



# Irritants respiratoires

Antoine VILLA

Centre Antipoison de Paris

# Facteurs de risque

## ■ Hydrosolubilité :

□ Forte (HCl, NH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>)

■ Retenu dans les VAS

□ Faible (NO<sub>x</sub>, O<sub>3</sub>, CoCl<sub>3</sub>)

■ Pénétration et lésions distales

□ Intermédiaire (Cl<sub>2</sub>, ..., acroléine)

■ Lésions de même intensité de tout l'arbre respiratoire

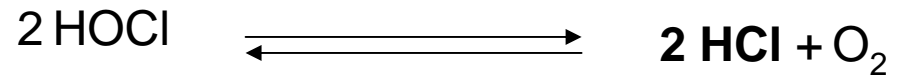
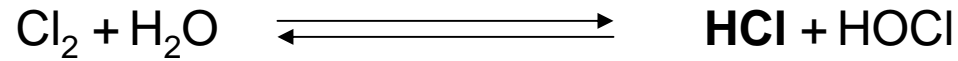
# Facteurs de risque

- Granulométrie des aérosols :
  - $> 10 \mu\text{m}$  : lésions des VAS
  - $< 5 \mu\text{m}$  : lésions alvéolaires
- Intensité de l'exposition
- Durée de l'exposition

# Facteurs de risque

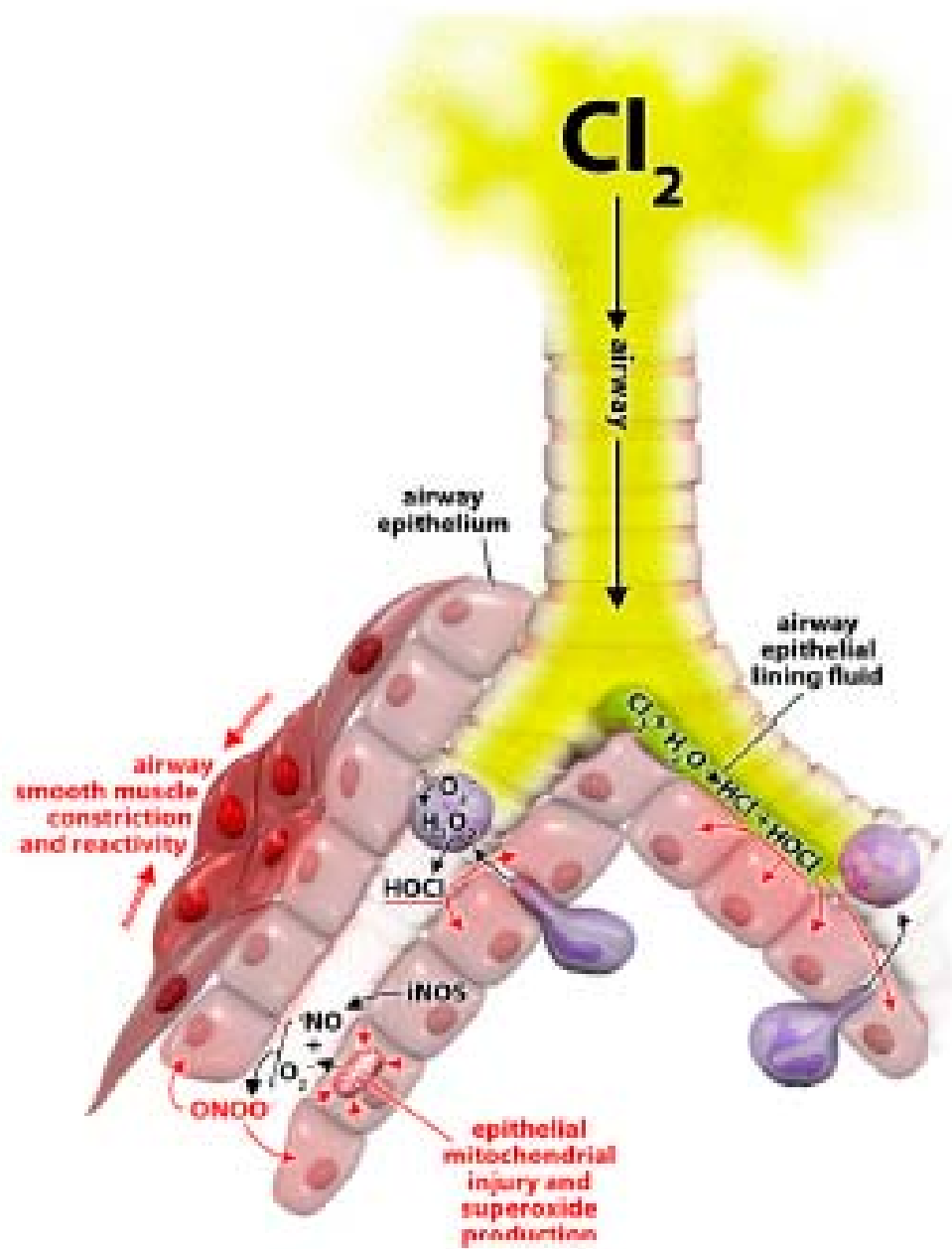
- Age
- Activité physique
- Antécédents respiratoires

# Réactions chimiques : exemple du chlore

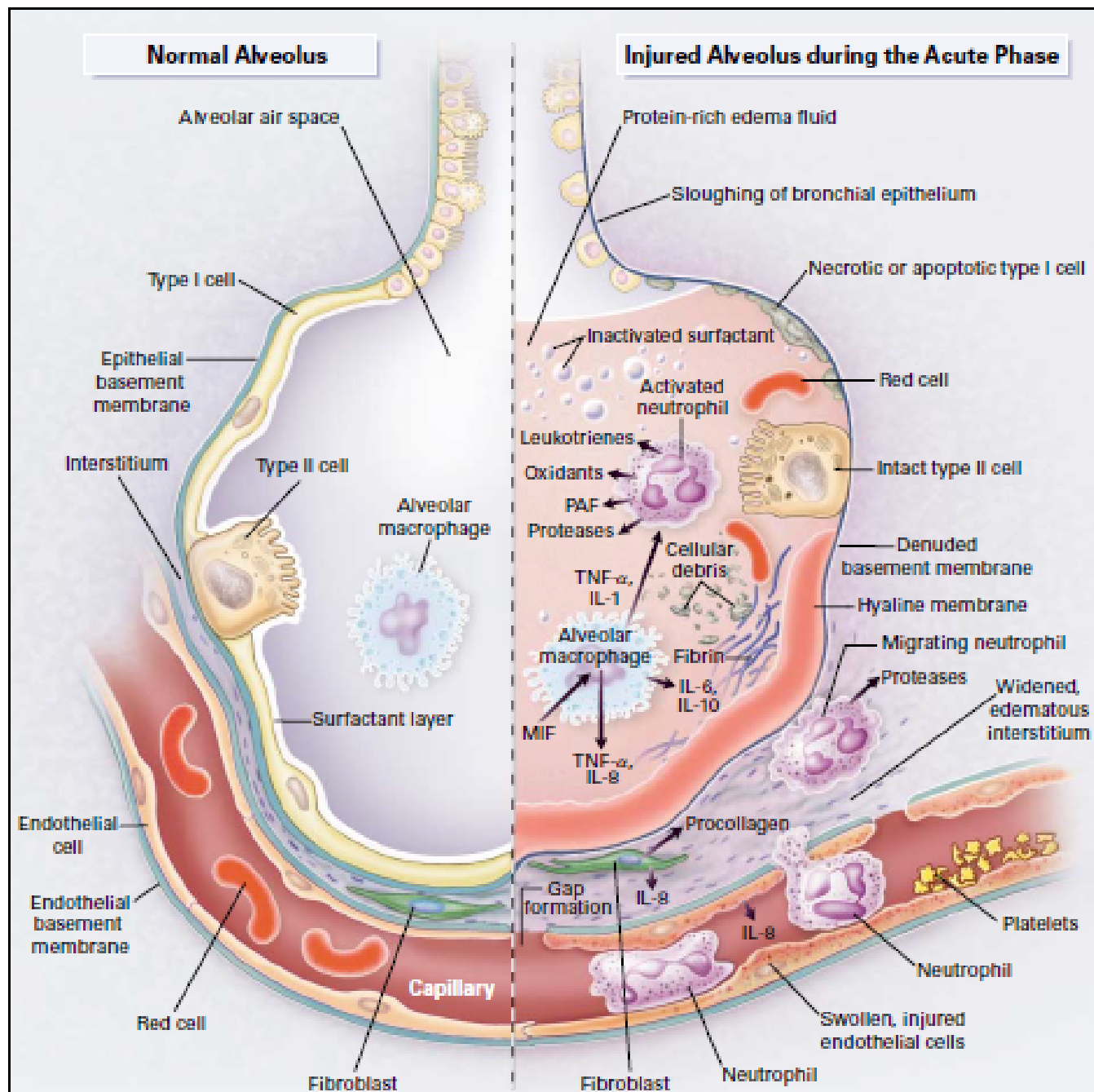


# Mécanisme lésionnel : exemple du chlore

- Formation d'espèces réactives de l'oxygène :
  - Ion superoxyde ( $O_2^-$ ),
  - peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ),
  - radical hydroxyle ...
- Formation :
  - Via les neutrophiles recrutés
  - et via un dysfonctionnement mitochondrial secondaires
- A l'origine :
  - Oedème
  - Inflammation
  - Bronchoconstriction
  - Hyperréactivité prolongée des bronches

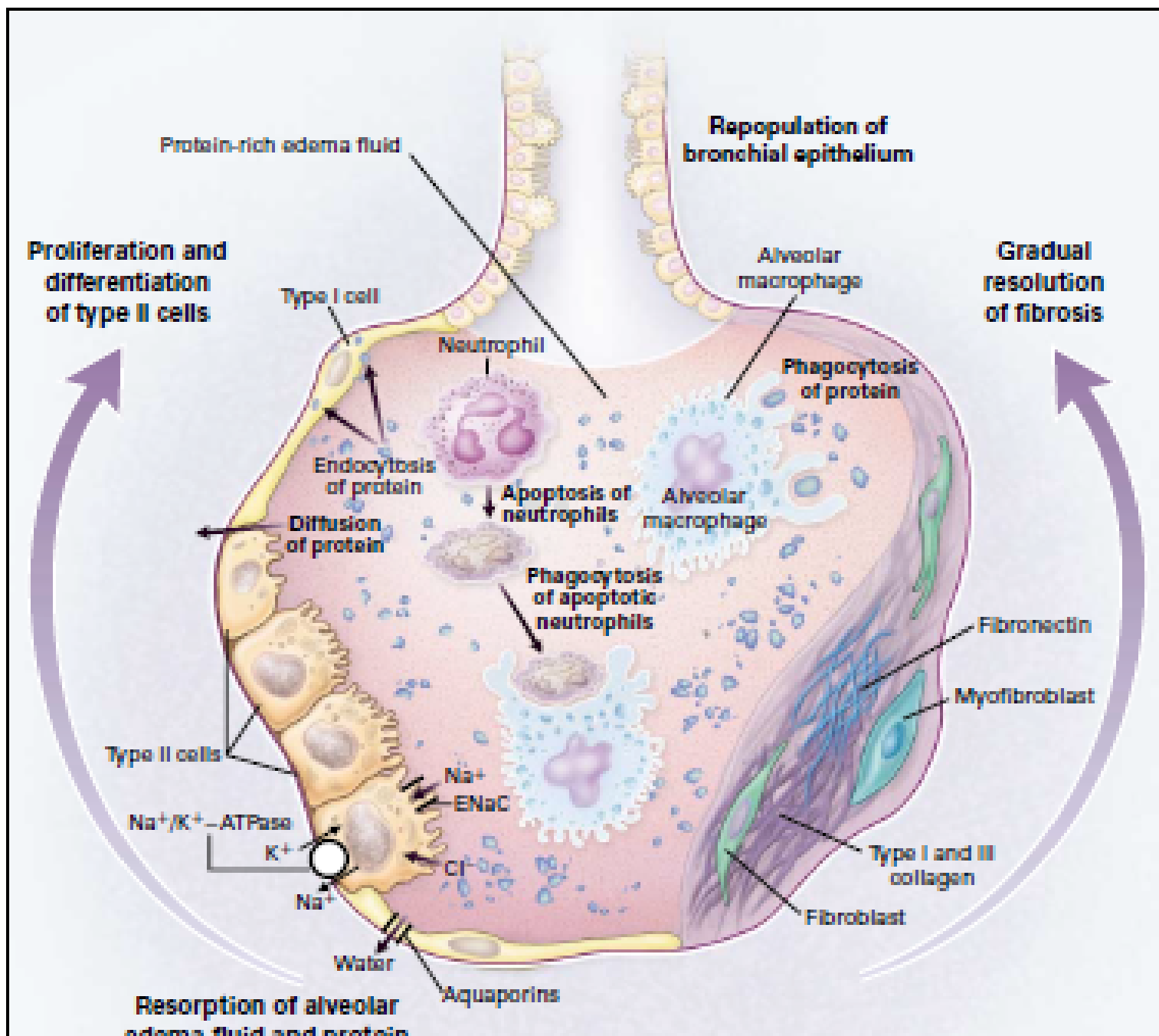


White CW, Martin JG. Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity and experience in animal models. Proceedings of the American Thoracic Society. 2011, Jul;7(4):257-63.



Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2000 4;342(18):1334-49.

Dr. Antoine Villa – Diplôme Inter-Universitaire (DIU) de Toxicologie Médicale - 2011-2012



Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine. 2000 4;342(18):1334-49.

Dr. Antoine Villa – Diplôme Inter-Universitaire (DIU) de Toxicologie Médicale - 2011-2012

# Symptomatologie clinique

- Irritation oculaire
- Irritation des VAS
  - Risque d'œdème laryngé
- Irritation bronchique
  - Risque de bronchospasme sévère
- Irritation digestive

# Symptomatologie clinique

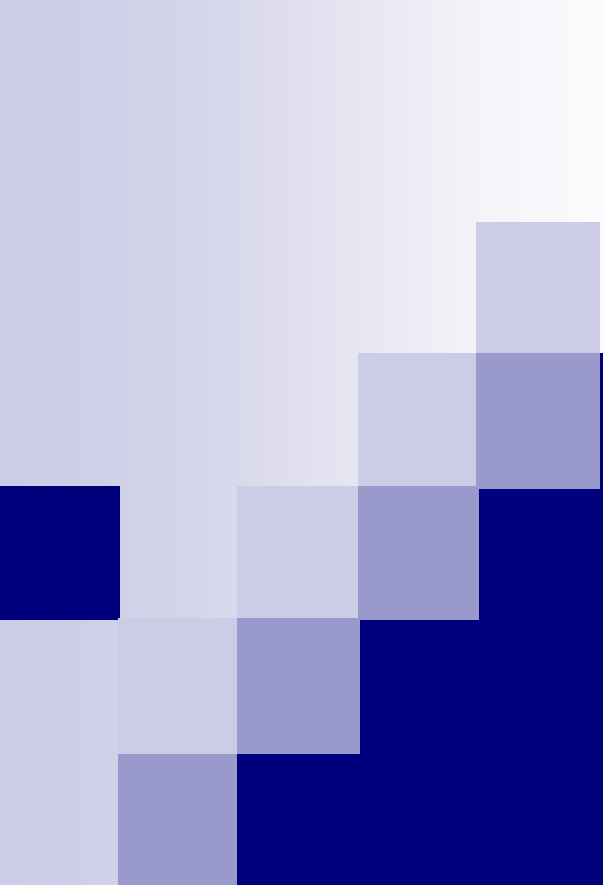
- Phase de rémission
  - Peut manquer en cas d'exposition massive
- OAP lésionnel :
  - Classiquement retardé H6-H48

# Traitement initial

- Oxygénothérapie
- Béta 2 adrénergiques
- Ventilation assistée
  - Si bronchospasme réfractaire
  - Si OAP
- Corticoïdes
  - Si œdème laryngé
- Antibiothérapie
  - Si surinfection

# Traitement

- Surveillance en milieu hospitalier
  - Au moins 24h
  - Pour tous les malades symptomatiques



Les corticoïdes ont-ils un rôle de  
prévention ou de réduction du  
risque des pathologies  
pulmonaires liées à l'inhalation  
d'agents chimiques

De Lange DW et Meulenbelt J  
Clinical toxicology  
2011, 49, 61-71

# Méthode

- Sélection d'articles dans des bases de données :
  - Pubmed
  - Toxnet
  - Cochrane
  - Google scholar
  - Embase
- De 1966 à 2010
- Mots clés :
  - Steroid
  - Corticosteroid
  - Lung injury
  - Lung damage
  - inhalation

# Résultats

- Identification de 287 articles :
  - Dont 118 études animales
- Beaucoup d'articles étaient :
  - des revues
  - ou des cas cliniques
- Treize articles retenus

# Rôle des corticoïdes : études animales

- Pas de bénéfice pour une atteinte alvéolaire lors d'exposition aiguë :
  - A des gaz faiblement solubles :
    - Dioxyde d'azote
    - Ozone
    - Phosgène
  - A des gaz solubles dans l'eau (exposition importante) :
    - Chlore
    - Ammoniac

# Rôle des corticoïdes : études animales

## ■ Phase de guérison :

### □ Corticoïdes peuvent être délétères :

- entravent la division des cellules alvéolaires de type II
- entravent la différenciation des cellules alvéolaires de type II en type I.
  - Anomalie de ré-épithélialisation de l'alvéole et de l'élimination de l'excès d'eau dans l'alvéole

# Rôle des corticoïdes : études animales

- Extrapolation à l'Homme ? :
  - Différences :
    - Anatomiques
    - Des systèmes de défense pulmonaire
    - De la physiologie respiratoire
  - Modalités d'exposition des animaux
  - Calendrier et voie d'administration des corticoïdes

# Rôles des corticoïdes : études humaines

- Efficacité des corticoïdes non concluante :
  - Type d'études :
    - Nombreux cas cliniques
    - Quelques études transversales ont évaluées des volontaires exposés à des gaz irritants.
  - Caractéristiques des études :
    - Souvent le nombre de cas est faible
    - La sévérité de l'intoxication mal définie

# Rôles des corticoïdes : études humaines

- Exposition légère à modérée à des agents hydrosolubles (par exemple le chlore, l'ammoniaque) :
  - Corticothérapie améliore :
    - Résistance des voies aériennes
    - PaO<sub>2</sub>
- Ne sont pas améliorée par les corticoïdes :
  - Lésions pulmonaires sévères
  - L'inflammation

# Rôles des corticoïdes : études humaines

- Les corticoïdes pourraient être utile dans les premières heures après l'exposition si:
  - Exposition légère à modérée à des agents hydrosolubles
- La durée optimale du traitement :
  - Généralement, les études ont une trop courte durée de suivi
  - Si suivi plus long
    - légère amélioration pour certaines variables initialement
    - amélioration perdue plusieurs heures après l'exposition

# Conclusions

- Efficacité des corticoïdes n'est concluante car :
  - nombre insuffisant d'études contrôlées bien structurées
  - indications pour l'administration de corticostéroïdes dans ce contexte ne sont pas claires
- Pas d'études humaines contrôlées pour des expositions massives

# Conclusions

- Effet bénéfique temporaire des corticoïdes sur :
  - Lésions pulmonaires toxiques non-graves
  - Et provoquées par des agents toxiques hydrosolubles
- Aucun effet bénéfique sur les lésions pulmonaires toxiques alvéolaire

# Conclusions

- Effets nocifs des corticoïdes
  - Prolongation de la réaction inflammatoire
- Effets secondaires des corticoïdes

# Complications secondaires

## ■ Surinfection bactérienne

- Quasi constante
- +/- hypersécrétion bronchique
- +/- desquamation muqueuse bronchique
- Obstructions tronculaires et atélectasie
- Alvéolite nécrotique et abcès pulmonaire

# Séquelles

- Hyperréactivité bronchique
- Bronchiolite oblitérante
- Sténose tronculaire
- Bronchectasies

# Syndrome de Brooks

1. Absence d'antécédents respiratoires
2. Exposition unique à l'agent causal
3. Gaz, fumée ou brouillard en concentration élevée
4. Apparition dans les 24h et persistance pendant au moins 3 mois
5. Syndrome asthmatiforme
6. Persistance d'un trouble ventilatoire obstructif
7. Hyperréactivité bronchique au test à la méthacholine
8. Elimination d'une autre pathologie respiratoire

# RADS

## ■ Histologie :

- Lésion des épithéliums bronchique et bronchiolaire
- Fibrose sous épithéliale
- Infiltrat inflammatoire sous muqueux sans éosinophile

# RADS

- Fréquence inconnue
- Facteurs prédictifs pas identifiés
  - Nature chimique de l'irritant ?
  - Intensité et durée de l'exposition ?
  - Antécédents respiratoires ?
  - Atopie ?
  - Tabagisme ?

# EFR

- Boucle débit-volume et test à la méthacholine
  - Chez tous les patients symptomatiques
  - Dans les mois suivants l'accident

# Syndrome obstructif

- Faible à Modéré :
  - $65 < \text{VEMS} < 75\%$  de la théorique
- Sévère :
  - $\text{VEMS} < 65\%$  de la théorique

# Epreuve aux B2 mimétiques

- Réactivité bronchique si :
  - Augmentation d'au moins 12%
    - du VEMS
    - ou de la CV
    - ou de la CVF
  - Ou augmentation d'au moins 200 ml

# Différentes méthodes

- Aérosol stocké
- Aérosolisation continue
- Dosimétrie (en France)

# Protocole

## ➤ Dosimètre :

### ➤ Technique :

- Cinq mouvements ventilatoires profonds (CRF à CPT)
- Inspiration prolongée (1 à 5 sec), apnée (2 à 5 sec)

### ➤ Résultats exprimés en PD20

# Diversité des produits

- Produits utilisés
  - Acétycholine
  - Méthacholine
    - Réponse maximum en 1 à 5 min,
    - Plateau 4 à 12 min
    - Puis disparition rapide de l'effet
  - Carbachol
  - Histamine (idem méthacholine)

# Diversité des techniques

- Techniques utilisées :
  - VEMS : chute de 20%
  - DEM 25-75 : chute de 25%
  - sGaw : chute de 40%
  - sRaw : doublement des résistances

# Contre-indications

- Absolues :
  - VEMS < 50% OU à 1 litre
    - IDM < 3 mois
    - AVC < 3 mois
    - HTA non contrôlée
    - Anévrisme aortique connu
- Relatives :
  - VEMS < 60% ou 1,5 L
  - Impossibilité de réaliser correctement une spirométrie
  - Grossesse
  - Allaitement
  - Utilisation d'anticholinestérasiques (myasthénie)

# RADS

## ■ Traitement :

- Symptomatique
- Intérêt d'une corticothérapie systématique pas démontré

# RADS

## ■ Evolution :

- Guérison 50%
- Stabilisation 25%
- Aggravation 25%
- Pas de facteur prédictif identifié

# RADS

- Mécanismes discutés :
  - Diminution du seuil de stimulation des récepteurs de l'irritation
  - Augmentation de la perméabilité de l'épithélium aux irritants
  - Libération de leucotriènes pro-inflammatoires
    - Altération de la réactivité bronchique

# Causes reconnues de RADS

Acide acétique	Bromure de lithium	Fumées d'incendie	Oxyde d'azote
Acide chlorhydrique	Butadiène	Fumées de soudure	Oxyde de calcium
Acide nitrique	Chloramine T	Gaz lacrymogène	Oxyde d'éthylène
Acide phosphorique	Chlore	Hydrazine	Oxyde de vanadium
Acide sulfurique	Chlorure de zinc	Hydrogène sulfuré	Phosgène
Aldéhydes	Chromates	Hydroxyde de sodium	Propylène glycol
Ammoniac	Diéthylaminoéthanol	Isocyanates	Tétrachloréthylène
Anhydride sulfureux	Fluorures	Metam sodium	Tétrachlorosilane, Trichlorosilanes

# Bronchiolite oblitérante

- Inflammation bronchiolaire transpariétale
  - Syndrome obstructif distal
  - Pas de troubles de la perméabilité alvéo-capillaire
  - Radiographie normale

# BOOP (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)

- Atteinte alvéolaire associée à la bronchiolite terminale
- Syndrome restrictif pur
- Opacités nodulaire à la radiographie du thorax



# Fièvre des métaux

# Fièvre des métaux

- 4 à 8 heures après l'exposition
- Goût métallique
- Céphalées, asthénie
- Myalgie, arthralgie
- Hyperthermie : 39 – 40 °C
- Frissons hypersudation
- Sensation d'irritation respiratoire
- +/- nausées, douleurs abdominales

# Fièvre des métaux

- Auscultation thoracique :
  - Normale
- Radiographie pulmonaire :
  - Normale
- Hémogramme :
  - Polynucléose neutrophile

# Fièvre des métaux

- Fièvre et hyperleucocytose culminent :
  - 9 à 12 h après l'exposition
- Guérison en 24 – 48 h
- Aucun traitement n'est nécessaire

# Fièvre des métaux

- Tachyphylaxie habituelle
- Tolérance disparaît en cas de l'arrêt de l'exposition
  - Fièvre du lundi
- Pathologie discutée
  - Activation des macrophages
  - Libération de TNF, IL6, IL8

# Fièvre des métaux

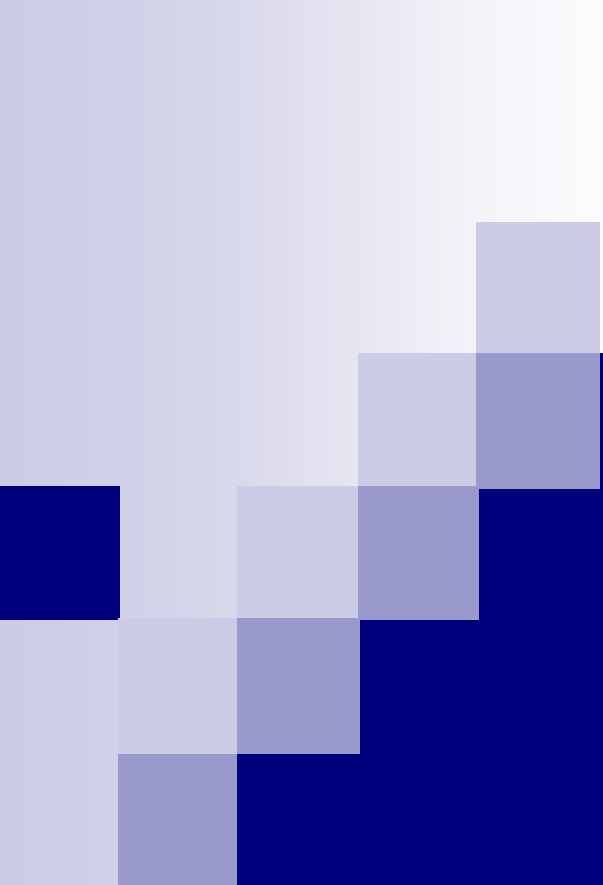
- Métaux responsable
  - Zinc (Zn)
  - Aluminium (Al)
  - Argent (Ag)
  - Etain (Sn)
  - Fer (Fe)
  - Magnésium (Mg)
- Attention si Cd, Hg, Mn

# Inhalation de fumées de zinc

- Fièvre des métaux
- Plus rarement :
  - Asthme allergique
  - Pneumopathie d'hypersensibilité

# Fièvre des polymères

- Induite par dégradation thermique du PTFE
- Même tableau que la fièvre des métaux
- Mais risque OAP lésionnel
  - Surveillance hospitalière 24h
- Quelques cas de fibrose pulmonaire au décours



# Syndrome toxique des poussières organiques

# Syndrome toxique des poussières organiques

- Induit par une exposition massive à des poussières organiques
- Syndrome pseudo-grippal
  - Fièvre, myalgies
  - Céphalées, asthénie
  - Sensation d'irritation des voies aériennes
- Début 4 – 12 h après exposition

# Syndrome toxique des poussières organiques

## ■ Auscultation :

- Normale
- Ou râles bronchiques

## ■ Radiographie pulmonaire :

- Normale

## ■ EFR :

- Généralement normale
- Parfois syndrome restrictif +/- DLCO

# Syndrome toxique des poussières organiques

- Tableau proche de celui du poumon de fermier mais :
  - Pas d'anticorps précipitant
  - Régression spontanée en quelques heures à quelques jours
- Pathologie discutée :
  - Rôle des mycotoxines et endotoxines bactériennes
  - Activation macrophagique et libération de cytotoxines



Merci de votre  
attention