

PARTIE 6

PATHOLOGIES RESPIRATOIRES

SIGNES D'APPEL

- toux avec ou sans expectoration
- hémoptysie
- dyspnée
- douleurs thoraciques
- fébricule au long cours

Rappels anatomo-physiologiques

L'appareil respiratoire se compose des voies respiratoires et des poumons.

Les voies respiratoires débutent au niveau des fosses nasales (ou cavités nasales) chargées de s'emplir d'air, de le réchauffer et de l'assainir. Elles se poursuivent par le pharynx, carrefour aéro-digestif, avec la partie supérieure correspondant au rhino-pharynx et la partie inférieure servant de communication avec l'œsophage. Le pharynx permet de « guider » les aliments afin qu'ils s'engagent bien vers l'œsophage lors de leur passage, grâce à la fermeture coordonnée de la glotte et de l'épiglotte. Le larynx fait suite au pharynx. C'est l'organe de la phonation, grâce à la présence des cordes vocales capables de vibrer au contact de l'air. Le larynx se poursuit par la trachée (ou trachée artère), sorte de tube creux cannelé par la présence d'anneaux cartilagineux empilés. La trachée se situe en avant de l'œsophage et elle se divise en deux branches, les bronches souches, une par poumon. Celles-ci se ramifient ensuite en arbre bronchique, riche en bronchioles, petites bronches dont la partie terminale est formée de vésicules pulmonaires constituées de plusieurs alvéoles pulmonaires. C'est à leur niveau que se font les échanges gazeux grâce à leur paroi très fine (Figure 72.1).

Les poumons sont logés dans la cavité thoracique et leur base repose sur le diaphragme. Ils sont recouverts d'une séreuse protectrice, la plèvre, enveloppe à deux feuillets, la plèvre viscérale au contact du poumon et la plèvre pariétale recouvrant la paroi thoracique, le diaphragme et le médiastin. Entre elles, se trouve la cavité

pleurale qui contient le liquide pleural (25 mL par poumon) chargé d'assurer le glissement des feuillets l'un contre l'autre et de réduire les frottements liés à la respiration. Chaque poumon se partage en lobes (3 pour le poumon droit et 2 pour le poumon gauche) (Figure 72.2).

Les fonctions pulmonaires sont, d'une part, d'assurer l'hématose – soit de réoxygéner le sang riche en dioxyde de carbone (CO_2) parvenant aux poumons – et, d'autre part, de réguler l'équilibre acido-basique du sang. L'oxygène (O_2) est capable de diffuser à travers la fine membrane des alvéoles pulmonaires en échange du CO_2 contenu dans le sang. Des anomalies de ventilation sont susceptibles d'altérer les possibilités d'échanges et donc la respiration, avec pour conséquence des troubles de l'oxygénation tissulaire et cellulaire (Figure 72.3).

Le rythme respiratoire moyen d'un adulte est de 16 à 18 mouvements par minute, avec l'inspiration, mécanisme actif de par la contraction des muscles élévateurs des côtes et abaisseurs du diaphragme, et l'expiration, phénomène passif avec le relâchement musculaire.

La composition de l'air inspiré est différente de celle de l'air expiré : en effet, l'air inspiré contient 80 % d'azote, 20 % d' O_2 et un faible pourcentage de CO_2 , tandis que l'air expiré est constitué de 80 % d'azote, 15 % d' O_2 et 5 % de CO_2 . Chaque gaz exerce une pression partielle et leur différence conditionne les échanges gazeux à travers les membranes semi-perméables. Ils se déplacent par diffusion de la concentration la plus élevée à la concentration la plus basse, jusqu'à

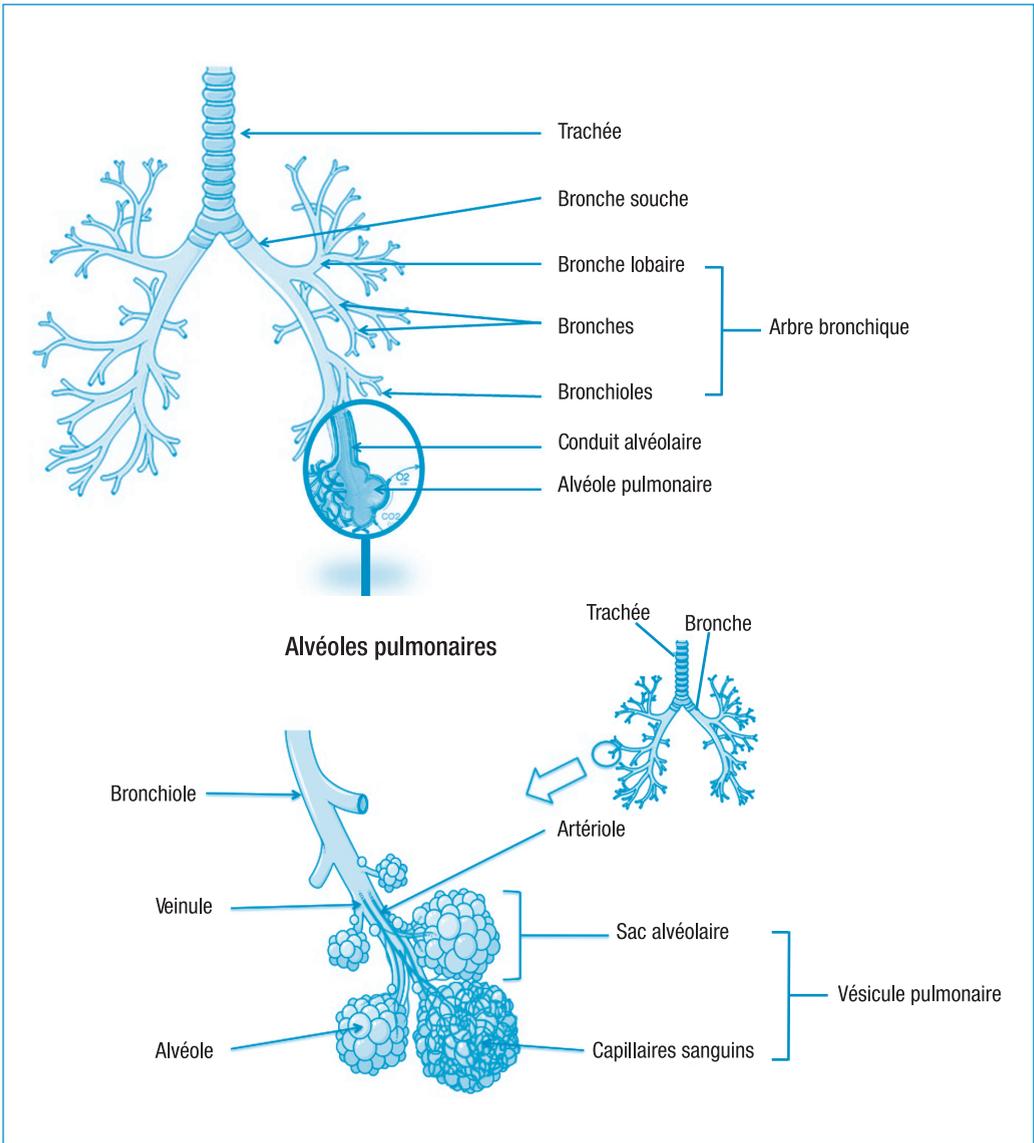


Figure 72.1 / Les voies respiratoires.

l'obtention d'un équilibre. On note que l'azote n'est pas un gaz utilisé par l'organisme et sa pression partielle n'est pas modifiée.

Les échanges gazeux sont réalisés au niveau pulmonaire et au niveau cellulaire (Tableau 72.1).

La régulation de la respiration fait intervenir des mécanorécepteurs (distension thoracique, mécanismes irritatifs) et des chémorécepteurs (PaO₂, PaCO₂, pH) et se fait *via* le centre respiratoire dans le tronc cérébral et le cortex cérébral.

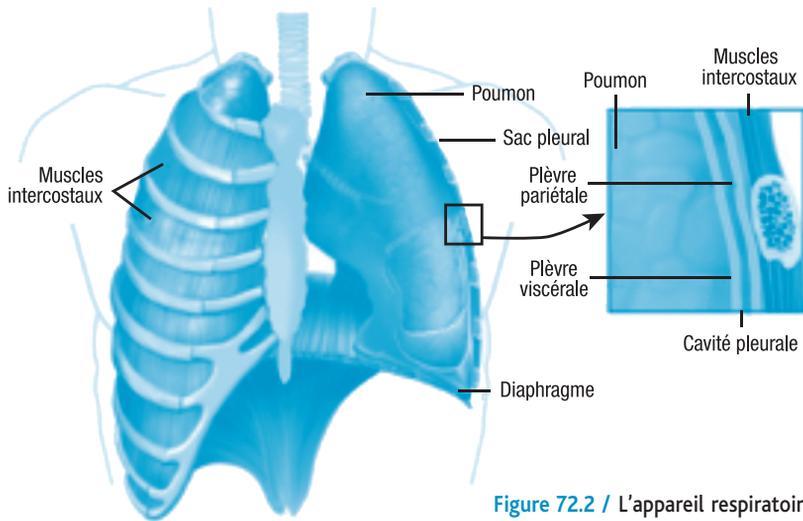


Figure 72.2 / L'appareil respiratoire.

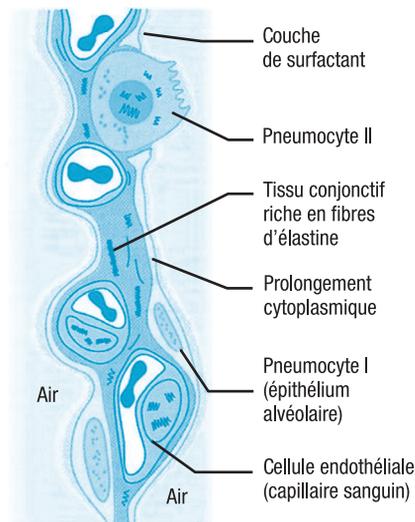


Figure 72.3 / Barrière alvéolo-capillaire.

Tableau 72.1 / Échanges gazeux.

Au niveau pulmonaire, entre les capillaires sanguins et les alvéoles pulmonaires	Au niveau cellulaire
<ul style="list-style-type: none"> • Une fraction d'O₂ inspiré passe dans le sang = hématoxe • L'hémoglobine, pigment des hématies, fixe l'O₂ et devient de l'oxyhémoglobine • Du CO₂ et de la vapeur d'eau passent du sang vers l'air ensuite expiré 	<ul style="list-style-type: none"> • L'hémoglobine libère l'O₂ vers les cellules utilisatrices • Les cellules libèrent le CO₂, récupéré par l'hémoglobine qui devient carbhémoglobine (ou carboxyhémoglobine) • Le sang ramène le CO₂ (en partie dissous) aux poumons

PARTIE 8

PATHOLOGIES RHUMATOLOGIQUES ET AUTO-IMMUNES À EXPRESSION RHUMATOLOGIQUE

SIGNES D'APPEL

- douleur
- œdème
- épanchement
- engourdissement, raideur
- déformation osseuse

La rhumatologie désigne la science médicale qui s'occupe des maladies des os, des articulations, des tendons, des nerfs, de la synoviale (tissu de revêtement de l'intérieur de l'articulation).

Rappels sur la physiologie osseuse

L'os est un tissu conjonctif formé d'une matrice osseuse constituée de protéines fibreuses (collagène majoritairement de type 1) et d'une substance fondamentale riche en composés organiques (glycosaminoglycanes, ostéocalcine, ostéopontine) et minéraux, sous forme de cristaux d'hydroxyapatite (90 % de phosphate de calcium, 10 % de carbonate de calcium).

On distingue l'os compact de la corticale des os longs, représentant à lui seul plus des trois quarts du squelette humain, et l'os spongieux ou trabéculaire retrouvé dans les os courts comme les vertèbres. Les cellules osseuses sont majoritairement représentées par les ostéoblastes, qui fabriquent la substance osseuse, et les ostéoclastes chargés d'assurer la résorption de l'os. L'os est en perpétuel remaniement du fait de l'action conjointe de ces deux types de cellules qui assurent ainsi le cycle osseux.

Les cellules spécifiques de l'os sont de quatre types (Figure 87.1) :

- les ostéoblastes, cellules globalement cubiques et pourvues d'expansions cytoplasmiques ; elles sont situées en surface du tissu osseux en croissance et fabriquent les composants de la matrice extracellulaire. Celle-ci se calcifie progressivement, piégeant les ostéoblastes qui se transforment en ostéocytes ;
- les ostéocytes, cellules fusiformes qui ont perdu leur pouvoir de se diviser et qui sont piégées dans des cavités nommées ostéoplastes. Les ostéocytes continuent à être en contact les uns avec les autres grâce à des extensions cytoplasmiques dont ils sont également pourvus, tout en restant connectés au réseau sanguin qui les alimente en nutriments et en oxygène ; ces ostéocytes sont impliqués dans l'entretien de la matrice osseuse en participant à de mini-remaniements de l'os,

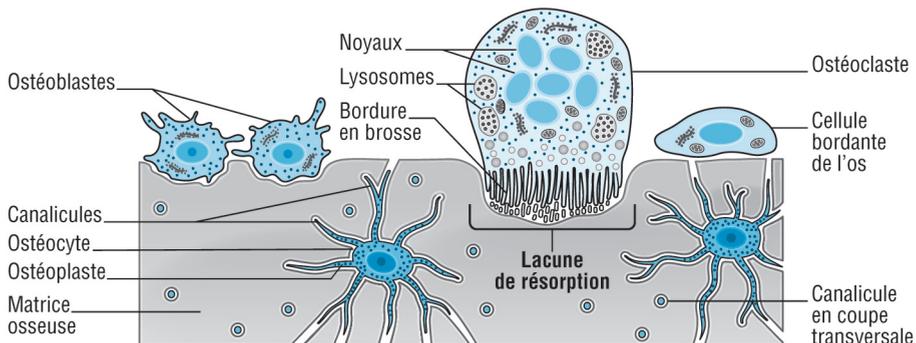


Figure 87.1 / Les cellules du tissu osseux.

ce qui permet de maintenir la calcémie et la phosphorémie ;

- les ostéoclastes, cellules assimilées à des macrophages, chargées d'assurer la résorption osseuse. Ces cellules très volumineuses contiennent plusieurs noyaux (jusqu'à 15), et leur mobilité leur confère la capacité de se déplacer à la surface de l'os où elles phagocytent l'ensemble cristaux/fibres de collagène, dégradé ensuite par les enzymes lysosomiales ;
- les cellules bordantes, sortes d'ostéoblastes dormants susceptibles de se réactiver si besoin. Ces cellules sont reliées aux ostéocytes voisins par des *jonctions gap*.

Les remaniements constants du tissu osseux assurent l'homéostasie phosphocalcique entre l'os et le sang. Plusieurs hormones, la parathormone (cf. Chapitre 54), le calcitriol et la calcitonine, assurent une régulation de ce système. Des cytokines et des facteurs de croissance régulent également les remaniements osseux. Un système, le RANK/RANKL/OPG (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*), participe activement à la régulation de l'activité ostéoclastique. Il repose sur l'action du RANK ligand (ou RANKL), qui est une protéine transmembranaire assimilée au TNF

(*tumor necrosis factor*) et exprimée notamment par les ostéoblastes. Cette protéine, après liaison à son récepteur RANK situé sur les ostéoclastes, active des voies de signalisation qui permettent l'expression de gènes impliqués dans la différenciation, l'activité et la pérennité des ostéoclastes. Il existe une molécule, l'ostéoprotégérine (OPG), capable d'antagoniser la liaison de RANKL à son récepteur, en se liant elle-même à RANKL et en formant un complexe RANKL/OPG qui inhibe la différenciation et donc l'action des ostéoclastes. L'ostéoblaste participe donc au contrôle de l'ostéoclastogenèse. Cependant, l'expression de RANKL et de OPG est modulée par divers facteurs (PTH, PGE2, corticoïdes) qui diminuent l'expression d'OPG, tandis que les œstrogènes, le TNF-alpha, les IL-1, 4 et 13 augmentent celle d'OPG (l'expression de RANKL étant diminuée par les œstrogènes) et le facteur de croissance TGF- β (*transforming growth factor bêta*). Toute pathologie osseuse est donc susceptible de modifier la production de ces deux molécules RANKL et OPG.

Les fonctions de l'os sont diverses : outre sa fonction de soutien, il joue un rôle indispensable dans l'hématopoïèse et dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique (Tableau 87.I).

Tableau 87.I / Fonctions du tissu osseux.

Mécaniques	Le tissu osseux sert de maintien au corps, aidé en cela par le tissu musculaire. Il protège les organes internes (la cage thoracique protège les poumons et le cœur, la boîte crânienne protège l'encéphale, la colonne vertébrale protège la moelle épinière)
Hématopoïétiques	Le tissu osseux est le lieu de l'hématopoïèse à l'origine des cellules sanguines
Métaboliques	Le tissu osseux représente le principal réservoir de calcium et de phosphore de l'organisme et donc participe à la régulation de la calcémie et de la phosphorémie

Ostéoporose

DÉFINITION

L'ostéoporose est une pathologie osseuse généralisée fréquente, caractérisée par une densité abaissée de l'os associée à des altérations micro-architecturales, responsables d'une fragilité et d'un risque fracturaire élevé. La densitométrie ou absorptiométrie biphotonique aux rayons X permet, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), de caractériser l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, en mesurant la densité minérale osseuse (DMO).

ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

Cette pathologie fréquente et liée à l'âge touche de façon préférentielle les femmes en période post-ménopausique, avec une incidence des fractures augmentée de façon exponentielle après l'âge de 50 ans. Une femme sur deux serait touchée par une fracture liée à l'ostéoporose après 80 ans (fracture de l'extrémité supérieure du fémur, fracture du poignet, fracture vertébrale). L'homme peut cependant être aussi touché (incidence divisée par 3), mais davantage après l'âge de 70 ans avec, d'après les données épidémiologiques, un risque de mortalité accru. On enregistre en France plus de 250 000 fractures liées à l'ostéoporose, faisant de cette maladie un enjeu de santé publique, d'autant que compte tenu du vieillissement de la population, son incidence est en augmentation.

Les facteurs de risque sont avant tout liés à la carence en œstrogènes, avec, à l'arrêt du fonctionnement ovarien chez la femme, l'apparition

d'altérations de la trame osseuse (amincissement de la corticale et des travées de l'os) liées à un remodelage accéléré de l'os. Chez l'homme, la diminution des androgènes se fait de façon progressive, l'exposant de façon moins brutale à la perte osseuse. Des facteurs génétiques ont également été incriminés avec un risque de 75 à 80 % d'apparition d'ostéoporose chez des sujets dont les ascendants sont touchés par cette pathologie. L'âge d'apparition de la ménopause représente aussi un facteur de risque (ménopause précoce avant l'âge de 40 ans). Il semblerait également que les sujets de petite taille et de morphologie mince soient davantage touchés. L'hygiène de vie et de l'alimentation participe également à l'apparition de l'ostéoporose, notamment le manque d'activité physique (le sport contribuant à préserver le capital osseux), un taux faible de vitamine D et une insuffisance d'apport en calcium, le tabagisme et l'alcoolisme. La prise prolongée de corticoïdes est également à risque d'ostéoporose.

ÉTIOLOGIE

À partir de l'âge de 35 ans, la résorption osseuse devient plus rapide que la formation de l'os, entraînant une diminution progressive de la masse osseuse et une moindre résistance de l'os. Au moment de la ménopause chez la femme, cette perte osseuse s'intensifie durant les 10 années après le début de la ménopause.

Des facteurs exogènes comme la prise de corticoïdes au long cours mais aussi certaines maladies chroniques peuvent entraîner une ostéoporose quel que soit l'âge du sujet.

PHYSIOPATHOLOGIE

La valeur maximale de DMO est en général atteinte chez les deux sexes en fin de croissance et correspond au pic de masse osseuse. Aussi, si le capital osseux du sujet est faible à la fin de cette période de croissance et si la perte osseuse est importante à l'âge adulte, le risque de voir se développer une ostéoporose est important.

La perte osseuse observée dès 35-40 ans porte principalement sur l'os trabéculaire. Au moment de la ménopause, cette perte osseuse est accélérée (de 2 à 8 % par an selon les femmes) sur une dizaine d'années, puis elle se ralentit pour à nouveau subir un pic d'accélération après 75 ans. La carence œstrogénique observée dans les deux sexes participe activement à cette perte osseuse, initialement trabéculaire puis corticale. Les cellules de la lignée ostéoblastique possèdent en effet des récepteurs aux œstrogènes. En l'absence de ces hormones, les cellules du micro-environnement osseux (notamment les lymphocytes T) libèrent des cytokines (IL-6, TNF-alpha) à l'origine du remodelage osseux, en stimulant la synthèse d'ostéoclastes qui favorisent la résorption osseuse. À ce moment-là, un apport d'œstrogènes favorise l'apoptose des ostéoclastes, diminuant ainsi le risque de fractures chez la femme ménopausée. L'implication récente du système RANKL/OPG a permis de donner un éclairage nouveau aux mécanismes moléculaires à l'origine de l'ostéoclastogénèse. En effet, une augmentation du rapport OPG/RANKL accélère le remodelage osseux dans l'ostéoporose post-ménopausique. Ce constat a permis d'ouvrir la porte à de nouvelles perspectives thérapeutiques avec le ranélate de strontium, mais celui-ci a été récemment stoppé du fait d'accidents cardio-vasculaires (infarctus du myocarde) et thrombo-emboliques accrus ainsi que de lésions cutanées.

Chez le sujet âgé (au-delà de 75 ans), la physiopathologie de l'ostéoporose repose sur un hyperparathyroïdisme secondaire consécutif à une carence en vitamine D et en calcium (sachant qu'une carence calcique est un facteur tardif d'altération du fonctionnement cellulaire osseux). La mobilisation du calcium osseux pour maintenir une calcémie normale va diminuer le stock calcique de l'os (estimé à environ 1 kg en temps normal). Ce mécanisme est sous-tendu chez le

sujet âgé par la diminution de la fonction d'absorption intestinale, entravant celle du calcium et qui, associée à une réduction de consommation alimentaire de produits riches en vitamine D et à une moindre exposition au soleil, diminue la calcémie. Cette hypocalcémie favorise la synthèse de la PTH (parathormone) à l'origine d'une stimulation de la résorption osseuse.

Il a également été démontré le rôle d'une carence protéique et donc d'une dénutrition sur l'apparition d'une ostéoporose. En effet, une dénutrition protéino-énergétique (fréquente chez le sujet âgé) est à l'origine de pertes tissulaires principalement protéiques (sarcopénie) et précipiterait l'ostéoporose.

DIAGNOSTIC

L'ostéoporose n'est pas douloureuse et est évoquée lors d'une fracture non traumatique ou lors d'une diminution de la densité osseuse au cours d'un examen densitométrique. Les fractures ostéoporotiques résultent de la moindre résistance mécanique de l'os. Les plus fréquentes sont celles du poignet (ou fracture de Pouteau-Colles), de survenue fréquente autour de 60 ans, de vertèbres plutôt après 70 ans, de l'extrémité supérieure du fémur après 80 ans. Une fracture vertébrale peut être asymptomatique (dans 1/2 des cas), mais des rachialgies imposent d'explorer radiologiquement la colonne vertébrale.

Face à ce type de fracture, il est nécessaire, si cela n'a pas été réalisé, de faire un examen densitométrique qui décèle fréquemment une ostéoporose. Les examens biologiques systématiquement réalisés ne retrouvent pas de processus inflammatoire (protéine C-réactive et vitesse de sédimentation globulaire normales). La calcémie et la calciurie peuvent être diminuées et seront alors l'expression d'une sous-consommation de calcium. Un dosage de la parathormone peut être réalisé pour rechercher un hyperparathyroïdisme secondaire, de même que chez l'homme un dosage de la testostérone plasmatique. Donc, en pratique courante, le diagnostic d'ostéoporose repose sur le résultat de l'ostéodensitométrie, technique de référence pour mettre en évidence les anomalies osseuses de ce type (cf. encadré ci-après). Dans tous les cas, il sera nécessaire de rechercher une ostéoporose secondaire (induite par les corticoïdes par exemple, secondaire à un

Principe de l'ostéodensitométrie

C'est une méthode d'imagerie médicale qui permet de mesurer de façon non invasive la densité osseuse et donc son contenu minéral en g/cm^2 . C'est un bon indicateur d'une ostéoporose et du risque fracturaire.

Son principe repose sur une absorption biphotonique, à l'aide d'émission de photons X porteurs d'énergies différentes et entrant au contact avec les tissus osseux. Ainsi, l'examen permet de mesurer leur absorption différentielle. Une forte densité osseuse limite la détection de photons sur le détecteur.

La faible irradiation de l'examen (20 fois moins que pour une radiographie pulmonaire) est un atout permettant de le préconiser en cas de doute sur une éventuelle ostéoporose. Il reste cependant déconseillé pendant la grossesse.

La valeur retenue s'exprime en T-score et correspond à la différence entre la mesure chez un sujet et la moyenne obtenue dans une population considérée de référence (âgée de 30 à 40 ans). On obtient alors un écart-type, et une anomalie de densité osseuse est confirmée en présence d'une valeur de T-score supérieure à - 1 DS (déviations standard).

Il faudra distinguer l'ostéopénie de l'ostéoporose :

- $-2,5 < T\text{-score} < -1$ en cas d'ostéopénie ;
- $T\text{-score} < -2,5$ en cas d'ostéoporose.

Il est également possible de mesurer le Z-score qui correspond à la différence de la mesure réalisée chez un sujet et la moyenne d'individus de même sexe et de même tranche d'âge.

À noter que cet examen n'est pris en charge par la sécurité sociale que dans certaines indications :

- quels que soient l'âge et le sexe :
 - en cas de signes d'ostéoporose suspectés lors de fractures vertébrales en dehors d'un traumatisme, ou sur des antécédents fracturaires, quelle que soit la localisation et toujours hors contexte traumatique ;
 - en cas de corticothérapie prolongée ;
 - en cas de pathologies avérées d'hyperparathyroïdie, d'hyperthyroïdie non traitée, d'hypogonadisme, d'hypercorticisme ;
- chez la femme ménopausée en cas d'antécédent familial de 1^{er} degré de fracture du col fémoral sans traumatisme ou, en l'absence de notion de fracture, lors d'apparition de facteur de risque et si l'examen peut orienter la conduite thérapeutique.

myélome, à une métastase en cas d'antécédents de cancer, à une affection endocrinienne, inflammatoire ou métabolique).

TRAITEMENT

Il repose sur :

- une thérapeutique (prise en charge par l'assurance maladie en cas d'ostéoporose avérée) à base de :
 - biphosphonates (alendronate et risédronate) qui permettent d'augmenter la densité osseuse en réduisant le remodelage. Leur prescription est contre-indiquée en cas d'antécédents d'œsophagite, et la prise doit se faire le matin à jeun ;
 - dénosumab, anticorps monoclonal qui a pour cible spécifique le RANKL, l'empêchant de se fixer à son récepteur RANK avec donc blocage de l'interaction RANK/RANKL ; cette action entrave la formation et la fonction-

nalité des ostéoclastes, diminuant ainsi la résorption osseuse au niveau de l'os cortical et trabéculaire ;

- raloxifène, traitement de la famille des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ;
- parathormone (tériparatide) en cas de forme d'ostéoporose sévère, par injection sous-cutanée quotidienne pendant 15 à 18 mois. Elle permet une augmentation de la DMO et diminue le risque de fracture vertébrale ;

► Remarque

La prescription de THM (traitement hormonal de la ménopause) est à discuter chez les femmes entre 50 et 60 ans mais reste déconseillée en cas d'antécédents au sein ou d'accidents cardio-vasculaires.

- des mesures hygiéno-diététiques :
 - apports satisfaisants en calcium alimentaire (cf. Focus 88.1) et contrôle du statut sanguin en vitamine D. Au besoin, complémentation en calcium (jusqu'à 1 g/jour) et en vitamine D hydroxylée (800 UI/jour) ;
 - activité physique régulière ;
 - arrêt du tabac et limitation de la prise d'alcool.

Focus 88.1

Diététique

Divers facteurs nutritionnels sont impliqués dans le statut osseux, permettant de limiter les risques ultérieurs d'ostéoporose :

- le *calcium* est le chef de file. Les apports calciques doivent assurer durant l'enfance et l'adolescence une minéralisation optimale de l'os. À l'âge adulte, les apports calciques doivent être de 900 mg/jour, tandis qu'après la ménopause, les apports doivent être de 1 200 mg/jour. En pratique sont recommandés trois produits laitiers par jour associés à des eaux minérales riches en calcium, des végétaux et des fruits ;
- la *vitamine D* est indispensable pour une bonne absorption du calcium. L'alimentation actuelle ne couvre pas forcément les besoins, d'autant plus si les sujets ne bénéficient pas d'un ensoleillement optimal ou ne peuvent pas s'exposer au soleil. Par ailleurs, avec l'âge, la production diminue. Il est alors indispensable d'assurer une supplémentation. Il faudra cependant conseiller de consommer, surtout en hiver, des œufs, du poisson gras, des huiles végétales et des denrées enrichies en vitamine D ; attention aux produits laitiers écrémés qui ne contiennent plus de vitamine D, compte tenu du caractère liposoluble de la vitamine (obligeant d'ailleurs certains industriels à supplémenter ces produits en vitamine D) ;
- les *protéines* participent également au statut osseux. Il sera donc important de ne pas réduire les apports protidiques avec l'âge, d'autant qu'une diminution des protéines réduit également l'absorption digestive du calcium. Supplémenter de 20 g/jour de protéines, en association avec des apports calciques et en vitamine D corrects, diminuerait de moitié le risque de fracture du col du fémur. Il convient donc de maintenir 1 g/kg/jour d'apports protidiques chez les sujets âgés. Tout en pensant également aux protéines végétales (oléagineux, germe de blé) qui permettent de bien supplémenter ;
- une carence en *vitamine K* pourrait impacter l'efficacité des protéines sur l'os. Un apport journalier correct de végétaux est donc à privilégier.