

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Méthylisothiazolinone dans les produits à usage courant et risques associés de sensibilisation cutanée et respiratoire

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

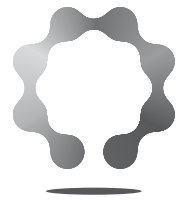
Février 2016

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Méthylisothiazolinone dans les produits à usage courant et risques associés de sensibilisation cutanée et respiratoire

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Février 2016

Édition scientifique

La direction générale

Maisons-Alfort, le 9 février 2016

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**relatif aux usages de la méthylisothiazolinone (MIT) dans les produits à usage courant et
aux risques associés de sensibilisations cutanée et respiratoire**

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses s'est autosaisie le 11 août 2014 pour la réalisation de l'expertise suivante : état des lieux sur les usages de la méthylisothiazolinone (MIT) dans les produits à usage courant et les risques associés de sensibilisations cutanée et respiratoire.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La méthylisothiazolinone (MIT) est une substance utilisée comme conservateur dans de nombreux mélanges commerciaux à base aqueuse tels que produits détergents, peintures, vernis mais aussi dans des mélanges à usage professionnel (fluides de coupe par exemple). Elle est également retrouvée dans des produits cosmétiques rincés et non-rincés. Cet usage est réglementé au niveau européen (règlement 1223/2009/EC du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques) : sa concentration ne doit pas dépasser 0,01% (100 ppm)¹ dans les produits cosmétiques finis et sa présence doit être mentionnée sur l'emballage.

Au niveau toxicologique, la MIT est reconnue comme substance sensibilisante cutanée, sur la base de données expérimentales animales et humaines mais elle ne fait pas l'objet d'une classification harmonisée européenne au titre du règlement (CE) n°1272/2008 ou « CLP » (Classification, Labelling, Packaging) du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et l'emballage des substances et mélanges².

¹ Pourcentage massique (masse de la substance / masse totale du mélange). 1 ppm équivaut à 1 mg.kg⁻¹ ou 0,0001% du mélange.

² Un dossier de classification harmonisée a depuis été déposé en janvier 2015 (cf. p.8).

Depuis 3 ans, en France comme en Europe, de nombreuses publications ont mis en évidence une augmentation alarmante du nombre de cas de sensibilisation à cette substance. Une étude multicentrique française du Revidal-Gerda³ réalisée entre 2010 et 2012 auprès de 7 874 patients quelles que soient les circonstances d'exposition (population générale et milieu du travail), a mis en évidence que le nombre de patients sensibilisés à la MIT a plus que triplé en 3 ans, passant de 1,5% en 2010 à 3,3% en 2011 et 5,6% en 2012 ($p < 0,001$)⁴. Depuis le début de l'année 2014, d'autres pays européens ont également constaté une augmentation constante du nombre de patients sensibilisés à la MIT, jusqu'à 5 à 7% dans les études les plus récentes (Danemark, Suède, Belgique, Irlande, Finlande et Grande-Bretagne).

Au vu de cette augmentation, plusieurs Etats membres ont saisi la Commission européenne sur ce sujet. La Direction générale de la santé et des consommateurs (DG Sanco) a demandé au Comité scientifique européen pour la sécurité des consommateurs (CSSC)⁵ d'évaluer les risques liés à l'utilisation de ce conservateur dans les produits cosmétiques et de faire des recommandations. Le CSSC a rendu son avis en décembre 2013. Celui-ci confirme l'augmentation importante depuis 2010-2011 du nombre de cas de sensibilisation⁶ à la MIT dans divers pays d'Europe dont la France, avec une moyenne de 2 à 4% de personnes souffrant d'eczéma de contact et réagissant positivement à la MIT lors de tests épicutanés (c'est-à-dire sensibilisées à cette substance). Des réactions d'allergie ont par ailleurs été observées chez des personnes sensibilisées exposées à des concentrations très faibles de MIT (< 15 ppm). Le CSSC recommande donc de ne plus utiliser la MIT dans les produits cosmétiques non rincés et de limiter la concentration dans les produits rincés à des niveaux garantissant l'absence de réactions d'élicitation⁷ (0,0015% soit 15 ppm). De plus, le CSSC attire l'attention sur les risques liés à une exposition *via* d'autres types de produits (produits ménagers), notamment chez des personnes déjà sensibilisées⁸.

Par ailleurs, dans le cadre des travaux du groupe de travail « Toxicovigilance des produits chimiques » du Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV), les experts membres de ce groupe (en particulier les dermato-allergologues membres du réseau Revidal-Gerda) ont confirmé ces observations et ont fait état d'une recrudescence de cas d'allergies cutanées par voie aéroportée.

Suite à la conclusion de l'avis du CSSC de décembre 2013 et aux observations rapportées par les dermato-allergologues, l'Anses a décidé de se saisir du sujet afin de dresser un état des lieux des utilisations de la MIT dans les produits à usage grand public et de décrire les risques associés de sensibilisations cutanée et respiratoire. L'objectif est d'identifier les catégories de produits les plus exposants en vue de proposer d'éventuelles recommandations visant à limiter les expositions des personnes déjà ou non sensibilisées.

³ Réseau de Vigilance en Dermatologie Allergologie rattaché au Groupe d'Etude et de Recherche en Dermatologie-Allergologie, regroupant environ 160 médecins allergologues

⁴ Hosteing S, Meyer N, Waton J, Barbaud A, Bourrain JL, Raison-Peyron N, Felix B, Milpied-Homsi B, Ferrier Le Bouedec MC, Castelain M, Vital-Durand D, Debons M, Collet E, Avenel-Audran M, Mathelier-Fusade P, Vermeulen C, Assier H, Gener G, Lartigau-Sezary I, Catelain-Lamy A, Giordano-Labadie F; REVIDAL-GERDA network, 2014. Outbreak of contact sensitization to methylisothiazolinone: an analysis of French data from the REVIDAL-GERDA network. *Contact Derm.* 70(5):262-9.

⁵ Scientific Committee for Consumer Safety (SCCS)

⁶ Sensibilisation : primo-exposition à un allergène, déclenchant l'induction de la réaction allergique.

⁷ Elicitation : révélation de la réaction allergique chez une personne déjà sensibilisée, suite à une nouvelle exposition au même allergène.

⁸ Le CSSC a été saisi à nouveau le 5 janvier 2015 par la Commission européenne afin d'évaluer la sécurité d'utilisation de la MIT dans les produits cosmétiques rincés et produits capillaires non-rincés (cf. p.8).

Cette autosaisine repose sur la réalisation d'une enquête de filières et d'usages ainsi que sur une revue bibliographique des données scientifiques. Cette étude est réalisée en lien avec l'instruction des dossiers réglementaires sur la MIT, dans le cadre du règlement « CLP » et du règlement 528/2012/EU du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides. Pour ce qui concerne les produits cosmétiques, l'étude a été conduite en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques chimiques liés aux articles et produits de consommation », entre le 22 mai 2014 et le 25 septembre 2015. Un expert du CES a été nommé rapporteur afin de relire de façon critique, la synthèse des données toxicologiques.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr). Dans le cadre de cette expertise, deux experts du CES « Evaluation des risques chimiques liés aux articles et produits de consommation » ont été identifiés en situation de conflits d'intérêts. Ils n'ont donc pas pris part aux débats et décisions du CES.

Dans le cadre de cette expertise, une enquête de filières a été réalisée. A ce titre, plusieurs auditions ont été conduites entre avril et juin 2014 afin de contribuer à cette expertise. Ont été auditionnés : l'Association française des industries de la détergence (AFISE), le Conseil européen des peintures et des encres (CEPE), la société DOW Chemical Company, la Fédération des industries des peintures, encres, couleurs, colles et adhésifs et préservation du bois (FIPEC), l'Union française du commerce chimique (UFCC), l'Union des industries chimiques (UIC) et la société THOR. Une extraction de la Base nationale des produits et compositions (BNPC) des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) a été réalisée afin de disposer d'informations sur les mélanges contenant de la MIT (catégories d'usages, concentration en MIT).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

La méthylisothiazolinone (MIT) a remplacé le mélange chlorométhylisothiazolinone (CMIT)/MIT (en proportion 3:1) depuis le début des années 2000. En effet, jusqu'à cette date, il était impossible de synthétiser séparément la MIT de la CMIT sans engendrer de surcoûts prohibitifs pour ôter la CMIT du mélange. Depuis que la synthèse de la MIT seule a été rendue possible, son utilisation a remplacé en grande partie celle du mélange CMIT/MIT.

D'un point de vue réglementaire, seul le mélange CMIT/MIT dispose d'une classification harmonisée au niveau du règlement « CLP », classé notamment comme sensibilisant cutané de catégorie 1 avec une limite de concentration de 0,0015% (15 ppm).

■ Données réglementaires

- Règlements « CLP » et « Reach »

Dans le cadre du règlement « CLP » et du règlement 1907/2006/EC du 18 décembre 2006 concerne l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (Reach), le Danemark a publié les conclusions de son document concernant l'analyse des meilleures options de gestion du risque (Risk Management

Option Analysis - RMOA) indiquant les différentes actions qui pourraient être mises en œuvre vis-à-vis de la substance MIT :

- Une classification harmonisée de la MIT avec une faible limite de concentration spécifique,
- Une restriction proposée pour l'usage de la MIT dans les jouets mis en bouche pour les enfants de moins de 3 ans,
- Une restriction proposée pour réduire l'exposition à la MIT par voie aéroportée à partir de surfaces peintes,
- Une mise en œuvre de la réglementation « Biocides » et de la réglementation « Cosmétiques ».

En janvier 2015, la Slovénie a déposé un dossier de classification harmonisée « CLP » en proposant de classer la MIT comme sensibilisant cutané de catégorie 1 avec une limite de concentration spécifique à 0,06% (600 ppm). Cette proposition de classification doit faire l'objet d'une discussion avec l'ensemble des Etats-membres prochainement.

- Règlement « Biocides »

Le recours à cette substance repose sur son spectre d'activité biocide, lui conférant des propriétés de conservateur. Cet usage est par ailleurs réglementé au titre du règlement (UE) n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides. Il fera l'objet d'une évaluation finalisée en 2016 par la Slovénie, Etat-membre rapporteur.

- Directive « Jouets »

La directive n°2009/48/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2009 relative à la sécurité des jouets se réfère à la norme d'essai NF EN 71-7 pour les peintures au doigt. Dans cette norme, la MIT est autorisée comme conservateur avec une concentration maximale autorisée de 0,01% (100 ppm).

- Règlement « Cosmétiques »

L'annexe V du règlement 1223/2009/EC autorise la MIT comme conservateur dans les produits cosmétiques à une concentration maximale de 0,01% (100 ppm) dans les préparations prêtes à l'emploi.

■ Etude de filières / usages de la MIT

La MIT est principalement utilisée pour ses propriétés conservatrices notamment dans les peintures et revêtements, les détergents, les procédés industriels, les produits cosmétiques, les fluides de coupe. Une étude récente (Schwensen *et al.*, 2015) a d'ailleurs détecté la MIT dans 93% des peintures testées. La MIT peut également être utilisée pour ses propriétés fongicides, bactéricides et désinfectantes dans un large nombre de secteurs : vernis, colles, détergents, textiles etc.

D'après l'enquête de filières et la revue de la littérature, les concentrations en MIT varient selon les catégories de produits à usage grand public, de moins de 15 ppm à plus de 600 ppm. Les produits cosmétiques et les produits à usage grand public notamment les peintures, contiennent généralement moins de 100 ppm de MIT. Toutefois, le recours à des préparations incluses dans les mélanges commerciaux ne permet pas de s'assurer avec certitude des concentrations réelles en MIT dans le mélange final, en l'absence d'informations complètes fournies sur l'emballage.

Par le biais de l'identification de ces principaux usages, l'exposition paraît majeure par voie cutanée. Par voie respiratoire, peu de données sont disponibles.

■ Synthèse des données toxicologiques

La MIT est une substance disposant d'un grand nombre d'études publiées sur son potentiel sensibilisant cutané. Comme l'a synthétisé le CSSC dans son avis de décembre 2013, une « épidémie » de sensibilisation cutanée en lien avec l'utilisation croissante de cette substance dans de très nombreux produits (cosmétiques et usage grand public) est actuellement observée en Europe. Par ailleurs, à l'instar d'autres isothiazolinones comme le mélange CMIT/MIT, des cas d'exposition par voie aéroportée à l'origine de réactions allergiques cutanées sont mis en évidence depuis ces dernières années. Toutefois l'imputabilité à la MIT reste difficile à déterminer en raison de co-facteurs d'exposition et de la difficulté à déterminer la présence et la concentration en MIT dans les produits suspectés.

S'agissant de la relation dose-réponse et du potentiel d'élicitation de la MIT, les données disponibles à ce jour sont issues de l'usage cosmétique de la MIT. L'étude de Lundov *et al.* (2011), portant sur l'élicitation à la MIT, a montré que 18% des individus ont développé une réaction cutanée allergique à 5 ppm, ce qui, d'après les auteurs, renforce la nécessité de proposer un seuil inférieur à 100 ppm de MIT dans les produits cosmétiques. Ainsi, les auteurs considèrent que le seuil de 100 ppm n'est pas suffisamment protecteur vis-à-vis des sujets déjà sensibilisés. Egalement, l'étude de Yazar *et al.* (2015) conclut que le seuil de 50 ppm dans les produits cosmétiques rincés, chez des individus sensibilisés, n'est pas sûr pour les consommateurs. Cette étude n'a pas permis de définir de dose protégeant de l'élicitation.

Le CSSC, dans son avis de 2013, n'a pu déterminer un seuil de concentration garantissant l'absence de sensibilisation cutanée pour les produits cosmétiques non-rincés. Il n'a pu déterminer un seuil de concentration garantissant l'absence d'élicitation. Les données scientifiques tendent à conclure que le seuil d'élicitation chez des individus déjà sensibilisés est variable d'un individu à l'autre notamment en fonction de l'âge avec, dans certains cas, des concentrations d'élicitation inférieures à 15 ppm dans les produits non-rincés, et 50 ppm dans les produits rincés.

En conclusion, le CES considère qu'il n'est pas possible de définir avec certitude un seuil en dessous duquel il y aurait absence de réaction cutanée (sensibilisation et élicitation) et ce, quel que soit le type de produit contenant de la MIT.

Concernant la toxicité de la MIT par voie respiratoire, les données sont très limitées et ne permettent pas de conclure que les effets toxiques observés sont attribuables à la MIT.

■ Exposition professionnelle

En France, des travaux sont actuellement en cours sur l'analyse des dermatites allergiques de contact professionnelles au sein du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P). L'objectif est de décrire la prévalence de ces troubles cutanés en fonction des nuisances et d'identifier les secteurs ou postes de travail à risque. A ce sujet, Bensefa-Colas *et al.* (2015) indiquent que le nombre de dermatites de contact allergiques professionnelles liées aux isothiazolinones a augmenté d'environ 38%, entre 2001 et 2010. Les auteurs concluent à la nécessité de guider des actions de prévention aux isothiazolinones et de réglementer en particulier, l'utilisation de la MIT dans les produits à usage professionnel afin d'enrayer cette augmentation.

La MIT faisant partie du thesaurus des substances chimiques depuis 2013, d'autres travaux sont en cours, spécifiquement sur la MIT et les données du RNV3P. Ils devraient apporter des éléments complémentaires sur la caractérisation des secteurs professionnels à risque et la prévalence des dermatites de contact dans ces secteurs.

■ Conclusions

Cette expertise a permis de confirmer le large usage de la MIT dans les produits destinés au grand public en remplacement du mélange CMIT/MIT. Elle constate l'augmentation du nombre de cas de sensibilisations cutanées à cette substance partout en Europe. La problématique des dermatites par voie aéroportée, soulevée par les dermato-allergologues du Revidal-Gerda, a été confirmée par les publications scientifiques analysées.

Dans le cadre du règlement européen « Cosmétiques », la MIT fait toujours l'objet d'une discussion afin de limiter son utilisation. Un suivi des discussions sera à assurer car la diminution du seuil de 100 à 15 ppm dans les produits rincés permettrait de limiter les risques de sensibilisation et, dans une moindre mesure l'élicitation. Le CES confirme qu'aucune étude ne permet de définir une concentration garantissant l'absence d'élicitation à la MIT.

Ainsi, pour les individus déjà sensibilisés à la MIT, l'éviction est le seul moyen d'éviter la poursuite ou la récurrence de dermatites de contact, par voie cutanée directe ou aéroportée, quel que soit le type de produit. Il est donc essentiel que le patient soit informé des diverses sources d'expositions auxquelles il pourrait être confronté. Une meilleure information sur la présence de MIT dans les produits à usage grand public (et professionnels) permettrait une meilleure prise en charge des patients sensibilisés.

Dans le cadre du règlement « CLP », la publication en juin 2015 de la 2^{ème} adaptation aux progrès techniques (ATP⁹) implique que tout mélange contenant plus de 100 ppm de MIT soit étiqueté « Contient de la méthylisothiazolinone. Peut produire une réaction allergique ». Au regard des données toxicologiques, le seuil de 100 ppm apparaît comme trop élevé pour permettre de protéger de la survenue de sensibilisation et d'élicitation, même s'il s'agit d'une première avancée réglementaire en l'attente d'une classification harmonisée. Il est à noter que, afin d'améliorer l'information à destination du consommateur, les fabricants européens de peintures décoratives (via leur conseil européen des peintures et des encres - CEPE) ont convenu de mentionner, de manière volontaire et proactive, « contient de la Méthylisothiazolinone » sur les emballages de leur peintures décoratives à partir de 15 ppm de MIT voire à partir de 1 ppm pour certains fabricants.

En janvier 2015, la Slovénie a déposé une proposition de classification harmonisée pour la MIT en janvier 2015, préconisant de classer la MIT comme sensibilisant cutané de catégorie 1, avec une limite de concentration spécifique de 0,06% soit 600 ppm. Cette proposition n'est pas encore adoptée et doit faire l'objet d'une discussion au niveau européen. Pour autant, le CES considère que cette limite est trop élevée au regard des données toxicologiques.

L'usage de la MIT en tant que biocide fera l'objet d'une évaluation finalisée en 2016 par la Slovénie, Etat-membre rapporteur.

Par ailleurs, cette expertise a permis d'identifier des incertitudes, notamment sur la toxicité respiratoire de la MIT, sur l'éventuelle présence de MIT dans des articles (ex : canapés, vêtements) et les niveaux de concentration.

■ Recommandations

Le CES recommande la mise en œuvre d'une stratégie de prévention de l'exposition à la MIT dans les produits à usage grand public, en anticipation ou en complément des actions réglementaires à venir :

⁹ Adaptation of technical progress

- la mise en place d'une information systématique destinée aux consommateurs, sur les emballages des mélanges contenant de la MIT, quel que soit le niveau de concentration dans le mélange, au-delà des produits cosmétiques et des détergents pour lesquels cette information est déjà obligatoire. Cette approche est déjà proposée par les fabricants européens de peintures décoratives à partir de 1 ppm pour certains fabricants, et à partir de 15 ppm pour l'ensemble des fabricants. Une information systématique dès la plus faible concentration applicable au produit fini mis sur le marché permettra l'éviction de l'allergène pour les individus sensibilisés ;
- la proposition d'une conduite à tenir pour les occupants d'un local repeint avec une peinture contenant de la MIT : renforcer l'information sur la nécessité de ventiler la pièce après application et de limiter sa fréquentation les jours suivant l'application ;
- la prise en compte de la MIT dans l'étiquetage prévu pour les produits de construction afin d'informer le consommateur sur les niveaux d'émission en polluants volatils. Dans la procédure de qualification des émissions de composés organiques volatils, proposée par l'Afsset en 2009, une concentration limite d'intérêt (CLI) de 100 µg.m⁻³ est disponible pour cette substance. Cette CLI française a d'ailleurs été adoptée par le groupe de travail européen d'harmonisation des protocoles et des CLI¹⁰ ;
- dans le cadre des commentaires attendus sur la limite de concentration spécifique proposée par la Slovénie, l'élaboration d'un argumentaire visant à défendre un seuil inférieur à 600 ppm, sur la base des données disponibles.

Le CES recommande par ailleurs la mise en œuvre d'actions de veille et de recherche afin d'acquérir des données complémentaires :

- Concernant la relation dose-réponse : une veille bibliographique doit être assurée afin d'être en mesure de définir un seuil d'élicitation ;
- Concernant la toxicité respiratoire : des actions de recherche mériteraient d'être conduites en vue de documenter le lien éventuel entre l'exposition à la MIT et la survenue de symptômes respiratoires ;
- Concernant l'exposition des professionnels : il conviendra d'exploiter les données du RNV3P afin de mieux caractériser les secteurs professionnels à risque et les types de pathologie induites, et d'assurer une veille bibliographique sur le sujet ;
- Concernant la recherche de conservateurs alternatifs : d'autres substances pourraient être envisagées comme substituts de la MIT en particulier les substances autorisées dans le cadre du TP 6 du règlement « Biocides » ou d'autres isothiazolinones. S'agissant des isothiazolinones, le mélange MIT/BIT (benzisothiazolinone) est de plus en plus utilisé en tant que conservateur. L'OIT (octylisothiazolinone) est principalement utilisée comme fongicide notamment dans les TP7 (produits de protection pour pellicule), et est également utilisée comme agent de conservation dans des détergents en mélange avec la MIT ou avec le mélange CMIT/MIT. Concernant les substances inscrites en TP6, elles ne sont pas de parfaits candidats à la substitution de la MIT en raison de leur toxicité humaine et environnementale ou de leurs propriétés physico-chimiques. Le recours à ces substances pourrait engendrer un déplacement de risques. Il conviendrait d'initier de nouvelles recherches sur des conservateurs ou des systèmes innovants.

¹⁰ http://www.eu-lci.org/EU-LCI_Website/Home.html

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail reprend les conclusions du CES « Evaluation des risques chimiques liés aux articles et aux produits de consommation ». Dans les produits commercialisés, l'utilisation croissante de la MIT seule, à la place du mélange CMIT/MIT, est à l'origine d'une augmentation du nombre de cas de sensibilisations cutanées à cette substance partout en Europe, par contact direct ou aéroporté. La présence de MIT dans de nombreux produits à usage professionnel à des concentrations élevées est à l'origine de dermatites de contact sévères dans de nombreuses catégories professionnelles.

De récentes études confirment ce constat notamment l'étude de Basketter *et al.* (2015)¹¹. Dans l'étude de Friis *et al.* (2014)¹², d'après la base de données danoise PROBAS¹³ qui recense les préparations à usage professionnel, la MIT est la seconde substance de la famille des isothiazolinones la plus fréquemment retrouvée après la BIT, avec 884 produits recensés dont 471 peintures-verniss, 87 produits de nettoyage et 60 agents lustrant. Les concentrations en MIT y varient de 0,01 ppm à 100 000 ppm (concentration correspondant à un produit biocide).

Dans son avis en juillet 2015, le CSSC a confirmé ses conclusions précédentes émises en 2013 : afin de protéger de la sensibilisation, le CSSC recommande de ne pas dépasser la concentration de 15 ppm de MIT dans les produits cosmétiques rincés. Pour les personnes déjà sensibilisées, le CSSC considère qu'aucun seuil d'élicitation ne peut être défini en l'état actuel des connaissances. Cette position est confirmée par de récentes données de surveillance confirmant l'augmentation du nombre de dermatites de contact à la MIT en Europe, ainsi que par les résultats de Yazar *et al.* (2015). Le CSSC considère en effet que les concentrations qui permettent d'éviter l'élicitation protègent également de la sensibilisation. Ainsi, les résultats de Yazar *et al.* (2015) indiquant la survenue de dermatites de contact dès 50 ppm chez des individus déjà sensibilisés à la MIT, confortent l'hypothèse que de telles concentrations dans des produits cosmétiques rincés ne protègent pas du risque d'élicitation.

Par ailleurs au niveau européen, la Slovénie a déposé en juillet 2015 un dossier de classification harmonisée pour la MIT proposant notamment une classification « sensibilisant cutané 1A » avec une limite de concentration spécifique à 0,06% soit 600 ppm, et « corrosif cutané 1B ». Lors de la consultation publique, la France a commenté cette proposition et indiqué qu'elle était en désaccord avec cette limite de concentration spécifique de 600 ppm jugée beaucoup trop élevée au regard des données disponibles. L'Anses a ainsi proposé de suivre les avis du CSSC de décembre 2013 et juin 2015 dans lesquels une concentration de 15 ppm est proposée. D'autres commentaires émanant d'institutions publiques européennes ou d'Etats-membres vont également dans le sens de proposer une limite de concentration plus protectrice.

Enfin, dans le cadre de la directive 2015/2117 modifiant la directive 2009/48/CE relative à la sécurité des jouets¹⁴, une valeur limite applicable à la MIT a été définie à 0,25 mg/kg (teneur limite) dans les matériaux aqueux pour jouets (soit 0,25 ppm). Ce seuil correspond à la limite de

¹¹ Basketter DA, White IR, McFadden JP et Kimber I (2015). Skin sensitization: Implications for integration of clinical data into hazard identification and risk assessment. *Human and Experimental Toxicology*, Vol. 34(12), 1222-1230.

¹² Friis UF, Menné T, Flyvholm MA *et al.* (2014). Isothiazolinones in commercial products at Danish workplaces. *Contact Dermatitis*, 71, 65-74.

¹³ Danish Product Register Database

¹⁴ Directive (UE) 2015/2117 de la Commission du 23 novembre 2015 modifiant, aux fins de l'adoption de valeurs limites spécifiques pour les substances chimiques utilisées dans les jouets, l'annexe II, appendice C, de la directive 2009/48/CE du Parlement européen et du Conseil relative à la sécurité des jouets en ce qui concerne la chlorométhylisothiazolinone et la méthylisothiazolinone, seules ou mélangées en proportion 3:1

quantification de la MIT en routine indiquée par l'Institut fédéral allemand d'évaluation des risques (BfR¹⁵). Il a été déterminé conformément à la méthode de limitation des allergènes adoptée par le BfR, stipulant qu'une personne sensibilisée peut avoir une réaction allergique même à la concentration d'allergène la plus faible, ainsi qu'à l'avis du comité scientifique des risques sanitaires et environnementaux de la Commission européenne, concluant que la MIT ne devrait pas être utilisée dans les jouets du fait de son potentiel sensibilisant et élicitant.

Au vu de ce qui précède, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail recommande donc la mise en œuvre des actions suivantes :

- A court terme
 - L'implication de la France en tant qu'Etat-membre dans le suivi de l'instruction de la MIT au niveau du règlement « Biocides ». La Suède a évoqué la possibilité de recourir à un substitut de la MIT dans son usage TP 13 (fluides de coupe). Les discussions découlant de cette proposition pourraient apporter des éléments intéressants sur les pistes de substitutions possibles de la MIT ;
 - Par le biais de l'ANSM, le suivi des discussions visant à modifier ou non les concentrations en MIT en tant que conservateur dans les produits cosmétiques. Si la limitation telle que proposée par le CSSC est suivie dans la réglementation, les risques de sensibilisation cutanée à la MIT par le biais de produits cosmétiques s'en trouveraient fortement diminués ;
- A moyen terme
 - Afin de limiter les risques de sensibilisation cutanée à la MIT par voie aéroportée, notamment à partir des peintures, l'ajout de la MIT dans la liste des substances faisant l'objet d'un étiquetage des produits de construction. Sur la base de la CLI adoptée par le groupe de travail européen, une qualification des émissions en MIT avec information sur les emballages permettrait aux personnes sensibilisées une meilleure éviction et réduirait le risque de sensibilisation cutanée aéroportée. Sur ce sujet, la Suède a publié en décembre 2015, un rapport recommandant la mise en place d'un étiquetage des produits de construction sur la base d'émissions en substances chimiques, incluant la MIT ;
 - Le suivi des travaux en cours d'identification et caractérisation des expositions professionnelles à la MIT, dans le cadre du RNV3P. L'identification des secteurs et des postes de travail les plus exposés permettrait la mise en œuvre d'actions de prévention ciblées aux secteurs concernés (informations, mesures de protection).

La direction générale

MOTS-CLÉS

Méthylisothiazolinone, usages, réglementation, sensibilisation

¹⁵ Bundesinstitut für Risikobewertung

**Méthylisothiazolinone : état des lieux des usages et
risques associés de sensibilisation cutanée
(n° CAS : 2682-20-4)**

Saisine «2014-SA-0186»

RAPPORT D'EXPERTISE COLLECTIVE

**Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des risques chimiques liés aux articles
et produits de consommation »**

Septembre 2015

Mots clés

Méthylisothiazolinone, réglementation, usages, sensibilisation cutanée

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

- CES « Evaluation des risques chimiques liés aux articles et produits de consommation » – 22 mai 2014, 3 juillet 2014, 27 novembre 2014, 22 janvier 2015, 26 mars 2015, 28 mai 2015, 2 juillet 2015

Président

M. Luc BELZUNCES – Directeur de recherche et directeur du laboratoire de toxicologie environnementale à l'INRA – Toxicologie, Chimie analytique, Evaluation des risques

Vice-président

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de recherche 1^{ère} classe au CNRS – Chimie des matériaux, Chimie analytique

Membres

M. Alain AYMARD – Ingénieur et enquêteur retraité de la DGCCRF – Chimie, Réglementation

M. Nicolas BERTRAND – Ingénieur d'assistance conseil à l'INRS – Chimie, Modélisation, Risques professionnels, Réglementation

M. Jean-François CERTIN – Ingénieur-conseil et responsable retraité de laboratoire à la CARSAT Pays-de-Loire – Chimie, Réglementation, Risques professionnels, Substitution

Mme Marie-Florence GRENIER-LOUSTALOT – Directeur de recherche émérite au CNRS – Chimie analytique, Chimie des matériaux

Mme Dominique GUENOT – Docteur ès sciences et directeur de recherche au CNRS - Toxicologie, Cancérogénèse, Génotoxicité, Modèles cellulaires et animaux

Mme Saadia Kerdine-Römer – Professeur des universités à l'Université de Paris Sud en toxicologie – Recherche en Immunotoxicologie, Allergologie, Toxicité cutanée, Modèles cellulaires (cellules de l'immunité) et animaux (modèles inflammatoires)

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN – Professeur des universités et Directeur du laboratoire de dermatochimie à l'Université de Strasbourg – Chimie, toxicité et allergies cutanées

M. Jacques MANEL – Médecin toxicologue et chef du service du Centre Antipoison et de Toxicovigilance du CHU de Nancy – Médecine, Toxicologie clinique, Statistiques

Mme Gilberte Marti-Mestres – Docteur ès sciences pharmaceutiques et Professeur à l'UFR de Pharmacie de Montpellier – Pharmacie, Cosmétiques, Toxicologie, Toxicité cutanée

Mme Florence Menetrier – Pharmacien et responsable d'unité au CEA – Toxicologie, Evaluation des risques

Mme Catherine PECQUET – Praticien hospitalier en dermatologie et allergologie à l'hôpital Tenon – Allergologie

Mme Sophie ROBERT – Docteur ès sciences et coordinateur des fiches toxicologiques à l'INRS – Toxicologie, Réglementation, Risques professionnels, Etudes de filières

M. Alain-Claude ROUDOT – Professeur des universités, directeur du Laboratoire d'Evaluation du Risque Chimique pour le Consommateur à l'Université de Bretagne Occidentale – Modélisation, Statistiques, Expologie

M. Jean-Marc SAPORI – Praticien hospitalier, toxicologue. Responsable de la Réponse Téléphonique à l'Urgence au Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Lyon – Hospices civils de Lyon – Médecine, Toxicologie clinique, Urgences

M. Bernard SILLION – Directeur de recherche honoraire au CNRS – Chimie et physicochimie des matériaux polymères, Chimie analytique

M. Christophe YRIEIX – Ingénieur et responsable technique au FCBA – Qualité de l'air, Emissions des matériaux, Normalisation

EXPERT RAPPORTEUR

Mme Catherine PECQUET – Praticien hospitalier en dermatologie et allergologie à l'hôpital Tenon – Allergologie

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

Mme Cécilia SOLAL

Contribution scientifique

Céline DUBOIS

Elisabeth MAXIMILIEN

Cécile MICHEL

Nathalie PRINTEMPS

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

AFISE (association française des industries de la détergence)

Mme Frédérique JOLY

Mme Christelle HENRY – Directrice Scientifique – Association française des industries de la détergence, de l'entretien et des produits d'hygiène industrielle

Mme Valérie LUCAS – Déléguée générale

CEPE

M. Didier LEROY – Directeur Technique

Dow Chemical Company

M. Rodolphe QUEROU – Responsable Réglementaire Europe et Gestion des produits – Dow Microbial Control

M. Ian WATT - Responsable Réglementaire Europe et Gestion des produits – Dow Chemical Services UK Limited

FIPEC (Fédération des industries des peintures, encres, couleurs, colles et adhésifs et préservation du bois)

Mme Claudie MATHIEU – Responsable des affaires réglementaires produits

UFCC (Union française du commerce chimique)

Mme Anaïde BUREL – Responsable Réglementaire – Union françaises du Commerce Chimique

UIC (Union des industries chimiques)

Mme Marie Hélène LEROY – Responsable Santé et Sécurité au Travail Classification et étiquetage des produits- Union des Industries Chimiques

THOR

M. Stéphane SELLAM – Responsable Service Technique et Affaires Réglementaires – Thor Personal Care SAS

M. Pierre GUYOT – Directeur Commercial – Thor SARL

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	8
Liste des tableaux	9
Liste des figures	10
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	11
1.1 Contexte	11
1.2 Objet de la saisine	12
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre	12
2 Propriétés physico-chimiques des isothiazolinones	14
3 Réglementation	17
3.1 Réglementation applicable à la MIT	17
3.1.1 Règlement « Reach – CLP »	17
3.1.1.1 Règlement relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges	17
3.1.1.2 Règlement « REACH »	19
3.1.2 Règlement « Biocides »	19
3.1.3 Règlement « Détergents »	21
3.1.4 Directive « Jouets »	21
3.1.5 Règlement « Cosmétiques ».....	22
3.2 Réglementation applicable au mélange CMIT/MIT	22
3.2.1 Règlement « Reach – CLP »	22
3.2.1.1 Règlement relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges	22
3.2.1.2 Règlement « REACH »	23
3.2.2 Règlement « Biocides »	23
3.2.3 Règlement « Détergents »	23
3.2.4 Directive « Jouets »	23
3.2.5 Règlement « Cosmétiques ».....	23
4 Usages de la MIT	24
4.1 Synthèse de la MIT	24
4.2 Usages grand public	25
4.2.1 Peintures	26
4.2.2 Détergents	26
4.2.3 Cosmétiques	27
4.2.4 Récapitulatif des usages.....	27
5 Sensibilisation par voies cutanée et aéroportée	32
5.1 Sensibilisation par voie cutanée	32
5.2 Sensibilisation cutanée par voie aéroportée	36
5.2.1 Cas rapportés dans la littérature.....	36

5.2.2	Emission de MIT à partir de peintures murales	40
5.2.3	Discussion.....	40
5.3	Sensibilisation respiratoire	41
6	Exposition professionnelle	42
7	Conclusions	46
8	Bibliographie.....	48
8.1	Publications.....	48
8.2	Rapports	49
8.3	Réglementations	50
8.4	Sites internet	50
	ANNEXES	52
	Annexe 1 : Texte d'autosaisine.....	53
	Annexe 2 : Recherche bibliographique sur les données de toxicité cutanée par voie aéroportée	55
	Annexe 3 : Auditions – synthèse des données.....	59
	Annexe 4 : Auditions – compte-rendus	63

Sigles et abréviations

AISE : International Association for Soaps, Detergents and Maintenance Products

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AFISE : Association française des industries de la détergence

BfR : Bundesinstitut für Risikobewertung

BIT : Benzisothiazolinone

BNPC : Base nationale des produits et compositions

BPC : Biocidal Products Committee

CAPTV: Centre antipoison et de toxicovigilance

CCPP(E) : Centre de consultation de pathologies professionnelles (et environnementales)

CLP : Classification, Labelling, Packaging

CMIT : Chlorométhylisothiazolinone

CSSC : Comité scientifique européen pour la sécurité des consommateurs

ECHA : European Chemicals Agency

FIPEC : Fédération des industries des peintures, encres, couleurs, colles et adhésifs et préservation du bois

INRS : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des maladies professionnelles et des accidents du travail

MIT : Méthylisothiazolinone

ppm : Parties par million. Pourcentage massique exprimé en rapport m/m (masse de la substance / masse totale du mélange). 1 ppm équivaut à 1 mg.kg^{-1} ou 0,0001% du mélange.

Revidal-Gerda : Réseau de vigilance en dermato-allergologie. Groupe d'étude et de recherche en dermato-allergologie

RNV3P : Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles

UFCC : Union française du commerce chimique

UIC : Union des industries chimiques

OIT : Octylisothiazolinone

% : unité exprimant un rapport masse/masse

Liste des tableaux

Tableau 1: Propriétés physico-chimiques de la famille des isothiazolinones.....	14
Tableau 2: Classification proposée par la Slovénie en accord avec le règlement CLP 1272/2008.....	18
Tableau 3 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteur des peintures/encres/vernis/colles.....	27
Tableau 4 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteur des détergents/nettoyants ménagers	27
Tableau 5 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteur des produits de loisirs et décoration	28
Tableau 6 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT - Secteur du traitement des textiles	29
Tableau 7 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT - Secteur de l'automobile.....	29
Tableau 8 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT - Secteur du matériel scolaire....	29
Tableau 9: Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteur des désinfectants hors matériel médical	30
Tableau 10 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT - Produits phytosanitaires	30
Tableau 11 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT - Autres usages	30
Tableau 12 : Bibliographie sur l'augmentation de la prévalence des dermatites de contact à la MIT (Janvier 2014 - Juin 2015, Pubmed).....	34
Tableau 13 : Cas de dermatites de contact allergiques à la MIT par voie aéroportée rapportés dans la littérature	38
Tableau 14 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT - Secteur des produits d'impression et de reproduction.....	43
Tableau 15 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteur des caoutchoucs/plastiques et peintures.....	43
Tableau 16 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteur des matériaux dont construction.....	43
Tableau 17 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteur des désinfectants professionnels hors matériel médical	43
Tableau 18 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteurs des carburants/combustibles/solvants/lubrifiants et produits de transformation des métaux	44
Tableau 19 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteur des produits de climatisation et de traitement de l'eau	44
Tableau 20 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT - Mélange commercial/additif non alimentaire.....	44

Liste des figures

Figure 1 : Chaîne de synthèse de la MIT issue du brevet EP 0490 564 A1.....	25
Figure 2 : Pourcentages de tests positifs MIT de 2010 à 2012. Le graphique montre la médiane, le 10 ^{ème} , 90 ^{ème} percentile, le minimum et le maximum des cas de sensibilisation à la MIT (Hosteing, 2014).....	33
Figure 3 : Répartitions des catégories de produits responsables de dermatite de contact allergique à la MIT de 2010 à 2012 (Hosteing, 2014)	33

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

La méthylisothiazolinone (MIT) est une substance utilisée comme conservateur dans de nombreux mélanges commerciaux à base aqueuse tels que produits détergents, peintures, vernis mais aussi dans des mélanges à usage professionnel (fluides de coupe par exemple). Elle est également retrouvée dans des produits cosmétiques rincés et non-rincés. Cet usage est réglementé au niveau européen (règlement 1223/2009/EC du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques) : sa concentration ne doit pas dépasser 0,01% (100 ppm) dans les produits cosmétiques finis et sa présence doit être mentionnée sur l'emballage.

Au niveau toxicologique, la MIT est reconnue comme substance sensibilisante cutanée, sur la base de données expérimentales animales et humaines mais elle ne fait pas l'objet d'une classification harmonisée européenne au titre du règlement (CE) n°1272/2008 ou « CLP » (Classification, Labelling, Packaging) du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et l'emballage des substances et mélanges.

Depuis 3 ans, en France comme en Europe, de nombreuses publications ont mis en lumière une augmentation alarmante du nombre de cas de sensibilisation à cette substance. Une étude multicentrique française du Revidal-Gerda¹ réalisée entre 2010 et 2012 auprès de 7 874 patients quelles que soient les circonstances d'exposition (population générale et milieu du travail), a mis en évidence que le nombre de patients sensibilisés à la MIT a plus que triplé en 3 ans, passant de 1,5% en 2010 à 3,3% en 2011 et 5,6% en 2012 ($p < 0,001$) (Hosteing *et al.*, 2014). Depuis le début de l'année 2014, d'autres pays européens ont également constaté une augmentation constante du nombre de patients sensibilisés à la MIT, jusqu'à 5 à 7% dans les études les plus récentes (Danemark, Suède, Belgique, Irlande, Finlande et Grande-Bretagne).

Au vu de cette augmentation, plusieurs Etats membres ont saisi la Commission européenne sur ce sujet. La Direction générale de la santé et des consommateurs (DG Sanco) a demandé au Comité scientifique européen pour la sécurité des consommateurs (CSSC) d'évaluer les risques liés à l'utilisation de ce conservateur dans les produits cosmétiques et de faire des recommandations. Le CSSC a rendu son avis en décembre 2013. Celui-ci confirme l'augmentation importante depuis 2010-2011 du nombre de cas de sensibilisation à la MIT dans divers pays d'Europe dont la France, avec une moyenne de 2 à 4% de personnes souffrant d'eczéma de contact et réagissant positivement à la MIT lors de tests épicutanés (c'est-à-dire sensibilisées à cette substance). Des réactions d'allergie ont par ailleurs été observées chez des personnes sensibilisées exposées à des concentrations très faibles de MIT (< 15 ppm). Le CSSC recommande donc de ne plus utiliser la MIT dans les produits cosmétiques non rincés et de limiter la concentration dans les produits rincés à des niveaux garantissant l'absence de réactions d'élicitation (0,0015%). De plus, le CSSC attire l'attention sur les risques liés à une exposition via d'autres types de produits (produits ménagers), notamment chez des personnes déjà sensibilisées.

¹ Réseau de Vigilance en Dermatologie Allergologie rattaché au Groupe d'Etude et de Recherche en Dermatologie-Allergologie, regroupant environ 160 médecins allergologues

Le CSSC a été saisi à nouveau le 5 janvier 2015 par la Commission européenne afin d'évaluer la sécurité d'utilisation de la MIT dans les produits cosmétiques rincés et produits capillaires non-rincés.

Par ailleurs, dans le cadre des travaux du groupe de travail « Toxicovigilance des produits chimiques » du Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV), les experts membres de ce groupe (en particulier les dermato-allergologues membres du réseau Revidal-Gerda) ont confirmé ces observations et ont fait état d'une recrudescence de cas d'allergies cutanées par voie aéroportée.

1.2 Objet de la saisine

Suite à la conclusion de l'avis du CSSC de décembre 2013 et aux observations rapportées par les dermato-allergologues, l'Anses a décidé de se saisir du sujet afin de dresser un état des lieux des utilisations de la MIT dans les produits à usage grand public et de décrire les risques associés de sensibilisations cutanée et respiratoire (Annexe 1). L'objectif est d'identifier les catégories de produits les plus exposants en vue de proposer d'éventuelles recommandations visant à limiter les expositions des personnes déjà ou non sensibilisées.

Cette autosaisine repose sur la réalisation d'une enquête de filières et d'usages ainsi que sur une revue bibliographique des données scientifiques. Cette étude est réalisée en lien avec l'instruction des dossiers réglementaires sur la MIT, dans le cadre du règlement « CLP » et du règlement 528/2012/EU du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides. Pour ce qui concerne les produits cosmétiques, l'étude a été conduite en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques chimiques liés aux articles et produits de consommation » l'instruction de cette autosaisine, entre le 22 mai 2014 et le 25 septembre 2015. Un expert du CES a été nommé rapporteur afin de relire de façon critique, la synthèse des données toxicologiques.

Les travaux internes ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par l'ANSES tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr). Dans le cadre de cette expertise, deux experts du CES « Evaluation des risques chimiques liés aux articles et produits de consommation » ont été identifiés en situation de conflits d'intérêts. Ils n'ont donc pas pris part aux débats et décisions du CES.

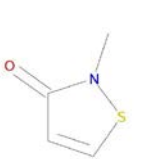
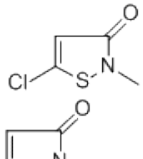
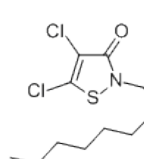
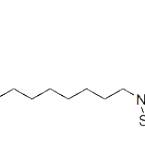
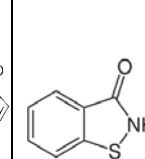
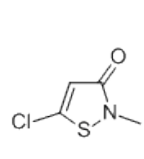
Dans le cadre de cette expertise, une enquête de filières a été réalisée. A ce titre, plusieurs auditions ont été conduites entre avril et juin 2014 afin de contribuer à cette expertise. Ont été auditionnés : l'Association française des industries de la détergence (AFISE), le Conseil européen des peintures et des encres (CEPE), la société DOW Chemical Company, la Fédération des industries des peintures, encres, couleurs, colles et adhésifs et préservation du bois (FIPEC), l'Union française du commerce chimique (UFCC), l'Union des industries chimiques (UIC) et la société THOR. Les sites internet des organismes suivants ont, entre autre, été consultés : INRS, ATSDR, HSDB, IPCS INCHEM, CSST, ECHA, Danish EPA, BfR, Ineris, RIVM, KEMI. D'autres

sites internet ont permis de compléter l'étude à savoir : Chemicalland 21, Buyers Guide Chem, ChemSpider, ChemicalBook, ChemBlink, LookChem (cf. chapitre 8.4). Leurs dernières consultations ont été réalisées le 7 juillet 2015. Une extraction de la Base nationale des produits et compositions (BNPC) des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) a été réalisée afin de disposer d'informations sur les mélanges contenant de la MIT (catégories d'usages, concentration en MIT).

2 Propriétés physico-chimiques des isothiazolinones

Le tableau ci-dessous regroupe l'ensemble des propriétés physico-chimiques des substances de la famille des isothiazolinones. Il permet de présenter l'ensemble des molécules appartenant à cette famille chimique, pouvant être employées pour des usages communs ou différents.

Tableau 1: Propriétés physico-chimiques de la famille des isothiazolinones

Paramètre	Valeur					
	MIT	CMIT/MIT	DCOIT	OIT	BIT	CMIT
Numéros CAS	2682-20-4	55965-84-9	64359-81-5	26530-20-1	2634-33-5	26172-55-4
Numéro CE (EINECS)	220-239-6	611-341-5	264-843-8	247-761-7	220-120-9	247-500-7
Nom	2-méthyl-2H-isothiazole-3-one	Mélange de 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one et de 2-méthyl-2H-isothiazole-3-one (3 : 1)	4,5-dichloro-2-octyl-isothiazolinone	2-octyl-2H-isothiazole-3-one	1,2-benzisothiazol-3(2H)-one	5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one
Synonymes ²	Méthylisothiazolinone MIT MI	CMIT/MIT	4,5-Dichloro-2H-octyl-3(2H)-isothiazolinone DCOIT	3(2H)-isothiazolone, 2-octyl- Octyl-2 isothiazol-4 one-3 OIT	Benzisothiazolone BIT	CMIT, CMI
Formule brute	C ₄ H ₅ NOS	C ₈ H ₉ ClN ₂ O ₂ S ₂	C ₁₁ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂ S	C ₁₁ H ₁₉ NOS	C ₇ H ₅ NOS	C ₄ H ₄ ClNOS
Formule semi développée						
Forme physique (à T° ambiante)	Poudre blanche à jaune	Liquide	Solide	Liquide	Solide	Solide
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	115,2 ^{3,11}	263 ⁷	282.23	213.34	151,18 ¹³	149.6 ^{7,14}

⁴ Site internet Chempider

⁵ Fiche toxicologique de l'INRS mise à jour en 2002
<http://www.inrs.fr/publications/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20243>

² La terminologie française et anglaise des synonymes a été utilisée.

Paramètre	Valeur					
	MIT	CMIT/MIT	DCOIT	OIT	BIT	CMIT
Point d'ébullition (°C)	Se décompose à partir de 236°C ⁷	Se décompose à partir de 97°C ⁷	322,6+/-52°C ⁴	120°C ^{4,5}	204-205°C ⁶	Se décompose à partir de 167°C ⁷
	93-95°C	35.1°C				
Point de fusion (°C)	44,2-48,3 ⁷	35,1 ⁷	ND	ND	154-158 ^{5,6}	46.6-54.9 ⁷
	50-51 ⁷					54.5°C ¹⁴
Point éclair coupelle ouverte (°C)	64,3+/-22,6°C ⁴	ND	149,9+/-30,7°C ⁴	137,9+-23,2°C ⁴	171 ⁶	ND
Point éclair coupelle fermée (°C)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Limite Inférieure d'Explosivité (LIE)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Limite Supérieure d'Explosivité (LSE)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Tension superficielle (N.m ⁻¹)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Pression de vapeur saturante (Pa)	0,4-0,99 Pa à 20°C ⁷	2.2 Pa à 20°C ⁷	ND	ND	0,000058 Pa à 20°C ⁵	0,9 -1,6 Pa à 20°C ⁷
	0,7-1,6 Pa à 25°C ⁷	3,8 Pa à 25°C ⁷				1,3 – 2,8 Pa à 25°C ⁷
	4.13 Pa 25°C ¹¹					
Concentration à saturation (mg.m ⁻³)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Densité vapeur (air =1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Densité	1,39 à 20°C ³	1.42 à 25°C ⁷	ND	1.04 ⁴	1,45 ⁴	1.6 à 20.8°C ³
	1,25 ⁵					1.25 ⁴
Facteur de conversion	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹)	Soluble ¹¹ 5,367.10 ⁵ mg/L à 25 C	ND	ND	<0.1 g/100 mL at 19 °C ⁵	ND	ND
Log Kow	-0,486 à	ND	3,59 ¹⁶	2,45 ¹⁷	0,64 ¹⁸	0.401 à

³ Fiche toxicologique de l'INRS <http://www.inrs.fr/publications/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20290> mise à jour en juin 2013

⁴ Site CSST http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=339416&no_seq=4

⁶ Site Chemicalland <http://www.chemicalland21.com/>

⁷ Site HSDB : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/-iGb8bM:1>

Paramètre	Valeur					
	MIT	CMIT/MIT	DCOIT	OIT	BIT	CMIT
	24°C ⁷					24°C ⁷
	-0,83 ^{11 8;15}					-0 ;34 ¹⁹
Koc (L.kg⁻¹)	12,08 ¹⁵	ND	2262 ¹⁶	135 ¹⁷	34,48 ¹⁸	19,38 ¹⁹

* ND : no data

⁸ Sans précision de température.

¹³ Site CSST http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=87718&no_seq=8

¹⁴ Site CSST http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=666495&no_seq=1

¹⁵ Site Portail Substances Chimiques INERIS <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/3280>

¹⁶ Site Portail Substances Chimiques INERIS <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/3303>

¹⁷ Site Portail Substances Chimiques INERIS <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/3236>

¹⁸ Site Portail Substances Chimiques INERIS <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/3279>

¹⁹ Site Portail Substances Chimiques INERIS <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/3183>

3 Réglementation

3.1 Réglementation applicable à la MIT

La MIT est concernée par plusieurs réglementations selon le mélange et/ou article qui la contient.

3.1.1 Règlement « Reach – CLP »

3.1.1.1 Règlement relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

Dans le cadre du Règlement (CE) 1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) du 16 décembre 2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et mélanges, les fabricants et importateurs doivent notifier les classifications et étiquetages des substances qu'ils mettent sur le marché (articles 39 à 42 du règlement). Toutes ces notifications sont regroupées dans une base de données qui est l'inventaire des classifications et étiquetages, géré par l'ECHA⁹. Cette notification s'applique à toutes les substances mises sur le marché dans l'Union européenne :

- si elles sont classées dangereuses, quelles que soient les quantités si elles sont mises sur le marché telles qu'elles ou dans un mélange dans des concentrations supérieures aux limites spécifiées dans le présent règlement ou dans la directive 1999/45/CE, le cas échéant, qui entraînent la classification du mélange comme dangereux ;
- si elles ne sont pas classées dangereuses mais soumises à l'obligation d'enregistrement conformément au règlement « REACH ».

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une classification harmonisée, cet inventaire constitue une source majeure d'informations sur la classification et l'étiquetage des substances pour tous les utilisateurs de produits chimiques. Il s'agit d'une compilation des autotaxonomies proposées par un ou plusieurs déclarants.

Une majorité des déclarants notifient cette substance sous la classification suivante :

- H301 : Toxique en cas d'ingestion
- H 314 : Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves
- H 317 : Peut provoquer une allergie cutanée.
- H 330 : Mortel par inhalation.
- H400 : Très toxique pour les organismes aquatiques.

D'autres classifications sont également proposées par les notifiants, voici la compilation proposée par un ou plusieurs déclarants (autres que celles indiquées ci-dessus) :

- H 311 : Toxique par contact cutané
- H 335 : Peut irriter les voies respiratoires.
- H302 : Nocif en cas d'ingestion.
- H 332 : Nocif par inhalation.
- H 310 : Mortel par contact cutané.
- H 318 : Provoque des lésions oculaires graves.
- H 410 : Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

⁹ <http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database>

- H 373 : Risque présumé d'effets graves pour les organes á la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H 331 : Toxique par inhalation.
- H 411 : Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.
- H 413 : Peut être nocif à long terme pour les organismes aquatiques.

En janvier 2015, la Slovénie a déposé un dossier de classification harmonisée en proposant de classer la MIT comme sensibilisant cutané de catégorie 1 avec une limite de concentration spécifique à 0,06% (600 ppm). Cette proposition de classification, détaillée dans le tableau ci-dessous, doit faire l'objet d'une discussion avec l'ensemble des Etats-membres prochainement.

Tableau 2: Classification proposée par la Slovénie en accord avec le règlement CLP 1272/2008

Classification proposée en accord avec la réglementation CLP	
Classes de dangers et catégories	Toxicité aiguë (voie orale) cat.3 ; H301 Toxicité aiguë (voie cutanée) cat.3 ; H311 Toxicité aiguë (inhalation) cat.2 ; H330 Corrosion/irritation cutanée, cat.1B ; H314 Toxicité spécifique pour certains organes cibles-Exposition unique, cat.3 ; H335* Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H317 Dangers pour le milieu aquatique – Danger aigu, catégorie 1 ; H400 Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 1 ; H410
Mentions de dangers	H301 : Toxique en cas d'ingestion H311 : Toxique par contact cutané H330 : Mortel par inhalation H314 : Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves H317 : Peut provoquer une allergie cutanée H335 : Peut irriter les voies respiratoires H410 : Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
Concentrations spécifiques, Facteurs M	Sensibilisation cutanée catégorie 1 : SCL ¹⁰ ≥ 0,06% M=10 (Aquatic acute 1) M=1 (Aquatic chronic 1)
Justifications des propositions	
H301 : Basé sur une LD ₅₀ orale de 120 mg MIT/kg pc, rat (femelles).	

¹⁰ Specific concentration limit

H311 : Basé sur une LD₅₀ dermique de 242 mg MIT/kg pc, rat.
H314 : Basé sur les effets corrosifs observés chez les lapins exposés à la MIT pendant 3 minutes, 1h et 4h en l'absence de corrosion sur épiderme de peau humaine.
H317 : Basé sur les effets observés dans des essais sur ganglions lymphatiques locaux, test de Magnusson-Klingman de sensibilisation de la peau et études supports (Buehler test, tests ouverts épicutanés et patch-tests humains).
H335 : Basés sur les résultats d'une étude chez le rat par inhalation, soutenue par des tests chez le rat concernant l'irritation par voie aérienne.
H400 : Basé sur une étude 24h sur *Skeletonema costatum* : ErC50 de 0,0695 mg/l.
H410 : Basé sur une étude 24h sur *Pseudokierchneriella subcapiata* : ErC10 de 0,024 mg/l et sur l'étude et la substance ne permettant pas de conclure que les seuils peuvent être considérés comme biodégradables.

La 2^{ème} ATP du CLP, publiée en 2011 et qui sera applicable en juin 2015, implique que :

- Tout mélange contenant plus de 100 ppm de MIT devra être étiqueté « contient de la méthylisothiazolinone. Peut produire une réaction allergique. » (EUH 208).

3.1.1.2 Règlement « REACH »

Le règlement européen REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) n°1907/2006 du 18 décembre 2006 concerne l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances.

La MIT n'est incluse ni dans l'annexe XIV (relative à l'autorisation) ni dans l'annexe XVII (relative à la restriction).

Le Danemark a publié sur le site de l'ECHA son document de conclusion concernant le Risk Management Option Analysis (RMOA) sur la MIT¹¹. Dans ce document, le Danemark indique différentes actions qui pourraient être mises en œuvre vis-à-vis de la substance MIT, à savoir :

- Une classification harmonisée de la MIT avec une faible limite de concentration spécifique,
- Une restriction proposée pour les jouets mis en bouche pour les enfants de moins de 3 ans (en lien avec la directive « Jouets », cf. chapitre 3.1.4),
- Une restriction proposée pour l'exposition à la MIT par voie aéroportée pour les surfaces peintes. Cependant il est indiqué que des données complémentaires sont nécessaires pour expliquer le mécanisme d'exposition de la MIT par voie aéroportée, notamment sur les mécanismes entre les mélanges contenant de la MIT et les niveaux d'exposition dans l'air,
- Une mise en œuvre de la réglementation « Biocides » et de la réglementation « Cosmétiques » (tenant compte des derniers avis émis, cf. chapitres 3.1.2 et 3.1.5).

3.1.2 Règlement « Biocides »

Le règlement (UE) n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides fait suite à la directive européenne 98/8/CE visant à harmoniser la réglementation des substances actives et des produits biocides au sein de l'Union européenne. Les substances actives sont des substances chimiques ou des micro-organismes exerçant une action générale ou spécifique sur ou contre les organismes nuisibles. Elles peuvent être produites dans le cadre de procédés industriels ou générées *in situ* à l'aide de précurseurs.

¹¹ <http://echa.europa.eu/documents/10162/ad13d8c6-65d3-4285-ab1c-185fa3971aa2>

L'objectif principal de cette réglementation est d'assurer un niveau de protection élevé de l'homme, des animaux et de l'environnement en limitant la mise à disposition sur le marché aux substances actives et produits biocides efficaces seulement, et présentant des risques acceptables pour l'homme et l'environnement. La mise en œuvre réglementaire s'articule en deux étapes :

1. une évaluation des substances actives biocides aboutissant, si la substance active remplit les critères réglementaires, à un règlement d'approbation. L'évaluation se fait au niveau européen. La Commission européenne établit par la suite une liste positive des substances actives approuvées au niveau communautaire,
2. une évaluation nationale des produits (contenant les substances biocides approuvées) qui débouchera sur une autorisation de mise sur le marché valable dans le pays qui a délivré la décision d'autorisation et possiblement dans d'autres pays membres dans le cadre d'une reconnaissance mutuelle.

L'approbation d'une substance active dépend de son utilisation et est spécifique à un type de produits (TP). Les différents types de produits biocides sont définis à l'annexe V du règlement et sont au nombre de 22. Ce sont ainsi des couples « substances actives/TP » qui sont notifiés au programme d'examen des substances actives (annexe II du règlement n°1451/2007), qui sont évalués et qui font *in fine* l'objet ou non d'un règlement d'approbation.

La MIT n'est pas inscrite en TP 2 (désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux), TP 4 (surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux), TP 7 (produits de protection pour les pellicules), TP 9 (produits de protection des fibres, cuir, caoutchouc et des matériaux polymérisés), TP 10 (produits de protection des matériaux de construction), TP 22 (fluides utilisés pour l'embaumement et la taxidermie). Cependant, elle peut être trouvée dans ces produits sous forme de co-formulants.

En ce qui concerne la MIT, les 2 producteurs leaders du marché ont déposé des dossiers pour des usages en TP6 (protection des produits pendant le stockage) et TP13 (produits de protection des fluides de travail ou de coupe). L'un des 2 leaders a également déposé des dossiers dans le cadre des TP11 (produits de protection des liquides utilisés dans les systèmes de refroidissement et de fabrication) et TP12 (produits anti-biofilm). Les dossiers contiennent notamment la liste des applications soutenues et les doses correspondantes ainsi qu'une évaluation des risques pour l'homme et pour l'environnement sur ces usages. L'article 95 du règlement « Biocides » liste les fournisseurs de substances actives qui ont jusqu'au 1^{er} septembre 2015 pour s'enregistrer. A partir de cette date, seuls les produits biocides contenant les substances actives vendues par les fournisseurs enregistrés peuvent être rendus disponibles sur le marché. Sinon, une lettre d'accès aux données du dossier complet ou encore une référence au dossier complet s'il n'est plus protégé, suffisent pour mettre sur le marché la substance.

Ces dossiers sont évalués par la Slovénie, Etat-membre rapporteur concernant la MIT. Après évaluation des dossiers soumis les producteurs leaders, le Comité sur les produits biocides (Biocidal Products Committee - BPC) a adopté la conclusion selon laquelle la MIT est une substance active autorisée dans les TP 13. Le BPC suggère que la Commission Européenne inclut la MIT dans la liste des substances actives autorisées avec les conditions suivantes :

- une substance active avec une pureté minimum de 95%,
- l'évaluation des produits devra porter une attention particulière aux expositions, aux risques et à l'efficacité liés aux usages couverts par l'application visée par l'autorisation,
- pour les professionnels, des procédures opérationnelles sûres, une organisation appropriée et des mesures de réduction des risques techniques et organisationnels devront être établis. Quand les expositions ne pourront être réduites à un niveau acceptable, les produits devront être utilisés avec des équipements de protection appropriés,
- le chargement de produits dans des fluides de coupe devra être semi-automatisé ou complètement automatisé et les fluides de coupe résultants devront uniquement être

utilisés dans des process automatisés ou semi-automatisés sauf s'il peut être prouvé que les risques auxquels sont soumis les professionnels peuvent être réduits à un niveau acceptable par d'autres moyens.

Cependant la Suède, Etat-membre du BPC, n'est pas du même avis concernant l'autorisation de l'utilisation de la MIT dans les TP 13 et a émis un avis minoritaire justifiant sa prise de position. En effet, la Suède considère que la MIT a un potentiel sensibilisant et que cette substance ne doit être utilisée que si nécessaire. De plus, elle considère que la MIT remplit les critères de l'alinéa e) de l'article 10 du règlement « Biocides » considérant que la MIT est un candidat à la substitution dans le cadre du TP 13. Selon la Suède, dans certains cas d'utilisation de la MIT dans des applications du TP 13, les professionnels sont exposés potentiellement à la MIT et ne peuvent se protéger en portant des gants. Selon cet avis, lorsque le risque lié à une substance active peut être significativement diminué en utilisant des produits similaires, une évaluation comparative devrait être menée.

D'autre part, la Suède pointe le fait que l'avis du BPC n'exclut pas la possibilité d'utilisation de produits biocides pour des utilisations non professionnelles, ce qui ouvre la possibilité aux industriels de demander une autorisation pour de tels usages. Compte-tenu du potentiel sensibilisant de la MIT, la Suède considère que l'autorisation de produits à usages non professionnels devraient être exclus explicitement de l'avis du BPC.

3.1.3 Règlement « Détergents »

Le règlement n°648/2004 du Parlement Européen du 31 mars 2004 relatifs aux détergents stipule que les détergents et agents de surface destinés à faire partie de détergents doivent respecter également la directive 98/8/CE¹² et toute autre législation communautaire pertinente. Ainsi, pour autant que les agents de surface soient aussi des substances actives biocides et qu'ils soient utilisés comme désinfectants, ils sont exemptés de certaines dispositions du règlement 648/2004 telles que des essais avec des méthodes de contrôle de la biodégradabilité finale ou primaire ou l'évaluation complémentaire des risques présentés par les agents de surface.

Ce règlement définit les détergents comme étant toute substance ou préparation contenant des savons et/ou d'autres agents de surface destinés à des processus de lavage et de nettoyage. Les détergents peuvent être présentés sous plusieurs formes (liquide, poudre, pâte, barre, pain, pièce moulée, brique etc.) et être commercialisés ou utilisés à des fins domestiques, institutionnelles ou industrielles.

Il est à noter que dans l'annexe VII du règlement qui concerne l'étiquetage des produits vendus au grand public, les agents conservateurs doivent être indiqués sur l'étiquette quelle que soit leur concentration, en utilisant, autant que possible, l'article 8 de la directive cosmétique¹³ (cf. chapitre 3.1.5). En ce qui concerne les produits destinés aux professionnels, les exigences d'étiquetage ne sont pas obligatoires si les informations correspondantes sont fournies au moyen de fiches techniques, de fiches de sécurité ou de tout autre moyen similaire.

3.1.4 Directive « Jouets »

La directive 2009/48/EC du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2009 relative à la sécurité des jouets se réfère à une norme d'essai pour les peintures au doigt. Cette norme EN 71-7 concernant la sécurité des peintures au doigt mentionne les conservateurs autorisés dans ces peintures ainsi que leur concentration limite. La récente version de cette norme, datée de juin

¹² Maintenant abrogée par le règlement 528/2012 (cf. chapitre 3.1.2).

¹³ L'article 8 est relatif aux bonnes pratiques de fabrication.

2014, a ajouté la MIT dans la liste des conservateurs autorisés avec une concentration maximale autorisée de 0,01% (100 ppm).

3.1.5 Règlement « Cosmétiques »

Le règlement 1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatifs aux produits cosmétiques vise à établir les règles auxquelles doit satisfaire tout produit cosmétique mis à disposition sur le marché afin de garantir le fonctionnement du marché intérieur et d'assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine.

L'annexe V de ce règlement autorise la MIT comme conservateur dans les produits cosmétiques à une concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi de 0,01% (100 ppm).

Suite à la publication de l'avis du CSSC en décembre 2013 et du prochain à paraître prochainement, le règlement 1223/2009 fera l'objet d'une discussion en vue de modifier ou non les concentrations maximales de MIT dans les produits cosmétiques rincés et non-rincés.

3.2 Réglementation applicable au mélange CMIT/MIT

La MIT a remplacé le mélange CMIT/MIT (en proportion 3 :1) depuis le début des années 2000. En effet, jusqu'à cette date, il était impossible de synthétiser séparément la CMIT de la MIT sans engendrer des surcoûts prohibitifs pour ôter la MIT du mélange. Depuis que la synthèse de MIT seule a été rendue possible, son utilisation a remplacé celle du mélange CMIT/MIT.

3.2.1 Règlement « Reach – CLP »

3.2.1.1 Règlement relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

Selon le règlement « CLP », le mélange CMIT/MIT est classé comme suit :

Classification	Limites de concentrations spécifiques
Toxicité aiguë (voie orale) cat. 3* H301 Toxicité aiguë (voie cutanée) cat. 3* H311 Corrosif cutané cat. 1B H314 Sensibilisant cutané cat.1 H317 Toxicité aiguë cat. 3* H331 Dangers pour le milieu aquatique – Danger aigu, catégorie 1 – H400 Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 1 H410	Irritant cutané cat. 2 ; H315: 0,06% ≤ C < 0,6% Irritant oculaire cat. 2 ; H319: 0,06% ≤ C < 0,6% Sensibilisant cutané cat. 1 ; H317: C ≥ 0,0015% Corrosif cutané cat. 1B ; H314: C ≥ 0,6%

Le mélange CMIT/MIT dispose également d'autoclassifications :

- H 318 : Provoque des lésions oculaires graves.
- H 330 : Mortel par inhalation.
- H 335 : Peut irriter les voies respiratoires.
- H 413 : Peut être nocif à long terme pour les organismes aquatiques.

D'autre part, la 2^{ème} ATP du CLP, publiée en 2011 et qui sera applicable en juin 2015, implique que « Tout mélange contenant au moins 1,5 ppm de CMIT/MIT devra être étiqueté « contient le mélange chlorométhylisothiazolinone/méthylisothiazolinone. Peut produire une réaction allergique».

3.2.1.2 Règlement « REACH »

Dans le cadre du règlement REACH 1907/2006 du 18 décembre 2006, le mélange CMIT/ MIT n'est inclus ni dans l'annexe XIV (relative à l'autorisation) ni dans l'annexe XVII (relative à la restriction).

3.2.2 **Règlement « Biocides »**

Dans le cadre du règlement 528/2012 « Biocides », le mélange CMIT/MIT est en cours d'évaluation dans plusieurs TP comme substance active :

- TP 2 : désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux,
- TP 4 : surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux,
- TP 6 : protection des produits pendant le stockage,
- TP 11 : produits de protection des liquides utilisés dans les systèmes de refroidissement et de fabrication,
- TP 12 : produits anti-biofilm,
- TP 13 : produits de protection des fluides de travail ou de coupe.

3.2.3 **Règlement « Détergents »**

Le règlement sur les détergents s'applique au mélange CMIT/MIT de la même façon que pour la MIT (cf. chapitre 3.1.3).

3.2.4 **Directive « Jouets »**

La directive européenne 2009/48/EC « Jouets » se réfère à la norme EN 71-7 concernant la sécurité des jouets et particulièrement les peintures au doigt. Cette norme mentionne, dans les conservateurs autorisés dans ces peintures, le mélange CMIT/MIT additionné de chlorure de magnésium et de nitrate de magnésium, à la concentration maximale autorisée de 0,0008% (8 ppm).

3.2.5 **Règlement « Cosmétiques »**

Le règlement 1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 autorise le mélange CMIT/MIT (3 :1) dans les produits cosmétiques à une concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi de 0,0015%.

4 Usages de la MIT

Afin d'identifier l'ensemble des usages de la MIT dans les produits à usage grand public et à la suite des auditions des fédérations professionnelles (cf. Annexe 3 et Annexe 4), une enquête de filières a été réalisée. Cette enquête repose sur l'exploitation de plusieurs sources de données :

- articles scientifiques et rapports d'organismes européens ;
- informations recueillies lors des auditions et résultats des questionnaires transmis aux adhérents de l'AFISE et l'UFCC (cf. Annexe 3) ;
- données d'exploitation de la Base nationale des produits et compositions (BNPC) des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) : cette base comprend les informations relatives aux mélanges disponibles sur le marché, aux substances les constituant et à tout agent susceptible de donner lieu à une demande aux CAPTV. Une extraction des informations contenues dans cette base a été réalisée par le CAPTV de Nancy qui gère la BNPC. Un inventaire des mélanges hors cosmétiques, médicaments, phytopharmaceutiques contenant de la MIT et présents en BNPC a été transmis en novembre 2014 (libellé du mélange, date d'enregistrement dans la BNPC, catégorie d'usage, concentration massique en MIT). L'exploitation de ces données a été réalisée dans le respect de la confidentialité des données transmises, et conformément à l'article R.1341-29 du décret 2014-124 du 14 février 2014 relatif à la toxicovigilance.

4.1 Synthèse de la MIT

Plusieurs brevets indiquent la voie de synthèse de la MIT.

Le procédé consiste en une chloration de diméthylidithiodipropionamide dans un solvant. La MIT ainsi obtenue est alors neutralisée et extraite dans l'eau puis extraite par solvant.

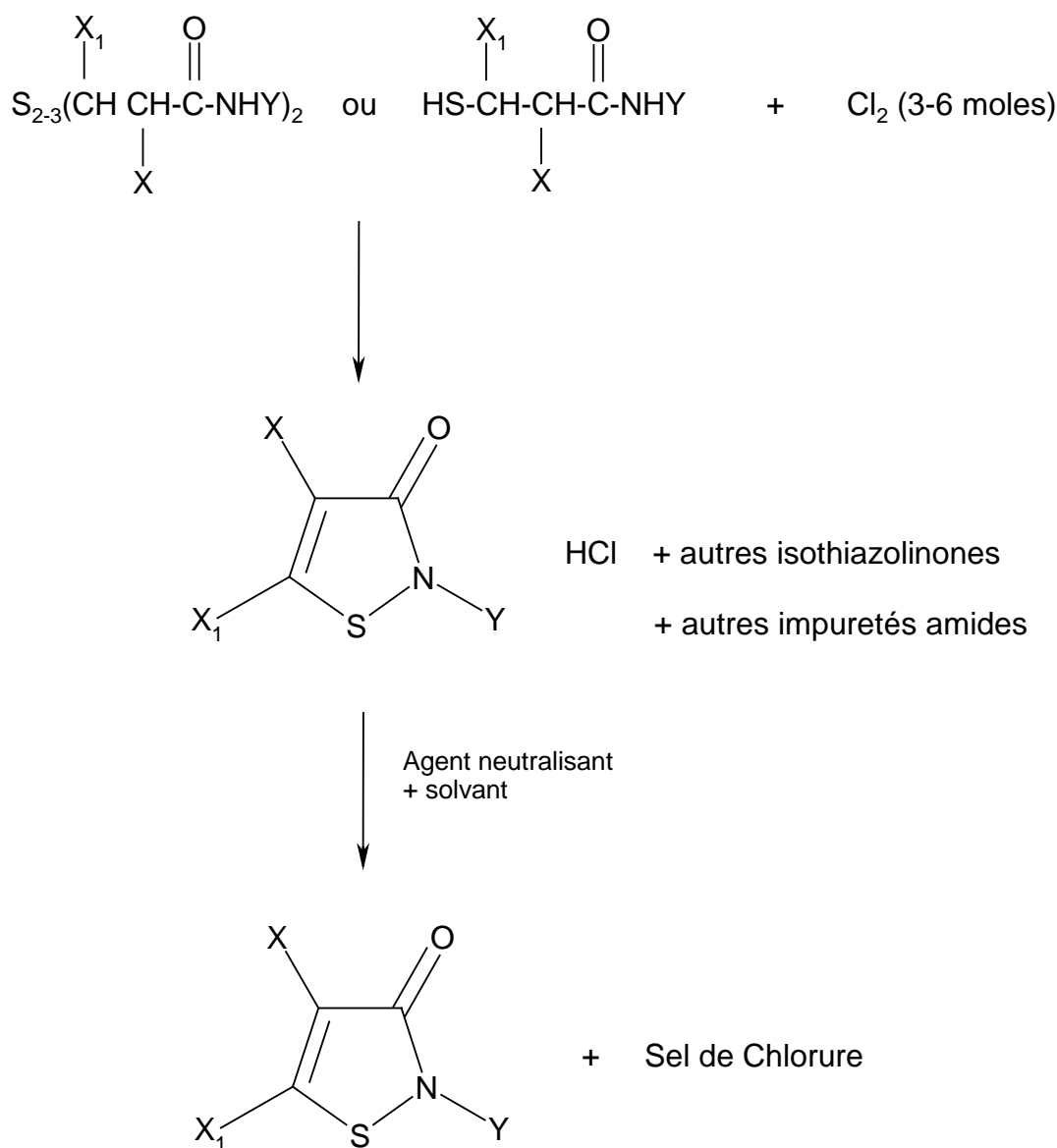


Figure 1 : Chaîne de synthèse de la MIT issue du brevet EP 0490 564 A1

X¹ : hydrogène, chlore, ou groupe alkyle (C1 – C2)

4.2 Usages grand public

La MIT est une substance chimique utilisée principalement pour ses propriétés conservatrices notamment dans les peintures et revêtements, les détergents, les procédés industriels, les produits cosmétiques, les fluides de coupe. La MIT peut également être utilisée pour ses propriétés fongicides, bactéricides et désinfectantes.

La littérature, l'exploitation des données de la BNPC et les enquêtes auprès des adhérents de certaines fédérations professionnelles (cf. Annexe 3 et Annexe 4) ont permis de mettre en avant, de manière non exhaustive, les usages de la MIT.

Mélanges contenant de la MIT :

- les peintures, encres et vernis,

- les produits détergents (poudre à récurer, lessive, assouplissant, nettoyant sol, nettoyant WC, nettoyage des vitres...),
- les lustrants ménagers,
- les produits d'entretien de véhicules (lave glace, polish, nettoyant jantes..),
- les désodorisants d'atmosphère,
- les cirages et nettoyants cuir,
- les liquides décoratifs trouvés dans les objets tels que les rideaux de douches, les verres, les porte-clés, les lampes,
- les colles (à papier peint, à carrelage).

Articles ayant mis en œuvre des mélanges contenant de la MIT :

- le matériel scolaire et de bureau (stylo feutre, colle, gouache),
- les pâtes à modeler,
- les produits de loisirs créatif/décoration (peinture sur textile ou sur verre),
- les ceintures d'amincissement.

4.2.1 Peintures

Lors des auditions, les industriels de la peinture ont indiqué que l'utilisation de conservateurs est nécessaire dans les peintures en phase aqueuse puisqu'ils empêchent le développement de biofilms lors de leur fabrication et le développement d'agents pathogènes dans le produit fini (bactéries, levures etc.). En effet, dans ce secteur, la MIT est utilisée pour ses propriétés conservatrices à large spectre d'action biocide, mais peut également être associée à d'autres molécules (notamment d'autres substances de la famille des isothiazolinones¹⁴) qui ont des propriétés antifongiques.

Les données de la BNPC indiquent que les concentrations de MIT présentes dans les peintures à usage grand public peuvent aller jusque 1%. Dans une étude récente (Schwensen *et al.*, 2015), la concentration en MIT dans des peintures provenant de 5 pays européens a été analysée. La MIT a été mesurée dans 93% des peintures avec une concentration pouvant varier de 0,7 à 181 ppm. Le Danish EPA a également mesuré des concentrations plus élevées de MIT dans 2 peintures, respectivement de 70 et 135 ppm (Danish EPA, 2015).

4.2.2 Détergents

Sont considérés comme détergents, les produits ayant un objectif de « nettoyage » ; de ce fait les produits dits « désodorisants » qui n'ont pas de fonction de détergent, ne sont pas inclus dans ce paragraphe.

La MIT est employée dans les abrasifs, les nettoyants, dégraissants, les liquides vaisselles, nettoyants de sol, lingettes, lessives, nettoyants pour chaussures, produits industriels et institutionnels. Les concentrations de MIT pour cet usage varient de 10 à 250 ppm. Le Danish EPA a mesuré une concentration de 40 ppm de MIT dans un nettoyant vaisselle main (Danish EPA, 2015). Selon les entreprises ayant répondu au questionnaire que l'AISE a adressé à ses adhérents, en Europe, la BIT serait le conservateur le plus utilisé (80%), suivi par le mélange CMIT/MIT (à 77%) puis la MIT à 69% dans le domaine des détergents.

¹⁴ La dichlorooctylisothiazolinone (DCOIT) et l'octylisothiazolinone (OIT) pour leurs propriétés antifongiques, le mélange MIT/benzisothiazolinone (BIT) utilisé en remplacement du mélange CMIT/MIT.

4.2.3 Cosmétiques

La MIT est actuellement largement utilisée dans les produits cosmétiques rincés et non-rincés. Le Danish EPA a mis en évidence sa présence dans 22 produits cosmétiques dont 19 contenant exclusivement de la MIT (pas de présence de mélange CMIT/MIT). Les concentrations de MIT dans les produits rincés sont comprises entre 37 et 71 ppm, et entre 23 et 114 ppm dans les produits non rincés. Des lingettes ont également été analysées et les concentrations de MIT mesurées étaient les plus élevées, entre 77 et 105 ppm (Danish EPA, 2015).

4.2.4 Récapitulatif des usages

Les informations contenues dans les tableaux ci-dessous sont extraites de la BNPC, de la base de données et du rapport du Danish EPA (Danish EPA, 2015). Elles ne sont pas exhaustives car il est parfois difficile d'identifier si la MIT est présente dans la composition du mélange (présence dans une préparation incluse de composition inconnue par exemple). Cependant, ces tableaux donnent un éclairage sur les concentrations en MIT dans les préparations à usage grand public.

Tableau 3 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteur des peintures/encres/vernis/colles

Usages	Description/Information complémentaire	Gamme de Concentration
Colle	Colles	0,00125 - 0,1%
Colle pour carrelage		0,005 - 0,5%
Colle à papier peint		0,0013 - 0,1%
Colle cyanoacrylate/cyanoacrylique		0,1 - 1%
Colle pour revêtement de sol		0,0047 - 0,1%
Décolleur de papier peint		0,0025%
Apprêt		$2,1 \cdot 10^{-3}$ – 0,15%
Durcisseur/siccatif pour peintures/vernis		0,05 – 0,15%
Lasure/teinture pour bois	Peintures/laques	0,007 – 0,051%
Peinture/laque		$1,8876 \cdot 10^{-5}$ - 0,3%
Peinture acrylique		0,00112 – 0,2%
Peinture antirouille		0,005%
Peinture époxy		0,0086%
Peinture glycéro		$6 \cdot 10^{-4}$ – 0,2%
Vernis, vitrificateur de parquet	Vernis	0,00004 - 0,01%
Vernis hors bois		0,01 - 0,015%
Vernis/vitrificateur pour bois/parquet hydrosoluble		0,00004 – 0,03%
Vernis/vitrificateur pour bois/parquet non hydrosoluble		0,013%
Xyloprotecteur/produit de protection du bois		0,001 - 0,01%

Tableau 4 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteur des détergents/nettoyants ménagers

Usages	Description/Information	Gamme de Concentration
--------	-------------------------	------------------------

	complémentaire	
Crème à récurer	Nettoyants/dégraissants sol, mur, surface	0,005 - 0,1%
Lingette nettoyante		0,000315 - 8,5%
Nettoyant sanitaire salle de bains, WC		0,0001 - 0,5%
Nettoyant sanitaire, bloc WC gel ou solide		0,1%
Nettoyant sanitaire liquide		0,005 - 0,00028%
Nettoyant/dégraissant de surface		0,00004 - 0,1%
Nettoyant/dégraissant sol pour centrale vapeur		0,1%
Nettoyant/dégraissant pour façade carrelée		$2,5 \cdot 10^{-6}$ – 1%
Nettoyant/dégraissant pour vitre, fenêtre		$4 \cdot 10^{-3}$ – 0,2%
Nettoyant/dégraissant pour verre spécifique		$3,6 \cdot 10^{-4}$ -0,5%
Nettoyant/dégraissant pour tapis et moquette		$8 \cdot 10^{-4}$ – 0,1%
Décapant sol, mur, surface	Nettoyants/dégraissants	0,004 – 0,1%
Détartrant/décapant WC ou salle de bains		0,0001 – 1%
Détartrant		0,1%
Détartrant cafetière		0,05 - 0,25%
Détartrant fer à repasser		0,25%
Détartrant lave-linge		0,1%
Détartrant sanitaire gel ou liquide		0,0000189 - 0,1%
Nettoyant lave-vaisselle solide (pastille) ou liquide		0,1- 1%
Nettoyant vaisselle main domestique		$2,5 \cdot 10^{-6}$ – 1%
Nettoyant vaisselle main plonge (collectivité)		$7,5 \cdot 10^{-4}$ – 1%
Rinçage lave-vaisselle	0,00032 - 1%	
Nettoyant pour surface à contact alimentaire	Hors vaisselle	0,1%
Dégraissant pour métaux	Nettoyants/dégraissants pour métaux	0,0051 - 1%
Nettoyant métaux (cuivre, argenterie)		0,00001 - 0,001%
Nettoyant/dégraissant inox		0,0051%
Désodorisant d'atmosphère	Désodorisants sans combustion sous différentes formes (aérosol, liquide, bloc poudre...)	0,00001 - 0,11%
Désodorisant/odorisant	Aérosols	0,1%
Neutralisateur d'odeurs		0,00015-0,1%
Désodorisant/odorisant	Liquides	0,00001-1%
Désodorisant/odorisant d'atmosphère	Blocs/solides/granules/poudres	0,005-0,1%

Tableau 5 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteur des produits de loisirs et décoration

Usages	Gamme de Concentration
Bulles de savon	0,09%
Pâte à modeler	0,22%
Produit loisir décoratif (théâtre...)	0,002 - 0,04%
Produit de loisir (bague, paint ball, bijoux, vitrail...)	$3 \cdot 10^{-6}$ - 1%

Tableau 6 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT - Secteur du traitement des textiles

Usages	Description/Information complémentaire	Gamme de Concentration
Activateur blanc et couleurs	Produits de traitement des textiles	0,0002 - 1%
Assouplissant pour textile		0,000268 - 5%
Désinfectant pour textile		0,125%
Détachant pour textile		0,0016 - 1%
Imperméabilisant/antitache pour textile		0,2%
Nettoyant textile machine	Sous forme liquide ou en dose	$9 \cdot 10^{-6}$ - 1%
Nettoyant textile main	Sous forme liquide ou gel	0,1%
Nettoyant textile		1%
Nettoyant textile spécifique	Laine, soie	0,00143 - 1%
Produit pour repassage, apprêt, empesage		$6 \cdot 10^{-5}$ - 0,2%

Tableau 7 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT - Secteur de l'automobile

Usages	Description/Information complémentaire	Gamme de concentration
Lave glace		0,0015%
Polish/lustrant		0,001 - 0,3%
Nettoyant jantes		0,0004 - 0,01%
Nettoyant rénovateur plastique		0,00125 - 0,1%
Produits de sellerie/carrosserie		0,01 - 0,1%
Produit entretien de véhicule		0,005 - 0,1%

Tableau 8 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT - Secteur du matériel scolaire

Usages	Description/Information complémentaire	Gamme de concentration
Stylo feutre		0,0007%
Encre		0,02 - 0,3%
Gouache	Peintures à l'eau	0,0004 - 0,98%

Colle	Colles à papier scolaire/de bureau	0,0011 - 0,03%
-------	------------------------------------	----------------

Tableau 9: Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteur des désinfectants hors matériel médical

Usages	Description/Information complémentaire	Gamme de concentration
Désinfectant sanitaire	WC, salle de bains	0,1%
Désinfectant sol, mur, surface	Lingettes	0,1%
Désinfectant pour eau	Hors eau de boisson et piscine	0,45%
Désinfectant pour eau et boisson		0,005%

Tableau 10 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT - Produits phytosanitaires

Usages	Gamme de Concentration
Insecticide	$4 \cdot 10^{-4}$ - 0,5
Insecticide antiochenilles	0,09%
Insecticide contre les insectes rampants	0,02 - 0,09%
Insecticide contre les insectes volants	$3,5 \cdot 10^{-4}$ – 5,103%
Insecticide contre les fourmis	$7,5 \cdot 10^{-6}\%$
Insecticide contre les pucerons	0,09%
Répulsif de surface anti-insecte	$4,75 \cdot 10^{-3}\%$
Produit d'entretien animal hors shampooing/hors anti parasitaire	$6,225 \cdot 10^{-6}$ – 0,1%

Tableau 11 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT - Autres usages

Usages	Description/Information complémentaire	Gamme de Concentration
Entretien piscine	Antialgues, antimousses	$4 \cdot 10^{-4}\%$
Fluide de coupe		75 – 250 ppm
Dépoussiérant	Meubles et surfaces	$3,15 \cdot 10^{-4}$ – 1%
Dépoussiérant Hifi photo informatique		$3,2 \cdot 10^{-4}$ – 0,05%
Cirant/lustrant		0,001 – 1%
Cire/polish	Sauf automobile	1%
Produit cirant/lustrant pour meuble		$7,5 \cdot 10^{-3}\%$
Produit cirant pour le sol		$7,5 \cdot 10^{-3}\%$
Produit nettoyants du cuir		
Activateur/régénérateur de fosse septique		1%
Dérouillant/antirouille		0,01%
Produit abrasif/de polissage		0,1%

Il est à noter que d'autres substances sont utilisées pour les mêmes usages que la MIT : les substances autorisées dans le cadre du TP 6 du règlement « Biocides » tels que le phénoxyéthanol, le glutaraldéhyde, le bronopol, l'acide lactique. Cependant, ces substances ne sont pas de parfaits candidats à la substitution de la MIT selon l'AISE pour les raisons suivantes :

- les isothiazolinones sont stables et efficaces sur une plus longue gamme de pH, contrairement, par exemple, à l'acide lactique qui ne peut être utilisé à des pH élevés,
- la MIT est acceptée dans les produits utilisant le « Nordic Ecolabel » ce qui n'est pas le cas d'autres substances,
- le glutaraldéhyde a des effets néfastes plus sévères que ceux de la MIT, sur l'environnement et la santé humaine,
- le bronopol est un libérateur de formaldéhyde dont les usages sont réglementairement limités.

La MIT pourrait être substituée pour son usage en tant que conservateur, par des substances incluses dans le TP1 tels que le benzoate de sodium. Néanmoins cela impliquerait que des dossiers en tant que substances actives soient déposés pour le TP6. De plus, ces substances n'ont pas un spectre d'activité biocide aussi large que celui de la MIT, remettant en cause la pertinence de leur utilisation.

Enfin, concernant les autres dérivés isothiazolinones, la BIT est de plus en plus utilisée, notamment en mélange avec la MIT. Le CSSC a rendu un avis en 2012 sur la BIT et son utilisation dans les produits cosmétiques (SCCS, 2012). Il souligne son potentiel sensibilisant et tant que des niveaux d'exposition sécuritaire n'ont pas été établis, le CSSC ne recommande pas l'utilisation de BIT dans les produits cosmétiques en tant que conservateur.

L'octylisothiazolinone (OIT) est utilisée dans le secteur de la détergence car elle possède des propriétés antifongiques (donc surtout utilisée en TP7, produits de protection pour pellicule). Elle est employée en combinaison avec la MIT ou le mélange CMIT/MIT.

5 Sensibilisation par voies cutanée et aéroportée

La MIT est une substance disposant d'un grand nombre d'études publiées sur son potentiel sensibilisant cutané. Comme l'a synthétisé le CSSC dans son avis de décembre 2013, une « épidémie » de sensibilisation cutanée en lien avec l'utilisation croissante de cette substance dans de très nombreux produits (cosmétiques et usage grand public) est actuellement observée en Europe (SCCS, 2013). L'institut d'évaluation des risques allemand, le BfR¹⁵, avait également attiré l'attention sur l'augmentation du nombre d'allergies cutanées liées à la présence de MIT. Cette situation s'explique par l'augmentation de l'exposition des consommateurs à cette substance liée à son utilisation de plus en plus fréquente dans les produits cosmétiques et à usage grand public, notamment comme conservateur dans les produits en phase aqueuse tels que les peintures. Le risque de sensibilisation à la MIT était donc considéré comme élevé (BfR, 2013).

Par ailleurs, à l'instar d'autres dérivés des isothiazolinones comme le mélange CMIT/MIT, des cas d'exposition par voie aéroportée à l'origine de réactions allergiques cutanées sont mis en évidence depuis ces dernières années.

L'objectif ici est de décrire les études publiées après l'adoption de l'avis du CSSC en décembre 2013, permettant de compléter les connaissances sur la sensibilisation cutanée de la MIT, de décrire les cas de sensibilisation cutanée par voie aéroportée et d'ajouter un point sur la sensibilisation respiratoire.

Il est à noter que le CSSC a été mandaté par la Commission européenne en janvier 2015 afin de réaliser un état des lieux des données toxicologiques de la MIT permettant de caractériser la relation dose-réponse de la MIT pour ses effets allergisants cutanés jusqu'à 100 ppm. Les résultats attendus de cet avis pourraient définir un seuil protégeant de la sensibilisation voire de l'élicitation, et permettraient d'affiner les recommandations en terme d'étiquetage volontaire sur les produits cosmétiques rincés et capillaires non-rincés (SCCS, 2015).

5.1 Sensibilisation par voie cutanée

Depuis l'avis du CSSC de décembre 2013, une étude multicentrique, rétrospective, déclarative a été réalisée à partir d'une cohorte de soins courants du réseau Revidal-Gerda entre janvier 2010 et décembre 2012 (Hosteing *et al.*, 2014). L'objectif principal de l'étude était de calculer l'incidence des tests positifs à la MIT en France et son évolution de 2010 à 2012. L'objectif secondaire était de quantifier la proportion de cas de faux négatifs au mélange CMIT/MIT parmi les cas MIT positifs. Seize centres français (7874 patients testés), répartis dans toute la France, ont participé à l'étude. Le nombre de centres a augmenté de sept en 2010 à seize en 2012. Les tests avec la MIT étaient effectués majoritairement à 200 ppm (~70% des cas).

L'analyse des données a montré que la proportion de tests positifs a plus que triplé en trois ans entre 2010 et 2012. En effet, l'incidence de la sensibilisation à la MIT a augmenté significativement dans le temps avec 1,50% en 2010, 3,26% en 2011 et 5,56% en 2012. Parmi les patients sensibilisés au MIT, 80% à 90% des cas étaient cliniquement pertinents.

¹⁵ Bundesinstitut für Risikobewertung

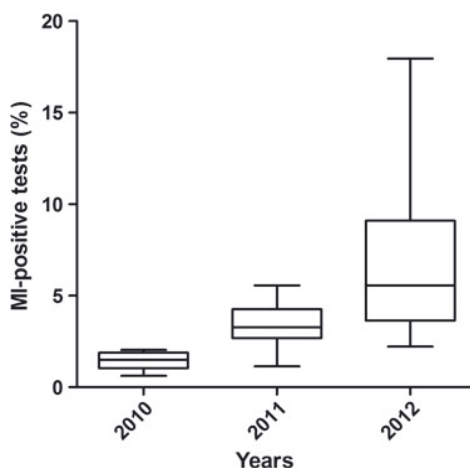


Figure 2 : Pourcentages de tests positifs MIT de 2010 à 2012. Le graphique montre la médiane, le 10^{ème}, 90^{ème} percentile, le minimum et le maximum des cas de sensibilisation à la MIT (Hosteing, 2014)

Les femmes sont les plus concernées (78% des tests positifs en 2012), et si l'âge médian se situe entre 39 et 43 ans, les extrêmes vont de 1 à 88 ans. Les produits cosmétiques étaient en cause dans 73% des cas, les produits domestiques dans 16,7% des cas et dans 6,5% des cas, des produits industriels étaient impliqués. L'origine professionnelle était disponible pour 60% des patients. Environ un tiers de ces cas étaient liés au travail.

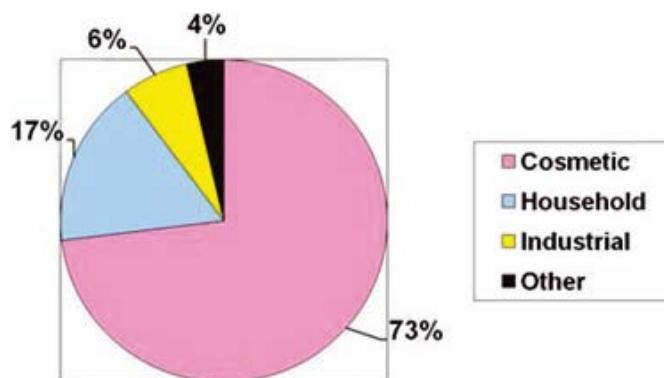


Figure 3 : Répartitions des catégories de produits responsables de dermatite de contact allergique à la MIT de 2010 à 2012 (Hosteing, 2014)

Par ailleurs, la proportion de cas de faux négatifs au mélange CMIT/MIT (100 ppm) parmi les cas MIT positifs (200 ppm), était de un tiers. Une étude danoise, réalisée entre 2006 et 2011 (Lundov *et al.*, 2010) a montré que le taux de faux négatifs au mélange CMIT/MIT était de 59% ; cependant, la concentration en MIT testée était plus élevée (2000 ppm) et permettait donc de détecter plus de patients sensibilisés à la MIT qu'au mélange CMIT/MIT.

Enfin, parmi tous les patients testés pour suspicion d'un eczéma de contact allergique, 5,6% étaient sensibilisés à la MIT.

En conclusion, selon les auteurs, les mêmes constatations ont été documentées dans 3 autres pays européens, en termes de patients testés durant la période donnée, trouvés positifs à la MIT : 1,5% au Danemark entre 2006 et 2010, 1,54% en Allemagne entre 2005 et 2009 et 1,4% en Finlande entre 2006 et 2008.

Cette « épidémie » pourrait être expliquée par l'utilisation croissante de la MIT à concentration élevée dans les produits à usage grand public en remplacement d'autres conservateurs actuellement abandonnés. De plus, l'utilisation de concentrations de tests à 200 ppm en France, minore vraisemblablement l'incidence exacte de la sensibilisation.

Depuis le début de l'année 2014, d'autres pays européens ont également constaté une augmentation constante du nombre de patients sensibilisés à la MIT, jusqu'à 5 à 7% dans les études les plus récentes (Danemark, Suède, Belgique, Irlande, Finlande et Grande-Bretagne). Par ailleurs, en novembre 2013, le test à la MIT a été inclus dans la batterie standard européenne à la concentration de 2000 ppm dans l'eau et fait donc partie de patch tests qui devraient être systématiquement pratiqués.

Tableau 12 : Bibliographie sur l'augmentation de la prévalence des dermatites de contact à la MIT (Janvier 2014 - Juin 2015, Pubmed)

Auteurs	Titre	Source
Aerts O, Baeck M, Constandt L, Dezfoulian B, Jacobs MC, Kerre S, Lapeere H, Pierret L, Wouters K, Goossens A.	The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: a multicentre study.	Contact Dermatitis. 2014 Jul;71(1):41-8.
Dinkloh A, Worm M, Geier J, Schnuch A, Wollenberg A.	Contact sensitization in patients with suspected cosmetic intolerance: results of the IVDK 2006-2011.	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Oct 7. doi: 10.1111/jdv.12750. [Epub ahead of print]
Gameiro A, Coutinho I, Ramos L, Gonçalo M.	Methylisothiazolinone: second 'epidemic' of isothiazolinone sensitization.	Contact Dermatitis. 2014 Apr;70(4):242-3.
Hosteing S, Meyer N, Waton J, Barbaud A, Bourrain JL, Raison-Peyron N, Felix B, Milpied-Homs B, Ferrier Le Bouedec MC, Castelain M, Vital-Durand D, Debons M, Collet E, Avenel-Audran M, Mathelier-Fusade P, Vermeulen C, Assier H, Gener G, Lartigau-Sezary I, Catelain-Lamy A, Giordano-Labadie F; REVIDAL-GERDA network.	Outbreak of contact sensitization to methylisothiazolinone: an analysis of French data from the REVIDAL-GERDA network.	Contact Dermatitis. 2014 May;70(5):262-9.
Isaksson M, Andersen KE, Gonçalo M, Goossens A, Gruvberger B, Johansen JD, Maibach HI, Rustemeyer T, Le Coz CJ, White IR, Bruze M.	Multicentre patch testing with methylisothiazolinone by the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group.	Contact Dermatitis. 2014 May;70(5):317-20.
Isaksson M1, 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 15;95(1):31-4.
Johnston GA; contributing members of the British Society for Cutaneous Allergy (BSCA).	The rise in prevalence of contact allergy to methylisothiazolinone in the British Isles.	Contact Dermatitis. 2014 Apr;70(4):238-40.
Lammintausta K, Aalto-Korte K, Ackerman L, Alanko K, Berry P, Hasan T, Kaminska R, Korhonen L, Laukkanen A, Liippo J, Pesonen M, Rantanen T, Rieki R,	An epidemic of contact allergy to methylisothiazolinone in Finland.	Contact Dermatitis. 2014 Mar;70(3):184-5.

Suuronen K.

Lundov MD, Johansen JD, Opstrup MS,	Methylisothiazolinone contact allergy-- growing epidemic.	Contact Dermatitis. 2013 Nov;69(5):271-5.
Madsen JT, Andersen KE.	Further evidence of the methylisothiazolinone epidemic.	Contact Dermatitis. 2014 Apr;70(4):246-7..
Mahler V, Geier J, Schnuch A.	Current trends in patch testing - new data from the German Contact Dermatitis Research Group (DKG) and the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK).	J Dtsch Dermatol Ges. 2014 Jul;12(7):583-92..
Murad A, Marren P.	Prevalence of methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy in facial dermatitis: a single centre Irish study.	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Jan 26. doi: 10.1111/jdv.12956. [Epub ahead of print]
Patel AN, Wootton CI, English JS.	Methylisothiazolinone allergy in the paediatric population: the epidemic begins?	Br J Dermatol. 2014 May;170(5):1200-1.
Puangpet P, Chawarung A, McFadden JP.	Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone and methylisothiazolinone allergy	Dermatitis. 2015 Mar-Apr;26(2):99-102
Schwensen JF, Andersen KE, Johansen JD, Menné T, Sommerlund M,	Occupations at risk of developing contact allergy to isothiazolinones in Danish contact dermatitis patients: results from a Danish multicentre study (2009-2012).	Contact Dermatitis. 2014 Nov;71(5):295-302.
Vauhkala AR, Pesonen M, Suomela S, Kuuliala O, Suuronen K, Aalto-Korte K.	Occupational contact allergy to methylisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone	Contact Dermatitis. 2015 Jun 18. Doi: 10.1111/cod.12413. [Epub ahead of print]
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.
Uter W, Geier J, Bauer A, Schnuch A	Risk factors associated with méthylisothiazolinone contact sensitization	Contact Dermatitis. 2015, 69;231-238
Warburton KL, Wilkinson M	Contact allergy to methylisothiazolinone: Has there been any change? Experience of a UK centre.	Contact Dermatitis. 2015 Jun;72(6):398-400.
Warshaw EM, Maibach HI, Taylor JS, Sasseville D, DeKoven JG, Zirwas MJ, Fransway AF, Mathias CG, Zug KA, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Marks JG, Pratt MD, Storrs FJ, Belsito DV.	North american contact dermatitis group patch test results: 2011-2012.	Dermatitis. 2015 Jan-Feb;26(1):49-59.

Concernant les données humaines permettent de caractériser la relation entre la concentration de MIT et la fréquence de dermatites de contact, aucune étude ne permet de définir avec certitude la concentration de MIT associée à l'absence d'élicitation chez des patients allergiques.

Onze personnes allergiques à la MIT ont été testés dans une série de patch-test avec 12 dilutions de MIT. Un test d'application répétée a également été réalisé sur neuf patients (*Repeat open application test*). Les patients devaient appliquer sur la peau trois solutions de MIT deux fois par jour, jusqu'à une réaction positive ou 21 jours. Le but du test était d'obtenir des concentrations finales accumulées de 5, 50 et 100 ppm. Toutes les solutions contenaient également du phénoxyéthanol. La plus faible concentration d'élicitation dans les patch-tests a été observée à

49 ppm. Sept patients ont réagi à une concentration correspondant à une crème préservée avec 50 et 100 ppm de MIT et 2 patients à 5 ppm (Lundov *et al.*, 2011a).

Dans l'étude de Yazar K. *et al.*, publiée en 2015, dix-neuf patients allergiques à la MIT ont appliqué deux savons liquides pour les mains cinq fois par jour jusqu'à une réaction positive ou 21 jours. Les savons liquides contenaient de la MIT soit à 100 ppm (n=10) soit à 50 ppm (n=9). Dix-neuf patients contrôles ont utilisé un savon similaire sans MIT. Les patch-tests préalables chez les patients allergiques ont montré que la plus faible concentration d'élicitation était la plus faible testée à 16 ppm (3/19 personnes). Dans l'étude par dose répétée (*Repeat open application test*), toutes les personnes ayant utilisé le savon contenant de la MIT à 100 ppm ont développé des réactions positives et sept sur neuf ont réagi au savon à 50 ppm. Aucun des contrôles n'a eu une réaction positive au cours des 21 jours. Les auteurs concluent que le seuil de 50 ppm n'est pas sûr pour les consommateurs. Une dose sans effet n'a pas été déterminée dans cette étude.

5.2 Sensibilisation cutanée par voie aéroportée

De nombreuses publications rapportent des cas de dermatites allergiques de contact par un mécanisme aéroporté, chez des patients exposés à des peintures contenant le mélange CMIT/MIT (cf. Annexe 2, tableau 2). Depuis 2010, des cas d'eczéma de contact par voie aéroportée chez des enfants et des consommateurs à partir de murs récemment peints, de colles ou de produits détergents, contenant de la MIT seule, ont été publiés.

5.2.1 Cas rapportés dans la littérature

Une revue de la littérature des cas d'allergie de contact par voie aéroportée a été réalisée sur PubmedTM et ScopusTM (cf. Annexe 2).

En 2010, García-Gavín J. *et al.* ont rapporté qu'un homme de 55 ans, a développé un eczéma du visage, du cou, des zones retro-auriculaires et des avant-bras suite à des travaux de rafraîchissement sur son lieu de travail (utilisation de peinture contenant de la MIT et du mélange CMIT/MIT). Les signes cliniques se sont améliorés pendant les 2 semaines de vacances. A son retour au travail, les lésions cutanées ont récidivé. La moquette venait d'être posée avec une colle contenant de la MIT. L'anamnèse suggère une sensibilisation à du papier toilette imprégné (MIT uniquement). Le patient a bénéficié d'un bilan allergologique par tests épicutanés. Le test très fortement positif à la MIT a permis aux auteurs de suspecter une dermatite de contact allergique par voie aéroportée. Dans le deuxième cas, présenté dans la publication, il n'était pas possible de distinguer l'allergène responsable des lésions observées (mélange CMIT/MIT ou MIT).

Un homme de 57 ans a consulté pour un eczéma du visage suite à une exposition à des peintures murales contenant un mélange d'isothiazolinones (BIT, MIT et CMIT/MIT). Les patch-tests, réalisés chez le patient (souffrant d'antécédents de dermatite de contact), ont montré des réactions positives au mélange CMIT/MIT, à la MIT, au formaldéhyde, à la mélamine et urée formaldéhyde, à la DMDM hydantoïne, au quaternium-15 et à la p-phénylènediamine. Les auteurs considèrent que la MIT était la cause de l'apparition de lésions (Lundov M.D *et al.*, 2011).

Le cas d'une jeune femme de 23 ans a été publié par Kaae *et al.*, en 2012. Un œdème péri-oculaire, qui a évolué en dermatite vésiculeuse, a débuté 2 mois après avoir commencé à travailler dans un restaurant récemment repeint. Les tests épicutanés ont montré des réactions positives au mélange CMIT/MIT, à la MIT, au nickel, au cobalt, et au palladium. Par la suite, l'application d'une crème nettoyante pour le visage contenant de la MIT a provoqué chez la patiente un eczéma du visage. Les auteurs concluent qu'une primo-sensibilisation par voie aéroportée à la MIT à partir des murs repeints pouvait être envisagée.

Une fillette de 4 ans, ayant des antécédents personnels de dermatite atopique, a été vue en consultation pour une dermatite papuleuse du visage, incluant les sillons nasogéniens et les paupières. Par la suite, l'eczéma s'est étendu notamment au niveau des plis des genoux. Ses parents venaient juste de repeindre les murs de sa chambre quand les éruptions ont débuté. La

dermatite a duré environ 1 mois avant de régresser. La peinture contenait de la MIT à la concentration de 53 ppm. Aucune autre isothiazolinone n'a été retrouvée. Un test positif au mélange CMIT/MIT a été observé. Le test à la MIT n'a pas été réalisé. L'interrogatoire a permis d'émettre l'hypothèse d'une sensibilisation à des lingettes nettoyantes contenant de la MIT six mois auparavant (Aerts, O. *et al.*, 2013).

Une patiente de 53 ans a consulté pour un eczéma du visage, un œdème autour des yeux et une forte gêne respiratoire (Lundov D.M. *et al.*, 2013). Les réactions sont apparues quelques heures après avoir pénétré dans son appartement qui venait d'être repeint. Les renseignements pris auprès de la firme ont confirmé la présence de MIT dans la peinture. Les tests épicutanés ont montré une réaction positive au farnesol et à la MIT (2000 ppm, + à J4). Par la suite, l'eczéma a récidivé à chaque fois que la patiente retournait dans l'appartement. Les auteurs concluent qu'il s'agit probablement d'un eczéma à la MIT par voie aéroportée, lié à l'exposition aux vapeurs de peinture contenant l'allergène.

Dans une étude récente, un eczéma péri-oral a été observé chez une fillette de trois ans suite à son emménagement dans un appartement récemment repeint (Madsen J. *et al.*, 2014). Après 10 semaines, les lésions ont régressé. Des tests épicutanés ont pu montrer une réaction très positive au mélange CMIT/MIT et très fortement positive à la MIT. L'historique de la patiente a révélé une sensibilisation possible à des couches contenant de la MIT. De plus, la famille utilisait des produits cosmétiques à base de MIT. Cinq mois après cet épisode, la fillette a de nouveau déménagé dans un appartement récemment peint. La dermatite de contact du visage a récidivé pendant plusieurs semaines.

Une femme de 58 ans a consulté en dermatologie pour un eczéma de contact lymphomatoïde du visage et du cou. L'eczéma, chronique depuis deux ans, était résistant aux traitements (corticoïdes, antibiotiques). Des tests épicutanés positifs ont été observés avec la MIT (2000 ppm), aux alkylglucosides, au panthénol et à certains de ses produits cosmétiques testés tels quels. Après renseignement, certains de ses produits cosmétiques contenaient de la MIT. Malgré l'éviction de ces produits, les lésions cutanées étaient persistantes et s'aggravaient lorsque les sols de la maison étaient nettoyés avec un détergent spécifique. Des analyses ont montré que ce détergent contenait de la BIT et de la MIT. Une dermatite de contact par voie aéroportée a alors été suspectée. Le système de chauffage au sol aurait pu favoriser la volatilisation de la MIT. Les lésions ont complètement régressé suite à l'éviction de ce détergent (Van Steenkiste E.V *et al.*, 2015).

Tableau 13 : Cas de dermatites de contact allergiques à la MIT par voie aéroportée rapportés dans la littérature

Cas	Effets observés	Signes cliniques	Sensibilisation	Patch-tests positifs	Réf.
M, 55 ans	<ul style="list-style-type: none"> ○ Rafrachissement lieu de travail (peinture CMIT/MIT et MIT 100 ppm) ○ Amélioration pendant les vacances ○ Récidive au retour sur lieu de travail : colle moquette (MIT uniquement : 100 ppm) 	<p>Eczéma visage, cou, région rétro-auriculaire, avant-bras</p> <p>Faible gêne respiratoire</p>	Lingettes (MIT uniquement)	<p>CMIT/MIT (+? J2, J4)</p> <p>MIT 1000 ppm (J2++, J4+++)</p> <p>Methyl dibromo glutaronitrile (+J2, J4)</p> <p>Parfums (+J2, ++J4)</p> <p>Farnesol (+J2, J4)</p>	Garcia-Gavin J., 2010
F, 62 ans	<ul style="list-style-type: none"> ○ Peinture fraîche habitation : 0,01% MIT et 0,01% CMIT/MIT (manipulation par la patiente elle-même non précisée). 	<p>Œdème des yeux et du visage</p> <p>Sensation de picotement et de brûlure</p>	Lingettes (MIT : 90 ppm) Lactacyd femina® (CMIT/MIT)	<p>CMIT/MIT (++) J2, J4)</p> <p>Lingettes (++) J2, J4)</p> <p>Octylisothiazolinone (++) J2, J4)</p> <p>Nickel, cobalt, Methyl dibromo glutaronitrile, 2-bromo-2-nitropropane-1.3-diol (+ J2, J4),</p>	Garcia-Gavin J., 2010
M, 36 ans	<ul style="list-style-type: none"> ○ Peinture sur le lieu de travail (MIT uniquement) ○ Amélioration pendant les jours de congés ○ Peinture fraîche habitation (MIT) ○ Début : Rapide ○ Durée : persistante 	<p>Eczéma jambe, visage, genoux, abdomens, bras</p> <p>Maux de tête</p>	nm	<p>MIT 2000 ppm (+ ?)</p> <p>Formaldéhyde 2% (++)</p> <p>Parfum (+ ?)</p>	Lundov D.M., 2011b
M, 57 ans	<ul style="list-style-type: none"> ○ Peinture fraîche habitation (BIT : 187 ppm, MIT : 187 ppm et CMIT/MIT : 10 ppm) ○ Amélioration en dehors de l'habitation ○ Retour dans l'habitation ○ Début : immédiat ○ Durée : quelques semaines 	<p>Eczéma du visage</p> <p>Gêne respiratoire</p> <p>Lésions au niveau du patch-test à la MIT</p>	nm	<p>CMIT/MIT</p> <p>MIT</p> <p>Formaldéhyde</p> <p>Mélatamine et urée-formaldéhyde</p> <p>Quaternium-15</p> <p>DMDM hydantoïne</p> <p>p-phénylènediamine</p>	Lundov D.M., 2011b
F, 23 ans	<ul style="list-style-type: none"> ○ Peintures fraîches lieu de travail ○ Amélioration en dehors du lieu de travail ○ Exposition à une crème Nivea® 	<p>Œdème péri-oculaire évoluant en dermatite vésiculaire</p>	Primo-sensibilisation ?	<p>CMIT/MIT 100 ppm (++)</p> <p>MIT 2000 ppm (++)</p> <p>Palladium, cobalt (+ ?)</p> <p>Sulfate de Nickel (++)</p>	Kaae J., 2012
F, 4 ans	<ul style="list-style-type: none"> ○ Peinture fraîche habitation (MIT à 53 ppm uniquement) ○ Début : Rapide après exposition ○ Durée : 4 semaines avant amélioration 	<p>Dermatite papuleuse du visage, incluant les sillons nasogéniens et les paupières, lésions cutanées généralisés accentués au niveau des plis des genoux</p>	Lingettes bébé (MIT uniquement)	<p>CMIT/MIT (+ J4)</p> <p>MIT non testé</p>	Aerts O., 2013

Cas	Effets observés	Signes cliniques	Sensibilisation	Patch-tests positifs	Réf.
F 53 ans	<ul style="list-style-type: none"> ○ Peintures habitation (MIT présent) Début: quelques heures Amélioration en dehors de son appartement Récidive à chaque visite de son appartement 	<p>Eczéma du visage, œdème péri-oculaire</p> <p>Symptômes respiratoires</p>	nm	MIT 2000 ppm (+ J4) Farnesol (+ J4)	Lundov M.D., 2013
F 52 ans	<ul style="list-style-type: none"> ○ Peinture habitation (MIT : 100 ppm), peinture par la patiente Début : 48-h après exposition 	<p>Dermatite du visage, du haut du buste et des mains,</p> <p>Dyspnée</p>	nm	MIT 0,2% (+++ J2)	Alwan W., 2014
F, 3 ans	<ul style="list-style-type: none"> ○ Peinture fraîche habitation (Présence MIT nr) Début : rapidement après emménagement Durée : 10 semaines avant amélioration ○ Emménagement dans un autre appartement : Peintures fraîches (Présence MIT nr) Début rapide, persistant quelques semaines 	Dermatite péri-orale	Lingettes bébé contenant MIT	CMIT/MIT (++ J3, +J7) MIT (+++ J3) Véhicule crème Fucidine® (+ J3)	Madsen J., 2014
F 58 ans	<ul style="list-style-type: none"> ○ Détergent sols (MIT : 181 ppm et BIT : 4,6 ppm) 	Eczéma de contact chronique lymphomatoïde résistant aux traitements	Produits cosmétiques	MIT 2000 ppm (- J2, + J4) MIT 200 ppm (- J2,- J4) Alkyl glucosides (+ ?, J2, + J4) Panthenol (+? J2, + J4) Produits cosmétiques (+/- J2, + J4)	Van Steenkiste E.V., 2015

nm : non mentionné ; nr : non recherché

5.2.2 Emission de MIT à partir de peintures murales

Un des prérequis au déclenchement de la réaction allergique de contact par voie aéroportée est la volatilité de la substance incriminée. Sur la base de sa pression de vapeur, la MIT peut être considérée comme volatile.

Lundov *et al.*, 2014 ont étudié l'émission des isothiazolinones contenues dans 19 peintures à l'eau commercialisées au Danemark. Toutes les peintures contenaient de la MIT, 16 de la BIT et 4 de la CMIT. La concentration en MIT dans la peinture variait entre 10 et 300 ppm. Après application de la peinture, la concentration en MIT à l'émission a pu être détectée plus de 42 jours après, avec un pic d'émission quelques heures après l'application. Une des limites de l'étude porte sur l'absence de mesure du niveau de base de la MIT dans la chambre expérimentale. D'après cette publication, l'évaporation lente et donc l'exposition chronique à la MIT par voie aéroportée lors de l'application de peintures est possible.

5.2.3 Discussion

Après analyse des données disponibles sur Pubmed et Scopus, une dizaine de cas de dermatites de contact allergique a été rapportée suite à l'exposition à la MIT par voie aéroportée. Dans cette recherche bibliographique, les publications dans lesquelles l'exposition à la MIT était également par voie cutanée ou en présence d'autres isothiazolinones n'ont pas été retenues (cf. Annexe 2).

Les publications décrites plus haut proviennent majoritairement des deux mêmes départements de dermatologie, un en Belgique et l'autre au Danemark. D'autres cas ont été rapportés dans des publications nationales (Chomiczewska-Skora D., 2014 et Horst N., 2013) mais n'étaient pas disponibles en langue anglaise ce qui constituait un frein pour la prise en compte de ces données. De plus, le terme « aéroporté » ne fait pas toujours partie des mots-clés ou du résumé de l'article. Cela pourrait induire un biais dans l'estimation réelle du nombre de cas décrits dans la littérature. Par ailleurs, il convient d'attirer l'attention sur le fait que les cas rapportés sont très succinctement décrits. L'utilisation concomitante d'autres produits ou cosmétiques contenant de la MIT en contact cutané ne sont pas toujours précisés. La concentration en MIT dans le mélange en cause (par exemple : peinture, détergent) n'est pas toujours recherchée. Enfin, la concentration en MIT testée dans les patch-tests et la positivité ne sont pas toujours rapportées.

L'eczéma par voie aéroportée se caractérise par une localisation particulière car les molécules aéroportées s'accumulent préférentiellement dans les plis cutanés (rides du front, sillons nasogéniens, espace sous-mentonnier, paupières). Actuellement, le diagnostic de dermatite de contact allergique repose sur l'association d'un aspect clinique évocateur et de tests cutanés positifs et pertinents avec l'exposition du patient. C'est ce qui la différencie de la dermatite de contact d'irritation par voie aéroportée. L'identification des causes de dermatite allergique de contact par voie aéroportée est souvent difficile en raison de la présence d'autres composés irritants ou allergisants dans les peintures/colles. En effet, dans les publications citées plus haut, les patients étaient souvent testés positifs à de multiples allergènes.

En conclusion, des cas de dermatites allergiques de contact aéroportées à la MIT sont observés dans la littérature et le nombre de cas rapportés devrait augmenter dans le futur en raison de l'augmentation de l'incidence de la sensibilisation à la MIT (Hosteing *et al.*, 2014). Dans l'étude rétrospective d'Aerts *et al.*, 2014, 8,7% des patients sensibilisés à la MIT sur 2010-2012 présentaient une localisation particulière de leurs manifestations cutanées compatibles avec un mode d'exposition aéroporté. La peinture contenant de la MIT (parfois en association avec d'autres isothiazolinones) était, dans 28/29 cas, la cause de l'allergie.

5.3 Sensibilisation respiratoire

Le rôle causal de la MIT dans la survenue de dermatites de contact allergiques est bien connu mais la possibilité de déclencher des manifestations respiratoires allergiques tel que l'asthme est encore mal renseigné. Une revue de la littérature a été réalisée sur PubmedTM et ScopusTM afin d'identifier les publications mettant en évidence la survenue de troubles respiratoires consécutifs à une exposition à la MIT, parues depuis le 1^{er} janvier 2015.

Chez l'animal, Devos *et al.* (2015) ont cherché à déterminer la survenue de réponses asthmatiformes chez des souris exposées à la MIT par voie cutanée puis par instillation intra-nasale. Après avoir déterminé les concentrations optimales de MIT pour le déclenchement de dermatites par voie cutanée et d'hyperréactivité bronchique par voie intra-nasale, ces concentrations ont été combinées dans un même essai afin de déterminer la survenue possible d'asthme. L'application cutanée de MIT à 2% chez les souris C57B1/6 et à 1% chez les souris BALB/c entraîne une sensibilisation cutanée, mise en évidence par l'augmentation des taux de lymphocytes B et T dans les ganglions lymphatiques auriculaires. Chez ces souris préalablement sensibilisées, l'exposition à la MIT par instillation intra-nasale n'entraîne pas d'augmentation des marqueurs inflammatoires ni d'altération des capacités respiratoires. Cependant, d'autres résultats obtenus par la même équipe montrent que la primo-sensibilisation par voie cutanée semble diminuer la survenue de troubles respiratoires d'origine inflammatoire. Les auteurs précisent que la primo-sensibilisation à la MIT par voie respiratoire n'a pas été étudiée via ce protocole expérimental et mériterait d'être investiguée.

Chez l'Homme, comme indiqué dans le Tableau 13, certains cas de dermatites de contact allergiques à la MIT par voie aéroportée ont également développé des troubles respiratoires :

- faible gêne respiratoire sans plus de précisions (Garcia-Gavin *et al.*, 2010) ;
- toux et difficultés à respirer chez un gros fumeur ayant des antécédents d'allergies cutanées notamment à la MIT, mais n'ayant jamais manifesté de troubles respiratoires avant son exposition à des peintures contenant de la MIT (Lundov *et al.*, 2011b). L'exposition renouvelée du patient a exacerbé les symptômes respiratoires entraînant une obstruction bronchique résistante aux β 2-agonistes, une diminution sévère du volume expiratoire et de la capacité vitale forcés ainsi qu'une augmentation du NO exhalé marquant l'inflammation bronchique. Le patient souffrait également d'obstruction nasale complète. Après l'administration d'une corticothérapie et l'éviction de l'allergène, le patient a totalement guéri ;
- symptômes respiratoires sévères sans plus de précisions chez une patiente sans antécédents allergiques, survenus rapidement après avoir repeint son appartement (Lundov *et al.*, 2013) ;
- dyspnée brutale survenue chez une patiente sans antécédents respiratoires, après avoir repeint son appartement (Alwan *et al.*, 2014). Les troubles respiratoires ont nécessité un traitement médical d'urgence.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure quant à la toxicité respiratoire de la MIT, pour la primo-sensibilisation par voie respiratoire comme pour l'exacerbation de symptômes pulmonaires chez des sujets sensibilisés.

6 Exposition professionnelle

Bien que l'objet de cette expertise concerne l'exposition à la MIT du grand public, un focus est proposé ci-dessous afin de rappeler les usages professionnels de la MIT et les moyens de surveillance des travailleurs exposés à cette substance dans le cadre de leur activité.

Dans le cadre du règlement « Biocides » 528/2012, la MIT est enregistrée comme substance active pour différents types de produits, à usage professionnel : TP 11 (produits de protection des liquides utilisés dans les systèmes de refroidissement et de fabrication) TP 12 (produits anti-biofilm) TP 13 (produits de protection des fluides de travail ou de coupe) (cf. chapitre 3.1.2). Pour son usage dans les fluides de coupe (TP13), la Suède a émis un avis minoritaire en octobre 2014, indiquant que, dans certains cas d'utilisation, les professionnels sont exposés de telle manière qu'aucun équipement de protection, collectif ou individuel, ne permet de garantir l'absence de contact à cette substance. De par son potentiel sensibilisant, le risque ne peut être écarté pour les professionnels. Ainsi, la Suède considère que la MIT remplit les critères de l'alinéa e) de l'article 10 du règlement « Biocides », considérant ainsi que la MIT est un candidat à la substitution dans le cadre du TP 13. L'identification de la MIT comme candidat à la substitution permettrait *a minima*, de déclencher une étude comparative des produits proposés avec l'évaluation des applications pour les produits mis à l'autorisation engendrant ainsi les meilleures alternatives disponibles (KEMI, 2014).

La MIT est également utilisée dans des mélanges/articles à usage professionnel tels que des agents de texture non alimentaires, agents antimoussants, dispersants, épaississants, tensioactifs, colorants et pigments, mouillants, agents de protection contre les micro-organismes, lubrifiants, résines, colles, peintures/laques. L'Institut national de recherche et sécurité (INRS) a recensé les principaux allergènes pouvant être responsables de dermatites de contact allergiques rapportés en milieu professionnel, selon les secteurs d'activité. Le mélange CMIT/MIT fait partie des allergènes reconnus dont la responsabilité doit systématiquement être recherchée face à une dermatite de contact allergique suspectée d'origine professionnelle. Bien que cette étude ne cible pas spécifiquement l'utilisation de la MIT seule, les secteurs d'activité concernés par l'utilisation du mélange CMIT/MIT sont susceptibles de l'être également pour la MIT, pour ses propriétés biocides (INRS, 2010) :

- produits cosmétiques,
- détergents,
- matières plastiques,
- arts plastiques (peintures, vernis, colles, résines de coulée),
- industrie automobile (huiles de coupe),
- entretien et réparation automobile (colles, adhésifs, mastics, peintures),
- coiffure (conservateurs dans les produits cosmétiques),
- soins esthétiques (conservateurs dans les produits cosmétiques),
- traitement, revêtement, usinage des métaux (huiles de coupe en mécanique de précision/usinage),
- industrie du papier et du carton : il est indiqué toutefois que les cas de dermatites de contact allergiques sont rares dans ce secteur,
- travaux de peinture (peintures, colles et enduits) : les biocides, avec les résines, sont les deux premières causes de dermatite de contact allergique dans ce secteur,
- photographie (produits de développement).

Suivant la méthode d'extraction indiquée au chapitre 4.2, les informations contenues dans les tableaux ci-dessous sont extraites de la BNPC et ne sont pas exhaustives. Elles sont limitées à l'usage professionnel de la MIT.

Tableau 14 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT - Secteur des produits d'impression et de reproduction

Usages	Description/Information complémentaire	Gamme de Concentration
Encre d'imprimerie offset		0,00318 - 0,01%
Produit d'impression et reproduction hors encre		0,008%

Tableau 15 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteur des caoutchoucs/plastiques et peintures

Usages	Description/Information complémentaire	Gamme de Concentration
Résine	Résine	0,001 - 0,94%
Résine polyuréthane		0,025%
Résine thermoplastique		0,025%
Produit de protection des peintures/vernis		9,9%

Tableau 16 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteur des matériaux dont construction

Usages	Description/Information complémentaire	Gamme de Concentration
Adjuvant pour béton		0,0036 - 0,1%
Ciment à usage spécifique	Ragréage	0,0002 - 0,7%
Ciment	Standard	0,000012 - 0,008%
Enduit		0,0047 - 0,1%
Plâtre		0,0047%
Produit d'étanchéité et d'isolation		0,02%
Joint d'étanchéité		0,00125 - 0,012%
Mastic		0,1 - 0,012%
Matériau		0,005%
Produit pour revêtement routier		0,01%

Tableau 17 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteur des désinfectants professionnels hors matériel médical

Usages	Description/Information complémentaire	Gamme de Concentration
Désinfectant fumigène		1,7%
Désinfectant pour matériel de traite et d'élevage		0,4 - 5%

Tableau 18 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteurs des carburants/combustibles/solvants/lubrifiants et produits de transformation des métaux

Usages	Description/Information complémentaire	Gamme de concentration
Lubrifiants/Démoulage		0,05 – 1%
Huile de graissage		$1,5 \cdot 10^{-3}\%$
Lubrifiant pour emboutissage/étirage		$1,5 \cdot 10^{-3} - 0,02\%$
Solvant non pétrolier	Dont biocarburants	0,1%
Produit de protection des fluides utilisés dans la transformation des métaux		0,2%
Produit de protection/traitement maçonnerie pour matériaux construction		$4 \cdot 10^{-4} - 0,1\%$

Tableau 19 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT – Secteur des produits de climatisation et de traitement de l'eau

Usages	Description/Information complémentaire	Gamme de concentration
Désinfectant pour système de climatisation		50%
Entretien des circuits de chaudière/anticorrosion	Hors détartrants	0,2%
Produit de protection contre les organismes nuisibles dans les systèmes de climatisation/refroidissement		2%
Produit pour traitement de l'eau	Hors piscine	$5 \cdot 10^{-3} - 0,45\%$

Tableau 20 : Récapitulatif des mélanges et/ou articles contenant de la MIT - Mélange commercial/additif non alimentaire

Usages	Gamme de concentration
Additif non alimentaire	0,00125 – 0,45%
Agent de texture non alimentaire	0,0038 – 1%
Agent assouplissant pour process industriel	0,0048%
Antimoussant	$7 \cdot 10^{-4} - 1\%$
Complexant/chélatant/séquestrant	0,0075 – 0,0104%
Dispersant	0,001 – 0,0075%
Epaississant	$3 \cdot 10^{-5}\%$
Floculant/agglomérant/liant	$3 \cdot 10^{-5} - 0,02\%$
Mouillant	0,0013 – 0,06%
Tensioactif	$2,5 \cdot 10^{-3} - 5 \cdot 10^{-3}\%$
Colorant et pigment	$3 \cdot 10^{-4} - 0,05\%$
Colorant et pigment organique	$5 \cdot 10^{-3}\%$
Conservateur non alimentaire	3 – 5%

Agent de protection contre les micro-organismes	0,4 – 100%
Additif pour caoutchouc et plastique	0,099%

Au niveau français, le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) regroupe 32 centres de consultation de pathologie professionnelle (CCPP) ainsi que certains services de santé au travail. Ce réseau rassemble les données de chaque consultation au sein d'une base et permet d'investiguer *a posteriori* les pathologies professionnelles, les agents en cause etc. Les informations contenues dans la base regroupent les caractéristiques du patient, la ou les pathologies, les caractéristiques des expositions professionnelles, le secteur d'activité et la profession du patient. La MIT fait partie du thesaurus des substances chimiques depuis 2013, permettant d'associer les cas d'exposition professionnelle spécifiquement à cette substance depuis cette date. Antérieurement, les cas étaient corrélés à la famille des isothiazolinones sans précision.

Une thèse est actuellement en cours sur l'analyse des dermatites allergiques de contact professionnelles au sein du RNV3P. L'objectif est de décrire la prévalence de ces troubles cutanés en fonction des nuisances et d'identifier les secteurs ou postes de travail à risque. A ce sujet, Bensefa-Colas *et al.* (2015) indiquent que le nombre de dermatites de contact allergiques professionnelles liées aux isothiazolinones a augmenté d'environ 38%, entre 2001 et 2010. Cette augmentation s'explique là encore, par l'utilisation de MIT en remplacement du mélange CMIT/MIT, quel que soit le secteur professionnel concerné. Les auteurs concluent à la nécessité de guider des actions de prévention aux isothiazolinones et de réglementer en particulier, l'utilisation de la MIT dans les produits à usage professionnel afin d'enrayer cette augmentation.

Une autre thèse d'exercice est également en cours, spécifiquement sur la MIT et les données du RNV3P. Elle devrait apporter des éléments complémentaires sur la caractérisation des secteurs professionnels à risque et la prévalence des dermatites de contact dans ces secteurs.

7 Conclusions

Cette expertise a permis de confirmer le large usage de la MIT dans les produits destinés au grand public en remplacement du mélange CMIT/MIT. Elle constate l'augmentation du nombre de cas de sensibilisations cutanées à cette substance partout en Europe. La problématique des dermatites par voie aéroportée, soulevée par les dermato-allergologues du Revidal-Gerda, a été confirmée par les publications scientifiques analysées.

Dans le cadre du règlement européen « Cosmétiques », la MIT fait toujours l'objet d'une discussion afin de limiter son utilisation. Un suivi des discussions sera à assurer car la diminution du seuil de 100 à 15 ppm dans les produits rincés permettrait de limiter les risques de sensibilisation et, dans une moindre mesure l'élicitation. Le CES confirme qu'aucune étude ne permet de définir une concentration garantissant l'absence d'élicitation à la MIT.

Ainsi, pour les individus déjà sensibilisés à la MIT, l'éviction est le seul moyen d'éviter la poursuite ou la récurrence de dermatites de contact, par voie cutanée directe ou aéroportée, quel que soit le type de produit. Il est donc essentiel que le patient soit informé des diverses sources d'expositions auxquelles il pourrait être confronté. Une meilleure information sur la présence de MIT dans les produits à usage grand public (et professionnels) permettrait une meilleure prise en charge des patients sensibilisés.

Dans le cadre du règlement « CLP », la publication en juin 2015 de la 2^{ème} adaptation aux progrès techniques (ATP¹⁶) implique que tout mélange contenant plus de 100 ppm de MIT soit étiqueté « Contient de la méthylisothiazolinone. Peut produire une réaction allergique ». Au regard des données toxicologiques, le seuil de 100 ppm apparaît comme trop élevé pour permettre de protéger de la survenue de sensibilisation et d'élicitation, même s'il s'agit d'une première avancée réglementaire en l'attente d'une classification harmonisée. Il est à noter que, afin d'améliorer l'information à destination du consommateur, les fabricants européens de peintures décoratives (via leur conseil européen des peintures et des encres - CEPE) ont convenu de mentionner, de manière volontaire et proactive, « contient de la Méthylisothiazolinone » sur les emballages de leur peintures décoratives à partir de 15 ppm de MIT voire à partir de 1 ppm pour certains fabricants.

La Slovénie a déposé une proposition de classification harmonisée pour la MIT en janvier 2015, préconisant de classer la MIT comme sensibilisant cutané de catégorie 1, avec une limite de concentration spécifique de 0,06% soit 600 ppm. Cette proposition n'est pas encore adoptée et doit faire l'objet d'une discussion au niveau européen. Pour autant, le CES considère que cette limite est trop élevée au regard des données toxicologiques.

L'usage de la MIT en tant que biocide fera l'objet d'une évaluation finalisée en 2016 par la Slovénie, Etat-membre rapporteur.

Par ailleurs, cette expertise a permis d'identifier des incertitudes, notamment sur la toxicité respiratoire de la MIT, sur l'éventuelle présence de MIT dans des articles (ex : canapés, vêtements) et les niveaux de concentration.

¹⁶ Adaptation of technical progress

Ainsi, le CES recommande la mise en œuvre d'une stratégie de prévention de l'exposition à la MIT dans les produits à usage grand public, en anticipation ou en complément des actions réglementaires à venir :

- la mise en place d'une information systématique destinée aux consommateurs, sur les emballages des mélanges contenant de la MIT, quel que soit le niveau de concentration dans le mélange, au-delà des produits cosmétiques et des détergents pour lesquels cette information est déjà obligatoire. Cette approche est déjà proposée par les fabricants européens de peintures décoratives à partir de 1 ppm pour certains fabricants, et à partir de 15 ppm pour l'ensemble des fabricants. Une information systématique dès la plus faible concentration applicable au produit fini mis sur le marché permettra l'éviction de l'allergène pour les individus sensibilisés ;
- la proposition d'une conduite à tenir pour les occupants d'un local repeint avec une peinture contenant de la MIT : renforcer l'information sur la nécessité de ventiler la pièce après application et de limiter sa fréquentation les jours suivant l'application ;
- la prise en compte de la MIT dans l'étiquetage prévu pour les produits de construction afin d'informer le consommateur sur les niveaux d'émission en polluants volatils. Dans la procédure de qualification des émissions de composés organiques volatils, proposée par l'Afsset en 2009, une concentration limite d'intérêt (CLI) de $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ est disponible pour cette substance. Cette CLI française a d'ailleurs été adoptée par le groupe de travail européen d'harmonisation des protocoles et des CLI¹⁷ ;
- dans le cadre des commentaires attendus sur la limite de concentration spécifique proposée par la Slovénie, l'élaboration d'un argumentaire visant à défendre un seuil inférieur, sur la base des données disponibles.

Le CES recommande par ailleurs la mise en œuvre d'actions de veille et de recherche afin d'acquérir des données complémentaires :

- Concernant la relation dose-réponse : une veille bibliographique doit être assurée afin d'être en mesure de définir un seuil d'élicitation ;
- Concernant la toxicité respiratoire : des actions de recherche mériteraient d'être conduites en vue de documenter le lien éventuel entre l'exposition à la MIT et la survenue de symptômes respiratoires ;
- Concernant l'exposition des professionnels : il conviendra d'exploiter les données du RNV3P afin de mieux caractériser les secteurs professionnels à risque et les types de pathologie induites, et d'assurer une veille bibliographique sur le sujet ;
- Concernant la recherche de conservateurs alternatifs : d'autres substances pourraient être envisagées comme substituts de la MIT en particulier les substances autorisées dans le cadre du TP 6 du règlement « Biocides » ou d'autres isothiazolinones. S'agissant des isothiazolinones, le mélange MIT/BIT (benzisothiazolinone) est de plus en plus utilisé en tant que conservateur. L'OIT (octylisothiazolinone) est principalement utilisée comme fongicide notamment dans les TP7 (produits de protection pour pellicule), et est également utilisée comme agent de conservation dans des détergents en mélange avec la MIT ou avec le mélange CMIT/MIT. Concernant les substances inscrites en TP6, elles ne sont pas de parfaits candidats à la substitution de la MIT en raison de leur toxicité humaine et environnementale ou de leurs propriétés physico-chimiques. Le recours à ces substances pourrait engendrer un déplacement de risques. Il conviendrait d'initier de nouvelles recherches sur des conservateurs ou des systèmes innovants.

¹⁷ http://www.eu-lci.org/EU-LCI_Website/Home.html

8 Bibliographie

8.1 Publications

Aerts O., Baeck M., Constandt L., Dezfoulian B., Jacobs M.-C., Kerre S., Lapeere H., Pierret L., Wouters K., Goossens A. 2014. The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: a multicentre study. *Contact Dermatitis* 71, 41–48. doi:10.1111/cod.12249

Aerts, O., Cattaert, N., Lambert, J., Goossens, A., 2013. Airborne and systemic dermatitis, mimicking atopic dermatitis, caused by methylisothiazolinone in a young child. *Contact Derm.* 68, 250–251. doi:10.1111/cod.12050

Alwan, W., White, I.R., Banerjee, P., 2014. Presumed airborne contact allergy to methylisothiazolinone causing acute severe facial dermatitis and respiratory difficulty: airborne contact allergy to methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis* 70, 320–321. doi:10.1111/cod.12219

Barbaud, A., 2014. Quoi de neuf en dermatologie clinique? *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 141, S597–S609. doi:10.1016/S0151-9638(14)70163-2

Devos F.C., Pollaris L., Van Den Broucke S., Seys S., Goossens A., Nemery B., Hoet P. H.M., Vanoirbeek J. A.J., 2015. Methylisothiazolinone: Dermal and respiratory immune responses in mice. *Toxicol. Lett.* 235;179-188

García-Gavín, J., Vansina, S., Kerre, S., Naert, A., Goossens, A., 2010. Methylisothiazolinone, an emerging allergen in cosmetics? *Contact Derm.* 63, 96–101. doi:10.1111/j.1600-0536.2010.01754.x

Hosteing S, Meyer N, Waton J, Barbaud A, Bourrain JL, Raison-Peyron N, Felix B, Milpied-Homsi B, Ferrier Le Bouedec MC, Castelain M, Vital-Durand D, Debons M, Collet E, Avenel-Audran M, Mathelier-Fusade P, Vermeulen C, Assier H, Gener G, Lartigau-Sezary I, Catelain-Lamy A, Giordano-Labadie F; REVIDAL-GERDA network, 2014. Outbreak of contact sensitization to methylisothiazolinone: an analysis of French data from the REVIDAL-GERDA network. *Contact Derm.* 70(5):262-9.

Kaae, J., Menné, T., Thyssen, J.P., 2012. Presumed primary contact sensitization to methylisothiazolinone from paint: a chemical that became airborne. *Contact Derm.* 66, 341–342. doi:10.1111/j.1600-0536.2012.02012.x

Kaur-Knudsen, D., Menné, T., Christina Carlsen, B., 2012. Systemic allergic dermatitis following airborne exposure to 1,2-benzisothiazolin-3-one. *Contact Derm.* 67, 310–312. doi:10.1111/j.1600-0536.2012.02117.x

Lundov M.D., Friis U.F., Menné T., Johansen J.D. 2013. Methylisothiazolinone in paint forces a patient out of her apartment. *Contact Derm.* 69, 252–253. doi:10.1111/cod.12136

Lundov M.D., Kolarik B., Bossi R., Gunnarsen L., Johansen J.D. 2014. Emission of isothiazolinones from water-based paints. *Environ. Sci. Technol.* 48, 6989–6994. doi:10.1021/es500236m

Lundov M.D., Menné T. 2013. Airborne exposure to methylchlorisothiazolinone and methylisothiazolinone from a toilet cleaner. *Contact Derm.* 68, 252–253. doi:10.1111/cod.12054

Lundov M.D., Zachariae C., Johansen J.D. 2011a. methylisothiazolinone contact allergy and dose-response relationships. *Contact Derm.* 64, 330-336. doi: 10.1111/j.1600-0536.2011.01901.x

Lundov M.D., Mosbech H., Thyssen J.P., Menné T., Zachariae C., 2011b. Two cases of airborne allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in paint. *Contact Derm.* 65, 176–179. doi:10.1111/j.1600-0536.2011.01924.x

Lundov, M.D., Zachariae, C., Menné, T., Johansen, J.D., 2012. Airborne exposure to preservative methylisothiazolinone causes severe allergic reactions. *BMJ* 345, e8221.

Madsen, J.T., Andersen, K.E., 2014. Airborne allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in a child sensitized from wet wipes. *Contact Derm.* 70, 183–184. doi:10.1111/cod.12191

Majamaa, H., Roto, P., Vaalasti, A., 1999. Airborne occupational hypersensitivity to isothiazolinones in a papermaking technician. *Contact Derm.* 41, 220.

Schwensen, J. F., Lundov M.D., Bossi R., Banerjee P., Gimenez-Arnau E., Lepoittevin J.P., Lidén C., Uter W., Yazar K., White I.R., Johansen, J.D., 2015. Methylisothiazolinone and Benzisothiazolinone Are Widely Used in Paint: a Multicentre Study of Paints from Five European Countries: methylisothiazolinone and benzisothiazolinone in paint. *Contact Derma.* 72, no. 3: 127–38. Doi:10.1111/cod.12322

Vanneste, L., Persson, L., Zimerson, E., Bruze, M., Luyckx, R., Goossens, A., 2013. Allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone from different sources, including “mislabelled” household wet wipes. *Contact Derm.* 69, 311–312. doi:10.1111/cod.12143

Van Steenkiste, E., Goossens, A., Meert, H., Apers, S., Aerts, O., 2015. Airborne-induced lymphomatoid contact dermatitis caused by methylisothiazolinone. *Contact Derm.* doi:10.1111/cod.12359

Yazar, K., Lundov, M.D., Faurschou, A., Matura, M., Boman, A., Johansen, J.D., Lidén, C. 2015. Methylisothiazolinone in rinse-off products causes allergic contact dermatitis: a repeated open-application study. *Br J Dermatol.* Feb 24. doi: 10.1111/bjd.13751. [Epub ahead of print]

8.2 Rapports

Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV). 2014. Etude exploratoire : caractérisation des émissions de fournitures scolaires et de produits d'entretien utilisés dans une école et analyse des données de composition. Programme d'études et de recherche de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) « Lieux de vie fréquentés par les enfants ». Rapport CSTB-DSC/2014-068.

Danish Ministry of the Environment. Environmental Protection Agency. 2015. Risk Management Option Analysis Conclusion Document. CAS No 2682-20-4. Member State : Danish EPA.

Danish Ministry of the Environment. Environmental Protection Agency. 2015. Survey and Exposure Assessment of Methylisothiazolinone in Consumer Products. Survey of chemical substances in consumer products No 134.

Institut national de recherche et sécurité (INRS). 2010. Allergènes responsables de dermatites de contact allergiques en milieu du travail. Classement par secteur d'activité professionnelle. Documents pour le médecin du travail (DMT). Fiche d'allergologie-dermatologie professionnelle. N°123. TA 86.

Kemikalieinspektionen (KEMI). 2014. Minority opinion of Sweden on 2-Methylisothiazol-3(2H)-one for use in product type 13. Swedish Chemicals Agency. H14-00067.

Norme française NF EN 71-7. Juin 2014. Sécurité des jouets – Partie 7 : Peintures au doigt – Exigences et méthodes d'essai. ICS : 97.200.50. Indice de classement : S 51-219.

Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). 2012. Opinion on benzisothiazolinone. COLIPA n°P96. SCCS/1482/12.

SCCS. 2013. Opinion on Methylisothiazolinone (P94). Submission II (Sensitisation only). European Commission. SCCS/1521/13.

SCCS. 2015. Request on a scientific opinion on Methylisothiazolinone (MI) CAS n. 2682-20-4 (P94). http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/requests/index_en.htm (consulté le 23 mars 2015). Requête datée du 5 janvier 2015.

8.3 Réglementations

Arrêté du 24 février 2010 fixant les modalités d'application du décret n° 2010-166 du 22 février 2010 relatif à la sécurité des jouets.

Décret n° 2010-166 du 22 février 2010 relatif à la sécurité des jouets.

Directive n°2009/48/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2009 relative à la sécurité des jouets.

Règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.

Règlement (CE) n°1907/2006 du 18 décembre 2006 concerne l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (Reach).

Règlement (CE) n°648/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 relatifs aux détergents.

Règlement n°1272/2008 du Parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

Règlement (UE) n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides.

8.4 Sites internet

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). <http://www.atsdr.cdc.gov/>

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). <http://www.bfr.bund.de/de/start.html> Consulté en mars 2015.

Buyers Guide Chem. <https://www.buyersguidechem.com/> Consulté en mars 2015.

ChemBlink. <http://www.chemblink.com/> Consulté en mars 2015.

ChemicalBook. www.chemicalbook.com Consulté en mars 2015.

Chemicalland. <http://www.chemicalland21.com/> Consulté en mars 2015.

ChemSpider. <http://www.chemspider.com/> Consulté en mars 2015.

Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST). <http://www.csst.qc.ca/Pages/index.aspx> Consulté en mars 2015.

Danish Environmental Protection Agency (Danish EPA). <http://eng.mst.dk/> Consulté en mars 2015.

Danish EPA – database over kemiske stoffer i forbrugerprodukter. <http://mst.dk/virksomhed-myndighed/kemikalier/fokus-paa-saerlige-produkter/database-over-kemiske-stoffer-i-forbrugerprodukter/> Consulté en mars 2015.

European Chemicals Agency (ECHA). <http://echa.europa.eu/fr/> Consulté en mars 2015.

Hazardous Substances Data Bank (HSDB) : <http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/hsdb.htm>
Consulté en mars 2015.

Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris). <http://www.ineris.fr/> Consulté en mars 2015.

Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des maladies professionnelles et des accidents du travail (INRS). <http://www.inrs.fr/> Consulté en mars 2015.

International Programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. <http://www.inchem.org/> Consulté en mars 2015.

LookChem. <http://www.lookchem.com/> Consulté en mars 2015.

Swedish Chemicals Agency (KEMI). <http://www.kemi.se/en/> Consulté en mars 2015.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). <http://www.rivm.nl/> Consulté en mars 2015.

ANNEXES

Annexe 1 : Texte d'autosaisine



DECISION N° ANSES 2014-08-226

AUTOSAISINE 2014-SA-0186

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses),

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 1313-3 conférant à l'Anses la prérogative de se saisir de toute question en vue de l'accomplissement de ses missions,

Décide :

Article 1^{er}.- L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail se saisit afin de réaliser une expertise dont les caractéristiques sont listées ci-dessous.

1.1 Thématiques et objectifs de l'expertise

Cette auto-saisine vise à dresser un état des lieux sur les utilisations de la méthylisothiazolinone (MIT) dans les produits à usage courant et les risques de sensibilisations cutanées et respiratoires associées et d'allergie associés (n° CAS = 2682-20-4).

L'objectif de l'auto-saisine sera d'identifier les produits les plus exposants en vue de proposer d'éventuelles recommandations visant à limiter les expositions des personnes déjà sensibilisées et de celles qui ne le sont pas encore.

1.2 Contexte de l'auto-saisine

La méthylisothiazolinone (MIT) est une substance utilisée seule ou en mélange avec la chlorométhylisothiazolinone (CMIT) comme conservateur dans des préparations cosmétiques ou dans des produits d'usage courant. Dans les produits cosmétiques, la concentration de la MIT ne doit pas dépasser 0,01% (100 ppm) conformément au règlement 1223/2009/EEC. Elle est également réglementée dans certains cadres sectoriels tels que les détergents.

De récentes publications scientifiques ont montré depuis 2010 une augmentation importante des cas de sensibilisations allergiques en lien avec une exposition à la MIT. En décembre 2013, un avis du « *Scientific Committee on Consumer Safety* » (SCCS) de la Commission européenne (DG Sanco) a confirmé l'existence d'une augmentation importante du nombre de cas de sensibilisations cutanées imputables à la MIT dans divers Etats-membres de l'Union européenne dont la France. Une recrudescence des cas d'allergie de contact chez des personnes préalablement sensibilisées est également observée, faisant suite à une exposition à la MIT présente dans des produits cosmétiques mais aussi dans des produits d'usage courant. Cette constatation a conduit le SCCS à recommander d'évaluer les expositions des consommateurs à la MIT via d'autres types de produits de consommation que les cosmétiques.

Par ailleurs, cette problématique a fait l'objet de nombreuses discussions au sein du réseau de toxicovigilance animé par l'InVS et du groupe de travail « Toxicovigilance des produits chimiques ». Les experts de ce groupe, en particulier les dermato-allergologues membres du réseau Revidal-Gerda ont confirmé ces observations et ont estimé nécessaire d'engager des travaux de caractérisation et d'évaluation de l'exposition des consommateurs via des produits d'usage courant.

Par ailleurs, la France instruit actuellement, en tant qu'Etat-membre, un dossier de ré-évaluation du mélange CMIT/MIT dans le cadre du règlement Biocides. La Slovénie quant à elle, dans le cadre du règlement CLP (Classification, Labelling and Packaging) est en charge du dossier de classification de la substance MIT afin de proposer une classification harmonisée pour cette substance.

Le CES « Evaluation des risques liés aux articles et produits de consommation », lors de sa séance du 22 mai 2014, a par ailleurs soutenu l'engagement de l'agence dans ces travaux.

1.3 Questions sur lesquelles portent les travaux d'expertise à mener

L'objectif de l'auto-saisine est de réaliser un état des lieux sur :

- 1) les utilisations des produits d'usage courant contenant de la MIT seule ou en mélange ;
- 2) les risques d'allergie associés.

Pour ce faire, sont proposées les actions suivantes, menées en parallèle :

- A. Une étude de filières et d'usages visant à recenser les catégories de produits d'usage courant contenant de la MIT. Un recensement des catégories de produits commercialisés d'usage grand public contenant d'autres dérivés de la famille chimique des isothiazolinones pourra compléter ces données ;
 - Une synthèse des réglementations encadrant l'utilisation de la MIT et des autres substances faisant partie de la famille des isothiazolinones ;
 - L'identification des catégories de produits commercialisés les plus exposants ;
- B. Une synthèse des données les plus récentes sur la recrudescence des cas de sensibilisations par voie cutanée ou aérienne et la relation dose-effet.

Une articulation des travaux se fera avec l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM), en lien avec l'utilisation de cette substance comme conservateur dans les produits cosmétiques.

1.4 Durée prévisionnelle de l'expertise

2^{ème} semestre 2014.

Article 2- Un avis sera émis et publié par l'Agence à l'issue des travaux.

Fait à Maisons-Alfort, le **11 AOUT 2014**



Marc MORTUREUX
Directeur général

Annexe 2 : Recherche bibliographique sur les données de toxicité cutanée par voie aéroportée

Base de données utilisées : Pubmed, Scopus

Tableau 1 : Références bibliographiques sur la toxicité cutanée de la MIT par voie aéroportée

Auteurs	Titre	Source	Disponibilité
Aerts O, Cattaert N, Lambert J, Goossens A.	Airborne and systemic dermatitis, mimicking atopic dermatitis, caused by methylisothiazolinone in a young child.		O
Aerts O, Baeck M, Constandt L, Dezfoulian B, Jacobs MC, Kerre S, Lapeere H, Pierret L, Wouters K, Goossens A.	The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: a multicentre study.		O
Alwan W, White IR, Banerjee P.	Presumed airborne contact allergy to methylisothiazolinone causing acute severe facial dermatitis and respiratory difficulty.		O
Barbaud, A.	Quoi de neuf en dermatologie clinique ?	Annales de dermatologie et de vénéréologie, dec 2014 Vol. 141 (S4): S597-S609	O
Bregnbak D, Lundov MD, Zachariae C, Menné T, Johansen JD	Five cases of severe chronic dermatitis caused by isothiazolinones	Contact Dermatitis. 2013 69:57-59	N
Chomiczewska-Skóra D, Kręcis B, Kieć-Świerczyńska M.	[Isothiazolinones as causal factors of contact allergy epidemics in the 20th and 21st centuries].		N
García-Gavín, J., Vansina, S., Kerre, S., Naert, A., Goossens, A.	Methylisothiazolinone, an emerging allergen in cosmetics?	Contact Dermatitis. Vol. 63, Issue 2, August 2010, Pages 96-101	O
Horst, N., Lambert, J., Aerts, O.	Airborne contact dermatitis caused by methylisothiazolinone	Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie. 2013 Jun ; 23(6):324-326	N
Kaae J, Menné T, Thyssen JP.	Presumed primary contact sensitization to methylisothiazolinone from paint: a chemical that became airborne.		O
Lundov MD, Mosbech H, Thyssen JP, Menné T, Zachariae C.	Two cases of airborne allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in paint.	Contact Dermatitis. 2011 Sep;65(3):176-9.	O
Lundov MD, Zachariae C, Menné T, Johansen JD.	Airborne exposure to preservative methylisothiazolinone causes severe allergic reactions.	BMJ. 2012 Dec 4;345:e8221.	N
Lundov MD, Friis UF, Menné T, Johansen JD.	Methylisothiazolinone in paint forces a patient out of her apartment.		O

Lundov MD, Kolarik B, Bossi R, Gunnarsen L, Johansen JD.	Emission of isothiazolinones from water-based paints.		O
Lundov MD, Menné T.	Airborne exposure to methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone from a toilet cleaner.		O
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.	O
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	O
Vanneste L, Persson L, Zimerson E, Bruze M, Luyckx R, Goossens A.	Allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone from different sources, including 'mislabelled' household wet wipes.	Contact Dermatitis. 2013 Nov;69(5):311-2.	O

O : oui, N : non

Tableau 2 : Références bibliographiques sur la toxicité cutanée aux autres isothiazolinones par voie aéroportée

Auteurs	Titre	Source	Disponibilité
Bentrop, I., Gall, H., Beyer, A.V., Peter, R.U.	[Airborne contact dermatitis due to methylchloro- and methylisothiazolinone in paint]	Allergo Journal 1999 8(1), pp39-40	NON
Bohn S, Niederer M, Brehm K, Bircher AJ.	Airborne contact dermatitis from methylchloroisothiazolinone in wall paint. Abolition of symptoms by chemical allergen inactivation.		Oui
Braun-Falco M, Knott E, Huss-Marp J, Ring J, Hofmann H.	Alkalization of wall paint prevents airborne contact dermatitis in patients with sensitization to isothiazolinones.	Contact Dermatitis. 2008 Aug;59(2):129-31.	Oui
Bregnbak D, Johansen JD.	Airborne sensitization to isothiazolinones observed in a 3-month-old boy.		Oui
Dooms-Goossens, A., Morren, M., Dierickx Marien, C.K.	A patient bothered by unexpected sources of isothiazolinones	Contact Dermatitis 36(5), pp274. 1997	NON
Fernandez de Corres, L., Navarro, J.A., Gastaminza, G., Del Pozo, M.D.	An unusual case of sensitization to methylchloro- and methyl-isothiazolinone (MCI/MI)	Contact Dermatitis. 1995 Sep;33(3):215-6.	Oui
Finkbeiner H, Kleinhaus D.	Airborne allergic contact dermatitis caused by preservatives in home-decorating paints.	Contact Dermatitis 1994: 31: 275–276.	NON
Gebhardt M, Looks A, Hipler U C.	Urticaria caused by type IV sensitization to isothiazolinones.	Contact Dermatitis 1997: 36: 314.	NON
Hardcastle N J, Gawkrödger D J.	Occupational contact dermatitis to 1,2-benzisothiazolin-3-one and 5-chloro-2-	Contact Dermatitis 2005: 53: 115–116.	NON

methylisothiazolin-3-one/2-methylisothiazolin-3-one in paint manufacturers.			
Hausen, BM	Airborne contact dermatitis due to (chloro)methyl isothiazolinone (Kathon® CG) in dispersion wall paints	Aktuelle Dermatologie. Vol 25, issue 1-2, January 1999, pp 9-14	NON
Hunter KJ, Shelley JC, Haworth AE.	Airborne allergic contact dermatitis to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone in ironing water	Contact Dermatitis. 2008 Mar;58(3):183-4.	Oui
Jensen JM, Harde V, Brasch J.	Airborne contact dermatitis to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone in a boy		NON
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.	NON
Kristensen D, Hein HO, Weismann K.	[Airborne contact allergy provoked by Kathon in water-based plastic paint].	Ugeskr Laeger. 2002 Apr 29;164(18):2411-3.	NON
Majamaa H, Roto P, Vaalasti A.	Airborne occupational hypersensitivity to isothiazolinones in a papermaking technician.	Contact Dermatitis. 1999 Oct;41(4):220.	Oui
Raison-Peyron, N., Guirauden, M., Guillot, B.	Eczéma de contact au mélange méthylchloroisothiazolinone/méthylisothiazolinone après un contact professionnel accidentel: A propos de 2 cas	Archives des maladies professionnelles et de l'environnement. Vol 67, Issue 1, January 2006, pp49-52	Oui
Reinhard E, Waeber R, Niederer M, Maurer T, Maly P, Scherer S.	Preservation of products with MCI/MI in Switzerland.	Contact Dermatitis. 2001 Nov;45(5):257-64.	Oui
Schnuch A, Szliska C, Uter W; IVDK.	Facial allergic contact dermatitis. Data from the IVDK and review of literature.	Hautarzt. 2009 Jan;60(1):13-21. doi: 10.1007/s00105-008-1644	NON
Schubert H.	Airborne contact dermatitis due to methylchloro- and methylisothiazolinone (MCI/MI).	Contact Dermatitis. 1997 May;36(5):274.	Oui
Spiewak R, Dutkiewicz J.	A farmer's occupational airborne contact dermatitis masqueraded by coexisting rosacea: delayed diagnosis and legal acknowledgement.	Ann Agric Environ Med. 2004;11(2):329-33.	NON
Tokunaga M, Fujii H, Okada K, Kagemoto Y, Nomura T, Tanioka M, Matsumura Y, Miyachi Y.	Occupational airborne contact dermatitis by isothiazolinones contained in wall paint products.	Allergol Int. 2013 Sep;62(3):395-7. doi: 10.2332/allergolint.13-LE-0540. Epub 2013 Jul 25.	Oui
Young H S, Ferguson J E, F, Beck MH.	Contact dermatitis from 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one in a PhD student.	Contact Dermatitis 2004; 50: 47-48.	NON

Tableau 3 : Revues de la littérature sur les causes de dermatite de contact par voie aéroportée

Auteurs	Titre	Source	Disponibilité
Angelini G, Vena GA.	Airborne contact dermatitis.	Clin Dermatol. 1992 Apr-	NON

			Jun;10(2):123-31.	
Dooms-Goossens A, Deleu H.	Airborne contact dermatitis: an update.	Contact dermatitis.	1991 Oct;25(4):211-7	NON
Dooms-Goossens AE, Debusschere KM, Gevers DM, Dupré KM, Degreef HJ, Loncke JP, Snauwaert JE.	Contact dermatitis caused by airborne agents. A review and case reports.	J Am Acad Dermatol.	1986 Jul;15(1):1-10.	NON
Ghosh S.	Airborne-contact dermatitis of non-plant origin: an overview.	Indian J Dermatol.	2011 Nov;56(6):711-4	Oui
Huygens S, Goossens A.	An update on airborne contact dermatitis.	Contact Dermatitis,	2001, 44, 1-6	Oui
Komericki P, Aberer W, Kränke B.	An 8-year experience in airborne contact dermatitis.	Wien Klin Wochenschr.	2004 May 31;116(9-10):322-5.	NON
Lachapelle JM.	Environmental airborne contact dermatoses.	Rev Environ Health.	2014 ;29(3) :221-31. Review	NON
Lachapelle JM	Dermatoses professionnelles aéroportées en milieu industriel. Groupe d'études et recherches en dermato-allergologie (GERDA)	Progrès en dermato-allergologie. Lyon, John Libbey Eurotext,	1999, tome 5, pp. 227-240	NON
Lachapelle JM.	Industrial airborne irritant or allergic contact dermatitis.	Contact Dermatitis.	1986 Mar;14(3):137-45.	NON
Machado S, Silva E, Sanchez M, Massa A.	Occupational airborne contact dermatitis.	Am J Contact Dermat.	2003 Mar;14(1):31-2.	NON
Santos, Goossens	An update on airborne contact dermatitis: 2001-2006	Contact Dermatitis	2007: 57: 353-360	Oui
Schloemer JA, Zirwas MJ, Burkhart CG.	Airborne contact dermatitis: common causes in the USA.	Int J Dermatol.	2014 Jul 1	NON
Swinnen I, Goossens A.	An update on airborne contact dermatitis: 2007-2011.	Contact dermatitis,	vol 68, issue 4, pp 232-238, April 2013	NON
Tennstedt D, Leroy B, Lachapelle JM.	[Contact allergic airborne dermatitis].	Ann Dermatol Venereol.	1994;121(11):850-4.	NON

Annexe 3 : Auditions – synthèse des données

Afin d'appuyer les recherches bibliographiques, l'Anses a contacté et auditionné plusieurs fédérations professionnelles :

- FIPEC : Fédération des Industries des Peintures, Encres, Couleurs, Colles et adhésifs ;
- AFISE : Fédération des Industries de la Détergence, de l'Entretien et des Produits d'Hygiène Industrielle ;
- UIC : Union des Industries Chimiques ;
- UFCC : Union Française du Commerce Chimique.

Les 2 leaders sur le marché produisant la méthylisothiazolinone à savoir les sociétés THOR et Dow Chemical ont également été auditionnés.

Avec l'accord de l'AFISE et l'UFCC, l'Anses a fait parvenir aux adhérents de ces fédérations un questionnaire permettant de répondre aux questions ci-dessous. Toutes les questions n'ont pu être complétées selon les adhérents.

- ✓ Pour quelles propriétés sont utilisées les isothiazolinones (IT) dans vos articles/mélanges ?
- ✓ A quelles concentrations les IT sont-elles incorporées dans vos articles/mélanges ?
- ✓ Lorsqu'une IT est ajoutée, connaissez-vous sa durée d'action ?
- ✓ Dans quels articles/mélanges retrouve-t-on les IT ?
- ✓ Connaissez-vous les utilisations finales potentielles de vos produits ?
- ✓ Existe-t-il une IT qui est plus utilisée que les autres IT de la même famille (OIT par exemple) ?
- ✓ Dans quel pourcentage de vos produits une IT ou un mélange d'IT sont-ils présents ?
- ✓ Avez-vous eu des retours d'utilisateurs avals de vos produits concernant des sensibilisations et/ou allergies ?
- ✓ Avez-vous commencé à penser à des substituts potentiels aux IT ?
- ✓ Concernant les conservateurs en général, quelle stratégie adoptez-vous quant à leur utilisation (concentration, spectre d'activité, choix des usages, famille...) ?
- ✓ Comment est déterminée la concentration d'efficacité ? (utilisation en tant que conservateur ou pour une autre propriété)
- ✓ Son utilisation est-elle plus ou moins en augmentation ces dernières années ?
- ✓ Pourquoi utilisez-vous cette substance maintenant ?
- ✓ Quelle est la proportion de MIT importée par rapport à celle produite en France ?

Par ailleurs, l'AFISE a pu communiquer à l'Anses les résultats d'un questionnaire réalisé par l'AISE (International Association for Soaps, Detergents and Maintenance Products) sur la MIT en Europe.

Les différentes auditions ont confirmé que la MIT est utilisée comme conservateur dans de très nombreux secteurs d'activité (peintures, détergents, produits cosmétiques, traitements du cuir, entretiens des voitures...), à différentes concentrations selon les mélanges dans lesquels elle est intégrée.

• Secteur de la détergence

Dans le domaine de la détergence, la gamme de concentration d'utilisation de la MIT varie entre 10 et 250 ppm. Les utilisations recensées de la MIT dans ce secteur sont diverses et variées telles que les abrasifs, nettoyants, dégraissants, liquides vaisselles (main ou machine), nettoyants pour le sol, lingettes, nettoyants chaussures...

La MIT est utilisée essentiellement de par son large spectre d'activité biocide, son activité biocide à faibles concentrations et son efficacité dans une large gamme de pH, rendant difficile la substitution de la MIT dans ce secteur. Les substituts possibles sont la BIT ou le mélange CMIT/MIT pour la famille des isothiazolinones. Le phénoxyéthanol, le glutaraldéhyde, le Bronopol ou l'acide lactique sont proposés comme alternatives pour des utilisations en Europe dans le cadre du règlement « Biocides ». Cependant, depuis 2007 uniquement en France, les procédés libérant du formaldéhyde ont été déclarés cancérigènes de catégorie 1 dans le cadre de l'arrêté du 13 juillet 2006 modifiant l'arrêté du 5 janvier 1993 fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérigènes au sens du deuxième alinéa de l'article R.231-56 du code du travail. Ainsi, les libérateurs de formol tels que le Bronopol ne sont plus utilisés en tant que conservateurs en pot. Selon les industriels, le glutaraldéhyde n'est pas non plus un substitut fiable du fait de son fort potentiel irritant et sensibilisant.

Les industriels français du secteur de la détergence ont également indiqué que plusieurs substances sont essentielles à la conservation de leurs produits, malgré les inconvénients et/ou obligations réglementaires. En priorité, sont cités le phénoxyéthanol, le Bronopol et le glutaraldéhyde. Pour les liquides vaisselles à la main, la DMDM hydantoïne et l'acide salicylique sont cités, et l'acide sorbique pour certains adoucissants pour le linge.

Actuellement, les conservateurs suivants sont considérés pour de futures utilisations de produits détergents (sans préjuger de leur potentiel sensibilisant) :

- MIT - BIT,
- Sodium omadine¹⁸,
- DBDCB (Dibromodicyanobutane),
- DBNPA (Dibromonitrilopropionamide),
- acide benzoïque et acide déhydroacétique ainsi que leurs sels pour une utilisation en TP6,
- pyrithione zincique,
- DDAC (chlorure de didécyldiméthylammonium), selon les caractéristiques physicochimiques et techniques de la formule.

En conclusion des questionnaires envoyés par l'AFISE et l'AISE, il apparaît que la MIT est difficilement substituable dans leur produits d'autant plus que les alternatives existantes ou envisageables ne sont *a priori* pas équivalentes en termes d'efficacité, de concentration et de spectre d'activité.

• Secteur des peintures

La réglementation dans le secteur des peintures a évolué ces dernières années. En effet, depuis 2007, les peintures décoratives font l'objet d'une obligation de réduction de leur teneur en composés organiques volatils (COV), afin de réduire leurs émissions dans l'air intérieur des bâtiments. Depuis la mise en œuvre de cette réglementation, l'offre des peintures décoratives est à plus de 65% en phase aqueuse. Un retour vers des peintures en phase solvant n'est pas envisageable car non conforme à la réglementation européenne.

Or, pour conserver ces peintures en phase aqueuse, et notamment pour éviter la formation de biofilm (qui diminue la durée de vie de la peinture), l'utilisation d'un ou de plusieurs conservateurs est essentielle. Compte tenu du règlement « Biocides », dans le cadre du TP6, environ 50 substances pourraient être utilisées comme conservateurs dans les peintures. Cependant, la fédération des peintures a indiqué qu'étant donné des différentes contraintes (toxicologiques, écotoxicologiques, réglementaire, coût...), seules les substances de la famille des isothiazolinones permettent de répondre aux exigences de conservation des peintures en phase aqueuse.

¹⁸ Interdit dans les produits cosmétiques

D'autre part, la MIT semble être l'unique molécule biocide autorisée (excepté le mélange CMIT/MIT mais qui, utilisé à 15 ppm¹⁹ ne semble pas efficace selon les industriels), qui soit efficace sur les espèces du genre *Pseudomonas*, responsables majoritairement des cas de problèmes de contamination des eaux industrielles utilisées dans les procédés de fabrications des produits en phase aqueuse ainsi que de contaminations en pots. Selon les professionnels de l'industrie de la peinture, parmi la famille des isothiazolinones, seule la MIT est susceptible d'être compatible avec l'ensemble de peintures à l'eau car elle est très efficace et stable.

A titre d'exemple, la BIT est efficace sur certaines bactéries à un certain pH avec une température stable. Elle n'est pas utilisée seule comme conservateur dans les peintures en phase aqueuse car elle n'est pas efficace contre les *Pseudomonas* et a une solubilité non optimale en pH acide.

L'évolution des biocides depuis une cinquantaine d'année en termes de conservations est passée par l'utilisation d'organo-mercurés puis les phénols via le formaldéhyde et les libérateurs de formaldéhyde, puis la BIT, le mélange CMIT/MIT, MIT/BIT puis actuellement MIT/BIT/X.

Afin d'améliorer l'information à destination du consommateur, les fabricants européens de peintures décoratives (via leur conseil européen CEPE) ont convenu de mentionner, de manière volontaire et proactive, « contient de la Méthylisothiazolinone » sur les emballages de leur peintures décoratives pour celles qui contiennent entre 15 et 100 ppm de MIT. Certains fabricants de peinture mentionneront la présence de MIT déjà à partir de 1 ppm.

(À noter qu'en application du CLP, la phrase EUH 208 « contient « nom de la substance sensibilisante ». Peut produire une réaction allergique » sera à apposer sur les mélanges qui contiennent de la MIT à partir de 100 ppm).

Cette information, non encore généralisée à ce jour, va l'être, avec la mise à jour des emballages de peintures décoratives pour passer de l'ancien système d'étiquetage datant de 2002, au nouveau système d'étiquetage issu du CLP (règlement 1272/2008), à compter du 1^{er} juin 2015.

• Les producteurs leaders du marché

L'Anses a rencontré les 2 producteurs leader sur le marché de la MIT. Elles ont également confirmé les utilisations et propriétés de la MIT :

- dans le domaine de l'hygiène corporelle : la MIT est utilisée seule ou en mélange, dans des applications rincées ou non rincées jusque 100 ppm. Son champ d'application est large en tant que conservateur sur une large gamme de bactérie. Cependant dans ce domaine, la MIT n'est pas utilisée pour son pouvoir fongicide.

- dans les applications industrielles : en tant que conservateurs pour les peintures, revêtements, latex, adhésifs, peintures, matériaux de constructions, détergents... La MIT est utilisée seule ou en mélange avec d'autres substances à des concentrations allant jusque 150 ppm.

Ces 2 entreprises ont soutenu, qu'en termes de conservateurs, la MIT était « la dernière molécule disponible ».

En effet, bien que dans le cadre de la réglementation biocides, plusieurs molécules sont autorisées dans les TP 6 (protection des produits pendant le stockage), la seule utilisée de par son efficacité et son spectre d'action est la MIT.

Les industriels plaident pour une diminution programmée de l'utilisation de la MIT et en conséquence des cas de sensibilisation, de par les différentes actions réglementaires en cours.

¹⁹ Le seuil de 15 ppm concernant l'utilisation du mélange CMIT/MIT est issu de la classification de ce mélange et de la concentration maximale autorisée à laquelle il peut être utilisé.

Selon la 2^{ème} ATP du CLP qui prendra effet en juin 2015, tout produit contenant plus de 100 ppm de MIT devra être étiqueté, ce qui devrait permettre l'éviction, selon ces industriels, du contact du grand public avec les produits contenant de la MIT. D'autre part, à partir du 1^{er} septembre 2015 et dans le cadre du règlement « Biocides », la liste de l'article 95 regroupe l'ensemble des entreprises ayant été approuvées pour mettre sur le marché certaines substances par rapport à certains TP sera effective. Or, à ce jour, seuls les producteurs leader sont sur cette liste, ce qui implique que les autres entreprises qui, jusqu'ici peuvent mettre sur le marché la MIT, ne seront plus autorisées à le faire.

Les fournisseurs de MIT ont estimé pendant les auditions, que si cette molécule est retirée des produits cosmétiques non rincés (responsables selon eux d'un grand nombre de cas de sensibilisation, les produits cosmétiques étant les plus grands « consommateurs » de MIT en tant qu'agent de conservation de pot), et avec l'application de la 2^{ème} ATP du CLP à partir de juin 2015 pour l'ensemble des mélanges ; peu de nouveaux cas de personnes sensibilisées devraient apparaître. Ceci leur permet alors d'asseoir leur position sur le fait qu'une recherche d'alternative n'est pas leur priorité, ce qui est justifié, selon eux par le fait qu'étant donné le chiffre d'affaire du marché de la MIT, peu de recherches d'alternatives seront engagées puisque celles-ci coûtent trop chers par rapport aux bénéfices qu'elles pourraient engendrer.

Usages décrits par les industriels auditionnés

Substance active	Usages
MIT	<ul style="list-style-type: none"> • Process biocide in metalworking fluids • In-can preservative for paints and coatings, detergents, industrial/process chemicals, • Preservative for cosmetic products
CMIT/MIT	<ul style="list-style-type: none"> • Same applications as MIT + • Process biocide in industrial water treatment, papermill, oilfields • Preservative for rinse-off only cosmetic products
BIT	Same applications as CMIT/MIT <ul style="list-style-type: none"> • Not a cosmetic preservative
OIT	<ul style="list-style-type: none"> • In-can preservative for detergents • Dry film preservative (fungicide) in paints and coatings • Preservative for plastic
DCOIT	<ul style="list-style-type: none"> • Dry film preservative (fungicide) in paints and coatings • Preservative for plastic • Wood preservative (industrial uses only) • Antifouling agent (professional paints only)

Annexe 4 : Auditions – compte-rendus



Enquête de filière et d'usage de la Méthylisothiazolinone

Audition de la Fipec par l'Anses, le 15/04/2014

Sommaire

1) Contexte de l'étude	1
2) Calendrier de l'étude ANSES	2
3) Discussion	2
Etude ANSES.....	2
La FIPEC et ses adhérents	2
Les substances actives disponibles, pourquoi la MIT est-elle incontournable – Position de la FIPEC et des représentants présents lors de l'audition	3
4) Réponses aux questions de l'audition	5
5) Conclusions de la FIPEC	6
ANNEXE : Liste de présence	7

1) Contexte de l'étude

- Recrudescence massive de cas de dermatites de contact, d'origine allergique à la MIT rapportée dans toute l'Europe
 - Augmentation des résultats positifs de patch-tests à la MIT (réseau Revidal-Gerda, 7874 patients): 1,5% en 2010 - 3,3% en 2011 – 5,6% en 2012 - 7,3 % en 2013
 - Patch testing à des niveaux parfois élevés : 200-500 ppm en France, Allemagne et Grande-Bretagne, 1000 ppm en Finlande et 2000 ppm au Danemark. Quelques personnes sensibilisées ont réagi à 15 ppm.
- Cas de dermatites de contact « aéroportées » chez adultes et peintres, et également chez de jeunes enfants (Madsen, 2014).
- Conservateur largement utilisé dans les produits cosmétiques et d'usage courant
 - Augmentation des cas d'allergies cutanées au mélange CMIT/MIT → s'explique aussi par exposition croissante à la MIT à des concentrations de 100 ppm dans des produits rincés et non rincés
- Pas de classification harmonisée en Europe, en Annexe VI du CLP, mais auto-classée comme substance sensibilisante par l'Industrie (les seuils génériques du CLP s'appliquent¹) → pas de mention sur les étiquettes de nombreux produits de consommation, à une concentration < 0.01 ou 0.1% selon la voie de sensibilisation considérée.
- Pas de consensus scientifique sur le seuil de concentration qui permettrait d'exclure les phénomènes allergiques
- Opinion récente du SCCS de Décembre 2013 (*Scientific Committee on Consumer Safety* de la Commission européenne) sur la nécessité de limiter l'exposition à ce conservateur dans les produits cosmétiques mais aussi dans les produits de consommation courante. Le SCCS a recommandé de ne plus utiliser de MIT dans les produits cosmétiques non rincés et de limiter la concentration de MIT dans les produits rincés à des valeurs inférieures au seuil d'élicitation de réactions allergiques chez des personnes déjà sensibilisées.

¹ 3.4.3.3.2 de l'annexe I du règlement (UE) n° 1272/2008



2) Calendrier de l'étude ANSES

PHASE I - Septembre 2014

- Etude de filières et d'usages visant à recenser les catégories de produits contenant de la MIT
- Interrogation de la BNPC
- Synthèse des réglementations
- Identification des produits les plus exposants
- Synthèse des données existantes sur la recrudescence des cas de sensibilisation (Biblio)
- Problématique de la survenue de dermatites de contact par la MIT aéroportée

PHASE II – Janvier 2015

- Recherche sur les substituts possibles ?

3) Discussion

Le déroulé des présentations faite par l'Anses et Thor ont servi de base aux échanges (ces présentations ne seront pas diffusées).

Etude ANSES

Suite à la publication de l'opinion du SCCS du 12 décembre 2013 sur la MIT² (volet sensibilisation et produits cosmétiques), où il est indiqué que : « *Since MI is widely used in other consumer products (eg. detergents, paints), exposures from such sources should also be assessed.* », Christophe Rousselle, chef de l'unité de l'évaluation des dangers et des risques des substances à l'ANSES et expert au sein du SCCS, nous indique que le comité ne pense pas que les futures dispositions de limitation de l'exposition à la MIT en cosmétique seront suffisantes pour éviter aux personnes déjà sensibilisées de ne pas déclencher des réactions allergiques, ou d'éviter aux personnes non encore sensibilisées de l'être. La récente décision pour les cosmétiques devrait aider à réduire la proportion de gens développant une sensibilisation et la question qui se pose est relative à la possibilité d'étiquetage d'autres produits pour informer les gens déjà sensibilisés de la présence de MIT.

En l'absence de classification européenne harmonisée de la MIT comme substance sensibilisante, et bien que la Slovénie, en tant qu'état membre rapporteur, soumette prochainement un dossier de demande de classification au RAC³, l'ANSES a décidé de s'autosaisir sur ce sujet, afin de réaliser une étude de filière et d'usages de la MIT, et plus généralement des isothiazolinones, en vue d'une meilleure connaissance des expositions, des catégories de produits en contenant, des données publiées sur la recrudescence des cas d'allergie observés et des conditions dans lesquelles les allergies se déclenchent, les populations concernées, en vue, le cas échéant, d'établir des recommandations visant à l'amélioration de l'information pour le consommateur.

La FIPEC et ses adhérents

La FIPEC est une fédération de 5 syndicats, avec 151 entreprises qui représentent env.16000 emplois pour env. 4,5 milliards d'euros de Chiffre d'affaire.

² http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_145.pdf

³ RAC : comité d'évaluation des risques de l'agence européenne des produits chimiques



Les 5 syndicats représentés sont :

- AFCALE, association des fabricants de couleurs pour l'Art, le Loisir et l'Enseignement (10 adhérents)
- AFEI, association des fabricants d'encre d'imprimerie (10 adhérents)
- AFICAM, association française des Industries des Colles, Adhésifs et Mastics (27 adhérents)
- SIPEV, syndicat national des Industries des Peintures, Enduits et Vernis (95 adhérents)
- SPB, syndicat national des Industries de la Préservation du Bois et lutte anti-termites (10 adhérents)
- La FIPEC compte également l'adhésion de quelques partenaires-fournisseurs (Thor en est un).

Au niveau européen, la FIPEC est membre de CEPE qui représente les industries des peintures, vernis et enduits, des encres d'imprimerie et des couleurs pour l'art, et de FEICA qui représente les industries des colles, adhésifs et mastics.

Les adhérents FIPEC sont des formulateurs de mélanges (au titre de CLP et REACH). Ces mélanges peuvent ensuite être utilisés dans la fabrication d'articles.

Depuis 2007, les peintures décoratives font l'objet d'une obligation de réduction de leur teneur en composés organiques (COV), afin de limiter leurs concentrations dans ces produits et réduire leurs émissions dans l'air intérieur des bâtiments. Depuis la mise en œuvre de cette réglementation, l'offre des peintures décoratives est à plus de 65% en phase aqueuse. Un retour vers des peintures en phase solvant n'est pas envisageable car non conforme à la réglementation européenne.

Depuis 2007 également, et ce uniquement en France, les procédés dégageant du formaldéhyde ayant été déclarés comme cancérigènes dans le cadre du code du travail, les biocides de protection en pot libérateurs de formol ne sont plus utilisés.

Depuis le 1^{er} septembre 2013 avec l'entrée en vigueur du règlement (UE) n° 528/2012 (Biocides), les mélanges au titre de CLP qui contiennent une protection en pot (TP6) ou une protection de film (TP7) sont également considérés comme des articles traités au titre de ce règlement.

A compter du 1^{er} juin 2015, les mélanges contenant des substances classées comme sensibilisante devront mentionner la phrase EUH 208 « contient « nom de la substance sensibilisante ». Peut produire une réaction allergique », à partir de 0.01 ou 0.1% de sa limite de concentration, ou à partir de 1/10^{ème} de sa limite de concentration spécifique (soit 1,5 ppm pour le mélange CMIT/MIT dont la limite est fixée à 15 ppm).

Selon les secteurs auxquels ils sont destinés, ces mélanges peuvent être utilisés par des consommateurs (grand public), des professionnels ou en application industrielle.

En France, et à la différence de la plupart des Etats membres de l'Union européenne, il existe de nombreux circuits de distribution qui mettent ces mélanges à disposition du public ou du professionnel (BtoC). Pour certains professionnels, ces mélanges sont également livrés en direct. Les mélanges destinés aux secteurs industriels sont fournis en direct (BtoB).

Plus d'informations :

- Site FIPEC <http://www.fipec.org/>
- Publications sectorielles, <http://www.fipec.org/publications/documents-a-acces-secure.html>

Les substances actives disponibles, pourquoi la MIT est-elle incontournable – Position de la FIPEC et des représentants présents lors de l'audition

La MIT est la seule molécule biocide restante*qui soit efficace sur les espèces de type *Pseudomonas*, responsables dans 90% des cas des problèmes de contamination des eaux industrielles utilisées dans les procédés de fabrication des produits en phase aqueuse ainsi que de contamination en pots.





La tendance actuelle est de trouver les meilleures associations de molécules biocides afin d'obtenir des effets combinés et une meilleure efficacité sur un large spectre de microorganismes aux doses les plus faibles.

* à l'exception toutefois du mélange CIT/MIT mais qui du fait de sa restriction à 15 ppm est inefficace bien des fois à ce dosage.

La MIT constitue la base parfaite pour des combinaisons avec d'autres molécules biocides car elle est :

- efficace à faible dose sur les *Pseudomonas*,
- stable chimiquement. Une utilisation à une concentration de 100 ppm est considérée comme sûre pour une bonne conservation des produits et pour les utilisateurs finaux. Les concentrations d'utilisation de la MIT sont en général inférieures à 100 ppm dans les mélanges. Cette concentration est réduite au maximum en fonction du type de molécule biocide associée.

Bien que la liste des substances de préservation en pot (Type de Produit 6 – TP6) contienne 47 substances, peu sont réellement utilisées/utilisables dans les revêtements pour diverses raisons techniques ou d'efficacité. Les deux grandes familles de substances utilisables sont les libérateurs de formaldéhyde et les isothiazolinones. Comme expliqué ci-dessus les libérateurs de formaldéhyde ne sont presque plus utilisés en France, la famille des isothiazolinones est donc essentielle. En réalité les molécules utilisées pour le TP6 sont : MIT, BIT, CMIT/MIT. L'OIT est peu utilisé en TP6 et est essentiellement un fongicide utilisé en TP7.

Dans le mélange CMIT/MIT, la MIT est un « by-product » généré en proportion 3/1. Le mélange a été classé pour ses effets sensibilisants en 2004 et a été de moins en moins utilisé au profit des libérateurs de formaldéhyde jusqu'en 2006 (date de l'arrêté français). La MIT seule n'a pas d'effet de préservation aux doses auxquelles elle est utilisée. Cependant, elle est laissée dans le mélange, car cela est trop coûteux de l'ôter.

Au début des années 2000, le mélange CMIT/MIT était largement utilisé. Depuis les années 2010, c'est le mélange MIT/BIT qui est utilisé.

La préservation en pot est indispensable pour les produits en phase aqueuse. En l'absence de conservation, très rapidement, le mélange est infecté, altérant ses propriétés : changement de viscosité, mauvaise odeur, formation de gaz, changement de pH, formation de tâches visibles, destruction des ingrédients.

Ceci entraîne également la formation de bio-film dans les canalisations industrielles, ceci pouvant aller jusqu'à bloquer l'activité de l'usine infectée dans sa totalité. Il existe une variété d'organismes pouvant s'y développer : bactéries, moisissures, levures. Les molécules biocides disponibles présentent des spectres d'action variés et complémentaires.

L'agent infectieux trouvé dans 90% des cas de contamination appartient aux *Pseudomonas*, mais bien d'autres bactéries sont présentes. Le MIT est la seule molécule réellement efficace sur le *Pseudomonas* à des doses acceptables.

Des cas de résistance ont été observés avec les molécules actives. Il est donc indispensable de pouvoir les combiner pour éviter un développement futur de résistance.

En industrie, une bonne hygiène des usines est nécessaire et des audits d'installations sont organisés par les fournisseurs biocides, ce qui a permis de réduire leur utilisation.

Les molécules disponibles aujourd'hui sont peu nombreuses et on ne s'attend pas à des innovations significatives dans ce domaine étant donné les coûts associés à l'autorisation sous la législation européenne biocide et les exigences techniques de compatibilité et d'efficacité.



4) Réponses aux questions de l'audition

- **Pour quelles propriétés sont utilisées les Izothiazolinones (IT) dans vos mélanges ?**
Les IT sont utilisées comme protection en pot dans les mélanges en phase aqueuse
- **Dans quel pourcentage de vos produits un IT ou un mélange d'IT est-il retrouvé ?**
L'ensemble des mélanges en phase aqueuse
- **Existe-t-il un IT qui est plus utilisé que les autres IT ?**
La MIT peut être utilisée seule ou en combinaison (notamment avec des antifongiques car la MIT n'a pas d'action fongicide).
Dans le cadre du développement de solutions de préservation en pot, des solutions de plus en plus sûres pour les utilisateurs sont recherchées. Au regard de son efficacité et de son coût, le CMIT/MIT a longtemps été le standard utilisé dans l'industrie. Le reclassement de cette substance à 15 ppm pour la sensibilisation cutanée il y a dix ans a poussé le marché vers d'autres associations, dont le principal est le MIT+BIT (l'efficacité biocide opère dès 100 ppm dans le mélange). La BIT est moins utilisée en raison de son instabilité en présence d'oxydants dans le mélange.
- **L'OIT (octyl izothiazolinone) est-il plus utilisé que les autres IT ?**
L'OIT est rarement utilisée en protection en pot (TP6). Elle est davantage utilisée en TP7 (comme la DCOIT).
- **Avez-vous commencé à penser à des substituts potentiels aux IT ?**
Pour l'instant, il n'existe aucun substitut à la MIT.
Les libérateurs de formol sont utilisés comme substituts dans certaines utilisations en Europe, mais pas en France, où depuis 2007, les procédés dégageant du formaldéhyde ayant été déclarés comme cancérogènes dans le cadre du code du travail, ces biocides ont été substitués.
47 substances actives biocides ont été enregistrées en TP6 mais la plupart ne sont pas utilisables pour des raisons techniques (altération de la couleur, de la texture du produit, formation de gaz).
- **Dans quels mélanges retrouve-t-on les IT ? A quelles concentrations les IT sont-ils incorporés ?**
BIT > 200 ppm (BIT se dégrade dès qu'un oxydant est présent dans le mélange)
CMIT/MIT < 15ppm
MIT < 100 ppm
- **Lorsqu'un IT est ajouté, connaissez-vous sa durée d'action ?**
De quelques mois (BtoB) à 3 ou 5 ans (BtoC). La durée d'action est également dépendante des conditions climatiques (température, humidité).
- **Connaissez-vous les utilisations finales potentielles de vos mélanges ?**
Utilisations très diversifiées : Anticorrosion/marine, Automobile, Bâtiment, Décoration, Industrie (Aéronautique, transport ferroviaire et routier, machinisme agricole, poids lourds, électroménager, électronique, informatique, téléphonie, travaux publics, éolien, signalisation routière,), Emballage



- **Avez-vous eu des retours d'utilisateurs avals de vos produits concernant des sensibilisations et/ou allergies ?**

Les usines manipulant des concentrés de ces molécules savent en général prendre les mesures (indispensables) à leur manipulation (quelques cas de sensibilisation rapportés). Les centres antipoison ont-ils connaissance de cas d'allergie/sensibilisation et en quelles proportions ; il serait utile d'avoir accès à cette information⁴.

5) Conclusions de la FIPEC

- L'utilisation de la MIT dans la protection en pot est incontournable (efficacité contre *Pseudomonas* non remplacée à ce jour). La combiner avec d'autres substances actives permet d'en diminuer les quantités utilisées dans les mélanges en phase aqueuse. En France, la substitution pour certaines utilisations par des libérateurs de formol n'est pas envisageable.
- En l'absence de signalisation de cas d'allergie/sensibilisation des utilisateurs auprès des adhérents de la FIPEC, les participants se proposent d'échanger ultérieurement sur les cas recensés et des conditions dans lesquelles les allergies/sensibilisations se sont déclenchées pour déterminer si des actions peuvent être entreprises collectivement
- Il est proposé de faire un point d'étape après réalisation de la PHASE I de l'étude.

⁴ Commentaires de Christophe Rousselle, après la réunion d'audition : « En réponse à cette question : les centres antipoison ont éventuellement des informations mais l'imputabilité des réactions de sensibilisation rapportées à la MIT est difficilement évaluable (en raison de la présence d'autres substances sensibilisantes dans les mélanges) »

**ANNEXE : Liste de présence**

SOCIETE / ORGANISME	PARTICIPANTS
ANSES	Céline DUBOIS
ANSES	Christophe ROUSSELLE
ANSES	Cécilia SOLAL
BLANCHON	Jacques CLÉCHET
CEPE	Didier LEROY
FIPEC	Claudie MATHIEU
THOR	Pierre GUYOT
THOR	Stéphane SELLAM



Relevé de décisions de l'audition de l'AFISE et de l'UIC du 28 avril 2014

Afise

HENRY Christelle	
LUCAS Valérie	
JOLY Frédérique	

UIC

LEROY Marie Hélène	
--------------------	--

Anses

DUBOIS Céline	
ROUSSELLE Christophe	
SOLAL Cécilia	

Synthèse des discussions

NB : en bleu dans le document, les actions à réaliser par l'ANSES et l'AFISE.

L'Anses présente son projet d'auto-saisine relatif aux articles et/ou mélanges de consommation courante contenant de la méthylisothiazolinone, ainsi que le contexte ayant entraîné cette étude à l'agence. La discussion s'établit autour de la liste des questions proposées par l'Anses. La présentation de l'Anses est annexée au présent relevé de décisions.

L'afise représente environ 60% du marché français des produits détergents, d'entretien et d'hygiène industrielle. Les distributeurs de produits de grande consommation ayant des produits à leur marque ne sont pas membres de l'AFISE.

L'afise et l'UIC informent l'Anses de la mise en place d'un questionnaire à l'attention de ses adhérents par la fédération européenne des industries de la détergence. Ce questionnaire cible les produits contenant de la méthylisothiazolinone ou toute autre substance de la famille des isothiazolinones.

L'afise confirme que la MIT est utilisée pour ses propriétés conservatrices mais qu'elle n'est pas en mesure, le jour de l'audition, de répondre de manière approfondie aux questions de l'ANSES ; l'afise souhaite pour cela consulter ses adhérents avant de répondre. D'autre part, l'afise indique que, à ce jour, la liste des substances sensibilisantes listées dans le règlement « Cosmétiques » est la même que pour le règlement « Détergents ».

L'UIC informe l'Anses que les 2 producteurs principaux de MIT en France sont THOR et DowAgroScience. MH Leroy suggère de rencontrer ces 2 industriels, ce à quoi l'Anses répond qu'elle a déjà rencontré la société THOR lors de l'audition de la FIPEC. **L'Anses prend note de contacter Dow**



afin de connaître les secteurs d'utilisation de leurs clients et leur stratégie d'utilisation de la MIT ou tout autre substance de la famille des isothiazolinones. De même, l'Anses les interrogera sur leur possibilité de réaliser eux-mêmes des mélanges (et sur leur utilisation finale) ainsi que l'identification de pays étrangers fournisseurs d'isothiazolinones. A ce sujet, MH Leroy indique qu'une liste des fournisseurs patentés en substances actives biocides devra être mise à disposition sur le site de l'ECHA.

L'UIC propose à l'Anses de contacter l'UFCC (Union Française du Commerce Chimique) afin de connaître les importations de MIT en France.

L'Afise et l'Anses se mettent d'accord afin que l'Afise interroge ses adhérents sur les questions listées dans le document fourni en amont de l'audition. L'Afise adossera ces questions au questionnaire de la fédération européenne. Avant envoi de ce questionnaire, l'Afise et l'Anses échangeront afin d'optimiser celui-ci.

De même, l'Anses fournira avant le 15 mai 2014, une lettre d'intention afin que l'Afise puisse la joindre au questionnaire pour que ses adhérents comprennent le contexte de celui-ci.

Le questionnaire sera envoyé aux alentours du 15 mai, pour une réponse le 15 juin avec une réponse finale après relance début juillet 2014



Annexe 1 : Présentation de l'Anses sur l'auto-saisine « (Méthyl)isothiazolinone »



**Auditions
(Méthyl) isothiazolinone**

Contexte

- Méthylisothiazolinone (MIT)
 - Conservateur largement utilisé dans les produits cosmétiques et d'usage courant
 - Pas classé parmi les substances sensibilisantes → pas de mention sur les étiquettes de nombreux produits de consommation
 - Pas de consensus scientifique sur le seuil de concentration qui permettrait d'exclure les phénomènes allergiques
- Recrudescence massive de cas de sensibilisation rapportée dans toute l'Europe
- Opinion récente du SCCS sur la nécessité de limiter l'exposition à ce conservateur dans les produits cosmétiques mais aussi dans les produits de consommation courante

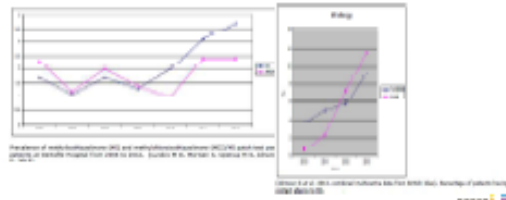
Epidémie en Europe

- Recrudescence des cas de dermatites de contact d'origine allergique depuis 2010
- En France, Revidal-Gerda (Réseau de vigilance de dermato-allergologie-Groupe d'études et de recherches en dermato-allergologie)
 - Etude rétrospective entre 2010 et 2012, chez 7874 patients (16 centres)
 - Augmentation des résultats positifs de patch-tests à la MIT : 1,5% en 2010 - 3,3% en 2011 - 5,6% en 2012
 - Pour 2013 : 7,3 %



Opinion du SCCS – 12/12/2013

- Scientific Committee on Consumer Safety (CE)
- Augmentation des cas d'allergies cutanées au mélange CMIT/MIT → s'explique aussi par exposition croissante à la MIT à des concentrations de 100 ppm dans des produits rincés et non rincés



Opinion du SCCS – 12/12/2013

- Seuil de 100 ppm trop élevé (produits rincés pouvant être considérés comme « non rincés » du fait d'utilisations fréquentes)
 - Proposition d'un seuil de 15 ppm (pas de consensus scientifique) dans les produits rincés
 - Pas de données sur l'existence d'un seuil non toxique pour les produits non rincés
- Pas d'ajout de MIT à des cosmétiques contenant déjà un mélange CMIT/MIT (problème des préparations incluses ?)
- Substance non classée alors que potentiel sensibilisant équivalent à substances classées
- Réflexion à élargir vers autres catégories de produits

Problématique de la MIT aéroportée

- Madsen (2014) : cas d'une petite fille de 3 ans sensibilisée par des lingettes et ayant développé deux épisodes de dermatite de contact suite à emménagement dans deux appartements fraîchement repeints
- Nombreuses publications similaires chez des enfants sensibilisés à des lingettes ou papier toilette imprégné
- Cas de dermatites de contact « aéroportées » chez adultes et peintres



Fig. 1. Facial allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone (MIT) from toilet paper.



Proposition d'étude

- Phase I → Septembre 2014
 - Etude de filières et d'usages visant à recenser les catégories de produits contenant de la MIT
 - Interrogation de la BNPC
 - Synthèse des réglementations
 - Identification des produits les plus exposants
 - Synthèse des données existantes sur la recrudescence des cas de sensibilisation (Biblio)
 - Problématique de la survenue de dermatites de contact par la MIT aéroportée
- Phase II → Janvier 2015
 - Recherche sur les substituts possibles ?

Organisation du travail

- Appuis
 - RNV3P (Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles) : Identification de cas de sensibilisations chez des professionnels (peintres – Mose, 2012 (Danish Contact Dermatitis Group))
- Auditions
 - Fédérations : Afise-UIC / Fipec
 - Industriels ?

Liste des questions

- Pour quelles propriétés sont utilisées les isothiazolinones (IT) dans vos articles/mélanges ?
- A quelles concentrations les IT sont elles incorporées dans vos articles/mélanges ?
- Lorsqu'un IT est ajouté, connaissez-vous sa durée d'action ?
- Dans quels articles/mélanges retrouve-t-on les IT ?
- Connaissez-vous les utilisations finales potentielles de vos produits ?
- Existe-t-il un IT qui est plus utilisé que les autres IT de la même famille (OIT par exemple) ?
- Dans quel pourcentage de vos produits un IT ou un mélange d'IT est il retrouvé ?
- Avez-vous eu des retours d'utilisateurs avals de vos produits concernant des sensibilisations et/ou allergies ?
- Avez-vous commencé à penser à des substituts potentiels aux IT ?
- Concernant les conservateurs en général, quelle stratégie adoptez-vous quant à leur utilisation (concentration, spectre d'activité, choix des usages, famille...) ?

Relevé de décisions de l'audition de Dow Chemicals du 23 Juin 2014

Dow

QUEROU Rodolphe	
WATT Ian	

Anses

DUBOIS Céline	
SOLAL Cécilia	

Synthèse des discussions

L'Anses présente son projet d'auto-saisine relatif aux articles et/ou mélanges de consommation courante contenant de la méthylisothiazolinone, ainsi que le contexte ayant entraîné cette étude à l'agence. La discussion s'établit autour de la liste des questions proposées par l'Anses. La présentation de l'Anses est annexée au présent relevé de décisions.

La MIT est un conservateur utilisé pour la durée de stockage.

Réglementation/Classification

La société Dow informe l'Anses que les volumes de MIT n'augmentent pas énormément depuis 2010 car, compte tenu de la réglementation actuelle et jusqu'au 1^{er} septembre 2015 (date à partir de laquelle seuls les fournisseurs ayant déposé un dossier pourront continuer à mettre sur le marché la MIT), l'ensemble des sociétés sont autorisées à vendre de la MIT. De même, selon Dow, le volume d'importation de MIT est difficile à évaluer compte tenu des sociétés dites « free riders ».

En ce qui concerne le classement de la MIT, Dow recommande de la classer en R43 à partir de 1000 ppm jusqu'à ce que le dossier de classification CLP (par la Slovénie) soit évalué. Thor, 2^{ème} leader sur le marché avec Dow, préconise le même seuil de classement.

La 2^{ème} ATP du CLP, publiée en 2011, va être appliquée en juin 2015, impliquant que :

- Tout article contenant au moins 1,5 ppm de CMIT/MIT devra être étiqueté « contient du CMIT/MIT, peut produire une réaction allergique »,
- Tout article contenant plus de 100 ppm de MIT devra être étiqueté « contient de la MIT, peut produire une réaction allergique ».

La CMIT/MIT, quant à elle, est classée officiellement depuis 2000, la limite de concentration pour R43 est de 15 ppm.

Domaines d'utilisation

-Dans le domaine des peintures, les concentrations ne dépassent pas les 15 ppm de CMIT/MIT ; de même les fabricants font attention aux préparations incluses et demandent à leurs fournisseurs quels

conservateurs sont utilisés. Dans le domaine des peintures, la plupart des fabrications sont faites en Europe (car les peintures sont à base d'eau et que le coût de transport est important).

- Pour les usages non cosmétiques, environ 50 conservateurs sont actuellement encore sur le marché mais environ la moitié sont classés sensibilisants.

- Dans le domaine du « personal care », les concentrations de MIT utilisées sont d'environ 75-100 ppm ; de ce fait, l'opinion du SCCS avec une limitation à 15 ppm impliquerait la fin de la MIT dans ces applications (pas suffisamment efficace). Dow pense qu'il est plus judicieux de réserver l'utilisation de la MIT aux produits rincés (l'exposition des utilisateurs est bien moindre par rapport aux produits non-rincés) en conservant la même limite de concentration (100 ppm).

- Selon Dow, si la MIT est supprimée des préparations cosmétiques non rincées, il y aura moins de personnes qui seront primo-sensibilisées. De même, toujours selon Dow, les peintures ne sont pas à l'origine de primo-sensibilisation.

Substitution de la MIT

Dow informe l'Agence qu'un potentiel substitut de la MIT serait la MBIT. Cependant le marché de la MIT dans les peintures est relativement faible par rapport aux autres marchés de Dow, de ce fait Dow n'engagera pas des recherches onéreuses pour substituer la MIT. Surtout, selon Dow, il faut garder une gamme d'agents conservateurs suffisamment large pour les différents sous-usages du TP 6, afin de prévenir les incompatibilités, les problèmes techniques ainsi que les problèmes potentiels de résistance microbiologique, afin de maintenir une bonne efficacité dans tous les types de formules de peinture. C'est le même problème pour tous les produits industriels, la gamme existante des conservateurs devient de plus en plus limitée.

Fabrication de la MIT

Dow ne fabrique pas la MIT en France. Les produits biocides de cette société sont fabriqués en Suisse et en Grande Bretagne. Les produits de Dow sont destinés exclusivement aux professionnels.

Les différentes substances de la famille des isothiazolinones :

- Dans le secteur de la détergence, le mélange MIT/BIT est très utilisé voire la BIT ou l'OIT/CMIT/MIT.
- L'OIT peut aussi être utilisée dans le secteur de la détergence car il possède des propriétés antifongiques et est donc utilisée en combinaison avec le CMIT/MIT ou la MIT qui sont des antimicrobiens principalement antibactériens.
- La DCOIT est un antifongique principalement utilisé dans les peintures, les revêtements, les plastiques.

Notes



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr

www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)