

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement**  
**Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Echahid Hamma Lakhdar El Oued**  
**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

2022

# Cours de physiopathologie

Dr. TOUMI IKRAM

## Table des matières

Chapitre 1 : Physiopathologies de l'appareil digestif L'ulcère gastrique	1
1. Anatomie de l'estomac	1
2. Histologie de l'estomac	1
2.1 Paroi gastrique	1
1.1.1 La muqueuse	2
1.1.2 La sous-muqueuse	2
1.1.3 La musculuse	3
1.1.4 La séreuse	3
1.2 Organisation générale de la muqueuse gastrique	3
3. Physiologie de l'estomac	3
3.1 Fonction motrice de l'estomac	3
3.2 Sécrétions gastriques	4
3.2.1 Acide chlorhydrique (HCl)	4
3.2.2 Bicarbonates	4
3.2.3 Pepsinogène	4
3.2.4 Facteur intrinsèque	4
3.2.5 Mucus	5
3.2.6 Lipase gastrique	5
3.2.7 Régulation de la sécrétion gastrique	5
4. l'ulcère gastrique	6
4.1 Symptômes	6
4.2 Etiologie	7
4.3 Physiopathologie	7
4.3.1 Ulcère lié à l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>	8
4.3.1.1 Diagnostic biologique de <i>H. pylori</i>	9
4.3.2 Ulcère lié aux AINS	11
4.3.3 Ulcère lié au stress	11
5. Traitement de l'ulcère gastrique	12
5.1 Les antiacides	12
5.2 Les anti-sécrétoires	12
5.3 Les pansements gastriques	12
5.4 Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	13
Chapitre 2 : Physiopathologie du système rénale Insuffisance rénale aiguë	14
1. Rappel anatomophysiologique	14
2. Définition de l'insuffisance rénale aiguë	15
3. Symptomatologie de la lésion rénale aiguë	16
4. Néphrotoxicité	16
5. Mécanismes de toxicité rénale	17
6. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'IRA	17
6.1 Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle	17
6.1.1 Causes d'IRA fonctionnelle	18
6.2 Insuffisance rénale aiguë organique	18
6.2.1 Néphropathie par nécrose tubulaire	19
6.2.2 Néphropathies tubulo-interstitielles	20

<b>6.2.3</b>	Néphropathies glomérulaires	20
<b>6.2.4</b>	Néphropathies vasculaires	21
<b>6.2.5</b>	Insuffisance rénale post-rénale	22
	Chapitre 3 : Physiopathologies de l'intoxication	24
	Mécanismes et Principes généraux	
<b>1.</b>	Différents mécanismes de toxicité	24
<b>1.1</b>	Physiopathologie de la toxicité aiguë	24
<b>1.1.1</b>	Asphyxiants simples	24
<b>1.1.2</b>	Asphyxiants chimiques	25
<b>1.1.3</b>	Dépresseurs du système nerveux central	25
<b>1.1.4</b>	Effets toxiques	25
<b>1.1.4.1</b>	Effets cutanés	25
<b>1.1.4.2</b>	Sensibilisation chimique	26
<b>1.1.4.3</b>	Sensibilisation pulmonaire.	26
<b>1.1.4.4</b>	Effets oculaires	26
<b>1.2</b>	Mécanismes de toxicité Sub-chronique et chronique	27
<b>1.2.1</b>	Physiopathologie des anticholinestérasiques	27
<b>1.2.2</b>	Activation métabolique	28
<b>1.2.3</b>	Physiopathologie du cancer	28
		29
	Chapitre 4 : Inflammation et pathologies inflammatoires	
<b>1.</b>	Définition	29
<b>2.</b>	Acteurs et déroulement de la réaction inflammatoire	29
<b>3.</b>	Différentes étapes de la réaction inflammatoire	29
<b>3.1</b>	Réaction vasculo-exsudative	30
<b>3.1.1</b>	Congestion active	30
<b>3.1.2</b>	Œdème inflammatoire	30
<b>3.1.3</b>	Diapédèse leucocytaire	30
<b>3.2</b>	Réaction cellulaire	30
<b>3.3</b>	Détersion	30
<b>3.4</b>	Réparation et cicatrisation	31
<b>4.</b>	Variétés morphologiques des inflammations aiguës et chroniques	31
<b>4.1</b>	Variétés d'inflammations aiguës	31
<b>4.1.1</b>	Inflammation congestive et œdémateuse	31
<b>4.1.2</b>	Inflammation hémorragique	31
<b>4.1.3</b>	Inflammation fibrineuse	31
<b>4.1.4</b>	Inflammation thrombosante	31
<b>4.1.5</b>	Inflammation purulente ou suppurée	31
<b>4.1.6</b>	Inflammation gangréneuse	32
<b>4.2</b>	Variétés d'inflammations chroniques	32
<b>4.2.1</b>	Fibrose	32
<b>4.2.2</b>	Sclérose	33
<b>5.</b>	Réactions inflammatoires à corps étrangers	33
<b>5.1</b>	Infections mycobactériennes	33
<b>5.1.1</b>	Le granulome inflammatoire	33
<b>5.1.2</b>	L'inflammation granulomateuse	33
<b>5.1.3</b>	L'inflammation " spécifique "	33
<b>5.2</b>	Inflammation liée aux infections virales	34
<b>5.3</b>	Inflammations d'origine parasitaire et mycotique	34

<b>5.3.1</b>	<b>L'inflammation d'origine parasitaire</b>	<b>34</b>
<b>5.3.2</b>	<b>L'inflammation d'origine mycotique</b>	<b>34</b>
<b>6.</b>	<b>Pathologies auto-immunes</b>	<b>34</b>
<b>7.</b>	<b>Pathologies des greffes et transplantation de cellules tissus et organes.</b>	<b>35</b>
<b>8.</b>	<b>Exploration biologiques du syndrome inflammatoire</b>	<b>35</b>
<b>8.1</b>	<b>Tests d'orientation</b>	<b>35</b>
<b>8.1.1</b>	<b>Vitesse de sédimentation</b>	<b>35</b>
<b>8.1.2</b>	<b>Electrophorèse des protéines</b>	<b>35</b>
<b>8.1.3</b>	<b>Numération formule sanguine</b>	<b>35</b>
<b>8.2</b>	<b>Tests spécifiques</b>	<b>36</b>
<b>9.</b>	<b>Prise en charge thérapeutiques de l'inflammation</b>	<b>37</b>
<b>9.1</b>	<b>Anti-inflammatoires</b>	<b>37</b>
<b>9.2</b>	<b>Blocage du TNFA ou de L'IL-1</b>	<b>37</b>

## Chapitre 1 : Physiopathologies de l'appareil digestif

### L'ulcère gastrique

#### 1. Anatomie de l'estomac

L'estomac (Figure 1) est un segment dilaté du tractus gastro-intestinal, en forme de J majuscule, de 25 cm de long (haut) sur 12 cm de large, présentant une grande courbure à gauche et une petite courbure à droite, du côté du foie. Placé entre l'œsophage abdominal et l'intestin grêle, il commence au cardia et se termine dans l'intestin par le pylore. L'estomac est subdivisé en quatre régions internes :

- Le Cardia, qui entoure l'abouchement de l'œsophage dans l'estomac
- Le fundus gastrique, qui est la région située au-dessus de l'orifice du cardia
- Le corps de l'estomac, qui est la plus grande région et recouvre le reste de l'estomac
- La portion pylorique, constitue la portion distale de l'estomac et divisé en antrum et canal pylorique.

Les éléments externes de l'estomac sont :

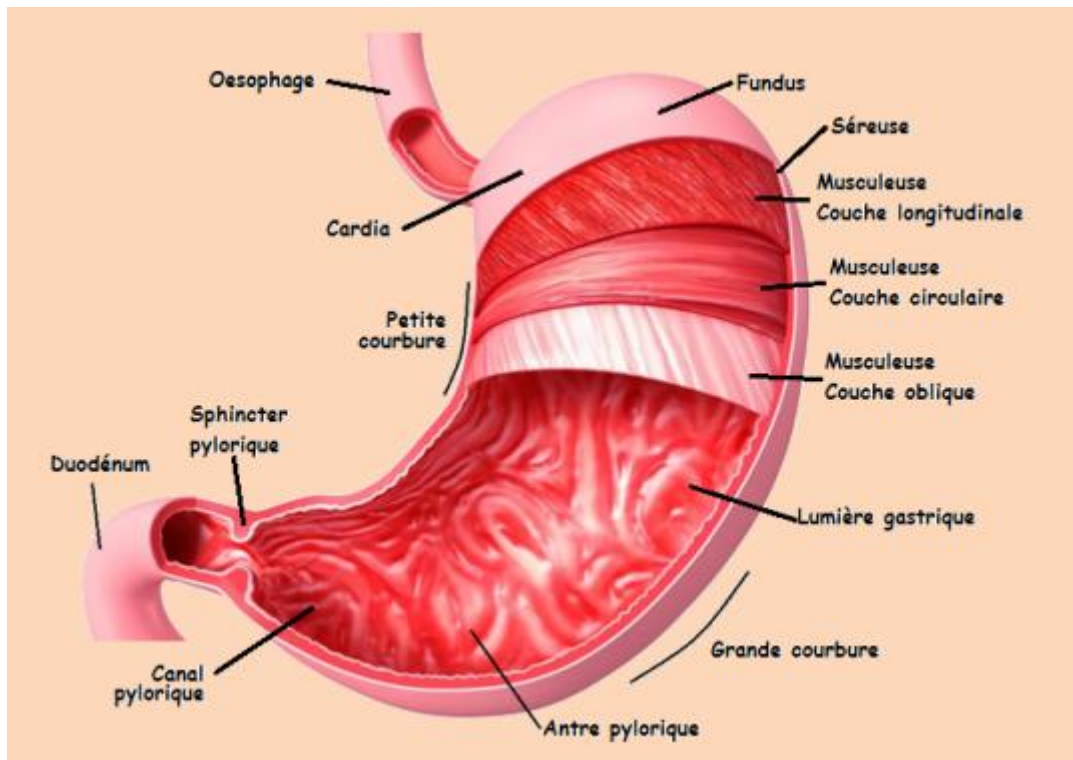
- La grande courbure, qui est le lieu d'insertion du ligament gastrosplénique et du grand omentum
- L'incisure cardiale, qui est l'angle supérieur créé par la pénétration de l'œsophage dans l'estomac
- L'incisure angulaire, qui est inflexion dans la petite courbure
- La petite courbure qui est le lieu d'insertion du petit omentum

#### 2. Histologie de l'estomac

Sur le plan histologique, la paroi de l'estomac est formée de 3 couches de fibres musculaires

- La couche musculaire longitudinale ;
- La couche musculaire circulaire qui sera la principale responsable de l'activité motrice constrictrice ;
- La couche musculaire oblique interne. L'ensemble est innervé par le nerf X (partie crânienne) et le système nerveux sympathique.

Il est à noter que cette innervation contrôle les contractions qui sont d'origine locale (automatisme des cellules situées dans la paroi digestive). Cet automatisme est coordonné par un système nerveux extrinsèque et intrinsèque.



**Figure 1 :** Anatomie de l'estomac

## 2.1 Paroi gastrique

Elle est constituée d'un épithélium monostratifié glandulaire contenant donc une seule couche de cellules. L'invagination donne lieu à la glande gastrique. On observe plusieurs couches :

### 2.1.1 La muqueuse

Une couche profonde, épaisse de 0,3 à 1mm, elle comporte un revêtement épithélial soutenu par un tissu conjonctif appelé chorion. Cette couche possède quatre types cellulaires différents :

- Les cellules principales qui produisent le pepsinogène et la lipase gastrique
- Les cellules pariétales (cellules bordantes) qui sécrètent de l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque
- Les cellules à mucus (cellules du collet), qui ont le rôle de protection de la surface de l'estomac contre l'agressivité de l'acide chlorhydrique
- Les cellules neuroendocrines gastriques (cellules «G»), qui sécrètent la gastrine sous la stimulation du système parasympathique et des peptides gastriques.

### 2.1.2 La sous-muqueuse

Est constituée d'un tissu conjonctif assez dense, riche en plasmocytes, mastocytes, lymphocytes isolés et polynucléaires éosinophiles. Elle contient des vaisseaux sanguins, des neurofibres et follicules lymphatiques.

### 2.1.3 La musculuse

Elle contribue au processus de brassage et de progression du bol alimentaire. Elle comporte trois types de fibres musculaires lisses, longitudinales externes, circulaires moyennes et obliques internes

### 2.1.4 La séreuse

Enfin, la tunique externe ou la séreuse, est formée de tissu conjonctif lâche recouvrant d'une seule couche de cellules aplaties et composant le péritoine viscéral

## 2.2 Organisation générale de la muqueuse gastrique

La muqueuse, responsable de la sécrétion gastrique est constituée d'un épithélium reposant sur un chorion. Dans le chorion se trouve l'appareil vasculo-nerveux, des cellules lymphoplasmocytaires immunocompétentes et des mastocytes. L'épithélium de la muqueuse gastrique est formé d'une seule couche de cellules présentant de nombreuses invaginations. La texture histologique n'est pas la même dans tout l'estomac).

Les glandes de la zone du cardia font transition entre les glandes de type œsophagien et fundique. Les glandes du fundus comprennent :

- Les cellules principales, pyramides tronquées à contours indécis dont le protoplasme est finement granuleux ;
- Les cellules bordantes ou pariétales, globuleuses, à contours nets, dont le protoplasme granuleux acidophile est parcouru de fins canalicules qui communiquent avec la lumière glandulaire ; ces glandes secrètent de l'acide chlorhydrique, le facteur intrinsèque, de la pepsine et du mucus.

## 3. Physiologie de l'estomac

L'estomac a trois fonctions principales : une fonction motrice, une fonction sécrétoire et une fonction endocrinienne

### 3.1 Fonction motrice de l'estomac

Le principal rôle de l'estomac est de transformer les aliments à l'état de semi-liquide afin de les rendre acceptables pour l'intestin. L'estomac sert de réservoir, c'est-à-dire qu'il permet de conserver temporairement les substances ingérées et sécrétées. L'estomac incorpore les substances ingérées au suc gastrique pour les dissoudre et les diluer. Il pétrit les matières

solides pour les réduire en particules d'une grosseur inférieure à 1 mm de diamètre. Enfin, il déverse son contenu dans le duodénum, lentement et par petites quantités

### **3.2 Sécrétion gastriques**

L'estomac sécrète en moyenne 2 à 2,5 litres de suc gastrique par vingt-quatre heures chez les jeunes sujets, avec 400 ml sécrétés pendant les 12 heures de repos nocturne. Le suc gastrique est un liquide incolore, limpide et acide (pH compris entre 1,5 et 2,5). L'estomac sécrète le suc gastrique, composé principalement d'enzymes protéolytiques et d'acide chlorhydrique (HCl), qui constituent l'environnement nécessaire à la dénaturation des protéines et facilitent l'absorption des nutriments. En second lieu, l'acidité gastrique joue un rôle dans la suppression de la densité des micro-organismes ingérés et aide à la prévention de l'infection par les pathogènes.

Afin d'éviter des lésions de la muqueuse qui seraient causées par le HCl et le pepsinogène, les cellules muqueuses du collet tout au long de l'estomac produisent du mucus qui tapisse l'épithélium gastrique. Le suc gastrique contient de nombreuses substances, dont les six plus importantes sont l'ion hydrogène (H<sup>+</sup>), la pepsine, le mucus, le bicarbonate, le facteur intrinsèque et l'eau.

#### **3.2.1 Acide chlorhydrique (HCl)**

L'acide chlorhydrique est sécrété par les cellules bourdantes. La production d'ions H<sup>+</sup> est assurée par la dégradation de l'acide carbonique H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, formé à partir du CO<sub>2</sub> intracellulaire et de l'eau grâce à une enzyme l'anhydrase carbonique. Il agit comme désinfectant contre les bactéries et les virus qui sont absorbés avec la nourriture

#### **3.2.2 Bicarbonates**

Les bicarbonates sont sécrétés par les cellules à mucus et restent confinés en majorité dans la couche de mucus participant à la défense de la muqueuse gastrique contre l'acidité. Elle est stimulée par les prostaglandines qui ont un rôle cytoprotecteur.

#### **3.2.3 Pepsinogène**

Le Pepsinogène est la forme inactive de la pepsine qui est activé par l'acidité gastrique. Il est produit par les cellules principales et sa libération dans des conditions acides.

#### **3.2.4 Facteur intrinsèque**

Le facteur intrinsèque, glycoprotéine captant la vitamine B12 dans la lumière gastrique pour être ensuite absorbée au niveau de l'intestin grêle par exocytose provoque son clivage en pepsine, une enzyme protéolytique.



### 3.2.5 Mucus

Le mucus est synthétisé par les cellules de surface de la muqueuse gastrique ainsi que par les cellules annexes glandulaires. Son principal rôle est la protection de la muqueuse contre l'agression de l'acide chlorhydrique et de la pepsine. La sécrétion de mucus est stimulée, comme celle des bicarbonates, par les prostaglandines

### 3.2.6 Lipase gastrique

La lipase gastrique est sécrétée par les cellules principales. Elle est active en milieu acide, et hydrolyse les triglycérides en diglycérides et acides gras par coupure de liaisons ester externe

### 3.2.7 Régulation de la sécrétion gastrique

Les trois stimulants de la sécrétion acide des cellules pariétales sont :

- **L'histamine** : Produit par les histaminocytes ou cellules entéro chromaffines-like (ECL). Elle stimule les cellules pariétales voisines par voie paracrine via des récepteurs H<sub>2</sub> couplés à l'adénylcyclase, qui transforme l'ATP en AMP cyclase, ce qui augmente la sécrétion du HCl.
- **La gastrine** : provient des cellules G de l'antrum pylorique, sa sécrétion est stimulée par la présence d'aliments dans la cavité gastrique et elle est inhibée par l'augmentation de la concentration des ions H<sup>+</sup> via la somatostatine. Elle agit par voie endocrine sur les cellules pariétales et les histaminocytes en stimulant la libération d'histamine
- **L'acétylcholine** : libéré par les neurones post-ganglionnaires du système parasympathique, il joue un rôle prépondérant dans la stimulation de la sécrétion d'acide, de gastrine et d'histamine. L'acétylcholine stimule également la sécrétion de pepsinogène par les cellules principales via l'augmentation de la concentration en Ca<sup>2+</sup>

Les principaux inhibiteurs de la sécrétion acide sont :

- **La somatostatine** : un puissant inhibiteur de la pepsine et de la gastrine. Il est principalement sécrété par les cellules D de l'antrum à la suite de l'augmentation de la concentration des ions H<sup>+</sup> dans la cavité gastrique.
- **La sécrétine** : est une hormone digestive duodénale qui participe également à l'inhibition de la sécrétion pariétale acide. Elle est libérée dans la circulation sanguine en réponse à l'arrivée de nutriments dans le duodénum.
- **Les prostaglandines** : produites par les cyclo-oxygénases, essentiellement les PGE<sub>2</sub>, elles demeurent un facteur critique de l'homéostasie gastrique. La

prostaglandine E2 inhibe la sécrétion acide, et la fluctuation de son taux au cours d'un traitement par 10 AINS est une préoccupation majeure en ce qui concerne le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastrique.

#### 4. L'ulcère gastrique

Un ulcère est l'ensemble des pertes de substance gastrique ou duodénale, d'aspect, de forme, de taille souvent bien différent. C'est une discontinuité de la muqueuse gastrique ou intestinale. On parle d'érosion lorsque seule la muqueuse est atteinte, et d'ulcère si la lésion s'étend jusqu'à la musculature ou au-delà. Le diagnostic se fait essentiellement par endoscopie ou biopsie, la radiographie avec contraste ne révélant que les stades les plus sévères d'ulcères. Des ulcères peuvent apparaître dans différentes zones du tractus gastro-intestinal, mais on les retrouve le plus souvent au niveau de l'estomac. La maladie ulcéreuse gastrique est caractérisée par une plaie profonde de la paroi, atteignant la musculature, sans tendance spontanée à la cicatrisation (figure 3).

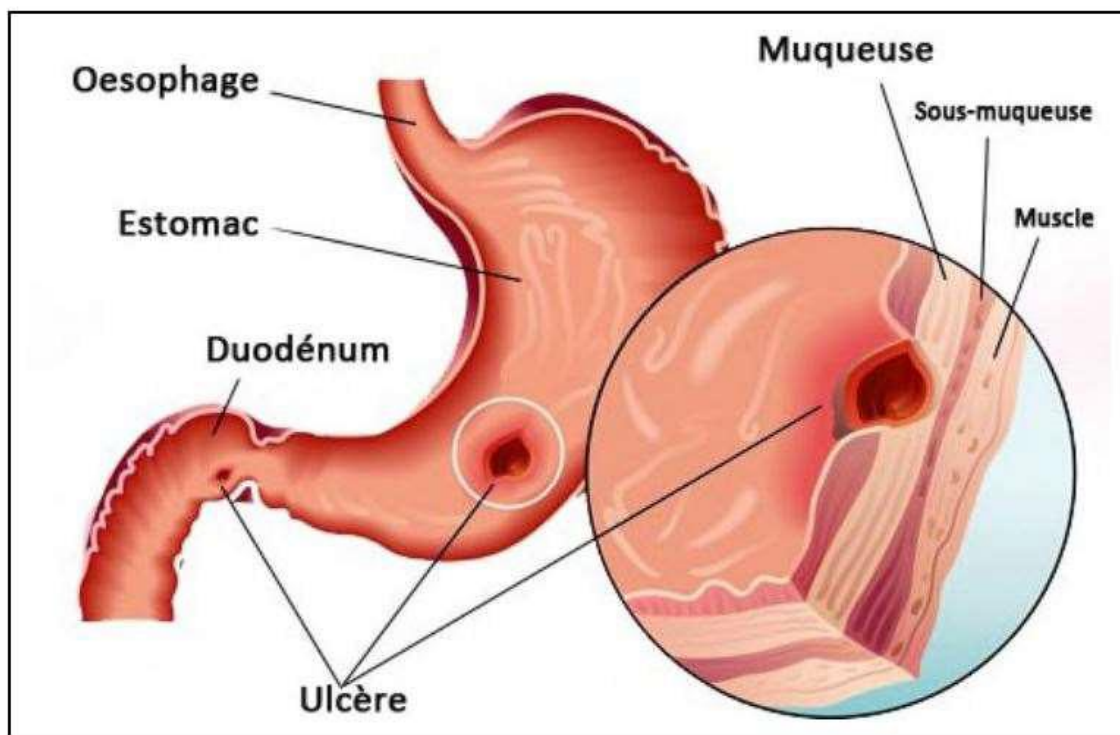


Figure 03: L'ulcère gastroduodénal

##### 4.1 Symptômes

✓ Douleurs épigastriques à type de brûlures rythmées par les repas et ressenties dans un délai de 30 minutes à 3 heures après le repas.

- ✓ Des recrudescences (aggravations, accroissements) nocturnes calmées par l'ingestion immédiate d'aliments ou de l'absorption d'antiacides
- ✓ Les vomissements survenant après chaque repas (30 min à 3H après).
- ✓ Habituellement, pas d'atteinte de l'état général.

#### 4.2 Etiologie

Le plus fréquemment, la survenue d'un ulcère gastroduodéal est liée à :

- Une inflammation de la muqueuse de l'estomac ou gastrite, due au germe *Helicobacter pylori*, qui peut se compliquer d'un ulcère gastrique ou duodéal voire d'un cancer gastrique. Cette bactérie est le plus souvent contractée par la bouche dans l'enfance. Résistante à l'acidité gastrique, elle peut donc infecter le tube digestif. L'amélioration de l'hygiène alimentaire diminue les cas de contamination. En France, on estime que 15 à 30 % de la population est porteuse du germe et que 10 % des personnes infectées développent un ulcère ;
- La prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'aspirine, qui peut provoquer des ulcères gastroduodéaux dits "médicamenteux". En effet, ces produits sont agressifs pour la muqueuse de l'estomac. L'effet toxique des AINS persiste environ deux mois après l'arrêt du traitement. Un ulcère gastrique vrai est retrouvé lors de la réalisation d'une endoscopie digestive chez environ 15 à 30 % des patients utilisateurs chroniques d'AINS. Environ un tiers des ulcères gastriques ou duodéaux compliqués sont attribuables à la prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose.

Par ailleurs, certains facteurs peuvent contribuer à faire apparaître un ulcère de l'estomac ou du duodénum :

- le tabagisme, car il augmente les sécrétions acides ;
- les aliments trop acides ou fortement épicés, la consommation importante de café, de thé ou d'alcool ;
- un stress prolongé ;
- les maladies cardiovasculaires, rénales, digestives, hépatiques ou pancréatiques, car elles altèrent les mécanismes naturels de défense de la paroi digestive ;
- certaines prédispositions génétiques (ex. : fragilité des cellules de l'estomac).

Exceptionnellement, une tumeur pancréatique peut causer une sécrétion excessive d'acide gastrique, à l'origine d'ulcères. Nommée syndrome de Zollinger-Ellison, cette maladie engendre d'autres symptômes comme une diarrhée ou des flushes faciaux (rougeur brutale

du visage). Des ulcérations de la muqueuse de l'estomac et du duodénum peuvent également être présentes dans la maladie de Crohn.

### 4.3 Physiopathologie

L'ulcère gastroduodénal résulte d'un déséquilibre entre l'agression acide et les mécanismes de défense (barrière muqueuse) en un point précis de la muqueuse. Cette barrière a une composante pré-épithéliale (mucus, sécrétion de bicarbonates et phospholipides), épithéliale (cellules de surface) et sous-épithéliale (flux sanguin muqueux). 23 De multiples facteurs endogènes et exogènes modulent l'équilibre agression/défense. Les ulcères gastriques sont liés à une altération des mécanismes de défense (par les anti-inflammatoires non stéroïdiens : AINS, et la bactérie *Helicobacter pylori*)

#### 4.3.1 Ulcère lié à l'infection à *Helicobacter pylori*

*H. pylori* est un microorganisme Gram négatif de forme spiralée adapté au milieu acide. Il entraîne habituellement des infections chroniques et est souvent acquis au cours de l'enfance. Le microorganisme a pu être cultivé à partir des selles, de la salive et de la plaque dentaire, ce qui suggère une transmission orale ou orofécale. Les infections se transmettent particulièrement à l'intérieur des familles et parmi les résidents des collectivités. Les infirmières d'endoscopie et les gastroentérologues ont un risque élevé d'infection, car la bactérie peut être transmise par des endoscopes mal désinfectés.

Les effets de l'infection à *H. pylori* varient selon leur topographie dans l'estomac. La localisation prédominante dans l'antrum entraîne une augmentation de la sécrétion de gastrine, probablement via une anomalie locale de sécrétion de la somatostatine. L'hypersécrétion acide résultante prédispose aux ulcères duodénaux et prépyloriques.

L'infection prédominante du corps conduit à une atrophie gastrique et à une diminution de la production acide, probablement par une augmentation de la production locale d'interleukine-1 beta. L'atteinte prédominante du corps prédispose à l'ulcère gastrique et à l'adénocarcinome gastrique.

Certains patients souffrent d'une infection mixte de l'antrum et du corps avec des atteintes cliniques variées. Nombre de patients qui présentent une infection à *H. pylori* sont asymptomatiques. La production d'ammoniac par *H. pylori* permet au microorganisme de survivre dans l'ambiance acide de l'estomac et peut éroder la barrière muqueuse. Les cytotoxines et les enzymes mucolytiques (p. ex., les protéases et lipases bactériennes) produites par *H. pylori* peuvent jouer un rôle dans les lésions muqueuses et dans l'ulcérogénèse.

Les personnes infectées sont 3 à 6 fois plus susceptibles de développer un cancer de l'estomac. *H. pylori* est un cancérigène du groupe 1. L'infection par *H. pylori* est associée à l'adénocarcinome du corps gastrique et de l'antra, mais pas au cancer du cardia. Les autres tumeurs malignes associées sont le lymphome gastrique et le lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT), une tumeur à lymphocytes B monoclonalement restreinte (tumeur avec monoclonalité des lymphocytes B).

#### **4.3.1.1 Diagnostic biologique de *H. pylori***

Il existe deux approches diagnostiques : une approche invasive ayant recours à la fibroscopie gastrique avec biopsies et une approche non invasive regroupant les tests diagnostiques ne nécessitant pas de fibroscopie gastrique

##### **A. Les tests invasifs**

###### **➤ Le test rapide à l'uréase**

Ce test détecte la bactérie par son activité uréasique qui transforme l'urée en ammoniac et dioxyde de carbone provoquant une augmentation du pH dans l'environnement bactérien. Une modification de la couleur de l'indicateur dans un délai de 60 minutes indique la présence de la bactérie. La sensibilité et la spécificité des différents tests commercialisés sont de l'ordre de 90 % chez des patients non traités. Les traitements qui modifient la densité bactérienne et/ou l'activité uréasique tels que les antibiotiques, les IPP ou les sels de bismuth peuvent diminuer la sensibilité de ce test. La présence de sang dans la cavité gastrique lors d'une hémorragie ulcéreuse pourrait diminuer la sensibilité du test rapide à l'uréase. En pratique, la fréquence de la prise d'IPP en cas de symptômes digestifs hauts, ne permet pas de recommander le test à l'uréase comme seule méthode diagnostique mais associée à au moins une autre pour confirmer le résultat.

###### **➤ Examen histopathologique**

L'examen histologique est la méthode la plus utilisée pour la détection de *H. pylori* en France. La détection de la bactérie dépend de la densité bactérienne, du nombre et de la taille des biopsies, de la méthode de coloration et de l'expérience de l'anatomo-pathologiste. Cette méthode a en outre l'intérêt d'évaluer les lésions de la muqueuse, telles que l'inflammation, l'atrophie, la métaplasie intestinale et la dysplasie. L'inflammation ne permet pas d'affirmer une infection active si la bactérie n'est pas retrouvée. En revanche, l'absence de cellule inflammatoire dans le chorion est un marqueur d'absence d'infection. Ces constatations

histologiques sont au mieux exprimées à l'aide de la classification de Sydney. La densité de la population bactérienne étant hétérogène et pouvant être affectée par un traitement antérieur par antibiotique ou par IPP, de multiples biopsies sont nécessaires pour affirmer l'infection. Pour le diagnostic de l'infection et des lésions histologiques, un minimum de cinq biopsies est nécessaire : une de l'angle de la petite courbure, deux du corps gastrique (petite et grande courbure), deux de l'antra (petite et grande courbure). En effet la réalisation de biopsies dans le corps gastrique accroît la sensibilité de la détection par rapport aux seules biopsies antrales, en particulier chez les patients traités par IPP. La limite est liée à la qualité du prélèvement, certaines biopsies ne pouvant être utilisées et à la compétence de l'observateur, ou au temps qu'il consacre à l'observation, car la reproductibilité inter-observateur n'est pas très bonne.

➤ **Culture de *H. pylori***

La culture est la méthode de référence pour identifier *H. pylori*. Son principal intérêt est de permettre la détermination de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques. Elle peut aussi, détecter des marqueurs bactériens de virulence ou d'intérêt épidémiologique. Elle a une spécificité maximale et sa sensibilité est excellente quand elle est réalisée dans de bonnes conditions. Le facteur limitant est surtout le transport rapide des biopsies qui doit être effectué dans des conditions particulières pour maintenir la viabilité des bactéries et sa réalisation nécessite un personnel entraîné. L'identification de *H. pylori* ne pose ensuite aucun problème.

➤ **L'amplification génique (polymerase chain reaction : PCR)**

La PCR est une technique qui permet d'obtenir rapidement de multiples copies d'un fragment d'ADN bactérien cible. Plusieurs techniques sont utilisées : la PCR standard multiplex et la PCR en temps réel détectent plusieurs cibles (présence de *H. pylori* et résistance à la clarithromycine) et la PCR multiplex couplée à l'hybridation sur bandelette détecte en plus la résistance aux quinolones. Les performances diagnostiques sont supérieures à celle de l'histologie et de la culture. Elle nécessite des conditions de transport moins contraignantes que la culture. Plusieurs techniques de PCR sont commercialisées.

**B. Tests non invasifs**

➤ **Les tests sérologiques**

En laboratoire et au cabinet à la recherche des anticorps anti-*H. pylori* ont une sensibilité et une spécificité > 85% et étaient auparavant considérés comme des tests non invasifs de

premier choix pour le diagnostic initial d'infection à *H. pylori*. Cependant, comme la prévalence de l'infection a diminué, le pourcentage de résultats faussement positifs aux tests sérologiques a considérablement augmenté, rendant ces tests trop peu fiables dans la plupart des pays et des régions. Par conséquent, le test respiratoire à l'urée et le test antigénique dans les selles sont préférés pour le diagnostic initial. Les analyses qualitatives restant positives jusqu'à 3 ans après le succès du traitement et les taux quantitatifs d'anticorps ne diminuant pas significativement pendant 6 à 12 mois après le traitement, les examens sérologiques ne sont habituellement pas utilisés pour affirmer la guérison.

➤ **Tests respiratoires à l'urée**

Les tests respiratoires à l'urée utilisent l'urée marquée au <sup>13</sup>C ou <sup>14</sup>C. Chez un patient infecté, le microorganisme métabolise l'urée et libère le CO<sub>2</sub>, marqué qui est expiré et peut être évalué dans les prélèvements respiratoires effectués 20 à 30 min après l'ingestion de l'urée. Sensibilité et spécificité > 95%. Le test respiratoire à l'urée permet de confirmer l'éradication du microorganisme après traitement. Des résultats faux négatifs sont possibles lors de l'absorption récente d'antibiotiques ou de la prise concomitante d'inhibiteur de la pompe à protons; donc, le test de contrôle doit être retardé de  $\geq 4$  semaines après le traitement antibiotique et de 1 semaine après l'inhibiteur de la pompe à protons. Les anti-H<sub>2</sub> n'affectent pas le test.

➤ **Dosage antigénique dans les selles**

Ce test a une sensibilité et une spécificité similaire à celles des tests respiratoires à l'urée, en particulier pour le diagnostic initial; un test sur selles au cabinet est en développement

### 4.3.2 Ulcère lié aux AINS

La physiopathologie des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens passent d'abord par une diminution du flux sanguin muqueux, conséquence de l'inhibition de la cyclooxygénase qui produit des prostaglandines vasodilatatrices. Les lésions endothéliales accentuent la baisse du débit sanguin muqueux et favorisent le processus inflammatoire dans la muqueuse digestive. Les AINS non sélectifs inhibent les deux iso-enzymes de la COX (COX-1 et COX-2). L'expression de COX-1 intervient au niveau du tube digestif dans la synthèse de mucus et l'accroissement du débit sanguin muqueux qui permettent le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastroduodénale face à des agents érosifs. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont le but d'inhiber sélectivement la production de prostaglandines au niveau du site inflammatoire.



### 4.3.3 Ulcère lié au stress

C'est-à-dire " la réponse non spécifique de l'organisme à toute agression extérieure", est associée à des ulcères chez les animaux comme chez l'homme. Dans ce cas, on s'intéresse essentiellement au choc hypovolémique et/ou septique, ou à une maladie neurologique sévère. La motricité gastrique, l'hyperactivité vagale ayant l'acétylcholine pour médiateur, la diminution des prostaglandines du sérum et de la muqueuse, ou l'augmentation de la perméabilité vasculaire semblent être impliqués dans le développement des ulcères. Récemment une attention particulière a été apportée aux "reactive oxygen species" (ROS) libérés par les leucocytes lors de stress, ces ROS joueraient un rôle dans les ulcères gastriques expérimentalement induits par l'immobilisation, le choc hémorragique, la reperfusion et les AINS. Les ROS induisent une peroxydation lipidique qui augmente la fluidité, la perméabilité et la perte d'intégrité de la muqueuse, et pourraient ainsi être impliqués lors des lésions gastriques induites par le stress.

## 5. Traitement de l'ulcère gastrique

La première étape de traitement consiste à éviter les substances irritantes comme le tabac, l'alcool, l'ibuprofène et l'aspirine et tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les médecins prescrivent souvent des médicaments antiacides pour neutraliser les acides de l'estomac.

### 5.1 Les antiacides

Ces molécules neutralisent les protons par son pouvoir tampon, protégeant la muqueuse gastrique, soit par pouvoir couvrant, soit par modification du mucus gastrique contre l'action de HCl .

### 5.2 Les anti-sécrétoires

Les inhibiteurs de la pompe à protons agissent directement en bloquant le système de transport impliqué dans la sécrétion des ions H<sup>+</sup> par les cellules pariétales. En diminuant la sécrétion acide, ces médicaments, s'ils sont efficaces, sont susceptibles d'induire une hypergastrinémie secondaire.

### 5.3 Les pansements gastriques

Les pansements gastriques sont des préparations médicamenteuses administrées par voie orale afin de protéger la muqueuse gastrique lésée ou risquant de l'être. Elle sert de rempart entre la muqueuse lésée et les sucs digestifs (dont l'acide chlorhydrique), elles agissent par effet mécanique en formant un gel venant tapisser la surface du contenu de l'estomac.



#### **5.4 Eradication de *Helicobacter pylori***

L'éradication de *H. pylori* par une trithérapie adaptée constitue désormais le traitement de choix de la maladie ulcéreuse. Bien que *H. pylori* soit sensible, *in vitro*, à de nombreux antibiotiques, son élimination reste difficile, probablement du fait de sa localisation au sein du mucus gastrique acide, ce qui réduit l'activité locale des antibiotiques. Au début des années 1990, plusieurs essais cliniques italiens et français ont montré qu'un taux d'éradication de plus de 85 % pouvait être obtenu avec une trithérapie de sept à dix jours associant deux antibiotiques et un anti-sécrétoire. Les antibiotiques utilisés étaient la clarithromycine, l'amoxicilline et les nitro-imidazolés. L'antisécrétoire utilisé était un IPP, l'oméprazole. Il est systématique en postopératoire ou après confirmation de l'infection par une sérologie

## Chapitre 2 : Physiopathologie du système rénale

### Insuffisance rénale aiguë

#### 1. Rappel anatomophysiologique

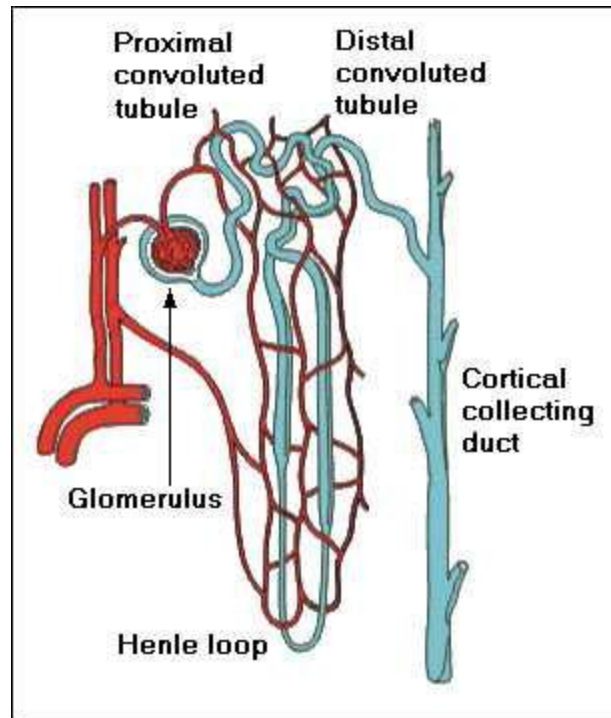
Le rein humain est un organe complexe qui filtre les résidus du sang grâce à la production d'urine. Les reins assurent également plusieurs autres fonctions vitales, notamment le maintien de l'homéostasie, la régulation de la pression artérielle et de la pression osmotique, ainsi que l'équilibre acido-basique. Le rein reçoit 25% du débit sanguin cardiaque, (dont 1/5 est directement délivré aux glomérules) ce qui le rend vulnérable aux toxines endogènes et exogènes. Les reins sont situés de chaque côté de la colonne vertébrale dans la région lombaire. Chacun des deux reins pèse environ 150 g et a environ 12 cm de hauteur pour 6 cm de largeur.

L'intérieure des reins se divise en trois parties (de l'extérieur à l'intérieur) :

- Le cortex, la partie la plus externe. De couleur pâle et d'environ 1 cm d'épaisseur, il recouvre la médullaire.
- La médullaire, au centre, est de couleur brun rouge. Elle renferme des millions d'unités de filtrations, les néphrons. Ces structures sont dotées d'un glomérule, petite sphère où s'effectue la filtration du sang et l'élaboration de l'urine. Ils sont également constitués de tubules directement impliqués dans la modification de la composition de l'urine.
- Les calices et le bassinet sont des cavités collectrices d'urine. Les calices reçoivent l'urine depuis les néphrons qui est ensuite déversée dans le bassinet. L'urine s'écoule ensuite par les uretères jusqu'à la vessie, où elle sera stockée avant d'être évacuée.

Le bord interne des reins est marqué par une échancrure, le hile rénal où aboutissent les vaisseaux sanguins et nerfs rénaux ainsi que les uretères. Le sang « usagé » arrive aux reins par l'artère rénale, qui est une ramification de l'aorte abdominale. Cette artère rénale se divise ensuite à l'intérieur du rein. Le sang qui en ressort est acheminé à la veine cave inférieure par la veine rénale. Les reins reçoivent 1,2 litre de sang par minute, ce qui représente environ un quart du volume sanguin total.

La figure 1 montre un néphron dans ses rapports avec le cortex et la médullaire du rein.



**Figure 1 : Néphron**

Les reins ont quatre grandes fonctions :

- L'élaboration de l'urine à partir de la filtration du sang. Lorsque le sang arrive aux reins par l'artère rénale, il passe à travers les néphrons où il est débarrassé de certaines substances. Les déchets (urée, acide urique ou créatinine et résidus de médicaments) et les éléments en excès sont éliminés dans l'urine. Cette filtration permet en même temps de contrôler la teneur en eau et en ions (sodium, potassium, calcium...) du sang et de la maintenir à l'équilibre. En 24 heures, ce sont 150 à 180 litres de plasma sanguin qui sont filtrés pour la production d'environ 1 litre à 1,8 litres d'urine. L'urine est au final composée d'eau et de solutés (sodium, potassium, urée, créatinine...). Certaines substances ne sont pas, chez un patient sain, présentes dans l'urine (glucose, protéines, globules rouges, globules blanc, bile).
- La sécrétion de rénine, une enzyme qui participe à régulation de la pression artérielle.
- La sécrétion d'érythropoïétine (EPO), une hormone qui stimule la formation des globules rouges au niveau de la moelle osseuse.
- La transformation de la vitamine D en sa forme active.

## **2. Définition de l'insuffisance rénale aiguë (IRA)**

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une diminution du débit de filtration glomérulaire d'apparition rapide entraînant une urémie et des troubles hydro-électrolytiques mettant en jeu le pronostic vital à court terme. L'IRA est liée à une altération brusque des capacités

d'excrétion du rein entraînant une rétention azotée et de nombreux troubles hydro-électrolytiques. Elle peut être anurique ou à diurèse conservée (diurèse > 500 mL/24 h). Les signes révélateurs d'IRA sont d'apparition plus tardive : nausées, vomissements, céphalées, diarrhées et troubles visuels.

Contrairement à l'insuffisance rénale chronique (IRC), l'IRA se caractérise par une élévation de la créatininémie récente, avec notion de fonction rénale normale auparavant, des reins de taille normale, l'absence d'anémie et l'absence d'hypocalcémie. L'IRA est une élévation significative et récente (< 1 mois) de la créatininémie. Il faut toujours faire préciser si cette IRA est à diurèse conservée (> 500 mL/24 h) ou oligo-anurique (100– 500 mL/24 h) ou anurique (< 100 mL/24 h).

### **3. Symptomatologie de la lésion rénale aiguë**

Initialement, la prise de poids et des œdèmes périphériques peuvent être les seuls signes retrouvés. Souvent, les symptômes prédominants sont ceux d'une maladie sous-jacente ou dus à une intervention chirurgicale qui précipite une détérioration rénale. Les symptômes de l'urémie peuvent se développer plus tard suite à l'accumulation des produits azotés. Ces symptômes comprennent : Anorexie, Nausées, Vomissements, Faiblesse musculaire, Secousses myocloniques, Convulsions, Confusion, Coma

Un astérisis et une hyperréflexie peuvent être présents à l'examen. Des douleurs thoraciques (qui s'aggravent lors de l'inspiration ou en position couchée), un frottement péricardique et des symptômes de tamponnade péricardique peuvent survenir si une péricardite urémique est présente. Une accumulation de liquide dans les poumons peut entraîner une dyspnée et l'apparition de râles crépitants à l'auscultation.

D'autres signes dépendent de la cause. L'urine peut être de couleur marron dans la glomérulonéphrite ou la myoglobulinurie. La vessie peut être palpée ou percutée en cas d'obstruction basse du col vésical. L'angle costovertébral peut être sensible si le rein augmente brutalement de volume.

### **4. Néphrotoxicité**

La néphrotoxicité peut être définie de façon très large comme l'ensemble des altérations fonctionnelles ou structurelles rénales, induites directement ou indirectement par des agents chimiques (ou leurs métabolites), qui sont absorbés dans l'organisme quelle qu'en soit la voie de pénétration. Les lésions rénales induites peuvent être réversibles ou définitives et intéresser le glomérule, le tubule et l'interstitium, ces deux dernières structures

étant les plus fréquemment impliquées. Une atteinte vasculaire directe peut être parfois en cause et l'ischémie rénale qui en résulte générer des lésions tubulo-interstitielles secondaires (figure 2).

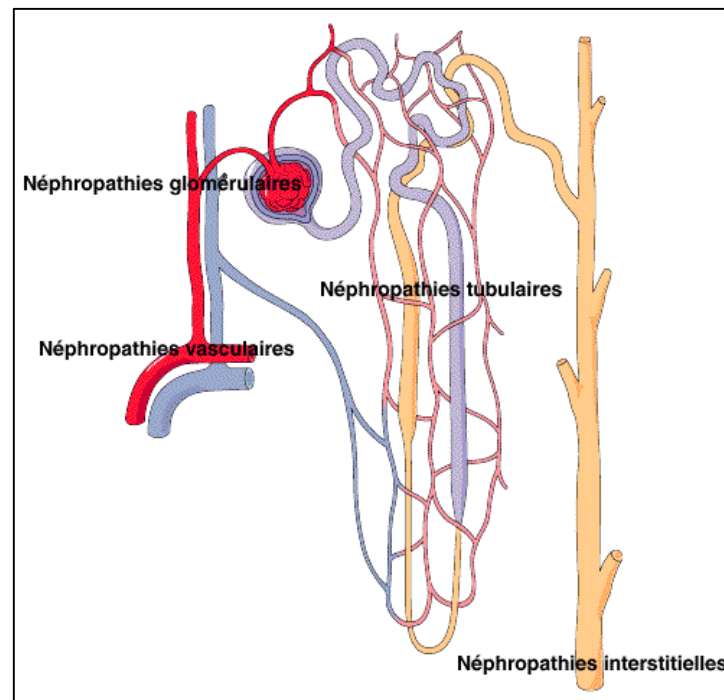


Figure 2 : Différentes néphropathies

## 5. Mécanismes de toxicité rénale

Il est classique de distinguer les mécanismes de toxicité directe dose-dépendants des mécanismes indirects de type immunologique le plus souvent non dose-dépendants. Cette classification a toutefois l'inconvénient de privilégier un concept mono-factoriel de l'atteinte rénale d'origine toxique aux dépens d'un concept plurifactoriel prenant en compte la possible synergie de plusieurs substances néphrotoxiques ou de facteurs de susceptibilité individuelle.

## 6. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'IRA

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'IRA sont d'une part les mécanismes intervenant dans la survenue de l'IRA, d'autre part les phénomènes physiopathologiques expliquant les conséquences de l'IRA.

### 6.1 Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle

Une origine fonctionnelle est retrouvée dans environ 40 à 50% des cas d'IRA. Le mécanisme de l'insuffisance rénale est une chute de la pression de filtration dans le

glomérule du fait d'anomalies hémodynamiques systémiques et d'une vasoconstriction rénale. Au cours de l'IRA fonctionnelle, il n'y a pas d'atteinte structurelle du rein.

Cette forme, encore appelée IRA « pré-rénale », est caractérisée par une diminution de la filtration glomérulaire due au fait que les conditions hémodynamiques du fonctionnement rénal sont altérées : la pression de filtration régnant dans les capillaires glomérulaires est diminuée, en raison d'une hypotension artérielle systémique importante. Il existe, en outre, une vaso-constriction des artérioles glomérulaires, diminuant le débit sanguin rénal.

Les situations cliniques associées à l'IRA fonctionnelle sont principalement l'hypovolémie, l'insuffisance cardiaque en bas débit, les états de choc. De plus, l'âge élevé et les médicaments modifiant l'hémodynamique rénale augmentent le risque d'IRA fonctionnelle car ils empêchent les mécanismes de régulation du rein contre ces anomalies hémodynamiques systémiques : anti inflammatoire non stéroïdien (AINS), inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Les situations à risque d'IRA fonctionnelle s'associent toutes à une activation du système rénine angiotensine aldostérone et de la sécrétion d'ADH. Aussi, les effets rénaux de l'aldostérone et de l'ADH sont observés : rétention sodée et excrétion potassique (aldostérone), réabsorption d'eau et donc concentration des urines (ADH)

### **6.1.1 Causes d'IRA fonctionnelle**

- ✓ Diminution des volumes intra-vasculaires : hémorragie aigue, pertes hydro-sodées: cutanées, digestives, rénales.
- ✓ Séquestration dans un troisième secteur : pancréatite aigüe, cirrhose décompensée syndrome néphrotique, iléus.
- ✓ Diminution des performances cardiaques : insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire, tamponnade. Lorsque l'IRA est purement fonctionnelle le rein reste anatomiquement sain. L'IRA est rapidement réversible, dès que les conditions hémodynamiques sont restaurées.

### **6.2 Insuffisance rénale aiguë organique**

Les atteintes parenchymateuses, ou lésionnelles, ou organiques, concernent également 40-45% des patients. La très grande majorité des formes parenchymateuses (90%) sont le fait d'agressions rénales d'origine systémiques (cf. infra), plus rarement (10%) une atteinte spécifique rénale est observée.

Dans cette forme d'IRA, encore appelée IRA « d'origine rénale », une lésion rénale est à l'origine de la défaillance brutale de la fonction rénale. La lésion peut être : - une nécrose tubulaire aiguë ; - une lésion interstitielle aiguë ; - une lésion glomérulaire aiguë ; - une lésion vasculaire (atteinte artériolocapillaire intrarénale ou obstruction des artères ou des veines rénales).

### 6.2.1 Néphropathie par nécrose tubulaire (ou tubulopathie aiguë)

Ces agressions rénales d'origine systémique sont très fréquentes ; ischémiques, toxiques ou inflammatoires. Elles se manifestent le plus souvent par des troubles hydroélectrolytiques. La toxicité tubulaire peut ne s'exprimer que sous la forme d'une tubulopathie proximale (syndrome de Fanconi).

La présence d'une enzymurie (N-acétylglucosaminidase, retinol binding protein, b-2-microglobuline, a-1-microglobuline) atteste également d'une souffrance tubulaire. La nécrose tubulaire aiguë est classiquement, représentée par la phase d'insuffisance rénale aiguë dont la durée est plus ou moins prolongée en fonction de la sévérité de l'atteinte. Il n'existe ni protéinurie ni hématurie. En revanche, l'apparition de cylindres tubulaires granuleux dans le sédiment urinaire conforte le diagnostic de la nécrose tubulaire aiguë. L'étude anatomopathologique met en évidence la perte de la bordure en brosse et des jonctions serrées intercellulaires, la vacuolisation, la desquamation des cellules formant des débris pouvant bloquer la lumière des tubules. La 2e phase de la nécrose tubulaire aiguë correspond à la phase de régénération des cellules tubulaires entraînant la restauration de la capacité d'épuration et une diminution de la créatininémie. Les principaux médicaments impliqués sont : les antibiotiques, les produits de contraste iodés, la ciclosporine, le tacrolimus, l'amphotéricine B et le foscarnet.

Les principales causes sont :

- ✓ Etats de choc, hypovolémie même sans choc, insuffisance cardiaque en bas débit, lorsque sévères et/ou prolongées (l'association diurétique + AINS + IEC chez une personne âgée est assez efficace pour aboutir à une anurie prolongée...).
- ✓ Sepsis sévère, même sans choc septique
- ✓ Chirurgie lourde, en d'autant plus si clampage aortique/rénal
- ✓ Néphrotoxiques directs : produit de contraste iodé, aminoside, vancomicine, amphotéricine B...
- ✓ Pancréatite aiguë

- ✓ Circulation extra corporelle
- ✓ Coagulation intra vasculaire disséminée
- ✓ Rhabdomyolyse (urine porto, CPK et myoglobine élevés)
- ✓ Hémolyse
- ✓ Arrêt cardiaque réanimé

### 6.2.2 Néphropathies tubulo-interstitielles

Elles sont généralement secondaires à un mécanisme immunoallergique, avec des manifestations extrarénales (fièvre, éruption cutanée, arthralgies, ictère, thrombopénie, hémolyse auto-immune, hyperéosinophilie, hyperéosinophilurie) associées à une insuffisance rénale aiguë.

La biopsie rénale, élément majeur du diagnostic, montre un infiltrat composé de cellules inflammatoires (lymphocytes, monocytes, éosinophiles, plasmocytes). L'évolution est en général favorable surtout si le diagnostic est précoce, ce qui permet l'exclusion rapide de l'agent causal. La corticothérapie peut être proposée (1 mg/kg/j pendant 4 semaines) sans qu'aucune étude contrôlée n'ait étayé son indication. Chaque médicament peut en théorie être responsable de ce type d'atteinte rénale.

Les causes principales sont :

- ✓ Pyélonéphrite infectieuse bilatérale (ou néphrite interstitielle bactérienne) ou sur rein fonctionnel unique.
- ✓ NTIA immuno-allergique. Le mécanisme est ici une réaction allergique à un médicament ou à une substance exogène non médicamenteuse et non pas une atteinte toxique directe. La liste des médicaments possiblement impliqués est extrêmement longue, on peut pour l'exemple citer les  $\beta$ lactamines, sulfamides.
- ✓ Tubulopathie myélomateuse, par précipitation de chaînes légères dans le myélome multiple.
- ✓ Nombreuses autres causes : Sarcoidose, Syndrome de Sjögren, Lupus...

### 4.2.3 Néphropathies glomérulaires

Elles sont responsables d'anomalies lésionnelles et biologiques dont les conséquences sont la réduction de la surface de filtration glomérulaire et du débit de filtration, des troubles de la perméabilité glomérulaire responsables de la protéinurie et de l'hématurie, et enfin une augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium. Elles ne sont pas les plus courantes et sont très souvent secondaires à des processus immunologiques. À la différence des



néphropathies interstitielles aiguës, il s'agit de néphropathies sans signes extrarénaux de la lignée allergique, Histologiquement, dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une glomérulonéphrite extra membraneuse.

Les AINS, les sels d'or et la D-pénicillamine en sont les principales causes. Les médicaments peuvent également être la cause de néphropathies à lésions glomérulaires minimales (lithium), de lésions de hyalinose segmentaire et focale (interférons) et de glomérulonéphrites rapidement progressives (rifampicine). L'évolution est généralement favorable à l'arrêt du médicament. L'efficacité des corticoïdes n'est pas démontrée.

Les causes de ce syndrome sont :

- Vascularites à anticorps anti cytoplasme des polynucléaire neutrophiles (ou ANCA).  
Tous les âges peuvent être touchés avec un pic autour de 60 ans. Il existe trois entités :
  - ✓ granulomatose avec polyangéite (ex maladie de Wegener) : atteinte ORL (destruction de la paroi nasale, sinusite), rénale (GNRP) et pulmonaire (hémorragie intra alvéolaire), les ANCA sont de spécificités anti-protéinase 3 (PR3).
  - ✓ polyangéite microscopique : atteinte rénale, pulmonaire et neurologique (multinévrites), les ANCA sont de spécificités anti-myéloperoxydase (MPO).
  - ✓ polyangéite granulomateuse à éosinophiles (ex maladie de Churg et Strauss) : atteinte pulmonaire principale avec asthme corticodépendant et hyperéosinophilie. Cette atteinte est citée ici par principe mais ne donne pas fréquemment d'atteinte rénale.
- Maladie de Goodpasture par anticorps anti membrane basale glomérulaire (anti-MBG).  
Touche les hommes et femmes de 20 à 60 ans : GNRP+hémorragie intra alvéolaire. La présence dans le sang de cet anticorps permet le diagnostic. Le traitement est le même que pour les vascularites à ANCA mais les échanges plasmatiques sont constants.
- Lupus érythémateux aigu disséminé (atteinte rénale de classe III/IV)
  - ✓ Foyers infectieux bactériens profonds (endocardite, infections de prothèse...)
  - ✓ Purpura rhumatoïde
  - ✓ Cryoglobulinémie

### 6.2.3 Néphropathies vasculaires

Rares, elles sont représentées par l'occlusion aiguë des artères rénales et la maladie athéro-embolique rénale. Le pronostic des IRA organiques est très dépendant de la nature des lésions rénales et des possibilités de réparation du parenchyme rénal qui y sont liées. -

Dans les tubulopathies aiguës pures, la guérison de la lésion rénale et de l'IRA survient en une à quatre semaines, un peu plus tardivement dans les formes très sévères. Dans les cas où une nécrose corticale est associée une insuffisance rénale définitive s'installe. -Dans les néphropathies interstitielles aiguës, la guérison des lésions rénales et de l'IRA est habituelle. - Dans les glomérulopathies aiguës, l'évolution des lésions rénales et de l'IRA est variable ; elle est fréquemment défavorable dans les néphropathies vasculaires.

### **4.3 Insuffisance rénale post-rénale ( Néphropathie obstructive)**

L'insuffisance rénale post-rénale ( Néphropathie obstructive) est due à l'obstruction des parties collectrices et évacuatrices de l'appareil urinaire. Une obstruction peut également se produire au niveau microscopique dans les tubules lorsqu'un matériau cristallin ou protéique précipite.

L'obstruction dans les tubules ou plus en périphérie du flux d'ultrafiltrat augmente la pression dans l'espace urinaire du glomérule, réduisant ainsi le taux de filtration glomérulaire. Une obstruction affecte également le flux sanguin rénal, augmentant initialement le débit et la pression dans le capillaire glomérulaire par réduction de la résistance artériolaire afférente. Cependant, le flux sanguin rénal diminue progressivement dans les 3 à 4 heures, et en 24 heures, il diminue à < 50% de la normale du fait de l'augmentation de la résistance des vaisseaux rénaux. Après la levée d'une obstruction de 24 heures, une augmentation de la résistance rénovasculaire peut persister jusqu'à une semaine avant un retour à la normale.

Afin de produire une insuffisance rénale aiguë, une obstruction au niveau de l'uretère exige l'atteinte des deux uretères sauf si le patient ne possède plus qu'un seul rein fonctionnel. Chez l'adulte, l'obstruction à l'évacuation vésicale causée par une hypertrophie de la prostate est la cause la plus fréquente de rétention brutale et souvent totale d'urine.

Les causes de cette IRA doivent être recherchées dans la plupart des cas d'insuffisance rénale aiguë. Immédiatement après une miction, une échographie de la vessie est effectuée au lit du patient (ou bien une sonde urétrale est mise en place), afin de déterminer la quantité résiduelle d'urine dans la vessie. Un volume urinaire résiduel post-mictionnel > 200 mL évoque une obstruction de l'évacuation vésicale, bien qu'une faiblesse du détrusor et une vessie neurogène puissent également être en cause. La sonde urinaire, si elle est posée, peut être laissée en place pour surveiller précisément la production d'urine en réponse à des thérapies, mais la sonde sera enlevée chez les patients anuriques (en l'absence d'obstruction de la vessie) pour diminuer le risque d'infection.

Une échographie rénale est ensuite réalisée afin de diagnostiquer un éventuel obstacle. Cependant, la sensibilité de l'échographie dans le diagnostic d'une obstruction n'est que de 80 à 85% car le système collecteur n'est pas toujours dilaté, en particulier en phase aiguë, l'uretère est englobé (p. ex., en cas de fibrose ou de tumeur maligne rétropéritonéale) ou si le patient présente une hypovolémie concomitante. En cas de suspicion importante d'obstruction, une TDM sans injection de produit de contraste peut établir le siège de l'obstruction et orienter le traitement.

Le sédiment urinaire peut permettre de déterminer l'étiologie. Un sédiment urinaire normal se retrouve durant une insuffisance rénale aiguë prérénale et parfois durant une uropathie obstructive. En cas de lésion tubulaire rénale, le sédiment est caractérisé par la présence de cellules tubulaires, de cylindres de cellules tubulaires et de nombreux cylindres granuleux (souvent pigmentés bruns). La présence d'éosinophiles dans les urines peut indiquer une néphrite tubulo-interstitielle allergique, mais la précision diagnostique de ce signe est limitée. La présence de cylindres de globules rouges et de globules rouges dysmorphiques indique une vascularite ou une glomérulonéphrite mais ils sont rares en cas de nécrose tubulaire aiguë.

## Chapitre 3 : Physiopathologies de l'intoxication

### Mécanismes et Principes généraux

#### Introduction

La toxicologie mécanistique est l'étude du mécanisme par lequel les agents chimiques ou physiques réagissent avec les organismes vivants pour provoquer une réaction toxique. La connaissance du mécanisme toxique d'une substance améliore les possibilités de prévention et permet de concevoir des produits chimiques mieux tolérés. Elle constitue la base du traitement lors d'une surexposition, permet souvent d'éviter toute surexposition et garantit une meilleure compréhension des mécanismes biologiques fondamentaux.

#### 1. Différents mécanismes de toxicité

Les mécanismes de toxicité peuvent être simples ou complexes. On observe souvent une différence entre le type de toxicité, son mécanisme et le niveau de l'effet, selon que les effets nocifs sont dus à une seule exposition à dose élevée (cas d'une intoxication accidentelle), ou à une exposition répétée à plus faible dose (cas d'une exposition professionnelle ou environnementale).

##### 1.1 Physiopathologie de la toxicité aiguë

Les exemples suivants constituent une bonne illustration des effets aigus que l'on peut observer après une dose élevée pouvant entraîner la mort ou une incapacité grave. Dans certains cas, les effets peuvent être transitoires et complètement réversibles après traitement. Ils sont fonction de la dose ou de la sévérité de l'exposition.

##### 1.1.1 Asphyxiants simples.

Le mécanisme de toxicité des gaz inertes et de quelques autres substances non réactives est dû à un manque d'oxygène (anoxie). Ces produits chimiques, entraînant une privation en oxygène au niveau du système nerveux central (SNC), sont appelés asphyxiants simples. Lorsqu'un sujet pénètre dans un espace clos contenant de l'azote et peu d'oxygène, il va immédiatement manquer d'oxygène cérébral, ce qui va conduire à son inconscience et à son décès s'il n'est pas soustrait sur-le-champ à l'exposition. Dans des cas extrêmes (absence quasiment totale d'oxygène), cet état d'inconscience peut survenir en quelques secondes; la survie dépend donc de l'évacuation rapide vers un environnement oxygéné. Le sujet peut survivre mais présenter des dommages irréversibles au niveau cérébral si son sauvetage est

retardé. Ces dommages irréversibles sont dus à la mort des neurones qui ne peuvent se régénérer.

### **1.1.2 Asphyxiants chimiques**

Le monoxyde de carbone (CO) entre en concurrence avec l'oxygène pour se lier à l'hémoglobine (dans les hématies circulantes). Il prive les tissus de l'oxygène nécessaire au métabolisme énergétique, ce qui entraîne une mort cellulaire. L'intervention thérapeutique consiste à supprimer la source de CO et à traiter par de l'oxygène. L'utilisation d'oxygène est basée sur le mécanisme d'action toxique du CO. Un autre asphyxiant chimique puissant, le cyanure, perturbe le métabolisme cellulaire et l'utilisation de l'oxygène en formant de l'énergie. Le traitement par du nitrite de sodium transforme l'hémoglobine des hématies en méthémoglobine. L'ion cyanure présente une plus forte affinité pour la méthémoglobine que pour sa cible cellulaire. Par conséquent, la méthémoglobine capte le cyanure et l'éloigne des cellules cibles. C'est là la base de la thérapie antidotique.

### **1.1.3 Dépresseurs du système nerveux central (SNC)**

Un grand nombre de produits, les solvants par exemple, provoquent, sous leur forme initiale ou après transformation en intermédiaires réactifs, une toxicité aiguë caractérisée par l'apparition d'une sédation ou d'un état d'inconscience. On pense que ces états sont dus à l'interaction du solvant avec les membranes cellulaires du SNC qui nuit à leur pouvoir de transmission des signaux électriques et chimiques. Bien que la sédation puisse paraître comme une forme bénigne de toxicité (on se souviendra que les premiers anesthésiques ont été développés sur ce principe), «seule la dose fait le poison». Si on administre à un animal une dose suffisante par ingestion ou inhalation, il peut mourir d'un arrêt respiratoire. Lorsque l'administration d'un produit anesthésique n'entraîne pas le décès du sujet, ce type d'intoxication est généralement facilement réversible si le patient est soustrait à l'exposition, si le produit chimique est redistribué dans l'organisme ou s'il en est éliminé.

### **1.1.4 Effets toxiques**

#### **1.1.4.1 Effets cutanés**

Les effets nocifs au niveau de la peau vont, selon la substance en cause, de l'irritation à la corrosion. Les solutions acides et basiques fortes sont corrosives pour les tissus vivants et provoquent des brûlures chimiques avec cicatrices résiduelles. La cicatrisation est due à la

mort des cellules dermiques responsables de la régénération. De plus faibles concentrations peuvent ne provoquer qu'une irritation de la première couche cutanée.

#### **1.1.4.2 Sensibilisation chimique**

La sensibilisation chimique est un autre mécanisme toxique spécifique qui peut toucher la peau. Supposons, par exemple, que du 2,4-dinitrochlorobenzène se lie à certaines protéines cutanées. Le système immunitaire va alors considérer cette association comme un produit étranger et activer des cellules spéciales pour l'éliminer en sécrétant des médiateurs (cytokines), provoquant l'apparition d'un exanthème ou d'une dermatite (voir l'article «L'immunotoxicologie»). On assiste au même type de réaction du système immunitaire en présence du sumac vénéneux. La sensibilisation immunitaire est très spécifique d'un produit chimique donné et n'intervient qu'après deux expositions au moins. La première exposition sensibilise (reconnaissance du produit chimique par les cellules), les expositions suivantes déclenchant la réponse du système immunitaire. La suppression du contact et un traitement symptomatique avec des crèmes anti-inflammatoires contenant des stéroïdes suffisent généralement pour traiter les individus sensibilisés. Dans les cas sérieux ou réfractaires, on prescrit un immunosuppresseur systémique comme la prednisone ainsi qu'un traitement topique.

#### **1.1.4.3 Sensibilisation pulmonaire.**

Le diisocyanate de toluène (TDI) provoque une réaction de sensibilisation immunitaire dont la cible est le poumon. Une surexposition au TDI chez des individus sensibles produit un œdème pulmonaire (accumulation liquidienne), une constriction bronchique et une gêne respiratoire. Ces cas, sérieux, nécessitent l'éviction du sujet de toute exposition potentielle ultérieure. Le traitement est essentiellement symptomatique. La sensibilisation cutanée et pulmonaire obéit à la relation dose-réponse. En cas de dépassement du niveau admis pour une exposition professionnelle, des effets nocifs peuvent apparaître.

#### **1.1.4.4 Effets oculaires**

L'atteinte de l'œil va de la simple rougeur de la couche externe (rougeur due à l'eau de piscine par exemple) à la lésion de la cornée ou de l'iris. Des tests d'irritation oculaire peuvent être conduits chez les animaux lorsqu'on pense qu'ils n'induiront pas de lésion sérieuse. De nombreux mécanismes provoquant une corrosion cutanée peuvent également être à l'origine d'une atteinte oculaire. Les substances corrosives pour la peau, comme les acides forts (pH inférieur à 2) et les bases fortes (pH supérieur à 11,5), ne sont pas testées

sur les yeux des animaux, car elles entraîneraient une corrosion et la cécité par un mécanisme semblable à celui qui provoque la corrosion cutanée. Les agents tensioactifs comme les détergents et les surfactants peuvent quant à eux provoquer une atteinte de l'œil allant de l'irritation à la corrosion. Un groupe de substances à utiliser avec précaution est constitué des surfactants chargés positivement (cationiques), qui peuvent provoquer des brûlures, une opacité permanente de la cornée et une vascularisation (formation de vaisseaux sanguins). Un autre produit chimique, le dinitrophénol, est connu pour causer la formation de cataracte; celle-ci paraît être reliée à une concentration du produit au niveau de l'œil, ce qui constitue un exemple de distribution pharmacocinétique spécifique.

### **1.2 Mécanismes de toxicité Sub-chronique et chronique**

Certains produits chimiques ont un mécanisme de toxicité différent selon qu'ils sont administrés à dose unitaire élevée ou de manière répétée à dose plus faible quoique toxique. Lorsqu'on donne une forte dose unitaire, le sujet peut ne plus être en mesure de détoxifier et d'excréter le produit chimique et réagir différemment que si on lui administrait des doses répétées plus faibles. Le cas de l'alcool illustre le propos: de fortes doses d'alcool donnent lieu à des effets, principalement au niveau du système nerveux central, alors que des doses répétées plus faibles provoquent des lésions hépatiques.

#### **1.2.1 Physiopathologie des anticholinestérasiques**

La plupart des pesticides organophosphorés, par exemple, ont une faible toxicité chez les mammifères tant qu'ils ne sont pas activés par voie métabolique, essentiellement au niveau hépatique. Les organophosphorés agissent principalement en inhibant l'acétylcholinestérase (AChE) dans le cerveau et le système nerveux périphérique. L'AChE est l'enzyme normale qui inactive le neurotransmetteur acétylcholine. Une faible inhibition de l'AChE sur une période prolongée n'entraîne pas d'effets nocifs. Par contre, lorsque le niveau d'exposition est important, l'acétylcholine en excès cause une stimulation excessive du système nerveux cholinergique du fait de la forte inactivation de l'AChE. Celle-ci s'assortit de nombreux symptômes, dont l'arrêt respiratoire, qui peut évoluer vers le décès en cas d'absence de traitement. Pour y remédier, on administre principalement de l'atropine, qui bloque les effets de l'acétylcholine, et du chlorure de pralidoxime, qui réactive l'AChE inhibée. On voit à la lumière de cet exemple que la connaissance du mécanisme d'action biochimique des organophosphorés permet à la fois de comprendre le mécanisme de leur toxicité et de proposer un traitement spécifique.

### 1.2.2 Activation métabolique

De nombreux produits chimiques, dont le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, l'acétylaminofluorène, les nitrosamines et le paraquat, sont activés par voie métabolique en radicaux libres ou intermédiaires réactifs inhibant ou perturbant le fonctionnement normal de la cellule. La mort cellulaire survient dans les expositions à fortes concentrations. Bien que l'on ne connaisse pas encore les interactions et les cibles cellulaires spécifiques, tous les organes où a lieu l'activation de ces toxiques (foie, reins et poumons) constituent des cibles potentielles. Plus précisément, des cellules spécifiques à l'intérieur de ces organes sont douées de la propriété d'activer ou de détoxifier ces intermédiaires de façon plus ou moins efficace, propriété dont va dépendre la sensibilité intracellulaire de l'organe. Il est donc important de connaître la pharmacocinétique de ces produits, particulièrement les voies métaboliques, si l'on veut comprendre leur mécanisme d'action.

### 1.2.3 Physiopathologie du cancer

Le cancer est une pathologie très hétérogène, et, bien que l'on commence à comprendre certains de ses mécanismes grâce aux techniques de biologie moléculaire mises au point depuis 1980, il reste encore beaucoup à apprendre. On sait de façon certaine que le cancer se développe selon un processus multiétapes et que des gènes critiques sont à l'origine de différents types de cancer. Des lésions de l'ADN (mutations somatiques) au niveau de ces gènes critiques peuvent être responsables d'une sensibilité accrue ou de l'apparition de lésions cancéreuses (voir l'article «La toxicologie génétique»). L'exposition à divers produits chimiques d'origine naturelle (par exemple, viande ou poisson cuisinés) ou synthétique (telle que la benzidine utilisée comme colorant), ou à des agents physiques (rayonnements ultraviolets, radon du sol, rayonnements gamma d'origine médicale ou industrielle) contribue à la formation de mutations géniques somatiques. Cependant, il existe des substances naturelles ou synthétiques (les antioxydants) et des processus de réparation de l'ADN qui ont un rôle protecteur et assurent l'homéostasie. Il est clair que la génétique est un facteur important dans le cancer, ainsi que le démontrent certaines maladies génétiques comme le xeroderma pigmentosum, où l'absence de mécanisme de réparation de l'ADN accroît sensiblement le risque de cancer cutané après une exposition aux rayonnements ultraviolets.



## Chapitre 4 : Inflammation et pathologies inflammatoires

### 1. Définition

L'inflammation ou la réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression. L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation.

Ce processus comprend des :

- **Phénomènes généraux**, exprimés biologiquement par le syndrome inflammatoire et cliniquement de façon variable, le plus souvent par de la fièvre et éventuellement une altération de l'état général.
- **Phénomènes locaux** : l'inflammation se déroule dans le tissu conjonctif vascularisé. Les tissus dépourvus de vaisseaux (cartilage, cornée) sont incapables de développer une réaction inflammatoire complète. Les tissus épithéliaux n'ont pas de rôle actif dans le déroulement de la réaction inflammatoire mais ils peuvent être altérés par l'agression qui déclenche l'inflammation puis être réparés au cours de la phase terminale de l'inflammation.

### 2. Acteurs et déroulement de la réaction inflammatoire

L'inflammation fait intervenir des cellules, des vaisseaux, des modifications de la matrice extra cellulaire et de nombreux médiateurs chimiques qui peuvent être pro ou antiinflammatoires et qui peuvent modifier ou entretenir la réponse inflammatoire. Quel que soit son siège et la nature de l'agent pathogène, le déroulement d'une réaction inflammatoire présente des caractères morphologiques généraux et des mécanismes communs. Néanmoins, les différentes étapes présentent des variations liées à la nature de l'agent pathogène, l'organe où elle se déroule, le terrain physiologique de l'hôte : tous ces éléments conditionnent l'intensité, la durée de la réaction inflammatoire et l'aspect lésionnel.

### 3. Différentes étapes de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant plusieurs étapes successives

### 3.1 Réaction vasculo-exsudative

Elle se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur. Elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire (l'exsudat), une diapédèse leucocytaire.

#### 3.1.1 Congestion active

Il s'agit d'une modification du calibre vasculaire qui apparaît très rapidement, après une brève vasoconstriction, et consiste en une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte.

#### 3.1.2 Œdème inflammatoire

Il s'agit du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé **exsudat** fait d'eau et de protéines plasmatiques. Sa traduction clinique est un gonflement des tissus qui, en comprimant des terminaisons nerveuses, est responsable de la douleur (également provoquée par certains médiateurs chimiques). Sa traduction microscopique est un aspect pâle, peu colorable et distendu du tissu conjonctif.

#### 3.1.3 Diapédèse leucocytaire

C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes.

### 3.2 Réaction cellulaire

Elle se caractérise par la formation du granulome inflammatoire ou tissu de granulation inflammatoire

Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant :

- **du sang** (polynucléaires, monocytes et lymphocytes) Après diapédèse, ces cellules quittent le territoire péri-vasculaire et migrent vers le foyer lésionnel par chimiotactisme.
- **du tissu conjonctif local** (fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidents)

### 3.3 Détersion

Elle succède progressivement à la phase vasculo-exsudative, et est contemporaine de la phase cellulaire. La détersion peut être comparée à un nettoyage du foyer lésionnel : c'est l'élimination des tissus nécrosés (issus de l'agression initiale ou du processus inflammatoire lui-même), des agents pathogènes et du liquide l'exsudat. La détersion prépare

obligatoirement la phase terminale de réparation-cicatrisation. Si la détersion est incomplète, l'inflammation aiguë va évoluer en inflammation chronique.

### **3.4 Réparation et cicatrisation**

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer (exemple : neurones ou cellules musculaires myocardiques) ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ou prolongée.

La réparation peut aboutir à une restitution intégrale du tissu : il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi. Cette évolution très favorable est observée lors d'agression limitée, brève, peu destructrice dans un tissu capable de régénération cellulaire.

## **4. Variétés morphologiques des inflammations aiguës et chroniques**

### **4.1 Variétés d'inflammations aiguës**

#### **4.1.1 Inflammation congestive et œdémateuse**

Dominée par une vasodilatation intense et un exsudat particulièrement abondant. Au microscope, les petits vaisseaux très dilatés sont remplis de sang et la matrice extracellulaire paraît distendue et pâle.

#### **4.1.2 Inflammation hémorragique**

Extravasation de globules rouges (érythrodiapédèse) par augmentation exagérée de la perméabilité capillaire et altération des cellules endothéliales. Il s'agit souvent de lésions graves mettant en jeu le pronostic vital.

#### **4.1.3 Inflammation fibrineuse**

Caractérisée par un exsudat très riche en fibrinogène qui se coagule en un réseau de fibrine. Macroscopie : dépôts de filaments blanchâtres très fins ou épais (appelés aussi « fausses membranes »)

#### **4.1.4 Inflammation thrombosante**

Des caillots sanguins oblitérant les petites veines et artères sont possibles dans tout foyer inflammatoire et tout particulièrement quand il existe une lésion directe des parois vasculaires ou de l'endocarde

#### **4.1.5 Inflammation purulente ou suppurée**

Elle est caractérisée par la présence massive de pyocytes (polynucléaires altérés). Le pus est un mélange de pyocytes, de fibrine et de nécrose tissulaire. L'inflammation suppurée est le plus souvent due à des bactéries dites pyogènes (staphylocoque, streptocoque, pneumocoque...) ; elle peut être aseptique, après arrivée massive de polynucléaires dans un

site inflammatoire et la libération massive de leurs enzymes. L'inflammation suppurée peut se rencontrer sous plusieurs formes.

- ✓ **Pustule** : accumulation de pus dans l'épaisseur de l'épiderme ou sous l'épiderme décollé.
- ✓ **Abcès** : inflammation suppurée localisée creusant une cavité dans un organe plein.
- ✓ **Phlegmon** : suppuration diffuse non circonscrite, le long des gaines tendineuses, ou dans le tissu conjonctif entre les aponévroses et entre les faisceaux musculaires des membres. Il s'observe lors d'infection par des bactéries sécrétant en grande quantité des enzymes dégradant le tissu conjonctif (hyaluronidase du streptocoque hémolytique). L'inflammation s'étend sans se collecter et a peu de chance d'être détergée. Le phlegmon évolue donc fréquemment vers la chronicité avec formation d'une fibrose.
- ✓ **Empyème** : suppuration collectée dans une cavité naturelle préexistante : plèvre (pleurésie), péritoine (péritonite), péricarde (péricardite), articulations (arthrite), sinus (sinusite), trompe (pyosalpinx), vésicule biliaire (pyo-cholecyste), appendice (pyoappendicite), espace limité par les méninges (empyème sous-dural).

#### 4.1.6 Inflammation gangréneuse

La gangrène est caractérisée par une nécrose tissulaire extensive due à des bactéries anaérobies (libération de toxines, de collagénases) et/ou à des thromboses dans le foyer inflammatoire (source de nécrose ischémique), les deux mécanismes étant souvent étroitement intriqués. Généralement, l'altération de l'état général est sévère.

## 4.2 Variétés d'inflammations chroniques

Dans ces inflammations de longue durée évoluent simultanément une inflammation active, des destructions tissulaires et une tentative de réparation.

Les caractères morphologiques communs aux inflammations chroniques sont : peu ou pas de phénomènes exsudatifs sauf en cas de poussée inflammatoire aiguë émaillant une évolution chronique

Le granulome inflammatoire contient peu ou pas de polynucléaires neutrophiles et est constitué principalement de cellules mononucléées : lymphocytes, plasmocytes, monocytes macrophages.

### 4.2.1 Fibrose

La **fibrose** est une lésion élémentaire du tissu conjonctif définie par l'augmentation des constituants fibrillaires de la matrice extra-cellulaire 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...).

#### 4.2.2 Sclérose

La sclérose est l'induration des tissus liée à la fibrose (il s'agit donc d'un terme macroscopique mais souvent employé comme synonyme de fibrosefibroblastes, parfois avec des polynucléaires éosinophiles ou basophiles et des mastocytes.

### 5. Réactions inflammatoires à corps étrangers

C'est un ensemble des réactions inflammatoires déclenchées par une substance reconnue par l'organisme comme un corps étranger.

Il existe deux types de corps étrangers :

- ✓ Exogènes qui peuvent être définis comme toute structure solide, massive, conglomérée ou particulaire, ou liquide, étrangère à l'organisme et ne correspondant pas à un germe ou à un parasite.
- ✓ Endogènes : toute structure endogène, préexistante ou néoformée déterminant une réaction inflammatoire de type résorptive.

#### 5.1 Infections mycobactériennes

##### 5.1.1 Le granulome inflammatoire

Le granulome inflammatoire est l'ensemble des éléments cellulaires (polynucléaires, lymphocytes, plasmocytes, macrophages, etc.) présents au sein d'une réaction inflammatoire visible sur un prélèvement tissulaire (définition au sens large).

##### 5.1.2 L'inflammation granulomateuse

L'inflammation granulomateuse se définit en fait le plus souvent de manière plus restrictive comme une inflammation « folliculaire » (c'est-à-dire d'allure nodulaire) constituée d'une prédominance de cellules mononucléées correspondant à des macrophages (histiocytes, cellules épithélioïdes et/ou cellules géantes multinucléées) et de lymphocytes, et plus rarement d'autres éléments cellulaires (polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, plasmocytes, etc.). Il faut insister sur la présence constante, quelle que soit la forme du granulome, de fibroblastes.

##### 5.1.3 L'inflammation " spécifique "

C'est une inflammation dont les lésions sont suffisamment évocatrices pour permettre de suspecter fortement ou d'affirmer quel est l'agent causal déclenchant cette inflammation (par exemple un granulome tuberculoïde avec une coloration de Ziehl positive est le plus souvent synonyme de tuberculose). Le type histologique des granulomes observés permet souvent

d'orienter vers un groupe de causes (par exemple un granulome pyoépthélioïde fait évoquer plusieurs maladies infectieuses : yersiniose ou bartonellose notamment).

## **5.2 Inflammation liée aux infections virales**

Les virus sont des organismes microscopiques à parasitisme intracellulaire obligatoire, dotés d'un seul type d'acide nucléique, ADN ou ARN. Ils sont produits par l'assemblage de composants préformés, sont incapables de se diviser et sont dépourvus de l'information génétique nécessaire au développement d'un système autonome capable de générer de l'énergie et de synthétiser des protéines. Ces caractéristiques expliquent que la réplication des virus nécessite le détournement de la « machinerie cellulaire » d'une cellule hôte. L'infection d'une cellule par un virus peut déterminer deux types de lésions : des lésions cellulaires directement induites par le virus et des lésions indirectes provoquées par la réponse immunitaire dirigée contre les cellules infectées.

## **5.3 Inflammations d'origine parasitaire et mycotique**

### **5.3.1 L'inflammation d'origine parasitaire**

Une infection parasitaire peut être diagnostiquée en anatomie pathologique, mais le diagnostic précis nécessite le plus souvent une confrontation avec les résultats obtenus dans le laboratoire de parasitologie (examen direct ; sérologie, etc.).

### **5.3.2 L'inflammation d'origine mycotique**

Avec l'ère du SIDA ou des traitements immunosuppresseurs (post-transplantation d'organe, chimiothérapie), les infections mycotiques sont devenues très fréquentes. Certaines de ces infections auparavant très rares et surtout observées en zone tropicale, sont devenues beaucoup plus courantes en France (cryptococcose, pneumocystose, histoplasmoses etc...). Certains diagnostics sont particulièrement urgents car ces mycoses peuvent mettre en jeu le pronostic vital et imposent une thérapeutique immédiate, par exemple les aspergilloses invasives chez les patients hospitalisés en réanimation et les mucormycoses développées les patients diabétiques. Le diagnostic histopathologique des mycoses doit toujours être corrélé au diagnostic mycologique (examen direct, culture, sérologie).

## **6. Pathologies auto-immunes**

Certaines affections sont dites auto-immunes car elles résultent de la mise en activité des effecteurs du système immunitaire contre des constituants du soi. Elles représentent un sous ensemble des lésions tissulaires et cellulaires observables dans le cadre de l'hypersensibilité immune.

## **7. Pathologies des greffes et transplantation de cellules tissus et organes.**

Un des buts de la recherche actuelle en immunologie est de permettre chez l'homme la transplantation de tissus en évitant le rejet ou la réaction du greffon contre l'hôte. En pratique clinique, la suppression sélective de la réponse au tissu transplanté n'est pas encore réalisée.

Aussi doit-on recourir à l'immunosuppression non spécifique au moyen de divers médicaments et anticorps. Ainsi la transplantation implique des manipulations qui provoquent une inactivation plus ou moins profonde de la réponse immunitaire. Il s'ensuit qu'avec le rejet et la réaction du greffon, un autre risque majeur des transplantations est celui des infections e des cancers.

## **8. Exploration biologiques du syndrome inflammatoire**

### **8.1 Tests d'orientation**

#### **8.1.1 Vitesse de sédimentation**

L'inflammation se traduit par une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) globulaire, qui est une conséquence de l'augmentation des protéines de l'inflammation, notamment du fibrinogène. La VS est mesurée par la hauteur en millimètres du coagulum obtenu à partir du sang, à la première heure (seule la mesure à la première heure est recommandée par le Comité international de standardisation en hématologie). La limite supérieure des valeurs normales est fonction de l'âge et du sexe :

- âge en années divisé par deux chez l'homme ;
- âge en années + 10 divisé par deux chez la femme

#### **8.1.2 Electrophorèse des protéines**

L'étude des protéines de l'inflammation se fait dans le sérum. L'électrophorèse sérique permet d'étudier le profil des protéines sériques. Les protéines sont séparées en cinq fractions en fonction de leur poids moléculaire, du plus faible au plus élevé : l'albumine montre un processus inflammatoire marqué par l'augmentation des  $\alpha_1$  et/ou  $\alpha_2$  globulines, parfois les  $\beta$  globulines.

#### **8.1.3 Numération formule sanguine FNS:**

Une hyperleucocytose dans les processus d'origine infectieuse, parfois une anémie.

## 8.2 Tests spécifiques

Il s'agit du dosage des protéines de la réaction inflammatoire. Ces protéines sont libérées par les tissus endommagés ou stressés et par les différentes cellules du site inflammatoire (mastocytes, macrophages) ou secondairement sur place (les phagocytes). Elles comprennent :

- ✓ Les amines vasoactives, qui favorisent l'afflux de cellules sur le site inflammatoire. Il s'agit de l'histamine, de la sérotonine, des kinines, plus particulièrement de la bradykinine, qui induisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire ;
- ✓ Les protéines du complément, qui ont trois types d'action :
  - Les anaphylatoxines (C4a, C5a, C3a) induisent l'inflammation ;
  - Le C3b participe plus spécifiquement à l'opsonisation ;
  - Les protéines du complexe d'attaque membranaire (C5b, C6 à C9) favorisent la destruction des pathogènes ou des cellules ;
    - ✓ Les médiateurs lipidiques dont :
      - La phospholipase A2 qui dégrade les phospholipides en acide arachidonique;
      - Les cyclo-oxygénases (Cox) qui métabolisent l'acide arachidonique ; la Cox-1 induit la synthèse de prostaglandines physiologiques qui régulent l'agrégation plaquettaire, jouent sur la protection muqueuse digestive et la vascularisation rénale ; la Cox-2, lors des différentes agressions cellulaires, favorise la synthèse de prostaglandines de l'inflammation dans les sites lésés ;
      - La lipo-oxygénase qui produit des leucotriènes, aux actions anti-inflammatoires.
  - ✓ Les protéines produites par le foie : la CRP, le sérum amyloïde A, l' $\alpha$ 1- antitrypsine, l'haptoglobine, le fibrinogène et la céruloplasmine ; la CRP, initialement décrite dans la pneumonie à pneumocoque, porte son nom car elle réagit avec le C-polysaccharide de la paroi du pneumocoque. Elle appartient à la famille des pentraxines qui ont des interactions avec les constituants nucléaires et se lient aux cellules stressées ou abîmées. Elles ont également un rôle d'opsonine et activent le complément ;
  - ✓ Les cytokines pro-inflammatoires qui participent à la phase aiguë de l'immunité : elles sont non spécifiques mais vont induire et réguler la réaction inflammatoire spécifique ; les cytokines pro-inflammatoires sont produites par le macrophage : TNF $\alpha$ , interleukine 1.



- ✓ Des chimiokines ; il s'agit de protéines dont les récepteurs interagissent avec des protéines G, qui attirent sur le site inflammatoire d'autres cellules (par exemple, les cellules endothéliales par la production de sélectine et de molécules d'adhésion) et régulent notamment l'angiogénèse et l'hématopoïèse.

Pour finir, la réaction inflammatoire induit la production massive de radicaux libres et le monoxyde d'azote qui, en fonction de l'environnement et du type cellulaire, auront des actions protectrices, mais parfois également stressantes sur les cellules du site inflammatoire.

## **9. Prise en charge thérapeutiques de l'inflammation**

### **9.1 Anti-inflammatoires**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens bloquent la synthèse des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines et leucotriènes) et ils limitent le recrutement des polynucléaires ainsi que l'afflux de macrophages sur le site inflammatoire. Les glucocorticoïdes agissent de manière similaire mais vont en outre directement bloquer la production macrophagique des cytokines de l'inflammation, comme le  $TNF\alpha$ , l'IL-1 et l'IL-6 et le GM-CSF (Granulocyte/Monocyte Colony Stimulating Factors), et favoriser la synthèse de l'enzyme qui produit les dérivés nitrés.

### **9.2 Blocage du TNFA ou de L'IL-1**

Les inhibiteurs directs du TNF et de l'IL-1 ne font pas partie de la famille des antiinflammatoires.

Ils ont cependant une action anti-inflammatoire et sont efficaces dans les maladies où la production de ces cytokines est en excès, comme la polyarthrite rhumatoïde. Les anti-TNF agissent également sur le recrutement des macrophages et l'activation des cellules endothéliales.