

**Lecture №1.**  
**Discipline « Pathologie »,  
spécialité « Pharmacie »**

*Thème : Etude générale de la  
maladie. Hérité, réactivité et  
résistance en pathologie.*

- **Maladie** – c'est la victoire des facteurs de l'altération sur les mécanismes de la défense qui se montre sur le niveau de l'organisme. La maladie abaisse essentiellement les possibilités d'adaptation et la qualité de vie du malade. Le **processus pathologique** qui s'exprime par les défauts de la structure et de la fonction dans le foyer d'altération fait le base de la maladie. S'il ne se localise par des mécanismes locaux et mécanismes-protecteurs, sa progression et classifiée comme maladie.

- L'histoire clinique peut être différente chez des malades différents et dépend des nuances de la condition initiale des mécanismes-protecteurs de l'individu, et aussi de la réaction sur l'altération. Mais l'organisme obtient et quelques réponses stéréotypées (non spécifiques) sur des altérations divers ; ce sont des **processus-types pathologiques** – inflammation, œdème, tuméfaction, fièvre, dystrophie et autres.

- La réponse de l'organisme sur l'action des agents pathogènes se réalise en **réaction pathologique** – la réaction changée qualitativement et/ou quantitativement ; cette réaction est inadéquate et improductive. Les exemples de telle réaction sont allergie, phobies (peurs immotivées), réflexes pathologiques. Les réactions pathologiques constituent souvent une menace à l'organisme du malade. L'altération peut se réaliser aussi en **état pathologique**. En ce cas-là le cours de la maladie peut durer longtemps, même pendant toute la vie ; en général, sans la progression intense.

- Parmi les exemples des états pathologiques on peut nommer le lagostome (le bec-de-lièvre), la fissure de palais (la gueule de loup), le pied bot, les pieds plats et autres ; l'absence de l'organe éliminé chirurgiquement : du rein, du poumon, etc. Les états pathologiques constituent des facteurs prédisposants et souvent causaux des maladies. Par exemple, l'absence des dents contribue au développement de la gastrite ; la déformation des valvules de cœur cause la formation de la défaillance cardiaque.

- Les manifestations de la maladie spécifiques (caractérisant l'insuffisance fonctionnelle de l'organe ou du système) et non spécifique (fièvre, faiblesse, inappétence, etc) sont appelées **symptômes**. Quelques symptômes spécifiques à une maladie forment un **syndrome** – base diagnostique d'une maladie.
- **L'étiologie** (du grec 'Aitia' – la cause et, 'logos' – mot, intelligence) – c'est la science qui étudie les causes et les conditions de l'apparition des maladies. Des facteurs d'altération qui causent les maladies sont appelés **étiologiques**. Ces facteurs d'une part et les nuances de l'organisme concret d'autre part redonnent à une maladie des traits spécifiques individuels. Les facteurs étiologiques peuvent être externes – **exogènes** et internes – **endogènes**. D'après la capacité à causer l'altération tous les facteurs sont :

- - ***extrêmes***, ou excessifs. Ils causent l'altération en tout cas. Exemples : courant à haute tension, traumatismes mécaniques, microorganismes virulents, radiation, substances chimiques agressives, médicaments en doses toxiques, etc ;
- - ***ordinaires***. Ils peuvent causer l'altération pendant une influence de longue durée ou concentration changée. Exemples : températures hautes et basses, teneur en oxygène bas et haut dans l'air, etc ;
- - ***indifférents***. Ils peuvent causer la pathologie seulement en cas de la prédisposition insolitement haute. Exemple : le pollen des plantes cause l'allergie chez les gens qui ont une prédisposition allergique.

- L'apparition et la progression de la maladie sont suivies par des facteurs prédispositifs nombreux qui sont appelés **facteurs de risque**. Ils ne causent pas de pathologie eux-mêmes, mais augmentent ses chances. Les facteurs de risque sont évitables, mal évitables et non évitables. Les facteurs de risque **évitable**s sont : nocivités de mœurs et de production (malnutrition, hypodynamie, cigarettes, alcool, pollution de l'environnement, épuisement, surtension mentale et émotionnelle).



Les facteurs de risque *mal évités* sont : les maladie concomitantes, les processus pathologiques chroniques torpides et les états pathologiques. Les facteurs de risque *non évités* sont présentés aujourd'hui par des défauts génétiques. La connaissance des facteurs de risque et leur évitement fait la bonne prophylaxie des maladie, leur élimination pendant le traitement augmente son effectivité. La **pathogénie** de la maladie (du grec 'Pathos' – souffrance, 'genesis' – naissance) est un ensemble des défauts de structure et de fonction locaux et systémiques qui sont entraînés dans la formation de la maladie.

Les mécanismes principaux de ses défauts causent une cascade des défauts secondaires, qui renforcent le processus pathologique initial. Voilà le mécanisme du **cercle vicieux de la maladie**. La révélation des mécanismes principaux de la pathogénie et leur correction ultérieure – c'est la base de l'effectivité de la cure. Exemple : Le chaînon principal de la pathogénie de l'hypertension artérielle est l'hyperactivité de système rénine-angiotensine-aldostérone ; l'usage de ses bloqueurs normalise la pression artérielle (PA) et coupe le développement de la pathologie.

L'usage des remèdes hypertensifs avec un autre mécanisme de l'action soit inefficace : la PA va augmenter et la pathologie va se progresser. La pathogénie est le processus autoévolutif qui inclut les mécanismes d'altération et de *sanogénie* – défense et compensation des fonctions rompues et aussi régénération des structures troublées.

Les mécanismes sanogénétiques sont réalisés à l'aide des réactions compensateur-adaptation (vites) et des processus compensateur-adaptation (plus longs). Les réactions compensateur-adaptation *urgentes*, ou « *d'alarme* » surgissent pendant les premières secondes après l'altération. Ce sont les réflexes de défense (par exemple, l'activation du système panique en stress, sternutation, toux, vomissement, etc).

Processus compensateur-adaptation *relativement stables* sont actifs pendant toute la maladie et mobilisent les réserves de l'organisme ( par ex. augmentation de la surface respiratoire des poumons à 75-80%, puissance du muscle cardiaque à 80%, fonction du foie à 85-88%). Les processus de métabolisme, détoxification, défense réfractaire, thermorégulation, hématopoïèse, etc sont activisés en même temps. Les processus compensateur-adaptation *durablement stables* sont caractérisés par l'intensification de la génération cellulaire et processus synthétiques (régénération, hyperplasie, hypertrophie, etc) et peuvent se réserver pendant des mois et des ans après la maladie supportée.

La combinaison des nuances étiologiques et pathogénétiques de la maladie compose sa **forme nosologique** (du grec ‘nosos’ – maladie) ou unité de nomenclature. Exemple : forme rénine normale de l’hypertonie, 1<sup>ère</sup> stade, phase labiale. En dépendance de la durée du développement de la maladie il existe les formes **les plus aiguës** (jusqu’ à 4 jours), **aiguës** ( à 14 jours), **sous-aiguës** (15-40 jours) et **chroniques** (mois, ans) des maladies. Beaucoup de maladies ont le caractère cyclique du développement – alternance des **rémissions** (absence des manifestations cliniques) et **récidives** (recrudescence, rechute). Dans le développement de la maladie il existe des périodes suivantes :

- 1. Dès le moment de l'influence de la cause jusqu'à l'apparition des premiers symptômes cliniques – *période cachée* ou *latente*, pour les maladies infectieuses – *période d'incubation*. Elle peut être très courte, momentanée : par exemple, en cas du trauma mécanique, de l'intoxication aiguë ; ou, au contraire, très longue, durant même pendant des ans et dizaines des ans : quelques tumeurs, SIDA, lèpre.
- 2. Dès premiers symptômes jusqu'à la minifestation intégrale des symptômes – *période de prodromes*.
- 3. Stade des manifestations intégrales – *point culminant* de la maladie.
- 4. Stade de *l'issue* de la maladie.

Il existe des issues de la maladie suivantes : rétablissement, passage à une forme chronique, complications et mort. Le rétablissement peut être plein et partiel, cela dépend des réactions et des processus compensateur-adaptation. En cas du rétablissement plein clinique (biologique) tous les traits de la maladie disparaissent et l'organisme se rétablit entièrement. Le rétablissement partiel clinique est une rémission, qui peut durer pendant des semaines, des mois et des ans. Il est souvent accompagné par des récurrences de la pathologie qui amènent à la **chronicité**. La pathologie chronique est très souvent réfractaire, avec beaucoup de complications, amène à **l'invalidité**.



## *Hérédité, réactivité et résistance en pathologie*

Toutes les maladies **héréditaires** sont « **gamétaires** », elles sont évoquées par des mutations génétiques, chromosomiques et de génome dans les cellules des parents. Des gènes mutés de hamètes se transmettent à la descendance et formes des organismes mutants. Grâce à la sélection les mutants sont constamment **éliminés** de la population : 15% des fœtus périssent avant naissance, 5% - pendant les couches, 3% n'arrivent pas à l'âge de puberté, 20% ne s'allient pas, 10% sont stériles.

Mais le nombre des mutants reste toujours stable grâce aux nouvelles mutations (principe de Hardy-Weinberg). Le niveau des mutations génétiques reste assez stable, mais il peut s'élever aussi, en cas de la « pression mutatique » que est conditionnée de la pollution du milieu d'habitation des **mutagènes** et **inbreeding** (ils augmentent la probabilité de l'apparition des homozygotes avec le gène récessif pathologique). Les mutations génétiques de hamètes causent les maladies hérédiaires monogénétiques chez la descendance en cas de la **pénétrance complète**. D'après le type de succession elles sont :

- **Autosomiques dominantes** – la probabilité de la naissance de l'enfant malade est 50%, la présence des malades en chaque génération de la généalogie (caractère « vertical » de la distribution de la maladie). Exemples : syndrome de Marfan, hypercholestérolémie familiale, chorée de Huntington, polypose colique.
- **Autosomiques récessives** – avec la manifestation fréquente de la maladie « horizontalement » chez frères et sœurs et son absence chez des frères et sœurs utérins. Exemples : albinie, phénylcétonurie, hyperlipoprotéïnémie, mucopolisaccharidoses, hémophilie A. L'apparition de cette pathologie est plus probable, plus est le degré de parenté des époux ;

- **Dominantes, accrochées à la chromosome X.** La pathologie se manifeste chez les femmes 2 fois plus fréquemment que chez les hommes, mais se passe plus facilement. L'allèle défectif est transmis à toutes (et seulement) les filles du père, et à et filles et fils avec la même probabilité de la mère. Exemple : rachitisme résistant à vitamine D.
- **Récessives, accrochées à la chromosome X.** Les porteuses du gène pathologique sont les femmes saines phénotypiquement ; le fils n'hérite jamais la maladie du père. La pathologie est observée presque exclusivement chez les virils. Exemples : Hémophilie A et B, daltonisme, dystrophie musculaire de Duchenne-Becker.

- **Hollandriques, accrochées à la chromosome Y.** La succession est absolue, « verticale » et « horizontale », seulement virile. Ex : azoospermie, hypertrichose des oreilles.
- **Mitochondriques.** La pathologie est transmise à tous les enfants de la mère malade, car les mitochondries sont héritées maternellement. Ex : atrophie de nerf optique de Leber, mioencéphalopathie de Leigh, cardiomyopathie dilatée familiale.

**La pathogénie des maladie monogènes héréditaires** est conditionnée au défaut quantitatif et qualitatif de la synthèse des protéines transporteurs, structurales et enzymiques. L'exemple de l'anomalie transporteuse des protéines est le déficit ou l'absence de protéine-transporteuse de fer – transferrine, qui amène à l'anémie ferriprive. L'exemple de l'anomalie structurale – le déficit de la protéine spectrine en plasmolemme des erythrocytes. Cela abaisse l'élasticité et la solidité des erythrocytes conditionnant leur destruction forcée. Le résultat est la formation de l'anémie hémolitique de Minkowski- Chauffard.

**Les enzymopathies** peuvent se manifester comme les ‘maladies de l’accumulation’. Par exemple, l’acide phénylpyruvique est le produit intermédiaire toxique du métabolisme de l’acide aminé phénylalanine qui s’accumule dans les neurones de SNC en absence du ferment phénylalanine hydroxylase. Si l’enfant avec un tel défaut ne suit du régime sévère qui exclut la perception du phénylalanine dans l’organisme, l’altération de SNC se développe en forme de la microcéphalie phénylpyruvique, débilité d’esprit et épilepsie. Un autre exemple de l’enzymopathie génétique est déficit du ferment tyrosinase (bloc enzymique), qui amène à l’albinie.

- En général, les mutations génétiques peuvent se manifester différemment. Si la mutation se place dans le fragment de l'ADN, codifiant le secteur secondaire du ferment qui ne fait pas partie de son centre actif, le produit mutant n'a presque aucune influence sur la fonction correspondante et la vitalité de l'organisme. Si ces altérations touchent le centre actif de l'enzyme, les conséquences sont plus sérieuses – même jusqu'à la mort de l'organisme (mutations létales).
- **Mutations chromosomiques (aberrations)** sont caractérisées par le changement de quantité et d'emplacement de gènes en chromosome après leur *amputation, duplication, translocation et inversion*.



**Mutations de génome** sont caractérisées par la *poliploidie* (augmentation multiple du lot des chromosomes) ou par l'anéuploidie (changement du nombre des chromosomes en quelques paires). Les maladies chromosomiques sont manifestées comme malformations congénitales et sont révélées chez des nouveau-nés avec la fréquence 6 :1000. Leur poids est corrélé avec le niveau de la disbalance chromosomique : dès défauts nombreux en embriogénie jusqu'à sa rupture (la plupart des mutations de génome sont létales). Les formes les plus répandues de cette pathologie sont : syndromes de Down, de Klinefelter, de Cherechevski-Terner.

**Les maladies monogènes, chromosomiques et de génome avec la pénétrance complète du défaut génétique sont les maladies, l'origine et la manifestation desquelles ne sont pas influencées par des facteurs extérieurs.** Les facteurs exogènes peuvent seulement intensifier des symptômes de ces maladies.

En cas de la pénétrance partielle du matériel génétique mutant, il joue le rôle du facteur de risque pour l'apparition et la progression de presque chaque pathologie. Il doit s'activer par des influences exogènes. On distingue 2 groupes de maladies d'après le niveau de l'influence des facteurs exogènes sur l'activation du matériel génétique défectif :

**1. Maladies avec le prédisposition génétique, la manifestation desquelles dépend d'un seul facteur spécifique extérieur. Ces maladies sont *enzymopathies monogènes* et se sont manifestées en forme de l'intolérance individuelle à quelque substance – *idiosyncrasie*. Par exemple, l'individu qui obtient une forme mutante du ferment lactase, ne peut pas boire du lait – cela évoque la diarrhée, car la digestion de lactose est troublée. Ces enzymopathies héréditaires font le base des réactions atypiques, parfois compliquées, sur des remèdes, en ce cas-là il faut les annuler immédiatement. Ces pathologies médicales héréditaires sont étudiées par la *pharmacogénétique clinique*.**

**2. Maladies avec la prédisposition génétique, la manifestation desquelles est liée avec des provocations exogènes nombrables.** De telles maladies sont *polygènes*, elles sont déterminées par des gènes mutants nombreux, chacun d'eux ne se manifeste de lui-même. L'individu avec une telle combinaison de gènes mutants atteint « le niveau de l'apparition » de la maladie qui est surmonté par des facteurs externes. Ces maladies se sont appelées *polyfacteurs*, elles comprennent près de 92% de toutes les formes non infectieuses de la pathologie, ce sont « les maladies de la civilisation ». Les maladies polyfacteurs ont beaucoup de traits communs :

- Leur succession ne correspond pas au lois de Mendel ;
- Leur pathogénie dépend de « dépôt spécifique » des facteurs génétiques et de milieu, qui désigne le poliformisme de la pathologie ;
- Plus grand est le dépôt de la prédisposition génétique, plus facilement elle se démasque par des facteurs de milieu ;
- La diversité clinique : des formes légères aux états excéssivement compliqués ;
- La haute concordance chez les monozygotés en comparaison avec des dizygotés.

Tout cela dénote que la cure des malades avec la pathologie polyfacteur dépend de la révélation opportune et de l'écartement suivant des facteurs de risque de milieu.

# ***Réactivité et résistance en pathologie***

- La possibilité de l'organisme à répondre à l'influence du milieu s'appelle **réactivité**, à résister – **résistance**.
- La réactivité et la résistance **d'espèce** sont des comportements héréditaires cardinaux de l'espèce, se manifestent chez tous les êtres. Partiellement, cela désigne que les maladies peuvent être seulement « humaines », « canines », etc.
- La réactivité et la résistance **de groupe** caractérisent les nuances de la réponse de l'organisme chez des sexes et des âges différents.
- La réactivité et la résistance **d'âge** s'affaiblissent avec l'âge : l'efficacité du système de la surveillance réfractobiologique, la fonction de blocage de peau et de muqueuses, la régénération physiologique des cellules, la régulation de la vitalité abaissent. Comme résultat, les gens âgés supportent les maladies beaucoup plus difficilement.

La réactivité et la résistance **de sexe** sont caractérisées par des nuances de la réponse différente de l'organisme des femmes et des hommes sur la même influence. Par exemple, les hommes sont moins résistants à la perte de sang, mais plus résistants aux chargements physiques que les femmes. Les hommes souffrent plus de la goutte, de l'ulcère peptique, de l'alcoolisme, et les femmes – de l'hyperthyroïdie, de l'arthrite proliférante.

Les réactivité et résistance **individuelles** réfléchissent la spécificité de la réponse de l'organisme de l'individu. Leur base forme les nuances du programme génétique de l'organisme et les comportements obtenus pendant la vie. La réaction des individus différents sur le même irritant peut être différente : de nulle à létale. La réactivité et la résistance individuelles se subdivisent en **spécifiques** (nuances de la réponse réfractaire de l'individu) et **non spécifiques** (réponse des autres systèmes de l'organisme – de détoxification, respiratoire, hémodynamique, hématopoïétique).



## La réactivité de l'organisme sur l'influence de milieu peut être :

- **Normergique** ; elle se caractérise par la réponse adéquate des système de l'organisme, par la haute résistance. La maladie se termine par le rétablissement.
- **Hypoergique négative** (anergique) ; elle se manifeste par la réponse faible des systèmes de l'organisme, la résistance est baisse. La maladie affaiblit l'organisme, obtient un caractère chronique ;
- **Hyperergique** ; elle se caractérise par la réponse de l'organisme exessivement forte, la maladie est aiguë ;
- **Disergique** ; la réaction de l'organisme est outre mesure forte, atypique, avec le composant d'altération et résistance inadéquate. L'exemple de la disergie est l'allergie et la réaction atypique sur le remède médicinal.

№№ III	Types de thérapie	Caractère de l'influence	exemples
1.	Sanogénétique	Activation des réactions et des processus d'adaptation	Usage des adaptagènes (substances actives biologiquement végétales), complexes des vitamines et minéraux, microéléments
2.	Etiotrope	Ecartement ou restriction de l'efficacité du facteur d'altération	Usage des remèdes antibactériels en cas des maladies infectieuses
3.	Pathogénétique	Ecartement ou restriction des mécanismes principaux de la maladie	Usage des réfractosuppresseurs en pathologie autoréfractaire ; inhibiteurs du ACE-ferment en hypertension hyperrénine;
4.	Symptomatique	Ecartement ou adoucissement de quelques symptômes de la maladie	Usage des analgésiques et des fébrifuges
5.	Remplaçante	Ecartement du déficit des substances nécessaire pour l'organisme	Usage des remèdes hormonaux et enzymiques, des substituts sanguins