

SYNTHÈSES SCIENTIFIQUES

La Diphotérine pour la décontamination d'urgence des projections chimiques oculaires et cutanées : une synthèse *

Alan H Hall MD

Department of Emergency Medicine, Division of Toxicology, Texas Tech University Health Sciences Center-El Paso and Toxicology Consulting and Medical Translating Services, Inc, El Paso, Tx, 79936

Joël Blomet MS, Laurence Mathieu PhD

Laboratoire Prévior, Valmondois, France

RÉSUMÉ. Les projections chimiques oculaires et cutanées sont un problème important. La Diphotérine est un produit amphotère hypertonique et polyvalent mis au point en France pour être utilisé comme solution aqueuse de décontamination des projections chimiques oculaires et cutanées. *In vitro* et *in vivo*, elle décontamine activement quelque 600 agents chimiques, dont les acides, les bases, les oxydants, les réducteurs, les irritants, les gaz lacrymogènes, les solvants, les alkylants et les radioéléments. Son énergie de liaison chimique avec de tels agents est supérieure à celle des récepteurs tissulaires. Son hypertonie empêche la pénétration du produit chimique à l'intérieur des tissus et peut éliminer une partie des substances toxiques absorbées par la peau ou la cornée qui ne sont pas déjà liées avec les récepteurs tissulaires. Les réactions chimiques de la Diphotérine ne sont pas exothermiques. La Diphotérine et ses résidus de décontamination acides ou basiques ne sont pas irritants pour les yeux ou pour la peau ; la Diphotérine est essentiellement non toxique. La Diphotérine peut prévenir l'apparition de brûlures oculaires ou cutanées consécutives à des projections chimiques et soulage presque immédiatement la douleur.

Les brûlures chimiques oculaires ou cutanées sont un problème important, tant dans l'industrie que dans le grand public, mais leur fréquence réelle est difficile à déterminer. Josset et al ont noté qu'il avait eu en 1984, en France, quelque 7000 accidents du travail graves dus à des brûlures chimiques, dont environ la moitié touchant les yeux (1). Ces brûlures chimiques se sont traduites par environ 120 000 jours d'arrêt de travail et 250 cas d'invalidité permanente.

Aux États-Unis, les données nationales sur les expositions signalées aux centres antipoison sont gérées par l'association américaine des centres antipoison (American Association of Poison Control Centers) dans son système de surveillance des expositions toxiques (TESS) (2). Dans cette base de données sont enregistrées les expositions toxiques signalées aux centres antipoison participants, avec toutes les voies d'exposition. La base de données TESS couvre toute une variété d'expositions potentiellement toxiques, incluant les expositions aux produits chimiques.

La base de données TESS pour 1999 recensait un total de 2 201 156 cas d'exposition humaine à des substances toxiques, dont 873 empoisonnements mortels. Il y avait un total de 185 509 cas d'exposition cutanée (8,0%) et de 134 669 cas d'exposition oculaire (5,8%). Parmi les 873 accidents mortels, 12 (1,3%) résultaient d'une exposition cutanée et 1 (0,1%) était consécutif à une exposition oculaire.

En examinant les dossiers d'indemnisation des victimes d'accidents de travail de la Virginie-Occidentale pour une période d'un an, Islam et al ont constaté que le taux d'incidence des brûlures oculaires (thermiques et chimiques) était de 28,0 pour 100 000 employés (3). Parmi ces brûlures oculaires, 183 ont donné lieu à des remboursements maladie, à des indemnités d'arrêt de travail ou à des allocations d'invalidité partielle permanente. Les expositions chimiques oculaires de ce groupe étaient associées à des lésions oculaires, à des conjonctivites atopiques et à des conjonctivites aiguës. Les expositions chimiques étaient responsables de 43,7% des lésions oculaires (80/183), de 67,3% des cas de conjonctivite atopique (136/202) et de 29,3% des cas de

* Cette synthèse a été financée par le Laboratoire Prévior, Valmondois, France.
Présentée à la 17^e réunion annuelle de la Semiconductor Safety Association Europe, Milan, Italie, 3-5 octobre 2000.

conjonctivite aiguë (12/41) et étaient donc la cause la plus fréquente de ces pathologies.

Pour la décontamination des projections chimiques oculaires, il a été dit que « la solution de lavage idéale est une solution saline physiologique conservée, isotonique et stérile. Le liquide de lavage doit être, au minimum, propre et non toxique » (4). Or, de telles solutions n'assurent qu'une décontamination passive : elles enlèvent le produit chimique de la cornée et de la conjonctive ou de la peau. Une meilleure méthode consiste à combiner ce rinçage avec une décontamination chimique *active*.

La Diphotérine est une solution de décontamination des projections chimiques oculaires et cutanées. C'est une molécule hydrosoluble amphotère, légèrement hypertonique et polyvalente qui se lie aux acides, aux bases, aux oxydants, aux réducteurs, aux solvants, aux irritants, aux alkylants et aux radioéléments. Ses réactions chimiques ne sont pas exothermiques (elle ne dégage pas de chaleur susceptible d'endommager les tissus exposés).

MÉTHODES

Le bilan des études publiées antérieurement ou non encore publiées sur la sécurité et l'efficacité de la Diphotérine comme solution de décontamination des projections chimiques oculaires et cutanées sont présentées ici. Les expérimentations animales et humaines citées ont été menées en conformité avec toutes les directives et réglementations relatives à l'utilisation des animaux et à la protection des sujets humains en vigueur dans les différents pays. Lorsque des données non publiées sont citées dans cette synthèse, elles sont identifiées dans la bibliographie par la notation : (non publié).

RÉSULTATS

Études *in vitro*

Les études *in vitro* montrent que la Diphotérine neutralise quelque 600 composés chimiques, dont des acides, des bases, des oxydants, des réducteurs, des solvants, des irritants, des alkylants (comme le gaz moutarde) et des radioéléments (uranium²³⁸, césium¹³⁷, strontium⁹⁰/yttrium⁹⁰) (5-7). La liste la plus récente des produits chimiques testés est disponible sur l'internet à l'adresse www.prevor.com. *In vitro*, environ 20 ml de Diphotérine amphotère se sont avérés plus efficaces qu'un volume semblable d'eau pour ramener des solutions d'acide chlorhydrique 1N ou de soude 1N à un pH physiologique ; un volume d'eau équivalent a donné un pH égal à 2 pour les acides ou à 12 pour les bases (8).

Études expérimentales chez l'animal

Sécurité. La DL₅₀ chez des rats Sprague-Dawley mâles et femelles auxquels avait été administrée une dose orale unique de Diphotérine et mis en observation pendant 14 jours était >2 000 mg/kg. À la dose de 2 000 mg/kg, il n'y a pas eu de mortalité, l'évolution pondérale était normale et l'autopsie n'a révélé rien d'anormal (9). Chez la même espèce, la DL₅₀ cutanée aiguë était >2 000 mg/kg (10). L'exposition a été réalisée par application sous semi-occlusion pendant 24 heures sur environ 10% de la surface totale de la peau, après enlèvement des poils. À la dose de 2000 mg/kg, il n'y a pas eu de mortalité, l'évolution pondérale était normale, l'autopsie n'a révélé rien d'anormal et il n'y a pas eu d'irritation de la peau. Ces DL₅₀ indiquent que la Diphotérine est essentiellement non toxique.

Des tests d'irritation oculaire et cutanée chez des lapins blancs néo-zélandais ont également été effectués. Pour le test d'irritation oculaire, 0,1 ml de Diphotérine a été instillé dans le sac conjonctival d'un œil de chaque lapin. Aucune irrigation à l'eau n'a été effectuée. Pendant 7 jours d'observation, aucune irritation n'a été observée (11). Chez la même espèce, on a appliqué 0,5 ml de Diphotérine sous occlusion pendant 24 heures sur peau intacte ou scarifiée, puis on a enlevé le pansement occlusif et effectué une irrigation à l'eau distillée. Après une période d'observation de 72 heures, on a observé un œdème et un érythème légers chez certains lapins. Dans ces conditions expérimentales, la Diphotérine a été classée comme un irritant léger pour la peau du lapin (12).

En plus du test du pouvoir irritant de la Diphotérine pour les yeux et pour la peau, des tests d'irritation oculaire ont également été effectués avec les résidus de neutralisation *in vitro* de l'acide chlorhydrique concentré et de la soude concentrée. Le pH des résidus de neutralisation acides était de 5,84 et celui des résidus de neutralisation basiques était de 8,82. Chez les lapins blancs néo-zélandais ayant fait l'objet d'une instillation oculaire unique de 0,1 ml de ces résidus de neutralisation et mis en observation pendant 8 jours, il n'y a pas eu d'irritation oculaire (13, 14).

Une étude allemande non encore publiée traite à la fois des questions de sécurité et d'efficacité (voir **Efficacité**, plus loin, pour plus de détails). Dans cette étude en double aveugle, les lapins ont subi une brûlure cornéenne grave par instillation de soude 1N dans un œil. Au bout de 30 secondes, une irrigation a été effectuée avec 500 ml de Diphotérine ou de solution saline normale (15). On a observé aucun effet

néfaste de la Diphotérine sur les tissus oculaires par comparaison avec la solution saline normale.

Efficacité. On a étudié l'efficacité de la Diphotérine sur des yeux de lapin par comparaison avec la solution saline normale pour l'irrigation initiale après exposition à la soude 1N (15). Après 30 secondes d'exposition, un traitement par irrigation a été effectué avec 500 ml de solution saline normale ou de Diphotérine. Par la suite, l'œil exposé a fait l'objet d'une irrigation trois fois par jour avec la solution saline normale selon le protocole de traitement des brûlures oculaires basiques graves en vigueur localement. Aucune différence n'a été constatée entre les groupes de traitement pour ce qui est de l'opacification de la cornée, de la cicatrisation épithéliale, de la perturbation du processus de cicatrisation épithéliale ou des ulcérations cornéennes. Le groupe traité à la Diphotérine présentait une altération légèrement moins grave de l'iris et du cristallin, une atrophie du stroma de l'iris moindre et une opacification du cristallin également moindre.

Une deuxième étude expérimentale des brûlures oculaires par la soude chez le lapin a été menée par Josset et al (1, 16). Les critères de jugement étaient le pH extra-oculaire et intra-oculaire et l'histologie. Après l'application sur la cornée de papier filtre imbibé de soude concentrée pendant 1 minute, un lavage oculaire a été effectué pendant 3 minutes avec de l'eau courante, une solution isotonique aux larmes ou de la Diphotérine. Après 3 minutes de lavage à l'eau ou avec une solution isotonique aux larmes, le pH oculaire externe était d'environ 9,7. Par contre, après le lavage à la Diphotérine, le pH oculaire externe était revenu presque immédiatement à des valeurs physiologiques. Après irrigation de l'œil avec de l'eau, le pH intra-oculaire est devenu de plus en plus alcalin pendant environ 1 minute, tandis que le lavage à la Diphotérine a empêché cette augmentation du pH. Dans le cas du lavage à l'eau, le retour à un pH intra-oculaire physiologique ne s'est produit qu'au bout de 4 heures, contre 1 heure dans le cas du lavage à la Diphotérine.

Quelle que soit la solution de lavage employée, la surface épithéliale cornéenne a été détruite et des ulcérations sont apparues au bout de quelques minutes. Toutefois, l'œdème du stroma a été nettement moins important avec la Diphotérine qu'avec l'eau. Les cellules endothéliales (responsables de la régénération de la cornée) ont été complètement détruites dans le cas du lavage à l'eau, seulement partiellement détruites dans le cas du lavage avec une solution isotonique aux larmes et

n'ont présenté que des variations morphologiques avec très peu de cellules détruites dans le cas du lavage à la Diphotérine. Ces résultats montrent que la Diphotérine est plus efficace pour la décontamination des expositions oculaires caustiques que l'eau courante ou une solution isotonique aux larmes (1, 16).

On a également comparé l'irrigation avec une solution saline normale et avec la Diphotérine à la suite de brûlures oculaires expérimentales par l'ammoniaque chez un modèle lapin (17). De l'ammoniaque à 15,3% (pH 12,8) a été instillée dans des yeux de lapin, à différents temps de 1 à 30 minutes suivant l'exposition, avec aucune irrigation, une irrigation avec 250 ml de solution saline normale ou une irrigation avec de la Diphotérine. Les critères de jugement étaient le pH dans la chambre antérieure, la concentration d'ammoniaque dans la chambre antérieure et l'évaluation histologique des cornées exposées. Les deux liquides de lavage ont abaissé les concentrations d'ammoniaque dans la chambre antérieure. Le pH dans la chambre antérieure avait baissé 7 minutes après l'irrigation avec la Diphotérine comparativement à la solution saline. Lors de l'examen histopathologique, un œdème du stroma cornéen a été observé à la suite du lavage à la solution saline normale, œdème absent après l'irrigation avec la Diphotérine. Dans l'ensemble, la Diphotérine s'est montrée supérieure à la solution saline normale pour la décontamination de l'exposition oculaire à l'ammoniaque sur ce modèle.

Études chez des volontaires humains

On a procédé à l'évaluation initiale de dix sujets adultes en bonne santé (contrôle d'acuité visuelle, examen à la lampe à fente, examen de la cornée au microscope confocal), qui ont ensuite subi une irrigation des yeux avec 500 ml de Diphotérine pendant 5 minutes (18). Les mêmes évaluations oculaires ont été effectuées immédiatement après l'irrigation et trois jours plus tard. 5 sujets sur 10 ont présenté une diminution de l'acuité visuelle immédiatement après le rinçage et quelques légères modifications de l'épithélium. Ces effets ont disparu complètement en trois jours et n'étaient pas différents des effets mécaniques du lavage oculaire avec d'autres liquides, notamment l'eau. Ces résultats indiquent qu'aucune lésion oculaire significative ne se produit chez des sujets sains après 5 minutes d'irrigation avec de la Diphotérine.

Rapports de cas

Des cas de décontamination par lavage à la Diphotérine de patients allemands et français victimes d'expositions chimiques au travail ont été rapportés au

fabricant de la Diphotérine entre 1991 et 1999. Les expositions étaient les suivantes : acide sulfurique à 98% sur la paupière (1 ouvrier) et sur le visage, le cou et l'épaule (1 ouvrier) ; acide nitrique à 100% sur la main, acide sulfurique à 96% sur le visage et sur le cou ; soude à 50% sur l'avant-bras ; paillette de soude dans l'œil gauche. Tous ont été décontaminés immédiatement avec de la Diphotérine sur le lieu de travail, puis évalués à l'infirmierie de l'établissement. Aucune séquelle n'a été observée chez ces travailleurs, aucun autre traitement n'a été nécessaire après la décontamination initiale et il n'y a pas eu d'arrêt de travail (8).

D'autres cas de décontamination efficace de projections chimiques cutanées ont été rapportés au fabricant, notamment après exposition à l'acide acrylique à 100%, à l'acrylamide à 50%, à la diméthyléthylamine, et au p-chloro-m-crésol (8).

Séries de cas (revue succincte)

De 1994 à 1998, 24 ouvriers d'une usine métallurgique allemande ont été victimes d'expositions oculaires ou cutanées accidentelles à des acides ou à des bases (19). Les procédés industriels à l'origine de ces expositions étaient le dégraissage, la neutralisation, le transfert de matières, le décapage, l'aspiration, le nettoyage, la mise au bain chimique et le contact oculaire ou cutané avec un produit renversé accidentellement. Les projections ont touché l'œil dans 15 cas – 11 avec des acides et 4 avec des bases. La peau a été touchée dans 9 cas – 8 avec des acides et 1 avec des bases.

Dans le cas des projections d'acides dans les yeux (n=11), les produits chimiques concernés étaient notamment des mélanges d'acide sulfurique et d'acide nitrique et de l'acide sulfurique à des concentrations de 5% à 35%. De telles expositions ne peuvent être considérées comme bénignes. Après décontamination initiale avec de la Diphotérine sur le lieu de travail et un deuxième lavage à la Diphotérine à l'arrivée à l'infirmierie (imposé par les consignes générales de l'entreprise) le résultat était le suivant : aucun traitement supplémentaire n'a été nécessaire après décontamination initiale avec la Diphotérine, 1 jour d'arrêt de travail pour chacun des trois ouvriers et aucune séquelle.

Dans le cas des projections oculaires de bases (n=5), les patients ont été exposés à de la soude à 30%, à une « solution basique » à 30% ou à de l'oxyde de calcium à des concentrations inconnues. Le résultat était le suivant : aucun traitement supplémentaire n'a été nécessaire après

décontamination initiale avec la Diphotérine, aucun arrêt de travail et aucune séquelle.

Dans le cas des projections cutanées d'acides (n=8), les composés concernés étaient l'acide nitrique, l'acide sulfurique et l'acide phosphorique à des concentrations de 15 à 75%. Après décontamination initiale sur le lieu de travail avec de la Diphotérine et un deuxième lavage à la Diphotérine à l'infirmierie de l'établissement, aucun traitement supplémentaire n'a été nécessaire et il n'y a pas eu d'arrêt de travail ni de séquelle.

Un ouvrier a reçu une projection de soude à 45% sur le genou. Après décontamination initiale sur le lieu de travail et décontamination secondaire à l'infirmierie avec de la Diphotérine, aucun traitement supplémentaire n'a été nécessaire et il n'y a pas eu d'arrêt de travail ni de séquelle.

Études observationnelles en milieu de travail

Des études observationnelles de la décontamination par la Diphotérine des projections chimiques oculaires et cutanées au travail ont été effectuées. La première a été menée par l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) (20, 21). Cette étude a porté sur des travailleurs victimes de projections chimiques oculaires ou cutanées rapportées à l'INRS à l'aide d'un questionnaire standardisé. Les critères de jugement étaient le type de lavage initial et le type de lavage secondaire (eau et/ou Diphotérine), l'arrêt de travail éventuel et la nécessité ou non d'un traitement supplémentaire après la décontamination initiale. Il y avait un total de 145 cas de projections oculaires ou cutanées mettant en jeu diverses substances chimiques, dont des acides, des bases, des oxydants, des solvants et des colles.

Bien que la diversité des substances concernées, les variations de temps de décontamination et les combinaisons de mesures de décontamination rendent les comparaisons difficiles, on est parvenu aux conclusions suivantes. La Diphotérine s'est avérée efficace pour la décontamination des projections oculaires ou cutanées d'acides et de bases, et l'ajout d'une décontamination avec de l'eau avant ou après la Diphotérine n'a pas amélioré l'efficacité. Les besoins de traitement supplémentaire contre les irritations ou brûlures chimiques ont été moindres lorsque la Diphotérine avait été utilisée pour la décontamination initiale. Dans le cas des projections chimiques oculaires, la Diphotérine a soulagé presque immédiatement la douleur.

Une deuxième étude comparative en milieu de travail des méthodes de décontamination dans 45 accidents du travail mettant en cause la soude ou d'autres bases fortes (pH 14 ou plus) a été effectuée chez Martinswerk GmbH, Bergheim, Allemagne (22). Cette usine produit de l'oxyde d'aluminium et de l'hydroxyde d'aluminium et utilise de la soude caustique sous forme solide ou liquide. L'étude a comparé l'utilisation d'eau, d'une solution d'acide acétique diluée et de Diphotérine pour les projections oculaires ou cutanées mettant en cause les substances chimiques ci-dessus, en utilisant comme critère de jugement, les arrêts de travail, l'absence de nécessité d'un traitement supplémentaire contre les irritations ou brûlures chimiques, la nécessité d'un traitement simple contre les irritations ou brûlures chimiques ou la nécessité d'un traitement plus important contre les irritations ou brûlures chimiques.

On a observé une diminution importante des arrêts de travail après des projections oculaires ou cutanées de soude ou d'autres bases fortes lorsque la Diphotérine avait été utilisée pour la décontamination initiale, par comparaison avec la solution d'acide acétique diluée ou l'eau. Avec la Diphotérine comme méthode de décontamination initiale, aucun traitement supplémentaire contre les irritations ou brûlures chimiques n'a été nécessaire lorsque la Diphotérine avait été utilisée pour la décontamination initiale. Par contre, des soins secondaires ont été nécessaires dans le cas de la solution d'acide acétique diluée ou de l'eau.

Une étude similaire en milieu de travail a été effectuée entre 1987 et 1992 à l'usine Rhône-Poulenc de La Rochelle (23). Les substances chimiques concernées étaient des acides et la soude. On a comparé la décontamination par la Diphotérine et par l'eau en utilisant comme critère de jugement les arrêts de travail et la nécessité d'un traitement secondaire des irritations ou brûlures chimiques. De 1987 à 1988, on a utilisé l'eau pour la décontamination. En 1989, on a introduit la décontamination par la Diphotérine. Les données pour 1990 n'ont pas été rapportées. En 1991 et 1992, on utilisait encore l'eau pour la décontamination dans certains cas mais la majorité des ouvriers exposés étaient décontaminés avec la Diphotérine. La décontamination par la Diphotérine a été associée directement à la diminution de la gravité des irritations ou brûlures consécutives aux projections oculaires ou cutanées d'acides ou de bases, et il n'y a eu aucun arrêt de travail durant les deux dernières années de l'étude, la Diphotérine étant alors utilisée dans la majorité des cas d'exposition.

À l'usine ATOFINA de Saint-Avold, en France, lorsqu'on a remplacé l'eau par la Diphotérine pour la décontamination initiale de 375 ouvriers aux 5 produits chimiques utilisés majoritairement (acrylates, acide sulfurique à 98%, oélum, soude à 22%, acrylate diméthylaminoéthyle), on a observé une diminution importante des arrêts de travail, une diminution importante des séquelles à long terme et une tendance non significative à la diminution des consultations aux centres des brûlés ou des consultations ophtalmologiques (24).

CONCLUSIONS

La Diphotérine est plus efficace que l'eau pour la décontamination des projections chimiques oculaires et cutanées. Ces propriétés physico-chimiques actives font de la Diphotérine la meilleure solution de décontamination oculaire et cutanée qui existe actuellement. Comme elle est hydrosoluble, elle a également un effet de rinçage passif. Son utilisation en milieu industriel s'est traduite par une diminution des arrêts de travail et la prévention des séquelles à long terme. Son utilisation a également rendu inutile le traitement des brûlures oculaires ou cutanées.

RÉFÉRENCES

1. Josset P, Meyer MC, Blomet J: Pénétration d'un toxique dans la cornée. Étude expérimentale et simulation [French] [Penetration of a toxic agent into the cornea: Experimental study and simulation]. SMT 85: 25-33, 1986.
2. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, White S et al: 1999 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 17: 517-574, 2000.
3. Islman SS, Doyle EJ, Velilla A et al: Epidemiology of compensable work-related ocular injuries and illnesses: Incidence and risk factors. J Occup Environ Med 42: 575-581, 2000.
4. Hurley RB: More than meets the eye. Occup Health Safety 67: 53-57, 1998.
5. Gérasimo P, Blomet J, Mathieu L et al: Diphoterine® decontamination of ¹⁴C-sulfur mustard contaminated human skin fragments *in vitro* (Abstract). Presented at the Society of Toxicology 39th Annual Meeting, Philadelphia, PA, March 19-23, 2000; The Toxicologist 54: 152, 2000.
6. Gérasimo P, Blomet J: Diphoterine® decontamination of human skin fragments exposed to radioactive metallic cations *in vitro* (Abstract). Presented at the VIIIth International Congress of Toxicology, Paris, France, July 1998.
7. Laboratoire Prévior: List of Chemical Products Tested. Laboratoire Prévior, Valmondois, France. www.previor.com (accessed January 11, 2002).
8. Mathieu L, Blomet J: The solution for emergency decontamination of eye/skin chemical splashes (Abstract). Presented at the Occupational Hygiene 2000 Congress, Manchester, UK, April 2000.
9. Clouzeau J, Read MH: Diphotérine®: Toxicité aiguë par voie orale chez le rat [French] [Diphoterine®: Acute toxicity by the oral route in the rat]. Study performed at the Centre International de Toxicologie. Evreux, France, July, 1990 (non publié).

10. Blackwell MP, Higton S, Warner PA: Diphoterine®: Acute dermal toxicity (limit test) in the rat: Project Number 133/9. Study performed at Safepharm Laboratories, Ltd., Derby, UK, February, 1988 (non publié).
11. Jones JR, Guest RL, Warner PA: Diphotérine Brevete: Journal Officiel concernant l'irritation transcutanée: Tests effectués sur des lapins: Project Number 133/4 [French] [Diphoterine Brevete: Official Record concerning transcutaneous irritation: Tests done in rabbits: Project Number 133/4]. Study performed at Safepharm Laboratories, Ltd., Derby, UK, October, 1987 (non publié).
12. Jones JR, Guest RL, Warner PA: Diphotérine Brevetée: Journal Officiel concernant l'irritation de la peau: Tests effectués sur des lapins: Project Number 133/3 [French] [Diphoterine Brevete: Official Record concerning skin irritation: Tests done in rabbits: Project Number 133/3]. Study performed at Safepharm Laboratories, Ltd., Derby, UK, October, 1987 (non publié).
13. Clouzeau J, Read MH: Résidu de lavage d'acide par la Diphotérine®: Évaluation de l'irritation oculaire chez le lapin [French] [Diphoterine® acid lavage residue: Evaluation of ocular irritation in the rabbit]. Study performed at the Centre International de Toxicologie, Evreux, France, July, 1990 (non publié).
14. Clouzeau J, Read MH: Résidu de lavage de soude par la Diphotérine®: Évaluation de l'irritation oculaire chez le lapin [French] [Diphoterine® sodium hydroxide lavage residue: Evaluation of ocular irritation in the rabbit]. Study performed at the Centre International de Toxicologie, Evreux, France, July, 1990 (non publié).
15. Langefeld S, Sirpa K, Schrage NF: Diphoterine®: A new substance for emergency treatment. Clinical considerations. Study performed at the Augenlinik, Universitätsklinikum, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Aachen, Germany, 1999 (non publié).
16. Josset P, Pellosse B, Saraux H: Intérêt d'une solution isotonique amphotère dans le traitement précoce des brûlures chimiques basiques cornéo-conjonctivales [French] [Interest of an isotonic amphoteric solution in the early treatment of corneo-conjunctival base chemical burns]. Bull Soc Opht France 6-7: 765-769, 1986.
17. Gérard M, Josset P, Louis, V et al: Existe-t-il un délai pour le lavage oculaire externe dans le traitement d'une brûlure oculaire par l'ammoniaque ? Comparaison de deux solutions de lavage: sérum physiologique et Diphotérine® [French] [Is there a delay for external ocular lavage for the treatment of ammonium hydroxide ocular burns? Comparison of two lavage solutions: normal saline and Diphoterine®]. J Fr Ophtalmol 23: 449-458, 2000.
18. Langefeld S, Schareck B, Blomet J et al: Hyperosmolar rinsing as first aid in eye burns? (Abstract). Presented at the XXXVII European Congress of Toxicology (Eurotox-99), Oslo, Norway, June 27-30, 1999; Toxicol Lett 109 (Suppl 1): 97-98, 1999.
19. Hall A, Blomet J, Mathieu L et al: Diphoterine® for emergent decontamination of eye/skin chemical splashes (Abstract). Presented at the American Industrial Hygiene Conference and Exhibition. Orlando, FL, May 2000.
20. Falcy M, Blomet J: Évaluation de l'efficacité des premiers soins lors de projections de produits chimiques [French] [Evaluation of the efficacy of first aid measures during chemical product splashes]. Documents pour la Médecine du Travail 53: 137-146, 1993.
21. Falcy M, Blomet J: Premiers soins en cas de projections oculaires [French] [First aid in cases of eye splashes]. Documents pour la Médecine du Travail 53: 33-41, 1993.
22. Konrad D, Uellner M, Theisen M et al: Étude comparative des méthodes de lavage des accidents de soude: À propos de 45 observations [French] [Comparative study of lavage methods for accidents with sodium hydroxide: Regarding 45 cases]. Study performed at Martinswerk GmbH, Bergheim, Germany, 1991-1993 (non publié).
23. Girard D: historique de l'utilisation de la Diphotérine® sur le site Rhône-Poulenc La Rochelle [French] [History of the utilization of Diphoterine® at the La Rochelle Rhône-Poulenc plant]. Study performed at the Rhône-Poulenc Chimie plant, La Rochelle, France, 1987-1992 (non publié).
24. Simon F: 375 cases of eye skin chemical splashes at the ELF Atochem Plant, Saint-Avoid, France (Abstract). Presented at the SFETB Congress, June, 2000 (non publié).

* « Si un chien ne vient pas vers vous après vous avoir regardé en face, allez chez vous examiner votre conscience »

Woodrow Wilson

* « Avec de l'argent, vous pouvez acheter un très bon chien mais vous ne pourrez pas acheter un frétaillement de sa queue ».

Inconnu