

ANNEXE 4

**Principes généraux de la pathogenèse des
dommages pulmonaires non cancérigènes
causés par des substances chimiques**

Principes généraux de la pathogenèse des dommages pulmonaires non cancérigènes causés par les substances chimiques

Les effets des polluants sur le système respiratoire dépendent de plusieurs facteurs. La nature des substances toxiques inhalées, leur concentration dans l'air et la durée d'exposition sont des déterminants importants de la réponse. Les dommages au système respiratoire dépendront, entre autres, de la dose présente aux différentes régions du tractus et de l'interaction de la substance toxique avec le tissu. L'efficacité des mécanismes de défense locaux et la sensibilité des différents types de cellules sont aussi des éléments qui influenceront l'apparition des dommages.

1. DISTRIBUTION

Le site d'atteinte du système respiratoire dépend des propriétés physiques du(es) gaz ou de(s) l'aérosol(s) inhalé(s) comme la réactivité chimique, la solubilité et, s'il est question de particules, de la taille. Les gaz solubles dans l'eau ne pénètrent pas profondément dans le poumon car ils sont rapidement absorbés et sont donc peu toxiques pour cet organe. Toutefois, certains gaz très solubles dans l'eau sont souvent adjoints à des particules. Ils peuvent alors atteindre les profondeurs de l'appareil respiratoire et induire une réponse toxique. C'est d'ailleurs le cas du SO₂. Les gaz et vapeurs peu solubles dans l'eau comme le CO, le H₂S, le NO₂ et certains composés organiques peuvent, pour leur part, atteindre les alvéoles, et même traverser dans le sang et être distribués à travers le corps (voir Medinski et Bond, 2001 pour revue). Il est à noter que les propriétés chimiques de certains composés peuvent être modifiées suite à leur absorption. Par exemple, au contact de la vapeur d'eau des voies respiratoires, le SO₂ peut être transformé en acide sulfurique (H₂SO₄) qui est un irritant puissant.

Les petites particules (Diamètre de moins de 2.5 µm: 1µm= 1 millionième de mètre¹) peuvent atteindre plus facilement les profondeurs du système respiratoire que les grosses, et ainsi affecter ses parties profondes. Le diamètre d'une particule peut toutefois changer avant sa déposition dans le système respiratoire. Par exemple, certains composés comme l'acide sulfurique absorbent l'eau et grossissent dans le système respiratoire (voir Witschi et Last, 1999 dans Casarett et Doull pour revue).

De plus, des conditions cliniques qui affectent le diamètre des voies respiratoires, comme la bronchite chronique, peuvent influencer le dépôt des polluants. Dans le cas de la bronchite, les jets d'air qui traversent les voies respiratoires ont le potentiel d'augmenter la déposition des particules dans certaines régions du système respiratoire. Les irritants qui produisent une bronco-constriction, comme le SO₂, tendent à augmenter la déposition des particules dans les voies respiratoires supérieures (Trachée et bronches) (voir Witschi et Last, 1999 dans Casarett et Doull pour revue).

Le système respiratoire est protégé de l'entrée des polluants par une série de mécanismes de défense. La présence de poils, de cils et de mucus tout le long du système respiratoire favorise l'élimination de polluants, limitant ainsi les dommages au poumon. Malgré ceci, de très petites particules et des gaz atteignent le tissu pulmonaire (voir Witschi et Last, 1999 dans Casarett et Doull pour revue).

Mentionnons en terminant que le poumon n'est pas vulnérable uniquement via l'inhalation. La circulation sanguine est aussi une porte d'entrée, et les substances chimiques transportées par le sang peuvent atteindre les poumons (voir Carraway et Piantadosi dans Gardner et al., 1999 pour revue).

¹ Un cheveu humain a environ 9 µm de diamètre.

2. EFFETS ASSOCIÉS AUX MÉCANISMES DE DÉFENSE DE L'ORGANISME EN PRÉSENCE DE SUBSTANCES ÉTRANGÈRES

Les effets causés par la présence d'une substance étrangère peuvent être attribués à plus d'un mécanisme. D'un part, les mécanismes de défense peuvent être impliqués dans l'apparition des symptômes respiratoires cliniques comme des sifflements et de la difficulté à respirer. Par exemple, une augmentation de mucus en présence d'un corps étranger peut obstruer les voies respiratoires. Le corps étranger peut aussi être « ingéré » par des cellules de défense. L'ingestion du corps étranger peut induire la sécrétion de substances qui vont favoriser l'inflammation². L'inflammation se caractérise par des sécrétions provenant des cellules et des glandes, par la présence de substances dérivées de la dégénération des cellules atteintes et par la sécrétion d'une grande variété de médiateurs de la réponse immunitaire qui affluent au site endommagé (Mills et al., 1999).

La réponse inflammatoire est associée à la présence de symptômes respiratoires comme de la difficulté à respirer et la présence de toux. En fait, l'inflammation est associée à une diminution du débit respiratoire, en raison de l'expansion de la paroi des voies respiratoires. Ceci est occasionné entre autre par l'augmentation de l'apport de sang visant à amener les médiateurs de la réponse inflammatoire au site endommagé. L'inflammation à un site donné augmente aussi la perméabilité microvasculaire, ce qui peut favoriser l'accumulation de liquide et le développement d'un œdème (Goldie et Pedersen, 1995). Les substances sécrétées lors de l'ingestion du corps étranger sont des composés qui peuvent aussi endommager les tissus environnants en les oxydant ou en les digérant. L'inflammation, peut exacerber l'obstruction des voies respiratoires observée chez les asthmatiques.

Puisque les cellules de défense (Neutrophiles, monocytes, macrophages) s'accumulent au site affecté, les dommages oxydatifs représentent probablement une proportion importante des altérations du système respiratoire accompagnées d'une inflammation et engendrée par les cellules de défense pulmonaires (voir Carraway et Piantadosi dans Gardner et al., 1999 pour revue).

3. ALTÉRATIONS ASSOCIÉES À LA PRÉSENCE DE SUBSTANCES RÉACTIVES

Les mécanismes de défenses ne sont pas les seuls à être impliqués dans l'apparition de symptômes de problèmes respiratoires en présence de substances étrangères. En fait si une substance est réactive, elle peut aussi altérer les cellules du système respiratoire. Entre autres, le SO₂ irrite les voies respiratoires. Cette irritation induit aussi une réponse inflammatoire au site endommagé (Mills et al., 1999). De plus, les gaz irritants sont aussi reconnus pour causer un réflexe de broncho-constriction important, ce qui limiterait leur entrée dans les voies respiratoires (Goldie et Pedersen, 1995).

À noter que l'inflammation occasionnée par l'exposition à certains polluants pourrait moduler le système immunitaire ou augmenter la perméabilité de l'épithélium et faciliter la pénétration des allergènes dans les muqueuses et leur contact avec les cellules du système immunitaire. Ceci pourrait exacerber certaines conditions comme l'asthme et certaines allergies respiratoires (Gavett et Koren, 2001).

² Les radicaux libres et enzymes hydrolytiques sécrétés par les neutrophiles, monocytes et macrophages (les cellules de défense pulmonaire responsables d'ingérer la matière étrangère) induisent la sécrétion de médiateurs de l'inflammation.

Les cellules des conduits respiratoires qui sont les plus vulnérables aux effets toxiques sont les cellules de l'épithélium qui ont des cils. L'épithélium est le tissu qui tapisse l'intérieur des conduits respiratoires. Les dommages aux cellules ciliées peuvent induire une diminution des capacités de défense du système respiratoire contre les polluants et favoriser l'accumulation de mucus dans les voies respiratoires (voir Carraway et Piantadosi dans Gardner et al., 1999 pour revue).

L'alvéole (qui permet les échanges gazeux) est constituée de deux types de cellules épithéliales: les cellules de type I et de type II. Les cellules de type I constituent environ 95% de l'épithélium; les cellules de type II sont des cellules sécrétrices. Au niveau de l'alvéole, les cellules de type I de l'épithélium et les cellules de l'endothélium vasculaire sont aussi plus sensibles que les autres types de cellules. L'endothélium est le tissu qui tapisse l'intérieur des vaisseaux sanguins (voir Carraway et Piantadosi dans Gardner et al., 1999 pour revue).

Finalement, une atteinte initiale du système immunitaire qui défend l'organisme contre les pathogènes (ex. bactéries et virus) peut aussi affecter l'intégrité du système respiratoire. En fait l'exposition à certains polluants comme le benzène qui induisent une immunodéficience, peut engendrer une augmentation de l'incidence de cancers et d'infections comme les gripes et les rhumes (WHO, 1996).

Le tableau 1 résume les sections portant sur les principaux mécanismes associés à l'apparition de symptômes respiratoires aigus.

Tableau 1 Mécanismes d'action des polluants et effets aigus sur le système respiratoire

Actions	Causes	Effets	Atteinte
Obstruction des voies respiratoires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réflexe de bronchoconstriction ▪ ↑ de la sécrétion de mucus 	↓ du débit respiratoire	ex. : sifflements et toux
Altération des cellules ciliées	Atteinte directe des cellules	↓ de l'excrétion du mucus et accumulation des polluants (Obstruction des voies respiratoires)	ex. : difficulté à respirer et toux
Inflammation	Réponse à l'atteinte tissulaire	Apport de sang pour acheminer les médiateurs de l'inflammation (Gonflement des voies respiratoires)	ex. : difficulté à respirer et sifflements
Augmentation de la réactivité pulmonaire	Augmentation de la pénétration d'antigènes	↑ de la réponse immunitaire et de l'inflammation	Exacerbation de certaines conditions (ex. : asthme et allergies)
Inhibition du système immunitaire	Atteinte directe des mécanismes de défense immunitaire	↓ de la défense contre les pathogènes	↑ des infections

4. RÉPONSE À LONG TERME

Une augmentation de la proportion de cellules de type II au niveau de l'alvéole modifie l'architecture pulmonaire et peut augmenter substantiellement la sécrétion de mucus. L'inflammation chronique du système respiratoire peut aussi dégénérer en emphysème, fibrose ou bronchite chronique. L'action de certaines enzymes (protéases) des cellules inflammatoires serait associée à de telles conditions. L'élastase par exemple, est une protéase qui digère de façon efficace l'élastine du tissu pulmonaire, réduisant son élasticité (Hutchison, 1987).

RÉFÉRENCES

- CARRAWAY M.S. et PIANTADOSI C.A. « Acute lung injury in response to toxicologic exposures ». *Toxicology of the lung*, DE Gardner, JD Crapo, RO McClellan eds., 1999, Ann Arbor, pp. 125-147
- GAVETT S.H., KOREN H.S. « The role of particulate matter in exacerbation of atopic asthma ». *Int Arch Allergy Immunol*, 2001, 124(1-3):109-12
- GOLDIE R.G., PEDERSEN K.E. « Mechanisms of increased airway microvascular permeability: role in airway inflammation and obstruction ». *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1995, 22(6-7): 387-96
- HUTCHISON D.C. « The role of proteases and antiproteases in bronchial secretions ». *Eur J Respir Dis Suppl.*, 1987, 153:78-85
- MEDINSKI M.A., BOND J.A., « Sites and mechanisms for uptake of gases and vapors in the respiratory tract ». *Toxicol*, 2001, 160(1-3):165-72
- MILLS P.R., DAVIES R.J., DEVALIA J.L. « Airway epithelial cells, cytokines, and pollutants ». *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(5 Pt 2):S38-43
- WITSCHI H.R., LAST J.A. « Toxic responses of the respiratory system ». *Casarett & Doull's Toxicology*, 5^e éd., NY, 1999, 1111p.