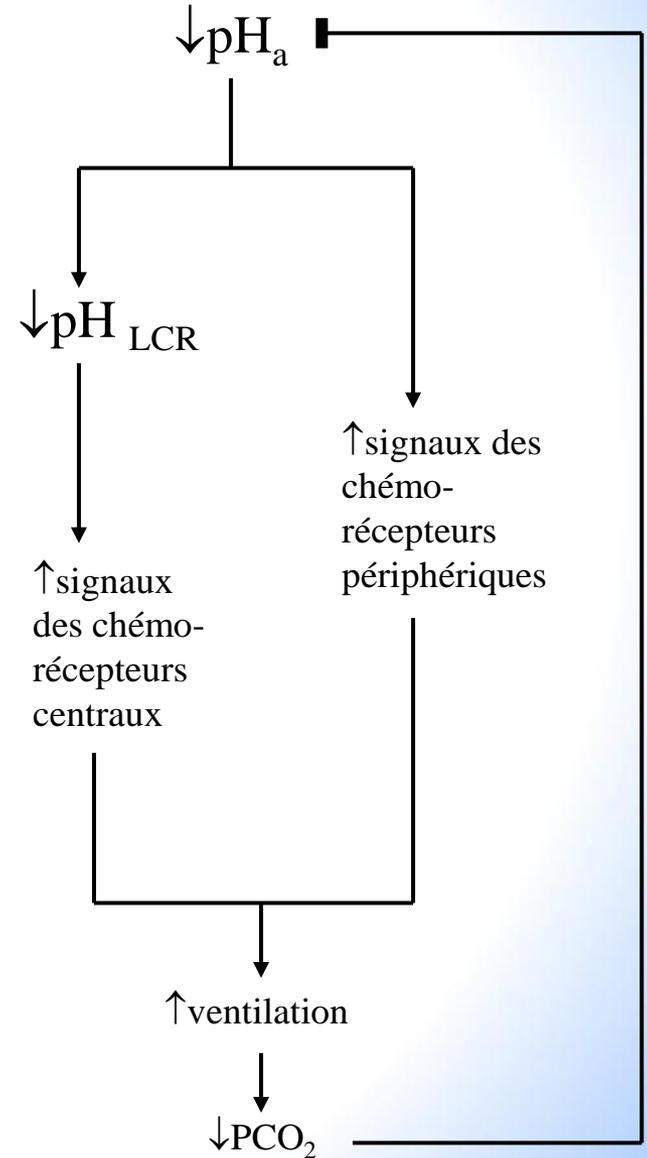
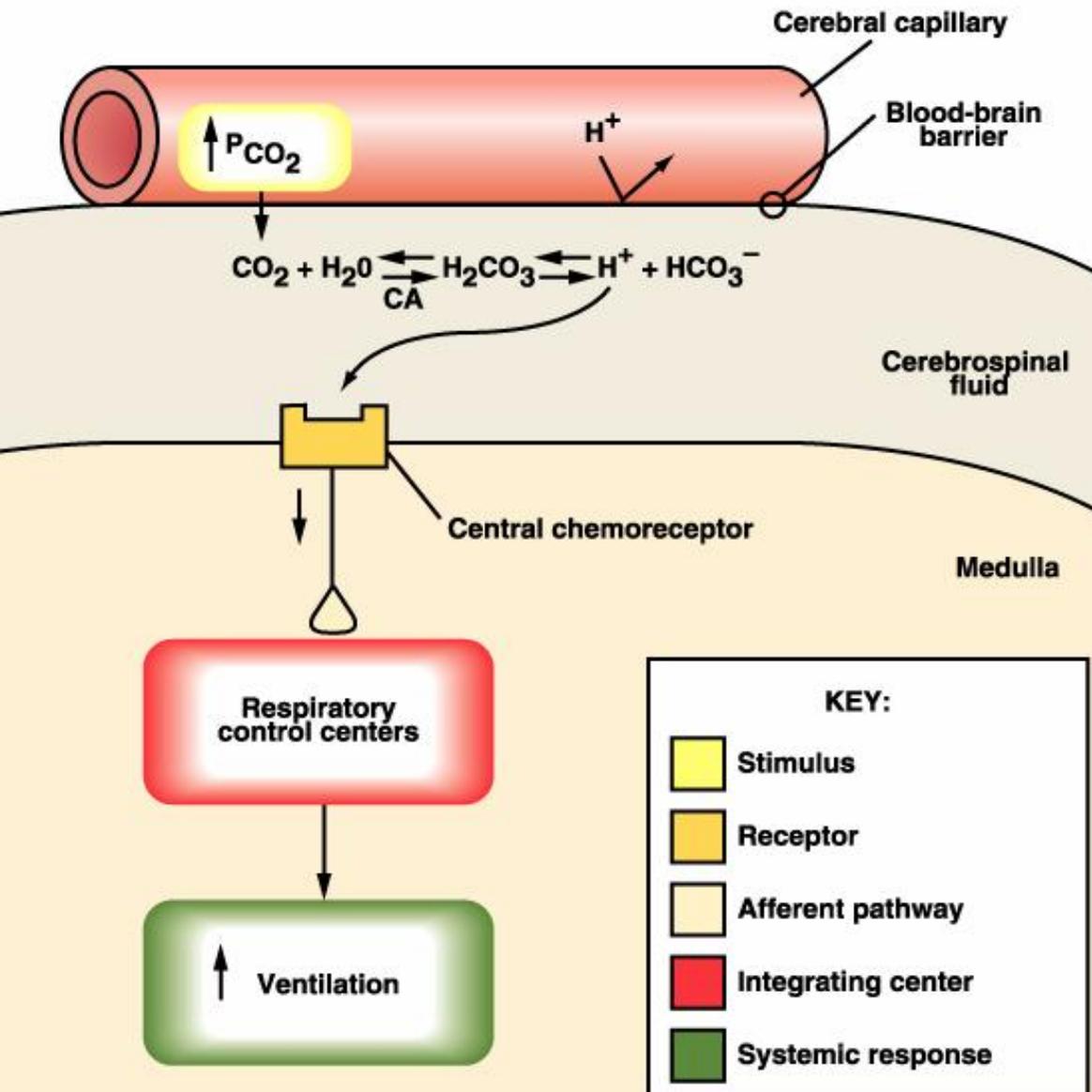
# La dyspnée (rôle de l'hypoxémie)

- Chémorécepteurs périphériques:  $pO_2 < 60$  mmHg



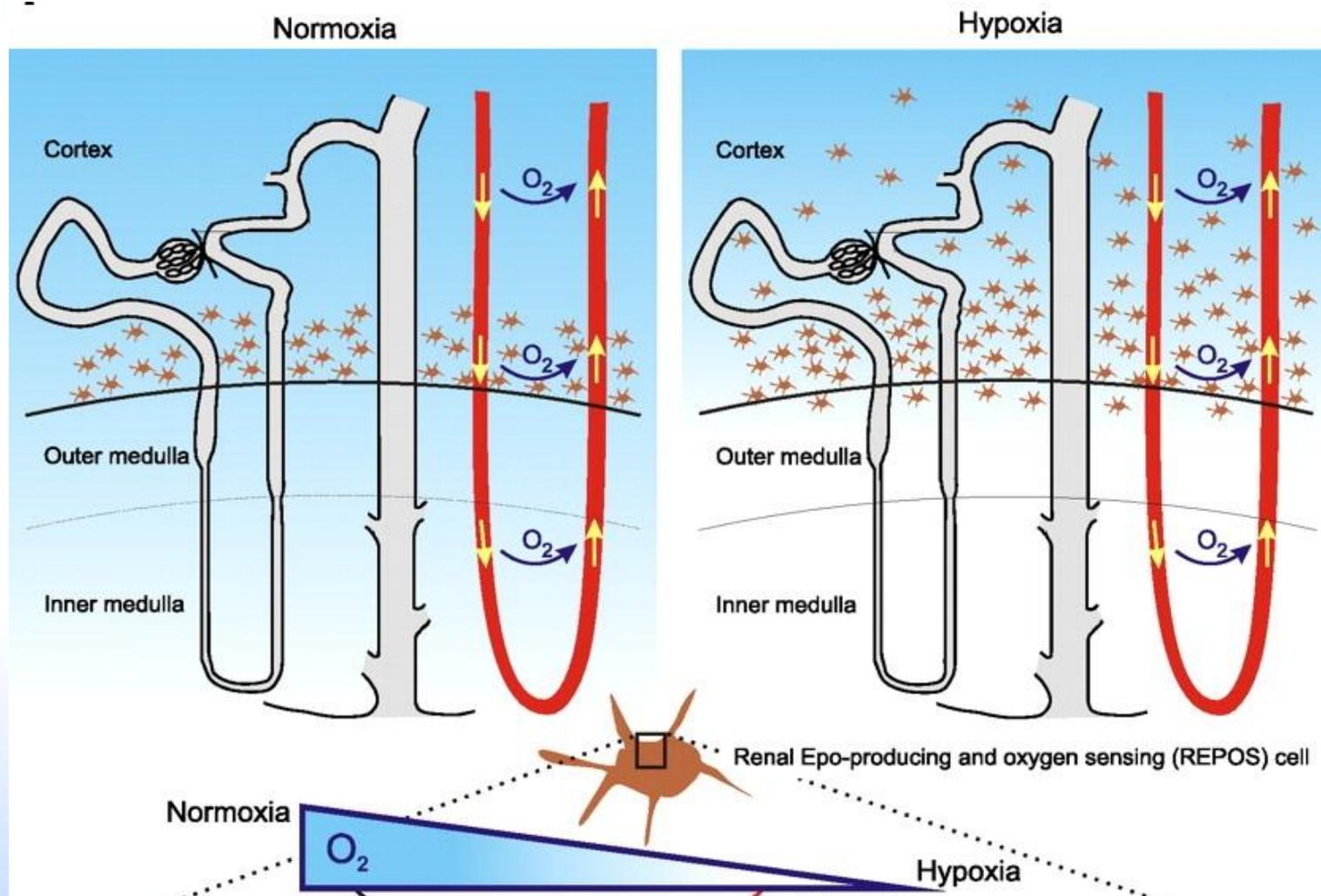
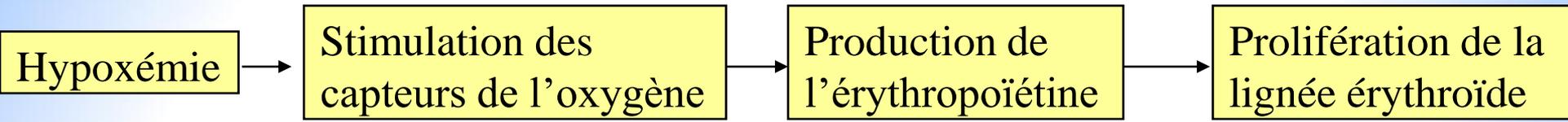
# La dyspnée (rôle de l'hypercapnie)

- Réponse immédiate=>chémorecepteurs centraux assurent l'essentiel du contrôle (70%)



# Insuffisance respiratoire: mécanismes d'adaptation

## La polyglobulie



# Insuffisance respiratoire: mécanismes d'adaptation

