



HAL
open science

Eczéma allergique de contact à la Methylisothiazolinone : évaluation des rechutes après conseils d'éviction auprès de 139 patients

Pauline Bouschon

► **To cite this version:**

Pauline Bouschon. Eczéma allergique de contact à la Methylisothiazolinone : évaluation des rechutes après conseils d'éviction auprès de 139 patients. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01817881

HAL Id: dumas-01817881

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01817881>

Submitted on 9 Jul 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Pauline BOUSCHON, née le 31/01/1989 à Grenoble (38)

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2017

**Eczéma allergique de contact à la Methylisothiazolinone : évaluation des
rechutes après conseils d'éviction auprès de 139 patients**

Président du Jury :

M. Michel D'INCAN, Professeur Faculté de médecine, Clermont-Ferrand

Membres du jury :

M. LABBE André, Professeur, Faculté de médecine, Clermont-Ferrand

M. CAILLAUD Denis, Professeur, Faculté de médecine, Clermont-Ferrand

Mme FERRIER LE BOUËDEC Marie-Christine, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand

M. FAUQUERT Jean-Luc, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine
: **BERNARD** Mathias

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTRICE GENERALE DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **GUINALDO** Olivier
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **ESQUIROL** Myriam



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BEGUE René-Jean - BELIN Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - COULET Maurice - DASTUGUE Bernard - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - Mlle RAMPON Simone - MM. RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - TURCHINI Jean-Pascal - VANNEUVILLE Guy - VENRIES DE LA GUILLAUMIE Bernard - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. BACIN Franck - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DEMEOCQ François - DETEIX Patrice - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - PHILIPPE Pierre - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. ESCHALIER Alain	Pharmacologie Fondamentale Option Biologique
M. CHAZAL Jean	Anatomie - Neurochirurgie
M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
Mme LAFEUILLE Hélène	Bactériologie, Virologie
M. LEMERY Didier	Gynécologie et Obstétrique
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication

M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale

**PROFESSEURS DE
1ère CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie

M. FILAIRE Marc

Anatomie – Chirurgie Thoracique et
Cardio-Vasculaire

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne

Médecine Générale

M. CAMBON Benoît

Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine

Bactériologie Virologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel

Biophysique et Traitement de l'Image

Mme BOUTELOUP Corinne

Nutrition

Mle GOUMY Carole

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

Mme FOGLI Anne

Biochimie Biologie Moléculaire

Mle GOUAS Laetitia

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. MARCEAU Geoffroy

Biochimie Biologie Moléculaire

Mme MINET-QUINARD Régine

Biochimie Biologie Moléculaire

M. ROBIN Frédéric

Bactériologie

Mle VERONESE Lauren

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. DELMAS Julien

Bactériologie

Mle MIRAND Andrey

Bactériologie Virologie

M. OUCHCHANE Lemlih

Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric

Pharmacologie Médicale

Mle COSTE Karen

Pédiatrie

M. EVRARD Bertrand

Immunologie

Mle AUMERAN Claire

Hygiène Hospitalière

M. POIRIER Philippe

Parasitologie et Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë

Biologie et Médecine du Développement

Mme CASSAGNES Lucie	et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. COLL Guillaume	Gastroentérologie
Mme SARRET Catherine	Neurochirurgie
	Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences - Neuropharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale

A NOTRE PRESIDENT DU JURY

M. le Professeur Michel D'INCAN

Vous me faites l'honneur de présider ce jury après m'avoir accompagné avec bienveillance tout au long de mon internat et je vous en remercie.

Merci d'avoir soutenue et appuyé mes démarches au cours de l'internat et pour la suite.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Mme le Docteur Marie-Christine FERRIER LE BOUËDEC

Merci de m'avoir proposé ce travail de thèse et de l'avoir dirigé, j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler ce sujet.

Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance.

C'est un honneur d'avoir bénéficié de votre enseignement, vous avez renforcé mon attirance pour l'allergologie sous toutes ses formes. Je rends ici hommage à votre engagement et investissement personnel dans ce domaine.

A NOTRE JURY DE THESE

M. le Professeur André LABBE

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail en acceptant de siéger à ce jury.

En espérant que la collaboration de nos deux services se poursuive.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

M. le Professeur Denis CAILLAUD :

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail, et nous vous en remercions. L'allergologie respiratoire et l'allergie cutanée sont complémentaires et votre présence au sein du jury sonne comme une évidence.

Veillez accepter ma plus grande reconnaissance.

M. le Docteur Jean Luc FAUQUERT

J'ai eu la chance de pouvoir bénéficier de votre enseignement en consultation d'allergologie en pédiatrie et en ophtalmologie.

Merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre enthousiasme dans votre pratique.

Soyez assuré de ma considération et de mon profond respect.

Dédicaces personnelles

A Hugo, au bonheur que tu m'apportes, les souvenirs partagés et les épreuves traversées avec succès renforcent jour après jour le lien qui nous unit. Je t'aime.

A mes parents et ma sœur Mathilde, ces années d'études n'auraient pas été possibles sans vous. Votre soutien a été, est et sera toujours une force. Ma réussite est aussi la vôtre.

A mes grands-parents, merci pour vos encouragements et vos attentions.

A la famille Noëlle, voilà encore une occasion de festoyer autour d'une coupe de champagne !

A mes amies de longue date : Dodo, Anaïs, Gégé, Camou, Marion, Lucie : de belle rencontre et pourvu que ça dure.

A la PS5 Forever et aux merveilleux moments passés tous ensemble.

Aux BADASS : Gaëlle, Maeva, Elise, on s'est bien amusé pendant ces 4 années !

Aux coloc's : Max, Maeva, François, Audrey, Ricou, Brendou, Cette coloc rue Colbert a été une réussite.

Aux Montluçonnais : Les copains, ce premier semestre d'internat a posé les bases merci à vous tous qui ont permis à Montluçon de faire partie de mes super souvenirs : Mathilde, Marine, Tof, Anaïs, Amélie, Julie, Vincent, Fatima, Laurence, Martin, Géraud, Jerem, Thomas, Anne-Lise

Aux Ponots : Nil, Romain, Audrey, Rémi, Delphine, Clémence Rdv au prochain Roi de l'oiseau !

Aux Copains de Nancy : grâce à vous je me suis éclatée ce semestre dans le Gand Est.

Un grand merci aux DermatoJolies, Anne Sophie, Inès, Jacques, Marie, Axelle, Mélanie, Camille, Clémentine, Cécilia, Clemclem, Lucie, Molka, Elise, Elodie, Inès. J'ai passé un chouette internat et c'est grâce vous. Je vous souhaite que du bonheur et j'espère vous revoir très vite.

Aux praticiens hospitaliers et attachés du service, Sandrine, Stéphanie, Georges, Rosa, Charlotte, Benoit, Jean Pierre, Hugues : merci d'avoir contribué à ma formation en dermatologie.

Aux infirmières et secrétaires du service de dermatologie qui ont supporté mes sautes d'humeur pendant ce dernier semestre difficile merci pour votre dynamisme et enthousiasme.

A Bruno Pereira, merci pour ta disponibilité et ta réactivité dans nos échanges. Tu as été d'une aide majeure.

A Jacques et Eliane Favre qui m'ont accueilli à bras ouverts et initié à la dermatologie, un grand merci.

Table des matières

Table des abréviations	11
Partie I : Allergie à la Methylothiazolinone.....	12
1. Les conservateurs isothiazolinones	12
1.1 Le mélange Méthylchloroisothiazolinone (MCI)/Methylothiazolinone (MI)	12
1.2 La Methylothiazolinone (MI).....	13
2. Sensibilisation	13
3. Epidémiologie (étude de prévalence)	14
4. Aspects Cliniques	15
4.1 Les localisations	15
4.2 Intensité/Sévérité	15
5. Sources	16
5.1 Les cosmétiques	16
5.2 Les produits ménagers.....	17
5.3 Les peintures à l'eau	18
5.4 Les textiles	18
5.5 Les cuirs	19
5.6 Autres sources de MI.....	19
6. Origine professionnelle	20
7. Législation.....	21
8. Réactions croisées	22
8.1 OIT.....	22
8.2 BIT.....	22
8.3 Réactions croisées	22
9. Tests cutanés	23
10. Le bilan allergologique.....	25
11. Objectifs de notre étude	26
Partie II : Article original.	27
1. Introduction.....	27
2. Matériel et méthode	27
3. Résultats.....	30
3.1 Description de la population	30
3.2 Taux de rechutes et caractéristiques.....	33
3.3 Facteurs favorisant les rechutes.....	34
3.4 Evaluation de l'éviction et amélioration.....	36
4. Discussion	38
4.1 Population	38
4.2 Rechutes	39
4.3 Difficultés d'éviction et axes d'amélioration	40
4.4 Limites.....	41
5. Conclusion	42
Partie III : Conclusion du travail.....	43
Bibliographie	45
Annexes.....	49

Table des abréviations

aq. : Aqueux

ARCAA : Association de Recherche Clinique en Allergologie et en Asthmologie

BIT : Benzisothiazolinone

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

EECDRG : European Environmental and Contact Dermatitis Research Group

ESCD : European Society for Contact Dermatitis

ESeG : European Socio economic group

EU : European union

GERDA : Groupe d'Etude et de Recherche en Dermato-Allergologie

IC : Intervalle de Confiance

ICDRG : International Contact Dermatitis Research Group

MCI : Methylchloroisothiazolinone

MI : Methylisothiazolinone

OIT : Octylisothiazolinone

OR : Odds-Ratio

ppm : parties par million

REVIDAL : REseau de Vlgilance en Dermato-Allergologie

ROAT : Repeated Open Application Test

SCCS : Scientific Comity for the Consumer Safety

Partie I : Allergie à la Methylisothiazolinone

1. Les conservateurs isothiazolinones

Les conservateurs sont indispensables dans les produits aqueux afin de prévenir la prolifération microbienne. Ils peuvent être sensibilisants, c'est pourquoi l'EU Regulation 1223/2009 a soumis une liste des conservateurs autorisés dans les produits cosmétiques avec une concentration maximale à ne pas dépasser (1). Les isothiazolinones sont largement utilisées de par leur efficacité bactéricide, fongicide, et algicide, ainsi que par leur faible coût. Leurs activités s'exercent sur une large plage de pH et présentent l'avantage d'induire peu de résistances. Ils sont compatibles avec la plupart des formulations industrielles. Ils comprennent quatre principales molécules, deux présentes dans tous types de produits : Methylchloroisothiazolinone (MCI) et Methylisothiazolinone (MI) et deux présentes uniquement dans les produits industriels et ménagers : Octylisothiazolinone (OIT) et Benzisothiazolinone (BIT).

1.1 Le mélange Méthylchloroisothiazolinone (MCI)/Methylisothiazolinone (MI)

Il est utilisé depuis les années 1980, du fait de ses propriétés antimicrobiennes à large spectre et de sa performance à très faible concentration dans les cosmétiques, les produits ménagers et les produits industriels (2). A cette période, ce conservateur était présent dans plus de 50000 produits cosmétiques en Europe et 20000 aux USA (2). En 1985, De Groot décrivait la première sensibilisation au mélange MCI/MI non professionnelle. Deux patients s'étaient sensibilisés à une crème hydratante, le troisième avec une crème pour bébé (2). Ce mélange s'est trouvé rapidement élevé à la cinquième place des conservateurs les plus à risque après le formaldéhyde (5.8%), le quaternium (5.8%), l'idopropynyl butyl carbamate (4.3%), et le methyldibromoglutaronitrile/phenoxyethanol (3.8%).

La découverte des premières allergies de contact (prévalence 3 à 8% en Europe) a motivé une limitation de la concentration de MCI/MI à 15 ppm dans les produits cosmétiques en Europe, permettant une réduction des sensibilisations dans les années 1990 (prévalence 1 à 3 %) (3).

1.2 La Methylisothiazolinone (MI)

La MI est un composant organique hétérocyclique, transparent, liquide, avec une légère odeur, soluble dans l'eau (4). Elle compose un quart du mélange MCI/MI.

A la suite de l'épidémie de sensibilisations à la MCI/MI, la MI seule, considérée comme étant peu sensibilisante, a été introduite dans l'industrie au début des années 2000 puis dans les cosmétiques (avec une concentration maximale de 100 ppm) et les produits ménagers en 2005 (5). L'utilisation de la MI dans les cosmétiques a plus que doublé entre 2007 et 2010, surtout dans les produits « à rincer ». Son pouvoir de conservation est inférieur au mélange MCI/MI et nécessite donc des concentrations supérieures, passant de 3.78 ppm à plus de 25 fois la dose.

Dans ce contexte d'utilisation généralisée et répandue de ce conservateur à forte concentration, une hausse de l'allergie de contact à la MI a été observée en Europe et dans le monde (5–7).

2. Sensibilisation

En 2003, la MI était considérée comme faiblement sensibilisante. Des séries de tests réalisés sur l'animal puis sur l'homme ont montré qu'une sensibilisation apparaissait au-delà de 1000 ppm seulement (8).

En 2004 apparaissent les premières publications d'allergie de contact à la MI dans l'industrie (colle et peinture) (5).

En 2010, Garcia-Gavin et collaborateurs présentent 7 cas d'allergie de contact à la MI seule provoqués par des cosmétiques : 6 patients se plaignaient d'une dermite péri-anale après utilisation de lingettes pour hygiène intime et une patiente a développé un eczéma du visage après utilisation prolongée d'un démaquillant contenant de la MI. Trois patch-tests sur 7 étaient restés négatifs pour la MCI/MI à 100 ppm alors que les tests avec MI seule étaient positifs (1000 ppm) (9).

Les isothiazolinones ont un fort pouvoir irritant, et un haut pouvoir sensibilisant même à faible concentration. R. Willi, en 2011 a montré qu'une exposition accidentelle à forte concentration pouvait également sensibiliser. Dans son article, un patient a présenté une brûlure chimique bien limitée, secondaire à la projection d'un produit contenant MCI/MI

(Biocil-I®) à forte concentration. Sept jours après, des lésions cutanées prurigineuses et vésiculeuses sont apparues s'étendant à distance de la zone d'exposition, en faveur d'une sensibilisation primaire (10).

3. Epidémiologie (étude de prévalence)

La prévalence de l'allergie de contact à la MI a connu une croissance exceptionnelle depuis 2010, montrée par de nombreuses études. L'étude danoise de Lundov et al. a révélé une augmentation de l'allergie de contact à la MI de 2.0% en 2010, à 3.0% en 2011 et 3.7% en 2012, soutenue par plusieurs autres équipes européennes ayant mis en évidence des résultats similaires (11,12). En Belgique, Aerts et al. a retrouvé, sur une cohorte de 8680 patients entre 2010 et 2013, et ont retrouvé une prévalence de 3.6% de patients sensibilisés à la MI en 2010, puis jusqu'à 7.2% en 2013 (13). En France, dans l'étude du REVIDAL-GERDA, la sensibilisation à la MI s'élève de 1.5% en 2010 à 5.6% en 2013 (14). Les constats sont identiques en Allemagne, avec une sensibilisation qui augmente de 1.9% à 6.0% entre 2009 et 2012 (11). En Angleterre, Mc Fadden a retrouvé 0.5% des patients sensibilisés en 2010 contre 5.7% en 2012 (15). En Suède, Isaksson a montré que le taux d'allergie de contact à la MI a augmenté de 2.9% en 2010 à 6.5% en 2012 (16). Au Portugal, Gameiro et collaborateurs ont observé une augmentation significative de l'allergie de contact à la MI avec un taux de 5.1% en 2012 qui a doublé à 10.9% en 2013 (17). Le taux de sensibilisation le plus élevé est en Finlande (13.2%) (3). La prévalence de patch tests positifs pour la MI et/ou MCI/MI aux Etats-Unis a été estimée à 11.9% entre début 2013 et fin 2014 (7). MI a été considérée Allergène de l'année aux Etats-Unis en 2013. Au Canada, la prévalence en 2013 était à 6.6%, en 2014 à 10.1% et en 2015 à 12.9% (7).

Toutes ces études concordantes ont permis une médiatisation de la hausse de fréquence de l'allergie de contact à MI, incitant à la vigilance du grand public dans la sélection des produits du quotidien.

Depuis 2015, certaines publications tendent à montrer une baisse de la fréquence de sensibilisation. La prévalence passe de 9.5% en 2014 à 6.2% en 2015 et 5.3% en 2016 en Belgique (18). En Angleterre, Urwin et collaborateurs ont montré une réduction de la prévalence de 11.7% en 2013 à 6.7% à la fin 2015 (19).

LA population atteinte est majoritairement féminine (70%) avec un âge moyen de 49 ans (14).

La dermatite atopique est un facteur de risque significatif de l'allergie de contact aux isothiazolinones dans les eczémas de contact professionnel des mains (OR 1.18) (20).

Des sensibilisations chez de très jeunes patients dès l'âge de 3 ans ont aussi été rapportées dans la littérature (21–24).

4. Aspects Cliniques

4.1 Les localisations

Les localisations fréquentes sont le visage, les paupières, le cou, les mains et avant-bras. Les plis axillaires peuvent être atteints ainsi que les oreilles et le cuir chevelu.

La plupart des patients présentent un eczéma des mains, souvent dorsal, mais aussi palmaire dans certains cas parfois étendu aux poignets et aux avant-bras. Une dermatite irritative est parfois précoce de l'eczéma allergique de contact.

Des dermatites péri-anales et génitales ont été rapportées notamment dues aux lingettes imprégnées pour l'hygiène intime en Angleterre (25).

Une atteinte buccale peut aussi être observée. Dans l'article de O. Aerts, une patiente utilisant un produit vaisselle contenant de la MI pour nettoyer son appareil dentaire a présenté au bout de quelques semaines un œdème, des vésicules et des petites ulcérations intra-buccales associées à un goût métallique et une sécheresse de la muqueuse. La concentration de MI dans le produit vaisselle était de 135 ppm. La prothèse a été contaminée par MI (26).

4.2 Intensité/Sévérité

Des réactions généralisées ont été rapportées (27,28) nécessitant parfois une hospitalisation.

Des réactions sévères aéroportées notamment après l'exposition à des peintures à l'eau ont été signalées et sont encore peu connues (29). Quarante-quatre cas d'allergie de contact aéroportée à la MI ont été colligés par le REVIDAL-GERDA en 2016 (30).

La photo aggravation est également décrite avec 9 cas d'eczéma aéroporté à la MI en Belgique et en France (13), et ne doit pas être méconnue.

Des cas d'eczémas sévères nummulaires résistant aux traitements topiques (13,31) suite à l'utilisation d'un matelas à eau ont été évoqués dans une étude Belge. La MI était contenue dans l'eau du matelas, qui s'est répandue sur le drap.

Il est rapporté des présentations atypiques d'eczéma de contact à la MI :

- à type d'œdèmes majeurs du visage et des paupières d'apparition rapide après application d'un cosmétique pouvant mimer une réaction d'hypersensibilité de type 1. Les tests à lecture immédiate sont toujours restés négatifs (13,31).

- à type de Lupus (32).

- d'aspect lymphomatoïde : trois allergies de contact lymphomatoïdes (pseudo lymphome) ont été décrites par Van Steenkiste, Mendese et Knackstedt (33–35).

- à type de dermatomyosite, notamment à la suite d'utilisation de peintures (18).

La MI peut également occasionner des troubles muqueux. Des rhino-conjonctivites et des symptômes respiratoires déclenchés par l'exposition à des housses de matelas ont été décrits (36). Des lésions muqueuses bronchiques ont été identifiées chez des personnes qui utilisaient des humidificateurs désinfectants contenant de la MI notamment chez des enfants et femmes enceintes, en Corée (37).

5. Sources

La MI est devenue un conservateur ubiquitaire, dans de nombreux produits aqueux. Depuis 2005 elle est très répandue dans les cosmétiques mais également tous types de produits industriels.

5.1 Les cosmétiques

Les produits cosmétiques sont responsables de 50 à 70% des cas rapportés.

Le réseau REVIDAL-GERDA retrouve dans 75% des cas des cosmétiques comme produits responsables, la plupart étant des produits rincés (15).

L'équipe danoise rapporte entre 2010 et 2012, une série de 82 patients sensibilisés à la MI. avec 67% de tests pertinents. Les produits en cause étaient des produits sans rinçage 42%,

des produits rincés 37%, gels capillaires 10%, lingettes imprégnées 7%, vernis à ongles 5% (12).

Dans l'allergie à la MI, les cosmétiques à rincer sont les plus concernés avec principalement les savons de lavage des mains, les shampoings et gels douche. Ces produits souvent considérés comme moins pourvoyeurs d'allergie de contact occasionnent autant de réactions à la MI que les produits non rincés et donnent des chiffres comparables en terme de pouvoir sensibilisant (23).

Les cosmétiques sans rinçage contenant la MI sont nombreux : crèmes solaires, liquides pour lentilles, sprays désinfectants, lubrifiants, lingettes imprégnées démaquillantes ou pour l'hygiène intime, soins du visage de jour et de nuit, crèmes pour le corps, papier toilette imprégné, produits de maquillage (mascaras, eye-liners), après-rasage, colorations et teintures, gels capillaires, déodorants. Les déodorants sont responsables d'eczéma axillaire. L'occlusion au niveau des plis favorise l'irritation et facilite la sensibilisation (23,38,39).

5.2 Les produits ménagers

Les détergents sont souvent en cause dans 8.7% à 25% des cas (24,38,39) avec une concentration de MI élevée (≥ 200 ppm), non limitée dans la législation. Ils peuvent provoquer un eczéma par contact direct avec la peau ou une dermatite de contact aéroportée. Van Steenkiste et al. a rapporté le cas d'une patiente présentant un eczéma chronique, résistant au traitement, au niveau du visage et de la nuque, dû à un détergent pour le sol contenant de la MI. Les émissions de ce détergent étaient renforcées par l'existence d'un chauffage au sol (33).

Par contact avec la peau, les détergents constituent une cause d'eczéma professionnel des mains non négligeable chez les agents d'entretien, ainsi que le personnel d'hôtellerie et de la restauration.

De nombreux liquides vaisselle contiennent de la MI, ce qui entraîne un eczéma notamment lors de l'absence de port de gants adaptés.

Il est important de tenir compte du caractère pénétrant des isothiazolinones à travers certains gants fins en caoutchouc ou en vinyle, offrant donc une protection insuffisante (40).

On peut également retrouver de la MI dans des lessives : Cotton CH et al. a décrit une poussée d'eczéma du corps chez une jeune fille de 7 ans dont le seul produit contenant de la

MI auquel elle était en contact était la lessive. Des résidus de MI présents dans le linge humide mal rincé après une lessive, pourraient entraîner une réaction chez des patients fortement sensibilisés (41). Des lingettes ménagères, des produits sols, des crèmes nettoyantes, le liquide de repassage, des mèches désodorisantes, des produits WC, des adoucissants, des produits pour lave-vaisselle peuvent aussi être en cause (18).

5.3 Les peintures à l'eau

Les peintures à l'eau sont identifiées comme produits responsables pertinents dans 10% à 14% des cas d'allergie à la MI dans les études de Lundov et al. et Uter et al. (23,42), dans 6.0% d'après l'étude de Schwensen et al. et 4.2% des cas dans l'étude de Urwin et al (27,43). Elles contiennent très souvent de la MI (Lundov a montré que 17 peintures à l'eau sur 17 étudiées contenaient de la MI à des concentrations de 10 à 300 ppm (44)). Elles représentent un risque pour les professionnels mais aussi pour les consommateurs, par contact direct ou par exposition aéroportée dans des locaux fraîchement repeints. L'allergie de contact chez les professionnels (peintres) peut être d'évolution chronique avec des lésions parfois atypiques (dermatomyosite-like). Des troubles muqueux, tel qu'une rhino-conjonctivite, et des signes respiratoires, ont été rapportés ainsi que des dermatites de contact systémiques par inhalation (21,45).

Une sensibilisation aéroportée par la libération continue d'isothiazolinones en faibles concentrations pendant plusieurs semaines à plusieurs mois représente un risque préoccupant pour la santé. Des études en chambre d'émission ont été réalisées en laboratoire sur des échantillons de plâtre traités par deux couches de peinture. Les mesures ont confirmé l'émission continue jusqu'à 42 jours de MI dans l'air (45). On note une augmentation des cas rapportés dans la littérature, avec parfois des réactions respiratoires sévères (23). (30).

5.4 Les textiles

Des conservateurs sont ajoutés à certains textiles finis (linge de lit, matelas, tapis, tentes) et également dans certains types de vêtements pour le travail, le sport (chaussettes, T-Shirts) et dans les fourrures. Ces biocides permettent la conservation des fibres textiles et sont ajoutés au cours de la production, pour le transport.

La MI est très utilisée dans l'industrie du textile tant dans les étapes de production que dans les produits finis.

On retrouve quelques cas professionnels dans la littérature. Trois cas d'eczéma des mains déclenchés par le mélange MCI/MI présent dans l'huile de conservation d'un fil dans une usine de filage de Nylon ont été rapportés (46). Des cas d'eczéma vésiculeux des mains ont été décrits dans des entreprises de fabrication de matelas, avec une utilisation de MCI/MI dans des housses de matelas aseptisées (pour les patients atopiques ou en cas d'exportation dans des pays tropicaux) (47).

L'équipe de O. Aerts a rapporté le cas d'un homme présentant une dermite eczématiforme étendue, nummulaire provoquée par le mélange MCI/MI présent dans un conservateur ajouté à l'eau contenue dans un matelas à eau. Une fuite du bouchon du matelas entraînant la contamination d'un drap pourrait être en cause (13).

5.5 Les cuirs

Les isothiazolinones sont également utilisées dans l'industrie du cuir et de la maroquinerie provoquant des eczémas des mains chez les professionnels. En 1984, une ouvrière d'une usine de fabrication de chaussures souffrait d'un eczéma des mains rythmé par le travail. La MCI/MI était utilisée dans un liquide de conservation du cuir (18). Dans l'article de Mose et al, 4 patients souffraient d'eczéma chronique des pieds, ils portaient des chaussures en cuir contenant un dérivé d'isothiazolinones (OIT) (48). Egalement, deux ouvriers ayant travaillé dans une tannerie ont été sensibilisés au mélange MCI/MI et OIT pendant le traitement des peaux avant le processus de tannage (48). En Belgique, un cas d'eczéma de contact à l'OIT présente dans un fauteuil en cuir et un cas d'eczéma de contact à une ceinture en cuir contenant de l'OIT et de la MI ont été rapportés (18).

5.6 Autres sources de MI

Les produits industriels constituent 5 % des produits impliqués dans les eczémas de contact à la MI (15)

De la MI a été identifiée dans différents produits (18) : fluides de coupe, eau des piscines, tours réfrigérées (18), montures de lunettes (49), colles (50), liquides de refroidissement (51), encres (eczémas de contact chez des imprimeurs) (52), gants médicaux (23), gel

d'échographie (un cas rapporté chez une infirmière) (18), mousse d'un pansement de thérapie par pression négative (53).

6. Origine professionnelle

La MI est un allergène fréquemment responsable d'eczéma professionnel. Ainsi entre 2008 et 2013, le nombre de patients atteints d'une allergie de contact professionnelle à MCI/MI ou MI seule a été multiplié par six (54). Dans la série du REVIDAL-GERDA, la MI était responsable d'eczéma professionnel dans 30.5% des cas, chez 28% de peintres et mécaniciens et 37% de professions médicales et paramédicales. Dans 13% des cas l'eczéma était lié à des détergents contenant MI et dans 9% des cas à des cosmétiques manipulés (14). Dans l'étude de Lundov et al. la MI était responsable d'eczéma professionnel dans près d'un quart des cas (peintures) (38).

Les sensibilisations professionnelles peuvent apparaître rapidement après l'embauche (55). Les professions à risque regroupent les peintres (contact direct ou aéroporté), les esthéticiennes (eczéma des mains, du visage, des paupières), les coiffeurs, les métallurgistes (liquides de refroidissement à base d'eau, fluides de coupe), les agents d'entretien (eczéma des mains et aéroporté) et les professionnels de santé (gel lavant, lingettes humides ou désinfectantes). Dans tous les secteurs professionnels, les savons de lavage des mains sont souvent en cause (23). Dans l'étude de O. Aerts, parmi les expositions à la MI sur le lieu de travail, 44 % des produits responsables étaient des cosmétiques (savons de lavage des mains) et 56% des produits industriels (29).

Les professions les plus à risque varient selon le sexe. Dans l'étude de Schwensen et collaborateurs, chez les femmes on retrouve par ordre décroissant les infirmières, aide soignantes, coiffeuses, agents d'entretien, cuisinières puis le personnel de bureau ; chez les hommes, on retrouve par ordre décroissant les cuisiniers, mécaniciens, opérateurs d'engin/ouvriers, peintres puis les agents d'entretien. Les femmes semblent être affectées plutôt en début de carrière avec un travail en condition humide contrairement aux hommes, qui sont gênés le plus souvent en fin de carrière du fait d'une exposition à différents produits industriels (20).

7. Législation

En 2005, la MI a été introduite comme conservateur dans les produits cosmétiques et depuis la sensibilisation à cet allergène ne fait que s'accroître (4). En 2014, le comité scientifique européen a proposé une limitation des concentrations dans les produits au sein de l'Union européenne. Pour les cosmétiques le mélange MCI/MI doit être inférieur à 15 ppm, la MI ne doit pas dépasser 100 ppm, la benzisothiazolinone (BIT) et l'octylisothiazolinone (OIT) sont interdites. L'étiquetage est obligatoire. En mai 2015, le comité scientifique européen a réexaminé l'opinion sur l'utilisation de la MI dans les cosmétiques. Il considère qu'une concentration de 100 ppm dans les produits sans rinçage reste dangereuse pour le consommateur. Il propose la suppression de la MI dans les cosmétiques sans rinçage et de limiter sa concentration à 15 ppm dans ceux à rincer. Les états membres ont adopté le texte début 2016 et l'interdiction a été mise en place en janvier 2017 pour les cosmétiques sans rinçage. La limitation de concentration à 15 ppm pour les cosmétiques à rincer est entrée en vigueur en Juillet 2017 (56). Cela signifie que les cosmétiques sans rinçage contenant de la MI ne seront plus vendus en Europe.

Concernant les produits détergents, colles et peintures, le mélange MCI/MI doit être inférieur à 15 ppm, la MI ne doit pas dépasser 300 ppm, la BIT ne doit pas dépasser 360 ppm.

Pour les autres produits industriels, il n'y a pas de limitation et la concentration peut dépasser 5000 ppm. L'étiquetage de la composition des produits industriels n'est pas obligatoire.

La MI n'est toujours pas reconnue officiellement comme un allergène professionnel. Par conséquent, l'exposition effective sur le lieu de travail est difficile à établir (28,57). Un étiquetage correct des cosmétiques et détergents, mais aussi la mention détaillée des conservateurs sur les fiches techniques des produits industriels revêtent une importance capitale dans cette optique. Ces étapes dans la législation sont attendues pour améliorer la protection des individus.

Les médias ont alerté l'opinion publique sur les risques de la MI et les réseaux sociaux ont permis de relayer l'information mais le nom de l'allergène est difficile à retenir. L'étiquetage des produits reste un élément déterminant d'information des consommateurs.

8. Réactions croisées

La MI et la MCI/MI sont largement utilisées dans tous types de produits. D'autres isothiazolinones : la Benzisothiazolinone (BIT) et l'Octylisothiazolinone (OIT) sont utilisées uniquement dans les produits industriels et détergents. Le risque relatif de sensibilisation aux quatre principales isothiazolinones dépend en partie de la fréquence de leur utilisation (MCI>MI>BIT>OIT). Néanmoins la question se pose des réactions croisées éventuelles entre ces quatre isothiazolinones.

8.1 OIT

L'OIT possède la structure chimique la plus proche de la MI et semble être principalement responsable d'allergie de contact professionnelle (notamment liées aux peintures). Des cas de dermite de contact professionnelle et non professionnelle ont été rapportés du fait de son utilisation dans l'industrie du textile et du cuir (tannerie, chaussures). L'OIT est incluse dans la batterie chaussure et la batterie ajout du groupe français REVIDAL depuis 2015.

8.2 BIT

La BIT est utilisée dans les peintures et plusieurs produits industriels comme les détergents, les encres, et les fluides de coupe. Son utilisation dans les cosmétiques a été rejetée par le comité scientifique européen pour la sécurité des consommateurs (SCCS) en 2012 car le risque de sensibilisation était jugé trop important (58). La sensibilisation à la BIT est moins fréquente (0.2% par an) et se révèle souvent après une exposition à des peintures (12).

8.3 Réactions croisées

L'existence de réactions croisées BIT, OIT et MI est controversée. En effet, O Aerts et collaborateurs montrent qu'il n'y a pas de réaction croisée entre la BIT et la MI. Il existe peut-être une réaction croisée entre l'OIT et la MI, avec 40% des patients qui ont des tests cutanés positifs pour la MI et l'OIT et pour lesquels la sensibilisation à l'OIT n'était pas pertinente. Ils confirment ces résultats en 2016 et montrent que 75% des patients

sensibilisés à l'OIT sont positifs également pour la MCI/MI ou la MI seule pouvant faire discuter l'existence de réactions croisées (59). La MI serait le premier sensibilisant mais cette affirmation est controversée (13).

A l'inverse, Geier a montré que moins de 10% des patients sensibilisés à la MI, réagissaient aussi à la BIT et l'OIT, ce qui est très peu pour conclure à l'existence d'une véritable allergie croisée (généralement de l'ordre de 60 à 90% de concordance). Cela évoquerait plutôt une co-exposition à la MI et la BIT ou la MI et l'OIT. En revanche, le degré de réaction croisée dépendrait de la concentration de MI du produit au cours de la sensibilisation (60). De plus, on peut se demander si la concentration des tests pour BIT et OIT n'est pas trop basse, empêchant la détection d'éventuelles réactions croisées entre MI, OIT et BIT chez les individus sensibilisés à la MI. Des essais cliniques sont en cours pour définir la concentration optimale du patch test avec l'OIT et la BIT.

Existe-il des réactions croisées entre MCI/MI et MI ?

Il existe une augmentation similaire de la prévalence de l'allergie de contact à la MI et à la MCI/MI entre 2006 et 2010. En 2010, le nombre de sensibilisation à la MI augmente de manière plus importante et dépasse la MCI/MI (dû à une concentration supérieure du test à la MI seule). Les sensibilisations concomitantes à la fois à la MI et MCI/MI ont doublé, passant de 37% entre 2006 et 2009 à 76% entre 2010 et 2012, cela suggère le rôle de la MI comme premier sensibilisant (12) et que celle-ci est responsable de l'augmentation soudaine de l'allergie de contact à la MCI/MI. Il est possible qu'il y ait une sous-estimation des sensibilisations à la MI du fait d'une concentration trop faible de MI dans le mélange MCI/MI. Le REVIDAL-GERDA a mis en évidence dans son étude un tiers de faux négatifs avec le test MCI/MI, parmi les patients avec un test MI seule positif (14). L'interprétation des études est difficile du fait des changements de concentration des tests cutanés entre 2006 et 2015 et des variations de concentration des tests selon les équipes.

9. Tests cutanés

La concentration de la MI dans les patch-tests a évolué dans le temps. Jusque dans les années 2000 seul le mélange MCI/MI était testé, à 100 ppm (MCI 75% ; MI 25%) (11).

Higgins E a souligné l'importance de tester le mélange MCI/MI à une concentration de 200 ppm pour ne pas manquer une sensibilisation. En effet, dans la moitié des cas, les allergies de contact n'ont pas été mises en évidence avec un test à une concentration de 100 ppm (25). Cela a fait l'objet d'une recommandation européenne en 2014. Il est précisé que l'utilisation d'une micropipette reste la condition pour éviter toute sensibilisation intempestive (65). L'European Society of Contact Dermatitis et l'European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EECDRG) recommandent également depuis avril 2014 de tester le mélange MCI/MI à 200 ppm afin de réduire les faux négatifs (15).

En 2005, devant l'apparition de la MI seule dans les cosmétiques, les premiers tests à la MI ont été réalisés à une concentration de 200 ppm. Des publications ont montré que cette concentration n'était pas suffisante et ont proposé de tester à 500 ppm (61). L'équipe de An Goossens a montré que les patch-tests avec une concentration de 2000 ppm dans une solution aqueuse permettaient de détecter plus d'allergies de contact à la MI par rapport à la concentration à 1000 ppm (respectivement 1,3% versus 0,5% $p=0.0015$), sans être irritants. Elle a recommandé l'utilisation de cette concentration avec l'utilisation d'une micropipette permettant de standardiser et de limiter la quantité d'allergène utilisée à 10 microlitres ou 20 microlitres selon les chambres de tests (62). Une étude danoise a montré que même à 2000 ppm, le patch test à la MI ne provoque pas de réaction d'irritation chez des cas contrôles (63). Ces résultats ont été confirmés aux Etats-Unis également : 50 % des sensibilisations à la MI n'étaient pas détectées par le patch-test MCI/MI à la concentration 100 ppm, alors que la concentration de MI seule à 2000 ppm identifiait près de 90% des allergies à la MI (6). L'augmentation de la concentration des patch-tests a permis d'augmenter la détection des sensibilisations à la MI depuis 2013 au Canada (7).

La MI seule est incluse dans la Batterie Standard Européenne depuis 2013, à 2000 ppm (0.2%) aq. faisant suite à une recommandation de l'European Society for Contact Dermatitis (ESCD) (5).

Les sensibilisations actives lors des patch-tests sont rares. Un seul cas a été rapporté avec suspicion de sensibilisation active à la MI à la concentration de 1000 ppm (62). Aucune sensibilisation active n'est rapportée avec le test à la MI à 2000 ppm (64).

10. Le bilan allergologique

Un interrogatoire minutieux est nécessaire avant la réalisation des tests cutanés précisant la localisation initiale de l'eczéma, les éventuelles localisations secondaires, le rythme évolutif (eczéma rythmé par le travail, déclenché par l'application de cosmétiques, rythmé par une activité de loisirs, chronique ou non), le résultat des traitements mis en œuvre, les moyens de protection cutanée éventuels. Il convient de faire préciser les différentes activités professionnelles et non professionnelles, ménagères et de loisirs ainsi que la nature des produits manipulés. La MI étant présente dans des produits domestiques et professionnels, dans des cosmétiques, des détergents, de multiples produits industriels, il convient de rechercher toutes les sources d'exposition et de se procurer la composition des produits : notification sur les emballages, fiches techniques des produits industriels, demande d'information auprès des médecins du travail. Les tests épicutanés doivent être réalisés à distance d'une poussée au niveau du dos ou des bras, en peau saine non traitée depuis au moins 1 semaine. La batterie standard Européenne contenant actuellement 30 allergènes ou groupes d'allergènes (mix) est testée systématiquement, complétée par des batteries complémentaires orientées selon l'activité professionnelle, le type de produits manipulés. MCI/MI à 200 ppm et MI à 2000 ppm présentes dans la batterie standard sont actuellement automatiquement testés dans l'exploration des eczémas de contact. Les autres isothiazolinones : BIT et OIT doivent être testées afin de rechercher des réactions croisées. Les produits apportés par les patients doivent être testés à concentration adaptée selon les recommandations du livre de De Groot (65) ou en tests semi-ouverts purs avec vérification du pH (entre 3 et 10) pour les produits potentiellement irritants. Les tests sont laissés en place 48h puis retirés avec une lecture à 48h et repérés au marqueur pour une deuxième lecture à 72 ou 96h. La lecture est réalisée selon les recommandations de l'ICDRG : « - » test négatif, « + ? » si test douteux, « + » si érythème associé à un œdème, « ++ » si vésicules bien visibles, « +++ » si vésicules confluentes ou bulles, « IR » si le test est considéré comme irritatif (66). La pertinence de chaque test positif doit être recherchée : pertinence ancienne ou actuelle. Concernant la MI, il faut à ce stade revoir la composition détaillée de tous les produits cosmétiques parmi lesquels les savons de lavage des mains et les produits d'hygiène utilisés au travail et à la maison, les lingettes, les produits ménagers, les produits professionnels pour identifier tous les produits en cause et permettre une éviction.

Un test positif peut n'avoir aucune pertinence si l'on ne retrouve pas d'exposition à l'allergène concomitante de l'eczéma. En cas de test douteux ou faiblement positif à la MI, il peut être utile, pour affirmer la pertinence, de réaliser un test d'application répétée au pli du coude (ROAT) ou un test d'usage avec un produit utilisé contenant l'allergène. Le ROAT test consiste en une application matin et soir au pli du coude d'un produit pendant au moins une semaine. Il permet aussi d'assurer au patient la tolérance d'un produit éventuellement non testé en patch ou de vérifier sa tolérance à un nouveau produit. Il peut se positiver à de faibles concentrations de MI. Dans une étude, 64% des patients sensibilisés réagissaient à une concentration de MI faible de 50 ppm lors d'un ROAT (67). Pour les produits industriels dont la composition détaillée n'est pas toujours connue, des informations peuvent être demandées aux fabricants.

A l'issue des tests les mesures d'éviction doivent être détaillées : suppression des produits en cause ou moyens de protection adaptés, liste de produits sans MI ou informations pour trouver des produits sans MI. Un document mentionnant clairement le nom de l'allergène et le résultat des tests est remis au patient ainsi qu'une fiche d'éviction mentionnant les sources d'exposition (exemple en annexe 1).

11. Objectifs de notre étude

A ce jour, peu d'études se sont intéressées au pronostic des patients à distance de leur diagnostic d'eczéma allergique de contact et aucune étude n'a rapporté le devenir des patients atteints d'eczéma de contact à la MCI/MI ou à la MI. Ces conservateurs étant très répandus et la MI ayant occasionné une véritable épidémie d'eczéma de contact ces dernières années, nous avons souhaité connaître l'évolution des patients testés positifs pour la MI et/ou la MCI/MI, une fois les conseils d'éviction réalisés. Il s'agit d'une étude rétrospective auprès de tous les patients atteints d'eczéma à la MI et à la MCI/MI explorés dans les services de dermatologie du CHU de Clermont-Ferrand et du CHU de Nancy entre 2010 et 2015. L'objectif principal est d'évaluer le taux de rechutes de l'eczéma de contact. Les objectifs secondaires sont de rechercher les facteurs favorisant les rechutes, de déterminer les difficultés d'éviction et de recueillir les suggestions d'amélioration des patients pour la prise en charge.

Partie II : Article original.

Eczéma allergique de contact à la Methylothiazolinone : évaluation des rechutes après conseils d'éviction auprès de 139 patients

1. Introduction

La Methylothiazolinone (MI) est utilisée comme conservateur depuis 2005 dans de nombreux produits aqueux tels que les cosmétiques à rincer ou sans rinçage, les produits ménagers et industriels. Elle est responsable d'eczémas de contact sévères et parfois atypiques (30,33–35). Des études récentes montrent une prévalence croissante d'allergie de contact à la MI entre 5% et 13.2% en Europe (3,12,15–17,23,29). Aux Etats-Unis, la prévalence est actuellement estimée à 6.3% (6). L'éviction de cet allergène peut s'avérer difficile du fait de son caractère ubiquitaire. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée au devenir des patients atteints d'eczémas de contact à la MI ou MCI/MI. L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le taux de rechutes après conseils d'éviction. Les objectifs secondaires sont de rechercher des facteurs de mauvais pronostic, d'identifier les difficultés d'éviction et de recueillir les suggestions des patients pour améliorer la prise en charge.

2. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude bicentrique, rétrospective, comportant une analyse des dossiers de tous les patients souffrant d'un eczéma allergique de contact à la MI seule et/ou MCI/MI diagnostiqués dans les unités de dermato-allergologie des centres hospitalo-universitaires français de Clermont-Ferrand et Nancy, de janvier 2010 à décembre 2015. Pour l'étude de suivi nous avons analysé un questionnaire adressé systématiquement à ces patients par voie postale pendant une période de 7 mois d'octobre 2016 à avril 2017.

Les critères d'inclusion étaient (i) la présence d'un patch-test positif et pertinent pour la MI seule et/ou MCI/MI quelque soit la concentration utilisée pour les tests et (ii) un diagnostic

clinique d'eczéma de contact porté par un dermatologue et (iii) un renvoi du questionnaire complété.

Les critères d'exclusion étaient l'absence de pertinence clinique des tests et le non retour du questionnaire.

Sur la période de l'étude, la concentration des patch-tests a évolué de 200 ppm à 500 ppm puis 2000 ppm pour la MI et de 100 ppm à 200 ppm pour la MCI/MI. Les critères de lecture des tests étaient ceux de l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) (66). Les tests étaient réalisés avec des chambres IQ (Chemotechnique Diagnostics, Vellings, Sweden) et étaient lus à 48 et 72 ou 96 heures. Tous les patients ont bénéficié d'une batterie standard Européenne et de tests orientés complémentaires ainsi que de tests avec leurs produits personnels. A l'issue des tests, l'ensemble des patients recevait des conseils d'éviction et des documents mentionnant le nom de l'allergène, sa nature et ses sources potentielles.

Les données recueillies sur dossier au stade du diagnostic étaient : la ville du diagnostic, l'âge, le sexe, la profession, le terrain atopique, la dermatite atopique, le statut socio-économique, les caractéristiques de l'eczéma initial (localisation, sévérité, aspect), la date du diagnostic, le délai entre le début des lésions et le diagnostic, le type de contact, les produits en cause, le traitement effectué, l'utilisation de gants pour les activités, le résultat des tests cutanés, la polysensibilisation, les conséquences professionnelles, les arrêts de travail, les consultations médicales.

Nous avons retenu comme critères de définition du terrain atopique les antécédents personnels de dermatite atopique, asthme, rhinite ou conjonctivite allergique.

Le statut socio-économique a été défini selon l'European Socio economic Group (EseG) (67). Deux catégories étaient utilisées en fonction du niveau d'étude et de la profession : moyen à haut niveau socio-économique et faible niveau ou personnes non qualifiées

Les critères de sévérité de l'eczéma retenus étaient le caractère étendu, suintant ou invalidant, une hospitalisation.

Les rechutes ont été évaluées grâce au questionnaire envoyé à chaque patient. Le questionnaire adressé par voie postale était accompagné d'un courrier informant du déroulement de l'étude et de ses objectifs. Un consentement était obtenu par le questionnaire quand il était renvoyé et complété.

Ce questionnaire se divisait en deux parties distinctes. La première traitait des rechutes, de leur gestion après le diagnostic d'eczéma de contact et les conseils d'éviction. Nous avons évalué le nombre de rechutes et leur sévérité, l'aspect clinique des lésions, la localisation comparée à l'eczéma initial, les sources (présence de MI ou MCI/MI dans les produits utilisés), les consultations médicales et traitements entrepris. La deuxième partie du questionnaire traitait du ressenti des patients concernant l'éviction de la MI : attitude d'éviction, difficultés rencontrées, possession des documents d'éviction, degré d'amélioration de l'eczéma (échelle numérique), utilisation de dermocorticoïdes, suggestions pour améliorer la prise en charge, souhait d'autres consultations (cf annexe 2).

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 13, StataCorp, College Station US). Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne \pm écart-type ou la médiane [intervalle interquartile] au regard de leur distribution statistique (normalité étudiée par le test de Shapiro-Wilk) et les paramètres de nature catégorielle par des effectifs et pourcentages associés. Les comparaisons entre groupes (*rechutes oui/non ou selon nombre de rechutes considéré comme une variable catégorielle*) ont considéré les tests statistiques usuels, à savoir (i) pour les variables quantitatives : test t de Student ou test de Mann-Whitney si les conditions du t-test n'étaient pas respectées et (ii) test du Chi2 ou le cas échéant test exact de Fisher pour les comparaisons concernant des paramètres de nature catégorielle. L'analyse multivariée a été conduite par modèle de régression logistique ; les covariables ont été retenues au regard des résultats d'analyse univariée et de leur pertinence clinique. Les résultats sont exprimés en termes d'odds-ratio (OR) et intervalles de confiance à 95%. Enfin, les comparaisons en situation appariée, avant/après rechute, ont considéré le test apparié de Stuart-Maxwell (pour données catégorielles).

Toutes les analyses ont été réalisées en formulation bilatérale pour un risque d'erreur de première espèce de 5%. Ainsi, une différence a été considérée comme statistiquement significative quand le degré de signification était inférieur à 0.05 (risque $\alpha=5\%$). S'agissant d'une étude exploratoire, la correction du risque d'erreur de première espèce n'a pas été apportée systématiquement. Comme discuté par Feise en 2002 (68) une attention particulière a été portée à l'amplitude des différences et non uniquement aux résultats en termes de significativité statistique.

3. Résultats

4567 patients ont été testés pour la MI seule et MCI/MI sur la période de l'étude. 276 avaient des patch-tests positifs. Les tests étaient pertinents pour 224 patients à qui nous avons adressé le questionnaire. 139 patients ont répondu soit un taux de réponse de 62%. La population est décrite dans le diagramme en figure 1. La durée médiane de suivi des patients de l'étude est de 3 ans [2 ; 5].

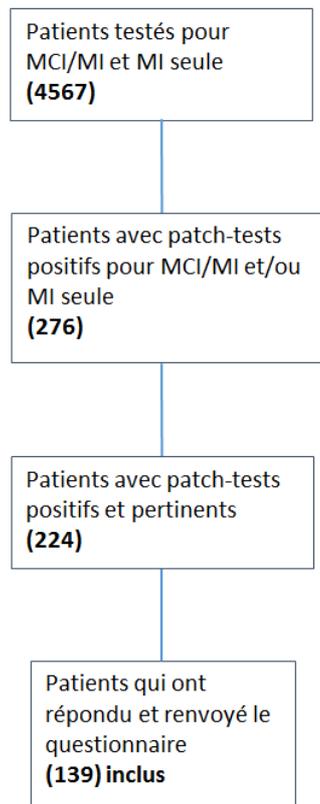


Figure 1 : diagramme de flux détaillant la population de l'étude

3.1 Description de la population

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1. Parmi les 139 patients inclus, 80% étaient des femmes, 54% avaient un terrain atopique personnel. L'âge moyen était de 42 ans (de 16 à 70 ans). 26.6% avaient moins de 30 ans. Les mains et le visage étaient les localisations d'eczéma initial les plus fréquentes (respectivement 65% et 47%). L'eczéma était sévère dans 18% des cas. 56% étaient sensibilisés à d'autres allergènes de contact. L'information sur le produit responsable était disponible pour 92.8% des patients.

Parfois plusieurs produits étaient en cause chez le même patient (un à quatre). Les produits cosmétiques utilisés au domicile ou au travail étaient impliqués chez 69.8% des patients (produits sans rinçage dans 45.3% à rincer dans 31.0%), les produits ménagers chez 32.4%, les produits industriels chez 20.9% dont les peintures chez 10.8 %. Dans 7.2% des cas aucun produit responsable n'avait été clairement identifié au diagnostic initial (tableau 2). Le délai entre le début des lésions et le diagnostic d'eczéma allergique de contact est présenté sur la figure 2. 34.5% ont développé leurs lésions dans les six mois précédent le diagnostic par les patch-tests. Les professions les plus représentées étaient le personnel de bureau suivi des professionnels de santé (respectivement 34.6% et 19.4%). 20.1% des patients avaient eu un arrêt de travail dû à leur eczéma. La durée moyenne d'arrêt de travail était de 20 jours. Concernant les conséquences professionnelles, 87.8% ont poursuivi leur activité, 7.2% ont bénéficié d'un aménagement de poste et 5% ont dû procéder à une reconversion.

	Nombre (n=139)	%
Clermont-Ferrand	65	46,8
Nancy	74	53,2
Age moyen	42	
1-30 ans	37	26,6
30-60 ans	83	59,7
> 60 ans	19	13,7
Sexe féminin	111	79,9
Profession		
Bureau	47	33,8
Santé	27	19,4
Agent d'entretien	10	7,2
Ouvriers	18	12,9
Sans emploi	20	14,4
Coiffeur	4	2,8
Restauration	6	4,3
Autre	7	5,0
Statut socio-économique élevé	55	39,6
Terrain atopique personnel	76	54,6
Dermatite atopique	43	30,9
Localisation de l'eczéma		
Mains	90	64,7
Visage	58	41,7
Paupières	35	25,2
Aisselles	6	4,3

Décolleté	7	5
Eczéma généralisé	9	6,5
Autre	9	6,5
Aspect de l'eczéma		
Dyshidrose	31	22,3
Eczéma fissuré	46	33,1
Eczéma suintant	70	50,4
Eczéma sec	29	20,8
Eczéma oedémateux	27	19,4
Eczéma lichénifié	6	4,3
Eczéma nummulaire	4	2,9
Sévérité eczéma		
Diffus, suintant, hospitalisation	25	18,0
Type de contamination		
Directe	126	82,9
Aéroportée	19	12,5
Manuportée	7	4,6
Polysensibilisation		
Nickel/Cobalt	38	48,7*
Fragrance mix I-II	27	34,6*
Baume du Pérou	10	12,8*
Origine de l'exposition		
Domestique	83	59,7
Professionnelle	27	19,4
Mixte	28	20,1
Produits cosmétiques au travail	15/55	27,3**
Profession exposant aux irritants	59	42,4
Arrêts de travail	28	20,1
Conséquences professionnelles		
Poursuite de l'emploi initial	122	87,8
Aménagement du poste	10	7,2
Reconversion	7	5

Tableau 1 : caractéristiques des 139 patients inclus

** parmi les patients polysensibilisés*

*** 27.3%des eczémats d'origine professionnelle ou mixte sont liés à des cosmétiques au travail*

	Patients (n=139)	%
Cosmétiques	97	69.8
sans rinçage	63	45.3
lingettes	9	6.5
déodorant	6	4.3
gel capillaire	2	1.4
à rincer	43	31.0
savon	24	17.3
shampoing	19	13.7
Produits Industriels	29	20.9
huiles et détergents	14	10.1
peintures à l'eau	15	10.8
Produits ménagers	45	32.4
détergents	38	27.3
lingettes	7	5.0
Aucun produit identifié	10	7.2

Tableau 2 : produits identifiés comme responsables de l'eczéma initial

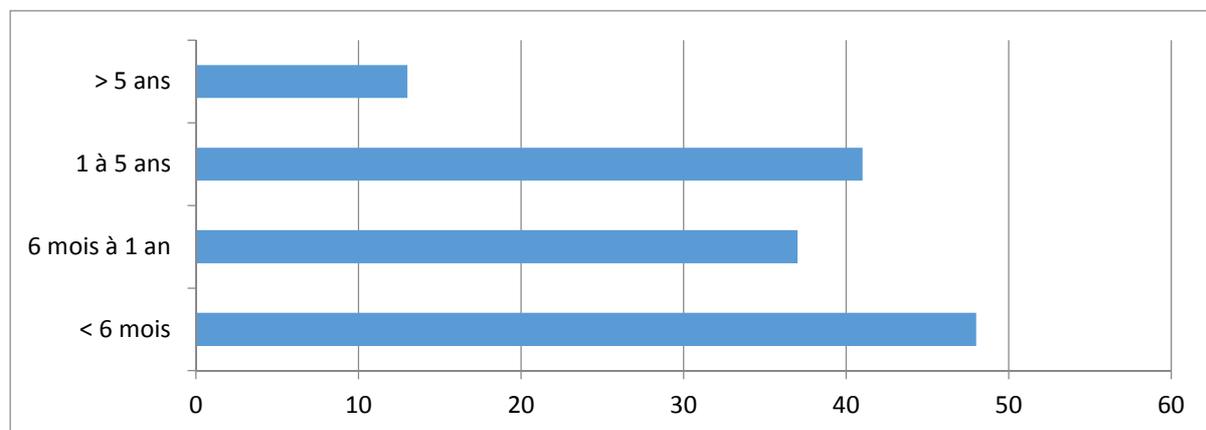


Figure 2 : délai entre le début des lésions et le diagnostic d'eczéma allergique de contact

3.2 Taux de rechutes et caractéristiques

64% des patients (89/139) décrivaient 110 rechutes entre la date du diagnostic et notre étude. 18% des rechutes étaient considérées comme sévères par les patients. 24% des eczémas sévères au diagnostic rechutent sous forme sévère (7/25). L'eczéma était jugé

chronique dans 31% des cas. Le délai médian des rechutes était de 5 mois, et moyen de 9 mois (intervalle 1 mois à 12 mois pour la 1^{ère} rechute).

69.7% des patients ont utilisé des dermocorticoïdes pour traiter les rechutes, 31.5% ont utilisé des émoullients et 7.9% ne se sont pas traités.

25.8% avaient eu une seule rechute, 32.6% 2 à 5 rechutes et 37.1% plus de 5 rechutes.

La localisation des rechutes était la même que l'eczéma initial chez 64.0% des patients. 65.2% des patients rechutaient au niveau des mains, 28.8% au visage, et 16.9% sur le reste du corps.

Quatre-vingt dix produits étaient identifiés comme déclencheurs des rechutes. Les cosmétiques à rincer étaient responsables dans 27.7% des cas, les produits ménagers dans 22.2%, les cosmétiques sans rinçage dans 20%, les produits industriels dans 12.2% dont les peintures à l'eau dans 11.1%. Plus d'un tiers des patients (35.5%) n'avait pas identifié de produit à l'origine des rechutes.

Parmi les 89 patients qui ont rechuté, 36.0 % ont identifié a posteriori de la MI dans les produits responsables de leur rechute.

3.3 Facteurs favorisant les rechutes

En analyse univariée : (tableau 3)

Les facteurs favorisants avec un résultat statistiquement significatif étaient le terrain atopique (72.4% versus 53.9% ; $p=0.02$) et l'eczéma des mains ($p=0.002$).

Il existait une tendance statistique mais non significative en faveur des professions exposant aux irritants (72.9% versus 57.5% ; $p=0.06$), de la nature suintante de l'eczéma initial (71.4% versus 57.1% ; $p=0.08$), ainsi que des cosmétiques à rincer en produits source (74.3% versus 58.6% ; $p=0.09$).

La polysensibilisation (60.3% versus 68.8% ; $p=0.08$), le stress (70.6% vs 63.1% ; $p=0.54$), le statut socio-économique ($p=0.40$), le sexe ($p=0.44$) n'étaient pas des facteurs favorisants.

Le jeune âge statistiquement significatif en analyse univariée n'était plus significatif en analyse multivariée. Plus de jeunes étaient atopiques, exerçaient des professions exposant aux irritants et avaient un eczéma localisé aux mains. Après ajustement, les patients atopiques ont en moyenne 38 ans contre 47 ans chez les non atopiques ($p<0.001$).

En analyse en sous-groupe (tableau 3), les patients pour lesquels les détergents étaient les produits source rechutaient plus. 59.3% avaient rechuté plus de 5 fois, 25.9% entre 2 et 5 fois et 14.8% une seule fois ($p=0.02$).

L'analyse multivariée confirmait comme facteurs favorisant l'atopie : OR 2.15 $p=0.04$ IC95% [1.03-4.50] et l'eczéma localisé aux mains : OR 2.82, $p=0.008$ IC95% [1.30-6.10].

Facteur favorisant	Patients ayant rechuté (n=89)						p value
	absent	présent	p value	Une rechute	2 à 5 rechutes	> 5 rechutes	
Sexe féminin	21 (70.0)	68 (62.4)	0.44	-	-	-	-
Profession exposant aux irritants	46 (57.5)	43 (72.9)	0.06	9 (21,9)	15 (36,6)	17 (41,5)	0,5
Statut socio-économique	56 (66.7)	33 (60.0)	0.42	-	-	-	-
Atopie personnelle	34 (53.9)	55 (72.4)	0.02	10 (19,2)	21 (40,4)	21 (40,4)	0,06
Dermatite atopique	57 (59.4)	32 (74.4)	0.08	6 (20,0)	9 (30,0)	15 (50,0)	0,24
Localisation eczéma initial							
Mains	23 (47.0)	66 (73.3)	0.002	17 (27.0)	18 (28.5)	28 (44.4)	0.12
Visage	57 (70.4)	32 (55.2)	0.06	13 (41,9)	9 (29,0)	9 (29,0)	0,08
Paupières	72 (69.2)	17 (48.5)	0.03	8 (47,1)	5 (29,4)	4 (23,5)	0,12
Aisselles	83 (62.4)	6 (100)	0.06	2 (33,3)	4 (66,6)	0 (0)	0,33
Diffus	83 (63.9)	6 (66.7)	0.86	1 (16,7)	1 (16,7)	4 (66,6)	0,33
Aspect clinique							
Dyshidrose	60 (61.2)	29 (70.7)	0.29	6 (21,4)	11 (39,3)	11 (39,3)	0,6
Eczéma fissuré	58 (62.4)	31 (67.4)	0.56	7 (24,1)	9 (31,0)	13 (44,8)	0,67
Eczéma suintant	39 (56.5)	50 (71.4)	0.06	12 (24,5)	17 (34,7)	20 (40,8)	0,71
Eczéma érythémateux	73 (66.4)	16 (55.2)	0.26	5 (31,3)	7 (43,7)	4 (25,0)	0,45
Sévérité							
Localisé, non sévère	25 (71.4)	64 (61.5)	0.29	15 (24,6)	22 (36,1)	24 (39,3)	0,54
Sévère	64 (61.5)	25 (71.4)	0.29	9 (36,0)	7 (28,0)	9 (36,0)	0,54
Sources							
Cosmétiques sans rinçage	36 (69.2)	48 (58.5)	0.21	15 (31.9)	15 (31.9)	17 (36.2)	0.72
Cosmétiques à rincer	58 (58.6)	26 (74.3)	0.09	6 (25.0)	6 (25.0)	12 (50.0)	0.35
Peintures à l'eau	74 (62.2)	10 (66.6)	0.73	5 (50.0)	1 (10.0)	4 (40.0)	0.15
Détergents	62 (62.0)	27 (69.2)	0.42	4 (14.8)	7 (25.9)	16 (59.3)	0.02
Autres produits industriels	75 (66.4)	14 (53.8)	0.23	6 (42.9)	2 (14.2)	6 (42.9)	0.19
Facteurs associés							
Stress	77 (63.1)	12 (70.6)	0.54	1 (9,1)	7 (63,6)	3 (27,3)	0,06
Polysensibilisation	42 (68.9)	47 (60.3)	0.29	13 (28,9)	14 (31,1)	18 (38,3)	0,86

Tableau 3 : recherche des facteurs favorisant les rechutes

3.4 Evaluation de l'éviction et amélioration

Des difficultés d'éviction en relation avec divers facteurs ont été rapportées par 31 patients (figure 3) :

- Difficulté de lecture des étiquettes, 11 fois
- Obligation de vérifier chaque composition des produits, 9 fois
- Absence de composition détaillée sur les produits industriels, 5 fois
- Difficulté de mémorisation du nom de l'allergène, 4 fois
- Obligation d'apporter ses produits personnels, 4 fois
- Nécessité de trouver des produits adaptés sans MI, 2 fois
- Difficultés de gestion de l'éviction au travail, 2 fois
- Coût élevé des produits sans MI, 1 fois

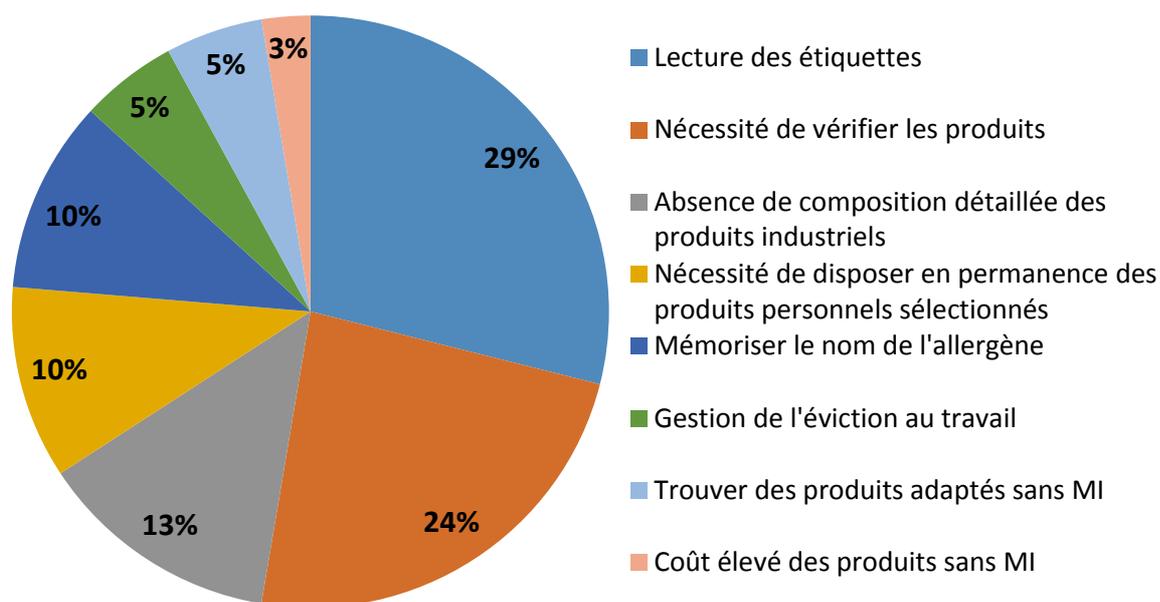


Figure 3 : difficultés d'éviction rapportées par les patients de l'étude

61,9% des patients (86/139) ont conservé les documents donnant les sources d'exposition à la MI remis lors du diagnostic.

29,5% des patients de l'étude (41/139) souhaitaient des documents complémentaires :

- Mise à jour des produits contenant MI par fascicule, mails ou courrier postal (30 fois soit 21.5%)
- Carte plastifiée avec le nom de l'allergène (7 fois soit 5.0%)

Concernant les suggestions pour améliorer la consultation médicale, parmi les patients ayant rechuté (figure 4) :

- 52.8% (47/89) souhaitaient une consultation spécialisée systématique dans l'année qui suit le diagnostic,
- 30.3% (27/89) étaient satisfaits de la prise en charge,
- 11.2% (10/89) ne savaient pas,
- 5.6% (5/89) souhaitaient l'ouverture d'une consultation d'urgence dermato-allergologique.

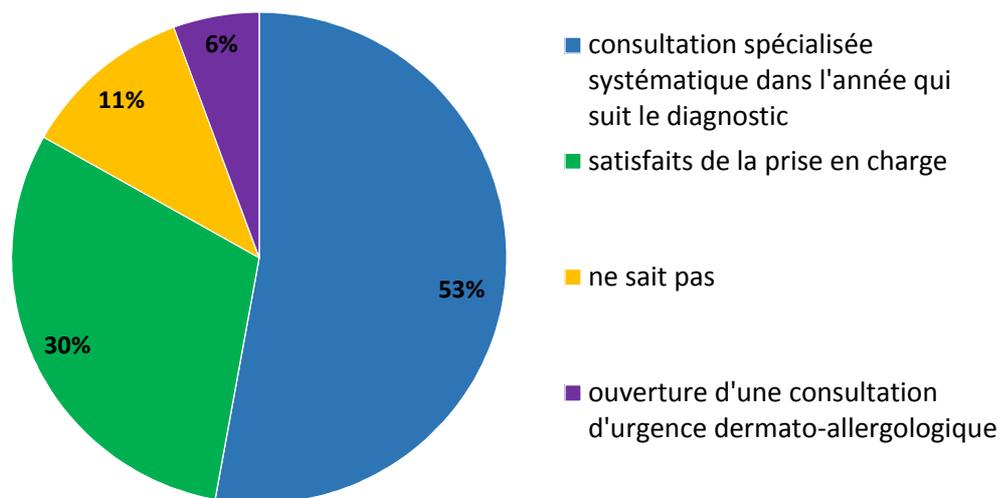


Figure 4 : suggestions des patients pour améliorer la prise en charge

48.2% (67/139) des patients de l'étude étaient favorables à des séances d'éducation collective.

Parmi les patients qui souffraient d'eczéma des mains et qui portaient des gants avant le diagnostic, 91% (40/44) ont poursuivi le port de gants. 55.3% (21/38) qui n'en portaient pas initialement ont porté des gants après le diagnostic et les conseils d'éviction.

Concernant l'évaluation par les patients de leur attitude d'éviction, 72.7% (101/139) l'estimaient bonne, 21.6% moyenne et 5.8% faible ou mauvaise.

Les patients qui avaient rechuté évaluaient une amélioration de leurs symptômes en moyenne à 6.6 sur une échelle numérique de 0 à 10. Les patients qui n'avaient pas rechuté estimaient que l'amélioration de leurs symptômes s'élevait à 8.4 sur 10.

11.5% des patients inclus évaluaient l'amélioration à moins de 5 sur 10 sur l'échelle numérique. Parmi ces patients, 15 avaient rechuté, 1 avait dû changer de profession mais n'avait pas rechuté. 11/16 soit 68.8% avaient un terrain atopique, 10/15 soit 66.6% avaient un eczéma chronique, 5/15 avaient un eczéma jugé sévère lorsqu'ils ont rechuté. 2/16 soit 12.5% ont dû demander un reclassement professionnel, 6/15 soit 40% avaient présenté plus de 5 rechutes.

4. Discussion

4.1 Population

Notre étude porte sur un nombre important de cas analysés dans 2 centres spécialisés. Il s'agit de la seule étude qui évalue les rechutes dans l'allergie de contact à la MI après le diagnostic et une éducation à l'éviction. Les données concernant la population étudiée sont comparables aux séries de la littérature. Le sexe féminin est très majoritaire. Les mains et le visage sont les zones les plus concernées. Deux tiers des produits responsables correspondent à des cosmétiques suivis des produits ménagers (27). Notre série confirme le rôle important des peintures à l'eau, en cause dans 11% des cas. En 2013, Bruze M dans son article (5), a mis en évidence le rôle important des peintures à l'eau dans les eczémas professionnels à la MI et le rôle des cosmétiques et produits ménagers contenant MI dans les eczémas domestiques. Dans notre étude, 40% des cas étaient professionnels ou mixtes et étaient surtout causés par les savons de lavage des mains utilisés sur le lieu de travail. On note 20.1% d'arrêts de travail ce qui souligne l'impact économique de cette pathologie. Plusieurs études ont déjà rapporté l'impact économique de l'eczéma de contact professionnel des mains sans préciser les allergènes en cause (69,70).

4.2 Rechutes

Nous avons retrouvé un nombre important de rechutes (64%) majoritairement de faible intensité mais avec tout de même 18% de rechutes sévères. Les rechutes peu sévères sont dues à une exposition accidentelle brève. Un tiers des patients gardait un eczéma chronique. La plupart d'entre eux considéraient respecter les consignes d'éviction. Cela peut suggérer la persistance d'exposition à la MI dans des sources cachées ou difficile à identifier sans éliminer une dermite irritative persistante ou le rôle d'autres allergènes du fait d'une polysensibilisation élevée dans notre population.

Alors que les cosmétiques laissés sur la peau sont majoritairement source de l'eczéma initial, les cosmétiques à rincer sont plus souvent à l'origine des rechutes. Les détergents arrivent en deuxième position dans les deux cas. Tous ces produits sont étiquetés. La vigilance des patients est donc prise en défaut et cela met aussi en évidence la difficulté d'avoir accès en permanence à des produits sélectionnés. Les cosmétiques sans rinçage sont plus facilement abandonnés par les patients qui continuent d'utiliser des produits d'hygiène, des détergents contenant MI. Ces produits restent utilisés sur le lieu de travail, ou en dehors du domicile où leur composition est plus difficile à vérifier.

L'évolution de la réglementation des cosmétiques en Europe devrait permettre de supprimer les rechutes liées aux cosmétiques sans rinçage. La MI va persister dans les produits à rincer. L'éducation pour le choix de produits d'hygiène doit être renforcée.

Les peintures à l'eau dont la composition n'est le plus souvent pas précisée sur les emballages provoquent un nombre important de rechutes. Les patients ne sont pas assez informés du caractère aéroporté de la MI dans les zones fraîchement repeintes et du risque d'eczéma des zones exposées sans contact direct.

35% des patients n'identifient pas la source de leur rechute. Il semble nécessaire de les sensibiliser davantage au risque d'exposition dans les savons de lavage des mains, les détergents et notamment les produits vaisselle. Les patients doivent être éduqués au choix de produits sans MI ou au port systématique de gants adaptés aux activités (gants de ménage doublés coton).

Les facteurs favorisant les rechutes ou la chronicité des lésions retrouvés dans l'étude sont l'atopie et la localisation aux mains de l'eczéma initial.

Comme l'a montré l'étude de Cvetkovski, l'atopie et la dermatite atopique sont des facteurs de mauvais pronostic dans l'évolution de l'eczéma des mains (71). Chez les patients sensibilisés, la pénétration de la MI à l'origine des rechutes peut être facilitée par l'altération de la barrière cutanée ou la présence de lésions inflammatoires atopiques.

Les mains sont plus souvent exposées à divers types de produits susceptibles de contenir de la MI dont des produits industriels manquant d'étiquetage.

Par ailleurs notre étude a montré une tendance statistique du rôle favorisant des professions exposant aux irritants. Le rôle aggravant des travaux en condition humide a aussi été souligné par Mortz et collaborateurs dans la survenue et la persistance de l'eczéma des mains (72). L'eczéma des mains est également connu pour être de moins bon pronostic, dans des études de suivi sur plusieurs années, environ 25% des patients souffrant d'un eczéma des mains gardent un eczéma sévère (71,73). Dans la littérature, 80% des patients souffrant d'eczéma des mains continuent à présenter des troubles après un an, au moins par intermittence (74).

Le caractère localisé ou étendu de l'eczéma initial, le stress, le niveau socio-économique, la polysensibilisation ne sont pas statistiquement des facteurs favorisant les rechutes. Cela est concordant pour les deux derniers facteurs avec les résultats de Mortz (72).

4.3 Difficultés d'éviction et axes d'amélioration

Notre étude a montré de nombreuses difficultés d'éviction liées en particulier à la mémorisation du nom de l'allergène, la lecture des étiquettes, l'étiquetage insuffisant des produits industriels et les contraintes inhérentes à la sélection de produits dans toutes les circonstances de la vie personnelle ou professionnelle.

Les principales suggestions des patients pour améliorer la prise en charge étaient une carte petit format à garder sur soi mentionnant le nom de l'allergène, une consultation spécialisée dans l'année suivant le diagnostic qui nous semble effectivement indispensable, une liste exhaustive des produits contenant de la MI avec des mises à jour régulières. Ces listes nous paraissent difficiles à établir.

Pour faciliter l'éviction la création d'un logo d'alerte mentionnant la présence de MI sur les produits ou le développement d'applications permettant de signaler aux patients la présence de MI nous paraîtrait utile et plus pratique.

Le changement de comportement avec port de gants n'apparaît suivi que dans 50% des cas alors que les détergents sont des sources importantes de rechutes. Une éducation au port de gants et l'adaptation des gants à l'activité apparaît nécessaire. Par ailleurs le développement de produits sans MI, notamment de liquides vaisselle avec une mention spéciale informant le consommateur de l'absence de MI serait intéressant. L'éducation du patient allergique doit insister sur le risque d'exposition dans les produits ménagers. Le label AC pour « Allergène Contrôlé » développé en Europe permet déjà de sélectionner des produits ménagers garantis sans MI. Ce label est délivré par l'ARCAA (association de recherche clinique en allergologie et en asthmologie) et un panel d'experts en allergologie (18).

4.4 Limites

Les limites de l'étude sont inhérentes à la méthode utilisée du questionnaire. Notre questionnaire n'est pas validé. Il existe dans ce contexte un biais de sélection et un biais de mémorisation puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective et de suivi sur plusieurs années.

Les patients n'ont pas été vus en rechute. En particulier l'évaluation de la sévérité de l'eczéma au cours des rechutes par les patients n'est pas superposable à une évaluation par un médecin investigateur spécialiste (75).

Par ailleurs l'évaluation de l'amélioration de l'eczéma sur une échelle numérique que nous avons proposée dans le questionnaire pour sa simplicité n'est pas validée et peut être critiquable. Cependant les patients qui avaient rechuté évaluaient une amélioration de leurs symptômes en moyenne inférieure aux patients qui n'avaient pas rechuté (6.6 sur 10 versus 8.4 sur 10). Notre échelle d'autoévaluation semble avoir été comprise par la majorité de nos patients et les résultats sont cohérents avec l'évolution de leur pathologie.

La réalisation d'études complémentaires de validation du questionnaire (patient global assesment) pourrait nous orienter sur la reproductibilité des réponses et la qualité des résultats.

Le bon taux de réponse (62%) témoigne par contre de l'intérêt des patients pour l'étude et de leur motivation pour améliorer la prise en charge de l'eczéma de contact à la MI.

5. Conclusion

Notre étude met en évidence les multiples difficultés d'éviction de la MI du fait de son caractère ubiquitaire et un pourcentage élevé de rechutes dans une population de patients explorés dans 2 centres spécialisés, ayant bénéficié de conseils détaillés d'éviction et de documents mentionnant les sources de MI. Elle montre l'impact important de l'eczéma de contact à la MI sur la vie quotidienne et professionnelle. Un suivi spécialisé apparaît nécessaire pour tenter d'améliorer le pronostic. Une amélioration de l'éducation thérapeutique et des supports d'information apparaît essentielle. Notre étude montre la nécessité d'améliorer la lisibilité de l'étiquetage des cosmétiques, de développer l'étiquetage des produits ménagers et industriels. Des applications dédiées aux patients allergiques leur permettant de mieux sélectionner leurs produits seraient utiles. Un logo d'alerte mentionnant la présence de MI dans les produits pourrait être proposé.

Partie III : Conclusion du travail

La Methylisothiazolinone (MI) est un conservateur ubiquitaire utilisé depuis 2005, responsable d'une épidémie mondiale d'eczémas allergiques de contact parfois sévères et invalidants.

Notre travail a consisté en l'analyse rétrospective de dossiers médicaux et l'analyse de questionnaires de suivi adressés à tous les patients atteints d'un eczéma allergique de contact à la MI avec tests épicutanés positifs pertinents, diagnostiqués dans les services de Dermatologie des CHU de Clermont-Ferrand et de Nancy, entre janvier 2010 et décembre 2015, et ayant bénéficié de conseils et documents d'éviction.

Cent trente-neuf patients ont complété le questionnaire entre Octobre 2016 et Avril 2017 et ont été inclus dans l'étude.

L'objectif principal était d'évaluer le taux de rechutes de l'eczéma de contact . Les objectifs secondaires étaient de rechercher les facteurs favorisant les rechutes, d'identifier les difficultés d'éviction et de recueillir les suggestions des patients pour améliorer la prise en charge.

Notre population était analogue à celle des séries de la littérature avec un eczéma localisé le plus souvent aux mains (65% des cas) ou au visage (47% des cas), parfois sévère (20 % d'arrêts de travail) et d'origine professionnelle ou mixte avec participation domestique dans 40 % des cas. Les produits responsables étaient en priorité, les cosmétiques (69,8% des cas), mais aussi des produits ménagers, des peintures ou autres produits industriels. Parfois plusieurs produits étaient en cause chez le même patient.

Nous avons pu analyser 110 épisodes de rechutes. Soixante-quatre pour cent des patients ont présenté des rechutes après un délai médian de 5 mois, sévères dans 18 % des cas. La durée médiane de suivi était de 3 ans. Les localisations étaient similaires aux localisations initiales dans 64% des cas mais survenaient parfois dans d'autres localisations. Les cosmétiques à rincer étaient les produits les plus pourvoyeurs de rechutes (27%). En analyse univariée et multivariée, les facteurs favorisant statistiquement significatifs étaient le terrain atopique et la localisation aux mains de l'eczéma initial. La sévérité de l'eczéma initial, l'exposition à des facteurs irritants, la polysensibilisation n'ont pas été significatifs. Trente-six pour cent des patients ont clairement identifié a posteriori de la MI dans des

produits utilisés à l'origine des rechutes ce qui témoigne d'un manque de vigilance et des difficultés de l'éviction. Les principales difficultés d'éviction mentionnées étaient :

- l'obligation de vérifier la composition de tous les produits à la maison, au travail ou en déplacement de disposer de produits personnels sélectionnés hors du domicile
- la lecture des étiquettes
- le nom de l'allergène difficile à mémoriser
- les compositions non systématiquement détaillées des produits industriels.

Cinquante-deux virgule huit pour cent des patients souhaitaient une consultation spécialisée de dermato-allergologie dans l'année qui suit les tests et 7,8% souhaitaient une carte plastifiée mentionnant le nom de l'allergène à garder à disposition.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude s'intéressant au pronostic à long terme des eczémas allergiques de contact à la MI. Celle-ci a montré que le pronostic de l'eczéma de contact à la MI doit être amélioré.

Nous proposons une consultation dermato-allergologique systématique dans l'année qui suit le diagnostic, la remise au patient d'une liste de produits sans MI pouvant être utilisés et d'une carte avec le nom de l'allergène. Il convient d'améliorer la lisibilité des étiquettes de cosmétiques, l'étiquetage des produits industriels. Un logo d'alerte sur la présence de MI dans les produits paraîtrait utile. Le développement d'applications pour Smartphone permettant d'indiquer aux patients la présence de MI dans les compositions des produits de grande distribution serait intéressant.

Clermont-Ferrant, le 25.9.2017
Le Doyen-Directeur

Pierre CLAVELOU



Clermont-Ferrant, le 21/09/2017
Le Président du Jury

Michel D'INCAN

Bibliographie

1. Edlira Neza, Marisanna Centini, Microbiologically contaminated and over-preserved cosmetic products according rapex 2008-2014, *Cosmetics*, 2016, 3, 3, 1-11.
2. de Groot AC, Liem DH, Weyland JW, Kathon CG: cosmetic allergy and patch test sensitization. *Contact Dermatitis*. 1985 Feb;12(2):76–80.
3. Ackermann L, Aalto-Korte K, Alanko K, Hasan T, Jolanki R, Lammintausta K, et al. Contact sensitization to methylisothiazolinone in Finland--a multicentre study. *Contact Dermatitis*. 2011 Jan;64(1):49–53.
4. Burnett CL, Bergfeld WF, Belsito DV, Klaassen CD, Marks JG, Shank RC, et al. Final report of the safety assessment of methylisothiazolinone. *Int J Toxicol*. 2010 Jul;29(4 Suppl):187S – 213S.
5. Bruze M, Gonçalo M, Goossens A. 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: MI IN THE EUROPEAN BASELINE SERIES. *Contact Dermatitis*. 2013 Nov;69(5):263–70.
6. Zirwas MJ, Hamann D, Warshaw EM, Maibach HI, Taylor JS, Sasseville D, et al. Epidemic of Isothiazolinone Allergy in North America: Prevalence Data From the North American Contact Dermatitis Group, 2013-2014. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2017 Jun;28(3):204–9.
7. Wilford JE, de Gannes GC. Methylisothiazolinone Contact Allergy Prevalence in Western Canada. *J Cutan Med Surg*. 2017 Jan 1;1203475417690307.
8. Basketter DA, Rodford R, Kimber I, Smith I, Wahlberg JE. Skin sensitization risk assessment: a comparative evaluation of 3 isothiazolinone biocides. *Contact Dermatitis*. 1999 Mar;40(3):150–4.
9. García-Gavín J, Vansina S, Kerre S, Naert A, Goossens A. Methylisothiazolinone, an emerging allergen in cosmetics? *Contact Dermatitis*. 2010 Aug;63(2):96–101.
10. Willi R, Pfab F, Zilker T, Buters J, Schalock P, Huss-Marp J, et al. Danger from the workplace: allergic contact dermatitis from the first exposure to isothiazolinones. *Contact Dermatitis*. 2011 Jun;64(6):361–2.
11. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Recent increase in allergic reactions to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: is methylisothiazolinone the culprit? *Contact Dermatitis*. 2012 Dec;67(6):334–41.
12. Lundov MD, Opstrup MS, Johansen JD. Methylisothiazolinone contact allergy--growing epidemic. *Contact Dermatitis*. 2013 Nov;69(5):271–5.
13. Aerts O, Baeck M, Constandt L, Dezfoulian B, Jacobs M-C, Kerre S, et al. The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: a multicentre study. *Contact Dermatitis*. 2014 Jul;71(1):41–8.
14. Hosteing S, Meyer N, Waton J, Barbaud A, Bourrain J-L, Raison-Peyron N, et al. Outbreak of contact sensitization to methylisothiazolinone: an analysis of French data from the REVIDAL-GERDA network. *Contact Dermatitis*. 2014 May;70(5):262–9.
15. McFadden JP, Mann J, White JML, Banerjee P, White IR. Outbreak of methylisothiazolinone allergy targeting those aged ≥ 40 years. *Contact Dermatitis*. 2013 Jul;69(1):53–5.
16. Isaksson M, Hauksson I, Hindsén M, Pontén A, Svedman C, Bruze M. Methylisothiazolinone contact allergy is rising to alarming heights also in southern Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2015 Jan;95(1):31–4.
17. Gameiro A, Coutinho I, Ramos L, Gonçalo M. Methylisothiazolinone: second “epidemic” of isothiazolinone sensitization. *Contact Dermatitis*. 2014 Apr;70(4):242–3.
18. O Aerts, A Goossens, J Lepoittevin, Allergies au conservateurs (isothiazolinones en

particulier) : n'y a-t-il que les cosmétiques? Progrès en dermato-allergologie, 36e cours du GERDA, Bruxelles, 2016; 1-19. In.

19. Urwin R, Craig S, Latheef F, Wilkinson M. Methylisothiazolinone: the epidemic is declining - but not gone. *Contact Dermatitis*. 2017 May;76(5):301–2.
20. Schwensen JF, Friis UF, Menné T, Johansen JD. One thousand cases of severe occupational contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2013 May;68(5):259–68.
21. Aerts O, Cattaert N, Lambert J, Goossens A. Airborne and systemic dermatitis, mimicking atopic dermatitis, caused by methylisothiazolinone in a young child. *Contact Dermatitis*. 2013 Apr;68(4):250–1.
22. Patel AN, Wootton CI, English JS. Methylisothiazolinone allergy in the paediatric population: the epidemic begins? *Br J Dermatol*. 2014 May;170(5):1200–1.
23. Uter W, Geier J, Bauer A, Schnuch A. Risk factors associated with methylisothiazolinone contact sensitization. *Contact Dermatitis*. 2013 Oct;69(4):231–8.
24. Madsen JT, Andersen KE. Airborne allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in a child sensitized from wet wipes. *Contact Dermatitis*. 2014 Mar;70(3):183–4.
25. Higgins E, Kirby B, Rogers S, Collins P. Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone allergic contact dermatitis and the effect of patch test concentration. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2013 Apr;24(2):73–6.
26. Aerts O, Meert H, Janssens S, Sprengers M, Chapelle K, Bensch L, et al. A sudden flare-up of a quiescent oral lichen planus: methylisothiazolinone as the prime suspect? *Contact Dermatitis*. 2015 Mar;72(3):186–9.
27. Schwensen JF, Uter W, Bruze M, Svedman C, Goossens A, Wilkinson M, et al. The epidemic of methylisothiazolinone: a European prospective study. *Contact Dermatitis*. 2017 May;76(5):272–9.
28. Friis UF, Menné T, Thyssen JP, Johansen JD. A patient's drawing helped the physician to make the correct diagnosis: occupational contact allergy to isothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2012 Sep;67(3):174–6.
29. Aerts O, Goossens A, Giordano-Labadie F. Contact allergy caused by methylisothiazolinone: the Belgian-French experience. *Eur J Dermatol EJD*. 2015 Jun;25(3):228–33.
30. Amsler E, Aerts O, Raison-Peyron N, Debons M, Milpied B, Giordano-Labadie F, et al. Airborne allergic contact dermatitis caused by isothiazolinones in water-based paints: a retrospective study of 44 cases. *Contact Dermatitis*. 2017 Apr 27;
31. Morren MA, Dooms-Goossens A, Delabie J, et al. Contact allergy to isothiazolinone derivatives: unusual clinical presentations. *Dermatology* 1992 ; 184 : 260-4.
32. Ledieu G, Martin P, Thomas P. [Contact hypersensitivity to Kathon CG. Apropos of 35 cases among 977 tested subjects]. *Ann Dermatol Venereol*. 1991;118(3):181–9.
33. Van Steenkiste E, Goossens A, Meert H, Apers S, Aerts O. Airborne-induced lymphomatoid contact dermatitis caused by methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2015 Apr;72(4):237–40.
34. Mendese G, Beckford A, Demierre M-F. Lymphomatoid contact dermatitis to baby wipes. *Arch Dermatol*. 2010 Aug;146(8):934–5.
35. Knackstedt TJ, Zug KA. T cell lymphomatoid contact dermatitis: a challenging case and review of the literature. *Contact Dermatitis*. 2015 Feb;72(2):65–74.
36. Lundov MD, Zachariae C, Menné T, Johansen JD. Airborne exposure to preservative methylisothiazolinone causes severe allergic reactions. *BMJ*. 2012;345:e8221.
37. Park D. Major concerns regarding lung injury and related health conditions caused by the use of humidifier disinfectant. *Environ Health Toxicol*. 2016;31:e2016014.
38. Lundov MD, Thyssen JP, Zachariae C, Johansen JD. Prevalence and cause of methylisothiazolinone contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2010 Sep;63(3):164–7.

39. Castanedo-Tardana MP, Zug KA. Methylisothiazolinone. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2013 Feb;24(1):2–6.
40. Espasandín-Arias M, Goossens A. Natural rubber gloves might not protect against skin penetration of methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2014 Apr;70(4):249–51.
41. Cotton CH, Duah CG, Matiz C. Allergic Contact Dermatitis Due to Methylisothiazolinone in a Young Girl's Laundry Detergent. *Pediatr Dermatol*. 2017 Jul;34(4):486–7.
42. Lundov MD, Friis UF, Menné T, Johansen JD. Methylisothiazolinone in paint forces a patient out of her apartment. *Contact Dermatitis*. 2013 Oct;69(4):252–3.
43. Urwin R, Warburton K, Carder M, Turner S, Agius R, Wilkinson SM. Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: an occupational perspective. *Contact Dermatitis*. 2015 Jun;72(6):381–6.
44. Lundov MD, Bossi R. Methylisothiazolinone - direct and airborne exposure from paint. *Contact Dermatitis*. 2012;(66):30–1.
45. Kaur-Knudsen D, Menné T, Christina Carlsen B. Systemic allergic dermatitis following airborne exposure to 1,2-benzisothiazolin-3-one. *Contact Dermatitis*. 2012 Nov;67(5):310–2.
46. Valsecchi R, Leghissa P, Piazzolla S, Cainelli T, Seghizzi P. Occupational dermatitis from isothiazolinones in the nylon production. *Dermatol Basel Switz*. 1993;187(2):109–11.
47. Aalto-Korte K, Alanko K, Henriks-Eckerman M-L, Kuuliala O, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis from 2-N-octyl-4-isothiazolin-3-one. *Contact Dermatitis*. 2007 Mar;56(3):160–3.
48. Mose AP, Frost S, Ohlund U, Andersen KE. Allergic contact dermatitis from octylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2013 Jul;69(1):49–52.
49. Methylisothiazolinone, quo vadis? *Contact Dermatitis*. 2016 Nov;75(5):263–4.
50. Silva CA, El-Houri RB, Christensen LP, Andersen F. Contact allergy caused by methylisothiazolinone in shoe glue. *Contact Dermatitis*. 2017 Sep;77(3):175–6.
51. Lundov MD, Menné T. Airborne exposure to methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone from a toilet cleaner. *Contact Dermatitis*. 2013 Apr;68(4):252–3.
52. Rycroft RJ, Neild VS. Allergic contact dermatitis from MCI/MI biocide in a printer. *Contact Dermatitis*. 1992 Feb;26(2):142.
53. Schliemann S, Isaksson M, Persson C, Bruze M, Tittelbach J, Elsner P. Allergic contact dermatitis caused by methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone in a medical device. *Contact Dermatitis*. 2016 Nov;75(5):312–4.
54. Vauhkala A-R, Pesonen M, Suomela S, Kuuliala O, Suuronen K, Aalto-Korte K. Occupational contact allergy to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2015 Sep;73(3):150–6.
55. Schwensen JF, Menné T, Veien NK, Funding AT, Avnstorp C, Østerballe M, et al. Occupational contact dermatitis in blue-collar workers: results from a multicentre study from the Danish Contact Dermatitis Group (2003-2012). *Contact Dermatitis*. 2014 Dec;71(6):348–55.
56. European Commission, Scientific Committee on Consumer Products. Opinion on methylisothiazolinone (P94) Submission II (sensitisation only), 2013.
57. Friis UF, Menné T, Flyvholm M-A, Bonde JPE, Johansen JD. Difficulties in using Material Safety Data Sheets to analyse occupational exposures to contact allergens. *Contact Dermatitis*. 2015 Mar;72(3):147–53.
58. Schwensen JF, Menné Bonfeld C, Zachariae C, Agerbeck C, H.Petersen T, Geisler C, et al. Cross-reactivity between methylisothiazolinone, octylisothiazolinone and benzisothiazolinone using a modified local lymph node assay. *Br J Dermatol [Internet]*. 2016 Jun [cited 2016 Jul 14]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.14825>
59. Aerts O, Meert H, Romaen E, Leysen 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 Nov;75(5):276–84.
60. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Concomitant reactivity to methylisothiazolinone, benzisothiazolinone, and octylisothiazolinone. International Network of Departments of Dermatology data, 2009-2013. *Contact Dermatitis*. 2015 May;72(5):337–9.
 61. Waton J, Poreaux C, Schmutz JL, Barbaud A. Is 500 ppm a better concentration than 200 ppm for diagnosing contact allergy to methylisothiazolinone? *Contact Dermatitis*. 2013 Oct;69(4):251–2.
 62. Isaksson M, Andersen KE, Gonçalo M, Goossens A, Gruvberger B, Johansen JD, et al. Multicentre patch testing with methylisothiazolinone by the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. 2014 May;70(5):317–20.
 63. Lundov MD, Zachariae C, Johansen JD. Methylisothiazolinone contact allergy and dose-response relationships. *Contact Dermatitis*. 2011 Jun;64(6):330–6.
 64. Urwin R, Wilkinson M. Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: a new “epidemic.” *Contact Dermatitis*. 2013 Apr;68(4):253–5.
 65. Anton de Groot, Patch testing, Test concentrations and vehicles for 4350 chemicals, third edition, acdegroot publishing, 2008. In.
 66. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015 Oct;73(4):195–221.
 67. Brousse C, EseC, projet européen de classification économique, courrier des statistiques n°125, novembre-décembre 2008.
 68. Feise RJ. Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Medical Research Methodology* 2002, 2:8.
 69. Soltanipoor M, Kezic S, Sluiter JK, Rustemeyer T. The effectiveness of a skin care program for the prevention of contact dermatitis in health care workers (the Healthy Hands Project): study protocol for a cluster randomized controlled trial. *Trials*. 2017 Feb 28;18(1):92.
 70. Politiek K, Oosterhaven JAF, Vermeulen KM, Schuttelaar M-LA. Systematic review of cost-of-illness studies in hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2016 Aug;75(2):67–76.
 71. Cvetkovski RS, Zachariae R, Jensen H, Olsen J, Johansen JD, Agner T. Prognosis of occupational hand eczema: a follow-up study. *Arch Dermatol*. 2006 Mar;142(3):305–11.
 72. Mortz CG, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Hand eczema in The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis (TOACS): prevalence, incidence and risk factors from adolescence to adulthood. *Br J Dermatol*. 2014 Aug;171(2):313–23.
 73. Meding B, Wrangsjö K, Järvholm B. Fifteen-year follow-up of hand eczema: predictive factors. *J Invest Dermatol*. 2005 May;124(5):893–7.
 74. Castelain M, Castelain F, Les ajouts à la batterie standard : utiles ou inutiles ? In : *Progrès en dermato-allergologie*, Bruxelles : John Libbey Eurotext, 2015 : 275-86. In.
 75. Agner T, Jungersted JM, Coenraads P-J, Diepgen T. Comparison of four methods for assessment of severity of hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2013 Aug;69(2):107–11.

Annexes

1) Fiche d'éviction remise au patient à l'issue du bilan allergologique

SERVICE DE DERMATOLOGIE

NOM :

Date du jour :

Prénom :

Date de naissance :

***Vous avez une allergie de contact retardée aux ISOTHIAZOLINONES (test épicutané positif à 2 croix à la Methyl chloro isothiazolinone et méthyl isothiazolinone à 2 croix)
Cette fiche vous précise les sources d'exposition à cet allergène
Vous devez supprimer les contacts ou utiliser un moyen de protection***

SOURCES, EXPOSITIONS ET USAGES DES CONSERVATEURS ISOTHIAZOLINONES

1. Fabrication de cosmétiques
2. Utilisation de cosmétiques (shampooings, gels pour le bain, lingettes, crèmes, onguent, gels et lotions pour les cheveux et le corps, produits solaires, laits démaquillants, déodorants...)
3. Produits d'entretien à usage domestique
4. Huiles de coupe
5. Eaux de refroidissement
6. Algicides et fongicides incorporés à des produits de développement photographique et/ou radiographique
7. Adhésifs et colles
8. Pâtes à papier
9. Emulsions de latex,
10. Peintures à l'eau

3) Si l'exposition est professionnelle :

Arrêt de travail

Du point de vu professionnel : reconversion aménagement du poste chômage
poursuite de l'emploi initial

4) Efficacité du traitement :

guérison , amélioration , pas d'amélioration

5) durée du traitement pour obtenir une guérison ?

Jours Semaines Mois

6) Consommation de dermocorticoïdes : Hebdomadaire mensuel trimestriel

semestriel annuelle **1 tube dure combien de temps en moyenne ?**

C/ Difficultés d'éviction et Amélioration de la prise en charge :

1) Concernant l'éviction des produits à risque considérez-vous votre attitude comme :

très bonne , bonne , moyenne , faible , mauvaise

2) Avez-vous en tête les résultats des tests cutanés ? oui non

3) Avez-vous modifié vos produits de toilette après le diagnostic ? oui non

Quelle marque de savon pour les mains et gel douche utilisez-vous ?

4) Utilisez-vous des cosmétiques achetés en pharmacie ? oui non

5) Vérifiez-vous systématiquement la composition des produits que vous achetez ?

Oui Non

6) Portez-vous systématiquement des gants (doublés coton ++) pour :

le jardinage : oui non , le bricolage : oui non

la vaisselle : oui non , le ménage : oui non

le contact avec des produits industriels : oui non , au travail oui non

7) Quels sont les difficultés d'évictions des produits à risques :

Aucune ; Difficultés de lecture des étiquettes ; compositions non précisées sur certains produits ; Contrainte de tout vérifier ; difficultés de retenir le nom de l'allergène ;

autre.....

8) Etes-vous toujours en possession des documents fournis lors de la consultation d'allergologie (liste d'éviction) ?

oui non

9) Souhaiteriez-vous d'autres types de documents ?

oui quel genre : non

10) Consultez-vous régulièrement votre dermatologue pour le suivi et/ou des conseils sur votre eczéma de contact ?

Oui Non

11) Que faudrait-il selon vous pour améliorer la prise en charge de votre eczéma de contact ? Rien , consultation de contrôle dans l'année des tests , autre

.....

12) Pensez-vous que des séances d'information collectives, de mise en pratique et de discussion sur le sujet seraient utiles ?

Oui Non

13) Au total : La découverte de l'allergène a-t-elle permis une amélioration de votre quotidien ? Chiffrez entre 0 (aucune amélioration) et 10 (contrôle des symptômes) :

14) Si les symptômes ne sont pas totalement contrôlés, à quelle fréquence êtes-vous gênés par ceux-ci ?

hebdomadaire mensuel trimestriel semestriel annuelle

15) Proposition d'un RDV de contrôle : oui , non , si non pourquoi ?

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.