

Évaluation du lien éventuel entre désinfectants pour les mains à base d'éthanol et la survenue d'une pancréatite aiguë¹

¹ Short communication: is ethanol-based hand sanitizer involved in acute pancreatitis after excessive disinfection ? Evaluation with the use of PBPK model. <http://www.hindawi.com/journals/jt/2012/959070/>

Résumé

Un médecin du travail a déclaré à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), *nouvellement Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)*, un évènement indésirable à type de pancréatite aiguë (PA) chez une infirmière formatrice, après utilisation de produit hydroalcooliques (PHA) pour la désinfection des mains, dans une salle de cours dont la ventilation mécanique était défectueuse. Le médecin du travail a suggéré que l'exposition à l'éthanol pouvait générer une augmentation de l'éthanolémie et par là même induire la PA. Afin de vérifier si la situation de confinement due à un défaut de ventilation mécanique pouvait augmenter l'exposition systémique à l'éthanol par voie inhalée, un modèle pharmacocinétique à base physiologique (*Physiologically Based Pharmacokinetic* ou *PBPK*) a été utilisé pour prédire la concentration plasmatique en éthanol. En se fondant sur un scénario maximaliste, la simulation par la modélisation pharmacocinétique a montré que l'éthanolémie maximale est de 5,9 mg/L, se situant ainsi dans le même ordre de grandeur que l'éthanolémie endogène (moyenne = 1,1 mg/L ; médiane = 0,4 mg/L ; intervalle = 0 à 35 mg/L) chez des personnes ne consommant pas d'alcool. Les résultats de cette étude permettent d'avancer que l'idée selon laquelle l'utilisation des PHA pourrait conduire à une éthanolémie suffisamment élevée pour provoquer une pancréatite aiguë n'est pas plausible.

1. Introduction

L'éthanol sous forme de solution ou de gel hydroalcoolique est largement utilisé pour la désinfection des mains en milieu de soins, mais aussi dans d'autres domaines impliquant l'hygiène. L'éthanol est considéré comme une substance efficace vis-à-vis d'un large spectre de micro-organismes qui peuvent se trouver sur la peau. L'utilisation systématique de gel de désinfection des mains pour les professionnels a été recommandée par les autorités sanitaires et les comités de lutte contre les infections nosocomiales. Les professionnels de santé peuvent être amenés à utiliser les produits hydroalcooliques (PHA) plus de 50 fois par jour.

Cependant, étant donné que la consommation de boissons alcoolisées peut provoquer un risque accru de certains cancers, de malformations congénitales ou d'autres maladies telles que les pancréatites, la sécurité d'utilisation des PHA reste un sujet de controverse dans la littérature scientifique. Dans son récent avis, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), *nouvellement Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)*, a considéré que l'utilisation de PHA pour les mains ne présente pas de risque pour la santé humaine, compte tenu de la faible absorption cutanée, même après une désinfection excessive [1]. Bien que cette absence de risque soit établie, l'ANSM (anciennement Afssaps) recommande aux consommateurs de privilégier le lavage des mains à l'eau et au savon dès lors qu'un point d'eau potable est disponible. Les PHA devraient être utilisés en deuxième intention et en cas d'absence d'un point d'eau potable et de savon [2].

Dans ce contexte, un médecin du travail a rapporté à l'Afssaps, *nouvellement ANSM*, un cas de pancréatite aiguë (PA) chez une infirmière formatrice âgée de 46 ans. Cette dernière travaillait dans une école d'infirmières depuis 7 ans. Cet effet indésirable est apparu après des démonstrations d'utilisation de désinfectants pour les mains à base d'éthanol pendant deux jours consécutifs dans une salle de cours dont la ventilation mécanique était défectueuse. En se fondant sur la relation entre la consommation de boissons alcoolisées et les facteurs de risque associés à une pancréatite aiguë ou chronique, le médecin du travail a suggéré que l'exposition cutanée des mains à l'éthanol ainsi que par inhalation pourrait avoir conduit à une augmentation significative de l'éthanolémie, et par conséquent à la PA.

La reconstitution des événements a montré que:

- A la mi-septembre 2009, une formation aux aides-soignantes a été réalisée dans une salle de cours et des PHA ont été utilisés deux jours de suite, sans aucune plainte.
- Toutefois, trois jours après le dernier jour d'exposition, la formatrice s'est plainte de maux de tête après avoir séjourné 30 minutes dans le bureau attenant à la salle de cours, dans lequel ces démonstrations avaient été effectuées. Les locaux sont situés dans un hôpital, en rez de jardin, et les salles sont juxtaposées bout à bout, largement ouvertes les unes sur les autres.
- Six jours après le dernier jour d'exposition, la formatrice, la représentante du comité d'hygiène et sécurité et des conditions de travail (CHSCT) ainsi que 7 élèves ont manifesté des malaises et des maux de tête dans le même bureau. Les pompiers sont intervenus ; ils ont éliminé la possibilité d'une intoxication au monoxyde de carbone mais ont noté une forte odeur d'alcool. Par la suite, l'agent technique qui a été appelé a mis en évidence un défaut de la ventilation mécanique.
- Sept jours après le dernier jour d'exposition, la formatrice présentait à nouveau des céphalées et des vertiges après être restée 2 heures dans les mêmes locaux sans qu'aucune manipulation d'éthanol n'ait eu lieu ce jour-là.
- Elle ne travaillait pas les dix jours suivants.
- Dix-sept jours après le dernier jour d'exposition, suite à l'ingestion d'un verre de vin rouge, elle a présenté une douleur épigastrique avec irradiation dorsale cessant au repos.
- Dix-huit jours après le dernier jour d'exposition, sur la base des symptômes cliniques observés la veille et l'analyse biochimique (lipase à 1174 UI/L (valeurs normales de 23 à 300 UI/L)) et amylase à 142 UI/L (valeurs normales de 25 à 125 UI/L)), le diagnostic de pancréatite aiguë a été retenu.
- Trente jours après le dernier jour d'exposition, l'analyse biochimique était normale (lipase à 187 UI/L et amylase à 50 UI/L). Les transaminases aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) étaient normales. Enfin, le scanner abdominal réalisé était normal.

D'autre part, les antécédents médicaux montrent que l'infirmière formatrice avait présenté une hyperthyroïdie traitée depuis début 2009 par NeoMercazole® et Levothyrox® pendant 3 mois. A cette époque, la lipase et l'amylase étaient normales. Ce traitement a été arrêté au moins un mois avant la survenue de l'AP. Elle était traitée depuis 3 ou 4 ans pour hypertension artérielle par un diurétique

chlorothiazidique, l'Esidrex®. Le diurétique a été arrêté environ deux mois après la survenue de la PA.

La patiente ne prenait pas de contraceptifs oraux et consommait des boissons alcoolisées sans abus.

Afin de tenter de répondre à cette question à savoir si l'exposition aux PHA pourrait engendrer une augmentation de la concentration plasmatique et par là même une PA, dans un premier temps, une approche théorique a été retenue afin de prédire la concentration d'éthanol dans l'air de la salle de cours suite à l'utilisation du PHA dans un lieu fermé et sans aération mécanique. Ensuite, un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) a été utilisé afin d'estimer l'éthanolémie après l'inhalation d'éthanol dans l'air.

2. Matériel et méthodes

Conditions d'exposition

PHA utilisé: Le désinfectant pour les mains contenait de l'éthanol à 700 mg/g (755 mL/L) ainsi qu'un épaississant, un hydratant, un agent émoullissant et de l'eau. Il ne contenait ni parfum, ni colorant. L'implication potentielle de chaque ingrédient dans la manifestation de la pancréatite a également été vérifiée.

Exposition: La formation pour les aides-soignantes a été menée pendant deux jours consécutifs ; 28 élèves et deux formatrices étaient présentes dans la salle de cours. La quantité de produit utilisée pour chaque friction était de 3 mL, avec un nombre quotidien de frictions égal à 3 par personne. Ainsi, le nombre total de frictions était de 180 (correspondant à 540 mL de PHA, soit 378 mL d'éthanol) pendant deux jours.

Volume de la salle de cours: Le volume de la salle de cours était de 116 m³. Cette pièce était ouverte sur une autre salle de manutention et un bureau, avec un volume total de 310 m³. Toutefois, afin de simuler les pires conditions, l'exposition totale à 540 ml de PHA pour deux jours a été considérée uniquement pour le volume de 116 m³.

Évaluation de l'exposition

La concentration d'éthanol dans l'air a été estimée en utilisant un logiciel de l'*American Industrial Hygiene Association* (AIHA) [3]. Il s'agit d'un outil pour la modélisation mathématique de l'exposition chimique en milieu de travail. Le modèle utilisé est le « *Well mixed room* », qui suppose des concentrations homogènes de la substance dans tout le bâtiment et la salle considérés et une répartition instantanée dans l'air ambiant.

Le taux de renouvellement de l'air est un élément essentiel dans cette observation puisque la ventilation était déficiente.

Selon le rapport de l'observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) [4], le taux moyen mesuré dans les logements français portes et fenêtres fermées est de 0,2 m³/minute et le taux correspondant au 10^{ème} percentile mesuré dans les logements français est de 0,08 m³/minute. Ce dernier chiffre a été retenu pour maximaliser les conditions d'exposition dans le cas des aides-soignantes.

Considérant le nombre de frictions, le scénario suivant a été pris en compte: au total un nombre de frictions des mains égal à 180 (3 frictions par jour pour 30 personnes pendant 2 jours) sur une période de 48 heures avec une interruption d'une nuit.

La concentration d'éthanol dans l'air a été calculée comme suit :

30 frictions des mains (FM) au temps 0 h, 30 FM à 3 h et 30 FM à 6 h (pour le premier jour), et 30 FM à 24 h, 30 FM à 27 h et 30 FM à 30 h (pour le deuxième jour), avec 3 mL de PHA à 70% d'éthanol d'une densité de 0,8.

Calcul de la concentration plasmatique en éthanol

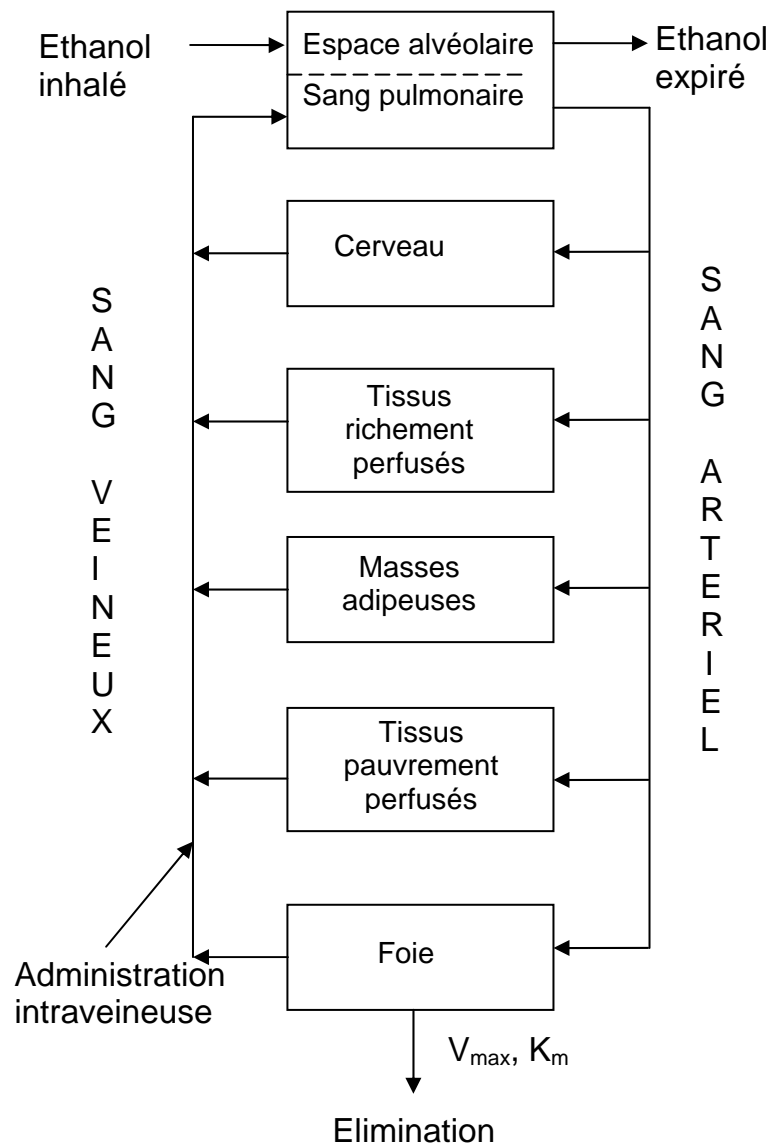
L'éthanolémie induite par ces expositions est calculée à l'aide d'un modèle toxicocinétique à base physiologique (PBPK), le logiciel ACSLX (version 3.0.1.6; Technologies Aegis Group, Inc) [5] qui permet de simuler l'exposition par inhalation à diverses concentrations atmosphériques d'éthanol et de prédire le comportement toxicocinétique de l'éthanol. Ce modèle a été préalablement développé pour

l'homme par Schlouch et Tardif [6] et par Pastino *et al.* [7] pour les rongeurs. Il comporte cinq compartiments : le cerveau, le foie, les tissus richement perfusés (reins, coeur), les tissus pauvrement perfusés (muscles, peau) et les masses adipeuses.

Il prend en compte les concentrations d'éthanol et le débit sanguin dans les différents compartiments, les caractéristiques des activités circulatoire et respiratoire ainsi que les coefficients de partage sang/air et tissus/sang.

Un diagramme schématique du modèle pharmacocinétique à base physiologique pour l'inhalation de l'éthanol est représenté dans la figure 1. Les équations du bilan massique décrivent le taux de variation de la concentration d'éthanol pour chaque compartiment [7].

Figure 1: représentation schématique du modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) pour l'éthanol inhalé proposé par Pastino *et al.* [7]



Les débits sanguins et les volumes tissulaires pour chaque compartiment (*cf.* tableau 1) ont été obtenus à partir du rapport rédigé par l'US EPA (*Environmental Protection Agency* américaine) sur le thème « Valeurs des paramètres physiologiques des modèles PBPK » [8]. Les coefficients de partage d'éthanol pour les rats ont été déterminés par Pastino *et al.* [7]. La fraction absorbée dans les voies respiratoires se situe majoritairement entre 55 et 62% [7].

Tableau 1 : Paramètres physiologiques du modèle pharmacocinétique de l'éthanol

Paramètres physiologiques du modèle PBPK pour l'éthanol	
Poids corporel	70
Débit cardiaque (L/h/kg) ^{0,75}	18
Débit alvéolaire (L/h/kg) ^{0,75}	18
Fraction absorbée	0,62
Fraction du débit cardiaque à chacun des compartiments	
Masses adipeuses	0,05
Foie	0,25
Tissus richement perfusés	0,39
Tissus pauvrement perfusés	0,19
Cerveau	0,12
Total	1,00
Fraction du volume corporel des compartiments	
Masses adipeuses	0,2130
Foie	0,0257
Tissus richement perfusés	0,0443
Tissus pauvrement perfusés	0,6070
Cerveau	0,0200
Total	0,9100
Paramètres physico-chimiques et métaboliques	
Coefficients de partage	
Sang : air	2280
Masses adipeuses : air	226
Foie : air	1730
Tissus richement perfusés : air	2030
Tissus pauvrement perfusés : air	1710
Cerveau : air	1870
Paramètres métaboliques au foie	
Vitesse du métabolisme (mg/h/kg) ^{0,75}	359,5
Constante d'affinité (mg/L)	82,1

3. Résultats

Estimation des concentrations d'éthanol dans l'air

La concentration d'éthanol dans l'air a été estimée en utilisant le logiciel AIHA [3]. Dans la mesure où la ventilation mécanique était défectueuse, plusieurs scénarios ont été envisagés avec un faible taux de renouvellement d'air de 0,08 m³/min (cf. figures 2a et 2b). En outre, pour l'ensemble des 30 frictions simultanément effectuées, une émission d'éthanol dans l'air de 50,4 g a été calculée, correspondant à une concentration dans l'air de 0,43 g/m³.

Des modifications au cours du temps pour le scénario maximalisant permettent de prédire les pics d'exposition suivants:

Durant la première journée

Au temps 0 (T0), la concentration atmosphérique après les premières frictions était de 0,43 g/m³.

Au T3h, elle était de 0,73 g/m³, provenant à la fois des secondes frictions (0,43 g/m³) et de la concentration résiduelle de 0,3 g/m³ des premières frictions à T0.

A T6h, la concentration atmosphérique était de 0,94 g/m³ correspondant à la somme de la concentration atmosphérique résultant des frictions à T6h (0,43 g/m³) et de la concentration résiduelle de 0,51 g/m³ présente dans l'atmosphère après les frictions précédentes.

Durant la deuxième journée

Au temps T0, la concentration atmosphérique était de 0,97 g/m³ (somme de la concentration après les frictions à T0 (0,43 g/m³) et de la concentration résiduelle de la nuit de 0,54 g/m³). A T3h, la concentration atmosphérique était de 1,23 g/m³ (somme de la concentration suite aux frictions à T3h (0,43 g/m³) et de la concentration résiduelle de 0,8 g/m³). A T6h, la concentration atmosphérique était de 1,58 g/m³ (somme de 0,43 g/m³ et de la concentration atmosphérique résiduelle de 1,15 g/m³).

En conclusion, au vu de ces résultats il est possible de prédire la concentration moyenne d'éthanol dans l'atmosphère après deux jours successifs: 408 mg/m³ (temps 0-3 h), 768 mg/m³ (temps 3-6 h), 1108 mg/m³ (temps 6 -8 h) pour le premier jour et 924 mg/m³ (temps 0-3 h), 1224 mg/m³ (temps 3-6 h), et 1518 mg/m³ (temps 6-8 h) pour le deuxième jour (figure 2a et figure 2b).

Figure 2a: Concentration d'éthanol atmosphérique (jour 1).

En utilisant le logiciel AIHA, l'émission d'éthanol atmosphérique a été calculée comme suit: 30 frictions des mains (FM) au temps 0 h, 30 FM à 3 h et 30 FM à 6 h entraînant une concentration d'éthanol atmosphérique moyenne de 408 mg/m³ (temps de 0-3 h), 768 mg/m³ (temps 3-6 h) et 1108 mg/m³ (temps 6-8 h).

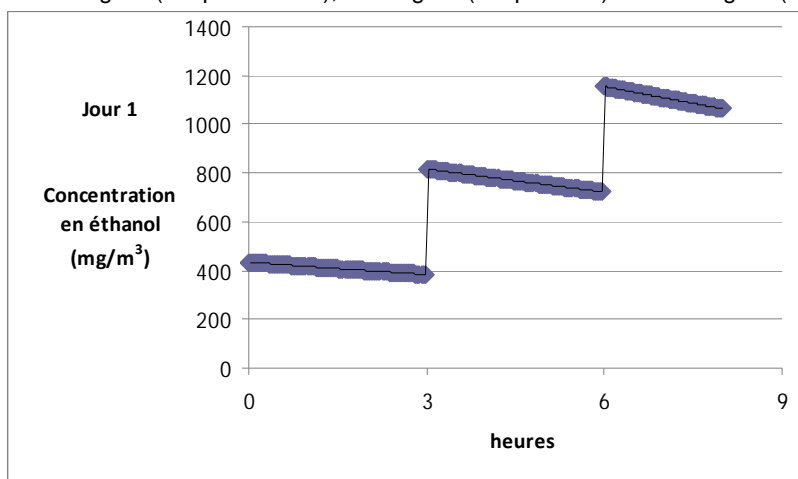
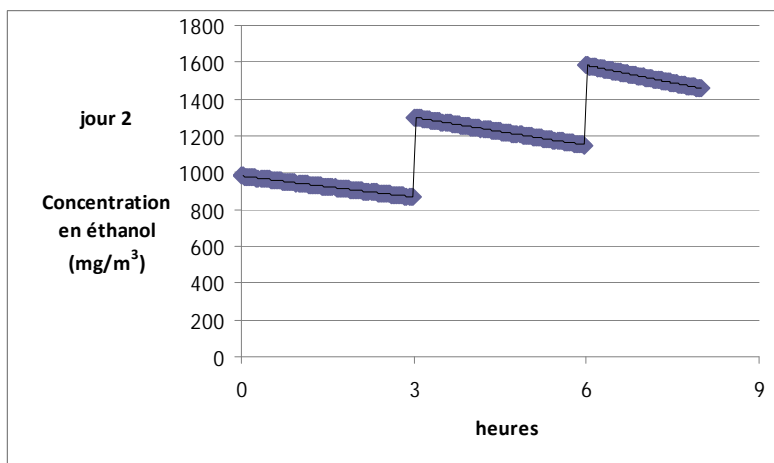


Figure 2b: Concentration d'éthanol atmosphérique (jour 2)

En utilisant le logiciel AIHA, l'émission d'éthanol atmosphérique a été calculé comme suit: 30 frictions des mains (FM) au temps 0 h, 30 FM à 3 h et 30 FM à 6 h entraînant une concentration d'éthanol atmosphérique moyenne de 924 mg/m³ (temps de 0-3 h), 1224 mg/m³ (temps 3-6 h), et 1518 mg/m³ (temps 6-8 h).



Calcul de la concentration plasmatique d'éthanol

L'éthanolémie est obtenue à l'aide d'un modèle toxicocinétique à base physiologique permettant de simuler l'exposition par inhalation à diverses concentrations d'éthanol et de prédire son comportement toxicocinétique [5].

La modélisation pharmacocinétique de l'éthanol prend en compte les paramètres physico-chimiques et biochimiques pour prédire l'éthanolémie au cours du temps suite aux expositions. Ce modèle a été développé par Schlouch et Tardif [6].

Les résultats de notre étude montrent que l'éthanolémie atteint un plateau à 5,9 mg/L (cf. tableau 2) avec une concentration moyenne d'éthanol dans l'air inhalé de 924 mg/m³ (temps 0-3 h), 1224 mg/m³ (temps 3-6 h) et 1518 mg/m³ (durée 6-8 h) (concentration d'exposition maximale).

Tableau 2: Prédictions de l'éthanolémie fondées sur une exposition moyenne 8 h (mg/L) avec les conditions d'exposition suivantes:

Pour le jour 1, la concentration d'éthanol dans l'atmosphère était de 408 mg/m³ (temps 0-3 h), 768 mg/m³ (temps 3-6 h) et 1108 mg/m³ (temps 6-8 h)

Pour le jour 2, la concentration d'éthanol dans l'atmosphère était de 924 mg/m³ (temps 0-3 h), 1224 mg/m³ (temps 3-6 h) et 1518 mg/m³ (temps 6-8 h).

		Temps (h)	Prédictions de l'éthanolémie (mg/L)
Ethanolémie (mg/L)	Jour 1	0	0.00
		8	4.21
	Jour 2	24	0.00
		32	5.9

4. Discussion

Les causes de PA sont multiples et demeurent indéterminées dans les 15 à 25% des cas [9]. Dans les pays occidentaux, la migration de calculs dans les voies biliaires en est la cause principale (38%).

L'élévation des transaminases aspartate aminotransférase (ASAT) à 3 fois la normale ainsi que les résultats de l'exploration radiologique permet d'orienter le diagnostic. Dans le cas présent objet de cette étude, les résultats négatifs de l'exploration radiologique par scanner ne confirment pas l'implication de calculs biliaires.

L'abus de boissons alcoolisées est la seconde cause de PA (36%). Les résultats d'une méta-analyse publiée en 2009 [10] ont souligné une relation dose-réponse exponentielle entre la consommation d'alcool et la survenue d'une pancréatite aiguë ou chronique. Globalement, les résultats indiquent une association non linéaire entre la consommation d'alcool et le risque relatif de pancréatite [10]. La relation entre la consommation d'alcool et la pancréatite semble relativement stable à un faible niveau de consommation de boissons alcoolisées mais augmente avec la dose d'exposition. Le risque semble inexistant chez les consommateurs de faibles doses d'alcool (jusqu'à 2 verres par jour ou 24 g d'alcool), survient chez les personnes consommant 36 g d'alcool par jour et ne devient statistiquement significatif qu'à partir d'une consommation quotidienne de 48 g d'alcool. Les boissons alcoolisées provoquent une PA chez 10% des consommateurs excessifs (plus de 80 g d'alcool par jour). Des facteurs génétiques (capacité de métabolisation) et environnementaux peuvent également contribuer à la survenue d'une PA.

Les médicaments viennent en troisième position et sont impliqués dans environ 5% des PA. Il n'existe pas de critère sémiologique spécifique d'une PA médicamenteuse, même si l'hydrochlorothiazide peut entraîner une PA, comme il a été rapporté dans la littérature pour ce médicament.

En outre, de nombreuses autres causes ont été décrites, de fréquence faible et pour certaines encore au stade d'hypothèse [11]: prédisposition génétique, malformation congénitale du pancréas, tumeurs, infections, hypertriglycéridémie, hypercalcémie, grossesse...

En clinique cependant, l'historique familial et individuel, les symptômes cliniques, les analyses biologiques et examens radiologiques permettent d'identifier la majorité des étiologies. Dans la présente observation, des explorations complémentaires sont nécessaires en l'absence de certitude sur l'origine de la PA.

Plusieurs cas de PA rapportés dans la littérature sont en relation avec la consommation de boissons alcoolisées. Le taux d'élimination dépend du fait qu'une personne est alcoolique ou non et de sa capacité de métabolisation. Le métabolite acétaldéhyde est très réactif et peut être responsable de certains des effets néfastes de l'éthanol.

En l'état actuel des connaissances, les effets secondaires de l'éthanol liés à une exposition chronique par absorption cutanée ou par inhalation n'ont pas été suffisamment documentés chez l'homme. Une étude rétrospective de l'utilisation de désinfectants pour les mains à base d'éthanol menée par les centres antipoison en 2009 a rapporté que les effets secondaires répertoriés étaient essentiellement liés à un mésusage [12]. En outre, en dehors du présent cas, aucun autre cas de PA n'a été rapporté en lien avec l'utilisation de PHA.

La probabilité que l'exposition cutanée entraîne une augmentation de l'éthanolémie était exclue d'emblée car une évaluation des risques antérieure menée par l'Afssaps et plusieurs autres études ont montré une absorption très faible à négligeable de l'éthanol par voie cutanée, même après un usage intensif. Il est généralement admis que sur la peau intacte, environ 1% de la dose d'éthanol située sur la surface cutanée est absorbée de manière effective à travers la barrière cutanée. La quantité est donc négligeable par rapport à l'absorption pulmonaire, qui est estimé à 60% [13-14].

En effet, dans la littérature, plusieurs études ont été menées pour explorer la question de l'absorption cutanée [15-18] et ont conclu que l'absorption cutanée de l'éthanol n'entraîne pas une augmentation significative de l'éthanolémie. Dans le rapport de l'Afssaps relatif à l'innocuité des PHA à base d'éthanol publié en 2009 [1], ces données d'exposition par voie cutanée ont été analysées et la conclusion retenue est que l'absorption est faible ou négligeable et permet de conclure à une absence de risque pour le consommateur, même après une utilisation excessive.

L'inhalation de vapeurs d'éthanol à des concentrations atmosphériques normales ne donne pas lieu à une concentration plasmatique significative [19]. L'élimination de l'éthanol, dans la plupart des cas, dépasse l'absorption.

Lester et Greenberg [20] ont montré que l'inhalation de vapeurs d'éthanol ne semble pas induire de graves effets aigus à des concentrations d'éthanol inférieures à 10000 mg/m³. Toutefois, des céphalées et la toux ont été rapportées après environ 30 minutes d'inhalation de vapeurs d'éthanol à des concentrations respectivement de 2600 et 3400 mg/m³. Lorsque la concentration augmente, les voies respiratoires sont irritées et sont suivies de toux, larmolement et difficultés respiratoires [21].

Pour que des effets indésirables se manifestent, l'éthanol doit atteindre le plasma d'une part et l'organe cible d'autre part. La concentration plasmatique dépend de la concentration dans l'air, la durée d'exposition, la fréquence respiratoire, l'absorption pulmonaire de l'éthanol, le métabolisme basal et aussi le taux et la vitesse d'élimination de l'éthanol.

Dans cette étude, la simulation de l'exposition à l'éthanol par inhalation a montré que l'éthanolémie maximale s'élevait à 5,9 mg/L. Les résultats sont cohérents avec ceux retrouvés dans la littérature. En effet, Campbell *et al.* [22] ont montré après une exposition de 1900 mg/m³ d'éthanol dans l'air pendant 3 h, après des mesures répétées à 0, 35, 60, 120 et 180 minutes, une légère élévation de l'éthanolémie limitée à moins de 2 mg/L. Miller *et al.* [18] ont mené par ailleurs une étude sur cinq volontaires exerçant aux urgences de l'hôpital et qui se désinfectaient les mains 50 fois en quatre heures avec un PHA contenant 62% d'éthanol. L'éthanolémie est restée inférieure à 0,5 mg/L. Par ailleurs, dans le rapport d'évaluation des risques de l'Afssaps [19] une estimation de l'éthanolémie par modélisation a montré qu'après 42 frictions avec un PHA contenant 80% d'éthanol, sur une durée de 8 heures, une éthanolémie de 1,28 mg/L était obtenue.

Pendlington *et al.* [23] ont mené trois études dont l'objectif était de déterminer le taux d'évaporation et d'absorption cutanée de l'éthanol, d'estimer le taux de pénétration cutanée de l'éthanol *in vitro* sur la peau de porc et *in vivo* chez l'homme chez 16 volontaires après application d'un aérosol. Les résultats de ces études indiquent une courte demi-vie d'évaporation (environ 11 secondes) et une absorption cutanée fortement favorisée par l'occlusion. L'étude *in vitro* ne permet pas de déterminer un taux d'absorption cutanée. Ainsi, les résultats chez l'homme n'ont pas montré d'éthanolémie décelable au seuil de détection de 9 mg/L et ceci, après évaporation d'une quantité pouvant aller jusqu'à 17,28 g d'un aérosol constitué d'éthanol à 44%.

L'éthanol est biodisponible dans le sang dans des proportions variables selon la voie d'exposition. Plusieurs études épidémiologiques montrent que la consommation de boissons alcoolisées augmente le risque de cancer chez l'homme [24]. Des effets néfastes sur la reproduction et le développement, sur le foie et sur le système nerveux central et périphérique ont également été observés.

D'après une étude réalisée sur 1557 sujets non consommateurs d'alcool, l'éthanolémie endogène est liée à la synthèse de l'éthanol par des microorganismes dans le tractus digestif, et qui se situe entre 0 et 35,2 mg/L, avec une moyenne de 1,1 mg/L et une médiane de 0,4 mg/L [25]. L'éthanol endogène semble produit par la fermentation des levures et autres micro-organismes intestinaux et/ou restitué par la nourriture. En effet, à titre d'exemple, certains jus de fruits peuvent contenir jusqu'à 3 g d'éthanol/L [26] et un jus de pomme 2 g/L.

Dans notre étude, la simulation a montré une faible augmentation de l'éthanolémie (5,9 mg/L), qui reste dans les valeurs limites de l'éthanolémie endogène chez les personnes ne consommant pas d'alcool, celle-ci se situant dans un intervalle de 0 à 35 mg/L [25].

Rappelons qu'un verre d'alcool (10-12 g d'éthanol) conduit à un pic sanguin de 150 à 250 mg/L alors que l'ivresse peut apparaître à partir de 1,5 g/L d'éthanol [27-28].

Par ailleurs, dans cette étude, l'apparition de malaises et de maux de tête rapportés chez 9 personnes six jours après la dernière démonstration d'utilisation des PHA reste inexpliquée. Ces symptômes pourraient être rapportés au syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques [29]. Ceci concerne des sujets exposés à de faibles concentrations de contaminants chimiques aériens, présentant des symptômes variés suggérant l'intrication de causes objectives mal connues à des facteurs subjectifs psychologiques.

En se basant sur la faible exposition estimée (par inhalation et/ou systémique) à l'éthanol, il n'est pas possible de relier de façon rationnelle la pancréatite aiguë rapportée avec l'utilisation des PHA.

5. Conclusion

Cette étude montre que l'exposition à l'éthanol dans des conditions de ventilation mécanique défectueuse dans la salle de cours pourrait entraîner une éthanolémie maximale de 5,9 mg/L, qui est située dans le même ordre de grandeur que l'éthanolémie endogène rapportée dans la littérature [25]. Il est à noter par ailleurs à titre d'exemple que chaque verre de boissons alcoolisées contient 12 g d'éthanol et conduit à un pic sanguin de 150 à 250 mg/L [28].

En se fondant sur les résultats de cette étude, aucune relation ne peut être retenue entre l'exposition au PHA et l'augmentation de l'éthanolémie pouvant conduire à l'apparition de la pancréatite aiguë rapportée.

Références

1. Afssaps, "Rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé *nouvellement Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)*, relatif à l'innocuité des produits hydroalcooliques (PHA) à base d'éthanol utilisés pour la désinfection des mains à peau saine par le grand public dans le cadre de l'épidémie de la grippe A (H1N1)," 2009, www.ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Pandemie-grippale/Les-produits-hydroalcooliques
2. Afssaps, "Avis de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé *nouvellement Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)*, relatif à l'utilisation de désinfectants pour les mains à peau saine (produits hydroalcooliques ; PHA) par le grand public, dans le cadre de l'épidémie de la grippe A (H1N1) v," 2009, www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/61e214a666eb691596a04b75393bcb29.pdf
3. American Industrial Hygiene Association software, <http://www.aiha.org/insideaiha/volunteergroups/EASC/Pages/EASCTopics.aspx>
4. J-P. Lucas, O. Ramalho, S. Kirchner, J. Ribéron "Etat de la ventilation dans le parc de logements français". OQAI (observatoire de la qualité de l'air intérieur) Juin 2009.
5. acsLX software, "Prediction of Physiologically-based pharmacokinetic model," <http://www.aegistg.com/>
6. E. Schlouch and R. Tardif, "Modélisation toxicocinétique de l'exposition à l'éthanol," *Université de Montréal. Présenté à Santé Canada*, pp. 1-35, 1999.
7. G. M. Pastino, B. Asgharian, K. Roberts, M. A. Medinsky, and J. A. Bond, "A comparison of physiologically based pharmacokinetic model predictions and experimental data for inhaled ethanol in male and female B6C3F1 mice, F344 rats, and humans," *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 145, n°1, pp. 147-157, 1997.
8. US EPA, "Approaches for the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Supporting Data in Risk Assessment," 2006.
9. J. L. Frossard, M. L. Steer, and C. M. Pastor, "Acute pancreatitis," *Lancet*, vol. 371, n°9607, pp. 143-52, 2008.
10. H. M. Irving, A. V. Samokhvalov, and J. Rehm, "Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis," *Journal of the Pancreas*, vol. 10, n°4, pp. 387-392, 2009.
11. A. S. Khan, S. U. Latif, and M. A. Eloubeidi, "Controversies in the etiologies of acute pancreatitis," *Journal of the Pancreas*, vol. 11, n°6, pp. 545-552, 2010.
12. CAPV, Centres antipoison et de toxicovigilance, "Produits hydroalcooliques destinés à l'usage cutané : étude rétrospective des cas d'intoxications recensés dans les CAPV en 2009," pp. 1-31, 2010, [www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport CCTV PHA VF 2010](http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_PHA_VF_2010)
13. Dutch Expert Committee on Occupational Standards, "Ethanol : Evaluation of the health effects from occupational exposure," pp. 1-186, 2006.
14. P. W. Kruhoffer, "Handling of inspired vaporized ethanol in the airways and lungs (with comments on forensic aspects)," *Forensic Science International*, vol. 21, n°1, pp. 1-17, 1983.
15. T. L. Brown, S. Gamon, P. Tester, R. Martin, K. Hosking, G. C. Bowkett, D. Gerostamoulo, and M. L. Grayson, "Can alcohol-based hand-rubs solutions cause you to lose your driver's license? Comparative cutaneous absorption of various alcohols," *Antimicrobial agents and chemotherapy*, vol. 51, n°3, pp. 1107-1108, 2007.
16. S. Kinnula, T. Tapiainen, M. Renko, and M. Uhari, "Safety of alcohol hand gel use among children and personnel at a child day care center," *American Journal of Infection Control*, vol. 37, n°4, pp. 318-321, 2009.
17. A. Kramer, H. Below, N. Bieber, G. Kampf, C. D. Toma, N. O. Huebner, and O. Assadian, "Quantity of ethanol absorption after excessive hand disinfection using three commercially available hand rubs is minimal and below toxic levels for humans," *BMC Infectious Diseases*, vol. 7, pp. 117, 2007.
18. M. A. Miller, A. Rosin, M. E. Levsky, M. M. Patel, T. J. Gregory, and C. S. Crystal, "Does the clinical use of ethanol-based hand sanitizer elevate blood alcohol levels? A prospective study," *American Journal of Emergency Medicine*, vol. 24, n°7, pp. 815-817, 2006.
19. Afsset, "L'éthanol en population professionnelle - Evaluation des risques de l'éthanol en population professionnelle," pp. 1-336, 2010, www.afssa.fr/Documents/CHIM-Ra-Ethanol

20. D. Lester and L. A. Greenberg, "The inhalation of ethyl alcohol by man. I. Industrial hygiene and medicolegal aspects. II. Individuals treated with tetraethylthiuram disulfide," *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, vol. 12, n°2, pp. 168-178, 1951.
21. P. Andersson and K. Victorin, "Inhalation of Ethanol: Literature Survey and Risk Assessment. IMM- rapport 3/96. Institutet for Miljomedicin (Institute of Environmental Medicine), Karolinska Institute: Stockholm, Sweden," 1996.
22. L. Campbell and H. K. Wilson, "Blood alcohol concentrations following the inhalation of ethanol vapour under controlled conditions," *Journal of the forensic science society*, vol. 26, n°2, pp. 129-135, 1986.
23. R. Pendlington, E. Whittle, J. Robinson, and D. Howes, "Fate of ethanol topically applied to skin," *Food and Chemical Toxicology*, vol. 39, n°2, pp. 169-174, 2001.
24. International Agency for Research on Cancer (IARC), "Attributable Causes of Cancer in France in the year 2000," pp. 1-177, 2007, <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk3/CausesofCancerFrance2000.pdf>
25. A. Al-Awadhi, I. A. Wasfi, F. Al Reyami, and Z. Al-Hatali, "Endogenous concentrations of blood ethanol in residents of the United Arab Emirates," *Science and justice*, vol. 44, n°3, pp. 149-152, 2004.
26. B. Windirsch, B. Brinkmann, and H. Taschan, "Alkoholgehalte ausgewählter Lebensmittel," *Lebensmittelchemie*, vol. 59, pp. 149-150, 2005.
27. D. Lamiable, G. hoizey, H. Marty, and R. Vistelle, "Intoxication aigue à l'éthanol," *Revue française des laboratoires*, vol. 323, pp. 27-30, 2000.
28. International Agency for Research on Cancer (IARC), "Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans," *World Health Organization. Lyon, France*, vol. 44, 1988.
29. M. R. Cullen, "The workers with multiple chemical sensitivities : an overview," *Occupational medicine*, vol. 2, n°4, pp. 655-661, 1987.