

**Pr. CARPENTIER**

# **Brûlures chimiques pulmonaires et Diphotérine**

## **Situation actuelle**

**résumé de la communication pour la journée scientifique  
Paris le 14 Avril 1999**

**Groupe de travail : J.P. CARPENTIER, P. JOSSET, J. BLOMET, L. MATHIEU**

# BRULURES CHIMIQUES PULMONAIRES ET DIPHOTERINE

## Situation actuelle

**J.P. Carpentier\*, P. Josset\*\***

\* DARU, HIA Laveran, Marseille Armées; IMTSSA le Pharo, Marseille

\*\* Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Hôpital d'enfants Armand Trousseau, Paris

De nombreux produits chimiques sont fabriqués et utilisés par l'industrie. L'ammoniac ( $\text{NH}_3$ ) est à l'origine de contaminations individuelles par projections au niveau de la peau et des yeux (industrie, agriculture, laboratoires, etc...), mais aussi de lésions pulmonaires grave par inhalation, principalement lors d'accidents au cours de transports, lors de manipulations en agriculture et dans l'industrie du froid. Chaque année en France, un à huit décès imputables à une intoxication au  $\text{NH}_3$  gazeux ou liquide sont enregistrés. Seulement une vingtaine de cas ont été publiés depuis 1980. Les catastrophes collectives sont heureusement rares, mais elles restent dans toutes les mémoires: fuite de  $\text{NH}_3$  au cours d'un bombardement à Londres en 1940, explosions de camions transportant du  $\text{NH}_3$  au Texas en 1976 et en 1985, et plus récemment à Dakar en 1992. Ces dernières années, la présence de produits toxiques divers ( $\text{HCl}$ ,  $\text{Cl}_2$ , phosgène,  $\text{NO}_2$ , etc...) et notamment de  $\text{NH}_3$  dans les fumées a été incriminée dans la gravité des brûlures pulmonaires lors d'incendies. En milieu militaire le risque de projection d'un produit corrosif ou irritant existe quotidiennement en temps de paix, dans les ateliers de fabrication ou de réparation, et le risque d'inhalation lors de fuites ou d'incendie n'est pas négligeable.

### LES RESULTATS D'UNE PREMIERE ETUDE EXPERIMENTALE

Six porcs femelles Large White de 30 kg ont été anesthésiés par administration intra-musculaire d'hydrochloride de kétamine ( $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), de maléate d'acépromazine ( $5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) et de sulfate d'atropine (1 mg). Une voie veineuse périphérique a été mise en place sur le bord antérieur de la face externe de l'oreille. Un apport de base de  $10 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  de sérum salé à 0,9% a été réalisé, une surveillance électrocardioscopique installée et un capteur de  $\text{SpO}_2$  fixé au niveau de l'oreille. L'anesthésie a été complétée par voie intraveineuse avec du thiopental ( $3,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), du fentanyl ( $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) et du bromure de vécuronium ( $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) au pousse seringue électrique. Le contrôle des voies aériennes supérieures a été réalisé d'emblée par trachéotomie et les paramètres ventilatoires ont été les suivants:  $V_t = 10 \text{ mL.kg}^{-1}$ ,  $Fr = 17 \text{ c.min}^{-1}$ ,  $FiO_2 = 0,21$ .

Les porcs ont été répartis en 2 groupes. Au cours de la première séance, 3 porcs ont inhalé respectivement 1000 (porc 1t), 2500 (porc 2t) et 5000 ppm de  $\text{NH}_3$  (porc 3t) pendant 10 min. Des biopsies endoscopiques bronchiques et pulmonaires par voie transbronchique ont été effectuées dès la fin de l'inhalation de  $\text{NH}_3$ , et après 15 min, 2 et 4 h. Ces prélèvements effectués à la pince endoscopiques ont été fixés aussitôt au formol, inclus en paraffine, coupés à  $2-3 \mu\text{m}$  et colorés à l'hémalum-phloxine-safran. Des prélèvements autopsiques étagés sur la trachée, les bronches souches, les bronches lobaires, les bronches de division et le parenchyme pulmonaire ont été réalisés à la 4<sup>ème</sup>

heure et préparés de la même façon. Au cours de la deuxième séance, les 3 porcs ont inhalé également 1000 (porc 1d), 2500 (porc 2d) et 5000 ppm de NH<sub>3</sub> (porc 3d). Après un intervalle libre de 5 min, chaque animal a reçu de la Diphotérine X30 (0,3 mole de principe actif par litre) sous forme d'aérosol: 6 mL (porc 1d), 8 mL (porc 2d) et 11 mL (porc 3d). Enfin les prélèvements tissulaires ont été réalisés suivant le même protocole.

L'observation macroscopique de l'arbre trachéo-bronchique a montré essentiellement des lésions congestives. Ces lésions remontaient 2 à 3 cm au dessus de l'extrémité inférieure de la canule de trachéotomie. C'est à dire jusqu'au niveau de l'extrémité inférieure du ballonnet de la canule. Dans le groupe avec Diphotérine, ces lésions étaient moins marquées par rapport au groupe témoin, et leur intensité diminuait du porc 1d au porc 3d, sans jamais disparaître complètement. Les lésions histologiques sont apparues dès la 15<sup>ème</sup> min après la fin de l'administration de NH<sub>3</sub>, soit 25 min après le début de l'inhalation (Tableau I). Les lésions observées au niveau des bronches sont des lésions aiguës. Elles touchent essentiellement l'épithélium de surface et à moindre degré le chorion immédiatement sous-jacent. L'épithélium apparaît soit normal, soit altéré ou disparu. Les altérations épithéliales se traduisent par des lésions du pôle apical des cellules avec vacuolisation, une diminution de la taille de celles-ci, une variation de la colorabilité traduisant un changement dans les propriétés biochimiques et chimiques de la cellule. A un degré supérieur, la cellule se décolle de la membrane basale qui est alors recouverte par un exsudat hémorragique. Le chorion apparaît normal ou congestif parallèlement aux lésions de l'épithélium de surface. Les lésions du parenchyme pulmonaire, quand elles sont présentes, sont constituées par une congestion des gros vaisseaux ou des capillaires alvéolaires, et par des lésions d'alvéolite oedémateuse et hémorragique. Dans le groupe traité avec de la Diphotérine, les lésions bronchiques apparaissent moins intense notamment chez l'animal qui a reçu 5000 ppm de NH<sub>3</sub> et les lésions pulmonaires sont également moins marquées.

**Tableau I.** Résultats de l'analyse histologique des prélèvements réalisés dès la fin de l'inhalation de NH<sub>3</sub>, après 15 min, 2 et 4 h et après autopsie.

	Bronches	Sévérité	Poumons	Sévérité
Porc 1t	altération épithéliale desquamation	+	normal	0
Porc 2t	desquamation hémorragie	++	alvéolite oedémateuse et hémorragique	+
Porc 3t	desquamation hémorragie	+++	alvéolite oedémateuse et hémorragique	+
Porc 1d	altération épithéliale desquamation	+	normal	0
Porc 2d	desquamation hémorragie	++	normal	0
Porc 3d	desquamation hémorragie	+	congestion	0/+

## INTERROGATIONS

Ces premiers résultats sont encourageants, mais avant d'envisager l'utilisation de Diphotérine par voie pulmonaire, il faut impérativement répondre à un certain nombre de questions.

### 1- QUELLE QUANTITE DE DIPHOTERINE FAUT-IL ADMINISTRER POUR NEUTRALISER LE $\text{NH}_3$ ?

Si en théorie 1 mole de Diphotérine est capable de fixer 3 moles de  $\text{NH}_3$ , en pratique il faut considérer que 1 mole de Diphotérine peut fixer 1 mole de  $\text{NH}_3$ . Donc pour espérer neutraliser une intoxication aiguë par 1000 ppm de  $\text{NH}_3$ , il faut administrer 14 mL de Diphotérine; pour 2500 ppm, il faut 28 mL; pour 5000 ppm, il faut 56 mL.

### 2- COMMENT ADMINISTRER LA DIPHOTERINE ?

Plusieurs solutions sont à l'étude, mais la viscosité du produit varie en fonction de sa concentration. L'objectif est d'administrer la Diphotérine rapidement avec un système qui permet à celle-ci d'aller le plus loin possible dans l'arbre trachéo-bronchique.

### 3- LA DIPHOTERINE EST-ELLE TOXIQUE ?

La Diphotérine est un produit qui a été conçu pour être utilisé par voie externe. L'administration dans l'arbre trachéo-bronchique puis dans les poumon d'une solution aqueuse d'osmolarité est de  $800 \text{ mosmoles.kg}^{-1}$ , ne risque t-elle pas d'entraîner des lésions? Une étude spécifique est donc nécessaire avant de poursuivre dans cette voie.

### 4- LA DIPHOTERINE PASSE T-ELLE DANS LE SANG ?

De nombreux produits médicamenteux sont utilisés par voie pulmonaire, pour leur effet local, mais aussi pour leur effet général. Le passage dans le sang de produits médicamenteux administrés par voie pulmonaire est maintenant bien connu. D'ailleurs en réanimation ou aux urgences l'atropine et l'adrénaline sont souvent utilisées de cette façon en attendant de trouver un accès veineux. Il n'y a pas de raison pour que la Diphotérine ne passe pas dans le sang, il faut donc établir une cinétique.

### 5- QUE DEVIENT LA DIPHOTERINE DANS L'ORGANISME ?

Une fois dans l'organisme, la Diphotérine est-elle métabolisée? Comment est-elle éliminée ? Ne risque t-elle pas d'être toxique pour certains organes ? Enfin son effet de chélateur amphotère ne risque t'il pas de déplacer le risque ?

## CONCLUSION

Il y a urgence à confirmer ces premiers résultats mais avant tout il faut s'attacher à étudier le devenir de la Diphotérine dans l'organisme. Un problème majeur persiste, c'est celui du dosage de la Diphotérine. Sans la mise au point d'une technique de dosage ou d'identification, l'évolution de ces recherches semble difficile à envisager.

## COMMENTAIRES

Ces premiers résultats sont encourageants mais nécessitent des commentaires.

### 1- LE MONTAGE ANESTHESIQUE

Pour réaliser cette manipulation un respirateur RPR (Pesty Technomed) a été utilisé. De nombreuses modifications ont été apportées sur le circuit inspiratoire (interdiction d'utilisation du circuit manuel par blocage du robinet en position respirateur, fermeture de la valve de surpression et de la valve d'air additionnel, clapet anti-retour cédant à 3 cm d'H<sub>2</sub>O), et sur le circuit expiratoire (blocage de la valve de surpression, blocage du bouton permettant de dévier l'air expiré vers le spiromètre, obstruction de la sortie du spiromètre, blocage de la purge et de la possibilité de court-circuit entre les circuits inspiratoire et expiratoire, clapet anti-retour cédant à 3 cm d'H<sub>2</sub>O). Pour éviter toute pollution de l'air ambiant, un tuyau non coudable (cadre de ceinture) a été fixé de façon étanche sur la sortie des gaz expirés et plongé de 5 cm dans l'eau d'une éprouvette dont l'extrémité ne laissait le passage qu'au tuyau venant du respirateur et à un tube de petit diamètre dont la lumière était occupée par du coton cardé.

Les modifications techniques apportées au respirateur et au circuit patient n'ont pas permis de contrôler les volumes ventilatoires et interdisaient tout échappement de gaz en cas de surpression. L'addition d'un débit de 1,5 L.min<sup>-1</sup> d'air dans le circuit de gaz frais pour la nébulisation de la Diphotérine modifiait d'autant les volumes ventilatoires. Le tuyau de récupération des gaz expirés plongeant de 5 cm dans l'eau et le petit diamètre du tube d'échappement de l'air obstrué par du coton cardé sont à l'origine d'un frein expiratoire entraînant une pression positive de fin d'expiration dont le niveau n'a pu être mesuré. L'analyse histologique du parenchyme pulmonaire après autopsie a montré de façon constante dans les deux groupes, une inhomogénéité alternant des zones d'emphysème et des zones atelectasiées non fonctionnelles. Cet aspect peut être rapporté à ces modalités ventilatoires. L'existence de lésions hépatiques importantes évoquant un foie cardiaque aigu, découvertes au cours de l'autopsie, viennent confirmer cette hypothèse.

### 2- LA NEBULISATION DE LA DIPHOTÉRINE

Un vaporisateur humidificateur sans réchauffeur VAP a été intercalé sur le circuit inspiratoire entre deux clapets anti-retour. La nébulisation de la Diphotérine a été faite par de l'air médical à un débit de 1,5 L.min<sup>-1</sup>. Mais la nébulisation de la Diphotérine s'est avérée difficile. Les quantités initialement prévues n'ont pu être administrées. Les porc 1d, 2d et 3d ont reçu respectivement 4, 8 et 11 mL au lieu des 4, 10 et 20 mL espérés.

### 3- LE PARENCHYME PULMONAIRE ET NH<sub>3</sub>

Le NH<sub>3</sub> inhalé subit une dilution dans un volume plus important, et surtout une captation au niveau de l'arbre respiratoire. Au contact des liquides extra et intracellulaires de la muqueuse des voies aériennes supérieures, le NH<sub>3</sub> se transforme en NH<sub>4</sub>OH, puis se dissocie en NH<sub>4</sub><sup>+</sup> + OH<sup>-</sup>, libérant un ion OH<sup>-</sup> générateur d'un pouvoir alcalin fort. Ces phénomènes permettent d'expliquer l'intensité des lésions au niveau de la partie supérieure des voies aériennes, et la relative protection du parenchyme pulmonaire contre l'agression du NH<sub>3</sub>. Avec 1000 ppm aucune atteinte pulmonaire n'a été retrouvée dans les deux groupes.