



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2014) xxx-xxx

REVUE FRANÇAISE  
D'**Allergologie**

Mise au point

## Méthylisothiazolinone : un allergène émergent

*Methylisothiazolinone: An emerging allergen*

F. Giordano-Labadie

Service de dermatologie, université Paul-Sabatier, hôpital Larrey, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse cedex 9, France

### Résumé

La méthylisothiazolinone (MI) est un allergène émergent dans les cosmétiques, les produits professionnels et ménagers. Une véritable épidémie d'allergie de contact européenne est constatée depuis quelques années avec une prévalence de sensibilisation de contact de 5,6 à 6 % dans les études les plus récentes. Pour ces raisons, le test à la MI vient d'être inclus récemment dans la batterie standard européenne à la concentration de 2000 ppm dans l'eau. Des mesures réglementaires concernant les cosmétiques sont en cours de discussion au niveau européen.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Eczéma de contact ; Méthylisothiazolinone ; Cosmétiques ; Produits domestiques ; Produits professionnels

### Abstract

Methylisothiazolinone (MI) is an emerging allergen present in cosmetics and in occupational and household products. In recent years, a real outbreak of contact allergy, with a prevalence of 5.6–6 % in the most recent studies, has been observed in Europe. For these reasons, MI at a concentration of 2000 ppm in water has recently been included in the European baseline series. Regulatory measures concerning cosmetics are now being discussed at the European level.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords :** Contact dermatitis; Methylisothiazolinone; Cosmetics; Household products; Occupational products

### 1. Introduction : historique de l'utilisation de la MI

Les conservateurs font partie avec les parfums des principaux sensibilisants cutanés, en particulier dans les produits cosmétiques. Le mélange méthylchloroisothiazolinone/méthylisothiazolinone (MCI/MI) connu aussi sous le nom commercial de Kathon CG<sup>®</sup> a été largement utilisé dans un rapport 3:1 comme agent conservateur dans les années 1980 et a donné lieu à une épidémie de dermatites de contact allergiques en Europe, avec une prévalence variant de 3 à 8 % [1,2]. Cet allergène a été inclus dans la batterie standard européenne (BSE), à une concentration de 100 ppm et la concentration maximale autorisée d'utilisation de MCI/MI a été abaissée à

15 ppm en Europe dans les produits cosmétiques dès 1989 [3]. Ces recommandations ont conduit à une réduction du taux de sensibilisation de contact, mais depuis une dizaine d'années, la prévalence de la sensibilisation de contact au MCI/MI est à nouveau en augmentation atteignant les 4 % en 2011 [4]. Cette augmentation s'explique par la réduction de l'utilisation de conservateurs comme les parabens et le formaldéhyde et libérateurs sous la pression des consommateurs au cours des dix dernières années, mais aussi parce que le « successeur » du MCI/MI, le méthylidibromoglutaronitrile a été rapidement interdit dans les cosmétiques dès 2008, en raison de son pouvoir sensibilisant et de l'impossibilité de déterminer une concentration « sûre » d'utilisation. Dans ce contexte, une alternative au milieu des années 2000 a été d'utiliser la MI seule ou associée à d'autres conservateurs que le MCI, car considérée comme un sensibilisant plus faible que le mélange MCI/MI par les tests

Adresse e-mail : [giordano-labadie.f@chu-toulouse.fr](mailto:giordano-labadie.f@chu-toulouse.fr).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2014.02.180>

1877-0320/© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

réalisés sur le cobaye. Cependant, la méthode du Local Lymph Node Assay (LLNA) a démontré plus tard que la MI peut être classée dans les sensibilisants modérés à forts [5].

## 2. Sources d'exposition à la MI

La MI a été introduite seule (sans MCI) en tant que conservateur d'abord dans les produits industriels au début des années 2000 (peintures aqueuses, encres, colles, laques, vernis, huiles de coupe, fluides de refroidissement, diverses émulsions aqueuses, etc.). Puis, en 2005, son utilisation a été autorisée à la concentration maximale de 100 ppm dans les produits cosmétiques (produits pour bébés, pour le bain, pour les ongles, filtres solaires, soins capillaires, produits de rasage, soins de la peau, produits d'hygiène intime, déodorants, maquillage...) et ménagers (liquides vaisselle, lessives, assouplissants, nettoyants de surface, y compris étiquetés « bio »...). À partir de cette date, son utilisation va être croissante. Elle est maintenant couramment utilisée dans les produits ménagers et est retrouvée par exemple dans 16,5 % de ces produits en Suède [6]. En outre, la MI est très utilisée dans les « produits sans rinçage », tels que les lingettes humides à divers usages (hygiène intime ou usage domestique) et les produits cosmétiques. Dans le cas des lingettes bébé ou lingettes intimes, l'utilisation sous occlusion et sur des zones non kératinisées augmente la pénétration de l'allergène [7].

## 3. Épidémiologie de l'allergie de contact à la MI

Les premiers cas de dermatites de contact allergiques sont rapportés en 1987, puis suite à l'introduction dans les produits industriels en 2000, la MI est publiée en tant qu'allergène de contact professionnel dès 2004 en particulier dans les peintures [8]. Les premiers cas publiés concernant la MI en tant qu'allergène cosmétique sont rapportés en 2010, pour la plupart dans les lingettes, les shampooings, les cosmétiques visage, les déodorants et les produits de protection solaires [9].

Par ailleurs, des cas sévères d'eczéma de contact aéroportés et systémiques en particulier à partir de murs récemment peints ou de nettoyants pour toilette commencent à être publiés dès 2012 [10,11].

Parallèlement à l'augmentation croissante du nombre de cas d'allergie de contact à la MI publiés, une augmentation de la prévalence de l'allergie de contact à la MI/MCI est à nouveau constatée à partir de 2009 en Europe. Cette augmentation ne peut pas être expliquée par un changement d'exposition à la MI/MCI mais par l'exposition croissante à la MI présente dans des concentrations très proches de 100 ppm dans les produits cosmétiques rincés et non rincés [12].

En effet, les niveaux de concentration autorisés pour la MI sont plus élevés que pour le mélange MCI/MI. La concentration maximale autorisée de la MI dans les produits cosmétiques, rincés ou non, est de 100 ppm en Europe et aux États-Unis, correspondant à environ 25 fois le niveau autorisé pour le mélange MCI/MI. Dans le cas des produits industriels, il n'existe pas de limite maximale autorisée de concentration de

MI, mais seulement une nécessité d'étiquetage pour des concentrations supérieures à 10 000 ppm dans le produit fini !

## 4. Sensibilisation à la MI : une épidémie d'allergie de contact européenne

### 4.1. En France

Le test au MCI/MI dans un rapport de 3:1 est inclus dans la BSE à la concentration de 100 ppm depuis de nombreuses années mais sa concentration est probablement trop faible en MI (25 ppm) pour mettre en évidence de façon fiable une sensibilisation à la MI isolée.

Aussi dès 2010, le groupe REVIDAL – GERDA (Réseau de vigilance en dermatologie allergologie rattaché au Groupe d'étude et de recherche en dermatologie allergologie) a testé la MI seule de façon systématique dans sa batterie d'ajouts. L'analyse des données provenant de 16 centres français a porté sur 7874 patients consécutivement testés avec la MI seule entre 2010 et 2012 [13]. Dans la plupart des cas, la concentration utilisée pour le test à la MI était de 200 ppm (69 à 72 % des cas) ou de 500 ppm (21 à 29 %). Un seul centre a testé à 2000 ppm en 2011 et 2012.

Les résultats montrent que la proportion de tests positifs à la MI a plus que triplé en 3 ans, passant de 1,50 % (IC à 95 % 0,93 à 1,92) à 3,26 % (IC à 95 % 2,62 à 4,05) puis 5,56 % (IC à 95 % 4,50 à 9,49) en 2010, 2011 et 2012, respectivement. Les tests positifs étaient retrouvés pertinents entre 87,5 %, 80,2 % et 90,3 % des cas en 2010, 2011 et 2012 respectivement.

L'analyse de la population étudiée montrait que les femmes représentaient la majorité des cas de sensibilisation (75 %, 69,8 % et 77,8 % des patients MI-positifs en 2010, 2011 et 2012, respectivement) Tandis que l'âge médian était compris entre 39 et 43 ans avec des extrêmes allant de 1 à 88 ans. Parmi les patients MI-positifs, le test MCI/MI était négatif dans 29,2 %, 32,6 % et 33,5 % des cas en 2010, 2011 et 2012, respectivement, ce qui correspond à environ un tiers de faux négatifs au test MCI/MI chez les patients allergiques à la MI.

### 4.2. En Europe

Au final en France, notre étude a montré que la proportion de tests positifs à la MI a considérablement augmenté de 2010 à 2012 et que, parmi les malades testés pour suspicion d'eczéma de contact allergique, 5,6 % d'entre eux sont actuellement sensibilisés à la MI.

Les mêmes constatations ont été faites par d'autres études de prévalence en Europe où la MI a été testée en ajout systématique (Tableau 1).

Ainsi, en Allemagne, le groupe de l'IVDK (Information Network of Departments of Dermatology for the Surveillance and Scientific Evaluation of Contact Allergies) note également une augmentation de la proportion des tests positifs à la MI testée à 500 ppm, passant de 1,9 à 4,4 % entre 2009 et 2011 puis à 6 % en 2012 [14,15]. Au Royaume-Uni l'étude de McFadden et al. [16] retrouve 5,7 % de malades sensibilisés à la MI en 2012 contre 0,5 % en 2010 en utilisant une concentration de test

Tableau 1

Augmentation du taux de sensibilisation et taux de sensibilisation à la MI dans 5 pays européens.

| Pays                                                | France           | Allemagne        | Royaume uni      | Danemark         | Finlande        |
|-----------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Taux de sensibilisation, % (année ou période)       | 1,5 (2010)       | 1,9 (2005–2009)  | 0,5 (2010)       | 1,4 (2009)       | 0,9 (2006)      |
| Progression du taux de sensibilisation, % (période) | +4,1 (2010–2012) | +4,1 (2009–2012) | +5,2 (2010–2012) | +1,7 (2006–2010) | +0,9 (2008)     |
| Prévalence en %                                     | 5,6 (2012) [13]  | 6 (2012) [15]    | 5,7 (2012) [16]  | 3,1 (2011) [12]  | 1,8 (2008) [17] |
| Concentration du test MI (ppm)                      | 200–500          | 500              | 500              | 2000             | 1000            |

de 500 ppm. Les études européennes réalisées antérieurement montrent aussi une augmentation bien que moindre comme en Finlande [1,8 % de cas de sensibilisation en 2008 par rapport à 0,9 % en 2006 pour des patients testés à 1000 ppm [17,18], tandis que le Danemark note une augmentation de 1,7 % entre 2009 et 2011 avec une prévalence de 3,1 % en 2011 [12].

Au final, l'ensemble de ces études réalisées dans des pays européens retrouvent la même constatation qu'en France : augmentation significative de la prévalence de la sensibilisation à la MI au fil des années avec une prévalence entre 5,6 à 6 % des malades testés pour eczéma dans les données les plus récentes de 2012 [13,15,16].

Suite à l'ensemble des publications européennes, aux États-Unis la MI a été déclarée « allergène de l'année 2013 » et va être testée en routine dans la batterie standard nord-américaine [19].

## 5. Comment tester la MI ?

### 5.1. Inclusion de la MI dans la batterie standard européenne

Le test à la MI a été inclus très récemment, en novembre 2013, dans la Batterie standard européenne BSE [11] et devient donc un test systématique à réaliser lorsqu'on effectue des patch-tests. Cette recommandation d'inclusion dans la BSE est motivée par un taux de sensibilisation de contact à la MI élevé, dépassant largement les 1 %, et par une pertinence des tests positifs très élevée, à la fois dans les études cliniques sur de larges populations mais aussi dans les nombreux cas cliniques rapportés. La pertinence d'un test positif à la MI a par ailleurs été confirmée par des ROATs (Repeated Open Application Tests) positifs dans des études contrôlées et randomisées effectuées à ce sujet [6,18]. Par ailleurs, le test au MCI/MI ne détecte pas tous les cas de sensibilisation à la MI. Ce test est en effet inclus dans la BSE à la concentration de 100 ppm depuis de nombreuses années avec un rapport de 3:1 mais sa concentration est probablement trop faible en MI (MCI 75 ppm : MI 25 ppm) pour mettre en évidence de façon fiable une sensibilisation à la MI isolée. Ceci est bien confirmé par l'analyse des sensibilisations concomitantes MCI/MI et MI dans les séries. En testant la MI à 200 ppm majoritairement, nous retrouvons dans notre étude française seulement 68 % de malades sensibilisés à la MI qui ont un test positif au MCI/MI soit un tiers de faux négatifs [13]. Mais les faux négatifs au test MCI/MI augmentent avec l'augmentation de la concentration du test à la MI avec par exemple pour la concentration à 2000 ppm seulement 40 % de malades sensibilisés à la MI qui réagissent à la MCI/MI, soit près de 2/3 de faux négatifs [6].

### 5.2. À quelle concentration tester la MI ?

Dans les études pratiquées jusqu'à présent, les concentrations des tests à la MI ont été très hétérogènes allant de 200 à 2000 ppm (Tableau 1).

Après un long débat à ce sujet, il semble que la concentration de test la plus adaptée soit celle de 2000 ppm qui permet de mettre en évidence le plus de cas de sensibilisations à la MI sans entraîner de risque de sensibilisation active [11]. À l'heure actuelle, la recommandation émise par l'ESCD (European Society of Contact Dermatitis) et l'EECRG (European Environmental and Contact Dermatitis Research Group) est d'inclure la MI à la concentration de 2000 ppm dans l'eau dans la BSE. La quantité précise pour atteindre une concentration de 60 µg/cm<sup>2</sup> dans la chambre de test est de 15 µL pour une chambre de test ronde de type Finn Chamber (petit modèle de 8 mm de diamètre) et de 20 µL pour une chambre de test « carrée » de type IQ Chamber. L'utilisation d'une micropipette est recommandée, au cas où elle n'est pas possible il est préférable d'utiliser la concentration de MI à 500 ppm dans l'eau pour éviter une concentration excessive en allergène dans la chambre de test.

## 6. Réglementation européenne

Le SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) a publié en décembre 2013 à la Commission européenne un avis sur l'utilisation de la MI dans les cosmétiques [20]. Il apparaît au vu de la littérature que la MI à la concentration de 100 ppm dans les produits cosmétiques non rincés (y compris les « lingettes humides ») n'est pas sûre pour le consommateur (risque de déclenchement et d'induction d'un eczéma de contact allergique) et que la MI devrait être supprimée dans ce type de produits cosmétiques. Concernant les produits cosmétiques rincés, une concentration maximale de 15 ppm de MI (identique à celle autorisée pour le mélange MCI/MI) pourrait être considérée comme sûre pour le consommateur du point de vue de l'induction d'une l'allergie de contact, mais aucune information n'est disponible sur le risque de déclenchement d'un eczéma chez les malades déjà sensibilisés. Une consultation est ouverte pendant 3 mois et débouchera sur une réglementation de la MI au niveau européen. Suite à l'ouverture de cette consultation par le SCCS, Cosmetics Europe a déjà émis la recommandation à ses membres fabricants de cosmétiques de supprimer la MI dans les produits non rincés, y compris dans les lingettes cosmétiques sans attendre l'intervention réglementaire et la modification du règlement cosmétique [21].

## 7. Conclusion

Il apparaît que la saga des cosmétiques n'a pas fini de faire parler d'elle, après l'épidémie de sensibilisation de contact à la MCI/MI constatée au début des années 1990, tous ses remplaçants potentiels comme le méthylchloroglutaronitrile, puis maintenant la MI ont entraîné à leur tour un fort taux de sensibilisation de contact. La MI fait partie à l'heure actuelle des allergènes émergents, elle vient d'être incluse de façon systématique dans la batterie standard européenne et la réévaluation par L'Europe de la sécurité d'emploi de MI dans les cosmétiques est en cours afin d'éviter de nouveaux cas de sensibilisation. Mais il reste encore la problématique de l'utilisation de la MI dans les produits professionnels d'autant plus qu'elle est y actuellement utilisée sans limites réglementaires de concentration. Enfin, il reste à souhaiter que les fabricants utilisant de la MI adoptent les mêmes mesures qu'en Europe pour les pays extra-européens afin d'éviter de nouvelles épidémies annoncées.

## Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare avoir reçu des honoraires du laboratoire Pierre Fabre Dermocosmétique et du laboratoire Bioderma.

## Références

- [1] Fewings J, Menné T. An update of the risk assessment for methylchlorisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI) with focus on rinse-off products. *Contact Dermatitis* 1999;41:1–13.
- [2] Tosti A. Prevalence and sources of Kathon CG sensitization in Italy. *Contact Dermatitis* 1988;18:173–4.
- [3] Onzième directive 89/174/CEE de la Commission du 21 février 1989 portant adaptation au progrès technique des annexes II, III, IV, V, VI et VII de la directive 76/768/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques. *JO N°L064*; 1989;0010–3.
- [4] Geier J, Lessmann H, Schnuch A, et al. Recent increase in allergic reactions to methylchlorisothiazolinone/methylisothiazolinone: is methylisothiazolinone the culprit? *Contact Dermatitis* 2012;6:334–41.
- [5] Basketter DA, Andersen KE, Liden C, et al. Evaluation of the skin sensitizing potency of chemicals by using the existing methods and considerations of relevance for elicitation. *Contact Dermatitis* 2005;52:39–43.
- [6] Yazar K, Johnsson S, Lind ML, et al. Preservatives and fragrances in selected consumer-available cosmetics and detergents. *Contact Dermatitis* 2011;64:265–72.
- [7] García-Gavín J, Goossens A. Moist toilet paper: allergy to the nonhalogenated derivative methylisothiazolinone preservative alone. *Arch Dermatol* 2010;146:1186.
- [8] Mose AP, Lundov MD, Zachariae C, et al. Occupational contact dermatitis in painters: an analysis of patch test data from the Danish Contact Dermatitis Group. *Contact Dermatitis* 2012;67:293–7.
- [9] Lundov MD, Thyssen JP, Zachariae C, et al. Prevalence and cause of methylisothiazolinone contact allergy. *Contact Dermatitis* 2010;63:164–7.
- [10] Lundov MD, Zachariae C, Menne T, et al. Airborne exposure to preservative methylisothiazolinone causes severe allergic reactions. *BMJ* 2012;345:e8221.
- [11] Bruze M, Engfeldt M, Gonçalo M, et al. Recommendation to include methylisothiazolinone in the European baseline patch test series – on behalf of the European Society of Contact Dermatitis and the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis* 2013;69:263–70.
- [12] Lundov MD, Krongaard T, Menné TL, et al. Methylisothiazolinone contact allergy: a review. *Br J Dermatol* 2011;165:1178–82.
- [13] Hosteing S, Meyer N, Waton J, et al. Outbreak of contact sensitisation to methylisothiazolinone: an analysis of French data from the REVIDAL GERDA network. *Contact Dermatitis* 2014. <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12207>.
- [14] Geier J, Lessmann H, Schnuch A, et al. Recent increase in allergic reactions to methylchlorisothiazolinone/methylisothiazolinone: is methylisothiazolinone the culprit? *Contact Dermatitis* 2012;67:334–41.
- [15] Uter W, Geier J, Bauer A, et al. Risk factors associated with methylisothiazolinone contact sensitization. *Contact Dermatitis* 2013;69:231–8.
- [16] McFadden JP, Mann J, White JML, et al. Outbreak of methylisothiazolinone allergy targeting those aged  $\geq 40$  years. *Contact Dermatitis* 2013;69:53–5.
- [17] Ackermann L, Aalto-Korte K, Alanko K, et al. Contact sensitization to methylisothiazolinone in Finland – a multicentre study. *Contact Dermatitis* 2011;64:49–53.
- [18] Gonçalo M, Goossens A. Whilst rome burns: the epidemic of contact allergy to methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis* 2013;68:257–8.
- [19] Castaneda-Tardana MP, Zug KA. Methylisothiazolinone. *Dermatitis* 2013;24:2–6.
- [20] European Commission, Scientific Committee on Consumer Products. Opinion on Methylisothiazolinone (P94) Submission II (Sensitisation only), 2013. Available at: [http://www.ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/opinions/](http://www.ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/).
- [21] Cosmetics Europe. Recommendation use of MIT in cosmetics, 2013. Available at: <http://www.cosmeticseurope.eu/news-a-events/news/646-press-statement-mit-recommendation.html>.