

# Mécanismes d'action toxique au niveau pulmonaire

## TOXICOCINÉTIQUE AU NIVEAU PULMONAIRE

### RÉSORPTION PULMONAIRE

Les toxiques peuvent se présenter sous la forme :

- ▶ de gaz (hydrogène sulfuré, CO...);
- ▶ de vapeurs de liquides volatils (tétrachlorure de carbone et autres solvants, benzène...);
- ▶ d'aérosols.

### GAZ ET VAPEURS

Vapeur : gaz formé par un composé qui existe par ailleurs sous forme solide ou liquide dans les conditions normales de température et de pression. La plupart des solvants organiques peuvent s'évaporer. Certains solides peuvent se sublimer (exemple : neige carbonique).

Défini par sa pression de vapeur :

- ▶ à l'équilibre, pression de vapeur saturante;
- ▶ un toxique qui a une très forte pression de vapeur est dit volatil.

La résorption des gaz inhalés a lieu au niveau pulmonaire.

1-Passage préalable par le nez où ils sont filtrés par l'épithélium nasal :

- très contourné et muni de poils : augmentation de la surface d'exposition;
- couvert d'un mucus : rétention des gaz hydrosolubles (dioxyde de soufre).

2-Diffusion jusqu'aux espaces alvéolaires (pour les gaz relativement insolubles : ozone, dioxyde d'azote).

3-Passage dans le sang au niveau des capillaires alvéolaires, sous forme dissoute ou pris en charge par des transporteurs spécifiques (gaz très insolubles : CO, H<sub>2</sub>S).

### Coefficient d'Ostwald et loi de Henry

À l'équilibre, le rapport entre la concentration de la molécule en phase gazeuse et la concentration sous forme dissoute dans le sang localement est constant. Ce rapport de solubilité est appelé coefficient d'Ostwald (coefficient de partage sang vers gaz). Exemples : le chloroforme (CHCl<sub>3</sub>) a un coefficient de 20, il est très rapidement dissous dans le sang.

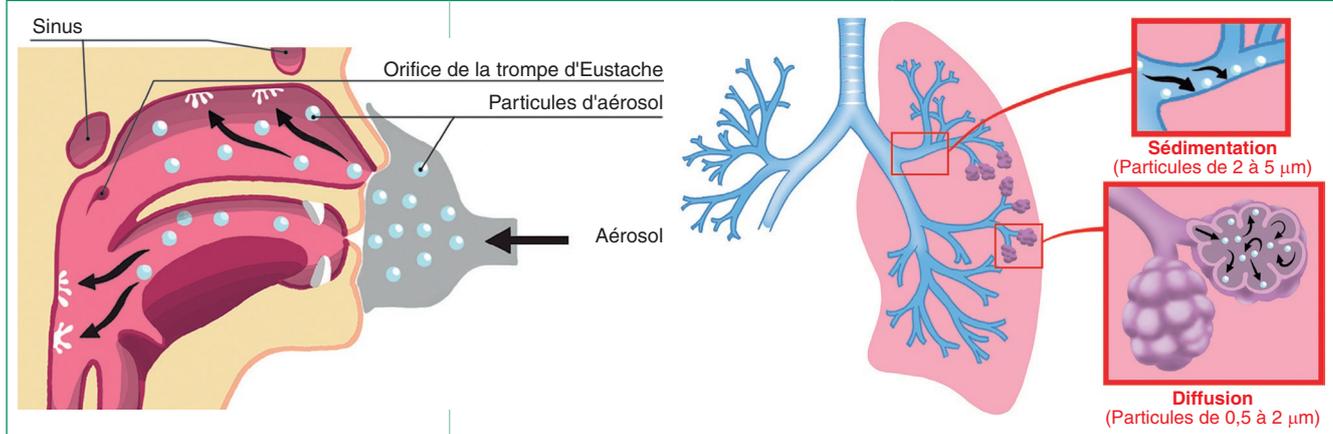
Loi de Henry : à température constante et jusqu'à saturation, la quantité de gaz dissout dans un liquide est proportionnelle à la pression partielle qu'exerce ce gaz sur le liquide. Plus l'air est concentré en gaz toxique, plus sa pression partielle est élevée, plus sa concentration sanguine sera importante.

### AÉROSOLS

C'est la taille des particules (tableau 45.5.1) et la solubilité des composants de l'aérosol qui déterminent la résorption.

Tableau 45.5.1 Devenir des particules dans les voies aériennes selon leur taille

Grosses particules (> 5 µm)	Particules fines (2,5 µm)	Particules ultrafines, nanoparticules (< 1 µm)
Impaction	Sédimentation	Diffusion
Au niveau nasopharyngé <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sur les portions antérieures non ciliées : les particules restent collées et sont mouchées, éternuées ou dégluties</li> <li>• Sur l'épithélium cilié : dégluties</li> </ul>	Au niveau de l'arbre trachéo-bronchique <ul style="list-style-type: none"> <li>Clairance mucociliaire par l'épithélium bronchique</li> <li>Particules toussées ou dégluties</li> <li>Certains toxiques (irritants, corrosifs) détruisent l'épithélium</li> </ul>	Niveau alvéolaire <ul style="list-style-type: none"> <li>Passage direct dans le sang ou le système lymphatique (&lt; 20 nm)</li> <li>Accumulation dans les sacs alvéolaires et le tissu pulmonaire (fibrose)</li> <li>Phagocytose par les macrophages</li> </ul>



Source de l'image de gauche : Coste G. *Aérosolthérapie par nébulisation : formes, indications et trajet du médicament*. ACTPHA. 2018; 57(581). © Elsevier Masson SAS, 2018.

Source de l'image de droite : Dumortier P, et al. *Pathologies respiratoires de l'amiante*. EMCPNE. 2000; 11(3). © Elsevier Masson SAS, 2000.

Les particules peuvent être le support de nombreux Xb : métaux (Pb, Cd), des HAP, des anions (nitrates, sulfates).

## MÉTABOLISME TOXIQUE

Si certains Xb sont des toxiques directs, d'autres doivent subir un métabolisme toxifiant :

- ▶ *in situ*, au niveau pulmonaire :
  - par des enzymes du CYP450 dans les cellules de Clara :
    - activation de nombreux Xb cancérogènes,
    - exemples : tétrachlorure de carbone, bromobenzène,
  - initiation d'une réaction d'oxydoréduction :
    - production de ROS,
    - exemples : activation du paraquat (herbicide extrêmement toxique), blémoïcine, nitrofurantoïne;
- ▶ au niveau hépatique, pour les Xb systémiques. Exemple : alcaloïdes pyrrolizidiniques.

## FACTEURS DÉTERMINANT LA TOXICITÉ

- ▶ La nature chimique du gaz :
  - solubilité : les gaz très hydrosolubles ont une action précoce sur les voies aériennes supérieures, les gaz peu solubles ciblent le poumon;
  - propriétés chimiques (pouvoir oxydant notamment).
- ▶ La fréquence respiratoire de la victime.
- ▶ La concentration (pression partielle) du toxique.
- ▶ Le temps d'exposition et l'exposition répétée.
- ▶ Les facteurs anatomiques, physiopathologiques, génétiques.

Notion d'IDLH (*Immediately Dangerous to Life or Health*) : concentration maximale dont on peut s'échapper dans les trente minutes sans être victime d'effets incapacitants ou de conséquences irréversibles pour la santé.

## TOXICITÉ AIGUË

### TOXICITÉ DES GAZ IRRITANTS

#### SYNDROME IRRITATIF

Inhalation d'un gaz très soluble et/ou très réactif, irritation des voies aériennes qui se traduit par la toux, la dyspnée, un bronchospasme (sibilances à l'auscultation), une hyper-sécrétion, d'apparition assez brutale. Effets accompagnés de signes irritatifs cutanéomuqueux : irritation oculaire, nasale, laryngée.

Cessation des effets en quelques heures mais possible œdème pulmonaire lésionnel retardé en cas de forte exposition. Exemples dans le [tableau 45.5.2](#).

#### ŒDÈME PULMONAIRE LÉSIONNEL

Les œdèmes pulmonaires lésionnels sont le résultat :

- ▶ d'une destruction des cellules alvéolaires;
- ▶ d'une augmentation de la perméabilité alvéolo-capillaire : afflux de liquide plasmatique au niveau interstitiel, voire alvéolaire pour les stades les plus avancés.

Tableau 45.5.2 Gaz irritants

Gaz, vapeur	Aspect	Toxicité	IDLH
Acide chlorhydrique (HCl)	Liquide incolore à jaune pâle, gaz incolore d'odeur irritante	Irritation précoce des voies aériennes supérieures et inférieures	50 ppm
Ammoniac (NH <sub>3</sub> )	Gaz incolore d'odeur piquante caractéristique	Faible exposition : Irritation des muqueuses oculaires, cutanées, respiratoires	300 ppm
Formaldéhyde (HCHO)	Gaz presque incolore d'odeur âcre, suffocante	Atteintes laryngées, laryngospasmes	20 ppm
Chlore (Cl <sub>2</sub> )	Gaz jaune verdâtre d'odeur âcre irritante à suffocante Accidents domestiques fréquents (mélanges de produits ménagers dont un contient de l'eau de Javel)	Forte exposition : Œdème laryngé, trachéo-bronchite, obstruction des VAS Pneumonie chimique Œdème pulmonaire non cardiogénique	10 ppm
Acroléine (CH <sub>2</sub> =CHCHO)	Liquide incolore ou jaune d'odeur âcre – vapeurs toxiques Combustion des graisses (feux de friteuse)	Bronchospasme	2 ppm

D'après Vincent D. *Intoxications aiguës en réanimation*. 2<sup>e</sup> édition. Arnette; 1999. 165E.

Symptômes d'apparition progressive en douze à quarante-huit heures, après un intervalle libre :

- ▶ toux et dyspnée systématiques observées;
- ▶ hyperthermie;
- ▶ râles crépitants (à l'auscultation);
- ▶ cyanose, hypoxémie et hypocapnie;
- ▶ radiographie pulmonaire évocatrice.

Bien que le décès soit possible, l'évolution est habituellement favorable mais parfois séquelleaire :

- ▶ bronchiolite oblitérante;
- ▶ fibrose pulmonaire, bronchiectasie;
- ▶ anosmie;
- ▶ hyperréactivité bronchique.

#### PRISE EN CHARGE

Retrait des victimes de l'atmosphère contaminée avec protection des sauveteurs, expérimentés.

Décontamination, déshabillage, lavage abondant à l'eau des parties découvertes, lavage oculaire (après collyre anesthésique).

Repos, position semi-assise.

Contrôle de la perméabilité des voies aériennes, intubation orotrachéale/ventilation contrôlée.

Traitement :

- ▶ O<sub>2</sub> à fort débit (FiO<sub>2</sub> [fraction inspirée en oxygène] 100 %);
- ▶ bronchodilatateurs en aérosols en cas de bronchospasme;
- ▶ corticoïdes systémiques (1 mg/kg pendant 3–5 jours) pour réduire l'inflammation.

Surveillance : 24–48 heures surtout si les produits sont peu hydrosolubles, car le risque d'OAP (œdème aigu pulmonaire) est majoré.

## ALVÉOLITES TOXIQUES

Groupe hétérogène d'inhalations toxiques avec symptomatologie caractérisée par :

- ▶ un syndrome pseudo-grippal : fièvre, frissons, myalgies, malaise ;
- ▶ des manifestations respiratoires 4 à 6 heures après inhalation de fumées ou de poussières : gorge sèche, toux irritative, oppression thoracique, dyspnée modérée ;
- ▶ une hyperleucocytose, radiographie pulmonaire normale, gazométrie normale ;
- ▶ des formes graves possibles (hypoxémie, infiltrats pulmonaires) : *Acute Lung Injury* ou SDRA.

Mécanisme : libération de cytokines par cellules pulmonaires et afflux polynucléaires neutrophiles.

Résolution spontanée en 12 à 48 heures.

Quelques entités nosologiques ([tableau 45.5.3](#)).

## TOXICITÉ CHRONIQUE

### ASTHME

Problématique principalement professionnelle (15 % des formes d'asthme) ;

Deux types d'asthme toxiques :

- ▶ asthme professionnel après une période de latence (80 % des cas), d'origine immunologique ;
- ▶ asthme induit par les irritants, sans période de latence, parfois appelé syndrome de Brooks.

### ASTHME PROFESSIONNEL D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE

Mécanismes partiellement élucidés (hypersensibilité de type I entre autres). La période de latence correspond au délai de sensibilisation du travailleur (quelques semaines à plusieurs années). Concernent une minorité de travailleurs exposés mais récidive dès qu'il y a exposition à l'agent étiologique.

### ASTHME INDUIT PAR LES IRRITANTS

Survient après atteinte de l'épithélium bronchique par un irritant et qui, après les effets aigus, se manifeste par la persistance d'une hyperréactivité bronchique.

Exposition initiale généralement unique (quelques minutes) mais exposition répétée à des faibles concentrations de gaz irritant possibles.

L'asthme est ensuite exacerbé par toute exposition irritante pour les voies respiratoires : fumée, froid, effort, substances chimiques y compris domestiques.

## BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE ET EMPHYSÈME

Réduction progressive du diamètre des bronches (bronchite chronique) et destruction des parois alvéolaires (emphysème). Maladie inflammatoire dont le mécanisme n'est pas complètement élucidé.

Sur le plan clinique :

- ▶ dyspnée d'effort d'apparition progressive ;
- ▶ à terme, essoufflement au repos.

Toxiques en cause :

- ▶ tabac (80 % des cas) ;
- ▶ toxiques professionnels dans le domaine de la métallurgie, le milieu agricole, l'industrie du textile.

## PNEUMOCONIOSES

Maladies d'évolution lente qui fait suite à l'inhalation répétée de particules minérales (silice cristalline, charbon, amiante), métalliques (fer).

« Poumon de fermier » : pneumopathie d'hypersensibilité caractérisée par une alvéolite allergique survenue après inhalation répétée de poussières agricoles contaminées par des spores fongiques. Même évolution que les pneumoconioses, vers l'insuffisance respiratoire chronique. Différente de la « fièvre des silos », alvéolite toxique, de meilleur pronostic et ne nécessitant pas une éviction totale du travailleur.

## SILICOSE

Inhalation de silice cristalline en milieu professionnel (mines, carrières de quartz, fonderie, porcelaine).

Anomalies radiologiques avant les signes cliniques, qui apparaissent au bout de 10–15 ans d'exposition : dyspnée d'effort puis au repos, toux, douleurs thoraciques, insuffisance respiratoire chronique.

Tableau 45.5.3 Alvéolites toxiques

Syndrome	Agents impliqués	Remarques
Fièvre des métaux, fièvre des soudeurs, des fondeurs	Fumées contenant des oxydes métalliques (oxyde de zinc principalement)	Soif et goût métallique fréquents Symptômes rythmés par l'exposition
Fièvres des polymères	Inhalation des produits de pyrolyse des polymères fluorés (dont le PTFE [polytétrafluoroéthylène] ou téflon)	Mécanisme mixte immunologique et toxique ?
Alvéolites toxiques graves avec manifestations systémiques	Poussières de Cd, de mercure, de nickel, pyrolyse à haute température de certains polymères fluorés	Pneumonie sévère avec SDRA, insuffisance respiratoire parfois fatale. Fibrose séquellaire possible. La règle est tout de même la guérison en 3-4 jours
Syndrome des poussières organiques toxiques	Inhalation de poussières agricoles (céréales, copeaux ou sciure de bois, fibres textiles brûlées) contaminées par des spores fongiques ou des bactéries thermophiles	Forme particulière : fièvre des silos ou mycotoxicose pulmonaire
Divers	Fluoropolymères dans les imperméabilisants textiles et chaussures Talc Spores de champignon (vesses-de-loup) Etc.	

Pathogénie méconnue mais qui impliquerait la destruction des macrophages alvéolaires et l'accumulation de silice au niveau pulmonaire :

- ▶ inflammation permanente;
- ▶ stimulation par les macrophages de la fibrose pulmonaire.

Formation de nodules silicotiques qui s'agglomèrent en masses pseudo-tumorales, visibles à la radiographie thoracique.

### ASBESTOSE

Inhalation de fibres d'asbeste (amiante). C'est une pneumoconiose particulièrement sévère dont la gravité dépend du niveau et de la durée d'exposition à l'amiante (figure 45.5.1). Peut se compliquer de cancers bronchopulmonaires ou de mésothéliomes pleuraux.

### CANCERS PULMONAIRES

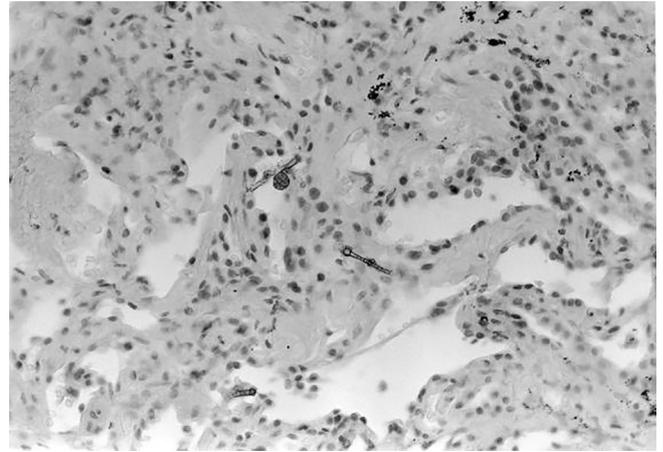
Ils sont causés principalement par le tabagisme actif (80–95 % des cas). C'est la première cause de décès par cancer chez l'homme, la deuxième chez la femme.

Nombreuses substances classées par le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) dans la fumée de cigarette : goudrons, benzo[a]pyrène, Cd, arsenic, chlorure de vinyle.

Les autres cancers bronchopulmonaires d'origine toxique sont essentiellement d'origine professionnelle.

### AUTRES MODES DE TOXICITÉ

De nombreux médicaments sont responsables d'une atteinte pulmonaire indirecte : méthotrexate, AINS, amiodarone, IEC. Ces effets se traduisent entre autres par de la toux et un bronchospasme, un œdème pulmonaire aigu, de l'asthme... qui peuvent conduire à l'arrêt du traitement.



**Figure 45.5.1** Image histologique d'asbestose (fibrose interstitielle et corps asbestosiques)

Source : Dumortier P., De Vuyst P., Thimpont J. et al. *Pathologies respiratoires de l'amiante*. EMC/PNE. 2000; 11(3). © Elsevier Masson SAS, 2000.

### Asphyxie

Attention, certains gaz n'ont pas de toxicité propre, mais leur présence dans l'atmosphère diminue la pression partielle en oxygène, conduisant à l'asphyxie. Exemples : CO<sub>2</sub>, gaz de ville (butane, propane), azote.

De même, l'effet irritant de certaines substances sur la muqueuse buccale ou oropharyngée peut conduire à un œdème et une entrave mécanique des voies aériennes supérieures.