

Structures chimiques et allergies croisées entre isothiazolinones

Isothiazolinone derivatives: Chemical structure and cross-reactivity patterns

O. Aerts^{a,*}, J. Lambert^a, A. Goossens^b

^a Département de dermatologie, hôpital universitaire d'Anvers (UZA), université d'Anvers (UA), Wilrijkstraat 10, 2650 Anvers, Belgique

^b Département de dermatologie, hôpitaux universitaires UZ Leuven et KU Leuven Kapucijnenvoer 33, 3000 Leuven, Belgique

Reçu le 6 février 2017 ; accepté le 9 février 2017

Disponible sur Internet le 18 mars 2017

Résumé

Les quatre dérivés d'isothiazolinone les plus couramment utilisés comprennent la méthylisothiazolinone (MI), la méthylchloroisothiazolinone (MCI), la benzisothiazolinone (BIT) et l'octylisothiazolinone (OIT). Ces dérivés se distinguent par leurs chaînes latérales, et semblent, à première vue, être très similaires. La réactivité croisée potentielle entre les différents dérivés n'a été que rarement étudiée, et la plupart de ces observations reposent sur des rapports de cas individuels, de petites séries de cas, ou des études observationnelles rétrospectives de patch-tests effectués, souvent en utilisant des concentrations différentes, et parfois trop faibles. Cette revue, sur les réactions croisées possibles, repose sur : les avis d'experts, des données épidémiologiques, des modèles animaux, des études in vitro, des observations cliniques (in vivo, par exemple des résultats des patch-tests, cas de sensibilisations actives, etc.), et, finalement, les études de marché.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Benzisothiazolinone ; Méthylisothiazolinone ; Méthylchloroisothiazolinone ; Octylisothiazolinone ; Réactions croisées

Abstract

The four most used isothiazolinone derivatives include methylisothiazolinone (MI), methylchloroisothiazolinone (MCI), benzisothiazolinone (BIT) and octylisothiazolinone (OIT). These substances, despite their different sidechains, appear to have a very similar chemical structure. Potential cross-reactivity has been only rarely studied, and the majority of studies are case reports, small case series, or retrospective, observational studies, often with different (sometimes inadequate) patch-test concentrations. This review of potential cross-reactions of isothiazolinone derivatives is based upon expert opinions, epidemiological data, animal models, in vitro studies, clinical observations, and, finally, market surveys of products containing isothiazolinone derivatives.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Benzisothiazolinone; Methylisothiazolinone; Methylchloroisothiazolinone; Octylisothiazolinone; Cross-reactions

1. Introduction

Les quatre dérivés d'isothiazolinone les plus couramment utilisés comprennent la méthylisothiazolinone (MI), la méthylchloroisothiazolinone (MCI) (celle-ci toujours liée à la MI, dans un rapport de 3 à 1 ; par exemple Kathon[®] CG), la benzisothiazolinone (BIT) et l'octylisothiazolinone (OIT). Ils sont, de

par leurs propriétés bactéricides, fongicides et algicides, des conservateurs très répandus dans de nombreuses applications.

À l'exception de la MI, toutes les isothiazolinones présentent une forte efficacité déjà à très faible concentration contre divers micro-organismes. De plus, ces biocides exercent leur activité sur une large plage de pH et présentent l'avantage d'induire peu de résistance. En outre, ils sont compatibles avec la plupart des formulations industrielles.

Cependant, comme en témoigne l'épidémie d'allergies à la MI bien documentée en Belgique et en France [1,2], qui (finalement) semble être stabilisée (même diminuée) en 2017, ces

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : olivier.aerts@uza.be (O. Aerts).

dérivés comportent des risques importants pour la santé des consommateurs et pour des travailleurs de divers secteurs.

La plupart des études publiées portent sur le mélange MCI/MI et sur la MI, toutes les deux potentiellement présentes dans des produits cosmétiques ; les cas de dermatite de contact allergique induits par la BIT et l'OIT (étant interdites dans les cosmétiques) sont davantage repris dans des cas individuels rapportés ou dans de plus petites séries.

Les applications non cosmétiques du mélange MCI/MI et de la MI comprennent surtout les détergents ménagers et les peintures à l'eau, qui contiennent souvent aussi de la BIT et (moins fréquemment) de l'OIT. Pour une revue des sources d'isothiazolinones non cosmétiques et cosmétiques inhabituels, et des concentrations usuelles dans certains types de produits courants, nous nous référons à [3].

Le risque de sensibilisation relatif des quatre principales isothiazolinones dépend en partie de la portée de leur utilisation (MCI > MI > BIT > OIT) [4], bien que, basé sur des modèles animaux, l'ordre MCI > MI > OIT > BIT serait plus correct [5].

2. Structures chimiques

Les dérivés d'isothiazolinone sont des composés hétérocycliques (« structure anneau ») et électrophiles, contenant une liaison N–S qui leur permet de réagir avec des composants cellulaires nucléophiles, tels que thiols présents au centre actif des enzymes déshydrogénases du cycle de Krebs, essentiels pour la production d'énergie (l'adénosine triphosphate ; ATP) et donc pour la croissance cellulaire. Les différents dérivés d'isothiazolinone, qui se distinguent par leurs chaînes latérales, semblent, à première vue, pour la MCI, la MI, l'OIT, et dans une moindre mesure la BIT, être très similaires (Fig. 1). La destruction de la structure cyclique (par exemple par un antioxydant) conduit à la disparition de leur caractère antimicrobien et du pouvoir sensibilisant.

3. Allergies croisées entre isothiazolinones

L'étude des réactions croisées entre isothiazolinones repose sur : les avis d'experts [6], les données épidémiologiques [1], de modèles animaux [5], et d'études in vitro [7], ainsi que sur la pratique quotidienne c'est-à-dire des observations cliniques (in vivo, par exemple des résultats des patch-tests, cas de sensibilisations actives, etc.), et, finalement, les études de marché. La réactivité croisée potentielle entre les différents dérivés d'isothiazolinone n'a été que rarement étudiée et la plupart

de ces observations reposent sur des rapports de cas individuels, de petites séries de cas, ou des études observationnelles rétrospectives de patch-tests effectués, souvent en utilisant des concentrations différentes (et parfois trop faibles).

3.1. Avis d'experts

Alexander et al. [6] indiquent que, bien qu'une réactivité croisée puisse se produire entre des dérivés chlorés (par exemple entre MCI et dichloro-MI), aucune réaction croisée immunologique n'est prévue entre les dérivés chlorés et non chlorés.

3.2. Données épidémiologiques

L'OIT, chimiquement le plus lié à la MI, a attiré l'attention dans une étude belge [1] : environ 40 % des patients ayant un patch-test positif à l'OIT pour lequel aucune source pertinente n'avait pu être retrouvée, s'étaient principalement sensibilisés par des cosmétiques contenant de la MI. Cette observation suggère la possibilité d'une réactivité croisée – au moins partielle – entre la MI et l'OIT. Par la suite, plusieurs autres cas similaires ont été signalés.

3.3. Données des modèles animaux

Schwensen et al. [5] ont démontré, dans un modèle murin basé sur un essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL) ou *local lymph node assay* (LLNA), qu'une réactivité croisée se produit entre les dérivés non chlorés MI, BIT et OIT, et ceci en fonction de la concentration testée, c'est-à-dire, si l'on utilise des concentrations suffisamment élevées. Ces résultats concordent avec les réactions croisées observées dans les patch-tests avec la MI et l'OIT, soit 2000 ppm (0,2 %) dans de l'eau et 1000 ppm (0,1 %) dans de la vaseline, respectivement. Des concentrations inférieures, par exemple MI 500 ppm (0,05 %) et OIT 250 ppm (0,025 %), peuvent être insuffisantes pour révéler la sensibilisation et la réactivité croisée.

3.4. Données des études in vitro

La plupart des patients sensibilisés à la MI montrent aussi un patch-test positif à la MCI/MI. Cependant, la MCI, n'étant pas disponible dans le commerce, n'est habituellement pas séparément testée dans ces cas. Bien que l'on recommande aux patients sensibilisés d'éviter toujours ces deux dérivés, une récente étude in vitro a considéré la réactivité croisée entre MI et MCI plutôt improbable [7]. Conformément à la revue d'Alexander et al. [6], Debeuckelaere et al. ont récemment montré, au moyen d'un épiderme humain 3D reconstruit, que la réactivité croisée entre la MCI et la MI est considérée comme peu probable, parce que leur comportement chimique in situ est différent [7]. Cependant, elle ne pourrait pas être totalement exclue (importance des métabolites communs ?) ; la BIT et l'OIT n'ont pas été étudiées à cet égard. En outre, une sensibilisation à la MCI seule, sans réactivité simultanée à la MI, est tout à fait possible (données non publiées).

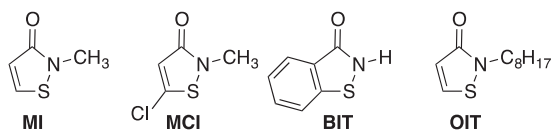


Fig. 1. Structure des principales isothiazolinones, et leurs concentrations recommandées pour patch-tests. MI : méthylisothiazolinone : 2000 ppm (0,2 %) dans de l'eau ; MCI : méthylchloroisothiazolinone : 150 ppm (0,015 %) dans de l'eau ; MCI/MI (mélange) : 200 ppm (0,02 %) dans de l'eau ; BIT : benzisothiazolinone : 1000 ppm (0,1 %) dans de la vaseline ; OIT : octylisothiazolinone : 1000 ppm (0,1 %) dans de la vaseline.

3.5. Observations cliniques

L'existence d'une réactivité croisée entre la MI et l'OIT a été confirmée :

- de très jeunes enfants, sensibilisés à la MI par des cosmétiques, peuvent présenter une réaction concomitante (et inexpliquée) à l'OIT, cette dernière étant principalement rapportée comme un allergène professionnel chez les adultes ;
- des sensibilisations actives à la MI 2000 ppm (0,2 %) dans de l'eau et à l'OIT 1000 ppm (0,1 %) dans de la vaseline ont été observées chez un même patient ;
- chez les patients allergiques à la MI et à l'OIT, l'éviction des produits contenant la MI seule peut déjà entraîner une résolution complète de leur dermatite, suggérant une sensibilisation pertinente à la MI, et une réactivité croisée, non pertinente, à l'OIT.

3.6. La valeur des études de marché

Une sensibilisation concomitante est souvent considérée comme étant plus probable qu'une réactivité croisée, car on suppose que les patients sont souvent simultanément exposés à plusieurs dérivés d'isothiazolinone. Cependant, des enquêtes de marché sur leur teneur réelle dans les peintures et les détergents ont démontré que la MI et la BIT sont les principaux dérivés auxquels sont exposés les peintres, les nettoyeurs et les consommateurs en général. En conséquence, cela ne suffit pas pour expliquer pourquoi les patients sensibilisés à la MI présentent une réactivité simultanée envers l'OIT. Une autre explication, au moins pour certains individus sensibilisés à l'OIT, y compris les peintres, pourrait être qu'ils présentent une sensibilisation primaire à la MI, avec une réactivité croisée ultérieure à l'OIT, ce dernier étant rarement utilisé dans les peintures et produits chimiques apparentés [8].

Deux considérations supplémentaires méritent encore d'être mentionnées :

- la benzisothiazolinone (BIT) : bien que dans notre pratique clinique quotidienne elle semble provoquer moins fréquemment des réactions croisées avec la MI et/ou avec l'OIT, tous les patients ne sont pas systématiquement testés avec tous ces dérivés d'isothiazolinone, et souvent la concentration inférieure (500 ppm, 0,05 %) de BIT, au lieu de 1000 ppm (0,1 %) est utilisée. Conformément à l'étude de Schwensen et al., la BIT (et non l'OIT) serait le dérivé d'isothiazolinone le moins sensibilisant, nécessitant ainsi des concentrations plus élevées pour démontrer des réactions croisées ;
- la polysensibilisation : des études récentes ont également mis en évidence une polysensibilisation possible (c'est-à-dire une

réaction à 3 ou plus d'allergènes de contact) chez des individus sensibilisés à la MI. Principalement le formaldéhyde et ses libérateurs (tels que le bronopol), ainsi que des parfums, ont été rapportés.

4. Conclusion

Bien qu'une réactivité concomitante ne puisse pas toujours être exclue, des réactions croisées peuvent se produire entre la MI et les autres dérivés non chlorés comme la BIT et l'OIT ; qu'une telle réactivité croisée puisse aussi exister entre les dérivés chlorés (par exemple la MCI) et les dérivés non chlorés (par exemple la MI) reste une question de débat. Dans l'avenir, des études in vitro et in vivo pourront sans doute résoudre les incertitudes encore existantes. Le concept de réactions croisées entre les dérivés non chlorés amène à penser que l'OIT et la BIT ne pourront jamais être proposées en tant que conservateurs cosmétiques à l'avenir, puisque les patients sensibilisés à la MI ne pourraient pas les tolérer.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Aerts O, Baeck M, Constandt L, et al. The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: a multicentre study. *Contact Dermatitis* 2014;71:41–8.
- [2] Hosteing S, Meyer N, Waton J, Barbaud A, Bourrain JL, Raison-Peyron N, et al. Outbreak of contact sensitization to methylisothiazolinone: an analysis of French data from the REVIDAL-GERDA network. *Contact Dermatitis* 2014;70:262–9.
- [3] Aerts O, Goossens A, Lambert J, Lepoittevin JP. Contact allergy caused by isothiazolinone-derivatives: an overview of non-cosmetic and unusual cosmetic sources. *Eur J Dermatol* 2017, <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2016.2951> [Epub ahead of print].
- [4] Mose AP, Frost S, Öhlund U, et al. Allergic contact dermatitis from octylisothiazolinone. *Contact Dermatitis* 2013;69:49–52.
- [5] Schwensen JF, Menné Bonefeld C, Zachariae C, et al. Cross-reactivity between methylisothiazolinone, octylisothiazolinone and benzisothiazolinone using a modified local lymph node assay. *Br J Dermatol* 2016, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.14825>.
- [6] Alexander BR. An assessment of the comparative sensitization potential of some common isothiazolinones. *Contact Dermatitis* 2002;46: 191–6.
- [7] Debeuckelaere C, Moussallieh SF, Elbayed K, et al. In situ chemical behaviour of methylisothiazolinone (MI) and methylchloroisothiazolinone (MCI) in reconstructed human epidermis: a new approach to the cross-reactivity issue. *Contact Dermatitis* 2016;74:159–67.
- [8] Aerts O, Meert H, Romaen E, Laysen J, Matthieu L, Apers S, et al. Octylisothiazolinone, an additional cause of allergic contact dermatitis caused by leather: case series and potential implications for the study of cross-reactivity with methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis* 2016;75: 276–84.