

IRRITANTS RESPIRATOIRES

**Antoine VILLA
Centre Antipoison
Consultation de pathologies professionnelles
Hôpital Fernand Widal - Paris**

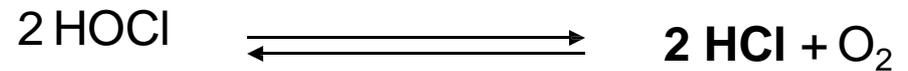
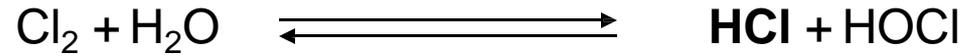
FACTEURS DE RISQUE

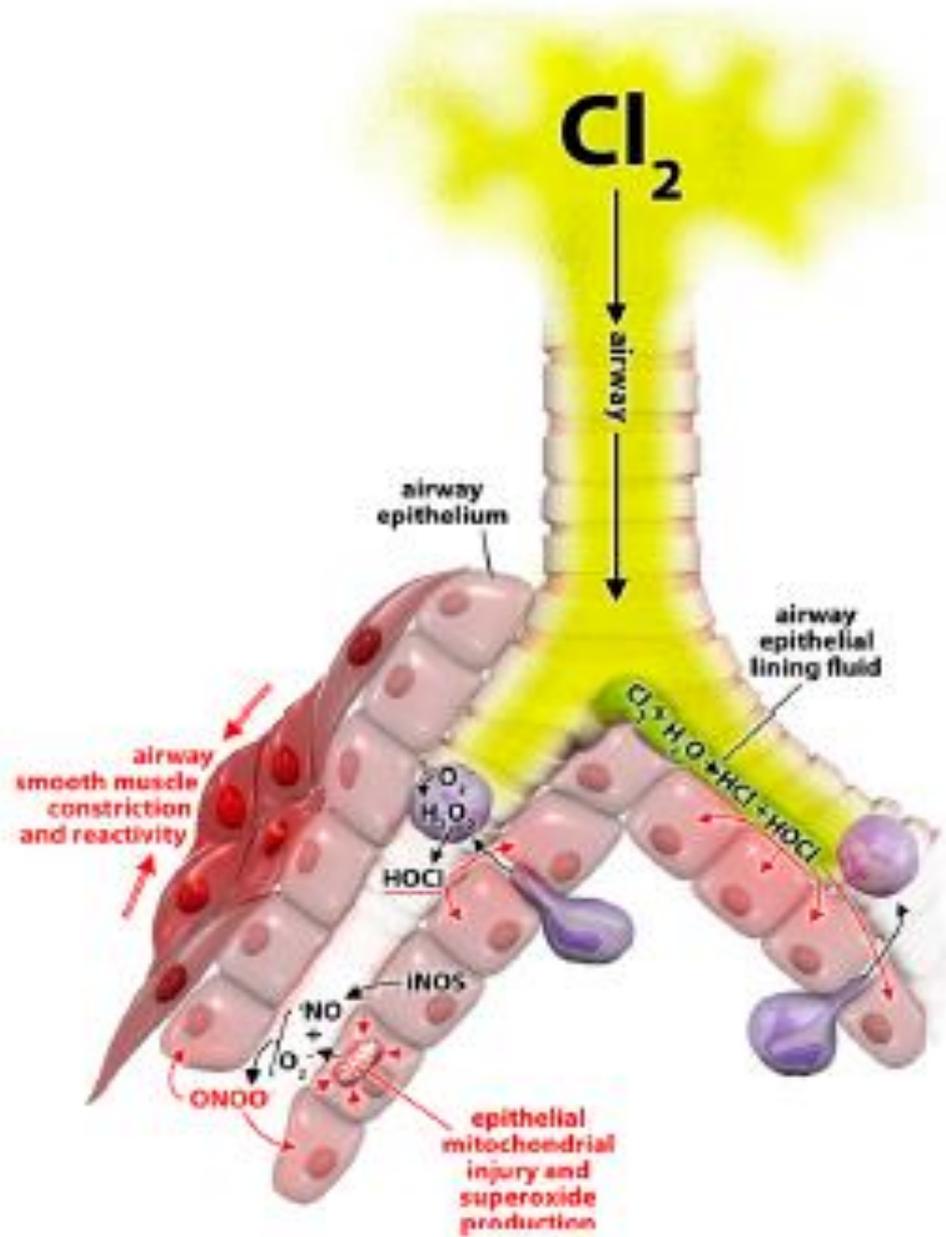
- Hydrosolubilité :
 - ◆ Forte (HCl, NH₃, SO₂)
 - Retenu dans les VAS
 - ◆ Faible (NO_x, O₃, CoCl₃)
 - Pénétration et lésions distales
 - ◆ Intermédiaire (Cl₂, ..., acroléine)
 - Lésions de même intensité de tout l'arbre respiratoire
- Granulométrie des aérosols :
 - ◆ > 10 µm : lésions des VAS
 - ◆ < 5 µm : lésions alvéolaires

FACTEURS DE RISQUE

- Intensité de l'exposition
- Durée de l'exposition
- Age
- Activité physique
- Antécédents respiratoires

RÉACTIONS CHIMIQUES : EXEMPLE DU CHLORE





White CW, Martin JG. Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity and experience in animal models. Proceedings of the American Thoracic Society. 2010, Jul;7(4):257-63.

MÉCANISME LÉSIONNEL : EXEMPLE DU CHLORE

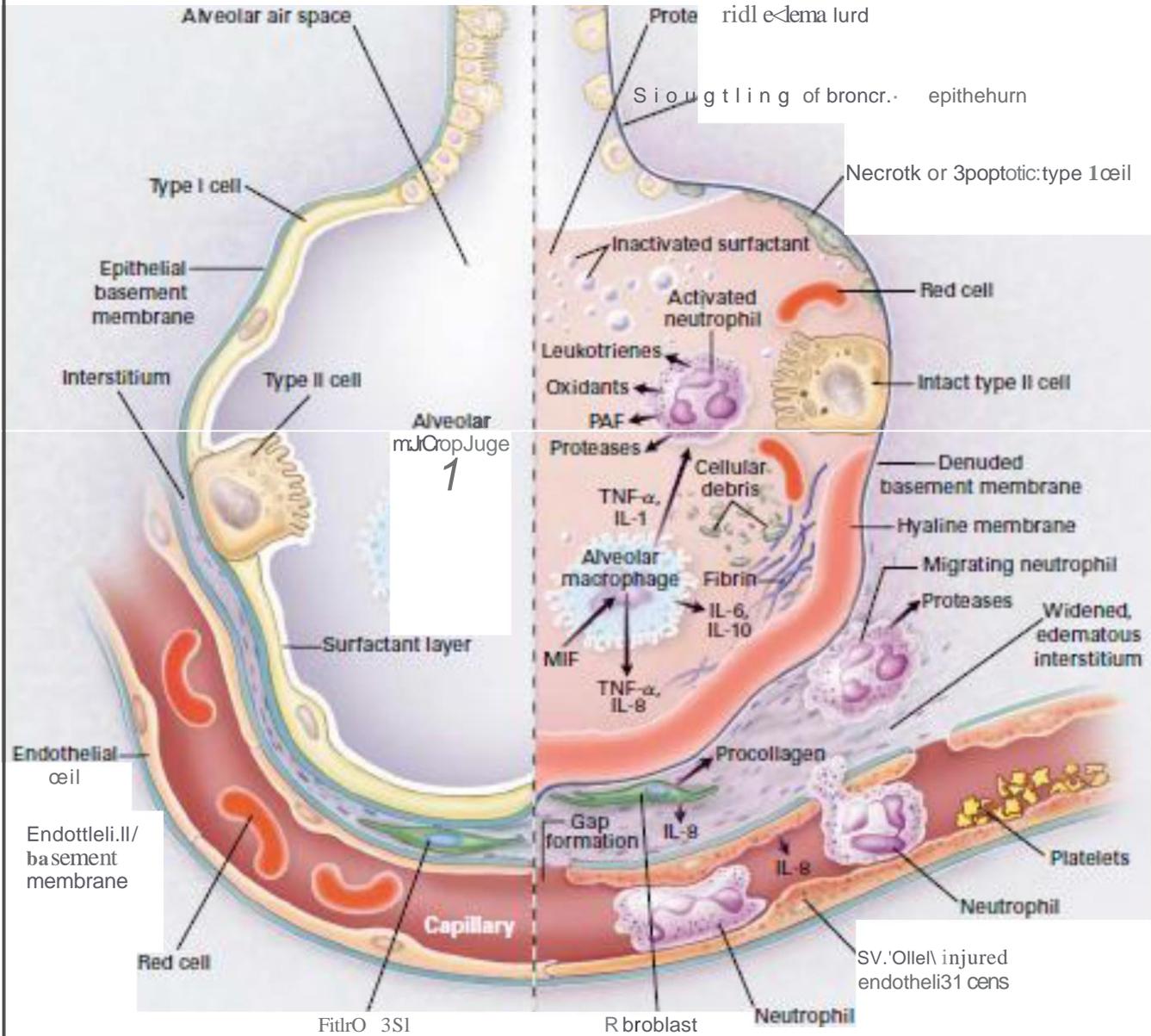
- Formation d'espèces réactives de l'oxygène :
 - ◆ Ion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$),
 - ◆ peroxyde d'hydrogène (H_2O_2),
 - ◆ radical hydroxyle ...
- Formation :
 - ◆ Via les neutrophiles recrutés
 - ◆ et via un dysfonctionnement mitochondrial secondaires
- A l'origine :
 - ◆ Oedème
 - ◆ Inflammation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

MÉCANISME LÉSIONNEL : EXEMPLE DU CHLORE

- L'hydratation du chlore gazeux (Cl_2) conduit à la formation de HCl et HOCl (acide hypochloreux).
- Mécanismes d'atteinte des voies aériennes lors de l'exposition à du chlore :
 - Espèces réactives de l'oxygène (ROS), telles que l'ion superoxyde ($\text{O}_2^{\cdot-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et potentiellement le radical hydroxyle peuvent être formés à la fois par l'intermédiaire des neutrophiles recrutés et un dysfonctionnement mitochondrial secondaire.
 - La myéloperoxydase des neutrophiles peut former de l' HOCl supplémentaire à partir du peroxyde d'hydrogène.
 - L'induction de l'oxyde nitrique synthétase (iNOS) peut conduire à la formation d'oxyde nitrique (NO) et secondairement à la formation de peroxyd'azote (ONOO⁻).
 - Toutes ces espèces réactives peuvent contribuer à une atteinte des voies aériennes : l'œdème et l'inflammation, la constriction immédiate des voies respiratoires, et la persistance de la réactivité des voies respiratoires.

Normal ANeolus

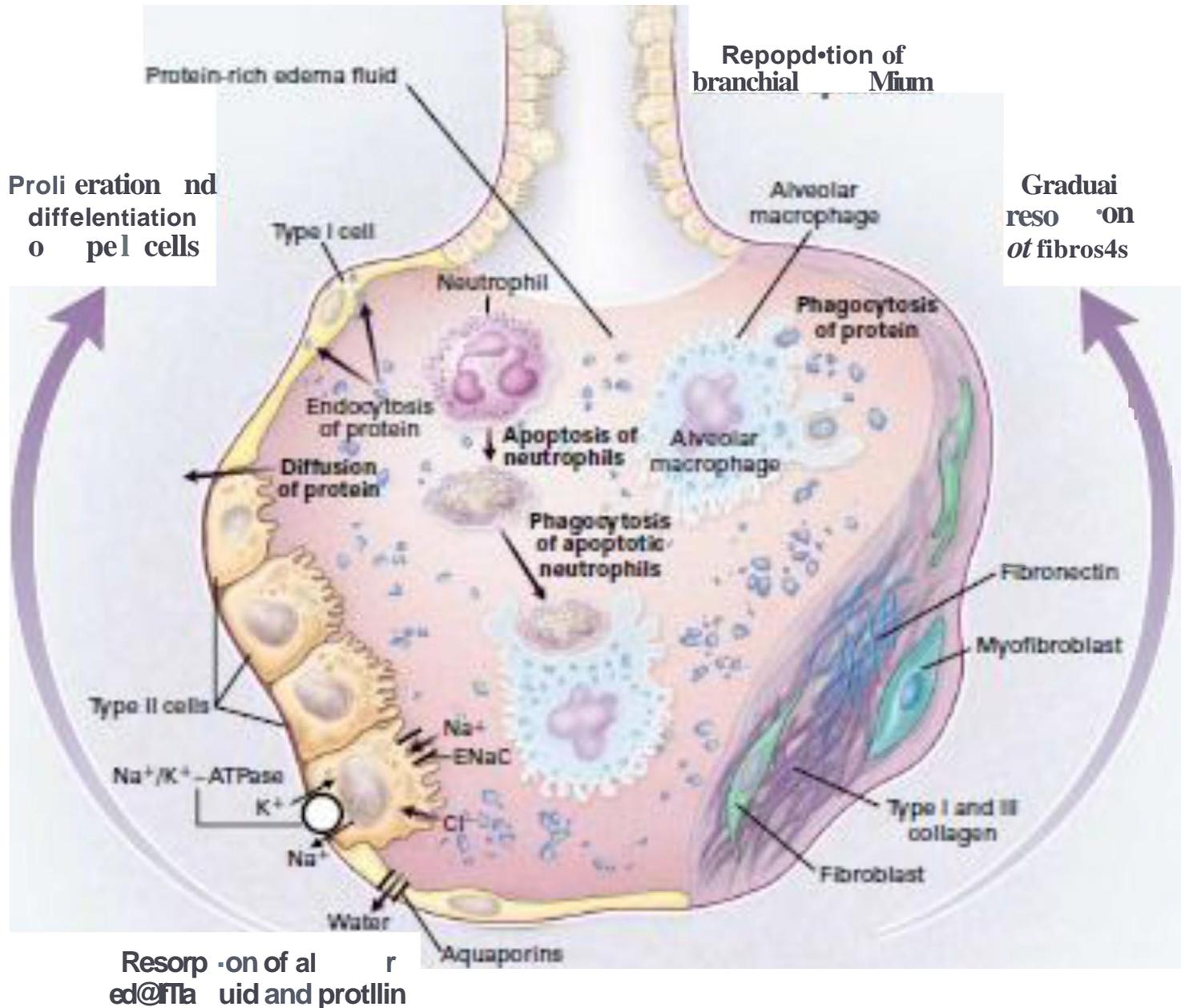
Injured ANeolus during theAcute Phase



07/03/2016 A V C I O A P 1 V P of B

SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGUË

- Dans la phase aiguë du syndrome (à droite) :
 - ◆ desquamation des cellules épithéliales bronchiques et alvéolaires,
 - ◆ formation de membranes riches en protéines hyalines sur la membrane basale dénudée.
- Les neutrophiles sont adhérent à l'endothélium capillaire et passent à travers l'interstitium endommagé dans l'espace aérien, qui est rempli de liquide riche en protéines.
- Dans l'espace aérien, un macrophage alvéolaire sécrète des cytokines, de l'interleukine-1, 6, 8 et 10, et du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), qui agissent localement pour stimuler le chimiotactisme des neutrophiles et leur activation.
- L'interleukine-1 peut également stimuler la production de la matrice extracellulaire par les fibroblastes.
- Les neutrophiles peuvent libérer des oxydants, des protéases, des leucotriènes, et d'autres molécules pro-inflammatoires, comme le facteur d'activation plaquettaire (PAF).
- Un certain nombre de médiateurs anti-inflammatoires sont également présents dans le milieu alvéolaire.
- L'afflux de liquide riche en protéines dans l'alvéole a conduit à l'inactivation de l'agent tensioactif.
- MIF représente le facteur d'inhibition des macrophages.



SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGUË

- L'épithélium alvéolaire est repeuplé par la prolifération et la différenciation des cellules alvéolaires de type II.
- Le sodium et le chlore sont transportés à travers la membrane apicale des cellules de type II.
- Le sodium est absorbé :
 - ◆ par le canal sodique épithélial (ENaC)
 - ◆ et par la pompe à sodium ($\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPase}$) à travers la membrane basolatérale des cellules de type II.
- L'eau est éliminée :
 - ◆ à travers les aquaporines, situées principalement sur les cellules de type I
 - ◆ et par voie paracellulaire.
- Les protéines solubles sont principalement éliminées :
 - ◆ par diffusion paracellulaire
 - ◆ et secondairement par endocytose par les cellules épithéliales alvéolaires.
- Les macrophages éliminent par phagocytose
 - ◆ les protéines insolubles
 - ◆ et les neutrophiles apoptotiques.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

- Irritation oculaire
- Irritation des VAS
 - ◆ Risque d'œdème laryngé
- Irritation bronchique
 - ◆ Risque de bronchospasme sévère
- Irritation digestive
- 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
- Surveillance en milieu hospitalier
 - ◆ Au moins 24h
 - Pour tous les malades symptomatiques

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

REACTIVE AIRWAYS DYSFUNCTION SYNDROME (RADS)

- Expositions multiples à un agent irritant
- 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

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

BRONCHECTASIES

- Complications rares de l'exposition à des irritants respiratoires
- Peut être localisée ou diffuse
- Clinique :
 - ◆ Bronchorrhée
 - variable et fonction de l'étendue et de l'ancienneté des lésions
 - ◆ Dyspnée (idem)
 - ◆ Hémoptysies
- Radiographie du thorax
 - ◆ hyperclartés par visibilité des parois bronchiques épaissies
 - ◆ opacités tubulées traduisant des bronches pleines de sécrétions.
 - ◆ Des lobes ou des segments collabés peuvent se voir
-

BRONCHECTASIES

- À la tomодensitométrie pulmonaire :
 - ◆ diamètre intrabronchique est supérieur à celui de l'artère qui lui est associée ;
 - ◆ bronches visibles au niveau du tiers externe du parenchyme ;
 - ◆ absence de réduction progressive de calibre des bronches au fur et à mesure que l'on s'éloigne des hiles pulmonaires.

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
- Débute 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