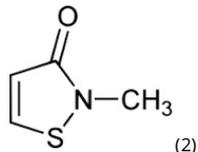
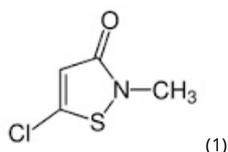


CMIT / MIT

Fiche toxicologique n°290 - Edition Mars 2021

Généralités

Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails	
C ₄ H ₄ ClNOS	Nom	5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one
	Numéro CAS	26172-55-4
	Numéro CE	247-500-7
	Numéro index	-
	Synonymes	CMIT ; 5-chloro-2-méthyl-2H-isothiazol-3-one
C ₄ H ₅ NOS	Nom	2-méthyl-4-isothiazolin-3-one
	Numéro CAS	2682-20-4
	Numéro CE	220-239-6
	Numéro index	613-326-00-9
	Synonymes	MIT ; 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one
	Nom	Mélange de 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one et de 2-méthyl-4-isothiazolin-3-one (3:1)
	Numéro CAS	55965-84-9
	Numéro CE	-
	Numéro index	613-167-00-5
	Synonymes	CMIT/MIT (3:1) ; mélange de 5-chloro-2-méthyl-2H-isothiazol-3-one et de 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one (3:1)

Etiquette



CMIT/MIT (3:1)

Danger

- H301 - Toxique en cas d'ingestion
- H310 - Mortel par contact cutané

- H330 - Mortel par inhalation
- H314 - Provoque de graves brûlures de la peau et de graves lésions des yeux
- H317 - Peut provoquer une allergie cutanée
- H410 - Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
- EUH 071 - Corrosif pour les voies respiratoires

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.

Selon l'annexe VI du CLP.

Numéro Index (nom chimique)	Etiquetage selon le règlement (CE) n° 1272/2008 (dit CLP)
613-326-00-9 (2-méthyl-4-isothiazolin-3-one)	 Danger, H301, H311, H330, H314, H317, H410, EUH071

Caractéristiques

Utilisations

[1 à 3]

Le mélange CMIT/MIT, commercialisé sous forme de solutions aqueuses, est utilisé comme biocide dans les types de produits référencés ci-dessous :

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

Le MIT est également utilisé comme biocide dans les types de produits TP 6, TP 11, TP 12 et TP 13.

Pour plus de précisions, se reporter au paragraphe 'Réglementation'.

Propriétés physiques

[1 à 6]

La substance active (CMIT/MIT) est un mélange de 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one et de 2-méthyl-4-isothiazolin-3-one, en proportion 3:1.

Généralement, le CMIT/MIT est commercialisé sous forme de solutions aqueuses, la plupart du temps à 14 % m/m. Ces solutions commerciales contiennent au moins un stabilisant en faible concentration.

La solution aqueuse de CMIT/MIT (à 14 % m/m) est de couleur jaune pâle, avec une légère odeur âcre.

Le CMIT/MIT est très soluble dans l'eau, l'acétone et les alcools. Les substances CMIT et MIT sont également très solubles dans l'eau (respectivement 1 et 4 g/mL).

Nom Substance	Détails	
CMIT	N° CAS	26172-55-4
	Etat Physique	Solide
	Masse molaire	149,6
	Point de fusion	46,6 - 54,9 °C
	Point d'ébullition	Se décompose à partir de 167 °C
	Densité	1,6 g/cm ³ à 20,8 °C
	Pression de vapeur	0,9 - 1,6 Pa à 20 °C 1,3 - 2,8 Pa à 25 °C
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	0,401 à 24 °C

MIT	N° CAS	2682-20-4
	Etat Physique	Solide
	Masse molaire	115,2
	Point de fusion	44,2 - 48,3 °C
	Point d'ébullition	Se décompose à partir de 236 °C
	Densité	1,39 g/cm ³ à 20 °C
	Pression de vapeur	0,4 - 0,99 Pa à 20 °C 0,7 - 1,6 Pa à 25 °C
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	- 0,486 à 24 °C
CMIT/MIT (3:1)	N° CAS	55965-84-9
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	263
	Point de fusion	35,1 °C
	Point d'ébullition	Se décompose à partir de 97 °C
	Densité	1,420 g/cm ³ à 25 °C
	Pression de vapeur	2,2 Pa à 20 °C 3,8 Pa à 25 °C
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	-
CMIT/MIT (3:1) à 14 % en solution aqueuse	N° CAS	
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	-
	Point de fusion	< - 25 °C
	Point d'ébullition	Environ 100 °C
	Densité	1,256 g/cm ³ à 20 °C
	Pression de vapeur	-
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	-

Propriétés chimiques

[1, 3]

Le mélange CMIT/MIT (3 : 1) n'est pas stable et est fabriqué en solution aqueuse contenant des stabilisants.

Le mélange CMIT/MIT (3 : 1) étant corrosif, il attaque les métaux usuels tels que l'aluminium, les aciers doux, le fer. Aucune réactivité n'est à signaler avec les contenants en polyéthylène haute densité, verre, polypropylène, polychlorure de vinyle et plastiques renforcés de fibres de verre.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans l'air des lieux de travail ont été établies pour le mélange CMIT/MIT (3 : 1).

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m ³)	VLEP CT (ppm)	VLEP CT (mg/m ³)	VLEP Description
CMIT/MIT (3:1)	Allemagne (valeurs MAK)	-	0,2 (*)	-	0,4 (*)	(*) : fraction inhalable

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[7]

Une seule méthode a été publiée à ce jour, qui ne concerne que les vapeurs du mélange CMIT/MIT :

- Prélèvement des substances dans l'air au travers d'une cartouche contenant 500 mg de résine Amberlite XAD 7 ;
- Percolation de la cartouche avec un mélange eau/méthanol ;
- Dosage du mélange de chlorométhyl- et méthylisothiazolone par chromatographie en phase liquide avec détection UV.

Incendie - Explosion

[3, 5]

Les substances CMIT et MIT ainsi que que leurs mélanges sont non combustibles.

En cas d'incendie, choisir l'agent d'extinction en fonction des autres produits/matériaux impliqués. Si possible, déplacer les récipients exposés au feu. Refroidir les récipients exposés ou ayant été exposés au feu à l'aide d'eau pulvérisée.

En raison des fumées toxiques et corrosives émises par la décomposition du CMIT, du MIT ou de leurs mélanges (oxydes d'azote, oxydes de soufre, chlorure d'hydrogène...), les personnes chargées de la lutte contre l'incendie seront équipées d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[1]

Chez l'animal, l'absorption de CMIT/MIT est possible par voies cutanée et orale. Le CMIT/MIT se distribue dans les hématies, les muscles et le foie pour le CMIT ; le sang, la thyroïde, les poumons, la rate, les reins et le cœur pour le MIT. Le CMIT/MIT est largement métabolisé chez le rat. L'élimination est rapide après administration d'une dose unique par voie orale ; elle est essentiellement urinaire mais aussi fécale.

Chez l'animal

Les études de cinétique réalisées en radiomarquant l'un ou l'autre des composés du mélange CMIT/MIT montrent que le comportement de chacun d'eux est différent.

Absorption

L'absorption orale après administration unique d'une faible dose de CMIT/MIT (25 µg/kg) est estimée à 62 % pour le CMIT et 90 % pour le MIT.

Des études *in vitro* sur épiderme humain et épiderme de rat ainsi qu'une étude *in vivo* chez le rat ont permis de déterminer une valeur d'absorption cutanée de 77,5 %.

Distribution

Après administration de CMIT/MIT radiomarqué, la plus forte quantité de radioactivité est retrouvée dans le sang, notamment au niveau des hématies, des muscles et du foie pour le CMIT.

Pour le MIT, la plus forte radioactivité se retrouve au niveau du sang, de la thyroïde et des poumons ainsi que dans la rate, les reins et le cœur.

Dans ces deux études réalisées avec le CMIT ou le MIT radiomarqués, seule une faible quantité de radioactivité est retrouvée au niveau de la moelle osseuse.

Métabolisme

Le CMIT/MIT est largement métabolisé chez le rat.

Après administration par gavage de CMIT radiomarqué et MIT non radiomarqué, aucun composé parent n'est retrouvé dans les urines et les fèces. Vingt-neuf composés radiomarqués sont retrouvés, notamment l'acide N-méthyl malonamique (NMMA) majoritaire dans les urines ainsi qu'un métabolite de phase II (thiométhylconjugaison) majoritaire dans les fèces. Les autres métabolites représentent moins de 5 % de la dose administrée.

Dans une étude menée chez le rat avec canulation biliaire, le CMIT est entièrement métabolisé, aucun composé parent n'est retrouvé dans les urines (environ 27 % de la dose), les fèces et la bile. Le NMMA est majoritairement retrouvé dans les urines et une dizaine de composés sont retrouvés dans la bile, dont principalement des métabolites de phase II (thiométhylconjugaison) (environ 10 %). Ce métabolite n'étant pas détecté dans les urines pour cette étude, il est probable qu'il se forme au niveau des intestins.

Après administration par gavage de CMIT non radiomarqué et MIT radiomarqué, aucun composé parent n'est retrouvé dans les urines et les fèces. Vingt-trois métabolites sont détectés dont le NMMA et un métabolite de phase II (thiométhylconjugaison), majoritaires dans les urines. Le N-méthyl-3-hydroxyl-propionamide est également retrouvé dans les urines mais est principalement détecté dans les fèces.

Dans une étude menée chez le rat avec canulation biliaire, le MIT est largement métabolisé, aucun composé parent n'est retrouvé dans les urines, les fèces et la bile. Parmi une douzaine de métabolites retrouvés dans les urines, le NMMA ainsi que des métabolites conjugués (thiométhylconjugaison) sont majoritaires. Une vingtaine de composés sont retrouvés dans la bile mais à une teneur inférieure à 5 %.

Les métabolites du CMIT et du MIT sont principalement des métabolites de phase I issus de clivages (oxydation ou réduction) des deux composés ainsi que des métabolites de phase II issus de la conjugaison des métabolites de phase I avec du glutathion ou ses dérivés.

Excrétion

Après administration par voie orale d'une dose unique de 3,75 mg/kg de CMIT/MIT (CMIT radiomarqué), l'élimination du CMIT est rapide (24 h) et se fait majoritairement dans les urines et les fèces, jusqu'à 43 % et 48 % de la dose administrée, respectivement. Une seconde étude réalisée chez le rat avec canulation biliaire montre que l'excrétion biliaire est faible.

Après administration par voie orale d'une dose unique de 5 ou 50 mg/kg de CMIT/MIT (MIT radiomarqué), l'élimination du MIT se fait rapidement sur une période de 2 jours, principalement dans les urines (jusqu'à 65 % de la dose administrée) et dans une moindre mesure dans les fèces (jusqu'à 38 % de la dose administrée). Chez le rat avec canulation biliaire, l'excrétion se fait principalement dans les urines et la bile sous forme de métabolites (49 % et 29 %, respectivement), et, dans une moindre mesure, dans les fèces.

Chez l'homme

On ne dispose d'aucune donnée de métabolisme chez l'homme.

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[1]

Le CMIT/MIT induit, par inhalation ou par voies orale et cutanée, des effets toxiques liés à son fort pouvoir irritant sur les muqueuses ou la peau. Il est corrosif et sensibilisant par contact cutané.

Le CMIT/MIT est toxique par voie orale, les DL50 sont de 64 et 66 mg/kg dans les deux études menées chez le rat. Les organes cibles sont l'estomac et l'intestin au niveau desquels sont observés des signes d'irritation (rougeurs et cicatrices), ce qui est cohérent avec les propriétés corrosives de la substance.

Le CMIT/MIT est toxique par voie cutanée, les DL50 observées chez le lapin et le rat sont de 87,1 et 141 mg/kg, respectivement. Les effets observés sont uniquement des effets au niveau du site d'application (irritation, œdème, escarres). Trois animaux sur cinq sont morts durant l'étude menée chez le rat, ces animaux présentaient un œdème des tissus sous-cutanés mais aucun signe de toxicité générale n'a été observé.

Le CMIT/MIT est très toxique par inhalation, la CL50 chez le rat est comprise entre 0,17 et 0,33 mg/L air pour une exposition de 4 heures. Des signes d'irritation des voies respiratoires sont observés immédiatement après l'exposition. Dans une autre étude chez le rat, des effets cliniques sur le tractus respiratoire, associés à une congestion des poumons, ont été observés.

■ Irritation

Chez le lapin, le CMIT/MIT est corrosif pour la peau et pour les yeux.

■ Sensibilisation

Le CMIT/MIT est un fort sensibilisant cutané chez l'animal.

Dans une étude de maximisation chez le cobaye, des réactions positives sont observées chez les 10 animaux testés avec les 2 plus fortes concentrations, 1,07 et 1,42 % de CMIT/MIT. Des réactions d'hypersensibilité sont également observées chez les animaux testés avec les concentrations inférieures, 0,355 et 0,71 % de CMIT/MIT, avec respectivement 3 et 5 animaux positifs.

Dans une autre étude de maximisation, 6 animaux sur les 8 testés montrent une réaction positive aux concentrations de 0,36 et 0,72 % de CMIT/MIT.

En revanche, aucune réaction d'hypersensibilité n'a été observée dans une autre étude de maximisation menée chez le cobaye, exposé à des concentrations de 30 et 50 ppm (soit 0,003 et 0,005 %).

Deux essais des ganglions lymphatiques locaux (LLNA) ont été réalisés chez la souris à des concentrations de 0 ; 50 ; 70 ; 90 ; 360 et 1 000 ppm de CMIT/MIT (soit 0,005 ; 0,007 ; 0,009 ; 0,036 et 0,1 %). Dans une des études, les animaux montrent des réactions d'hypersensibilisation pour des concentrations supérieures ou égales à 70 ppm, soit 0,007 % de CMIT/MIT. Dans l'autre étude, des résultats positifs sont observés à toutes les concentrations testées.

Un essai des ganglions lymphatiques locaux chez la souris a également été réalisé avec le métabolite principal du CMIT/MIT, l'acide N-méthyl malonamique (NMMA). Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été observée.

Toxicité subchronique, chronique

[1]

Lors des études expérimentales relatives à la toxicité subchronique et chronique du CMIT/MIT par voies orale, cutanée et par inhalation, les principaux effets observés sont des effets locaux tels que l'irritation gastrique lors de l'administration par voie orale ou l'irritation au niveau du site de contact lors de l'administration par voies cutanée ou respiratoire.

Des études de toxicité à court et moyen terme (28 et 90 jours) par gavage ou *via* l'alimentation, réalisées chez le rat et le chien, ont mis en évidence principalement une irritation de la muqueuse gastrique et du tractus digestif (doses testées de 0,4 ; 1,3 ; 3,9 et 13,2 mg/kg pc/j chez le lapin, de 0 ; 4,06 ; 10,8 et 24,7 mg/kg pc/j chez le rat et de 0 ; 4 ; 15 et 22 mg/kg pc/j chez le chien). D'autres signes ont été observés dans les études par administration *via* l'alimentation, tels qu'une diminution du gain de poids corporel et une diminution de la consommation hydrique, mais ces effets sont à attribuer à une diminution de la prise de nourriture liée à la faible palatabilité de la substance. Aucun effet systémique n'est rapporté lors de l'administration répétée du CMIT/MIT.

Des études de toxicité à court et moyen terme (90 jours) par voie cutanée, réalisées chez le lapin et le rat, ont mis en évidence des irritations de la peau avec érythèmes et œdèmes ainsi que la formation d'escarres au niveau du site de contact à la plus forte dose testée chez le rat (doses testées de 0,1 ; 0,52 et 2,61 mg/kg/j) et à toutes les doses testées chez le lapin (doses testées de 0,1 ; 0,2 et 0,4 mg/kg/j). Aucun signe de toxicité systémique n'a été noté.

Une étude de toxicité répétée par voie respiratoire à moyen terme (90 jours) réalisée chez le rat montre des signes cliniques cohérents avec une exposition à une substance corrosive à la plus forte dose testée (2,64 mg/m³, 6 heures par jour, 5 jours par semaine) : chromo-rhinoorée, bradypnée et dyspnée. Une diminution du gain de poids corporel, ainsi qu'une diminution du taux de protéines sériques chez les femelles, et une diminution de la masse de la rate chez le mâle, sont observées. Des variations histopathologiques mineures, réversibles et indicatrices d'une exposition à une substance irritante sont observées au niveau des fosses nasales. Les organes et tissus non exposés directement ne présentent aucun effet adverse.

Effets génotoxiques

[1]

Des résultats positifs sont observés in vitro, mais le CMIT/MIT n'apparaît pas comme génotoxique in vivo.

In vitro

Trois tests de mutations géniques sur bactéries (*Salmonella typhimurium*), ainsi que trois tests sur cellules de mammifères (un test d'aberrations chromosomiques et deux tests sur lymphomes de souris) montrent des résultats positifs, avec ou sans activation métabolique. En revanche, un test de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur hépatocytes de rat est négatif avec ou sans activation métabolique.

In vivo

Des résultats négatifs sont obtenus dans un test du micronoyau sur moelle osseuse de souris après administration orale ainsi que dans un test d'aberrations chromosomiques sur moelle osseuse de souris.

Des résultats négatifs ont également été obtenus dans deux tests de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur hépatocyte de rat.

Au regard de ces résultats, le CMIT/MIT peut induire des dommages chromosomiques. Selon les auteurs, ces effets pourraient être imputés au stress oxydant induit par la dégradation du CMIT/MIT. Cette toxicité radicalaire n'est pas observée *in vivo* du fait de la présence de mécanismes de détoxification.

Effets cancérogènes

[1]

Le CMIT/MIT n'apparaît pas comme étant cancérogène chez le rat et la souris.

Aucun effet cancérogène n'a été mis en évidence dans une étude menée chez le rat après administration de CMIT/MIT via l'alimentation pendant 2 ans (dose maximale testée 25,7 mg/kg/j). De même, aucun effet néoplasique n'a été observé chez la souris exposée pendant 18 mois au CMIT/MIT par voie cutanée.

Effets sur la reproduction

[1]

Le CMIT/MIT n'est pas tératogène chez le rat et le lapin et n'entraîne aucune modification des paramètres de la reproduction chez le rat.

Fertilité

Trois études de fertilité ont été réalisées.

Dans les études menées chez le rat exposé *via* l'eau de boisson (1 et 2 générations), aucun effet sur les paramètres de la reproduction n'a été observé aux plus fortes doses testées (20 et 30 mg/kg/j). À ces doses, les mères présentent une diminution de poids corporel, une diminution de la consommation hydrique et des signes d'irritations gastriques.

Dans l'étude « 2 générations » menée chez le rat exposé par gavage, aucun effet sur la fertilité n'a été observé à la plus forte dose testée (10 mg/kg/j). À cette dose, de la mortalité est observée chez les mères, ainsi qu'une diminution de la consommation alimentaire, une diminution de gain de poids corporel et des signes cliniques tels qu'une respiration laborieuse et sifflante.

Développement

Dans trois études de toxicité du développement réalisées chez le rat et le lapin, par gavage, le CMIT/MIT ne provoque pas d'effet tératogène.

Dans une première étude menée chez le rat, exposé du jour 6 au jour 15 après l'accouplement, aucune toxicité fœtale n'est observée, et la dose sans effet toxique pour le développement est fixée à 15 mg/kg/j (plus forte dose testée).

Dans la seconde étude menée chez le rat, exposé du jour 6 au jour 15 après l'accouplement, aucune toxicité fœtale n'est observée à la plus forte dose testée (NOAEL fixée à 19,6 mg/kg/j). À toutes les doses testées, les mères présentent une diminution de poids corporel, une diminution de la consommation alimentaire. Une respiration haletante et sifflante est également observée chez ces femelles aux deux plus fortes doses testées.

Dans l'étude menée chez le lapin, exposé du jour 7 au jour 19 après l'accouplement, une importante mortalité est observée chez les femelles gestantes du groupe traité à la plus forte dose (20 mg/kg/j). À l'autopsie, les femelles présentent un épaississement de l'épithélium, des rougeurs ainsi que des nécroses de l'estomac. Aucun effet sur les fœtus n'est détecté. Une diminution de la consommation alimentaire et du gain de poids corporel due à l'irritation gastrique est observée chez les femelles traitées à la dose inférieure (8 mg/kg/j).

Neurotoxicité

[8 à 10]

La toxicité du MIT pour le système nerveux central a été démontrée *in vitro* dans plusieurs études, pour des expositions à court et long terme. Une étude menée *in vivo* montre également que le MIT entraîne des effets sur le développement du système nerveux central chez le batracien lors d'une exposition chronique à de faibles doses de substance.

Dans une étude *in vitro* réalisée afin d'évaluer les effets neurotoxicologiques du MIT sur des neurones corticaux de rat, il a été démontré qu'une exposition brève de ces cellules (10 minutes) à une concentration de 15 ppm de MIT entraîne une dégénérescence importante dans les 24 heures suivant l'exposition. En revanche, aucune atteinte des cellules gliales présentes dans la culture n'a été observée. Le MIT pourrait donc induire une toxicité sélective sur les cellules du SNC.

Une autre étude menée *in vitro* montre qu'une exposition chronique, de cellules neuronales de rat en développement, à de très faibles concentrations de MIT (de 0,1 à 3 µM) entraîne une inhibition marquée des excroissances de neurites. Cet effet pourrait être dû à un dysfonctionnement de l'association entre la famille des tyrosines Kinases Src et les « adhésion kinase » (FAK), FAK connues pour être impliquées dans la formation des excroissances de neurites et le développement des axones au niveau des systèmes nerveux en développement.

Toxicité sur l'Homme

Il n'existe aucune donnée de la littérature relative à l'exposition au mélange CMIT-MIT (3 : 1) pur. Les seules données publiées concernent les effets rapportés chez l'Homme lors de l'exposition à un mélange de substances présent dans des préparations commerciales à l'état dilué, à titre de conservateur ; ces substances sont souvent désignées par le terme générique d'isothiazolinones, sans autre précision.

Dans les conditions d'utilisation, le CMIT/MIT peut provoquer des réactions d'allergie cutanée ou respiratoire. Les solutions concentrées sont fortement irritantes pour la peau et les muqueuses.

Toxicité aiguë

[11 à 16]

Le contact cutané ou oculaire avec des solutions concentrées (de 1,5 à 14 %) entraîne des réactions locales d'irritation sévère, voire des brûlures, d'apparition parfois retardée de plusieurs heures. Ainsi, on considère que les solutions sont très irritantes à partir d'une concentration de 0,6 % et irritantes à 0,3 % ; des solutions à 0,06 % ne sont pas considérées comme irritantes.

L'inhalation de brouillard provoque des signes d'irritation des voies respiratoires.

Les isothiazolinones ont des propriétés sensibilisantes par contact cutané bien documentées, à l'origine de nombreux cas de dermatites allergiques rapportés dans la littérature tant en population générale que lors d'exposition professionnelle. Le nombre de cas de sensibilisation est en constante augmentation du fait du remplacement des conservateurs de type parabène par les isothiazolinones, principalement dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle. Dans une série allemande publiée en 2011 incluant 80 000 sujets testés avec la batterie de conservateurs, plus de la moitié étaient sensibilisés au MIT, et parmi ceux-ci 67 % réagissaient également au mélange CMIT/MIT.

Les produits cosmétiques et dans une moindre mesure les produits ménagers contenant ces conservateurs, à des concentrations de l'ordre de 5 à 7 ppm sont les principaux pourvoyeurs de cas ; ces réactions sont plus susceptibles de se produire avec des produits sans rinçage, chez des sujets ayant des lésions cutanées préexistantes.

Des cas de sensibilisation ont été décrits en milieu professionnel dans le secteur de la métallurgie (fluides de coupe), du textile (nylon), de la climatisation, de la fabrication du papier et chez les peintres en bâtiment (colle de papier peint, peinture à l'eau).

Un cas de photoaggravation d'un eczéma de contact a été rapporté.

Dans de très rares cas, la dermatite de contact allergique peut s'accompagner de signes généraux : hyperthermie modérée, asthénie, rhino-conjonctivite.

Des asthmes professionnels ont été rapportés. Des cas de réactions allergiques ont été décrits après exposition par voie respiratoire, liée au dégagement de vapeurs après des travaux de peinture ; la présence de CMIT/MIT dans des échantillons d'air à des concentrations susceptibles de provoquer une réaction allergique chez un sujet sensibilisé a été confirmée par des dosages.

Le pouvoir sensibilisant du CMIT semble plus important que celui du MIT ; en effet, des cas de sensibilisation sont apparus après un seul contact accidentel avec brûlure et déclenchement de la sensibilisation. Cependant les fabricants ont remplacé le mélange CMIT/MIT par le MIT seul en augmentant sa concentration, avec pour conséquence, une recrudescence de cas de sensibilisation au MIT.

Devant un eczéma avec suspicion d'une réaction allergique à ce type de substances, un bilan allergologique doit être effectué. Actuellement le mélange CMIT/MIT à 0,01 dans l'eau fait partie de la batterie standard européenne recommandée systématiquement dans l'exploration allergologique d'un eczéma ; certains auteurs suggèrent d'inclure également le MIT seul.

Toxicité chronique

Pas de donnée chez l'Homme à la date de publication de la fiche.

Effets génotoxiques

Pas de donnée chez l'Homme à la date de publication de la fiche.

Effets cancérogènes

Pas de donnée chez l'Homme à la date de publication de la fiche.

Effets sur la reproduction

Pas de donnée chez l'Homme à la date de publication de la fiche.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : mars 2021.

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées. Les textes relatifs aux produits biocides ne sont pas détaillés. Pour plus d'information, se renseigner auprès des ministères concernés.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.

Classification et étiquetage

- a) **substances** CMIT et MIT et **mélange** CMIT/MIT (3 :1)

Le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE du 31 décembre 2008) dit « Règlement CLP », introduit, dans l'Union européenne, le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage de la substance MIT et du mélange CMIT/MIT (3:1) figurent dans l'annexe VI du règlement. Leurs classifications sont :

■ **MIT (CAS 2682-20-4)**

- Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 ; H301
- Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 3 ; H311
- Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 2 ; H330
- Corrosion/irritation cutanée, catégories 1B ; H314
- Sensibilisation cutanée, catégorie 1A ; H317
- Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 1 ; H318
- Dangers pour le milieu aquatique. Danger aigu, catégorie 1 ; H400
- Dangers pour le milieu aquatique. Danger chronique, catégorie 1 ; H410
- Corrosif pour les voies respiratoires ; EUH071

■ **CMIT/MIT (3 : 1) (CAS 55965-84-9)**

- Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 ; H301
- Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 2 ; H310
- Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 2 ; H330
- Corrosion/irritation cutanée, catégories 1C ; H314
- Sensibilisation cutanée, catégorie 1A ; H317
- Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 1 ; H318
- Dangers pour le milieu aquatique. Danger aigu, catégorie 1 ; H400
- Dangers pour le milieu aquatique. Danger chronique, catégorie 1 ; H410
- Corrosif pour les voies respiratoires ; EUH071

■ **CMIT (CAS 26172-55-4)** : cette substance ne fait pas l'objet d'une classification officielle. Cependant, les fournisseurs proposent pour le CMIT une auto-classification contenant certains des dangers suivants :

- Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 2 ou 3 ; H300 ou H301
- Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 2 ou 3 ; H310 ou H311
- Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 2 ou 3 ; H330 ou H331
- Corrosion/irritation cutanée, catégories 1B ou 1C ; H314
- Sensibilisation cutanée, catégorie 1A ; H317
- Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 1 ; H318
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition unique, catégorie 3 : Irritation des voies respiratoires ; H335
- Dangers pour le milieu aquatique. Danger aigu, catégorie 1 ; H400
- Corrosif pour les voies respiratoires ; EUH071

Pour plus d'informations, consulter le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).

b) **mélanges** contenant du MIT ou du CMIT/MIT (3:1)

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Des limites de concentrations spécifiques ont été établies quant à la sensibilisation pour le MIT et la corrosion et la sensibilisation pour le mélange CMIT/MIT (3:1).

Interdiction / Limitations d'emploi

Produits biocides

Ils sont soumis à la réglementation biocides (article L. 522-1 et suivants du Code de l'environnement). Le CMIT/MIT et le MIT sont des substances actives identifiées à l'annexe I et notifiées à l'annexe II du règlement (CE) n° 1451/2007 pour différents types de produits biocides. **À la date de publication de cette fiche :**

- le CMIT/MIT et le MIT sont autorisés dans les types de produits biocides suivants :
 - TP 2 (Désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux) : CMIT/MIT
 - TP 4 (Surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux) : CMIT/MIT
 - TP 6 (Protection des produits pendant le stockage) : CMIT/MIT
 - TP 11 (Produits de protection des liquides utilisés dans les systèmes de refroidissement et de fabrication) : CMIT/MIT et MIT
 - TP 12 (Produits anti-biofilm) : CMIT/MIT et MIT
 - TP 13 (Produits de protection des fluides de travail ou de coupe) : CMIT/MIT et MIT
- le MIT est en cours d'évaluation pour le type de produit biocide :
 - TP 6 (Protection des produits pendant le stockage)
- le CMIT/MIT et le MIT ne peuvent plus être utilisés dans les types de produits biocides suivants :
 - TP 2 (Désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux) : interdiction d'utilisation en France au 25 avril 2010 (arrêté du 9 septembre 2009) pour le MIT
 - TP 3 (Hygiène vétérinaire) : interdiction d'utilisation en France au 25 avril 2010 (arrêté du 9 septembre 2009) pour le CMIT/MIT
 - TP 4 (Surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux) : interdiction d'utilisation en France au 25 avril 2010 (arrêté du 9 septembre 2009) pour le MIT
 - TP 7 (Produits de protection pour les pellicules) : interdiction d'utilisation en France au 9 août 2011 (arrêté du 22 juin 2010) pour le CMIT/MIT et le MIT

- TP 9 (Produits de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés) : interdiction d'utilisation en France au 9 août 2011 (arrêté du 22 juin 2010) pour le CMIT/MIT et le MIT
- TP 10 (Produits de protection des matériaux de construction) : interdiction d'utilisation en France au 9 août 2011 (arrêté du 22 juin 2010) pour le CMIT/MIT et le MIT
- TP 22 (Fluides utilisés pour l'embaumement et la taxidermie) : interdiction d'utilisation en France au 9 août 2011 (arrêté du 22 juin 2010) pour le MIT

Pour plus d'information, consulter le Helpdesk Biocides de l'Anses (<https://www.helpdesk-biocides.fr/>) ainsi que le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de la toxicité élevée du CMIT/MIT et du MIT pour la santé et l'environnement, des mesures rigoureuses de prévention s'imposent lors de leur utilisation. Le CMIT/MIT et le MIT sont le plus souvent mis sur le marché sous forme de solutions aqueuses ; les recommandations de stockage et d'utilisation devront être adaptées à ces formes commerciales.

Au point de vue technique

Information et formation des travailleurs

- **Instruire le personnel** des risques présentés par ces substances, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- **Former les opérateurs** à la manipulation des moyens d'extinction (extincteurs, robinet d'incendie armé...).
- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : Lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- Ne pas **fumer, vapoter, boire** ou **manger** sur les lieux de travail.

Manipulation

- N'entreposer dans les ateliers que **des quantités réduites de ces substance** et ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- **Éviter tout contact** de ces composés avec **la peau** et **les yeux**. **Éviter l'inhalation** de vapeurs, poussières, aérosols. Effectuer en **système clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration** des poussières et vapeurs à leur source d'émission, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [17].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées à ces substances pures ou en solutions.
- Éviter tout rejet atmosphérique de ces composés.
- Evaluer **régulièrement** l'exposition des salariés aux vapeurs de CMIT/MIT présentes dans l'air (§ Méthodes de détection et de détermination dans l'air).
- Au besoin, les espaces dans lesquels la substance est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une **signalisation** [18].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu de ces substances ou solutions sans prendre les précautions d'usage [19].
- Supprimer toute source d'exposition par contamination en procédant à un **nettoyage régulier** des locaux et postes de travail.

Équipements de Protection Individuelle (EPI)

Leur choix dépend des conditions de travail et de l'évaluation des risques professionnels. Une attention particulière sera apportée lors du **retrait des équipements** afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [20 à 23].

- Appareils de protection respiratoire : Si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type P3 lors de la manipulation de ces substances [24].
- Gants et lunettes de sécurité : Le point 8 de la FDS « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » peut renseigner quant à la nature des matériaux pouvant être utilisés pour la manipulation de ces substances pures ou en solution [25, 26].
- Vêtements de protection : Quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leur choix dépend de **l'état physique** de la substance. **Seul le fabricant** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre les dangers présentés par la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [27].

Stockage

- Stocker ces substances et leurs solutions aqueuses dans des locaux **frais** et **sous ventilation mécanique permanente**. Tenir à l'écart de la chaleur (le stockage est recommandé à une température comprise entre 10 et 25 °C), des surfaces chaudes, de toute source d'inflammation (étincelles, flammes nues, rayons solaires...).

- Le stockage des solutions s'effectue habituellement dans des récipients avec des revêtements en polyéthylène. Les récipients métalliques sont à éviter. Dans tous les cas, il convient de s'assurer auprès du fournisseur de la substance ou du matériau de stockage de la **bonne compatibilité** entre le matériau envisagé et la substance stockée.
- Fermer soigneusement** les récipients et les étiqueter conformément à la réglementation. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement.
- Le sol des locaux sera **imperméable** et formera **une cuvette de rétention** afin qu'en cas de déversement, les solutions ne puissent se répandre au dehors.
- Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.

Déchets

- Le stockage des déchets doit suivre les mêmes règles que le stockage des substances à leur arrivée (§ stockage).
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par ces substances.
- Conservier les déchets et les produits souillés dans des récipients spécialement prévus à cet effet, **clos et étanches**. Les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation en vigueur.

En cas d'urgence

- En cas de déversement accidentel de solutions, récupérer le produit en l'épongeant avec un **matériau absorbant inerte** (diatomite, vermiculite, sable). Laver à grande eau la surface ayant été souillée [28].
- Si le déversement est important, **aérer** la zone et **évacuer** le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs **entraînés et munis d'un équipement de protection approprié**.
- Des appareils de protection respiratoire isolants autonomes sont à prévoir **à proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
- Prévoir l'installation de **fontaines oculaires** et de **douches de sécurité**.
- Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

Au point de vue médical

Suivi médical

- Lors des visites initiales et périodiques** : rechercher plus particulièrement des atteintes cutanées ou respiratoires chroniques ainsi que des antécédents de réactions allergiques aux isothiazolinones. Il appartiendra au médecin du travail, en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition, de juger de l'opportunité d'effectuer des examens complémentaires (explorations fonctionnelles respiratoires...).

Conduite à tenir en cas d'urgence

- En cas de projection cutanée ou oculaire**, appeler immédiatement un SAMU. Retirer les vêtements souillés et rincer la peau et/ou les yeux immédiatement et abondamment à l'eau courante pendant au moins 15 minutes ; en cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Dans tous les cas, consulter un médecin et/ou ophtalmologiste.
- En cas d'inhalation** de vapeurs ou d'aérosols, appeler immédiatement un SAMU, faire transférer la victime par ambulance médicalisée en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). Prévenir du risque de survenue d'un œdème pulmonaire lésionnel dans les 48 heures suivant l'exposition, et de l'intérêt de consulter en cas d'apparition de signes respiratoires.
- En cas d'ingestion**, appeler immédiatement un SAMU, faire transférer la victime par ambulance médicalisée en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, ne pas tenter de provoquer des vomissements. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation.

Bibliographie

- 1 | CMIT/MIT, MIT. Biocidal active substances. ECHA, 2020 (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).
- 2 | Reaction mass of 2-methyl-2H-isothiazol-3-one and 5-chloro-2-methyl-2H-isothiazol-3-one. Dossier d'enregistrement. ECHA, 2020 (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).
- 3 | 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one. In : PubChem. US NLM (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 4 | Isothiazolinone chloride. In : Répertoire toxicologique. CSST (<https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/repertoire-toxicologique.aspx>).
- 5 | Gestis-databank on hazardous substances. BGIA (<https://gestis-database.dguv.de/search>).
- 6 | Méthylisothiazolinone. COLIPA n° P94. SCCNFP/0625/02, final, 2003.
- 7 | Isothiazolones M-148. In : Métropol. Métrologie des polluants. INRS, 2021 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).
- 8 | Du S, McLaughlin B, Aizenman E - In vitro neurotoxicity of methylisothiazolinone, a commonly used industrial and household biocide, proceeds via a zinc and extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. *The Journal of Neuroscience*, 2002, 22 : 7408-7416.
- 9 | He K, Huang J, Laguenaur CF, Aizenman E - Methylisothiazolinone, a neurotoxic biocide, disrupts the association of SRC family tyrosine kinases with focal adhesion kinase in developing cortical neurons. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2006, 317 : 1320-1329.
- 10 | Spawn A and Aizenman D - Abnormal visual processing and increased seizure susceptibility result from developmental exposure to the biocide methylisothiazolinone. *Neuroscience*, 2012, 205 : 194-204.
- 11 | Poisindex (Micromedex) Denver, Colorado ; 2012.
- 12 | Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Uter W - Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996-2009. *Brit J Dermatol*, 2011 Jun, 164(6) : 1316-25.
- 13 | Thyssen JP - The epidemiology of contact allergy ; allergen exposure and recent trends. *G Ital Dermatol Venereol*, 2009, 144, 5 : 507-514.
- 14 | Jong CT et al - Contact sensitivity to preservatives in the UK, 2004-2005 : results of multicentre study. *Contact Dermatitis*, 2007, 57, 3 : 165-8.

- 15 | Dut AS, Seneschal J, Boisson A, Milpied-Hormsi B - Eczéma de contact photoaggravé aux isothiazolinones d'origine accidentelle professionnelle. Trente-deuxième cours d'actualisation en dermato-allergologie. Résumé des communications. Septembre 2011, 5.
- 16 | Reinhard E, Waeber R, Niederer M, Maurer T et al. - Preservation of products with MCI/MI in Switzerland. *Contact Dermatitis*, 2001, 45, 5 : 257264.
- 17 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 18 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 19 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 (https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau_recommandations).
- 20 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 21 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 22 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 23 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 24 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 25 | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 26 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 27 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 28 | Les absorbants industriels. Aide-mémoire technique ED 6032. INRS (<http://www.inrs.fr>).

Historique des révisions

1 ^{re} édition	2013
2 ^e édition (mise à jour partielle) <ul style="list-style-type: none"> ■ Généralités ■ Utilisations ■ Valeurs limites d'exposition professionnelle ■ Méthodes de détection et de détermination dans l'air ■ Incendie - Explosion ■ Réglementation ■ Recommandations techniques et médicales ■ Bibliographie 	Mars 2021