

I Revues générales

Allergies et conservateurs

RÉSUMÉ : L'adjonction de conservateurs au sein de produits à usage cosmétique est pratiquement indispensable. Elle a pour but d'éviter une prolifération microbienne, levurique ou à champignons qui dégraderait inéluctablement le cosmétique.

La plupart des cosmétiques en contiennent et la dermatite de contact aux conservateurs est l'effet secondaire le plus fréquemment décrit en rapport avec ceux-ci. Étant donné qu'ils sont incorporés à de très faibles doses, ils ne sont cependant pratiquement jamais irritants.

La mise en évidence d'une dermatite de contact supposée à un conservateur d'un cosmétique nécessite, dans un premier temps, la réalisation des tests épicutanés à l'aide du produit fini. Néanmoins, dans de nombreux cas, ce test sera négatif étant donné la très faible concentration du (ou des) conservateur(s) potentiellement responsable(s). Il est donc nécessaire dans un second temps de tester – aux concentrations adéquates – les divers conservateurs contenus dans le(s) cosmétique(s) soupçonné(s).



D. TENNSTEDT, A. HERMAN

Service de Dermatologie,
Cliniques Universitaires Saint-Luc,
BRUXELLES.

Les agents conservateurs correspondent à des agents chimiques d'origine naturelle ou synthétique que l'on peut ajouter (ou plutôt: que l'on doit ajouter) à de très multiples substances de la vie de tous les jours: aliments, médicaments, peintures, huiles industrielles et, bien entendu, produits cosmétiques. Cette liste est loin d'être exhaustive.

Les conservateurs sont censés éviter la dénaturation du produit auquel ils ont été ajoutés en limitant la prolifération microbienne et mycotique, voire virale. Ils préviennent ainsi l'apparition de nouvelles molécules qui peuvent modifier le produit fini et le rendre impropre à la consommation. Les principaux germes impliqués, dont ils sont censés diminuer l'importance, sont le staphylocoque doré, l'*Escherichia coli* et le *Pseudomonas aeruginosa*. Concernant les agents mycotiques, il s'agit essentiellement du *Candida albicans* et de l'*Aspergillus niger*.

Cet article est essentiellement consacré aux conservateurs inclus dans des cos-

métiques utilisés tant au niveau des téguments que sur le cuir chevelu.

En principe, les produits en phase aqueuse nécessitent très souvent l'adjonction de conservateurs (parfois multiples) car ils se contaminent facilement, tandis que les produits en phase grasse ou contenant des huiles requièrent plutôt la présence d'antioxydants afin d'éviter toute tendance au rancissement. Idéalement, les conservateurs doivent être inodores, non colorés, solubles dans l'eau, dépourvus de propriétés irritantes et allergisantes. Ils doivent être actifs vis-à-vis de la plupart des bactéries et champignons. En ce qui concerne les industriels, ils doivent être bon marché et actifs à de très faibles concentrations. Ce type de conservateur idéal est loin d'exister. En effet, la plupart d'entre eux ont des propriétés allergisantes indiscutables.

Les dermatites de contact aux conservateurs sont devenues de plus en plus fréquentes au sein des consultations de dermato-allergologie et leurs aspects



Fig. 1 : Dermate allergique de contact aux parabens contenus dans une crème hydratante.

cliniques peuvent être extrêmement variés [1].

La dermatite de contact allergique aux conservateurs des cosmétiques s'observe la plupart du temps au visage mais peut également se développer aux mains, au cuir chevelu ainsi qu'à n'importe quel endroit du tégument en fonction des diverses applications de cosmétiques effectuées par les patients (et encore plus souvent par les patientes) [2-3] (fig. 1 à 4).

Conservateurs et dermatite de contact allergique

1. Parabens

Il s'agit d'esters de l'acide parahydroxybenzoïque (parahydroxybenzoates de



Fig. 2 : Dermate allergique de contact à la méthylisothiazolinone contenue dans une lotion de démaquillage (utilisation sur le visage et le cou).

méthyle, d'éthyle, de propyle et de butyle). Les parahydroxybenzoates de propyle et de butyle sont de moins en moins utilisés (probables perturbateurs endocriniens à effet estrogénique ?). Par ailleurs, leurs risques carcinogénétiques potentiels ont fait l'objet d'une polémique intense mais ceux-ci semblent définitivement écartés. La concentration des parabens dans les cosmétiques (et les médicaments à usage topique) est en général très faible, de l'ordre de 0,1 % à 0,3 %. Les parabens ne causent qu'exceptionnellement des dermatites allergiques de contact bien qu'ils restent très souvent utilisés.

Les campagnes anti-parabens ne sont très certainement pas justifiées sur le plan allergologique. Il faut signaler qu'ils ne font plus partie de la batterie standard nord-américaine en raison de la "faible rentabilité" des tests épicutanés compte

tenu de la rareté des patients sensibilisés aux parabens. Il faut néanmoins observer que les personnes sensibilisées aux parabens tolèrent généralement bien les préparations cosmétiques en contenant lorsque celles-ci sont appliquées sur une peau saine (y compris les paupières) alors qu'il n'en serait pas ainsi sur une peau déjà lésée (ce phénomène est dénommé "paraben paradox").

► Test épicutané : 16 % dans la vaseline blanche (4 % de chacun des 4 esters).

2. Isothiazolinones

Les isothiazolinones [4-11] sont des composés organiques hétérocycliques aux propriétés biocides extrêmement puissantes (très large spectre d'activité). Depuis la polémique autour des risques carcinogénétiques associés aux parabens, les isothiazolinones sont devenues l'un des principaux groupes de conservateurs utilisés au sein des cosmétiques. Ils sont interdits dans les topiques médicamenteux. Le mélange méthylchloroisothiazolinone/méthylisothiazolinone, ou MCI/MI, est de plus en plus remplacé par la méthylisothiazolinone (MI) seule. Les propriétés sensibilisantes de ces deux types d'isothiazolinone sont très importantes. Ces conservateurs sont utilisés aussi bien dans les cosmétiques qu'au sein de produits d'entretien et de produits industriels (peintures aqueuses, diverses huiles, colles, laques, vernis, encres et liquides de refroidissement notamment).

Au début des années 1980, le mélange MCI/MI (avec un rapport de 3/1), plus connu sous le nom de Kathon CG, a été massivement introduit comme conservateur au sein des produits cosmétiques. De très nombreux cas de dermatite de contact allergique ont été rapportés (et le sont toujours). En principe, la Commission européenne a ramené la concentration maximale autorisée de MCI/MI dans les cosmétiques de 30 à 15 ppm. Aux États-Unis, les limitations ont été abaissées à 7,5 ppm pour les produits non rincés et à 15 ppm pour

I Revues générales



Fig. 3 : Dermatitis allergique de contact aéroportée à la méthylisothiazolinone contenue dans une peinture à l'eau appliquée par le patient (pour repeindre sa chambre).



Fig. 4 : Dermatitis allergique de contact à la méthylisothiazolinone contenue dans une crème de massage (kinésithérapeute) : aspect de pseudodyshidrose.

les produits rincés. En Europe, depuis avril 2016, le mélange MCI/MI est interdit dans les produits non rincés.

De plus en plus de produits (à usage cosmétique ou non) ne contiennent plus que la MI seule ou associée à des conservateurs autres que la MCI. La MI se retrouve dans de nombreux produits cosmétiques : crèmes hydratantes, lingettes nettoyantes, produits pour bébé, produits pour le bain, filtres solaires, soins capillaires, produits de rasage, produits d'hygiène intime, maquillage... Elle est également présente dans de multiples produits à usage ménager (lessiviels, assouplissants pour le linge, nettoyants de surface, liquides pour la vaisselle...).

La MI possède également de très fortes capacités de sensibilisation car elle est très souvent employée à des concentrations nettement supérieures au mélange MCI/MI. La concentration maximale autorisée dans les cosmétiques (rincés et non rincés) est de 100 ppm. Il faut

préciser qu'il n'existe aucune limitation en ce qui concerne les produits nettoyants et à usage industriel bien que ceux-ci doivent en principe être étiquetés. Dans certaines études, la prévalence de la sensibilisation à la MI est de l'ordre de 5 à 10 % des patients testés ! Une augmentation de cette prévalence continue à être notée d'année en année.

Il y a de nombreux cas de sensibilisation isolée à la MI (sensibilisation primaire). La coexistence d'une sensibilisation concomitante au mélange MCI/MI et à la MI seule est aussi très fréquente.

De même, il faut souligner que de nombreux cas de dermatite de contact dus au mélange MCI/MI ou à la MI seule sont rapportés chez des patients ayant été en contact de manière aéroportée avec des peintures fraîchement appliquées ou des produits d'entretien pour toilettes. Des symptômes respiratoires liés à l'exposition à la MI ou au mélange MCI/MI sont également possibles.

Les concentrations maximales jusqu'alors autorisées pour les mélanges MCI/MI sont de 15 ppm, mélange interdit depuis avril 2016 pour ce qui est des produits cosmétiques non rincés. Les concentrations maximales de MI seule dans les produits cosmétiques sont de 100 ppm. Une recommandation préconise de ne plus utiliser de MI dans les produits cosmétiques non rincés. On notera qu'il s'agit d'une recommandation sans aucune obligation !

► Test épicutané pour le mélange MCI/MI : 200 ppm dans l'eau.

► Tests épicutanés pour la MI seule : 500 ppm dans l'eau, voire 2 000 ppm dans l'eau à condition d'utiliser une micro-pipette.

3. Méthylidibromo glutaronitrile

Ce conservateur était une cause fréquente d'allergie de contact aux produits cosmétiques ainsi qu'aux lingettes humides.

POINTS FORTS

- La plupart des conservateurs sont utilisés à de très faibles concentrations mais peuvent être des agents sensibilisants responsables de dermatite allergique de contact. Ils sont cependant rarement irritants.
- Les tests épicutanés à l'aide des cosmétiques eux-mêmes ne sont pas toujours fiables étant donné la faible concentration des conservateurs incorporés.
- Les tests épicutanés à l'aide de conservateurs à concentration adéquate sont idéalement indispensables dans la mise au point de la dermatite de contact supposée d'origine cosmétique.
- Les parabens ne sont qu'exceptionnellement allergisants.
- La méthylisothiazolinone seule et le mélange méthylchloro-isothiazolinone/méthylisothiazolinone sont les conservateurs les plus fréquemment responsables de dermatite allergique de contact liée aux cosmétiques.

À l'heure actuelle, il n'est plus autorisé que dans certains produits rincés à une concentration maximale de 0,1 %. En revanche, il est toujours utilisé dans de nombreux produits à usage industriel ainsi que dans certains produits à usage ménager, souvent sous l'appellation 1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane (ou encore Tektamer 38). La prévalence de l'allergie de contact au méthylidibromo glutaronitrile est devenue extrêmement faible étant donné son retrait progressif de nombreux produits cosmétiques.

► Test épicutané : 0,5 % dans la vaseline.

4. Quaternium-15

Le Quaternium-15 (Dowicil 200) est un ammonium quaternaire libérateur de formol. Il est utilisé comme conservateur en cosmétologie à la concentration de 0,1 à 0,5 %. Il est principalement bactéricide mais possède néanmoins une certaine activité antifongique. La fréquence des sensibilisations au Quaternium-15 est relativement faible et les problèmes sont donc rarement rencontrés en pratique quotidienne. Néanmoins, elle peut exister même en l'absence d'une

sensibilisation au formol bien que l'allergie concomitante soit classique. La plupart des dermatites de contact d'origine cosmétologique au Quaternium-15 sont situées au visage, en particulier aux paupières. Les patients sensibilisés ne devraient donc plus utiliser de cosmétiques contenant des libérateurs de formol. Les cosmétiques responsables proviennent essentiellement des États-Unis ou de Grande-Bretagne en raison d'une plus grande fréquence d'utilisation de ce conservateur.

► Test épicutané à 1 % dans la vaseline.

5. Bronopol (2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol)

Il s'agit d'un conservateur libérateur de formol bien que la libération de formol soit réduite et qu'elle intervienne peu dans le mécanisme d'action. Le Bronopol est surtout actif vis-à-vis des bactéries. Dans les cosmétiques, il se retrouve à la concentration de 0,01 % à 0,1 %. L'allergie au bronopol est davantage rencontrée aux États-Unis qu'en Europe.

► Test utilisé : 0,25 % dans la vaseline.

6. Imidazolidinylurée

L'imidazolidinylurée (Germall 115) est un conservateur libérateur de formol allergisant principalement par lui-même et accessoirement par le formol. En fait, la libération de formol est assez faible. Il existe fréquemment des réactions croisées avec la diazolidinyl urée. Son pouvoir allergisant serait cependant moindre que celui de la diazolidinyl urée. L'imidazolidinylurée est souvent associée aux parabens. Ici encore, il s'agit d'un allergène beaucoup plus fréquemment rencontré aux États-Unis qu'en Europe.

► Test épicutané : 2 % dans la vaseline.

7. Diazolidinylurée

La diazolidinylurée (Germall 2) est un conservateur utilisé en cosmétique qui fait partie de la même famille que l'imidazolidinylurée. Il est actif contre les bactéries Gram+ et Gram-, ainsi que vis-à-vis des moisissures et des levures. Il reste cependant peu actif contre les autres champignons. Il est souvent utilisé en association avec les parabens, voire avec d'autres agents conservateurs actifs vis-à-vis des champignons. Son pouvoir allergisant est supérieur à celui de l'imidazolidine urée. Dans les cosmétiques, la concentration d'usage est de 0,03 % à 0,3 %. Il s'agit d'un libérateur de formol et la sensibilisation est souvent due au formol lui-même, mais elle peut également provenir de la molécule elle-même. Les allergies concomitantes, voire croisées, avec l'imidazolidinylurée sont classiques.

► Test épicutané : 2 % dans la vaseline.

8. DMDM hydantoïne

La DMDM hydantoïne est également un libérateur de formol et peut provoquer des réactions chez des personnes allergiques au formaldéhyde comme à la molécule elle-même. Elle est active vis-à-vis des champignons, des levures

I Revues générales

et des bactéries. On la retrouve essentiellement dans des shampoings, des conditionneurs pour cheveux ou encore des savons liquides. Elle est nettement plus fréquemment utilisée aux États-Unis qu'en Europe.

► Test épicutané : 2 % dans l'eau.

9. Iodopropynyle butylcarbamate (Glycacil)

Il s'agit d'un conservateur de la famille des carbamates, utilisé dans de nombreux produits à usage cutané : shampoings, lotions, crèmes (crèmes solaires en particulier), poudres et produits pour bébé. Il peut être présent dans la lasure pour le traitement du bois en raison de ses propriétés fongicides. Il semble relativement peu allergisant.

► Test épicutané : 0,2 % dans la vaseline.

10. Autres conservateurs utilisés en cosmétique

D'autres conservateurs peuvent être utilisés mais ils sont soit relativement peu allergisants, soit de moins en moins employés :

– alcool benzylique : test épicutané à 10 % dans le Softisan ;

– chloracétamide : test épicutané à 0,2 % dans la vaseline ;

– phénoxyéthanol : test épicutané à 1 % dans la vaseline ;

– triclosan : test épicutané à 2 % dans la vaseline ;

– éthylhexyl glycérine : test épicutané à 5 % dans la vaseline.

BIBLIOGRAPHIE

1. GIMÉNEZ-ARNAU A. Les biocides : anges ou démons ? De l'activité antimicrobienne aux effets indésirables. *Progrès en Dermato-Allergologie*, 2010;101-122.
2. BRANNAN DK. Cosmetic preservation. *J Soc Cosmet Chem*, 1995;46:199-200.
3. WHITE IR, DE GROOT AC. Cosmetics and Skin care products (chapter 30). In: FROSH PJ, MENÉ T, LEPOITTEVIN JP. *Contact Dermatitis*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006:497-499.
4. AERTS O, GOOSSENS A, LEPOITTEVIN JP. Allergies aux conservateurs (isothiazolinones en particulier) : n'y a-t-il que les cosmétiques ? *Progrès en Dermato-Allergologie*, 2015:1-19.
5. AERTS O, BAECK M, CONSTANDT L *et al*. The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: a multicentre study. *Contact Dermatitis*, 2014;71:41-48.
6. HOSTEING S, MEYER N, WATON J *et al*. Outbreak of contact sensitization to methylisothiazolinone: an analysis of french data from the REVIDAL-GERDA network. *Contact Dermatitis*, 2014;70:262-269.
7. YAZAR K, LUNDOV MD, FAURSCOU A *et al*. Methylisothiazolinone in rinse-off products causes allergic contact dermatitis: a repeated open application study. *Br J Dermatol*, 2015;173:115-122.
8. VANNESTE L, PERSSON L, ZIMMERSON E *et al*. Allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone from different sources, including "mislabelled" household wet wipes. *Contact Dermatitis*, 2013;69:311-312.
9. LUNDOV MD, THYSSEN JP, ZACHARIAE C *et al*. Prevalence and cause of methylisothiazolinone contact allergy. *Contact Dermatitis*, 2010;63:164-167.
10. MARTIN-GORGOJO A, CURTO-BARREDO L, ROVIRA-LOPEZ R *et al*. Is methylisothiazolinone contact allergy a risk factor for polysensitization? *Contact Dermatitis*, 2015;72:400-402.
11. MORREN MA, DOOMS-GOOSSENS A, DELABIE J *et al*. Contact allergy to isothiazolinone derivatives: unusual clinical presentations. *Dermatology*, 1992;184:260-264.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.