



Poumons et toxiques



Poumons et toxiques

♦ Appareil respiratoire :

- voie d'entrée de nombreux xénobiotiques
- organes richement vascularisés
- émonctoire de nombreuses substances
- ⇒ exposition à des substances toxiques
 - en milieu professionnel
 - en milieu domestique
 - dans l'environnement
 - du fait de la consommation de préparations alimentaires ou médicamenteuses

Rappel anatomique et histologique

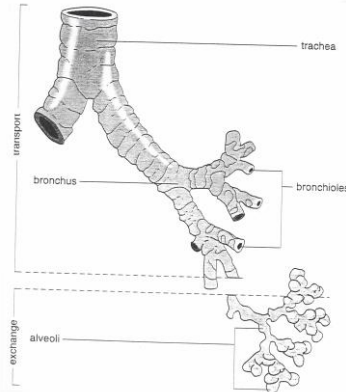
- ◆ Nez et fosses nasales
 - Vestibule : épithélium malpighien kératinisé
 - Cavité nasale :
 - épithélium respiratoire
 - ◆ cellules ciliées
 - ◆ cellules cuboïdes non ciliées
 - ◆ cellules caliciformes : secrétant du mucus
 - + épithélium olfactif

Rappel anatomique et histologique

- ◆ **Pharynx – Larynx**
 - épithélium malpighien non kératinisé
- ◆ **Trachée - Bronches – Bronchioles**
 - cellules ciliées
 - cellules caliciformes
 - cellules de Clara : au niveau des bronchioles
 - peuvent métaboliser les xénobiotiques
 - cellules souches de l'épithélium bronchiolaire
 - **Muscle lisse**
 - contrôle par stimulation neurogène et
 - médiations cholinergique et adrénérergique

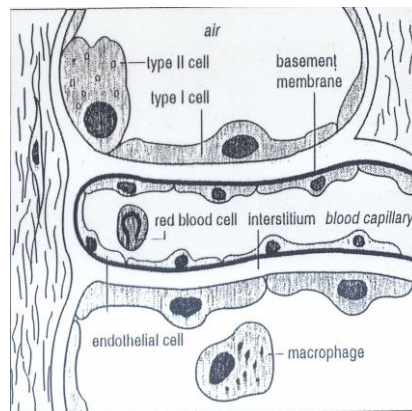
Rappel anatomique

- ◆ Trachée
- ◆ Bronches
- ◆ Bronchioles
- ◆ Alvéoles



Rappel histologique

- ◆ Alvéoles pulmonaires
 - Cellules épithéliales
 - pneumocytes de type I :
 - ◆ impliqués dans les échanges gazeux
 - pneumocytes de type II :
 - ◆ capables de métaboliser les xénobiotiques
 - ◆ cellules souches de tous les pneumocytes
 - ◆ secrètent le surfactant



Rappel histologique

- ◆ **Alvéoles pulmonaires**
 - Cellules épithéliales
 - Endothélium vasculaire
 - Fibroblastes
 - Macrophages :
 - phagocytose des particules inhalées
 - rôle ++ dans les processus inflammatoires

Alvéoles pulmonaires

- ◆ **Barrière** : 0,4 à 2,5 μm
- ◆ **Surface d'échange** :
 - 140 à 150 m^2 chez un adulte (70 fois la surface cutanée)

Méthodes d'investigation

◆ In vitro

- fraction microsomale de poumon
 - permet étude de la métabolisation des xénobiotiques
 - ne tient pas compte de l'hétérogénéité cellulaire des biotransformations
- cultures cellulaires (macrophages, cellules de Clara, pneumocytes...)
 - pour études
 - ◆ de la métabolisation des xénobiotiques
 - ◆ et des mécanismes de toxicité
- poumon isolé

Méthodes d'investigation

◆ In vivo, chez l'animal

- Administration
 - chambres d'exposition corps entier
 - ou museau seulement
 - instillation intratrachéale
 - éventuellement autres voies (quand toxicité systémique)
- P difficultés d'extrapolation à l'homme

Méthodes d'investigation

- ◆ In vivo, chez l'animal
 - Etude de la fréquence ventilatoire
 - souris exposées
 - ↓ fréquence respiratoire corrélée au pouvoir irritant
 - permet le classement des substances irritantes en fonction de R50
 - irritation prédominant sur VAS :
 - ◆ ⇒ ralentissement expiratoire
 - irritation prédominant au niveau du parenchyme
 - ◆ ⇒ pauses pré-inspiratoires

Méthodes d'investigation

- ◆ In vivo, chez l'animal
 - EFR, pléthysmographie
 - Gazométrie artérielle
 - Lavage broncho-alvéolaire
 - cytologie
 - biochimie
 - analyse toxicologique

Méthodes d'investigation

- ◆ In vivo, chez l'animal
 - Examen anatomo-pathologique
 - macroscopique (poids)
 - microscopique

Méthodes d'investigation

- ◆ Médicales
 - Interrogatoire ++
 - anamnèse fondamentale pour
 - ◆ évoquer une étiologie toxique
 - ◆ étayer une hypothèse toxicologique
 - aide possible de services spécialisés
 - Examen clinique
 - Epreuves fonctionnelles respiratoires
 - statiques et dynamiques
 - Imagerie

Méthodes d'investigation

- ◆ Médicales
 - Examens fibroscopiques
 - Etude du LBA
 - Examens histologiques
 - Analyses toxicologiques (sang, urines, crachats, LBA...)
 - Tests in vitro (RAST, TTL...)
 - Tests de provocation (pour certaines pathologies allergiques)

Distribution des aérosols dans l'arbre respiratoire

- ◆ Particules de diamètre $< 100 \mu\text{m}$:
 - pénètrent facilement dans fosses nasales
- ◆ Particules de diamètre entre 5 et $100 \mu\text{m}$:
 - piégées par impact dans la cavité nasale, le pharynx et le larynx
 - (ne peuvent suivre les changements directionnels brutaux et entrent en collision avec les parois ou les poils)

Distribution des aérosols dans l'arbre respiratoire

- ◆ Particules de diamètre compris entre 1 et 5 μm
 - la plupart se déposent par sédimentation
 - dans la trachée, les bronches et les bronchioles

- ◆ Particules de diamètre inférieur à 1 μm
 - parviennent jusqu'aux alvéoles
 - sont agitées d'un mouvement brownien
 - celles qui entrent en collision avec les parois alvéolaires s'y déposent (on parle de "diffusion")
 - les autres sont exhalées

Distribution des aérosols dans l'arbre respiratoire

- ◆ Absorption
 - des particules déposées dans les alvéoles
 - déterminée par
 - leur hydrosolubilité
 - leur lipophilie
 - leur poids moléculaire
 - *exemples :*
 - Cr VI / Cr III
 - White spirit/Huile minérale
 - transport actif de certaines substances
 - exemple : paraquat/putrescine

Clairance trachéobronchique des aérosols

- ◆ Migration des particules déposées vers le carrefour aérodigestif
- ◆ Ascenseur mucociliaire ⇒ déglutition ou expectoration
- ◆ Clairance mucociliaire, rapide : complète en 24-48 heures
- ◆ Réaction spécifique dans certains cas :
 - sensibilisation ⇒ réaction immunologique
 - ⇒ bronchoconstriction et réaction inflammatoire

Clairance pulmonaire des aérosols

- ◆ Absorption
- ◆ Phagocytose par macrophages (\pm neutrophiles)
 - Elimination par ascenseur mucociliaire
 - Elimination par drainage lymphatique
 - Macrophages, neutrophiles et éosinophiles peuvent libérer médiateurs
 - participent à la neutralisation des particules
 - participent au processus inflammatoire
 - Dans certains cas
 - ⇒ réaction immunologique spécifique ⇒ pneumopathie d'hypersensibilité
 - Dans quelques cas résorption difficile ou impossible
 - ⇒ séquestration dans le parenchyme pulmonaire (SiO₂, Be, Hg...)

Distribution des gaz et des vapeurs dans l'arbre respiratoire

- ◆ Déterminée par hydrosolubilité
 - composés très hydrosolubles (NH_3 , SO_2 , HCl)
 - \Rightarrow retenus dans les voies aériennes supérieures
 - composés lipophiles (solvants, NO_2 , O_3 , COCl_2 ...)
 - \Rightarrow pénètrent profondément dans l'arbre respiratoire
 - \Rightarrow lésions basses et/ou bonne absorption
 - composés intermédiaires (aldéhydes, Cl_2 ...)
 - \Rightarrow lésions diffuses, si irritants

Irritants respiratoires

- ◆ Pneumopathies aiguës

- ◆ Effets de l'exposition répétée

Irritants respiratoires

- ◆ Facteurs de risque
 - Hydrosolubilité
 - Nature chimique
 - Acides (HCl, HNO₃, SO₂, H₂SO₄ ...)
 - ◆ coagulation des protéines tissulaires
 - Bases (NaOH, KOH, NH₃, NH₄OH ...)
 - ◆ saponification des lipides
 - Oxydants (Cl₂)
 - Solvants
 - Substances électrophiles (formaldéhyde, glutaraldéhyde, acroléine ...)

Irritants respiratoires

- ◆ Facteurs de risque
 - Hydrosolubilité
 - Nature chimique
 - Granulométrie des aérosols
 - > 10 µm ⇒ lésions des VAS ++
 - < 5 µm ⇒ lésions alvéolaires
 - Intensité de l'exposition
 - Durée de l'exposition
 - Age
 - Activité physique
 - Antécédents respiratoires

Irritants respiratoires

- ◆ Symptomatologie clinique (1)
 - 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)

Irritants respiratoires

- ◆ Symptomatologie clinique (2)
 - Surinfection bactérienne
 - quasi-constante
 - ± hypersécrétion bronchique
 - ± desquamation muqueuse bronchique
 - ⇒ obstructions tronculaires et atélectasies
 - ⇒ alvéolite nécrotique et abcès pulmonaires

Irritants respiratoires

◆ Séquelles

- Hyperréactivité bronchique
- Bronchiolite oblitérante
- Sténose tronculaire
- Bronchectasies

Irritants respiratoires

◆ Exposition répétée

- Fosses nasales
 - ⇒ rhinite, sinusite chroniques
 - réaction inflammatoire chronique
 - lésions de l'épithélium olfactif
 - ◆ ⇒ hyposmie, anosmie
 - prolifération cellulaire :
 - ◆ métaplasie squameuse des cellules ciliées
 - ◆ hyperplasie des cellules caliciformes
 - ◆ ⇒ risque de néoplasie :
 - ◆ exemples : formaldéhyde, épichlorhydrine, bis(chlorométhyl)éther

Irritants respiratoires

◆ Exposition répétée

■ Bronches

- Asthme induit par les irritants
- Inhibition des mouvements ciliaires, puis dégénération des cellules ciliées et réaction inflammatoire
 - ◆ ⇒ bronchite chronique
- Hyperplasie et métaplasie squameuse de l'épithélium respiratoire :
 - ◆ ⇒ ± néoplasie

Irritants respiratoires

◆ Exposition répétée

■ Alvéoles

- Destruction ou fusion des alvéoles
 - ◆ par les substances chimiques
 - ◆ du fait de la surpression liée à obstruction bronchique ou bronchiolaire
 - ◆ P emphysème

Fièvres d'inhalation

- ◆ Fièvre des métaux
- ◆ Fièvre des polymères
- ◆ Syndrome toxique des poussières organiques

Fièvre des métaux

- ◆ Métaux responsables
 - Zn
 - Al
 - Ag
 - Cu
 - Sn
 - Fe
 - Mg
- ◆ Attention si : Cd, Hg, Mn

Fièvre des métaux

- ◆ 4 - 8 heures après le début de l'exposition
- ◆ Goût métallique
- ◆ Céphalées, asthénie
- ◆ Myalgies, arthralgies
- ◆ 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 à H₉-H₁₂
- ◆ Puis guérison en 24 - 48 heures
- ◆ Aucun traitement n'est nécessaire
- ◆ Tachyphylaxie habituelle
- ◆ Tolérance disparaît en cas d'arrêt de l'exposition
 - ⇒ "fièvre du lundi"
- ◆ Pathogénie discutée :
 - activation des macrophages
 - libération de TNF.α, IL6 et IL8

Fièvre des polymères

- ◆ Induite par produits de dégradation thermique du PTFE
- ◆ Même tableau que la fièvre des métaux
- ◆ Mais risque OAP lésionnel
 - ⇒ surveillance hospitalière de 24 heures
- ◆ Quelques cas de fibrose pulmonaire au décours

Syndrome toxique des poussières organiques

(Organic dust toxic syndrome)

- ◆ Induit par exposition massive à poussières organiques
- ◆ Syndrome pseudo-grippal
 - fièvre, myalgies
 - céphalées, asthénie
 - sensation d'irritation des voies aériennes
- ◆ Débute 4-12 heures après exposition
- ◆ Auscultation : normale ou râles bronchiques
- ◆ Radiographie pulmonaire : normale
- ◆ EFR : généralement normales ; parfois syndrome restrictif ± ↓DLCO

Syndrome toxique des poussières organiques

(Organic dust toxic syndrome)

- ◆ Tableau proche de celui du poumon de fermier mais
 - pas d'anticorps précipitant
 - régression spontanée en quelques heures à quelques jours
- ◆ Pathogénie discutée :
 - rôle des mycotoxines et endotoxines bactériennes
 - activation macrophagique et libération de cytokines

Pneumoconioses

- ◆ Silicose
- ◆ Asbestose
- ◆ Pneumopathie d'hypersensibilité au cobalt
- ◆ Bérylliose

Silicose

- ◆ Pneumoconiose induite par la silice cristalline
- ◆ Fibrose réticulo-nodulaire
- ◆ Lésion initiale : alvéolite macrophagique
 - cristaux de silice contiennent radicaux libres SiO^\cdot , SiO^\cdot
 - macrophages libèrent médiateurs, radicaux libres, enzymes
 - \Rightarrow chémoattraction des neutrophiles
 - \Rightarrow destruction cellules alvéolaires
 - \Rightarrow prolifération des fibroblastes
 - \Rightarrow nodule fibrohyalin avec un centre acellulaire (particules de silice, en périphérie)

Asbestose

- ◆ Fibrose pulmonaire secondaire à l'inhalation de fibres d'amiante
- ◆ ⇒ Alvéolite macrophagique :
 - Macrophages libèrent radicaux libres et cytokines
 - Fe de la fibre entraînerait production OH[·]
- ◆ ⇒ chémoattraction des neutrophiles et des lymphocytes
- ◆ ⇒ effets cytotoxiques
- ◆ ⇒ prolifération des fibroblastes
- ◆ ⇒ fibrose pulmonaire

Bérylliose

- ◆ Pseudopneumoconiose
- ◆ Pneumopathie interstitielle provoquée par l'inhalation de poussière de béryllium
- ◆ Histologie : granulomes constitués d'un centre fibrinoïde entouré de cellules géantes épithélioïdes et d'une couronne de lymphocytes, de plasmocytes et de fibroblastes
- ◆ Mécanisme probablement immunologique : TTL + chez les malades
- ◆ Risque élevé ++ si HLA-DPβ1 avec épitope glutamine en 69

Cancerogénicité de l'amiante

- ◆ Production d'espèces réactives de l'oxygène
 - en particulier, production d'OH⁻ liée à la teneur en Fe
 - ⇒ perte de l'inhibition de contact entre cellules
 - ⇒ cassures de l'ADN
 - ⇒ mutations
 - ⇒ anomalies de ségrégations des chromosomes
- ◆ Mésothéliome, cancers du poumon et du larynx (ovaire ?)
- ◆ Classée dans le groupe 1 « substance cancérogène certaine pour l'Homme » (IARC 1977)

Cancerogénicité des dérivés inorganiques de l'uranium

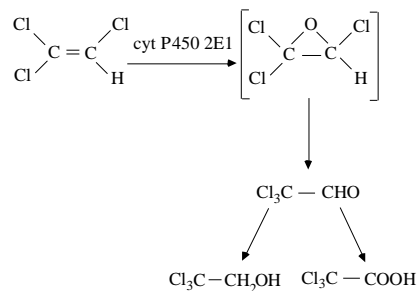
- ◆ Cancérogénicité de l'uranium due à sa radiotoxicité
- ◆ Composés bien absorbés
 - ⇒ cancers des organes de stockage : os, organes hématopoïétiques
 - ⇒ cancers des émonctoires : rein
- ◆ Composés non transférables
 - ⇒ cancers broncho-pulmonaires (et de la peau)

Trichloréthylène et tumeurs pulmonaires

- ◆ Chez la souris
 - 3 études (inhalation) positives
 - souris B6C3F1, Swiss et ICR
 - 1 étude négative (inhalation)
 - souris NMRI
- ◆ Chez le rat
 - 3 études négatives (inhalation)
 - 3 souches différentes
- ◆ Chez l'homme
 - 4 études de cohortes négatives

Trichloréthylène et tumeurs pulmonaires

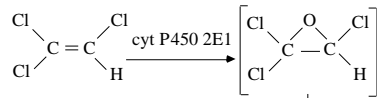
- ◆ Chez la souris
 - TCE métabolisé par cellules de Clara
 - riches en cyt P450
 - mais pas de transformation en trichloréthanol
 - P accumulation de chloral



Trichloréthylène et tumeurs pulmonaires

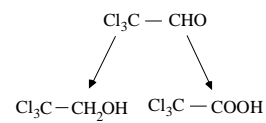
◆ Chez le rat

- moins de cellules de Clara
- moins de cyt P450 2E1 dans les cellules de Clara



◆ Chez l'homme

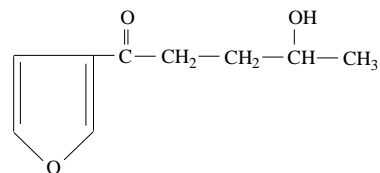
- peu de cellules de Clara
- cellules de Clara ont capacité de métabolisation faibles ou nulles



Toxicité pulmonaire par voie systémique

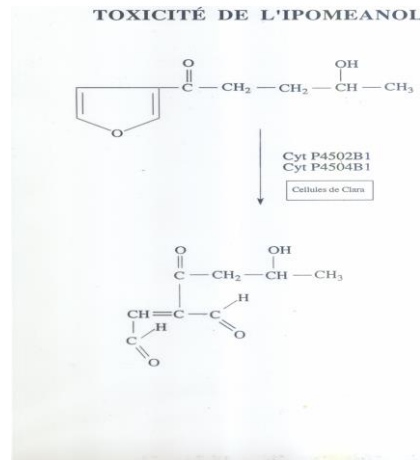
◆ OAP induit par l'ipoméanol

- 4-ipoméanol = toxine naturelle
- produite par l'infestation de patates douces par *Fusarium solani*



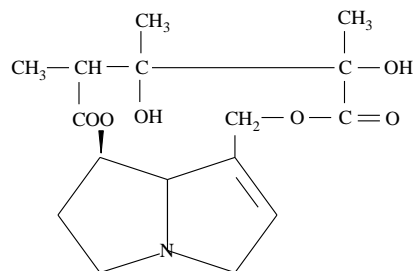
Toxicité pulmonaire par voie systémique

- ◆ Toxicité de l'ipoméanol pour le bétail
 - OAP mortel
 - Lésion initiale : nécrose des cellules de Clara
 - Toxicité augmentée par la déplétion en GSH
 - Toxicité diminuée par l'inhibition du cytochrome P450
 - Pas de toxicité de l'ipoméanol chez les oiseaux (dépourvus de cellule de Clara)
 - Métabolite toxique : dialdéhyde insaturé ?



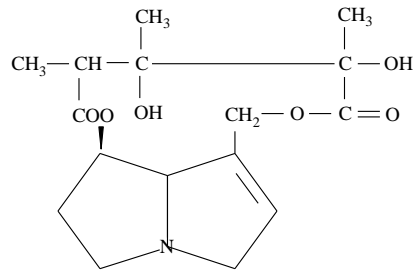
Toxicité de la monocrotaline

- ◆ Alcaloïde de la pyrrolizidine
- ◆ Présent dans nombreux végétaux (Senecio)
- ◆ Principal organe cible, le foie
 - ⇒ maladie veino-occlusive
- ◆ Mais aussi atteinte pulmonaire
 - ⇒ HTAP



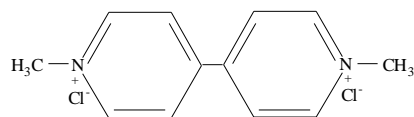
Toxicité de la monocrotaline

- ◆ Les métabolites toxiques sont des déhydro-pyrrolizidines (dérivés pyrrolés)
- ◆ Produits par des monooxygénases à cyt P450
- ◆ Au niveau du foie
- ◆ Mais pas dans le parenchyme pulmonaire



Toxicité pulmonaire du paraquat

- ◆ Intoxication aiguë
 - Corrosif
 - Cytolyse hépatique : discrète
 - Nécrose tubulaire rénale
 - Fibrose pulmonaire :
 - responsable du décès entre J5 et J30



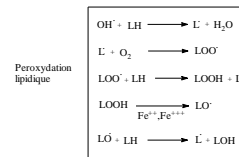
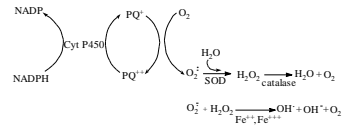
Herbicide

Toxicité pulmonaire du paraquat

METABOLISME DU PARAQUAT

♦ Intoxication aiguë

- Corrosif
- Cytolyse hépatique : discrète
- Nécrose tubulaire rénale
- Fibrose pulmonaire :
 - responsable du décès entre J5 et J30

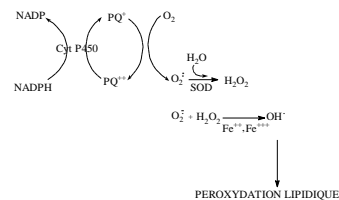


Toxicité pulmonaire du paraquat

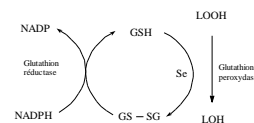
METABOLISME DU PARAQUAT

♦ Intoxication aiguë

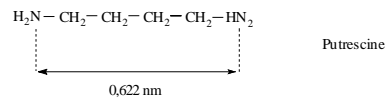
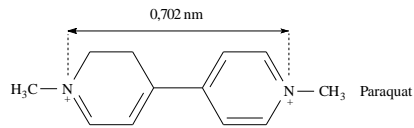
- Corrosif
- Cytolyse hépatique : discrète
- Nécrose tubulaire rénale
- Fibrose pulmonaire :
 - responsable du décès entre J5 et J30



PEROXYDATION LIPIDIQUE



Toxicité pulmonaire du paraquat



- ◆ Accumulation active dans les pneumocytes de type II
- ◆ En compétition avec certaines diamines biogènes (putrescine, spermidine)