

Les eczémas de contact allergiques liés aux dispositifs médicaux des patients diabétiques

Anne Herman

Service de dermatologie,
Cliniques universitaires St-Luc, Bruxelles

Depuis une dizaine d'années, de nombreuses technologies destinées aux patients diabétiques florissent sur le marché. Ces appareils permettent aux patients de mieux contrôler leur glycémie. En effet, ces dispositifs médicaux comportent notamment des capteurs de glycémie, qui remplacent l'autocontrôle de la glycémie par tiges, mais également des pompes à insuline. Ces nouvelles techniques permettent dès lors un meilleur suivi et d'éviter certaines complications, telles que l'hypoglycémie et l'acidocétose diabétique.

Depuis leur introduction dans les années 1970, quelques événements indésirables ont été signalés, tels que des hématomes ou des infections. Cependant, depuis ces 5 dernières années, ce sont surtout les irritations et les eczémas de contact allergiques (ECA) qui sont fréquemment observés et rapportés dans la littérature.

Une des principales difficultés dans ces eczémas de contact allergiques (ECA) est que, pour la majorité des cas, il est difficile d'obtenir des informations sur la composition exacte des capteurs. En effet, le manque d'étiquetage complet et l'absence de collaboration des entreprises concernant la composition exacte de ces dispositifs compromettent et retardent la prise en charge des patients. Il est donc nécessaire de réaliser des analyses complémentaires chimiques, telles que des chromatographies. Ces analyses permettent de faire migrer les différents composants des capteurs de glycémie ou pompes à insuline et d'identifier la présence d'un composant préalablement connu dans une base de données. Cette technique ne permet donc pas de déterminer l'entière de la composition (des substances pouvant être absentes des bases de données) et il est possible de méconnaître un composant et donc un allergène.

À la suite de ces analyses chromatographiques, plusieurs allergènes ont été mis en évidence dans ces dispositifs médicaux. Certains d'entre eux étant responsables d'un nombre plus important de cas d'allergie de contact. Cet article fera donc l'objet des allergènes les plus fréquents.

Isobornyl acrylate

L'isobornyl acrylate (IBOA) est une résine utilisée dans de nombreux produits tels que les encres, les revêtements de sols, les adhésifs mais également les peintures. Les premiers cas de dermatites de contact allergiques causées par l'IBOA ont été rapportés en 1995. Ils concernaient deux patients diabétiques atteints d'ECA causé par une pompe à insuline. L'IBOA était l'un des composants contenus dans la colle utilisée pour fixer l'aiguille au support en plastique (1). Des années plus tard, en 2017,

un capteur récemment introduit sur le marché, le Freestyle® Libre (Abbott Diabetes Care) a été responsable d'un nombre important de cas d'eczéma. Les bilans allergologiques réalisés chez plusieurs patients n'ont pas permis de mettre en évidence un allergène pertinent. L'IBOA a été testé involontairement chez un patient atteint d'ECA à ce capteur de glycémie à l'Université d'Anvers. Par la suite, 13 patients présentant un ECA sur ce même dispositif ont été testés avec cet allergène (à Bruxelles, Louvain, Anvers) et ont présenté une positivité à cette molécule (2). Ensuite, nous avons effectué des analyses chimiques par chromatographie en phase gazeuse associée à un spectromètre de masse qui ont confirmé sa présence dans le capteur et donc sa responsabilité (2).

En mai 2019, une information de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) annonçait un changement dans la composition de ce capteur (3). Après contact avec la firme, l'information a confirmé que tous ces capteurs dont la date de péremption était postérieure au 20 avril 2020 et la deuxième génération de ce système (connecté à un téléphone mobile) étaient exempts d'IBOA et de DMAA.

Cependant, de nouvelles analyses chromatographiques ont été réalisées sur les capteurs de glycémies (date de péremption >20 avril 2020) et ont révélé la présence d'IBOA, mais en faible quantité [avec une concentration 100x inférieure au capteur précédemment analysé (données non publiées)]. Depuis la mise sur le marché en Belgique du capteur de seconde génération (en avril 2021), des patients précédemment sensibilisés à l'IBOA développent à nouveau des réactions dès le premier contact, laissant suspecter la présence d'IBOA également dans le capteur.

Rapidement après notre découverte de l'IBOA comme allergène du FreeStyle® Libre, d'autres cas d'eczéma de contact allergique à ce dispositif ont été observés dans de nombreux pays d'Europe (Italie [4], Portugal [5], Espagne [6]) mais aussi dans le monde entier, notamment aux États-Unis (7) et au Japon (8). Cela créant une véritable épidémie. L'IBOA a même été élu comme l'allergène de l'année 2020 par *l'American Contact Dermatitis Society*. Mais ce dispositif médical, très répandu, de par la facilité de son utilisation, n'a pas été le seul à avoir été affecté. En effet, l'IBOA a également été mis en évidence dans d'autres capteurs, tels que celui de la marque Enlite® (Medtronic MiniMed) (9), mais aussi très récemment le capteur Medtrum® A6 TouchCare (Medtrum Technologies) (10). Une récente observation a révélé la présence d'IBOA dans le patch adhésif de la nouvelle version du capteur Dexcom G6® (11).

Les pompes à insulines, et plus précisément les kits de pompes à insulines, permettent au cathéter d'envoyer l'insuline en sous-cutané. Ces kits sont maintenus sur la peau par des adhésifs qui ont également été responsables d'eczéma de contact

allergique. Déjà en 1995, des cas avaient été rapportés (1), mais plus récemment, l'IBOA a été retrouvé dans le kit de perfusion d'insuline Paradigm® MiniMed Quick-Set (9), et également dans la pompe à insuline Omnipod® (Insulet Corporation) (12-14) et le patch du système de pompe à insuline Medtrum® A6 TouchCare (Medtrum Technologies, Chine) (10).

Dimethyacrylamide

Lors des analyses chromatographiques, un autre potentiel allergène, le N,N-diméthylacrylamide (DMAA), a été identifié (15). Il s'agit également d'un dérivé de colle. Dès lors, nous avons testé 7 patients présentant également de l'eczéma sur le capteur de glycémie Freestyle® Libre avec le DMAA; ils ont tous révélé une positivité avec cet allergène. Par conséquent, nous avons donc également recommandé de tester le DMAA lorsque l'on suspecte un ECA à des dispositifs médicaux.

Autres allergènes

En 2016, l'éthyl cyanoacrylate a été mis en évidence dans le capteur Platinum G4® Dexcom (Dexcom). Les nombreuses réactions d'intolérance à ce dispositif ont conduit le fabricant du dispositif à reformuler la composition de l'adhésif en août 2016, en omettant l'éthyl cyanoacrylate et en utilisant le processus thermique pour fusionner le collant au transmetteur (16). Récemment, cette molécule a également été identifiée dans le capteur Medtrum® A6 TouchCare (Medtrum Technologies) (10).

Il est important de noter que d'autres allergènes ont également été identifiés dans ces dispositifs médicaux, tels que le méthyldehydroabietate ou colophonium (10, 17), mais les cas rapportés sont plus rares. Il a été retrouvé notamment dans le capteur de glycémie de Enlite® (Medtronic MiniMed) (9). Récemment, le colophonium a également été identifié dans le capteur Medtrum® A6 TouchCare (Medtrum Technologies) (10).

Plus récemment encore, un acrylate, le mono-acrylate de méthylène (tert-butyl-méthylphénol) a été identifié dans le capteur Medtrum® A6 TouchCare (18).

Réactions concomitantes

De rares cas de sensibilisations concomitantes aux acrylates ont été rapportés. Cependant ces acrylates n'ont pas été retrouvés dans ces dispositifs médicaux. Il s'agit notamment de l'éthyl acrylate, l'hydroxyéthyl acrylate (2) ou l'acide acrylique (4). Plusieurs patients ont également présenté une sensibilisation au phénoxéthyl acrylate (PEA) (19), notamment parce que l'IBOA a été retrouvé comme impureté dans le matériel de patch test utilisé.

Figure 1:

Placard eczématiforme annulaire sous le capteur de glycémie FreeStyle® Libre.



De plus, 44% à 62% des patients présentent une sensibilisation concomitante au sesquiterpène lactone mix (SLM) (19, 20), un mélange de plantes présent dans la batterie standard européenne. Parmi ces patients, aucun ne présentait une pertinence clinique ou une exposition antérieure à ces molécules. À la suite d'analyses chromatographiques, la présence de sesquiterpènes n'a pas été retrouvée dans le capteur. Même si chimiquement les molécules d'IBOA et les composants du SLM ne présentent pas la même homologie tridimensionnelle, l'hypothèse d'une réactivité croisée n'est pas complètement éliminée. Cette hypothèse semble même se confirmer grâce à des résultats préliminaires d'analyses de modélisations moléculaires (résultats non publiés). La réactivité croisée semble également se confirmer par le test réalisé chez une patiente, par l'équipe d'Anvers. En effet, cette patiente a présenté une hyperréactivité cutanée avec le SLM appliqué sur une zone préalablement testée et sensibilisée avec l'IBOA, alors que précédemment la patiente présentait une réaction faible, voire douteuse au SLM (21).

Allergie versus irritation

Cliniquement, les patients présentent des plaques érythémateuses annulaires sous le dispositif médical (Figure 1). L'aspect clinique ne permet pas toujours de faire la distinction entre une dermatite d'irritation ou un eczéma de contact allergique. Nous avons observé que 32% des patients suspectés de présenter un ECA ne présentaient pas de positivité avec les principaux allergènes précédemment cités et donc testés (22). Le diagnostic de dermatite d'irritation a

donc été retenu chez ces patients. Notons cependant que nous ne pouvons pas exclure la présence d'un allergène non identifié lors des analyses chromatographiques et dès lors non testé chez ces patients également. La prudence reste donc de mise. Lors d'une dermatite d'irritation, l'application d'un émoullient les jours avant la pose du dispositif médical peut améliorer les symptômes.

Bilan allergologique

Afin de confirmer s'il s'agit d'une dermatite de contact allergique, il est important de réaliser un bilan allergologique. Le bilan sera réalisé avec la batterie standard européenne, la batterie des colles et plastiques, des acrylates, mais également avec l'IBOA et le DMAA. Fort heureusement, afin de faciliter la prise en charge, depuis 2019, l'IBOA est commercialisé comme allergène de patch test par Chemotechnique (Vellinge, Suède) à la concentration de 0,1%. Cependant, certains auteurs suggèrent de le tester à une concentration plus élevée, c'est-à-dire 0,3%, afin d'éviter de réaction «faux négatifs» avec la concentration de 0,1% (23). À ce jour, le DMAA n'est pas commercialisé par Chemotechnique. Il est possible de s'en procurer via Sigma-Aldrich (Overijse, Belgique) et de le préparer à 0,1% dans la vaseline. Il est également recommandé de tester un morceau du dispositif médical.

Prise en charge

Pour les patients sensibilisés, il est important d'éviter le contact avec l'allergène. Les dispositifs médicaux contenant la/les molécule(s) responsable(s) de sensibilisation ne peuvent être recommandés comme une alternative sûre. Cependant, dans la pratique, un certain nombre de patients sensibilisés à l'IBOA par le FreeStyle® Libre sont capables de porter d'autres dispositifs médicaux contenant de l'IBOA sans aucune réaction cutanée, probablement en raison de la concentration plus faible d'IBOA que dans le FreeStyle Libre (de première génération) mais aussi en raison d'une possible tolérance de l'immunité.

Il est également possible de proposer l'Eversense® XL (Roche). Il s'agit d'un capteur implanté pendant 6 mois en sous-cutané, avec un émetteur/transmetteur fixé sur la peau par un patch adhésif en silicone (sans acrylate, selon le fabricant). L'analyse chromatographique a confirmé qu'aucune trace d'IBOA n'a été trouvée dans ce dispositif (24). Cependant, selon le fabricant, le capteur contiendrait de l'hydroxyéthyl méthacrylate (HEMA) et du poly-méthacrylate méthyl (PMMA). Par conséquent, il est important d'exclure une sensibilisation à l'HEMA ou au PMMA au préalable. De plus, ce dispositif est considéré par certains patients comme plus invasif.

Notons également qu'une alternative intéressante, mais certainement temporaire, consiste à appliquer

un pansement de type hydrocolloïde entre la peau et le capteur de glucose afin d'éviter le contact direct avec l'allergène (25-27). L'application de deux ou trois pansements superposés Hansaplast™ (Beiersdorf, Hambourg, Allemagne) ou Cutimed™ Hydro B (BSN, Hambourg, Allemagne) a montré son efficacité chez plusieurs patients sensibilisés par l'IBOA (28).

Notons cependant que ces pansements ou sprays appliqués sur la peau comme interfaces peuvent contenir d'autres allergènes, tels que le colophonium (27), les acrylates, mais aussi l'isooctane, une substance qui peut également être irritante (29). De plus, l'application de barrières cutanées ou de pansements peut affecter les performances du dispositif (30). Récemment, l'efficacité de l'application d'un corticostéroïde (propionate de fluticasone) avant l'insertion du capteur pour prévenir l'irritation cutanée (31) a été démontrée. Cependant, il faut tenir compte d'un risque d'atrophie cutanée associée aux corticostéroïdes topiques utilisés en continu et sous occlusion.

Conclusion

Les dispositifs médicaux ont certainement amélioré la qualité de vie des patients diabétiques, notamment grâce aux capteurs de glycémie et aux pompes à insuline. Cependant, depuis leur mise sur le marché, de nombreux cas d'eczéma de contact allergique ont été rapportés. Le manque d'étiquetage et d'information sur la composition de ces dispositifs nous oblige à réaliser des analyses complémentaires afin de déterminer les allergènes responsables. À ce jour, plusieurs allergènes semblent importants à ne pas méconnaître : IBOA, DMAA, colophonium, éthyl cyanoacrylate. Cependant, des allergènes plus rares s'ajoutent à la liste suite au développement de nouveaux dispositifs. Il est donc extrêmement important que la législation européenne sur les dispositifs change afin que nous disposions de la composition complète pour une meilleure prise en charge de ces patients. ■

Références

1. Busschots AM, Meuleman V, Poesen N, et al. Contact allergy to components of glue in insulin pump infusion sets. *Contact Dermatitis*. 1995;33(3):205-6.
2. Herman A, Aerts O, Baeck M, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle® Libre, a newly introduced glucose sensor. *Contact Dermatitis*. 2017.
3. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Mise à disposition de dispositifs FreeStyle Libre avec des capteurs modifiés - Point d'Information. May 2019. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-a-disposition-de-dispositifs-FreeStyle-Libre-avec-des-capteurs-modifies-Point-d-Information> (last accessed April 2021).
4. Corazza M, Scuderi V, Musmeci D, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in a young diabetic patient using a continuous glucose monitoring system (FreeStyle Libre). *Contact Dermatitis*. 2018;79(5):320-1.
5. Queirós CS, Alexandre MI, Garrido PM, et al. Allergic contact dermatitis to IBOA in FreeStyle Libre: Experience from a tertiary care Portuguese hospital. *Contact Dermatitis*. 2020;83(2):154-7.
6. Vidal-Albareda C, Yelmo-Valverde R, Solórzano-Zepeda C, et al. Prevalence of contact dermatitis to glucose sensors in pediatric population and the main allergens involved. *Contact Dermatitis*. 2020;83(1):47-9.
7. DeKoven JG, Shear NH. Cutaneous contact allergy to a glucose monitor. *Cmaj*. 2020;192(11):E286.
8. Mine Y, Urakami T, Matsuura D. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate when using the FreeStyle(R) Libre. *J Diabetes Investig*. 2019;10(5):1382-4.
9. Herman A, Baeck M, de Montjoye L, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in the Enlite® glucose sensor and the Paradigm® MiniMed Quick-Set® insulin infusion set. *Contact Dermatitis*. 2019;81(6):432-7.
10. Hamnerius N, Mowitz M. Intense skin reaction to a new glucose monitoring and insulin pump system. *Contact Dermatitis*. 2020;83(6):524-7.
11. Svedman C, Bruze M, Antelmi A, et al. Continuous glucose monitoring systems give contact dermatitis in children and adults despite efforts of providing less 'allergy-prone' devices Investigation and advice hampered by insufficient material for optimized patch test investigations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):730-7.
12. Oppel E, Högg C, Summer B, et al. Isobornyl acrylate contained in the insulin patch pump OmniPod as the cause of severe allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2018;79(3):178-80.
13. Mowitz M, Fornander L, Hosseiny S, et al. Patch Testing with Isobornyl Acrylate in 16 Swedish Patients with Contact Dermatitis from Glucose Sensors and/or Insulin Pumps. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(13):1286-7.
14. Raison-Peyron N, Mowitz M, Bonardel N, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in OmniPod, an innovative tubeless insulin pump. *Contact Dermatitis*. 2018;79(2):76-80.
15. Mowitz M, Herman A, Baeck M, et al. N,N-dimethylacrylamide-A new sensitizer in the FreeStyle Libre glucose sensor. *Contact Dermatitis*. 2019;81(1):27-31.
16. Gisin V, Chan A, Welsh JB. Manufacturing Process Changes and Reduced Skin Irritations of an Adhesive Patch Used for Continuous Glucose Monitoring Devices. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(3):725-6.
17. Passanisi S, Lombardo F, Barbalace A, et al. Allergic contact dermatitis and diabetes medical devices: 2 clinical cases. *Contact Dermatitis*. 2018;79(2):115-7.
18. Svedman C, Ulriksdotter J, Lejdning T, et al. Changes in adhesive ingredients in continuous glucose monitoring systems may induce new contact allergy pattern. *Contact Dermatitis*. 2021 Jan. doi: 10.1111/cod.13781. Online ahead of print.
19. Dendooven E, Foubert K, Goossens A, et al. Concomitant positive patch test reactions in FreeStyle®-allergic patients sensitized to isobornyl acrylate. *Contact Dermatitis*. 2021;84(3):166-74.
20. Herman A, Mowitz M, Aerts O, et al. Unexpected positive patch test reactions to sesquiterpene lactones in patients sensitized to the glucose sensor FreeStyle Libre Contact Dermatitis. 2019;81(5):354-67.
21. Dendooven E, Dirinck E, Foubert K, et al. 'Re-testing' suggests that cosensitizations to isobornyl acrylate and sesquiterpene lactones may be due to cross-reactivity. *Contact Dermatitis*. 2021.
22. Herman A, de Montjoye L, Baeck M. Adverse cutaneous reaction to diabetic glucose sensors and insulin pumps: Irritant contact dermatitis or allergic contact dermatitis? *Contact Dermatitis*. 2020;83(1):25-30.
23. Ulriksdotter J, Svedman C, Bruze M, et al. Contact dermatitis caused by glucose sensors - 15 adult patients tested with a medical device patch test series. *Contact Dermatitis*. 2020;83(4):301-9.
24. Oppel E, Kamann S, Heinemann L, et al. The implanted glucose monitoring system Eversense: An alternative for diabetes patients with isobornyl acrylate allergy. *Contact Dermatitis*. 2020;82(2):101-4.
25. Shinkawa E, Washio K, Tatsuoka S, et al. A case of contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in FreeStyle Libre: The usefulness of film-forming agents. *Contact Dermatitis*. 2019;81(1):56-7.
26. Hyry HSI, Liippo JP, Virtanen HM. Allergic contact dermatitis from glucose sensors in type 1 diabetes patients. *Contact Dermatitis*. 2019;81(3):161-6.
27. Huang C, DeKoven J. An unexpected source of glucose monitor-associated allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2021;Feb. doi: 10.1111/cod.13815. Online ahead of print.
28. Kamann S, Oppel E. Hydrocolloid blister plaster decreases allergic contact dermatitis to Freestyle libre and isobornyl acrylate. *Contact Dermatitis*. 2019;81(5):380-1.
29. Goossens A, Huygens S, Gilissen L. Irritant reactions to leave-on cosmetic and other products. *Contact Dermatitis*. 2020;82(4):227-8.
30. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. FreeStyle Libre flash glucose sensor - Use of barrier methods to reduce skin reactions to the sensor adhesive (MDA/2019/003). <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/freestyle-libre-flash-glucose-sensor-use-of-barrier-methods-to-reduce-skin-reactions-to-the-sensor-adhesive-mda-2019-003>. (last accessed March 2021).
31. Paret M, Barash G, Rachmiel M. 'Out of the box' solution for skin problems due to glucose-monitoring technology in youth with type 1 diabetes: real-life experience with fluticasone spray. *Acta Diabetol*. 2020;57:419-24.