



# Antiseptiques et peau



*Prof. Em. An Goossens*

*Unité d'Allergologie de contact*

*Département de Dermatologie*

*Hôpital Universitaire KU Leuven*

*B-3000 Leuven*

**Pas de conflits d'intérêt**

**GIFAV, 10ème Congrès, 2019**

# Agents anti-microbiens: classification chimique

- Acides organiques
- Alcools\* et phénols
- Formaldéhyde\* et ses libérateurs
- Isothiazolinones
- Biguanides (chlorhexidine, polyhexanide)\*
- Sels d'ammonium quaternaire\*
- Composés azotés
- Dérivés métalliques (argent)\*
- Composés inorganiques (sulfites)\*

\* antiseptiques, désinfectants

# Antiseptiques, désinfectants, conservateurs

- Action contre les micro-organismes:
  - anti-bactérienne
  - anti-fongique
  - anti-algues, ...
- Prévention de la dégradation de produits
  - antioxydants (e.g. BHA, BHT, gallates, sulfites)



# Antiseptiques

- Les plus utilisés dans le cadre des abords vasculaires périphériques et centraux:
  - povidone-iodée (PVP-I)
  - biguanides: chlorhexidine (gluconate) et polyhexanide (PHMB)
  - sels d'ammonium quaternaire
  - octenidine
  - alcool (isopropanol)

*Schmitt R, Haller H, Hiss M. Quiz page september 2012: erythematous rash around peritoneal dialysis catheter exit site. Am J Kidney Dis. 2012; 60(3):A29-31.*

# Les antiseptiques (ATS) les plus utilisés en France

- **ATS majeurs** = bactéricide rapide, à large spectre
  - dérivés iodés (Bétadine®)
  - dérivés chlorés (Dakin®)
  - biguanides : chlorhexidine (Biseptine®, Diaseptyl®)
  - sels d'ammonium quaternaire (Biseptine®)
  - alcools



# Antiseptiques et peau

- Tous ont des propriétés irritatives, principalement si utilisés:
  - sur une peau eczémateuse
  - sous occlusion
  - à des concentrations trop élevées

# Iode et Povidone-iodée (PVP-I)

- Réactions d'irritation fréquentes (parfois) difficiles à interpréter, comme dans le cas des interventions chirurgicales:
  - excès de solution de PVP-iodée appliquée
  - exposition pendant une longue période en salle d'opération, et
  - occlusion



dermatite d'irritation  
en dehors du champ  
opératoire



- Gilissen L, Goossens A. *Frequency and trends of contact allergy to and iatrogenic contact dermatitis caused by topical drugs over a 25-year period.* *Contact Dermatitis* 2016; 75:290-302.

- Borrego L, Hernández N, Hernández Z, Peñate Y. *Povidone-iodine induced post-surgical irritant contact dermatitis localized outside of the surgical incision area. Report of 27 cases and a literature review.* *Int J Dermatol* 2016; 55:540–545.



# Iode et PVP-I

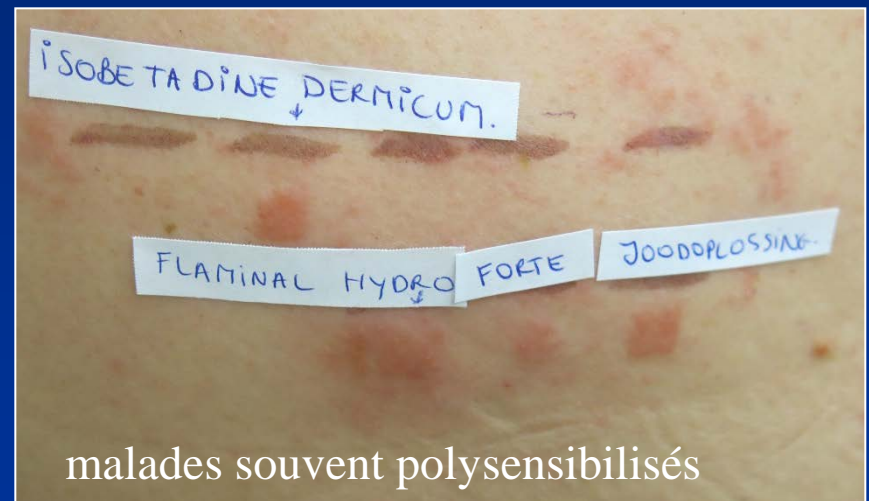
- Symptômes cliniques et patch tests avec aspects irritatif et allergique mixtes





# Iode et PVP-I

- « la dermatite de contact allergique est peu commune, mais elle est souvent mal diagnostiquée par les praticiens, qui confondent allergie et irritation »... (Lachapelle JM) », cependant,
- l'iode (aussi utilisé en tant que teinture): retrouvé comme cause principale de dermatites de contact dues aux médicaments topiques (ulcères de jambe, peau eczémateuse, ...)\*



\*Gilissen L, Goossens A. Frequency and trends of contact allergy to and iatrogenic contact dermatitis caused by topical drugs over a 25-year period. *Contact Dermatitis* 2016; 75:290-302.

# PVP-I et cathéters

- Dermatite de contact allergique

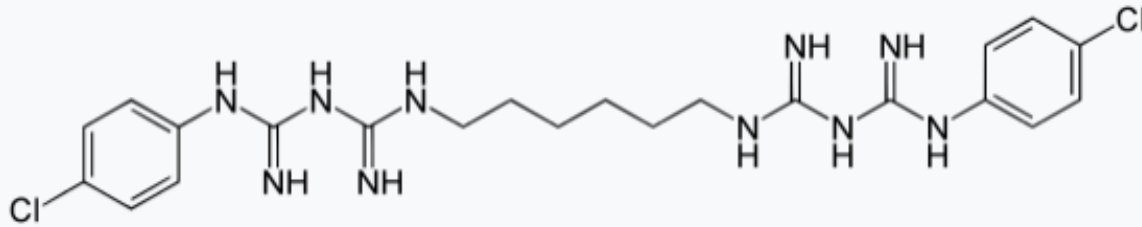


« Toutefois, l'eczéma de contact autour du cathéter (de DP) est une complication rare et méconnue »\*

- \*Chasset F, Pecquet C, Cury K, Sesé L, Moguelet P, Francès C, Gharbi C, Senet P. *Bullous rash around a peritoneal dialysis catheter exit site*. *Ann Dermatol Venereol* 2015; 142(6-7):438-42
- Yavascan O, Kara OD, Sozen G, Aksu N. *Allergic dermatitis caused by povidone iodine: an uncommon complication of chronic peritoneal dialysis treatment*. *Adv Perit Dial* 2005;21:131-3

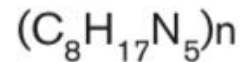
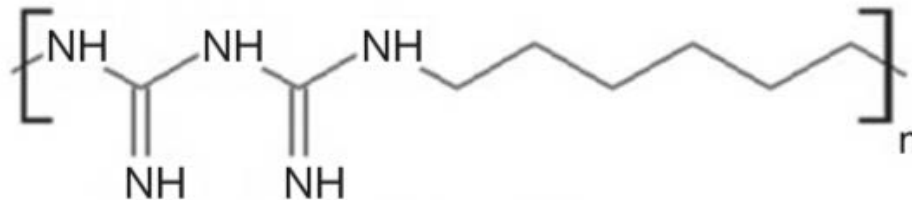
# Biguanides

## Chlorhexidine



Polyhexanide PHMB

(a) (polyhexaméthylène biguanide)



# Chlorhexidine

- « La chlorhexidine a parfois été incriminée dans les cas de dermatite de contact allergique, mais elle est néanmoins considérée comme un allergène relativement rare et faible » (Lachapelle JM)



- Opstrup MS, et al. Contact allergy to chlorhexidine in a tertiary dermatology clinic in Denmark. *Contact Dermatitis* 2016; 74: 29-36.

- Wittczak T, Dudek W, Walusiak-Skorupa J, Świerczyńska-Machura D, Palczyński C. **Chlorhexidine--still an underestimated allergic hazard for health care professionals.** *Occup Med (Lond)* 2013 63(4):301-5.

# Chlorhexidine (gluconate) et cathéters

- « les nourrissons du groupe pansement à la chlorhexidine (Tegaderm® CHG, pansement imprégné) / nettoyage à l'alcool étaient significativement plus susceptibles de développer une dermatite de contact, contrairement aux pansements au polyuréthane / nettoyage à la povidone-iode » \*

*Thokala P, Arrowsmith M, Poku E, Martyn-St James M, Anderson J, Foster S, Elliott T, Whitehouse T. Economic impact of Tegaderm chlorhexidine gluconate (CHG) dressing in critically ill patients. J Infect Prev 2016;17(5):216-23*

*\*Lai NM, Taylor JE, Tan K, Choo YM, Ahmad Kamar A, Muhamad NA. Antimicrobial dressings for the prevention of catheter-related infections in newborn infants with central venous catheters. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3:CD011082.*



# Chlorhexidine (gluconate) et cathéters

- Dermatite de contact d'irritation

JAMA Dermatol. 2013 Feb;149(2):195-9.

## Chlorhexidine gluconate–impregnated central access catheter dressings as a cause of erosive contact dermatitis: a report of 7 cases.

Weitz NA<sup>1</sup>, Lauren CT, Weiser JA, LeBoeuf NR, Grossman ME, Biagas K, Garzon MC, Morel KD.

### ⊕ Author information

#### Abstract

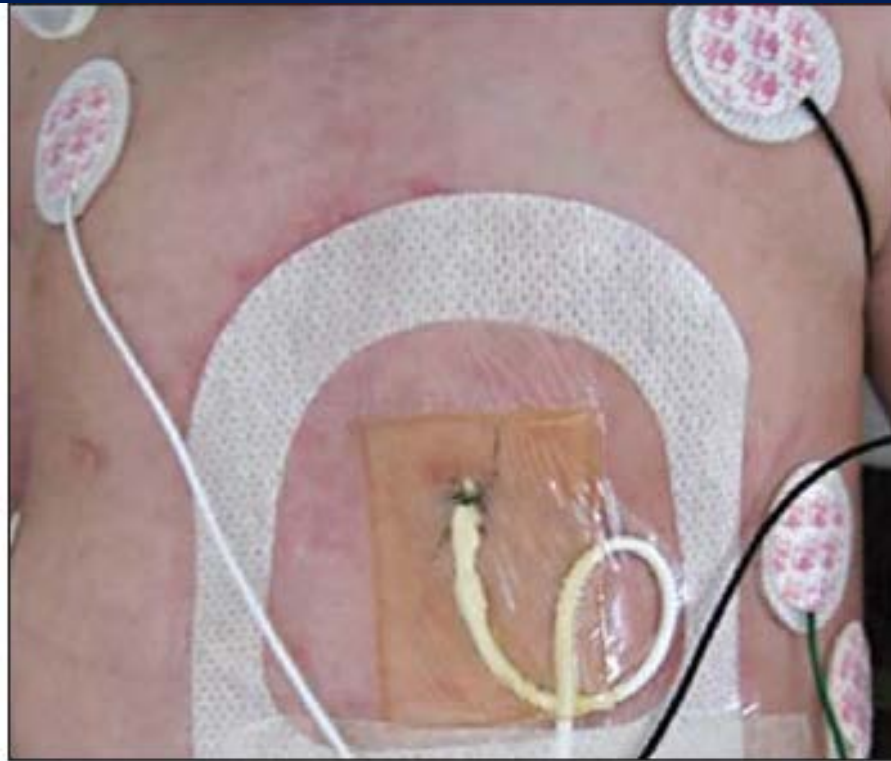
**BACKGROUND:** Chlorhexidine gluconate-impregnated dressings have become widely adopted as a means to reduce the risk for catheter-associated bloodstream infections. These dressings release antiseptic under occlusion onto the skin surrounding catheter insertion sites. Although chlorhexidine gluconate is a known cause of contact dermatitis, the phenotypic range of this adverse effect of chlorhexidine gluconate–impregnated dressings in critically ill patients has not been described.

**OBSERVATIONS:** We report 7 cases of erosive irritant contact dermatitis due to chlorhexidine gluconate-impregnated transparent dressings. Six of these patients were children (age range, 4 months to 2 years); the adult was a critically ill 62-year-old man. Four patients were immunosuppressed after solid organ transplant and all were receiving blood pressure support at the time of this reaction. The insertion sites of femoral catheters were involved in all but 1 case; 3 catheter sites were involved in the adult patient. Results of extensive infectious workups were negative. All lesions resolved with discontinuation of the chlorhexidine gluconate-containing dressings, local wound care, and alternative antimicrobial dressings.

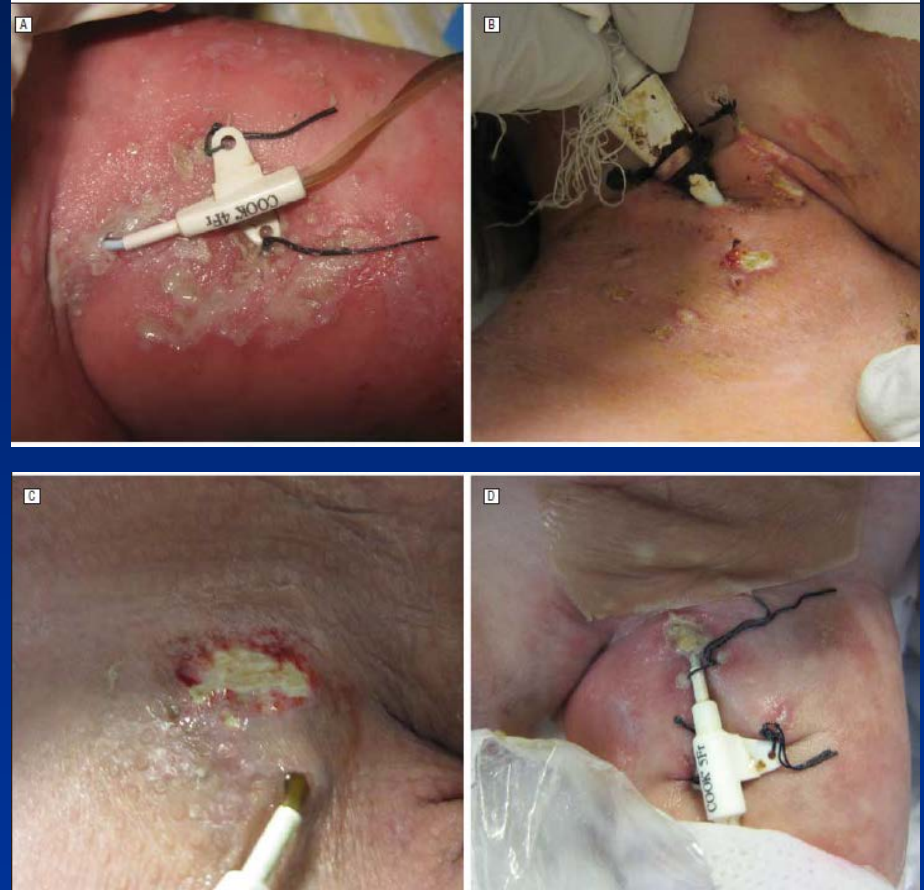
**CONCLUSIONS:** Erosive contact dermatitis is an under-recognized complication of chlorhexidine gluconate-impregnated dressings. Health care providers should be aware of this risk, particularly in young children and immunosuppressed and/or critically ill patients, who may be more susceptible to the irritant effects of these dressings. When the dressings are used, patients should be monitored closely for skin breakdown.

# Chlorhexidine (gluconate) et cathéters

- Dermatite de contact d'irritation (occlusion!)



**Figure 1.** A transparent chlorhexidine gluconate-impregnated gel pad dressing (Tegaderm CHG: 3M) covering a central line on the abdomen of an infant.



Weitz NA, Lauren CT, Weiser JA, LeBoeuf NR, Grossman ME, Biagas K, Garzon MC, Morel KD. Chlorhexidine gluconate-impregnated central access catheter dressings as a cause of erosive contact dermatitis: a report of 7 cases. *JAMA Dermatol* 2013;149(2):195-9.



# Chlorhexidine (gluconate) et cathéters

- Dermatites de contact d'irritation

6 cas de nécrose cutanée induite par Biopatch® CHG disques (Ethicon Inc, Somerville, NJ) placés au site d'insertion d'un cathéter veineux central



*Wall JB, Divito SJ, Talbot SG. Chlorhexidine gluconate-impregnated central-line dressings and necrosis in complicated skin disorder patients. J Crit Care. 2014; 29(6):1130.e1-4.*

# Chlorhexidine

- «...mais peut provoquer des urticaires de contact immunologiques et même une anaphylaxie menaçant le pronostic vital » (Lachapelle JM)



\*Koch A, Wollina U. Chlorhexidine allergy. *Allergo J Int* 2014; 23(3): 84–86.

- Krautheim AB, Jermann TH, Bircher AJ. Chlorhexidine anaphylaxis: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis* 2004; 50(3):113-6.

# Chlorhexidine et cathéters

- Chocs anaphylactiques

- 2 cas en Chine: cathéter veineux central (CVC) revêtu de sulfadiazine d'argent et d'acétate de chlorhexidine (Blue FlexTip® ARROWg + ard Blue®, 14 Ga, Arrow International, Inc. USA)
- plusieurs cas rapportés au Japon, en Europe et aux USA (revue de la littérature\*)

*\*Weng M, Zhu M, Chen W, Miao C: Life-threatening anaphylactic shock due to chlorhexidine on the central venous catheter: a case series. Int J Clin Exp Med 2014; 7: 5930–5936.*

# Chlorhexidine et cathéters: chocs anaphylactiques

A list of every worldwide reported case of chlorhexidine CVC allergy

| Lead author        | Time | Country     | Number of patients | Type of CVC   | History of allergy  | Number of episode and reason  | Blood analysis   | Skin prick test   | The outcome |
|--------------------|------|-------------|--------------------|---|---|---|--|---|-------------|
| M. Kluger [3]      | 2003 | New Zealand | 1                  | A four-lumen CVC (ARROW Quad Lumen, Arrow International Inc, PA, U.S.A., CS-25854-E)                            | Chlorhexidine   | One episode   | Not done   | Not done  | recovery    |
| A. Khoo [4]        | 2011 | Australia   | 1                  | Arrow-Howes Multi-Lumen CVC set with Blue FlexTip, ARROWgard Blue Catheter, 3-lumen, 30 cm, ARROW international | Tetracycline and contrast medium, An erythematous rash following a chlorhexidine skin preparation                                       | One episode   | Mast cell tryptase (MCT): 37.2 ug/L↑↑↑                             | Not done  | recovery    |
| Achyut Guleri [5]  | 2011 | UK          | 1                  | ARROWgard® Blue Catheter, Arrow® International [Teleflex® Medical], Research Triangle Park, NC.                 | A purpuric rash after using 4% chlorhexidine shower gel, Itching after skin preparation using 2% chlorhexidine                          | One episode   | MCT: 35.2 mcg/ml↑↑↑, chlorhexidine-specific IgE: 0.40 kU/L↑        | positive  | recovery    |
| Achyut Guleri [5]  | 2011 | UK          | 1                  | ARROWgard® Blue Catheter, Arrow® International [Teleflex® Medical], Research Triangle Park, NC.                 | chlorhexidine   | One episode   | MCT: 114 mcg/ml↑↑↑, chlorhexidine-specific IgE: 4.62 kU/L↑↑↑       | Not done  | recovery    |
| R. Jee [6]         | 2013 | UK          | 2                  | ARROWgard Blue®   | no  | One episode   | MCT: ↑ chlorhexidine-specific IgE: positive                        | Not done  | recovery    |
| Matthew Toomey [7] | 2013 | USA         | 1                  | ARROWg <sup>+</sup> ard, 9F, Arrow International Inc.   | No food and drug allergy His wife disclosed later: a mild rash with hives throughout his body after using the chlorhexidine body cloths | One episode   | chlorhexidine-specific IgE: 5.26 kU/L↑↑↑                           | Not done  | recovery    |
| Toshiyuki Oda [8]  | 1997 | Japan       | 1                  | ARROWgard Blue™, 14-gauge, Arrow International Inc., Reading, PA  | no  | Two episode on the same patient But the skin prick test result had not been reported to anesthetists on time. | The second time: Histamine: ↑↑↑, C3, C4, lymphocyte count, IgE: ↓↓ | The first time: 1 week later: negative. 6 week later: positive. | recovery    |

# Chlorhexidine et cathéters: chocs anaphylactiques

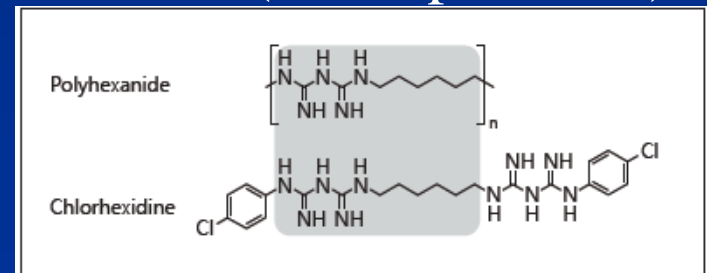
|                     |      |       |   |  |   |  |   |   |          |
|---------------------|------|-------|---|--|---|--|---|---|----------|
| Toshiyuki Oda [8]   | 1997 | Japan | 1 | ARROWgard Blue™, 14-gauge, Arrow International Inc., Reading, PA   | no  | Two episode on the same patient But the skin prick test result had not been reported to anesthetists on time.  | The second time: Histamine: ↑↑↑, C3, C4, lymphocyte count, IgE: ↓↓  | The first time: 1 week later: negative. 6 week later: positive.                                       | recovery |
| Etsuji Terazawa [9] | 1998 | Japan | 1 | Arrow gard™ Blue, Arrow International Inc., Reading, PA  | Allergic rhinitis   | Two episode on the same patient The first time: lymphocyte transformation test was positive to cefozopran. Anaphylaxis was attribute to cefozopran                   | The second time: basophil ↓↓↓, histamine: 80 ng/ml↑   | The second time: positive to 0.01% and 0.001% chlorhexidine   | recovery |
| R. Stephens [10]    | 2001 | UK    | 1 | Arrow-Howes™ Quad-lumen Central Venous Catheterization Set with ARROWgard Blue® Catheter, Arrow, Reading USA | Penicillin, Itchy rash in his groin after skin preparation using chlorhexidine                  | Two episode on the same patient The precipitating drug was thought to be the "Savolin" used before urethral catheterization.   | The first time: MCT: 157 mg/L↑↑↑, C reactive protein: 7 mg/L↑ The second time: MCT: 68 mg/L↑↑                   | The first time: positive at 0.4%, 4% dilution. The second time: positive at 0.04%, 0.4%, 4% dilution. | recovery |
| A. Pittaway [11]    | 2002 | UK    | 1 | Arrow-Howes™ multi-lumen central venous catheter set with ARROWgard and Blue® Catheter, Arrow, Reading, USA. | penicillin  | Two episode on the same patient A speculative diagnosis of a non-IgE mediated reaction to atracurium   | The first time: MCT: 16.8 ug/L↑ The second time: a raised serum total IgE of 1178 kU/L↑↑                        | The second time: positive to 1% chlorhexidine   | recovery |
| Achyut Guleri [5]   | 2011 | UK    | 1 | ARROWgard® Blue Catheter, Arrow® International [Teleflex® Medical], Research Triangle Park, NC.              | a generalized pruritic maculopapular rash after a shower using a 4% chlorhexidine soap solution | Two episode on the same patient Intradermal testing for pancuronium hypersensitivity was positive, and this drug was considered the antigenic trigger                | The first time: MCT: 131 mcg/ml↑↑↑ The second time: MCT > 200 mcg/ml↑↑↑, chlorhexidine-specific IgE: 7.4kU/L↑↑↑ | intradermal test with 0.005% chlorhexidine: positive  | recovery |
| R. Jee [6]          | 2013 | UK    | 2 | ARROWgard Blue®  | no  | Two episode on the same patient all antiseptic preparation containing chlorhexidine were removed, but they didn't aware that antiseptic CVC containing chlorhexidine | MCT: ↑ chlorhexidine-specific IgE: positive   | Not done  | recovery |

\*Weng M, Zhu M, Chen W, Miao C: Life-threatening anaphylactic shock due to chlorhexidine on the central venous catheter: a case series. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 5930–5936.

# Polyhexanide

## (polyhexaméthylène biguanide, PHMB)

- .... prévient les infections dans les plaies chirurgicales, aiguës ou chroniques et dans tout type d'accès intracorporel susceptible d'infection, par exemple, cathéters intravasculaires, trachéotomies ou tubes thoraciques
- « considéré comme cause rare de dermatite de contact irritative et / ou allergique..., mais aussi des cas d'anaphylaxie ont été rapportés, ce qui n'est pas surprenant puisque le polyhexanide est chimiquement apparenté avec la chlorhexidine » (Lachapelle JM)



# Polyhexanide (polyhexaméthylène biguanide, PHMB) et Polyaminopropyl biguanide (PAPB)

L'étiquetage scientifique et commercial ainsi que la différenciation du PHMB et du PAPB sont souvent inexacts.... (même dans la législation cosmétique Européenne)

| #  | INCI Name/Substance Name  | CAS No.   | EC No.  | Restriction/<br>Annex/Ref # |
|----|---|---|---|-----------------------------|
| 1. | <u>Poly(hexamethylenebiguanide) hydrochloride</u><br>[1]; <u>poly(iminoimidocarbonyl)iminohexamethylene hydrochloride</u><br>[2]; <u>Poly(iminocarbonimidoyliminocarbonimidoylimino-1,6-hexanediyil)</u><br>[3];- [4] | 32289-58-0 [1]/27083-27-8 [2]/28757-47-3 [3]/ 133029-32-0 [4] | 608-723-9 [1]/608-042-7 [2]/923-111-4[3]/- [4]  | V/28                        |
| 2. | <u>POLYAMINOPROPYL BIGUANIDE</u>  | 32289-58-0 [1]/27083-27-8 [2]/28757-47-3 [3]/ 133029-32-0 [4] | 608-723-9 [1]/608-042-7 [2]/923-111-4 [3]/- [4] |                             |

Total: 2

*Rembe JD, et al. Comparing two polymeric biguanides: chemical distinction, antiseptic efficacy and cytotoxicity of polyaminopropyl biguanide and polyhexamethylene biguanide. J Med Microbiol 2016; 65: 867-76*



# PHMB/ PABP

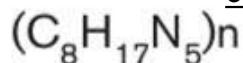
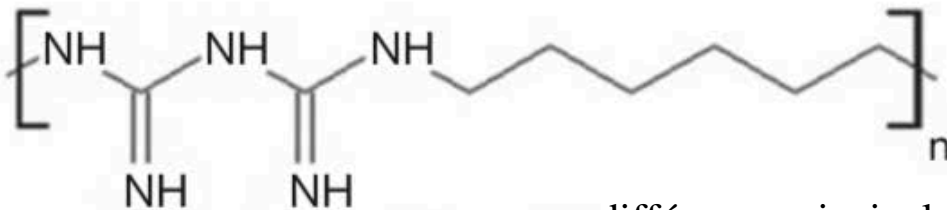
- PHMB: agent antimicrobien largement utilisé en médecine, dans les cosmétiques et dans l'environnement (par exemple, comme désinfectant pour eau)
- PAPB: agent de conservation dans les solutions pour lentilles de contact, les produits cosmétiques et pharmaceutiques, et désinfectants pour piscines

= très similaire dans leur structure chimique, mais forte différence dans l'activité bactéricide: PHMB clairement supérieur au PAPB

Polyhexanide  
(polyhexaméthylène biguanide)

(a)

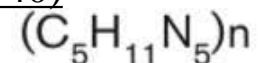
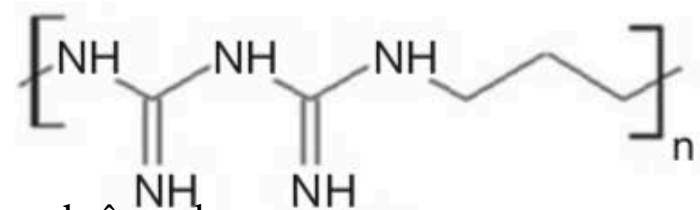
6 groupes méthylène



Polyaminopropyl biguanide PAPB

(b)

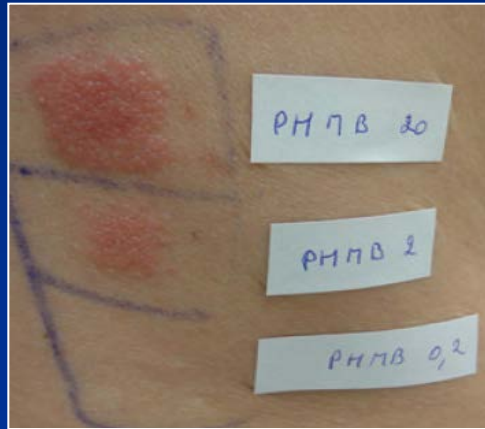
chaîne plus courte



différence principale: longueur des chaînes de carbone entre les groupes de biguanides (n = 1–40)

# PHMB/PABG

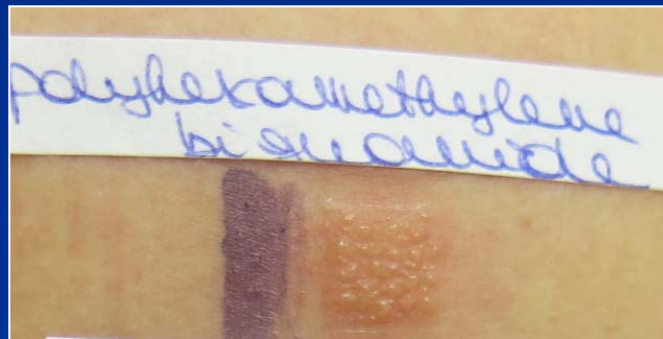
- Dermatite de contact allergique
  - déodorants, lingettes humides, démaquillants pour visage



- Schnuch A et al. The biocide polyhexamethylene biguanide remains an uncommon contact allergen. *CD* 2007; 56: 235.
- Leysen J, et al. Polyhexamethylene biguanide is a relevant sensitizer in wet wipes. *CD* 2014; 70: 323-5
- Aerts O et al. Contact allergy to biguanides might explain unresolved eyelid dermatitis. *JEADV* 2014 ; 29: 2064-5.

# PHMB/PABG

- Dermatite de contact allergique
  - antiseptiques pour traitement de plaies\* et désinfectants



\*Bervoets A, Aerts O. Polyhexamethylene biguanide in wound care products: a non-negligible cause of peri-ulcer dermatitis. *Contact Dermatitis* 2016; 74: 53-5.

# PHMB/PABG

- Urticaire de contact immunologique
  - lingettes humides



**Lilliputz Qualitätsversprechen:** • ohne Farbstoffe • ohne Alkohol • kompostierbar  
• hautneutral • Hautverträglichkeit dermatologisch bestätigt • chlorfrei gebleicht

**INGREDIENTS:** Aqua, Propylene Glycol, Cocamidopropyl Betaine, Chamomilla Recutita Flower Extract, Allantoin, Aloe Barbade  
Leaf Juice, Phenoxylethanol, Polyquaternium-6, Polyaminopropyl Biguanide, Parfum.

- Creytens et al. Contact Urticaria Syndrome caused by polyaminopropyl biguanide in wipes for intimate hygiene. *Contact Dermatitis* 2014; 71: 307-9.

# PHMB/PABG

- Urticaire de contact immunologique
    - gel désinfectant sans alcool
- infirmière



Tests prick négatifs pour la chlorhexidine dans les deux cas (autre biguanide pour lequel une réaction croisée partielle a été rapportée\*)

\*Kautz O, et al. Severe anaphylaxis to the antiseptic polyhexanide. *Allergy* 2012; 65: 1068-70.

•Schunter JA, Stöcker B, Brehler R. A Case of Severe Anaphylaxis to Polyhexanide: Cross-Reactivity between Biguanide Antiseptics. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017; 173(4):233-236.

# Polyhexanide (PHMB) et cathéters

- « ....moins d'infections .... application indolore, aucune allergie décrite (?), bien toléré par les patients; .à utiliser systématiquement pour le soin des lieux de sortie sains... ».

*Núñez-Moral M, Sánchez-Álvarez E, González-Díaz I, Peláez-Requejo B, Fernández-Viña A, Quintana-Fernández A, Rodríguez-Suárez C. Exit-site infection of peritoneal catheter is reduced by the use of polyhexanide. results of a prospective randomized trial. Perit Dial Int. 2014;34(3):271-7.*

- « des fragments de cathéter veineux central (CVC) imprégnés d'un revêtement antibiofilm (I-CVC) composé de **xylitol**, de triclosan et de **PHMB** pourrait diminuer la probabilité de développement d'infections localisées ou systémiques »

*Silva Paes Leme AF, Ferreira AS, Alves FA, de Azevedo BM, de Bretas LP, Farias RE, Oliveira MG, Raposo NR. An effective and biocompatible antibiofilm coating for central venous catheter. Can J Microbiol 2015; 61(5):357-65.*

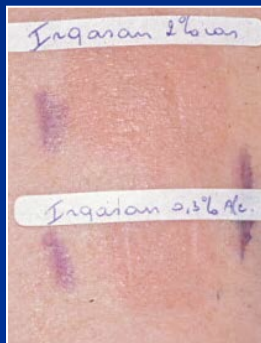


# Triclosan



- Dermatite de contact allergique

- lavages antibactériens pour les mains, lignes de suture,...
- cosmétiques: dentifrices, déodorants\*

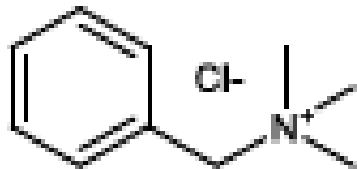


## Utilisation limitée dans les cosmétiques

|  |  |
|--|--|
| Product Type, body parts                           | (a) Toothpastes, hand soaps, Body soaps/Shower gels, Deodorants (non-spray), Face powders and blemish concealers.<br>Nail products for cleaning the fingernails and toenails before the application of artificial nail systems.<br><br>(b) Mouthwashes |
| Maximum concentration in ready for use preparation | (a) 0.3%<br>(b) 0,2%<br><b>perturbateur endocrinien, potentiel toxique</b>   |



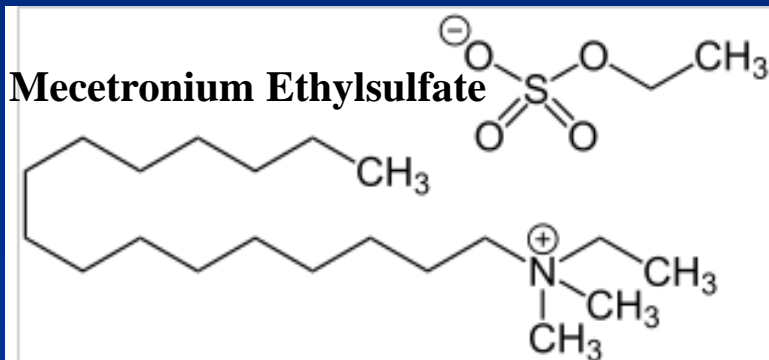
# Sels d'ammonium quaternaire



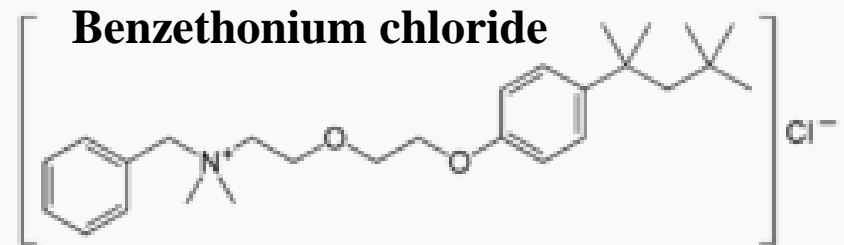
**Benzalkonium chloride**  
CAS:8001-54-5



**Cetrimonium bromide**  
CAS:57-09-0

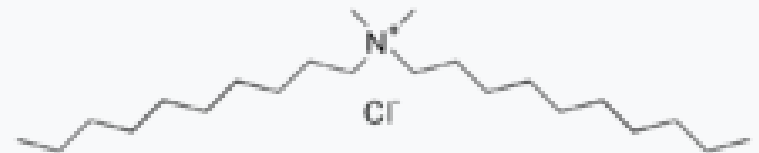


**Mecetronium Ethylsulfate**



**Benzethonium chloride**

**Didecyldimethylammonium chloride**



# Sels d'ammonium quaternaire

- Irritation sévère: cétrimonium bromide (+ chlorhexidine) (mal usage du produit pour désinfection au lieu de l'antiseptique qui est moins concentré)



U.Z. LEUVEN 755 APOTHEEK  
**HAC CONCENTRAAT 250 ml**  
Chloorhexidinedigluconaat 15mg/ml  
Cetrimoniumbromide 150 mg/ml  
UITWENDIG GEBRUIK  
lot: P692596 vervalt: 04-2010

**OPGELET !!**

**VOOR MATERIALEN EN INSTRUMENTEN !!**

**NIET VOOR HUIDONTSMETTING !!**

# Sels d'ammonium quaternaire

- Dermatite de contact allergique
  - benzalkonium (chlorure) (syn. alkyldiméthylbenzylammonium chl.)
  - surtout dans produits ophtalmiques et antiseptiques

# Sels d'ammonium quaternaire

- Dermatite de contact allergique

infirmière

polysensibilisation

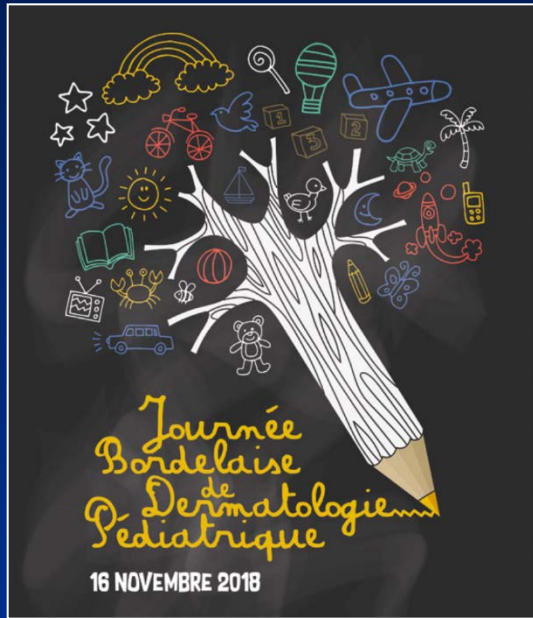
## Potential BAK Cross-reactors

Alkyldimethyl benzyl ammonium chloride  
Alkyldimethyl ethylbenzyl ammonium chloride  
Behentrimonium methosulfate  
BEC  
Cetrimonium (cetrimide) chloride  
Cetylpyridinium chloride  
Distearoylethyl dimonium chloride  
Guar hydroxypropyltrimonium chloride

- Isaac J, et al. Benzalkonium chloride: an irritant and sensitizer. *Dermatitis* 2017; 28: 346-52;
- Shetty BG. Occupationally induced allergic contact dermatitis to aerosolized quaternary ammonium compounds. *Dermatitis* 2017; 28: 369.



# Antiseptiques et peau...



## Les eczémas de contact aux antiseptiques chez l'enfant (en France)

Biseptine® (14 cas/10 cas +)

- chlorhexidine (gluconate): 7
- benzalkonium (chlorure): 8

*Darrigade AS, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, Taïeb A, Milpied B. Allergic contact reaction to antiseptics in very young children. J Eur Acad Dermatol Venereol. [J Eur Acad Dermatol Venereol](#) 2018; 32(12):2284-7*

# Antiseptiques et peau...

## Conclusion

Description de 14 cas, dont 11 avec tests +

- Les antiseptiques sont largement utilisés en clinique  
*Est-il pertinent de les poursuivre pour les soins de cordon ombilical?*
- Les allergies de contact aux antiseptiques sont méconnues des pédiatres et médecins généralistes
- Elles existent chez les enfants, même chez les nourrissons sans terrain atopique



*Darrigade AS, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, Taïeb A, Milpied B. Allergic contact reaction to antiseptics in very young children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32(12):2284-7*

# BISEPTINE: étude sur l'eczéma de contact chez les adultes et les enfants

Groupe d'Etude et de recherche en  
dermato-allergologie (GERDA)

+

Réseau de vigilance en dermato allergologie (REVIDAL)

- Apport des différents allergènes présents

- enfants (n= 36): chlorhexidine: 58% > benzalkonium: 41% > alcool benzylique: 35%

- adultes (n= 60): alcool benzylique: 83% > benzalkonium: 40% > chlorhexidine: 13%

*Résultats rapportés par MC Ferrier le Bouedec, AS Darrigade DS lors de la réunion REVIDAL-GERDA du vendredi 25 janvier, 2019, Paris*



# Sels d'ammonium quaternaire et cathéters

- - hexadécyltriméthyl ammonium bromide (HTAB)
- - hexadécylbétainate chlorure (HBC)
- - **composés d'ammonium quaternaire polymériques** (polyQAC)
  - indices thérapeutiques supérieurs, probabilité moindre de développer une résistance aux antibactériens par rapport à leurs monomères → des matériaux idéaux pour les pansements, les cathéters et d'autres applications biomédicales.

Pas de réactions adverses décrites (?)

# Octenidine

Octenidine dihydrochloride<sup>[1]</sup>



- agent cationique, substitut à la chlorhexidine
- « antiseptique sûr et efficace (très peu de cas de dermatites de contact irritantes et / ou allergiques rapportés, si utilisée pour le traitement des lésions superficielles » (Lachapelle JM)

# Octenidine

« Octenisept (Schülke & Mayer, [www.schuelke-mayr.com](http://www.schuelke-mayr.com)): contient 0,1% d'octénidine et 2% de phénoxyéthanol\*, considéré comme ayant un très faible potentiel allergénique ».

(\*ainsi que cocamidopropyl bétaine, D-gluconate de sodium, glycérine, chlorure de sodium, eau purifiée, et l'hydroxyde de sodium)

*Schmitt R, Haller H, Hiss M. Quiz page september 2012: erythematous rash around peritoneal dialysis catheter exit site. Am J Kidney Dis. 2012; 60(3):A29-31.*

# Octenidine

- Dermatite de contact allergique

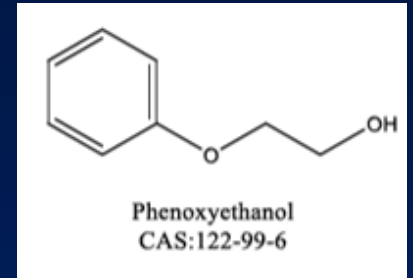


- 8/11 malades avec patch test positif à l'Octenisept®, avec une réaction aux composants dans 3 cas: **cocamidopropylbétaine (surfactant) et phénoxyéthanol (conservateur)**, mais pas au dichlorhydrate d'octénidine.

« Cependant, la différenciation entre la dermatite de contact allergique et d'irritation vis-à-vis des ingrédients de l'antiseptique reste problématique... »

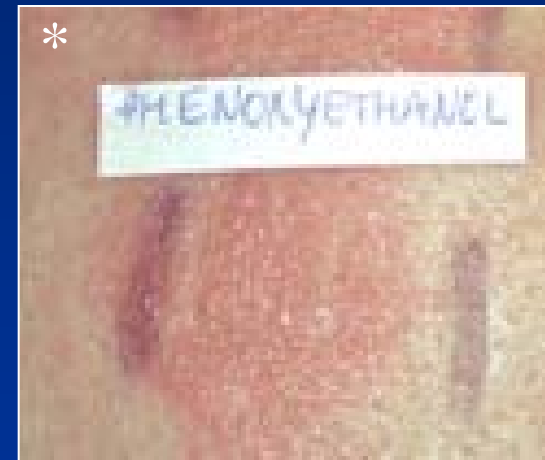
Calow T, Oberle K, Bruckner-Tuderman L, Jakob T, Schumann H. Contact dermatitis due to use of Octenisept in wound care. J Dtsch Dermatol Ges. 2009; 7(9):759-65.

# Phénoxyéthanol



- Dermatite de contact allergique

- occasionnellement dans des produits pharmaceutiques topiques
- allergène rare dans les cosmétiques



\* dans une crème contenant un corticostéroïde

# Octenidine et cathéters

**Table 1.** Review of known cases of noninfectious exit site lesions

| Number of Cases | Authors <i>et al.</i>                     | Agent identified                      | Rash description  | Measures taken  |
|-----------------|---|---------------------------------------|---|---|
| 1               | Gosmanova <i>et al.</i> 2015 <sup>3</sup> | Gentamicin-induced contact dermatitis | Ovoid crusted plaque, violaceous in color with a peripheral rim of erythema and without granulation | Stopping gentamicin cream and initiating hydrocortisone 2.5% cream. Switched to Mupirocin |
| 2               | Yavascan <i>et al.</i> 2005 <sup>4</sup>  | Povidone iodine                       | Patchy and linear erythema  | Daily topical application of normal saline solution                                       |
| 1               | Chasset <i>et al.</i> 2015 <sup>5</sup>   | Povidone iodine                       | Bullous periumbilical eruption  | Substitution of Betadine by chlorhexidine   |
| 1               | Schmitt <i>et al.</i> 2017 <sup>6</sup>   | Octenisept                            | Expanding erythematous rash   | Avoiding the responsible allergen   |
| 1               | Kurihara <i>et al.</i> 1985 <sup>7</sup>  | Silicone rubber                       | Eczematous skin rash  | Antihistaminic ointment and insert a piece of gauze under the lesion                      |





# Octenidine et cathéters

- Dermatite a de contact allergique



Patch test positif  
pour Octenisept®  
(allergène non identifié)



# Isopropanol

- Dermatite de contact allergique (rare... surtout un irritant\*?)



- *García-Gavín J, Lissens R, Timmermans A, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by isopropyl alcohol: a missed allergen? Contact Dermatitis 2011; 65:101-6.*

- *\*Galli-Novak E, Wilfing D, Takacs S, Riesenhuber G, Aberer W. Occupational contact dermatitis caused by isopropanol-containing disinfectant based on a genetic defect. Contact Dermatitis. 2019;1-3. (↑ de l'activité enzymatique de l'alcool déshydrogenase (ADHs) → formation de l'acétone → irritation...*

# Sulfites et bisulphites inorganiques

- Dermatite de contact allergique

- produits pharmaceutiques (aussi dans les injections)
- cosmétiques, aliments, ...



patch test: avec le métabisulfite!  
(sulfite faussement -)



*\*Guha-Niyogi B, et al. An unusual case of a systemic delayed hypersensitivity reaction to sodium metabisulfite. Contact Dermatitis 2018; 79: 246-7.*

*- Boyd AH, Warshaw EM. Sulfites: no longer a zebra? Dermatitis 2017;28:364-6.*

*- Garcia-Gavin J, et al. Allergic contact dermatitis caused by sodium metabisulfite. Contact Dermatitis 2012; 67; 260-9.*

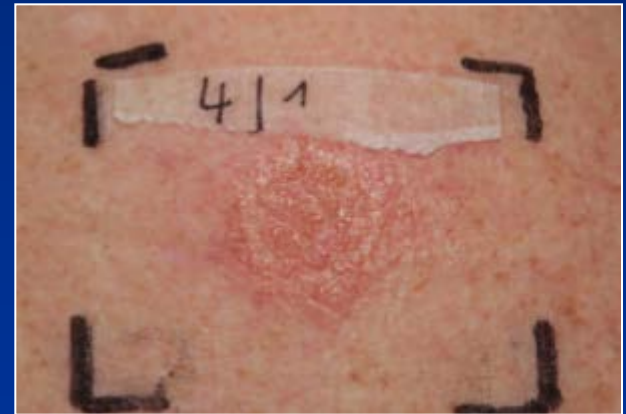
# Sulfites et cathéters

- Dermatite de contact allergique



Safetycat® active  
(Teleflex Medical GmbH)

- cathéter constitué de polychlorure de vinyle et d'un gel d'eau: glycérol, carbomère, polyacrylate de sodium, 1,2-propylène glycol, copolymère de méthyle vinyl éther et anhydride maléique (PVM/MA), méthyl et propyl parabènes, et métabisulfite de sodium



*Grosch E, Mahler V. Allergic contact dermatitis caused by a catheter system containing sodium metabisulfite. Contact Dermatitis 2017; 76(3):186-187.*

# Cathéters et allergènes, autres que les antiseptiques

- Dermatite de contact allergique : crème avec lidocaïne-prilocaine, antibiotiques, résines, ....

Table 3. Prevalence of sensitization to the various allergens tested in the haemodialysis patient's population

| Class  | Allergen                   | Number and % of patients with positive patch tests (%) | % of the positive patch tests |
|--|----------------------------|--|-------------------------------|
| Local anaesthetic Antiseptics                      | Lidocaine-prilocaine cream | 8 (10.7)   | 19                            |
|  | Povidone-iodine            | 3 (4)  | 8                             |
|  | Thiomersal                 | 1 (1.3)  | 2                             |
|  | Hexamidine                 | 1 (1.3)  | 2                             |
|  | Glutaraldehyde             | 1 (1.3)  | 2                             |
| Preservatives, excipients                          | Sodium metasulphite        | 5 (6.7)  | 12                            |
|  | Euxyl K400                 | 3 (4)  | 8                             |
|  | Parabens                   | 1 (1.3)  | 2                             |
|  | Benzalkonium chloride      | 1 (1.3)  | 2                             |
|  | Quaternium-15              | 1 (1.3)  | 2                             |
| Antibiotic Metals                                  | Propylene glycol           | 1 (1.3)  | 2                             |
|  | Neomycin                   | 1 (1.3)  | 2                             |
|  | Cobalt                     | 3 (4)  | 8                             |
|  | Nickel                     | 2 (2.7)  | 6                             |
| Hardener, dialysis needles                         | Epoxy resins               | 1 (1.3)  | 2                             |
| Plastics, resins                                   | Formaldehyde resins        | 1 (1.3)  | 2                             |
| Markers for impurity in betaines (soft detergents) | Dimethylaminopropylamine   | 1 (1.3)  | 2                             |
| Adhesive   | Colophonium                | 1 (1.3)  | 2                             |
| Wool alcohols                                      | Amerchol L101              | 1 (1.3)  | 2                             |
| Fragrances   | Fragrances                 | 2 (2.7)  | 6                             |
| Clothing dyes                                      | Disperse blue 106          | 1 (1.3)  | 2                             |
| Detergent, cutaneous reactivity indicator          | Sodium lauryl sulphate     | 2 (2.7)  | 6                             |

Table 4. Skin patch tests among patients with clinical manifestations

| Patient | Clinical symptoms                      | Positives PT          |
|---------|--|-----------------------|
| 1. H69  | AVF pruritus                           | Povidone-iodine       |
|         | AVF eczema                             | Prilocaine            |
| 2. H71  | Lidocaine-prilocaine cream intolerance | Parabens              |
|         | AVF pruritus                           | Fragrances            |
|         | AVF eczema                             | Euxyl K400            |
| 3. H80  | Lidocaine-prilocaine cream intolerance | Prilocaine            |
|         | AVF pruritus                           | Prilocaine            |
|         | AVF eczema                             | Prilocaine            |
| 4. H81  | Lidocaine-prilocaine cream intolerance | Fragrances            |
|         | AVF pruritus                           | Prilocaine            |
|         | AVF eczema                             | Prilocaine            |
| 5. H56  | AVF pruritus                           | Euxyl K400            |
|         | AVF eczema                             | Amerchol L101         |
|         | Lidocaine-prilocaine cream intolerance | Benzalkonium chloride |
|         |  | Povidone-iodine       |
| 6. H70  | Lidocaine-prilocaine cream intolerance | Prilocaine            |
|         | Lidocaine-prilocaine cream intolerance | Nickel                |
| 7. F42  |  | Prilocaine            |
|         |  | Prilocaine            |
| 8. H44  | No AVF pruritus                        | Quaternium            |
|         | No AVF eczema                          | Euxyl K400            |
|         |  | DMAPA                 |
| 10. F88 |  | Hexamidine            |
|         | AVF pruritus                           | Prilocaine            |
|         | AVF eczema                             | None                  |
|         | AVF pruritus                           | None                  |
| 11. H52 |  | Parabens              |
|         | AVF pruritus                           | Povidone-iodine       |

Gaudy-Marqueste C, Jouhet C, Castelain M, Brunet P, Berland Y, Grob J J, Richard M A.

Contact allergies in haemodialysis patients: a prospective study of 75 patients. *Allergy* 2009; 64: 222–228.

# Cathéters et peau

- Adhésifs

- déchirures cutanées liées au pansement et au retrait
- dermatites de contact d'irritation
- dermatites de contact allergiques...



# Cathéters et allergènes autres que les antiseptiques

- (Méth) acrylates dans les adhésifs médicaux (cas 1)



- dermatite allergique de contact survenant quelques mois après la pose d'un cathéter de Hickman pour l'administration d'une chimiothérapie...

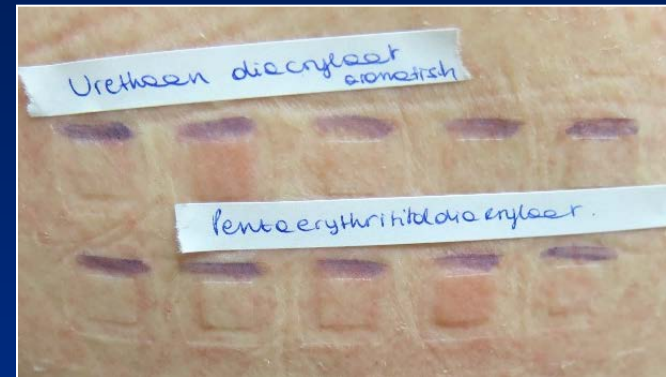


# Cathéters et allergènes autres que les antiseptiques

- (Méth) acrylates dans les adhésifs médicaux (cas 1)

Patch-tests positifs:

- diacrylate d'uréthane
- triacrylate de pentaérythritol



ainsi que:

- Micropore® (3M Health Care),
- Mepitac safetac® (Mölnlycke Health Care Laboratory)
- Cosmopor E® (Hartmann Group)

(compositions inconnues!)



# Cathéters et allergènes autres que les antiseptiques

- (Méth) acrylates\* dans les adhésifs médicaux (cas 2)



- dermatite de contact allergique à l'endroit à l'endroit d'un cathéter de Hickman



Mepilex border lite®  
(Mölnlycke)



\* allergènes importants avec réactions croisées multiples!

# Les adhésifs médicaux

**TABLE 2** Patient characteristics, and patch tests performed, and their results

| Case | Sex | Age (years) | Atopy | Site of contact allergy | Exposure to (meth)acrylate   | Relevant positive patch test result  | D2 | D4  | D8 | Other non-relevant positive patch test results (reading on D4)  |
|------|-----|-------------|-------|-------------------------|--|--|----|-----|----|---|
| 1    | M   | 62          | No    | Thorax                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Micropore (3M Health care, Borken, Germany)</li> <li>• Mepitac safetac and</li> <li>• Mepilex border lite (Mölnlycke Health care, Gothenburg, Sweden)</li> <li>• Cosmopor E (Hartmann group, Heidenheim, Germany)</li> <li>• Opsite (Smith &amp; Nephew, London, UK)</li> <li>• Tegaderm (3M Health care, Borken, Germany)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urethane diacrylate</li> <li>• Pentaerythritol triacrylate</li> <li>• Micropore tape</li> <li>• Mepitac safetac</li> <li>• Cosmopor E</li> </ul>                            | +  | ++  | NR | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linalool HP +</li> <li>• Limonene HP +</li> <li>• MI 0.05% +, 0.2% ++</li> </ul> |
| 2    | F   | 32          | No    | Thorax                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tegaderm (see above)</li> <li>• Mepilex border (lite) (Mölnlycke Health care (see above))</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-HEA</li> <li>• 2-HEMA</li> <li>• EGDMA</li> <li>• Bis-GMA</li> <li>• Mepilex border lite</li> <li>• Chlorhexidine digluconate</li> <li>• Chlorhexidine acetate</li> </ul> | +  | +++ | +  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• MI/MCI +</li> </ul>  |

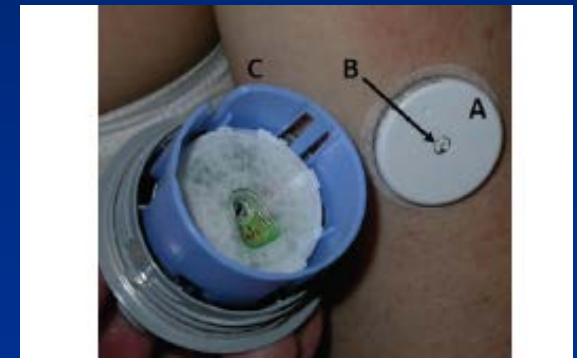
Abbreviations: Bis-GMA, bisphenol A-glycidyl methacrylate; EGDMA, ethyleneglycol dimethacrylate; F, female; 2-HEA, 2-hydroxyethyl acrylate; 2-HEMA, 2-hydroxyethyl methacrylate; HP, hydroperoxides; M, male; MCI, methylchloroisothiazolinone; MI, methylisothiazolinone; NR, not read.

l'identification des allergènes coupables est entravée par une coopération médiocre (ou absente) de la part des producteurs → donc nécessité urgente d'étiquetage adéquat des dispositifs médicaux!



# Dispositifs médicaux pour les patients diabétiques

- (Méth)acrylates en cause... d'une épidémie actuelle
  - pompes à insulines
  - capteurs de glucose (Freestyle®, Enlite®, Dexcom®,...)



**Fig. 1.** The Freestyle<sup>®</sup> Libre glucose sensor device. This device consists of a sensor (A), affixed on the upper arm by an adhesive film, which analyses real-time interstitial glucose concentrations through a central catheter (B) inserted in the subcutaneous tissue. The sensor and catheter are applied, for up to 14 days, with an applicator (C). Information on the glycaemia is subsequently obtained by scanning the sensor with a reader.

# Cathéters et allergènes autres que les antiseptiques

- Résine époxy

Minn Med. 2015 Apr;98(4):39-40.

**Allergic contact dermatitis to a hemodialysis catheter: epoxy is an occult allergen in medical devices.**

Hanson J, Ward K, Van Beck J, Warshaw E.

Am J Contact Dermat. 1998 Mar;9(1):55-6.

**Allergic contact dermatitis to epoxy resin in a hemodialysis cannula.**

Ng PP<sup>1</sup>, Leow YH, Ng SK, Goh CL.

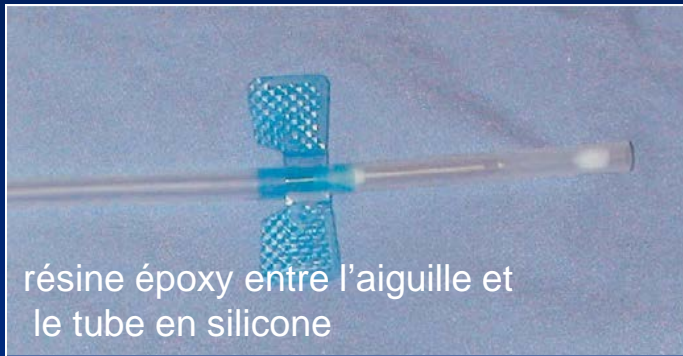
⊕ **Author information**

**Abstract**

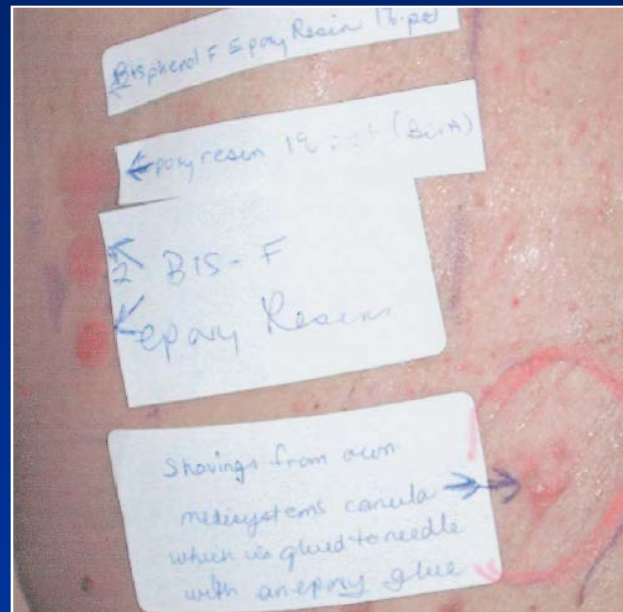
A patient with chronic renal failure on hemodialysis presented with dermatitis, particularly over the arteriovenous fistulae sites on the forearm. Patch testing revealed a positive reaction to epoxy resin present in the glue that fixed the needle of the hemodialysis cannula.

# Cathéters et allergènes autres que les antiseptiques

- Résine époxy



15-G blunt button hole needle set Medisystems® (Seattle, WA)





# Cathéters et allergènes autres que les antiseptiques

- Résine poly(carbonate uréthane)



|  |   |    |    |                       |
|--|---|----|----|-----------------------|
| Proguide Chronic Dialysis Catheter <sup>®</sup><br>(polyester cuff)        | - | -  | -  | -                     |
| Proguide Chronic Dialysis Catheter <sup>®</sup><br>(transparent component) | + | ++ | ++ | Definite <sup>f</sup> |
| Proguide Chronic Dialysis Catheter <sup>®</sup><br>(white component)       | + | ++ | ++ | Definite <sup>f</sup> |

*Pastor-Nieto MA, Alcántara F, Ballano A, Vergara A, Belmar P, Sánchez-Herreros C, Martín-Fuentes A, Jiménez E, De Eusebio E. Allergic contact dermatitis resulting from a poly(carbonate urethane) chronic haemodialysis central venous catheter. Contact Dermatitis 2015; 72(2):124-6.*

# Cathéters et allergènes autres que les antiseptiques

- Résine polyuréthane



# Cathéters et allergènes autres que les antiseptiques

- Silicone



- éruption cutanée prurigineuse, maculaire hyperpigmentée sur plusieurs parties du corps associée à une éosinophilie de 22%
- patch test avec des fragments pris à partir d'un nouveau cathéter de Tenckhoff: positif

*\*remarque: rôle de l'éthylène oxide, ou de sous-produits, tels que l'acide 2,4-dichlorobenzoïque, l'alcool tert-butyle, 2-méthyl-3-butyn-2-ol et méthylvinylcétone?*

*Patel UO, Fox SR, Moy JN, Korbet SM. Pruritic rash and eosinophilia in a patient receiving peritoneal dialysis. Semin Dial. 2011 May-Jun;24(3):338-40. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00937.x.*

*\*Curtis J, Klykken P. Comments on a case report of a Tenckhoff catheter allergy. Semin Dial. 2011;24:686-7*

*Kurihara S, Tani Y, Tateishi K, et al. Allergic eosinophilic dermatitis due to silicone rubber:a rare but troublesome complication of the Tenckhoff catheter. Perit Dial Int. 1985;5:65-67*

# Cathéters et allergènes autres que les antiseptiques

- Nickel: cause de dermatite de contact systémique



- présent dans l'œillet des cathéters veineux périphériques

Spot test au dimethylglyoxime +\*



OPTIVA' 20G with OCRILON polyurethane  
(Medex®, Johnson & Johnson Medical and  
Vascular Access)

*Raison-Peyron N, Guillard O, Khalil Z, Guilhou JJ, Guillot B. Nickel-elicited systemic contact dermatitis from a peripheral intravenous catheter. Contact Dermatitis. 2005;53(4):222-5.*

# Cathéters et allergènes autres que les antiseptiques

- Nickel: cause de dermatite de contact systémique



\*Analyse: 83–88% de nickel et 12–14% de phosphor, ce qui correspond à la finition métallique Niphos®

*\*Bircher AJ, Schmidli F, Strub C, Müller B, Scherer K. Systemic allergic dermatitis reaction to nickel released from an eyelet in an intravenous catheter. Contact Dermatitis 2009; 61(3):180-2.*

*- Grange-Prunier A, Frances C, Badet B, Henry S, Bernard P. Dermite de contact systémique au nickel induite par un cathéter veineux Ann Dermatol Venerol. 2008;135(11):743-7*

# Cathéters et dermatites de contact

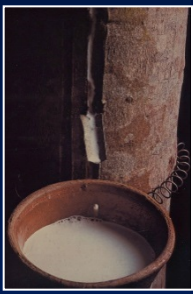
- Allergènes non identifiés
  - l'antiseptique (PVP-I)?
  - l'adhésif (Tegaderm™, 3M Health Care)?
  - le cathéter (Nylon epidural catheter, Perifix™; B. Braun Medical Inc.)



Patch tests non effectués



# Cathéters et allergènes autres que les antiseptiques



- Latex (naturel): urticaire allergique immunologique
- réaction anaphylactique (réactions cutanées et difficultés respiratoires immédiatement après l'application d'une canule intraveineuse (bien que le médecin porte des gants sans latex)
- l'enveloppe du plâtre avec lequel la canule était fixée est la source du latex
- « ce cas démontre les difficultés liés à des réactions de type I au latex et la stricte prévention avec des produits en contenant, et souligne la nécessité de la déclaration du latex.... »

*Abeck D, Steinkraus V, Kuwert C, Vieluf D, Ring J. [Anaphylaxis caused by latex contamination from the wrapper of the cannula plaster]. [Article in German] Hautarzt. 1995; 46(1):44-6.*



# Allergènes autres que les antiseptiques

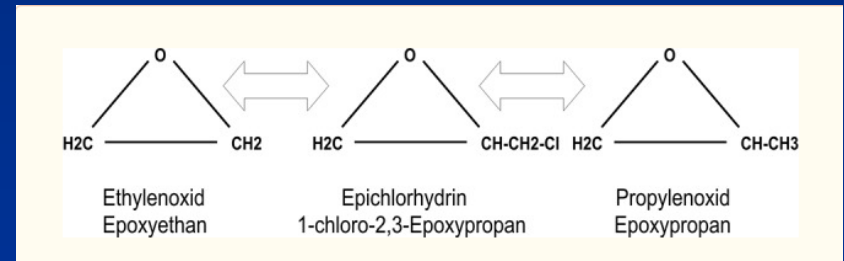
- Oxyde d'éthylène (ETO): dermatites de contact d'irritation, mais aussi allergique



\*poignets des blouses chirurgicales



Patch test avec épichlorohydrine, un composé chimiquement apparenté



\*Kerre S, Goossens A. Allergic contact dermatitis to ethylene oxide. *Contact Dermatitis*. 2009; 61(1):47-8.

\*\*Breuer K, Worm M, Skudlik C, John SM. Ethylene oxide as an occupational contact allergen - an underestimated problem? *Allergol Select* 2017;1(1):9-13.

# Cathéters et allergènes autres que les antiseptiques

- ETO: urticaire allergique immunologique
  - antérieurement largement utilisé pour la stérilisation
  - beaucoup de réactions secondaires rapportés, dont
    - des réactions anaphylactoides à des cathéters stérilisés

# Cathéters et irritation: aspect inhabituel

- « Granuloma gluteale aludorum » (cf. dermatite du siège)  
(dermatose papulo-nodulaire érosive)



- cause: fuite de liquide sous pansement humide  
(Tegaderm superposé)



R/ crème topique d'oxyde de zinc

Leuven ...vaut le détour

Je vous remercie de votre attention