



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie Appliquée

MEMOIRE de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Option : Toxicologie

**Etude Sur La Toxicité Cutané et Respiratoire des alcools dans
les Produits Hydro alcoolique des hygiènes des mains**

Présenté par

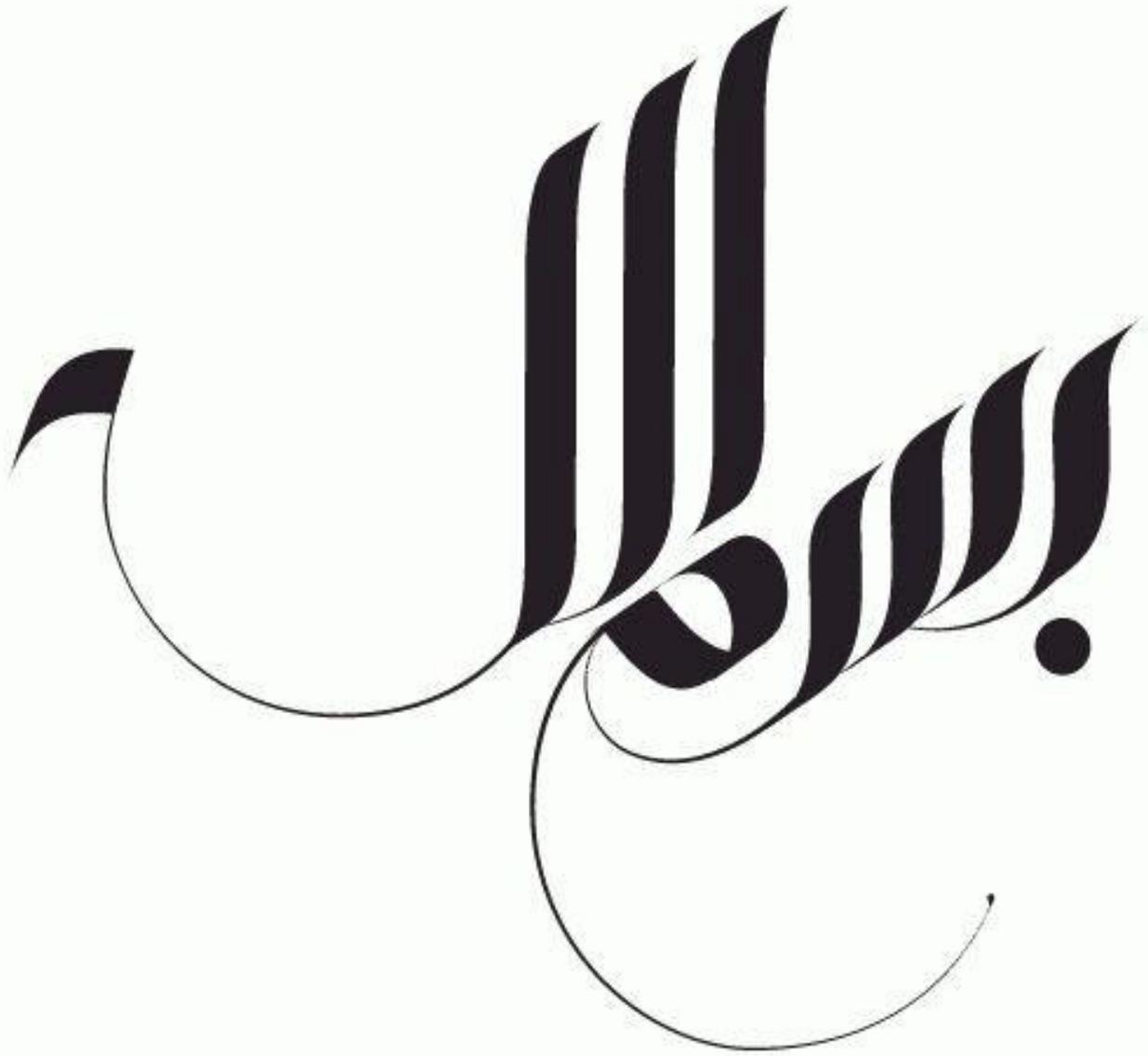
CHORFI Ladmia

MESNADI Nada

Devant le jury

Dr . Zeghib Assia	MCA. Université de Tébessa	Présidente
Dr. Boussekin Samira	M.C.A. Université de Tébessa	Examinatrice
Dr. Menaceur Fouad	M.C.B. Université de Tébessa	Encadreur

Année universitaire 2020/2021



Bismillah

Remerciements

Avant toute chose, je remercie « Allah » pour m'avoir donné la force, la patience et le courage pour mener ce travail à son terme.

En préambule, je souhaite adresser tous mes remerciements aux personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont ainsi contribué à l'élaboration de ce mémoire.

*Je tiens, à exprimer ma gratitude et mes remerciements à mon encadreur **Mr. Menaceur Fouad**.*

*Nous remercions les membres du jury: **Mme Boussekine** et **Mme Zeghib** pour l'intérêt et le temps qu'ils ont consacré à juger ce mémoire.*

Nous tenons également à remercier l'équipe de laboratoire de département de biologie appliqué pour tous leurs aide pendant notre période de réalisation de ce travail.

Merci Infiniment.

Dédicace

Je tiens à remercier en premier lieu **ALLAH** le tout puissant pour toute la volonté et le courage qu'il m'a donné pour l'achèvement de ce mémoire, il a été et sera toujours à mes côtés pour accomplir ce qui est juste et meilleur

Je dédie ce travail à mon cher papa, c'est pour toi, et grâce à toi que j'ai pu faire ce parcours.

A ma très chère Maman, sans elle rien n'aurait pu être fait : Elle m'a tout donné sans rien en retour, Elle m'a encouragé, conseillé et soutenu dans mes moments les plus difficiles durant tout mon cycle universitaire. "Merci Mama".

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous. Vous m'avez comblé avec tendresse et affection tout au long de mon parcours. Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, vous avez toujours été présents à mes côtés pour me consoler quand il le fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi pour vous, recevez ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

A mon directeur de mémoire

Monsieur Menaceur Fouad qui m'a beaucoup appris sur les défis à relever, Il a partagé avec nous ses connaissances et expériences tout en m'accordant sa confiance. Malgré toutes les circonstances Il est toujours là pour nous aider..

je remercie tous les membres de ma petite et chers famille, à Mon âme **Wafa**, Ma sœur **Amani** , ma fille et ma petite **Nièce Meriem** , mes frères **Samy** , **Nassim** , **Zakaria** et **Rimi** pour leurs encouragement et leurs Soutiens tout au long mes ceinques années .

À ma Grande famille Mes Oncles et Mes Tantes Maténel et Paténel
A toute Mes chères Cousines **Abir** , **Imane** , **Nounou** , **Amira** , **Wiem** et
Touta

My Soulmate **Ikhlas** merci d'être toujours à mes cotés. Ma moitié
Kimou Merci pour ton Soutien au moment où j'avais te besoin .

A Mon frère **Abdelmoumen** Qui n'a pas hésité à m'aider tout au long de
notre parcours académique

A mes Chères copines **Zaineb** , **Dhikra** , **Nadjla** , **Bouthaina** , **Imen**,
Omnia .

A tout la promotion Toxicologie appliquée 2020/2021.

A toutes l'équipe de Laboratoire de l'Universités Mm **Karima** , **Nardjes**
, Asma

Merci à vous tous ..

Je remercie ma Binome Nada pour toutes les moments difficiles et beaux
que nous avons partager ensemble pendant la période de nos recherches ..

.. الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

Phorfi Radmia ..

Dédicace

Je dédie ce mémoire

A mes très chers parents pour leurs amour inestimable, leurs confiance,
leur soutien et pour toutes les valeurs qu'ils m'ont inculqué.

A ma sœur **Asma** et son marié

A ma sœur **Ahlem** et son marié

A ma sœur **Amira**

A mon frère **Med Nacer**

Pour leurs complicités et leur soutien moral.

A la petite **Sirine**

Aux anges **Amir et Mohamed Djoud**

Ainsi qu'à ma Binome **Ladmia** et sa famille

A tous ceux que j'aurais oublié de citer mais qui existent au fond de mon
cœur et de ma pensée.

NADA

Résumé

L'objectif de ce travail est d'évaluer chez le lapin l'effet des alcools en termes de toxicité cutanée et respiratoire. Les 12 lapins, ont reçu une administration cutanée de 20 ml d'éthanol, d'hydro-alcool, et de glycérol plus l'H₂O₂, 17 jours successives. Après sacrifice des animaux, certains organes sont prélevés et pesés (poumon), le sang est recueilli pour le dosage des paramètres hématologiques, et biochimiques. L'étude histologique des poumons sont évalués aussi. Les résultats obtenus montrent que localement, l'éthanol n'a pas d'effet irritant appréciable sur la peau du lapin, aucune différence notable entre les alcools étudiés n'a été retrouvée en termes d'irritation et de sensibilisation cutanée. Les alcools présentent également des propriétés d'irritation respiratoire. Les résultats ont montrés aussi une diminution du taux des protéines totales, de protéine oxydée GSH et l'augmentation de MDA et de protéine oxydée GST, chez les groupes traités comparés au groupe témoin. L'évaluation histologique montre une irritation respiratoire présentée au niveau des poumons.

Mots-clés : Alcool, éthanol, cutanée, poumon.

Abstract

The objective of this work is to evaluate in rabbits the effect of alcohols in terms of coetaneous and respiratory toxicity. The 12 rabbits received a derma administration of 20 ml of ethanol, hydro alcohol, and glycerol plus H₂O₂, 17 successive days. After sacrifice of the animals, certain organs are removed and weighed (lung), the blood is collected for the determination of hematologic and biochemical parameters. The histological study of the lungs is also evaluated. The results obtained show that locally, ethanol has no appreciable irritant effect on the skin of the rabbit, no notable difference between the alcohols studied was found in terms of irritation and skin sensitization. Alcohols also exhibit respiratory irritation properties. The results also showed a decrease in the level of total protein, oxidized protein (glutathione GST and GSH) and increase in MDA, in the treated groups compared to the control group.

Histological evaluation shows respiratory irritation presented in the lungs.

Keywords: Alcohol, ethanol, skin, lung.

الهدف من هذا العمل هو تقييم تأثير الكحول على الأرناب من حيث السمية الجلدية والجهاز التنفسي. تلقى الأرناب الـ 12 عن طريق الجلد بـ 20 مل من الإيثانول والكحول المائي والجلسرين بالإضافة إلى H₂O₂، لمدة 17 يومًا متتاليًا. بعد التضحية بالحيوانات ، تتم إزالة بعض الأعضاء ووزنها (الرئة) ، ويتم جمع الدم لتحديد المعايير الدموية والكيميائية الحيوية. كما يتم تقييم الدراسة النسيجية للرئتين. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن الإيثانول ليس له تأثير مهيج ملموس على جلد الأرناب ، ولا يوجد فرق ملحوظ بين الكحوليات المدروسة من حيث التهيج وحساسية الجلد. تعرض الكحوليات أيضًا يمكن أن تهيج الجهاز التنفسي. كما أظهرت النتائج انخفاضًا في مستوى البروتين الكلي والبروتين المؤكسد (الجلوتاثيون GST و GSH) وزيادة في MDA في المجموعات المعالجة مقارنة بالشواهد. يظهر التقييم النسيجي أن الرئة تعرضت لتهيج.

الكلمات المفتاحية: الكحول، الإيثانول ، الجلد ، الرئة

Remerciements	
Dédicace	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Introduction	
CHAPITRE I : Les produits hydro-alcooliques	
1.Généralité	
2.Définition	
2.1. L'intoxication alimentaire	
I.2. Composition des solutions hydro-alcooliques	
I.2.1. Le rôle des alcools	
I.2.2. Antiseptique associé	
I.2.3. Les Émoullients	
I.2.4. L'eau	
I.2.5. Usage et avantage des produits hydro-alcooliques	
I.2.6. La toxicité	
II. Identité des Substances et Caractéristiques physiologiques	
CHAPITRE II: Toxicité Cutanée par l'alcool des produits hydro-alcooliques	

I.Histologie du derme	
I.1 Structure de la peau	
I.2. Spécificités de la peau du lapin	
II.Toxicité par voie dérmal	
II.1 Toxicité locale	
II.1.1. Irritation cutanée Par L’Ethanol	
II.1.2. Sensibilisation cutanée	
II.1.3.Données de tolérance cutanée aux produits hydro-alcooliques chez l’homme	
III.Données Toxicologique de l’Ethanol	
III.1. Toxicité Aigüe	
III.2. Toxicité chronique	
CHAPITRE III Toxicité respiratoire par l’alcool des produits hydro-alcooliques	
I.L’appareil respiratoire	
I.1. Anatomie de l’appareil respiratoire	
I.1.1. Les voies aériennes supérieures	
I.1.2. La tracée (ou trachée-artère)	
I .1.3. Les bronches	
I.1.4. Les alvéoles pulmonaires	
I.1.5. Les poumons	

I.1.6. Le diaphragme	
II.Exposition par inhalation des vapeurs des PHA	
III.Eléments de toxicocinétique	
III.1. Absorption	
III.2. Distribution	
III.3. Métabolisation et élimination	
IV.Donnée toxicologique	
IV.1. Toxicité aiguë	
IV.2. toxicité chronique	
V.Ethanol et stress oxydant	
VI.Irritation des voies respiratoire	
VI.1. Ethanol	
PARTIE EXPERIMENTAL	
I.Matériels et Méthodes	
I.1. Matériels Biologique	
I.2. Méthode	
I.2.1. Adaptation	
I.2.1.1. Description	
I.2.1.2. Elevage	
I.2.2. Traitement	

I.2.2.1. Produits Utiliser	
I.2.2.3. Préparation et Application du produit sur les lapins	
1.Préparation des Solutions	
2.Application sur les lapins	
I.2.3. Sacrifice	
RESULTAT	
1.Irritation cutanée	
2.Dosage des protéines oxydées	
2.1. Taux de glutathion-S Transférase (GST)	
2.2.Taux de glutathion réduite (GSH)	
2.3.Taux de mano aldéhyde (MDA)	
2.4.Dosage des protéines totales	
INTERPRITATION	
1.Etude histologique	
Discussion	
CONCLUSION	
Références Bibliographique	

Figure 1 : Coupe schématique de la peau du lapin	
Figure 2 : Représentation schématique d'un follicule pileux	
Figure 3 : Anatomie des Poumons	
Figure 4 : Adaptation et Elevage des lapins	
Figure 5 : Préparations les Solutions dans des Vaporisateurs	
Figure 6 : Application des Produits sur les Lapins	
Figure 7 : Sacrifice les lapins	
Figure 8 : Poumon de Témoin	
Figure 09 : Taux de GSH en moyenne \pm erreur standard (mg/mg de protéine) chez les lapins. Groupe témoin (non traité) et groupes traités avec l'éthanol, glycérol+H ₂ O ₂ et la solution	
Figure 10 : Taux de GST en moyenne \pm erreur standard (μ M/mn/mg) chez les lapins. Groupe témoin (non traité) et groupes traités avec l'éthanol, glycérol+H ₂ O ₂ et la solution hydro alcoolique.	
Figure 9 : Coupe Histologique des Poumons groupes Témoin	
Figure 12 : Coupe Histologique des Poumons groupes Ethanol	
Figure 10 : Coupe Histologique des Poumons groupes Mélange (H ₂ O ₂ + Glycérol)	
Figure 11 : Taux de MDA en moyenne \pm erreur standard (nmol/mg de protéine) chez les lapins. Groupe témoin (non traité) et groupes traités avec l'éthanol, glycérol+H ₂ O ₂ et la solution hydro alcoolique	

Tableau N°01 : Dénominations chimiques, N° CAS, formule chimique, masse molaire et Classification harmonisée de l'éthanol, L'H2O2 , le Glycérol	
--	--



INTRODUCTION



Introduction

L'hygiène des mains est une mesure importante pour éviter la transmission manuelle des germes et donc pour prévenir les infections liées aux soins. L' HDM présente toujours les mêmes objectifs que ceux rappelés ou décrits en 2009. Ces objectifs restent la prévention de la transmission croisée, la prévention de l'infection ou la colonisation du patient ou du soignant, et la prévention de la contamination de l'environnement. Les pratiques actuelles privilégient l'utilisation de produits hydro-alcooliques (PHA), généralement formulés avec de l'éthanol, de l'isopropanol et/ou du n-propanol, en présence de co-formulants pour une meilleure acceptabilité cutanée. L'efficacité antimicrobienne sur un temps court, nécessaire en raison des situations fréquentes de pratique d'HDM,

L'évolution des techniques d'hygiène des mains, grâce à la mise à disposition des produits hydro alcooliques (PHA), a joué un rôle déterminant dans l'amélioration de l'observance de l'hygiène des mains. Si ces produits sont plus efficaces et mieux tolérés que les savons antiseptiques, ils sont également plus simples d'utilisation et plus accessibles (disponibilité au lit du patient/résident, disponibilité en flacon individuel, ne nécessitant pas d'installation de point d'eau, ...)

L'évaluation de la toxicité cutanée basée sur les données publiées et des essais in vitro d'irritation cutanée et de phototoxicité conclut à l'absence d'irritation cutanée aiguë et de phototoxicité en relation avec l'exposition cutanée à ces alcools, y compris en présence de co-formulants, tels que fournis dans les PHA.

De nombreux produits d'hygiène qui participent à la lutte contre la propagation de l'épidémie de COVID-19 ont vu leur demande s'accroître au point d'aboutir à des pénuries critiques. L'un des plus importants est le désinfectant pour les mains à base d'alcool ou gel hydro alcoolique.

- l'apparition de lésions cutanées induit un déséquilibre de la flore et en particulier une prolifération des staphylocoques (**Ojajarvi, 1977**)

Boyce a comparé de façon prospective la tolérance de la friction hydroalcoolique par rapport au savon doux, basée sur l'évaluation de l'état cutané (auto évaluation, échelle visuelle, mesure de l'hydratation cutanée). Il montre que les SHA, grâce aux émoullissants qu'elles contiennent, sont mieux tolérées que le lavage répété des mains au savon doux (**Boyce, 1999**).

Larson et coll. évaluent l'impact de la mise en place des SHA sur l'état cutané des mains chez 50 soignants de 2 services de réanimation. Les soignants utilisent pendant 15 jours soit un savon antiseptique à base de chlorhexidine (2%), soit les SHA. L'efficacité est évaluée par des comptes de bactéries (CFU) après les lavages ou friction. Si l'étude constate une efficacité microbiologique similaire des 2 méthodes, les soignants du groupe SHA ont un meilleur état cutané (auto-évaluation et échelle visuelle). D'autre part le temps passé au lavage est de 21,1 secondes et celui de la friction est de 12,7 secondes, et les coûts de la friction 2 fois plus faibles (**Larson, 2001**).

C'est le premier antiseptique à avoir été utilisé en friction. Par ordre décroissant d'efficacité on classe les différents alcools : n-propanol > isopropanol > éthanol. L'efficacité dépend également de la concentration en alcool de la solution. Les équivalences sont les suivantes : n-propanol 42% = isopropanol 60% = éthanol 77% (**Rotter, 1984**)

L'alcool est actif sur les bactéries (y compris les mycobactéries si le contact est prolongé) sur les virus enveloppés (herpès, VIH, rage..), sur les champignons. L'action est plus limitée sur les virus nus (hépatite A, entérovirus...). Cependant, l'éthanol est plus actif sur les virus (réduction de 2,7 à 4 log) que la povidone, la chlorhexidine ou les détergents utilisés pour le lavage simple des mains. L'activité antifongique de l'éthanol est importante.

L'activité de l'alcool dépend de la concentration, son efficacité diminue rapidement sur mains humides.



CHAPITRE I

Les produits hydro- alcooliques



1. Généralité

Sur la base des données disponibles en matière d'efficacité, de tolérance, et de rentabilité, l'OMS recommande l'utilisation d'un produit hydro-alcoolique pour l'antisepsie des mains de routine dans la plupart des situations cliniques. Il est conseillé aux établissements de soins utilisant actuellement des produits hydro-alcooliques, des savons liquides et des produits de soins des mains disponibles dans le commerce et vendus sous forme de récipients jetables de continuer à le faire, pour autant que ces produits soient conformes aux normes d'efficacité microbiologique (ASTM ou EN) et qu'ils soient bien tolérés et acceptés par le personnel soignant. Il est évident que ces produits doivent être acceptables, même si leurs formulations diffèrent de celles recommandées par l'OMS et décrites dans ce guide. Selon les recommandations de l'OMS, la production locale selon les formulations décrites est une alternative aux produits commercialisés, lorsque leur disponibilité est insuffisante ou leur coût trop élevé.

Pour aider les pays et les établissements de soins à instaurer un changement de système et à adopter les produits hydro-alcooliques, l'OMS a identifié des formulations pour la production locale. Les aspects logistiques, économiques, culturels et religieux, et relatifs à la sécurité ont été soigneusement étudiés par l'OMS avant de recommander la production et l'usage de ces formulations au niveau mondial.

2. Définition

2.1.L'intoxication alimentaire

Les produits hydro-alcooliques sont des produits antiseptiques cutanés. Elles sont employées afin d'assurer l'hygiène des mains, notamment lors des soins médicaux. Elles agissent par contact direct et mécanique (en friction) et s'utilisent sans eau.

Ce sont des solutions (ou gels) hydro-alcooliques à séchage rapide, elles contiennent de l'alcool, un émoullient, et parfois un antiseptique. Elles s'appliquent par friction sans rinçage sur des mains sèches et d'apparence propres (c à d sans souillure visible).

I.2. Composition des solutions hydro-alcooliques

Les produits hydro-alcooliques peuvent être soit des solutions, soit des gels. Ils sont composés d'une certaine concentration d'alcool associée à des agents hydratants. Un désinfectant peut compléter la formule afin d'élargir le spectre d'activité du produit. La liste positive des désinfectants, mise à jour par la SFHH, nous indique les substances actives que l'on retrouve dans les SHA : - Alcools : Éthanol, 1-propanol a, 2-propanol b, phénoxyéthanol, aminomé-thylpropanol.

- Antiseptiques : gluconate et digluconate de chlorhexidine, chlorure de benzalkonium, polyvidone, triclosan, huiles essentielles.

Des substances hydratantes complètent la formule, mais elles ne font pas partie des substances actives. On citera par exemple la glycérine, l'extrait d'aloé véra, le panthénol (ou provitamine B5), le bisabolol.

I.2.1. Le rôle des alcools

Les produits utilisés pour la friction hygiénique des mains contiennent soit de l'éthanol, soit du propanol, soit un mélange des deux. L'éthanol est un alcool deux atomes de carbone alors que le propanol en possède 3. Ce dernier se présente sous la forme de 2 isomères : le 1- propanol et le 2-propanol ou isopropanol. Les concentrations d'alcool dans les SHA sont généralement exprimées en pourcentage par volume (% v/v).

I.2.2. Antiseptique associé

L'antiseptique le plus fréquemment associé à l'alcool est la chlorhexidine. L'association des deux composés allie en effet la rapidité d'action de l'alcool et la rémanence élevée de la chlorhexidine (29). Il existe des SHA qui associent à l'alcool un ammonium quaternaire, le triclosan, ou le peroxyde d'hydrogène (29).

I.2.3. Les Émoullients

Un usage fréquent des SHA pour l'hygiène des mains peut causer une sécheresse de la peau, à moins qu'un émoullient ou produit similaire soit ajouté à la formulation de la solution de friction en vue de protéger la peau des mains (30). Il existe, sur la base d'études scientifiques, la preuve d'une meilleure tolérance des SHA et des produits désinfectants lorsqu'ils contiennent des émoullients (28) ou autres additifs cosmétiques (31).

L'effet de dessèchement de l'alcool peut être ainsi réduit ou éliminé en y ajoutant 1% à 3% de glycérol (30). La présence d'un émoullient est indispensable pour garantir un bon état cutané et favoriser ainsi l'observance de la méthode de friction hydro-alcoolique des mains (29). Ainsi, dans plusieurs études, des solutions hydro-alcooliques ou des gels contenant des émoullients ont causé moins d'irritation ou de sécheresse de la peau par rapport aux détergents antimicrobiens testés (32). Les principaux émoullients utilisés sont la glycérine, l'alcool myristique, la triéthanolamine, l'hydroxyurée, la diméthicone (huile de silicone) (29).

I.2.4. L'eau

L'action de l'alcool est d'autant plus grande qu'il est en présence d'eau. En effet, il a été prouvé dès le début du XX^{ème} siècle que les préparations contenant 50 à 70% d'alcool étaient plus efficaces que celles contenant 95% d'alcool (33)

I.2.5. Usage et avantage des produits hydro-alcooliques

Au cours des soins Les produits hydro-alcooliques sont actuellement les seuls produits disponibles pour l'inactivation rapide et efficace d'un large éventail de micro-organismes qui peuvent être présents sur les mains. L'utilisation de produits hydro-alcooliques sur les bases suivantes :

1. Avantages intrinsèques de l'activité antimicrobienne rapide et à large spectre présentant un risque minime de résistance aux agents antimicrobiens, basés sur l'évidence.
2. Utilisation appropriée dans des régions disposant de ressources limitées, dans des zones sans lavabos ou autres installations nécessaires à la pratique de l'hygiène des mains disponibles (y compris l'accès à de l'eau propre, à des essuie-mains, etc.).
3. Facilitation de l'amélioration de l'observance à l'hygiène des mains en rendant le processus plus rapide, plus pratique et immédiatement accessible sur le lieu de soins.
4. Avantage économique par la réduction des coûts annuels de l'hygiène des mains, représentant environ 1% des coûts supplémentaires générés par les infections associées aux soins.
5. Minimisation des risques d'effets secondaires en raison d'une meilleure acceptabilité et d'une meilleure tolérance cutanée par rapport à d'autres produits.

I.2.6. La toxicité

Des produits désinfectants et notamment des produits destinés à la désinfection des mains est un sujet régulièrement polémique dont l'actualité ne s'est pas démentie depuis 2009. Les composants des produits utilisés pour la friction des mains sont les alcools, qui constituent la base du produit et sont associés à d'autres composants (antiseptiques, agents de texture, émoullissants, surgraissants...). Le risque de toxicité aiguë liée aux alcools est associé à une ingestion massive de produit. Ce risque est à prendre en compte dans les services de pédiatrie, de psychiatrie, d'addictologie et de gériatrie principalement. L'utilisation de distributeurs fermant à clé ou de flacons poche peut être proposée. Certains fournisseurs proposent aussi des formules rendues amères pour ces secteurs. La toxicité chronique des alcools dans l'usage de désinfection des mains fait l'objet de surveillance prospective par la médecine du travail dans de nombreux pays et de publications diverses [25,26]. Le passage dans le sang par voie transcutanée ou respiratoire est considéré comme très faible, y compris lors d'utilisations intensives [25,27]. L'absorption par la peau est très limitée, que ce soit chez les adultes ou les enfants, utilisateurs des produits hydro-alcooliques en établissement de santé [27-30]. Cette absorption peut être mesurée dans le sang. Des études ont essayé de quantifier les concentrations sanguines maximales observables lors d'utilisations massives de produits hydro-alcooliques en espace confiné [25,27]. Elles confirment les données disponibles depuis 2009: la concentration sanguine consécutive à une exposition aux produits de désinfection des mains ne présente pas de risque pour les professionnels, y compris en cas de grossesse. Les alcools utilisés sont l'éthanol, le propanol (ou N propanol, ou propanol 1) et l'isopropanol (ou propanol 2). Historiquement, les propanols, plus bactéricides que l'éthanol à faible concentration (60°), ont été remplacés par l'éthanol, à concentration plus élevée, pour un meilleur effet virucide [31]. Des études se sont intéressées à la toxicité et à la tolérance cutanée comparatives des alcools [25, 27, 32, 33]. Parmi tous les alcools étudiés, l'éthanol, le N propanol et l'isopropanol sont beaucoup moins toxiques que d'autres, comme le méthanol ou l'éthylène glycol, ces deux derniers n'entrant de toute façon pas dans la composition des PHA. Il est préférable de privilégier des PHA composés d'éthanol, de N propanol ou de propanol, l'isopropanol pouvant être moins bien toléré.

II. Identité des Substances et Caractéristiques physiologiques

L'éthanol, l'H₂O₂ et le Glycérol sont tous trois des liquides mobiles, incolores, volatils et miscibles dans l'eau. L'éthanol est d'odeur plutôt agréable, décelable dès 84 ppm.

Le tableau 1 présente l'identification de l'éthanol (dénominations chimiques, N° CAS, formule chimique, masse molaire, Pictogramme, mention de danger et Mention d'avertissement).

Tableau N°01 : Dénominations chimiques, N° CAS, formule chimique, masse molaire et

Classification harmonisée de l'éthanol, L'H₂O₂, le Glycérol

	Dénomination chimiques	Formule Chimique	Masse Molaire	Pictogramme	Mention de danger	Mention d'avertissement
L'éthanol	Alcool éthylique , Ethanol	C ₂ H ₆ O	46,1 g/mol	 GHS07	Danger	H225 Liquide et vapeurs Très inflammable



CHAPITRE II
Toxicité Cutanée
par l'alcool des
produits hydro-
alcooliques



I. Histologie du derme

I.1 Structure de la peau

La peau des Mammifères est constituée de deux couches :

- **l'épiderme.**
- **le derme qui repose sur l'hypoderme.**

Son épaisseur n'est pas constante : elle apparaît plus épaisse en région dorso-lombaire, sur les faces latérales des membres et au niveau des surfaces palmaires et plantaires, zones de contrainte importantes.

A- Epiderme

Epithélium malpighien kératinisé, il est constitué, pour l'essentiel, de kératinocytes mais aussi de mélanocytes, cellules de Langerhans, cellules de Merkel et accessoirement, de lymphocytes et mastocytes.

On distingue 5 couches :

- La couche basale ou stratum germinativum composée de cellules souches, à partir desquelles naissent les kératinocytes, et de cellules d'ancrage.
- La couche épineuse ou stratum spinosum où les cellules sont polyédriques, liées entre elles par des desmosomes.
- La couche granuleuse ou stratum granulosum : constituée de cellules aplaties; elle sécrète par exocytose des phospholipides et enzymes agissant sur la perméabilité de l'épiderme.
- La couche claire ou stratum lucidum seulement présente dans les zones de peau épaisse et composée de cellules compactes kératinisées.
- La couche cornée ou stratum corneum : c'est la plus superficielle. Les cellules mortes kératinisées se désquament. Son épaisseur varie selon les régions du corps.

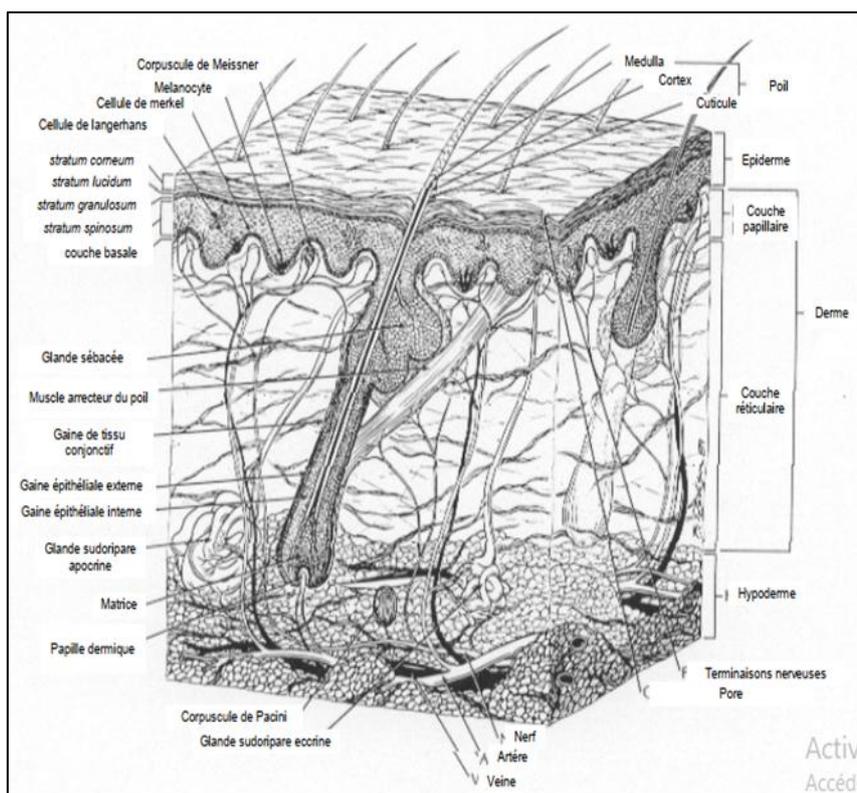


Figure 12 : Coupe schématique de la peau du lapin

Kératinocytes subissent, de la couche basale jusqu'à la couche cornée, un processus de division et maturation aboutissant à la production, à la surface de la peau, de kératine et kératohyaline.

Les mélanocytes sont le siège de la production de la mélanine à l'intérieur de granules : les mélanosomes. On les rencontre dans la couche basale, la matrice des follicules pileux, les glandes sébacées. Ils sont responsables de la couleur de la peau et des poils en transférant leurs granules aux kératinocytes par phagocytose.

Sous l'action de l'enzyme tyrosinase, 2 types de pigments sont élaborés :

- Les eumélanines ou pigments brun-noirs.
- Les phéomélanines ou pigments jaune-oranges. Les animaux albinos sont dépourvus de cette enzyme.

Les cellules de Merkel situées dans la couche basale sont des mécanos récepteurs au contact des kératinocytes et des fibres nerveuses.

Les cellules de Langerhans sont des cellules présentatrices d'antigènes qui phagocytent les antigènes à la surface cutanée puis vont les présenter, après migration, aux lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques.

B- Membrane basale

Elle correspond à l'« assise » de l'épiderme où les kératinocytes de la couche basale sont liés à elle par des hémidesmosomes. Elle assure l'adhésion entre l'épiderme et le derme et joue aussi le rôle de barrière sélective entre ces 2 structures.

On distingue 3 parties : - la lamina lucida en contact avec la couche basale.

- la lamina densa.
- la sub-lamina densa qui permet l'adhésion au collagène dermique.

C- Derme

Il s'agit d'un réseau dense de fibres collagéniques, élastiques, réticuliniques disposées à l'intérieur d'une matrice intercellulaire riche en eau et protéoglycanes, le tout produits par les fibroblastes.

C'est un tissu richement vascularisé et innervé qui apporte des nutriments à l'épiderme et aux annexes cutanées. On y trouve également des mastocytes et macrophages.

D- Tissu conjonctif sous-cutané

Assurant l'ancrage du derme sur les muscles sous-jacents, il permet l'isolation thermique, la protection contre les chocs mais également le stockage des graisses

I.2. Spécificités de la peau du lapin

A. « Double menton »

C'est un pli de peau très développé chez les lapins (essentiellement les femelles gestantes), qui s'étend en région ventrale de l'encolure. Peu de temps avant la mise-bas, la lapine arrache des poils de cette région afin de fabriquer un nid. C'est une zone qui peut être le siège de dermatite suintante.

B. Absence de coussinets plantaires

En lieu et place, les doigts et la région métatarsienne sont recouverts de fourrure particulièrement grossière. La peau normale, en région métatarsienne présente :

- un *stratum corneum* étroit avec quelques cellules squameuses qui se détachent.
- un épiderme très mince allant jusqu'à 3 couches.
- un derme avec des fibres de collagène denses localisées .

Attention aux risques de pododermatites à ce niveau. Chez le lapin, les griffes sont puissantes et non rétractiles

C. Structure du poil

Les poils sont issus des follicules pileux, invaginations épidermiques situées dans le derme. Ces derniers présentent 3 parties (figure2) :

- l'infundibulum généralement commun à plusieurs poils.
- l'isthme .
- le bulbe .

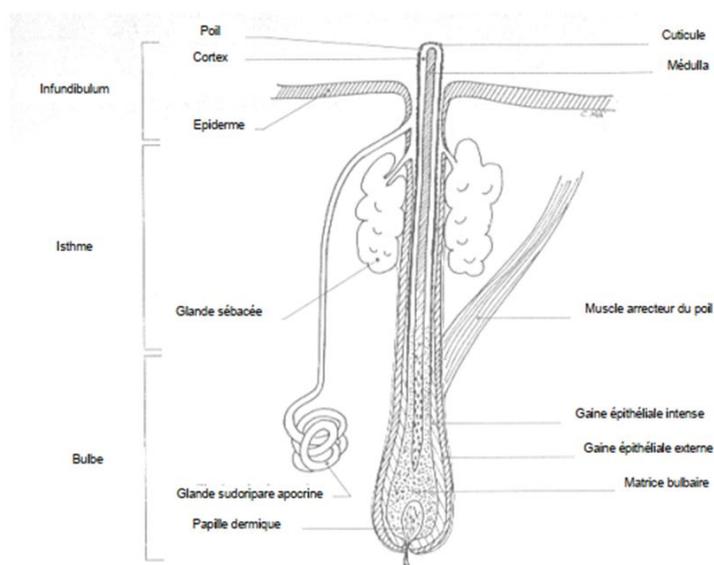


Figure 13 : Représentation schématique d'un follicule pileux

Recouvrant la papille dermique qui la nourrit, la matrice bulbaire est le lieu de production des cellules du poil en multiplication active, qui donnent naissance à une kératine particulièrement « solide » grâce à son faible taux de lipides et à une teneur élevée en soufre. C'est à ce niveau,

également, que les poils acquièrent leur pigmentation.

Cette matrice est protégée par 2 gaines : - une gaine épithéliale interne produite par la matrice elle-même qui disparaît au niveau de l'isthme.

- une gaine épithéliale externe, invagination de l'épiderme.

Les poils sont constitués, de l'intérieur vers l'extérieur :

- d'une médulla qui contient de l'air, des vacuoles de glycogène ou des pigments.

- d'un cortex composé de cellules cornéifiées.

- d'une cuticule qui assure un rôle de protection par l'assemblage caractéristique de ses cornéocytes, cellules épithéliales anuclées.

II. Toxicité par voie dérmal

Pour les lapins, les DL50 par voie orale sont comprises entre 5 et 20 g/kg, et les CL50. Par voie percutanée, aucun effet toxicologique n'est observé chez le lapin à 20 g/kg vraisemblablement en raison de la faible absorption percutanée.

Localement, l'éthanol n'a pas d'effet irritant appréciable sur la peau du lapin, sauf si l'on prolonge le contact 24 heures sous pansement occlusif. Une faible irritation passagère est alors observée.

Sur l'œil de lapin, le produit utilisé pur provoque une irritation oculaire modérée qui se manifeste par une légère opacification de la cornée et une rougeur de la conjonctive modérée à sévère. Ces effets sont réversibles en moins de 14 jours.

II.1 Toxicité locale

II.1.1. Irritation cutanée Par L'Ethanol

Localement, l'éthanol n'a pas d'effet irritant appréciable sur la peau du lapin, sauf si l'on prolonge le contact 24 heures sous pansement occlusif. Une faible irritation passagère est alors observée.

A .Chez L'Animal

Dans un essai d'irritation cutanée chez le lapin, conduit selon la ligne directrice de l'OCDE No 404, l'éthanol n'était pas classé irritant pour la peau. Aucun des 6 animaux d'essai n'a présenté d'œdème. Un léger érythème complètement réversible en 48 heures a été observé au niveau du site traité.

L'éthanol 95% faisait partie, avec l'eau distillée, des témoins solvants de 3 essais d'irritation cutanée effectués chez le lapin (**Phillips *et al.* 1972**).

Les produits ont été appliqués par patch occlusif de 24 heures sur la face dorsale de chacun des lapins (4 lapins par produit).

La lecture des réactions cutanées a été effectuée 30 min puis 48 heures après retrait des patchs selon le score de Draize (score maximum de 8, cotant la présence d'érythème et d'œdème sur des échelles respectives de 1 à 4). L'éthanol à 95% a entraîné une légère réaction (index d'irritation moyen de 0,5), mais à peine plus importante que celle observée au niveau du contrôle à l'eau distillée (index d'irritation moyen de 0,27).

B. Chez L'homme

L'éthanol présente un très faible potentiel d'irritation cutanée.

L'éthanol 95% a fait l'objet d'un essai d'irritation cutanée chez l'homme en tant que témoin solvant (Phillips *et al.* 1972). 4 groupes de 4 volontaires de sexe masculin ont tous reçus 3 substances et un contrôle sur la face interne de l'avant-bras, l'éthanol 95% étant l'un des deux contrôles utilisés dans au moins 3 groupes. Les produits ont été appliqués pendant une durée de 24 heures dans des conditions occlusives. La lecture des réactions a été effectuée 24 et 72 heures après retrait des patchs en utilisant le score de Draize. Aucune irritation n'a été observée (données sur un minimum de 12 volontaires).

Des essais complémentaires avec exposition répétée durant 21 jours ont été réalisés. Un volume de 0,2 mL de produit d'essai (dont l'éthanol 95% dilué à 10%) a été administré par patch occlusif quotidien au niveau du dos de 8 volontaires de sexe masculin. La réponse cutanée consécutive à l'application de la veille a été examinée avant chaque nouvelle application, 30 minutes après retrait du patch, selon une échelle de 0 à 4. En fin d'étude, l'index d'irritation cutanée cumulée a été calculé pour chaque volontaire (valeur de 0 à 84). L'index moyen pour l'éthanol était de 11,5. Les données individuelles présentées pour un volontaire, d'index d'irritation cumulée de 10, montrent une légère réaction d'irritation avec

présence d'un érythème à compter du 15^{ème} jour (score de 1), couplé à une induration (épaississement et durcissement de la peau) à partir du 19^{ème} jour (score de 2) (**Phillips et al. 1972**).

Les propriétés irritantes de l'éthanol non dilué ont été évaluées chez l'homme par patch test (0,2 mL) de 4 heures sur 31 volontaires. La lecture a été effectuée 24, 48 et 72 heures après le retrait du patch. Un seul des 31 sujets a présenté une réponse jugée comme indicative d'une irritation (**Basketter et al. 2004**).

Les essais de sensibilisation cutanée chez l'homme informent également sur le potentiel irritant cutané d'un produit d'essai, au moment de la phase d'induction avec patch-tests répétés précédant la phase de déclenchement. Dans une étude de sensibilisation cutanée de deux produits hydro-alcooliques conduite chez 106 volontaires, l'éthanol 90% p/p dénaturé au butan-2-one (1%) a été utilisé en témoin (**Meyer et al. 2010**). Les participants ont reçu 12 patchs de 24 heures sur une première période de 3 semaines, à raison de 4 patchs par semaine (phase d'induction). Les réactions cutanées ont été évaluées après chaque retrait de patch. Après une phase de repos de 2 semaines, 4 patchs de déclenchement consécutifs de 24 heures chacun ont été appliqués sur un nouveau site, avec une lecture des réactions immédiatement après le retrait des patchs ainsi que 48 et 96 heures après le retrait du dernier patch. Sur toute la durée de l'étude, seules deux réactions cutanées de faible intensité (rougeur légère à modérée limitée à une partie de la zone traitée) ont été rapportés : l'une consécutive au retrait du 4^{ème} patch de la première semaine, et l'autre 24 heures après retrait du dernier patch de l'étape de déclenchement.

II.1.2. Sensibilisation cutanée

L'éthanol n'a pas été identifié comme sensibilisant cutané chez l'animal.

L'éthanol à 75% v/v a été utilisé comme solvant dans l'évaluation du potentiel sensibilisant d'un polyalkylglycol par le test de maximisation chez le cobaye de Magnusson et Kligman (GPMT). Aucune réaction cutanée n'a été induite lors de la phase d'induction ou de déclenchement (OECD 2004b).

Descotes *et al.* (1988) ont étudié le potentiel de sensibilisation de l'éthanol dans deux protocoles différents de sensibilisation sur l'oreille de souris (MESA ou Mouse ear sensitisation assay) :

- Induction de J0 à J14 par injection sous-cutanée au niveau scapulaire d'adjuvant complet

de Freund à J0 et J7 et applications topiques multiples d'éthanol au niveau de l'abdomen rasé de J0 à J14, puis déclenchement à J26 par application topique du produit d'essai

Des deux côtés de l'oreille gauche, avec mesures de l'épaisseur de l'oreille avant et 24 et 48h après déclenchement.

- Induction par application topique du produit d'essai des deux côtés de l'oreille droite à J0 et J2 et injection sous-cutanée au niveau scapulaire d'adjuvant complet de Freund à J2, et déclenchement à J9 par application topique du produit d'essai des deux côtés de l'oreille gauche, avec mesures de l'épaisseur de l'oreille avant et 24 h après déclenchement

Dans les deux protocoles, le degré de sensibilisation est déduit du gonflement de l'oreille. L'éthanol à 95% n'a entraîné aucune augmentation statistiquement significative de l'épaisseur d'oreille.

Dans des essais de sensibilisation chez la souris selon la méthode de stimulation locale des ganglions lymphatiques (LLNA ou Local Lymph Node Assay) évaluant l'effet de 4 substances parfumantes et leurs solvants (dont l'éthanol), aucune réaction de sensibilisation n'a été observée dans les groupes d'animaux témoins traités par l'éthanol (Lalko *et al.* 2004). Il est toutefois intéressant de noter que le potentiel de sensibilisation des différentes substances d'essai variait en fonction des solvants, avec un effet plus important en présence d'éthanol pour 2 des 4 substances d'essai (p-t-butyl- α -methylhydrocinnamic aldéhyde et géraniol), comparativement au diéthylphtalate.

Chez l'homme l'éthanol est décrit comme pouvant être à l'origine de réactions allergiques immédiates ou retardées suite à une exposition endogène comme exogène, avec des réactions d'irritation, des dermatites de contact irritatives et des urticaires de contact non immunologiques (Ophaswongse & Maibach 1995). Cependant, la prévalence de ces effets reste faible et leur survenue correspond dans la plupart des cas à des situations d'exposition professionnelle, avec possibilité de réactions croisées avec d'autres alcools primaires et aldéhydes (Dutch Expert Committee on Occupational Standards 2006).

Dans une étude de sensibilisation sur 93 volontaires avec de l'éthanol en solution dans l'eau à 50% (Stotts & Ely 1977), 15 sujets ont présenté une réaction d'irritation lors de la phase de déclenchement (patch occlusif de 24 heures) 17 jours après la phase d'induction (expositions 3 fois par semaine durant 3 semaines). Pour 6 sujets, une dermatite de contact allergique a été constatée lors d'une phase de déclenchement retardée 2 mois après la phase

d'induction.

Dans un test de diagnostic suite à une allergie de contact survenue chez deux assistants de laboratoire utilisant des tampons désinfectants imprégnés d'oxyde de propylène (1%) et d'isopropanol (70%), aucun des 25 volontaires ni des deux assistants de laboratoire n'ont présenté de réponse positive aux patchs d'éthanol à 99% (durée non précisée - lecture à 48 et 72h) (Jensen 1981).

Dans l'étude de sensibilisation cutanée de Meyer *et al.* (2010) incluant de l'éthanol à 90% p/p dénaturé au butan-2-one (1%) conduite sur 106 volontaires (12 patchs en 3 semaines pour l'induction, puis 4 patchs de déclenchement 2 semaines plus tard), aucune réaction allergique n'a été observée (voir paragraphe II.3.3.1.1 p. 54 traitant de l'irritation cutanée de l'éthanol)

II.1.3. Données de tolérance cutanée aux produits hydro-alcooliques chez l'homme

Plusieurs études investiguant l'acceptabilité cutanée des produits hydro-alcooliques (PHA) utilisés pour la désinfection des mains ont conclut à une bonne tolérance cutanée de ces produits.

Dans une étude randomisée en double aveugle avec les sujets comme leur propre témoin, Houben *et al.* (2006) ont étudié les caractéristiques biophysiques de la peau après application répétée de PHA dans des conditions d'emploi représentatives de leur usage. 5 des produits testés étaient à base d'éthanol et le 6ème à base d'isopropanol :

<u>Gel</u>	<u>Ethanol (% v/v)</u>	<u>Isopropanol (% v/v)</u>	<u>Glycérine (% v/v)</u>
A	70		2
B	70		5
C	70		8
D	75		2
E	80		2
F		70	2

13 volontaires de sexe féminin ont eu un de leur avant-bras traité avec chacun des 6 produits sur des sites respectifs de 8 cm², à raison de 0,03 mL toutes les 20 minutes pendant 6 heures. Les évaluations ont été effectuées avant le début de l'essai puis une et 24 heures après la fin des applications et consistaient à mesurer la perte insensible en eau, l'hydratation des couches supérieures de l'épiderme, le pH apparent de la peau, le niveau de rougeur et le degré de desquamation de la peau.

Aucune altération de la barrière cutanée ni réaction d'irritation appréhendées par la perte insensible en eau et la mesure de la rougeur cutanée n'ont été retrouvées. Une augmentation du taux d'hydratation a été retrouvée pour les 6 produits aux deux temps de mesure, avec un effet d'autant plus important que la teneur en glycérine était élevée. Les six produits ont entraîné une diminution du pH de la peau 1 heure après la fin des applications, avec un retour à la normale 24 heures après, à l'exception du gel à base d'isopropanol (valeur de pH toujours diminuée mais dans une moindre mesure). Concernant la sécheresse cutanée, aucun effet mesuré par chromamétrie réalisée sur les squames prélevées par stripping puis colorés n'a été retrouvé pour 4 des 6 produits : seuls les produits à 75 et 80% v/v d'éthanol ont induit une légère différence dans les mesures, reflétant une légère desquamation imputable à ces produits.

Dans ce test d'usage mené sur 13 volontaires, les produits d'essai à base de 70 à 80% d'éthanol ou 70% d'isopropanol appliqués de façon répétée toutes les 20 minutes pendant 6 heures n'ont pas entraîné d'irritation cutanée.

Dans une étude menée sur volontaires, Kampf *et al.* (2002) ont investigué le potentiel irritant et sensibilisant d'un PHA formulé avec 85% p/p d'éthanol (Sterilium®) par patch tests occlusifs répétés (ROPT – repetitive occlusive patch test). 53 participants (8 hommes et 45 femmes) ont reçu 9 patchs de 24 heures sur 3 semaines, à raison de 3 patchs par semaine (phase d'induction). La présence d'érythème et d'œdème a été évaluée avant chaque pose de nouveau patch, soit 24 ou 48 heures après le retrait du patch. Après une phase de repos de 2 semaines, un patch de déclenchement de 24 heures a été appliqué sur un site non préalablement exposé, avec une lecture des réactions immédiatement après le retrait du patch puis 48 et 72 heures après.

Durant la phase d'induction, aucune réaction en termes d'érythème ou d'œdème n'a été identifiée. Lors du déclenchement, un participant a présenté une réaction cutanée à peine perceptible à 48 et 72 heures, et un autre sujet a présenté un érythème d'intensité légère à 48 heures, atténué et à peine perceptible à 72 heures.

L'impact du produit d'essai sur l'hydratation cutanée a également été étudié. 22 volontaires de sexe féminin se sont appliqués 2 fois par jour durant 14 jours le produit d'essai sur la face interne de l'avant-bras (surface délimitée de 7x7 cm), à raison de 3 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ (± 150 $\mu\text{L}/\text{application}$), l'autre avant-bras non traité servant de témoin. Des mesures de cornéométrie ont été effectuées juste avant la première application, après 1 semaine de traitement puis en fin d'essai. Une augmentation significative de l'hydratation cutanée a été observée après 1 et 2 semaines de traitement.

Une autre étude retrouvée dans la littérature porte sur la tolérance cutanée d'un produit à base de 45% p/p d'isopropanol, 30% p/p de n-propanol et 0,2% p/p d'éthylsulfate de mecetronium, en présence d'agents émoullissants (Sterillium – Bode Chemie GmbH) (Kampf & Muscatiello 2003). Dans cette étude, les potentiels irritant et sensibilisant du produit chez l'homme ont été évalués par un essai de patch-tests répétés. Durant la phase d'induction, 9 patchs occlusifs de 24 heures ont été appliqués au niveau du dos sur une période de 3 semaines. Après une période de repos de 2 semaines, l'épreuve déclenchante a été réalisée avec l'application d'un nouveau patch de 24 heures sur un site vierge. 24 ou 48 heures après le retrait des patchs durant la phase d'induction, et au moment du retrait du patch puis 48 et 72 heures après retrait lors de la phase de déclenchement, les réactions cutanées (érythème et œdème) étaient cotées selon une échelle standardisée.

Durant la phase d'induction, 2 des 55 sujets ont présenté un érythème minime à peine perceptible suite à l'un des 9 patchs. Les 53 autres sujets n'ont présenté aucune réaction cutanée durant cette phase. Lors de la phase de déclenchement, aucun des volontaires n'a présenté de réaction cutanée. Ces résultats sont en faveur d'une bonne tolérance cutanée du produit, avec absence de potentiel irritant et sensibilisant.

Des essais de tolérance cutanée avec plusieurs PHA (70 ou 80% d'éthanol) des Laboratoires Anios ont été réalisés (données non publiées). Ceux-ci incluaient notamment des patch-tests sur 10 volontaires, une évaluation du potentiel de sensibilisation cutanée chez 50 à 100 volontaires, et des tests d'usage avec contrôle dermatologique chez 20 volontaires pour vérifier l'absence de réactions d'inconfort et/ou d'irritation liées à l'utilisation du produit en conditions normales d'utilisation (durée de 3 semaines minimum avec 5 applications ou plus de produits par jour). Le contrôle dermatologique permet l'appréciation de l'acceptabilité cutanée du produit sur la base d'examens cliniques de la peau (érythème, oedème, sécheresse, desquamation,...) et d'un interrogatoire permettant d'évaluer les signes fonctionnels (picotements, tiraillements, sensation de chaleur,...). Il est ressorti de ces essais

une bonne à très bonne acceptabilité cutanée de ces produits. L'absence de propriétés déshydratantes des couches supérieures de l'épiderme liée à l'utilisation de ces produits a également été confirmée.

III. Données Toxicologique de l'Ethanol

III.1. Toxicité Aiguë

Aucune étude de toxicité aiguë par voie dermale n'est disponible. Cependant, le rapport SIDS de l'OCDE portant sur l'évaluation initiale de l'éthanol mentionne une étude, estimant la DL0 à 20 000 mg/kg chez le lapin. Cette étude donne un résultat cohérent avec le fait que l'absorption cutanée de l'éthanol est faible

III.2. Toxicité chronique

Aucune étude de toxicité subchronique ou chronique de l'éthanol par voie cutanée n'a été identifiée dans la littérature



CHAPITRE III

Toxicité respiratoire

par l'alcool des produits hydro- alcooliques



I. L'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire a pour rôle de fournir de l'oxygène au sang et d'expulser du corps des déchets gazeux, constitués principalement par le dioxyde de carbone. Les structures supérieures de l'appareil respiratoire sont associées aux organes sensoriels de l'odorat et du goût (dans la cavité nasale et dans la bouche) et à l'appareil digestif (de la cavité buccale au pharynx).

I.1. Anatomie de l'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire est formé d'un ensemble d'organes :

I.1.1. Les voies aériennes supérieures

Elles correspondent à l'ensemble des conduits permettant à l'air d'accéder aux poumons (nez et bouche, naso et oro pharynx, larynx où se séparent les voies respiratoires et digestives).

I.1.2. La trachée (ou trachée-artère)

C'est un tube maintenu ouvert par une vingtaine d'anneaux de cartilage rigide et flexible.

I.1.3. Les bronches

Ce sont des conduits (1 bronche principale par poumon) amenant l'air de la trachée à chaque poumon. La surface interne des bronches est recouverte par un tapis de cils vibratiles et de mucus permettant de filtrer et rejeter à l'extérieur les principales poussières et débris cellulaires. Les 2 bronches principales se subdivisent dans les poumons au niveau d'une partie appelée hile en bronches plus petites dites lobaires, qui elle mêmes se subdivisent en bronches segmentaires qui elle-même sont à nouveau subdivisées en bronches très petites appelée bronchioles. Les bronchioles sont fines comme des cheveux et se terminent par des sacs pleins d'air appelés les alvéoles pulmonaires.

I.1.4. Les alvéoles pulmonaires

Ce sont de tous petits sacs remplis d'air et présentant une paroi très fine au niveau de laquelle à lieu les échanges gazeux respiratoires. C'est donc une surface d'échange entre les deux compartiments. Le très grand nombre d'alvéoles pulmonaires permet une surface totale

Chapitre III Toxicité respiratoire par l'alcool des produits hydro-alcooliques

d'échange absolument astronomique d'environ 100 m². Les alvéoles se gonflent d'air à l'inspiration et se vident lors de l'expiration. Leur fine paroi est recouverte de très nombreux et très fins vaisseaux sanguins, les capillaires, au travers de la paroi desquels se réalise le véritable échange gazeux. Par ailleurs au niveau des alvéoles pulmonaires, afin de protéger le corps, des cellules appelées macrophages ^a digèrent poussières et microbes grâce aux enzymes qu'elles contiennent.

I.1.5. Les poumons

Ce sont des organes volumineux et spongieux situés dans l'enceinte creuse de la cage thoracique pouvant contenir en tout 3 litres d'air environ à l'âge adulte. Ils sont constitués par les bronchioles, les alvéoles et les capillaires pulmonaires. Ils présentent plusieurs lobes (3 pour le poumon droit et 2 pour le gauche, laissant ainsi une cavité permettant au cœur de s'y loger). La surface des poumons (et l'intérieur du thorax) est tapissée par une mince membrane : la plèvre. Celle-ci présente deux feuillets qui renferment un liquide en toute petite quantité permettant aux deux feuillets et donc aux poumons de glisser dans la cage thoracique lors des inspirations et expirations.

I.1.6. Le diaphragme

Ce muscle large et fin, est situé sous les poumons. Il assure avec les muscles intercostaux et abdominaux, la contraction et l'expansion de la cage thoracique permettant la respiration. Les côtes servent de support structural à l'ensemble des éléments thoraciques, et les membranes de la plèvre assurent la lubrification des organes respiratoires, évitant les frottements pendant la respiration .

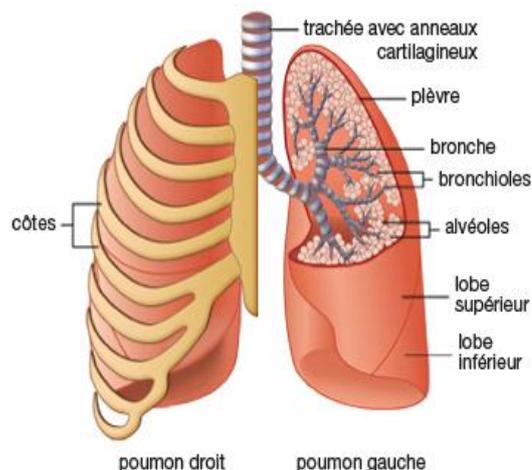


Figure 14 : Anatomie des Poumons

II. Exposition par inhalation des vapeurs des PHA

L'odeur d'alcool que l'on perçoit lorsque l'on se frictionne les mains peut faire craindre à une exposition respiratoire. Cela peut également être un frein à l'utilisation de PHA. L'inhalation d'éthanol entraîne une irritation des muqueuses dont l'intensité est proportionnelle à sa concentration. (62)

Tableau 14 : Signes cliniques en fonction des concentrations atmosphériques en éthanol⁶²

Concentration en éthanol	Signes cliniques
95 mg/m ³ durant quelques secondes	Seuil de perception de l'odeur
1900 mg/m ³ pendant 1 heure	Pas de signes
3000 mg/m ³ pendant 30 minutes	Effets minimes : toux passagère, gorge sèche, picotements du nez...
Augmentation brutale de la concentration (de 0 à 3610 mg/m ³)	Irritation temporaire (nez, yeux, gorge)
17000 mg/m ³	Décrit comme « intolérable »

Pour évaluer l'exposition, on peut mesurer la concentration du toxique dans l'air ambiant durant les phases de friction. Puis on peut la comparer aux valeurs limites d'exposition professionnelles pour déterminer le risque. La valeur limite d'exposition à court terme est la concentration maximale pouvant être atteinte pendant 15 minutes au maximum. Elle permet de prévenir l'apparition d'effets aigus. La valeur limite de moyenne d'exposition est la concentration moyenne maximale admissible, pondérée pour huit heures par jour et 35 heures par semaine de travail, dans les limites du respect de la VLE. Elle vise à prévenir l'apparition d'effets chroniques.

Tableau 15 : Les VLEP en France (d'après l'INRS)

	VME : Moyenne pondérée sur 8 heures		VLE : Court terme (15 minutes maximum)	
	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm
Ethanol	1950	1000	9500	5000
1-propanol	500	200	Aucune	
2-propanol	Aucune		980	400

III. Eléments de toxicocinétique

La toxicocinétique de l'éthanol peut être modifiée par de nombreux facteurs tels que la consommation chronique d'alcool, l'âge, le sexe ou l'absorption de nourriture (pour la voie orale, en ralentissant la vidange gastrique).

III.1. Absorption

La quasi-totalité (plus de 90%) de l'éthanol ingéré est rapidement résorbée. L'absorption de nourriture, en ralentissant la vidange gastrique, réduit le pic de concentration sanguine en éthanol. Nous allons détailler, dans la partie 2, la littérature traitant des absorptions cutanées et respiratoires.

III.2. Distribution

L'éthanol est distribué dans les organes et les tissus suivant le volume de l'eau libre, soit environ 41 litres pour un homme de 70 kg. La demi-vie de distribution est très rapide, comprise entre 7 et 8 minutes.

III.3. Métabolisation et élimination

La métabolisation de l'éthanol est principalement hépatique, avec secondairement la participation d'autres tissus, tels que les poumons, les reins ou le tractus gastro-intestinal. Le taux moyen du métabolisme de l'éthanol par voie orale est de 150 mg/L par heure. Le métabolisme cutané reste minoritaire. L'éthanol est d'abord transformé en acétaldéhyde selon trois voies enzymatiques : la voie de l'alcool déshydrogénase qui est la voie prépondérante, la voie microsomale qui fait intervenir un cytochrome P450 (CYP2E1) et la voie accessoire de la catalase. La voie de métabolisation microsomale est inductible lors d'une consommation chronique d'alcool. L'effet de premier passage hépatique est de l'ordre de 20% pour la voie orale, mais négligeable pour les voies respiratoires et cutanée. L'acétaldéhyde est ensuite oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). Une proportion élevée de personnes d'origine asiatique (jusqu'à 30% dans certaines populations) possèdent une ALDH inactive. Ils sont donc extrêmement lents à métaboliser l'acétaldéhyde et peuvent présenter des signes d'intolérance à l'éthanol.

L'éthanol sous forme inchangée est éliminé par l'air expiré, les urines (3 à 5%) et la sueur. C'est sur l'élimination pulmonaire que repose l'estimation de l'éthanol-émie à partir des concentrations dans l'air expiré.

IV. Donnée toxicologique

IV.1. Toxicité aiguë

Les manifestations observées en cas d'intoxication aiguë par ingestion sont bien connues : elles sont essentiellement neuropsychiques (excitation intellectuelle et psychique, puis ivresse caractérisée avec incoordination motrice de type cérébelleux, puis coma plus ou moins profond avec menace du pronostic vital par paralysie des centres respiratoires) et ont pu être reliées de façon assez précise au taux d'alcoolémie. Des altérations neuropsychiques sont observables pour des concentrations d'éthanol dans le sang de 0,2 g/L : diminution du temps de réaction, de la coordination motrice et trouble du jugement. Il est peu probable qu'une telle concentration sanguine puisse provenir de la seule exposition professionnelle par inhalation [30]. Il convient toutefois de signaler que l'alcool industriel présente des dangers particuliers dus notamment aux additifs de dénaturation, et surtout à sa concentration, les produits à plus de 70 % d'éthanol risquant d'entraîner des lésions gastriques sérieuses. En cas d'inhalation de vapeurs d'éthanol, les risques d'intoxication graves sont faibles car les effets anesthésiques se situent à un niveau de concentration où l'irritation provoquée est intolérable. Les essais réalisés sur volontaires ont permis de préciser les niveaux d'action suivants : 1380 ppm : après 30 minutes d'exposition, céphalée suivie d'un léger engourdissement ; 3340 ppm pendant 100 minutes : sensation de chaud et froid, irritation nasale, céphalée, engourdissement ; 5000 ppm : irritation immédiate des yeux et des voies aériennes supérieures (toux) disparaissant en 5 à 10 minutes ; odeur presque intolérable initialement mais acclimatation rapide ; très vite, céphalée, tension intra-oculaire, sensation de chaleur ; après 1 heure, engourdissement marqué ; 9000 ppm : en plus des symptômes ci-dessus, fatigue et somnolence après 30 minutes ; 20 000 ppm : larmolement permanent, toux irrépressible, suffocation ; cette concentration n'est tolérable que pour de très courtes périodes.

IV.2. toxicité chronique

Les effets chroniques de l'éthylisme par ingestion avec ses retentissements neuropsychiques (polynévrite, atrophie cérébelleuse, troubles de la mémoire), digestifs (stéatose et cirrhose hépatiques, gastrite chronique, pancréatite), cardio-vasculaires (myocardiopathie, hypertension artérielle) et hématologiques sont rappelés ici pour mémoire. En milieu industriel, cet éthylisme chronique doit retenir l'attention, d'une part, en raison des risques d'accidents liés aux troubles de vigilance et, d'autre part, en raison d'interactions

Chapitre III Toxicité respiratoire par l'alcool des produits hydro-alcooliques

possibles avec les effets toxiques d'autres produits chimiques (notamment synergie avec les effets hépatotoxiques des solvants chlorés, interaction avec les amides, oximes, thiurames et carbonates inhibiteurs d'aldéhyde-déshydrogénase) (27). Dans le cas d'inhalations répétées de vapeurs d'éthanol, des irritations des yeux et des voies aériennes supérieures, des céphalées, de la fatigue, une diminution des capacités de concentration et de vigilance ont été rapportées. Mais, en dépit de rares observations anciennes non confirmées, il n'est pas établi que cette inhalation chronique puisse avoir - notamment au niveau du foie et du myocarde - des répercussions semblables à celles d'ingestions excessives répétées. Toutefois, une étude, portant sur 1282 travailleurs de l'industrie du caoutchouc et des pneumatiques et comportant un suivi de 15 ans, a conclu à une association significative, chez les sujets de plus de 50 ans, entre exposition à l'éthanol et mortalité par cardiopathie ischémique (28) ; chez ces sujets, manipulant une vingtaine de solvants, on a également trouvé un effet de l'exposition au disulfure de carbone et au phénol. Il semble actuellement qu'une consommation excessive d'alcool soit un facteur favorisant de l'athérosclérose et de ses conséquences, alors qu'une consommation faible aurait un pouvoir protecteur (29). Localement la répétition d'un contact cutané peut entraîner un érythème et un œdème particulièrement s'il existe une occlusion gênant l'évaporation du produit

V. Ethanol et stress oxydant

L'organisme produit des radicaux libres en permanence et en faibles quantités. Cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défenses adaptatifs. Cependant, il existe des situations où la cellule ne contrôle plus la production de ces espèces chimiques réactives, leur présence excessive va donc devenir toxique : il y a stress oxydant. Le déséquilibre de la balance antioxydants /pro-oxydants est, en général, la résultante de plusieurs facteurs qui peuvent être dus, à un déficit en antioxydants : carence nutritionnelle ou anomalies génétiques ou à une surproduction de radicaux à partir de sources endogènes, comme sous-produits des réactions métaboliques normales et essentielles (ex : génération d'énergie dans les mitochondries ou les réactions de désintoxication impliquant le système enzymatique du cytochrome P450) ou des sources exogènes (ex : fumée de cigarette, alcool, radiations ionisantes, métaux lourds, pollution atmosphérique).

Le stress oxydant induit par l'alcool est directement lié au métabolisme de l'éthanol. Il implique les systèmes enzymatiques des microsomes et des mitochondries et produit des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, formant ainsi un environnement favorable au stress oxydant (79). Nous savons que ces espèces réactives interviennent dans divers

Chapitre III Toxicité respiratoire par l'alcool des produits hydro-alcooliques

processus physiologiques et événements pathologiques tels que les mutations d'ADN, la carcinogenèse, le vieillissement, l'athérosclérose, les dommages dus aux rayonnements, l'inflammation, les maladies neuro-dégénératives, et les dommages toxiques (y compris la toxicité aiguë et chronique de l'alcool). De plus, l'alcool peut modifier les taux de certains métaux dans le corps, facilitant aussi la production d'espèces réactives à l'oxygène. Le métabolisme de l'éthanol est, non seulement, directement impliqué dans la production d'espèces réactives de l'oxygène mais, il crée également un environnement favorable au stress oxydant (80). L'alcool réduit le niveau des antioxydants qui peuvent lutter contre les espèces réactives. Une intoxication à l'éthanol est suivie d'un déséquilibre entre les pro-oxydants et les anti-oxydants dont les conséquences sont les dommages oxydants des biomolécules (les lipides, les protéines, ou l'ADN) qui mènent finalement à des dommages cellulaires. La production d'espèces réactives dans les cellules du foie joue un rôle central dans le développement de l'affection hépatique alcoolique (81, 82).

VI. Irritation des voies respiratoire

VI.1. Ethanol

Chez l'homme, une exposition durant 30 minutes à des concentrations d'éthanol comprises entre 2 600 et 3 400 mg/m³ (1 400 / 1 800 ppm) entraîne une toux transitoire, associée à des céphalées. À des concentrations plus élevées, l'éthanol est un irritant respiratoire pouvant aggraver certains symptômes associés à l'asthme. A 5 000 ppm ou plus, l'irritation observée des voies aériennes supérieures reste transitoire, disparaissant en 5 à 10 minutes. La valeur moyenne d'exposition professionnelle (VME) à l'éthanol de 1 900 mg/m³ (1 000 ppm) en France vise à prévenir l'irritation oculaire et respiratoire des sujets exposés (AFSSET 2010). Dans certains pays, la valeur de VME est deux fois inférieure (950 mg/m³ - 500 ppm). L'éthanol dispose également de VLCT1 comprises entre 1 000 et 5 000 ppm (1 900 – 9 500 mg/m³). Sa valeur en France est de 5 000 ppm.



PARTIE EXPERIMENTALE



Partie expérimentale

I. Matériels et Méthodes

I.1. Matériels Biologique

Le travail est réalisé sur vingt lapins bébés 9 femelle et 11 mal domestiques *Oryctolagus cuniculus*, âgés de 2 mois. Les animaux sont placés dans des cages (50 x 60 x 53cm³).

A. Classification d'animal

Règna	Animal
Embranchement	Vértebrés
Classe	mamifières
Super_Ordre	Glires
Ordre	Léporidés
Famille	Léporidés
Genre	<i>Oryctolagus</i>
Espèce	<i>Oryctolagus cuniculus</i>

I.2. Méthode

I.2.1. Adaptation

La période de l'adaptation se déroule pendant les premiers 14 jours de l'expérimentation : du 7 mars jusqu'à le 23 mars.

I.2.1.1. Description

Notre étude a été réalisé sur vingt (20) lapins de deux mois , neuf lapines femelles, et onze lapins male , Huit lapins sont morts à cause du climat froid et reste douze lapins ,ces animaux sont mis à l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de la vie à l'université Chikh Laarbi Tbessi – Tébessa- pendant la durée de l'expérimentation (36 jours), les premiers 17 jours ; est la période de l'adaptation , 17 jours ; c'est la période du traitement .

Partie expérimentale

I.2.1.2. Elevage

Les lapines sont logées dans des cages métalliques, Nous avons séparé les douze lapins restants dans quatre cages comme suit

- Le 1^{er} groupe : 2 mal ♂
- Le 2^{ème} groupe 3 femelle ♀
- Le 3^{ème} groupe 4 mal ♂
- Le 4^{ème} groupe 3 femelle ♀

Ces cages sont nettoyés chaque jours jusqu'à la Sacrifice. L'alimentation des lapins utilisés pendant l'expérimentation des granulés spécialement formulés pour répondre aux besoins des lapins.



Figure 15 : Adaptation et Elevage des lapins

I.2.2. Traitement

La période du Traitement se déroule pendant 17 jours : du 24 mars jusqu'à le 9 avril .

I.2.2.1. Produits Utiliser

L'Ethanol : est un alcool de formule semi-développée $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$. C'est un liquide incolore, volatil, inflammable et miscible à l'eau en toutes proportions. C'est un psychotrope, et l'une des plus anciennes drogues récréatives, sous la forme de boisson alcoolisée. L'éthanol est utilisé par l'industrie agroalimentaire (pour la production de spiritueux notamment), la parfumerie et la pharmacie galénique (comme solvant) ainsi qu'en biocarburant (bioéthanol). Il est en outre utilisé dans les thermomètres à alcool.

- **Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)** : Oxydant polyvalent efficace et sûr pour son utilisateur, largement utilisé dans le domaine du traitement de l'eau.
Par leurs propriétés oxydantes, les solutions aqueuses du peroxyde d'hydrogène, appelé couramment eau oxygénée, sont utilisées pour le blanchiment du papier et du textile ainsi que dans le traitement des effluents, dans le secteur pharmaceutique et comme produit intermédiaire dans l'industrie chimique. Le peroxyde d'hydrogène se décompose en eau et oxygène en milieu alcalin et en présence de dérivés de métaux.
- **Glycérol** : Le glycérol est un **alcool naturellement présent dans l'organisme** et constitué de trois atomes de carbone. **Apporté par l'alimentation ou la dégradation du glucose**, il a plusieurs fonctions, dont la première est d'être une **source d'énergie**. Le glycérol participe également à l'élaboration des corps gras et **favorise l'élimination des selles**. Il est encore présent sous forme d'esters, associé à des acides gras. Sous sa forme synthétique, il **entre dans la composition de certains médicaments, de produits cosmétiques, du vin**. L'industrie l'utilise également en grande quantité.
- **Solution Hydro-Alcoolique** : encore nommées par acronymie SHA ou SHAL) sont des solutions antiseptiques cutanées. Elles sont employées afin d'assurer l'hygiène des mains, notamment lors des soins médicaux. Elles agissent par contact direct et mécanique (en friction) et s'utilisent sans eau.

Les solutions hydro-alcooliques ont des propriétés bactéricides, virucides et fongicides, sans effet nettoyant. Elles doivent être appliquées sur des mains sèches et non souillées.

Partie expérimentale

Pratiquer l'hygiène des mains par friction hydro-alcoolique est devenue une procédure recommandée par l'OMS à opportunité égale d'utilisation d'une des méthodes d'hygiène des mains : la procédure est plus rapide, plus efficace et mieux tolérée qu'un lavage avec de l'eau et un savon antiseptique. Elle permet d'améliorer l'observance par les usagers et leur permet de respecter les recommandations relatives aux bonnes pratiques d'hygiène.

I.2.2.3. Préparation et Application du produit sur les lapins

1. Préparation des Solutions

- **Solution 1** : Ethanol 250 ml
- **Solution 2** : Solution Hydro-alcoolique 250 ml
- **Solution 3** : Mélange 250 ml (125 ml H₂O₂ + 125 ml Glycérol)



Figure 16 : Préparations les Solutions dans des Vaporisateurs

2. Application sur les lapins

Avec des vaporisateurs on mettons chaque jours 20 ml de chaque solutions sur les paume de mains et sur l'arrière auriculaire des lapins.



Figure 17 : Application des Produits sur les Lapins

I.2.3. Sacrifice

Après 31 jours d'adaptation et du Traitement nous avons abattu les lapins et retiré ces poumons. Ces derniers nous l'avons lavé avec l'eau distillée.



Figure 18 : Sacrifice les lapins



Figure 19 : Poumon de Témoin



RESULTATS



1. Irritation cutanée

L'étude de la tolérance cutanée de l'éthanol, glycérol+H₂O₂ et la solution hydroalcoolique par vaporisation successive de 17 jours appliqués au niveau de l'avant-bras et derrière l'oreille des lapins sur peau non hydratée. Les résultats montrent que Localement, l'éthanol n'a pas d'effet irritant appréciable sur la peau du lapin.

2. Dosage des protéines oxydées

2.1. Taux de glutathion-S Transférase (GST)

Les résultats de taux de GST montrent une augmentation significative chez les lapins traités par les 3 alcools, comparés aux témoins.

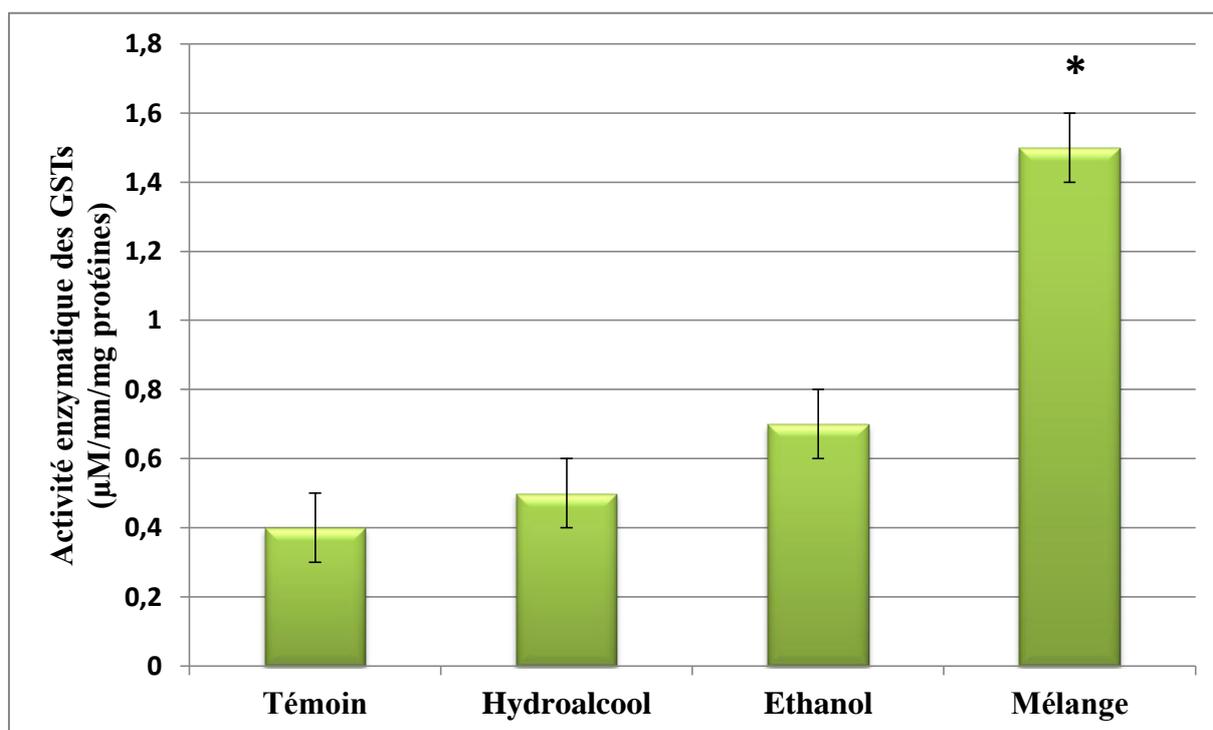


Figure 20 : Taux de GST en moyenne \pm erreur standard ($\mu\text{M}/\text{mn}/\text{mg}$) chez les lapins. Groupe témoin (non traité) et groupes traités avec l'éthanol, glycérol+H₂O₂ et la solution hydro alcoolique.

2.2. Taux de glutathion réduite (GSH)

En ce qui concerne le taux de GSH, nous constatant une diminution significative chez les groupes traités par les 3 alcools, par rapport aux témoins.

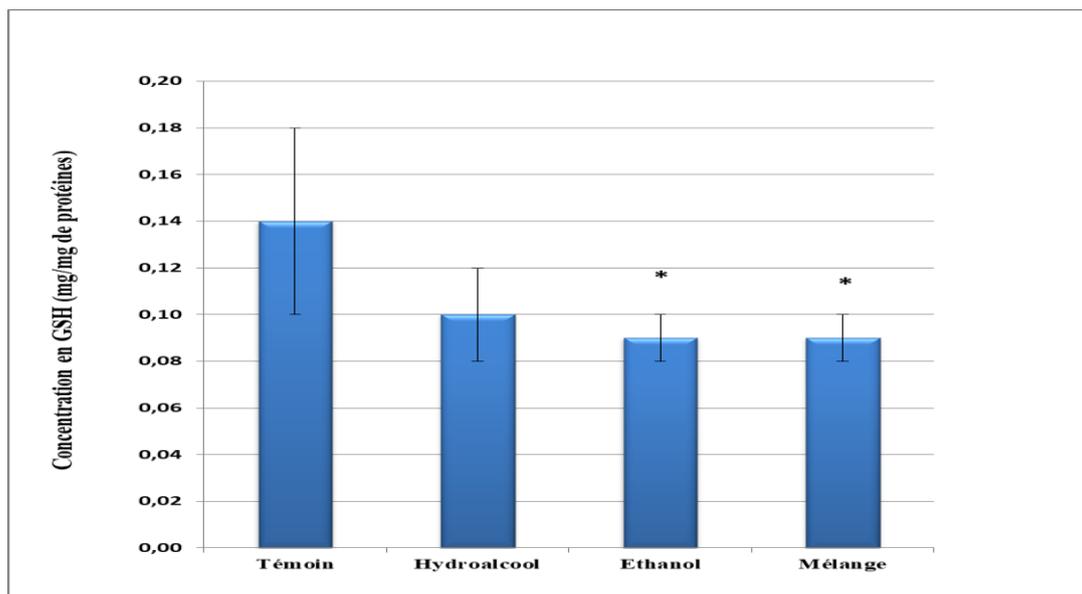


Figure 10 : Taux de GSH en moyenne \pm erreur standard (mg/mg de protéine) chez les lapins. Groupe témoin (non traité) et groupes traités avec l'éthanol, glycérol+H₂O₂ et la solution hydro alcoolique.

2.3. Taux de mano aldéhyde (MDA)

L'analyse des taux de mano aldéhyde (MDA) montre la présence d'une augmentation significative entre les témoins et les différent lapins traités par l'éthanol, hydro alcool, et le glycérol+H₂O₂.

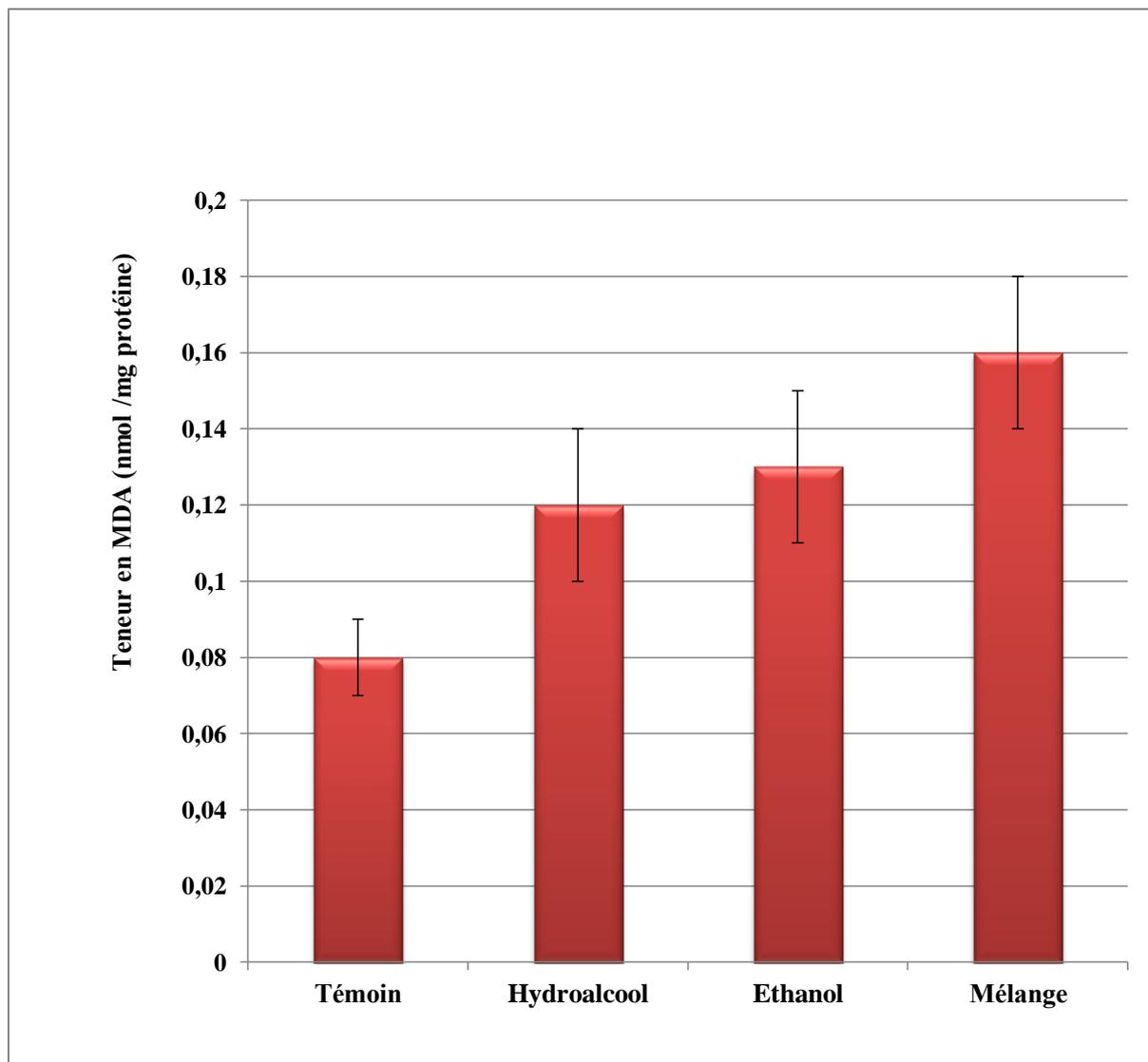


Figure 21 : Taux de MDA en moyenne \pm erreur standard (nmol/mg de protéine) chez les lapins. Groupe témoin (non traité) et groupes traités avec l'éthanol, glycérol+H₂O₂ et la solution hydro alcoolique

2.4. Dosage des protéines totales

Nos résultats révèlent que le traitement des lapins par l'éthanol, hydro alcool, et le glycérol+H₂O₂ diminue le taux des protéines totales. Cette diminution est hautement significative chez les lapins traités par le glycérol+H₂O₂ par rapport au témoin

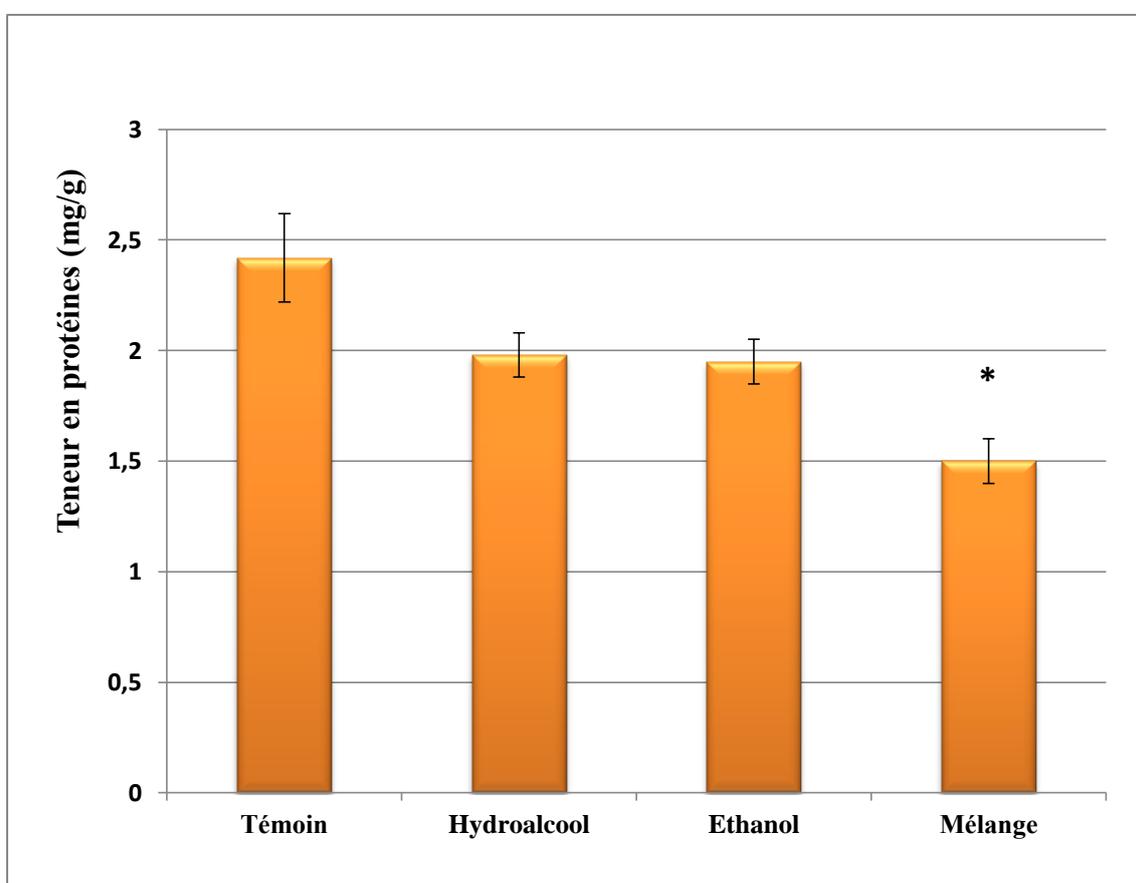


Figure 12 : Taux de protéines totales en moyenne \pm erreur standard (mg/g) chez les lapins. Groupe témoin (non traité) et groupes traités avec l'éthanol, glycérol+H₂O₂ et la solution hydro alcoolique.



INTERPRITATION



1. Etude histologique

Résultats

L'examen des tissus pulmonaires chez les lapins du premier groupe (contrôle) qui ont reçu du sérum physiologique a montré une structure pulmonaire normale, des sacs alvéolaires clairement visibles, des vaisseaux pulmonaires (**VP**) normaux et une distribution normale des tissus fibreux (figures (a)).



Figure 22 : Coupe Histologique des Poumons groupes Témoin

Les lapins du deuxième et troisième groupes qui ont reçu l'éthanol et le mélange Ethanol+Eau) ont présenté des structures pulmonaire similaires avec une paroi épaissie de la bronchiole avec des capillaires sanguins modérément congestionnés, des cloisons interalvéolaires dégénérées et épaissies et une distribution légère des tissus fibreux (figure (b)).

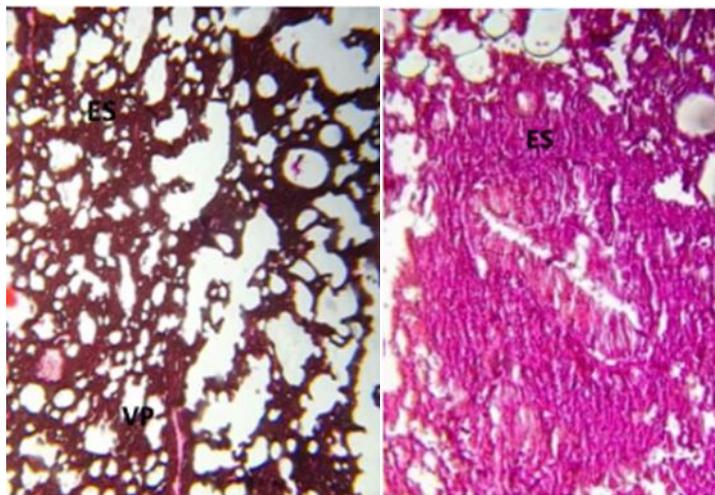


Figure 14 : Coupe Histologique des Poumons groupes Ethanol

Les tissus pulmonaires du troisième groupe de lapins ayant reçu le désinfectant présentaient une dégénérescence des alvéoles un amincissement marqué des tissus interstitiels, des zones d'agrégation d'infiltration cellulaire inflammatoire à côté de vaisseaux sanguins pulmonaires épaissis et congestionnés augmentation des tissus fibreux dans les tissus interstitiels et autour des alvéoles (figures (c)).

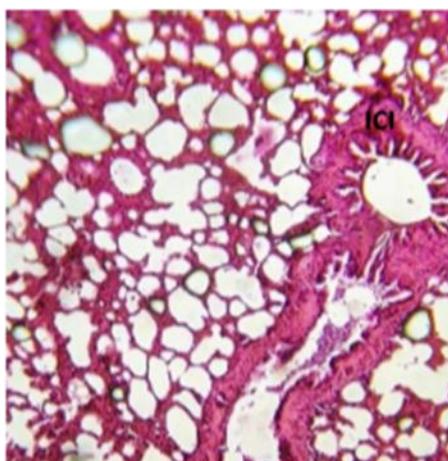


Figure 23 : Coupe Histologique des Poumons groupes Mélange (H₂O₂ + Glycéról)

Figure. 15 Coupes histologiques du tissu pulmonaire (Gr x40 x10) ; (A) lapins témoins, (B) : lapin traités par éthanol à une dose de (C) lapin traités par le mélange (éthanol+eau) à une dose de L (D) lapin traités par le désinfectant.

VP: Vaisseau pulmonaire, **ES:** Epithélium simple, **Al:** Alvéole, **ICI:** Infiltration cellulaire inflammatoire.



Discussion



L'hygiène des mains (HDM) contribue de façon significative à la prévention des infections nosocomiales et a été identifiée comme la première mesure de prévention du risque infectieux associé aux soins (WHO 2009).

L'organe primo-exposé lors de l'utilisation de ces produits est bien sûr la peau. En relation avec les propriétés volatiles des alcools, en plus de la peau, l'exposition lors de l'utilisation de ces produits est également respiratoire.

L'objectif de ce travail était d'effectuer une évaluation des alcools en termes de toxicité cutanée et respiratoire chez les lapins.

Concernant les effets liés au possible passage transcutané ou par les voies respiratoires, ceux-ci ne sont pas évalués de façon systématique. Même si l'exposition par inhalation est réelle en raison des propriétés volatiles de les alcools et telle que mise en évidence dans plusieurs études, toutes concluent à un faible passage systémique des alcools avec des taux sanguins nuls ou très faibles et asymptomatiques (AFSSET 2010, Ahmed-Lecheheb et al. 2012, Below et al. 2012, Brown et al. 2007, Dumas-Campagna et al. 2014b, Hautemanière et al. 2013a, Huynh-Delerme et al. 2012, Kinnula et al. 2009, Kramer et al. 2007, Miller et al. 2006, Turner et al. 2004).

Aucune différence notable entre les alcools étudiés n'a été retrouvée en termes d'irritation et de sensibilisation cutanée. Les essais d'irritation cutanée chez l'animal concluent à l'absence de propriétés irritantes de ces alcools (Smyth et al. 1954, Phillips et al. 1972, Nixon et al. 1975, Jacobs & Martens 1992, Bagley et al. 1996, ECB 2008). Il en est de même des données chez l'homme (Phillips et al. 1972, Nixon et al. 1975, Haddock & Wilkin 1982, Basketter et al. 2004, Meyer et al. 2010, Löffler et al. 2007). L'état d'hydratation de la peau semble influencer la réponse d'irritation cutanée aux alcools, au regard d'érythèmes cutanés rapportés sur peau préalablement hydratée et absents dans le cas contraire (Haddock & Wilkin 1982, Wilkin & Fortner 1985, Wilkin & Stewart 1987). Les essais de sensibilisation cutanée concluent à l'absence de propriétés sensibilisantes (Jensen 1981, Gad et al. 1986, Descotes et al. 1988, ECETOC 1999, OECD 2004b, Lalko et al. 2004, Meyer et al. 2010).

En effet, les données disponibles sur cet alcool sont faveur de propriétés non irritantes pour la peau, comme pour l'éthanol et les autres alcools (Haddock & Wilkin 1982, Löffler

et al. 2007). En fait, des réactions cutanées n'ont été signalées que dans les études étudiant l'impact de l'état d'hydratation préalable de la peau sur la tolérance cutanée aux alcools. Des érythèmes locaux ont été rapportés après l'application topique par patches de solutions d'éthanol, (100%) pendant 10 minutes sur une peau préalablement hydratée, tandis qu'aucune réaction cutanée n'a été observée suite au traitement identique sur une peau non hydratée (Haddock & Wilkin 1982). Des érythèmes cutanés ont également été signalés après une exposition de 5 minutes à des patches contenant une solution à 75% d'éthanol sur peau préalablement hydratée (Haddock & Wilkin 1982, Wilkin & Stewart 1987)

Cependant, des réactions cutanées sur les mains des soignants peuvent se produire en relation avec la pratique quotidienne et répétée dans une même journée des frictions hydro-alcooliques, le plus fréquemment sous la forme de dermatites de contact irritatives (WHO 2009).

Les solutions hydro-alcooliques (SHA) proposées aux utilisateurs sont formulées avec des agents hydratants, émoullissants et protecteurs de la peau, en cohérence avec les données de nombreuses études ayant montré que l'ajout de ces co-formulants réduit significativement, voire élimine, l'effet desséchant des alcools (Boyce & Pittet 2002, Yamamoto et al. 2010).

Les alcools présentent également des propriétés d'irritation respiratoire (AFSSET 2010, INRS 2016a, 2016b, 2016c). Il n'existe pas suffisamment de données pour effectuer une comparaison précise des alcools sur cette toxicité. Cependant, les données disponibles chez l'homme suggèrent une concentration seuil d'irritation. La plupart des articles publiés se sont concentrés sur un fait qui montre que la génération de radicaux libres induisant un stress oxydatif entraîne des dommages moléculaires et cellulaires qui sont considérés comme la cause des effets toxiques de la cyclosporine sur les différents organes du corps (Argani et al. 2011). Les effets des espèces réactives de l'oxygène (ROS) libérées par le système respiratoire normal sont contrecarrés par le glutathion et les enzymes antioxydantes telles que la catalase et la peroxydase ; donc plus de génération de ROS via les produits hydroalcoliques conduit à la perturbation de l'équilibre avec le mécanisme de défense des antioxydants induisant des substances cellulaires toxiques qui conduisent à des changements histopathologiques (J.lee.2010).

La présente étude a montré que la l'éthanol et les ingrédients des désinfectants hydroalcoliques commercialisés augmentent la formation de tissus fibreux dans les tissus interstitiels pulmonaires et autour des alvéoles en fonction de sa dose en cohérence avec Katrin et al. (E.Katrine et al.1886-1893-2004), qui ont évoqué le fait qu'ils peuvent être un déclencheur pour stimuler la prolifération des fibroblastes via des médiateurs induits par les cellules épithéliales des voies respiratoires.

Selon Esposito et al. (C.Espaseto et al.2000), il existe une corrélation entre la cytotoxicité de la alcools et la perturbation de l'activité enzymatique mitochondriale et sa capacité à réagir avec les récepteurs du noyau pour empêcher la transcription génétique des protéines sécrétées par les fibroblastes, les macrophages, les monocytes et les cellules endothéliales. Par conséquent, les désinfectants hydroalcoliques affectent la cellule des tissus pulmonaires en raison d'effets multiples tels que l'épuisement des glucides dans le cytoplasme de la cellule pulmonaire qui entraîne une perturbation de la structure pulmonaireritation respiratoire plus faible.

Nos résultats ont également mis en évidence une perturbation du métabolisme physiologique, nous avons remarqué une diminution du taux des protéines totales, des protéines oxydées (GSH), et l'augmentation de taux des autres protéines oxydées (MDA et GST) , chez les individus traités par les éthanol comparé aux individus témoins. L'ensemble de ces perturbations sont dues à l'altération des fonctions du foie par l'éthanol qui peut inhiber la phosphorylation oxydative, la réplication d'ADN et l'ARN ribosomal (Heinonen et Vainio, 1981).

Le métabolisme de l'éthanol est, non seulement, directement impliqué dans la production d'espèces réactives de l'oxygène mais, il crée également un environnement favorable au stress oxydant (Sergent et al. 2001). L'alcool réduit le niveau des antioxydants qui peuvent lutter contre les espèces réactives. Une intoxication à l'éthanol est suivie d'un déséquilibre entre les pro-oxydants et les anti-oxydants dont les conséquences sont les dommages oxydants des biomolécules (les lipides, les protéines, ou l'ADN) qui mènent finalement à des dommages cellulaires. La production d'espèces réactives dans les cellules du foie joue un rôle central dans le développement de l'affection hépatique alcoolique.(Wu et al. 2003)

Discussion

La plupart des articles publiés se sont concentrés sur un fait qui montre que la génération de radicaux libres induisant un stress oxydatif entraîne des dommages moléculaires et cellulaires qui sont considérés comme la cause des effets toxiques de la cyclosporine sur les différents organes du corps [17]. Les effets des espèces réactives de l'oxygène (ROS) libérées par le système respiratoire normal sont contrecarrés par le glutathion et les enzymes antioxydantes telles que la catalase et la peroxydase ; donc plus de génération de ROS via les produits hydroalcoliques conduit à la perturbation de l'équilibre avec le mécanisme de défense des antioxydants induisant des substances cellulaires toxiques qui conduisent à des changements histopathologiques [18].



CONCLUSION



Conclusion

L'administration d'éthanol, glycérol+H₂O₂ et la solution hydro alcool aux lapins par voies cutanée, les résultats obtenus ont montré que :

- Les alcools n'induisent pas une irritation de la peau.
- L'inhalation des vapeurs des alcools étudiés présentent des propriétés d'irritation respiratoire.
- Une perturbation dans les taux des protéines totales, des protéines oxydées (GSH, MDA et GST).

Ce travail permet de conclure que, l'utilisation des solutions hydro alcoolique à court terme, ne présente pas de danger pour les personnes, le risque théorique de toxicité systémique de l'exposition solutions hydro alcoolique, pourrait être exclu. Cela permet de renforcer la confiance à l'utilisation des solutions hydro alcoolique, en particulier les personnes qui ont des réserves au sujet de leur exposition à l'alcool.



REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES



Références Bibliographiques

- **1.**Adamski, H., P. Amblard, F. Aubin & J.-C. Beani (2008) Photodermatologie : Photobiologie cutanée, photoprotection, et photothérapie 2.
- **2.**AFSSAPS (2011) Rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé relatif à l'innocuité des produits hydro-alcooliques (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) AFSSAPS - Mars 2011.
- AFSSET (2010) Avis de l'agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail relatif à «l'évaluation des risques de l'éthanol en population professionnelle ».
- **4.**Anses Éditions: octobre 2010. Ahmad, N. & H. Mukhtar (2004) Cytochrome p450: a target for drug development for skin diseases. *J Invest Dermatol*, 123, 417-25.
- **5.**Ahmed-Lecheheb, D., L. Cunat, P. Hartemann & A. Hautemaniere (2012) Dermal and pulmonary absorption of ethanol from alcohol-based hand rub. *J Hosp Infect*, 81, 31-5.
- **6.**Al-Awadhi, A., I. A. Wasfi, F. Al Reyami & Z. Al-Hatali (2004) Autobrewing revisited: endogenous concentrations of blood ethanol in residents of the United Arab Emirates. *Sci Justice*, 44, 149-52.
- **7.** Al-Otaibi, S. T. & H. A. M. Alqahtani (2015) Management of contact dermatitis. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*, 19, 86-91. **8.**Amacher, D. E., S. C. Paillet, G. N. Turner, V. A. Ray & D. S. Salsburg (1980) Point mutations at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. II. Test validation and interpretation. *Mutat Res*, 72, 447-74. **9.**Ames, B. 1971. The detection of chemical mutagens with enteric bacteria. In *Chemical Mutagens: Principles and Methods for Their Detection*, ed.
- **10.**A. Hollander, 267-282. New York: Plenum Press. Ames, B. N., W. E. Durston, E. Yamasaki & F. D. Lee (1973) Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 70, 2281-5.
- **11.**Ames, B. N., J. McCann & E. Yamasaki (1975) Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutat Res*, 31, 347-64.

Références Bibliographiques

- **12.** Brayer, C., P. Micheau, C. Bony, L. Tauzin, H. Pilorget, S. Samperiz & J. L. Alessandri (2004) [Neonatal accidental burn by isopropyl alcohol]. *Arch Pediatr*, 11, 932-5.
- **13.** Brown, N. M., Z. Trizna & S. Pathak (1992) Clastogenic interactions between lobeline sulfate and ethyl alcohol: a cytogenetic study. *Anticancer Res*, 12, 1467-9.
- **14.** Brown, T. L., S. Gamon, P. Tester, R. Martin, K. Hosking, G. C. Bowkett, D. Gerostamoulos & M. L. Grayson (2007) Can alcohol-based hand-rub solutions cause you to lose your driver's license? Comparative cutaneous absorption of various alcohols. *Antimicrob Agents Chemother*, 51, 1107-8.
- **15.** Brugnone, F., L. Perbellini, P. Apostoli, M. Bellomi & D. Caretta (1983) Isopropanol exposure: environmental and biological monitoring in a printing works. *Br J Ind Med*, 40, 160-8.
- **16.** Chu, I., R. Poon, V. Valli, A. Yagminas, W. J. Bowers, R. Seegal & R. Vincent (2005) Effects of an ethanol-gasoline mixture: results of a 4-week inhalation study in rats. *J Appl Toxicol*, 25, 193-9.
- **17.** Collins, A. R. (2004) The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations. *Mol Biotechnol*, 26, 249-61.
- **18.** Collins, A. R. (2009) Investigating oxidative DNA damage and its repair using the comet assay. *Mutat Res*, 681, 24-32.
- **19.** Cotruvo, J. A., V. F. Simmon & R. J. Spanggord (1978) Investigation of mutagenic effects of products of ozonation reactions in water. *Ann N Y Acad Sci*, 298, 124-140.
- **20.** C. Esposito, A. Fornoni, F. Cornacchia et al., "Cyclosporine induces different responses in human epithelial, endothelial and fibroblast cell cultures," *Kidney International*, vol. 58, no. 1, pp. 123–130, 2000
- **21.** E. Katrin, R. Michael, K. Janette, R. Peter, and A. R. Glanville, "Cyclosporine A mediates fibroproliferation through epithelial cell," *Transplantation*, vol. 77, no. 12, pp. 1886–1893, 2004
- **21.** EU. (2008) Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006 (Text with EEA relevance) pp. 1- 1355 OJ L 353 of 31122008.

Références Bibliographiques

- **21.** EU. (2009) Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products (recast) (Text with EEA relevance), pp. 59-209 OJ L 342 of 22122009.
- **22.** Ferko, A. P. & E. Bobyock (1979) Rates of ethanol disappearance from blood and hypothermia following acute and prolonged ethanol inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol*, 50, 417-27.
- **23.** Flamm, W. G. & L. D. Lehman-McKeeman (1991) The human relevance of the renal tumor-inducing potential of d-limonene in male rats: implications for risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol*, 13, 70-86.
- **24.** Florin, I., L. Rutberg, M. Curvall & C. R. Enzell (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology*, 15, 219-232.
- **25.** Hu, T., Z. S. Khambatta, P. J. Hayden, J. Bolmarcich, R. L. Binder, M. K. Robinson, G. J. Carr, J. P. Tiesman, B. B. Jarrold, R. Osborne, T. D. Reichling, S. T. Nemeth & M. J. Aardema (2010) Xenobiotic metabolism gene expression in the EpiDermin vitro 3D human epidermis model compared to human skin. *Toxicol In Vitro*, 24, 1450-63.
- **26.** Huynh-Delerme, C., C. Artigou, L. Bodin, R. Tardif, G. Charest-Tardif, C. Verdier, N. Sater, M. Ould-Elhkim & C. Desmares (2012) Short Communication: Is Ethanol-Based Hand Sanitizer Involved in Acute Pancreatitis after Excessive Disinfection?-An Evaluation with the Use of PBPK Model. *J Toxicol*, 2012, 959070.
- **27.** H. Argani, A. Ghorbanihaghjo, N. Rashtchizadeh, S. Seifirad, and Y. Rahbarfar, "Effect of cyclosporine-a on paraoxonase activity in wistar rats," *International Journal of Organ Transplantation Medicine*, vol. 2, no. 1, pp. 25–31, 2011
- **28.** IARC (1988) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Volume 44 Alcohol Drinking. World Health Organization: Lyon, France.
- **29.** IARC (2007) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Volume 96 Alcohol consumption and and ethyl carbamate. World Health Organization: Lyon, France. IARC (2012) Personal Habits and Indoor Combustions.
- **30.** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Volume 100E, Consumption of alcoholic beverages (p 373-499). World Health Organization: Lyon, France. ICH (2012) International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

Références Bibliographiques

- **31.**ICH S2 R1: Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use. .
- **32.**ICH Geneva (Switzerland); 2012.
- **33.**INRS (2012) Fiche toxicologique FT 0.
- **34.**INRS Paris, 29p. INRS (2016a) Fiche Toxicologique – Ethanol : FT 48. **35.**INRS Paris, 9p. INRS (2016b) Fiche Toxicologique – Propan-2-ol : FT 66. **36.**INRS Paris, 10p. INRS (2016c) Fiche Toxicologique – Propan-1-ol : FT 211. **37.**INRS Paris, 8p. INRS (2016d) ED 984 Aide-mémoire technique - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. INRS Paris, 32 p.
- **38.**James, D. A. & D. M. Smith (1982) Analysis of results from a collaborative study of the dominant lethal assay. *Mutat Res*, 97, 303-14.
- **39.** Jensen, O. (1981) Contact allergy to propylene oxide and isopropyl alcohol in a skin disinfectant swab. *Contact Dermatitis*, 7, 148-50.
- **40.**Jirova, D., D. Basketter, M. Liebsch, H. Bendova, K. Kejlova, M. Marriott & H. Kandarova (2010) Comparison of human skin irritation patch test data with in vitro skin irritation assays and animal data. *Contact Dermatitis*, 62, 109-16. **41.** J. Lee, "Use of antioxidants to prevent cyclosporine a toxicity," *Toxicological Research*, vol. 26, no. 3, pp. 163–170, 2010
- Kampf, G. & M. Muscatiello (2003) Dermal tolerance of Sterillium, a propanol-based hand rub. *J Hosp Infect*, 55, 295-8.
- **42.**Kampf, G., M. Muscatiello, D. Hantschel & M. Rudolf (2002) Dermal tolerance and effect on skin hydration of a new ethanol-based hand gel. *J Hosp Infect*, 52, 297-301.
- **43.**Kao, J. (1988) Estimating the contribution by skin to systemic metabolism. *Ann N Y Acad Sci*, 548, 90-6.
- **44.**Kao, J. & M. P. Carver (1991) Skin metabolism. in *Dermatotoxicology*, Marzulli, F.N. and Maibach, H.I. (eds), Hemisphere Publishing Corporation, New York, pp. 143-200
- **45.**Kapp, R. W., Jr., D. J. Marino, T. H. Gardiner, L. W. Masten, R. H. McKee, T. R. Tyler, J. L. Ivett & R. R. Young (1993) In vitro and in vivo assays of isopropanol for mutagenicity. *Environ Mol Mutagen*, 22, 93-100
- **46.**Kayani, M. A. & J. M. Parry (2010) The in vitro genotoxicity of ethanol and acetaldehyde. *Toxicol In Vitro*, 24, 56-60.

Références Bibliographiques

- **47.**Lamarche, F., B. Gonthier, N. Signorini, H. Eysseric & L. Barret (2003) Acute exposure of cultured neurones to ethanol results in reversible DNA single-strand breaks; whereas chronic exposure causes loss of cell viability. *Alcohol Alcohol*, 38, 550-8.
- **48.**Lang, R. A., D. Egli-Gany, F. H. Brill, J. G. Bottrich, M. Breuer, B. Breuer & M. H. Kirschner (2011) Transdermal absorption of ethanol- and 1-propanol-containing hand disinfectants.
- **49.**Langenbecks *Arch Surg*, 396, 1055-60. Larson, E., R. Girard, C. L. Pessoa-Silva, J. Boyce, L. Donaldson & D. Pittet (2006) Skin reactions related to hand hygiene and selection of hand hygiene products. *Am J Infect Control*, 34, 627-35.
- **50.**Morris, N. L., J. A. Ippolito, B. J. Curtis, M. M. Chen, S. L. Friedman, I. N. Hines, G. E. Haddad, S. L. Chang, L. A. Brown, T. J. Waldschmidt, P. Mandrekar, E. J. Kovacs & M. A. Choudhry (2015) Alcohol and inflammatory responses: summary of the 2013 Alcohol and Immunology Research Interest Group (AIRIG) meeting. *Alcohol*, 49, 1-6.
- **51.**Moser, V. C. & R. L. Balster (1985) Acute motor and lethal effects of inhaled toluene, 1,1,1-trichloroethane, halothane, and ethanol in mice: effects of exposure duration. *Toxicol Appl Pharmacol*, 77, 285-91.
- **52.**Mosmann, T. (1983) Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods*, 65, 55-63.
- **53.**Nadeau, V., D. Lamoureux, A. Beuter, M. Charbonneau & R. Tardif (2003) Neuromotor effects of acute ethanol inhalation exposure in humans: a preliminary study. *J Occup Health*, 45, 215-22.
- **54.**Natowicz, M., J. Donahue, L. Gorman, M. Kane, J. McKissick & L. Shaw (1985) Pharmacokinetic analysis of a case of isopropanol intoxication. *Clin Chem*, 31, 326-8.
- **55.**Nelson, B. K., W. S. Brightwell, B. J. Taylor, A. Khan, J. R. Burg, E. F. Krieg, Jr. & V. J. Massari (1989) Behavioral teratology investigation of 1-propanol administered by inhalation to rats. *Neurotoxicol Teratol*, 11, 153-9.
- **56.**OECD (2015b) OECD Guideline for testing of chemicals - Guideline 439: In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method. Organization for Economic Cooperation and Development, Paris, Adopted 28 July 2015.

Références Bibliographiques

- **57.**OECD (2015c) OECD Guideline for testing of chemicals - Guideline 442C: In Chemico Skin Sensitisation: Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA). Organization for Economic Cooperation and Development, Paris, Adopted 5 February 2015.
- **58.**OECD (2015d) OECD Guideline for testing of chemicals - Guideline 442D: In Vitro Skin Sensitisation: ARE-Nrf2 Luciferase Test Method. Organization for Economic Cooperation and Development, Paris, Adopted 5 February 2015.
- **59.**Phillips, L., 2nd, M. Steinberg, H. I. Maibach & W. A. Akers (1972) A comparison of rabbit and human skin response to certain irritants. *Toxicol Appl Pharmacol*, 21, 369-82.
- **60.**Pilegaard, K. & O. Ladefoged (1993) Toxic effects in rats of twelve weeks' dosing of 2-propanol, and neurotoxicity measured by densitometric measurements of glial fibrillary acidic protein in the dorsal hippocampus. *In Vivo*, 7, 325-30.
- **61.**Ponec, M. (1992) In vitro cultured human skin cells as alternatives to animals for skin irritancy screening. *Int J Cosmet Sci*, 14, 245-64.
- **62.**Stotts, J. & W. J. Ely (1977) Induction of human skin sensitization to ethanol. *J Invest Dermatol*, 69, 219-22.
- **63.**SUETENS C., 2011. Surveillance et prévention des infections nosocomiales, 10 ans du Raisin, Actes du colloque Raisin, InVS, 27 avril 2011, page 6
- **64.**Tang, T., R. Gminski, M. Konczol, C. Modest, B. Armbruster & V. Mersch-Sundermann (2012) Investigations on cytotoxic and genotoxic effects of laser printer emissions in human epithelial A549 lung cells using an air/liquid exposure system. *Environ Mol Mutagen*, 53, 125-35.
- **65.**Tardif, R., L. Liu & M. Raizenne (2004) Exhaled ethanol and acetaldehyde in human subjects exposed to low levels of ethanol. *Inhal Toxicol*, 16, 203-7.
- **66.**Wiegand, C., N. J. Hewitt, H. F. Merk & K. Reisinger (2014) Dermal xenobiotic metabolism: a comparison between native human skin, four in vitro skin test systems and a liver system. *Skin Pharmacol Physiol*, 27, 263- 75.
- **67.**WHO (1990a) International Programme on Chemical Safety - Environmental Health Criteria N°103. 2-Propanol ISBN 92 4 157103 9. World Health Organisation, Geneva, Switzerland
- **68.** AFSSET 2010, Ahmed-Lecheheb et al. 2012, Below et al. 2012, Brown et al. 2007, Dumas-Campagna et al. 2014b, Hautemanière et al. 2013a, Huynh-Delerme et al.

Références Bibliographiques

- **69.** 2012, Kinnula et al. 2009, Kramer et al. 2007, Miller et al. 2006, Turner et al. 2004.
- **FAO, (1989).** Organisation des notions unies pour l'alimentation et agriculture. Aliments vendus sur la voie publique. Rome : PP 96.
- **FAO, (2003).** Organisation des notions unies pour l'alimentation et agriculture. Nourrir les villes d'aise. Bangkok. PP 96.
- **Golvan YJ, (1974).** Éléments de parasitologie médicale. 2ème édition. Edité par Flammarion, 1974.
- **Guinebretiere MH, Thompsonl FL, Sorokin, Normand P, Ehling-schulz M, Svensson B, Sanchis V, Heyndrickx M, (2008).** Ecological diversification in the Bacillus cereus Group. Environ. Microbiol. P 851-865.
- **Joffin .N-J et Joffin. C, (1992).** Microbiologie alimentaire ,3ème édition. Centre régional de documentation Pédagogique de Bordeaux. France. PP 204.
- **Kernbaum S, et Grunflès J P, (1998).** Dictionnaire et médecine Flammarion. Edition collection médecine-science. ISBN. PP 1030.
- **Kernbaum S, et Grunflès J P, (1998).** Dictionnaire et médecine Flammarion. Edition collection médecine-science. ISBN. PP 1030.
- **Larpent JP, (1997).** Microbiologie alimentaire. Techniques de laboratoire. Ed. TEC et DOC lavrison. France. PP 1039.
- **Mekhancha D.E., Yagoubi-Benatallah L., Dahel-Mekhancha C.C.,**
- **Messaoud S., Manai M., Federighi M. Et Dousset X. (2013).** Campylobacter dans la filière poulet : étude bibliographique des stratégies de maîtrise au stade de l'élevage, Revue Méd. Vét, 164, 2 ; P 90-99.
- **Ministre De Sante (2016),** Rapport de situation épidémiologique, évaluation des indications période 2000-2016.
- **Nezzal L. Et Badaoui B. (2015).** Compte rendu du Colloque international sur la restauration collective durable (CIRCD), organisé par le laboratoire de recherche Alimentation, nutrition et santé (ALNUTS)/INATAAIUFMCURBC Constantine (Algérie), 12-13 mai 2014. In Économies et Sociétés, Série « Systèmes agroalimentaires », AG, n° 37, 08/2015, p. 1363-67.

Références Bibliographiques

- **Rimbaud A., Tabai S., De Verdelhan S., Galtier G. Et Le Brun N. (2017).** Restauration et approvisionnement local : identifier des systèmes adaptés aux besoins, Innovations Agronomiques, 55, 289-299.
- **Rosset R, Beaufort A, 1983.** Nature et description des intoxications alimentaires. Ed .In la restauration social et commerciale .Paris. PP (339-347).

S

- **Schlienger J.L. (2014).** Nutrition clinique pratique, chapitre 3, Besoins nutritionnels et apports conseillés : adultes, femmesenceintes, personnes âgées, sportifs, Elsevier Masson SAS.
- **Senouci H, (2011).** Conception et essai de mise en œuvre d'un système de traçabilité en tant qu'outil de gestion de la sécurité sanitaire des aliments : application à une PME de fabrication de café. Mémoire magister. Faculté ABOU Babr Belka