

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)

Secrétariat scientifique : Amandine COCHET (InVS)

CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims, CAP Rennes, CTV Rouen,

CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA

Afssa, Afssaps, Afsset, InVS

DGS

Risques liés à la présence de diméthylfumarate

Bilan consolidé au 10 janvier 2009

Rapport fait à la demande de la Direction Générale de la Santé

Françoise Flesch (CAPTV Strasbourg)

Amandine Cochet, Jamel Daoudi, Agnès Lefranc (InVS)

Robert Garnier (CAPTV Paris)

Contributions

- ◆ Groupe de travail « Diméthylfumarate » :

Afsset : Hugues Modelon, Christophe Rousselle (Unité toxicologie)

Centre de toxicovigilance de Grenoble : Philippe Saviuc

DGCCRF : Raphaël Crinier, Serge Piccolo

DGS : Marie-Laure Guillo, Jean-Marc Saponi (Département Urgences Sanitaires), Barbara Lefèvre (Bureau de l'environnement extérieur et des produits chimiques)

Dermatologues : Olivier Chosidow, AP-HP (Hôpital Tenon), Christophe le Coz (réseau Revidal-Gerda)

InVS, cellule de coordination des alertes : Nadège Caillère, Loïc Josseran

InVS, département santé-environnement : Frédéric de Bels

- ◆ Et les équipes des :

CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris, CAPTV Rennes, CAPTV Strasbourg et CAPTV Toulouse.

Validation

Ce rapport a été validé par la cellule opérationnelle du comité de coordination de la toxicovigilance et le groupe de travail « Diméthylfumarate » le 27 février 2009.

Diffusion

DGS, CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CTV Grenoble, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris, CTV Reims, CAPTV Rennes, CTV Rouen, CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse, Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, MSA.

Résumé	4
Glossaire	5
Contexte	6
1. Méthode	7
1.1. Mise en place d'un dispositif de surveillance spécifique	7
1.2. Exploitation des données du réseau Oscour	9
1.3. Caractéristiques toxicologiques du diméthylfumarate	9
2. Résultats	9
2.1. Exploitation des données recueillies dans le cadre de la surveillance mise en place	9
2.2. Données du réseau européen des centres antipoison (EAPCCT)	13
2.3. Exploitation des données du réseau Oscour	14
2.4. Revue des données bibliographiques concernant la toxicité du diméthylfumarate (DMFu)	14
2.4.1 <i>Propriétés physicochimiques</i>	14
2.4.2 <i>Utilisations</i>	16
2.4.3 <i>Toxicocinétique et métabolisme</i>	17
2.4.4 <i>Toxicité</i>	17
2.4.4.1 Données expérimentales	17
2.4.4.2 Données humaines	18
2.4.5 <i>Mécanismes des effets thérapeutiques et toxiques</i>	19
2.5. Effets toxiques d'homologues du DMFu	20
3. Discussion	22
4. Conclusions	23
5. Références	23
Annexes	26
Annexe 1. Saisine adressée par la DGS au CCTV	26
Annexe 2. Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) : antériorité des données par centre antipoison	28
Annexe 3. Message MARS émis par la DGS	29
Annexe 4. Caractéristiques des cas signalés aux CAP-TV	- 1 -
Annexe 5 : Répartition détaillée des cas signalés aux CAP-TV (imputabilité, objets en cause, évolution)	- 18 -

Résumé

Le diméthylfumarate est un produit utilisé comme anti-moisissures. Il est susceptible de provoquer chez certaines personnes des réactions cutanées de type eczéma de contact. Pour rappel, les premières suspicions de cas d'allergie cutanée liés à cette substance ont été rapportées à l'Institut de veille sanitaire (InVS) le 1er septembre 2008. Dès cette date, l'InVS a mis en place un système de surveillance spécifique qui repose sur le réseau des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV). En novembre 2008, et dans le cadre d'une saisine de la DGS, des travaux plus larges ont été engagés afin de réaliser un bilan des risques liés au diméthylfumarate, en se fondant sur les informations non seulement en provenance des CAPTV, mais également des autres sources d'informations constituées par le réseau de partenaires de l'InVS. Ainsi, les professionnels des établissements de santé, les dermatologues, les urgentistes ont été sensibilisés à ce problème et incités à signaler à leur CAPTV tout patient présentant des symptômes de type eczéma de contact et ayant été exposé à un produit susceptible de contenir du diméthylfumarate. La DGCCRF a été sollicitée pour transmettre les cas dont elle avait connaissance via les plaintes reçues, ainsi que les résultats d'analyses effectuées sur les objets.

Un important travail de recoupement et de consolidation des données a été nécessaire pour l'établissement de ce bilan, dans la mesure où des symptômes de type eczéma de contact peuvent être provoqués par une multitude de substances autres que le diméthylfumarate et également présentes dans les produits de consommation courante. L'objectif était de décrire rétrospectivement tout cas de manifestation cutanée en lien possible avec une exposition au diméthylfumarate, survenu entre le 1er janvier 2008 et le 10 janvier 2009.

134 signalements ont été notifiés aux CAPTV. Une exposition au diméthylfumarate était identifiée comme la cause au moins plausible des symptômes rapportés pour 97 de ces signalements. L'exposition au diméthylfumarate a en outre pu être confirmée de façon certaine pour 28 cas, grâce notamment aux analyses des objets incriminés, réalisées par les services de la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF). L'imputabilité au diméthylfumarate a pu être au contraire exclue pour 37 cas.

Pour les cas pour lesquels cette information était renseignée, l'évolution a été dans une immense majorité (95%) favorable (guérison ou a minima amélioration).

Tant pour les signalements reçus par les CAPTV que pour les plaintes reçues par la DGCCRF, les objets mis en cause sont en très grande majorité (93% des cas signalés aux CAPTV) des articles chaussants et des canapés ou fauteuils d'origine chinoise. Toutefois, d'autres produits étaient également mis en cause de façon plus ponctuelle (sacs à main, vêtements, tissus d'ameublement...)

A la suite de l'arrêté d'interdiction pris début décembre 2008 interdisant ces objets sur le marché français, une diminution du nombre de signalements reçus par les CAPTV a été constatée depuis fin décembre 2008.

En conséquence, il est proposé de maintenir une vigilance sur les cas de manifestations cutanées en lien avec des produits pour lesquels l'utilisation d'un antifongique pourrait entrer dans le processus de fabrication, afin d'être en mesure de détecter la contamination éventuelle de nouveaux produits par le diméthylfumarate.

Glossaire

AFSSET	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
BNCI	Base nationale des cas d'intoxications
BNPC	Base nationale de composition des produits
CAPTV	Centre antipoison et de toxicovigilance
CCTV	Comité de coordination de la toxicovigilance
CIM10	Dixième édition de la Classification internationale des maladies
DDCCRF	Direction départementale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DGS	Direction générale de la santé
DMFu	Diméthylfumarate / fumarate de diméthyle
DUS	Département des urgences sanitaires
EAPCCT	European association of poison control centres and clinical toxicologists
InVS	Institut de veille sanitaire
MARS	Message d'alerte rapide santé
MEFu	Mono éthylfumarate / fumarate de monoéthyle
MMFu	Mono méthylfumarate / fumarate de monométhyle
OSCOUR	Organisation de la surveillance coordonnée des urgences
REVIDAL-GERDA	Réseau de vigilance en dermato-allergologie / Groupe d'études et de recherche en dermato-allergologie
RNVPPP	Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles
SFD	Société française de dermatologie
SFMU	Société française de médecine d'urgence
SICAP	Système d'information commun des centres antipoison et de toxicovigilance

Contexte

Éléments de chronologie

Le 1^{er} septembre 2008, une journaliste a contacté le service communication de l'InVS afin de savoir si l'institut disposait d'informations sur le risque allergique lié au fumarate de diméthyle (DMFu), un produit utilisé comme anti-moisissures (contenu dans un sachet), notamment dans des canapés et fauteuils importés de Chine. Elle avait été contactée par des particuliers ayant présenté des symptômes allergiques après contact avec ce type de mobiliers. Ces personnes avaient également informé la DGCCRF de leur lieu de résidence.

Un article paru à ce sujet en juillet 2008 dans le *British journal of dermatology*¹ rapporte la survenue de 5 cas de dermatoses allergiques sévères après contact avec des chaises importées de Chine en Finlande et au Royaume-Uni. L'investigation a incriminé le DMFu (présent à des concentrations supérieures à 470 µg/kg dans les chaises) ; ce produit étant identifié dans cette publication comme un nouveau sensibilisant de contact.

L'InVS a transmis l'alerte aux centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) le 1^{er} septembre 2008 et leur a demandé de rapporter tout cas similaire qui leur aurait été signalé. Une fiche d'information a également été rédigée le 2 septembre et cette information a été communiquée par le représentant de l'InVS lors de la réunion hebdomadaire de sécurité sanitaire du 3 septembre. Le représentant de la DGCCRF a indiqué, lors de cette réunion, qu'il allait demander à ses services de vérifier la présence de cette substance dans les produits présents sur le marché.

Le 23 septembre 2008, le Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV), piloté par l'InVS, s'est autosaisi du sujet et a désigné le Dr Fleisch, responsable du CAPTV de Strasbourg, comme rapporteur pour la réalisation d'une synthèse des cas recensés par les CAPTV en lien avec une exposition au DMFu.

Le 29 octobre 2008, la DGCCRF a confirmé la présence de DMFu dans des chaussures et des bottes d'origine chinoise ayant provoqué des eczéma de contact.

Le 31 octobre 2008, une proposition de saisine a été adressée par le Département des urgences sanitaires (DUS) de la DGS au CCTV, le sollicitant pour un bilan sur le DMFu (cas recensés par les CAPTV et les réseaux de dermatologues, données toxicologiques sur le produit...), en vue d'étayer les travaux réglementaires visant à une possible limitation ou interdiction de mise sur le marché des produits manufacturés susceptibles de contenir du DMFu. La saisine officielle signée du Directeur général de la santé est datée du 3 novembre 2008 (annexe 1). Un premier bilan provisoire a été rendu le 1^{er} décembre 2008.

Éléments généraux concernant l'utilisation du DMFu en tant qu'antifongique dans les produits de consommation courante

Le DMFu, substance chimique aux propriétés antifongiques, peut être présent dans le produit (cuir de la chaussure par exemple) ou sous forme d'un sachet pouvant porter la mention "mouldproof". Ce sachet peut se trouver à l'intérieur du produit (ex : dans les bottes ou le rembourrage des fauteuils et canapés) ou dans son emballage (boîtes de chaussures).

Le DMFu, en tant que substance biocide, est interdit car non notifié au titre de la Directive 98/8 C.E.

Cette interdiction sur le territoire de l'U.E. concerne également les préparations renfermant du DMFu, dès lors que celles-ci auraient une destination biocide.

En revanche, les produits traités au DMFu en dehors de l'U.E. et n'ayant pas une revendication biocide échappent au champ d'application de la directive biocide et peuvent donc se retrouver sur le marché sans être en infraction avec les dispositions du code de l'environnement.

L'arrêté portant suspension de l'importation et de mise sur le marché des sièges et des articles chaussants contenant du DMFu, pris le 5 décembre 2008, a été publié au Journal Officiel du 10 décembre 2008 (JORF 0287).

¹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18503603?dopt=AbstractPlus>

Il appartient donc aux professionnels de s'assurer que les produits de ce type qu'ils mettent en vente ne contiennent pas de DMFu. Les services de la DGCCRF procèdent à des contrôles auprès des opérateurs afin de vérifier le respect de cette mesure.

Ce rapport présente les résultats de la surveillance arrêtée au 10 janvier 2009 soit un mois après la publication de l'arrêté portant suspension de mise sur le marché des sièges et des articles chaussants contenant du DMFu².

1. Méthode

Une recherche active des cas de patients présentant une dermatose de contact et ayant été exposés à un produit susceptible de contenir du DMFu a été réalisée auprès des différents acteurs pertinents.

Pour cette analyse, les définitions de cas suivantes ont été retenues :

- cas d'imputabilité certaine : test de sensibilisation au DMFu positif et/ou analyse de l'agent positive dans la source suspectée.
- cas d'imputabilité probable : absence de test mais re-exposition à l'objet mis en cause entraînant la réapparition des symptômes ou cas d'ingestion avec signes cliniques chronologiquement compatibles.
- cas d'imputabilité plausible : conjonction d'une exposition à un agent susceptible de renfermer du DMFu, de signes cliniques compatibles et de l'absence apparente d'une autre cause.
- cas d'imputabilité douteuse : notion d'imputabilité douteuse figurant dans le dossier ou cas douteux à la lecture du questionnaire (avis d'expert d'un toxicologue).
- cas d'imputabilité nulle : autre cause mise en évidence ou pathologie évoquée non compatible avec les données bibliographiques expérimentales ou humaines ou analyse de l'agent négative.

1.1. Mise en place d'un dispositif de surveillance spécifique

Une fiche de recueil d'information a été élaborée par l'InVS et le CAPTV de Strasbourg en concertation avec les centres antipoison, l'Afsset, la DGS, la DGCCRF et le réseau de vigilance de dermato-allergologie Revidal-Gerda.

Cette fiche permet de documenter les cas de lésions cutanées pouvant être en rapport avec une exposition, à un produit susceptible de contenir du diméthylfumarate et détaille en particulier les éléments suivants :

- le nom³ (3 premières lettres du nom et 3 premières lettres du prénom), le sexe, la date de naissance ou l'âge, le lieu de résidence en fonction des informations disponibles
- les symptômes
- les résultats des tests réalisés sur le cas (**rechallenge⁴, test épicutané⁵...**)
- les caractéristiques de l'exposition
- les résultats d'analyse des produits (sur le produit directement incriminé ou sur un produit similaire).

Réseau des CAPTV

Dans la base nationale des produits et compositions (BNPC), deux entrées « substances » concernant le DMFu sont disponibles :

- fumarate de diméthyle (date création : 30/05/2005)
- diméthyl fumarate [alerte InVS 01/09/2008 (date création : 19/09/2008)].

Il n'y a aucune préparation référencée contenant la substance.

² <http://textes.droit.org/JORF/2008/12/10/0287/0017/>

³ Le choix de renseigner le nom, lorsque cette information était disponible, a été fait car la DGCCRF ne disposait que de ce seul identifiant avec le lieu de résidence. Ces identifiants devaient permettre d'éliminer les doublons entre les différentes sources de données. Une déclaration à la Cnil de ce recueil a par ailleurs été effectuée le 18/11/2008. Cette déclaration a été enregistrée sous le numéro 341 194

⁴ Rechallenge : ré-introduction, ré-administration

⁵ En précisant, dans ce cas, la ou les concentrations testées et le ou les vecteurs employés, ainsi que l'utilisation de témoins négatifs

La Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du système d'information commun des CAPTV (Sicap) a été interrogée pour recenser les dossiers dans lesquels est impliqué l'un des 2 agents désignés ci-dessus. Les dossiers des CAPTV sont recensés dans cette base depuis 1999 pour les premiers CAPTV ; les CAPTV alimentant la base (tous sauf le CAPTV de Lille) et l'antériorité de leurs données sont présentés en annexe 2.

Depuis le 18 novembre 2008 et jusqu'au 10 janvier 2009, la liste des numéros de dossiers correspondant dans la BNCI a été diffusée aux CAPTV pour qu'ils renseignent une fiche de recueil d'information pour chaque cas identifié.

Le CAPTV de Lille qui n'alimente pas Sicap a également été sollicité pour transmettre ses cas.

Les fiches renseignées ont été envoyées au CAPTV de Strasbourg en charge de la centralisation et de l'analyse des cas signalés.

En complément, et en raison d'une possible confusion entre les sachets de DMFu et les sachets dessiccants type silicagel, une interrogation de la BNCI a également été réalisée sur ces agents afin de détecter les cas avec symptômes inhabituels.

Réseau de vigilance de dermato-allergologie Revidal-Gerda

Un contact a été pris avec le réseau de vigilance de dermato-allergologie Revidal-Gerda dès le 4 septembre 2008 pour qu'il transmette les cas qui lui étaient signalés au CAPTV de Strasbourg et participe à l'analyse de l'ensemble des cas.

DGCCRF

La DGCCRF, a été sollicitée par l'InVS, pour un retour d'information concernant les analyses réalisées sur les produits mis en cause en lien avec les manifestations cutanées signalées aux CAPTV. Ces informations ont contribué à l'établissement de l'imputabilité pour chacun des cas.

Services hospitaliers

Le 19/11/2008, la DGS a envoyé un message d'alerte MARS (annexe 3) aux services de dermatologie, de pédiatrie, des urgences et de SAMU-centres 15 leur demandant de signaler rapidement à leur centre antipoison et de toxicovigilance tous les cas de patient présentant des symptômes de type eczéma de contact et ayant été exposé à un produit susceptible de contenir du DMFu.

Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU)

Le 20 novembre 2008, le message d'alerte MARS a été relayé par la cellule de coordination des alertes de l'InVS à la SFMU pour qu'ils signalent à leur CAPTV tout cas possible (alerte mise en ligne sur le site de la SFMU le 24/11/08)

Réseau SOS Médecins

Le 24 novembre 2008, le message d'alerte MARS a été relayé par la cellule de coordination des alertes de l'InVS à SOS Médecins pour qu'ils signalent à leur CAPTV tout cas possible.

Société Française de Dermatologie (SFD) et autres réseaux de dermatologues

Le 26 novembre 2008, un courrier signé de la directrice générale de l'InVS a été adressé au Président de la SFD et au responsable du service de Dermatologie et d'Allergologie de l'hôpital Tenon pour qu'ils relaient l'information au sein de leurs réseaux de dermatologues et que les cas soient signalés aux CAPTV. La centralisation de l'ensemble des cas est assurée par le CAPTV de Strasbourg.

Collectif de victimes Rouannez-Anna

Le 26 novembre 2008, les personnes exposées aux fauteuils contaminés et regroupées dans le collectif Rouannez-Anna ont également été invitées, via un contact pris avec leur avocat, à contacter leur CAPTV afin de renseigner les cas dont elles avaient connaissance.

Association européenne des centres antipoison (EAPCCT)

Le 1^{er} décembre 2008, l'InVS a transmis une courte note en anglais au Président de l'association européenne des centres antipoison pour diffusion de l'information au réseau en demandant de faire remonter à l'InVS les éventuelles situations similaires dans d'autres pays.

1.2. Exploitation des données du réseau Oscour

La cellule de coordination des alertes de l'InVS a réalisé le 7 janvier 2009 une extraction, à hôpitaux constants, des données de passages aux urgences dans les hôpitaux du réseau Oscour depuis le 1^{er} juin 2007 (74 hôpitaux au 1^{er} juin 2007).

Les codes diagnostics CIM10 pour cette extraction ont été identifiés avec l'aide de l'Afsset et du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) et sont les suivants :

- L 23 : dermite allergique de contact
- L 24 : dermite irritante de contact
- L 25 : dermite de contact, sans précision.

1.3. Caractéristiques toxicologiques du diméthylfumarate

Une revue des données de la littérature a été réalisée par le Dr Garnier et le Dr Flesch.

2. Résultats

2.1. Exploitation des données recueillies dans le cadre de la surveillance mise en place

Au total, la mobilisation des différents réseaux a permis aux CAPTV de renseigner 134 fiches de recueil ; les informations concernant ces cas sont résumées dans le tableau en annexe 4.

La DGCCRF a transmis les résultats d'analyses effectuées sur 12 objets mis en cause par ces cas.

Parmi les 134 cas renseignés :

- 3 personnes ne répondaient à aucune définition de cas ;
- 13 cas avaient une imputabilité nulle (dont 6 pour lesquels la DGCCRF a réalisé des tests sur les objets suspectés qui se sont avérés négatifs pour le DMFu)

Ces 16 personnes ont été exclues de l'analyse.

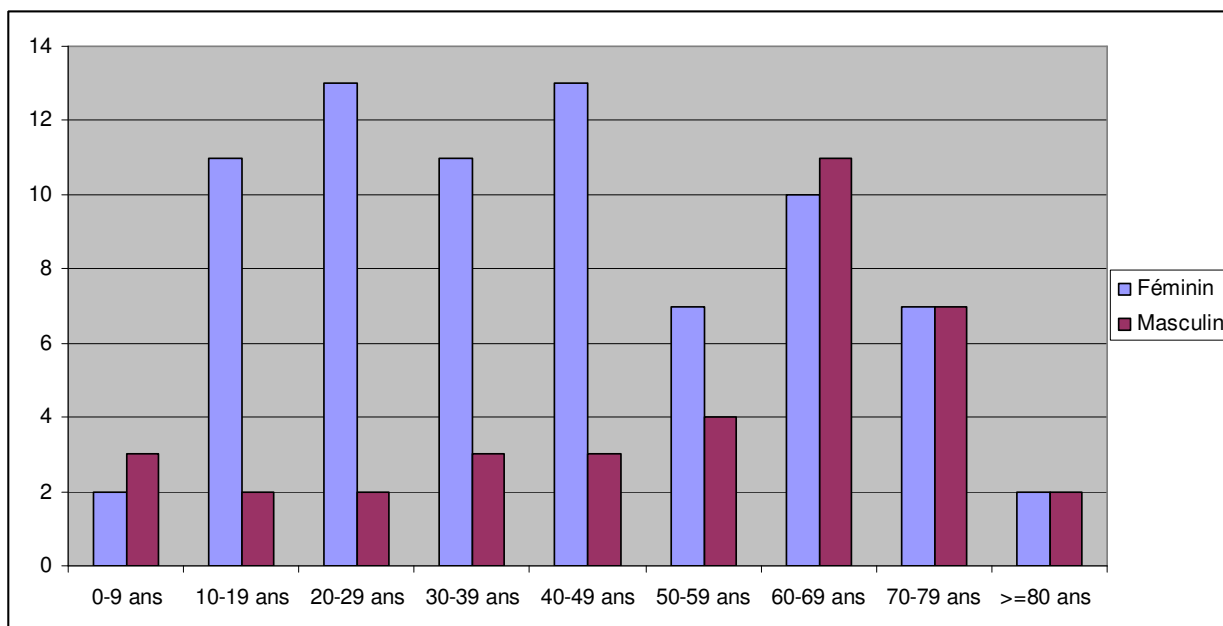
Le détail de la répartition des cas (imputabilité, objets en cause, évolution) est présenté en annexe 5.

Répartition par âge et sexe

Le sexe du cas était renseigné dans 117 cas sur 118. Avec un sexe ratio H/F de 0,48 (38/79), les femmes étaient plus fréquemment à l'origine d'un signalement mettant en cause le DMFu que les hommes.

L'âge était renseigné pour 113 cas et toutes les classes d'âge étaient concernées.

Figure 1 : Répartition par âge et sexe des cas signalés aux CAPTV en lien avec une exposition au DMFu (N= 113)



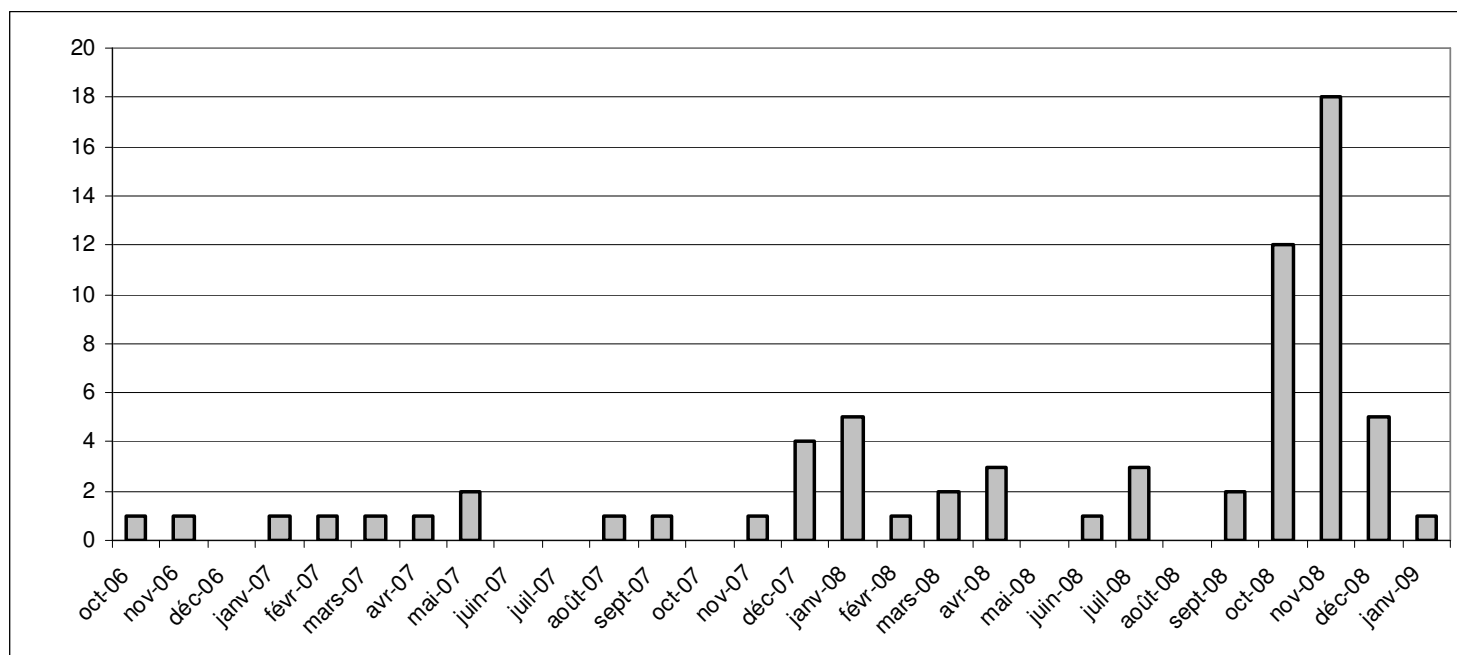
Répartition par imputabilité

Parmi les 118 cas renseignés, 28 (24 %) avaient une imputabilité certaine, 8 (7 %) une imputabilité probable, 61 (51 %) une imputabilité plausible et 21 (18 %) une imputabilité douteuse, soit 97 cas ayant une imputabilité au moins plausible au DMFu.

Répartition par date de survenue des symptômes

La date de survenue des symptômes était renseignée dans 68 cas sur 118.

Figure 2 : Répartition mensuelle de la date d'apparition des symptômes (N=68)

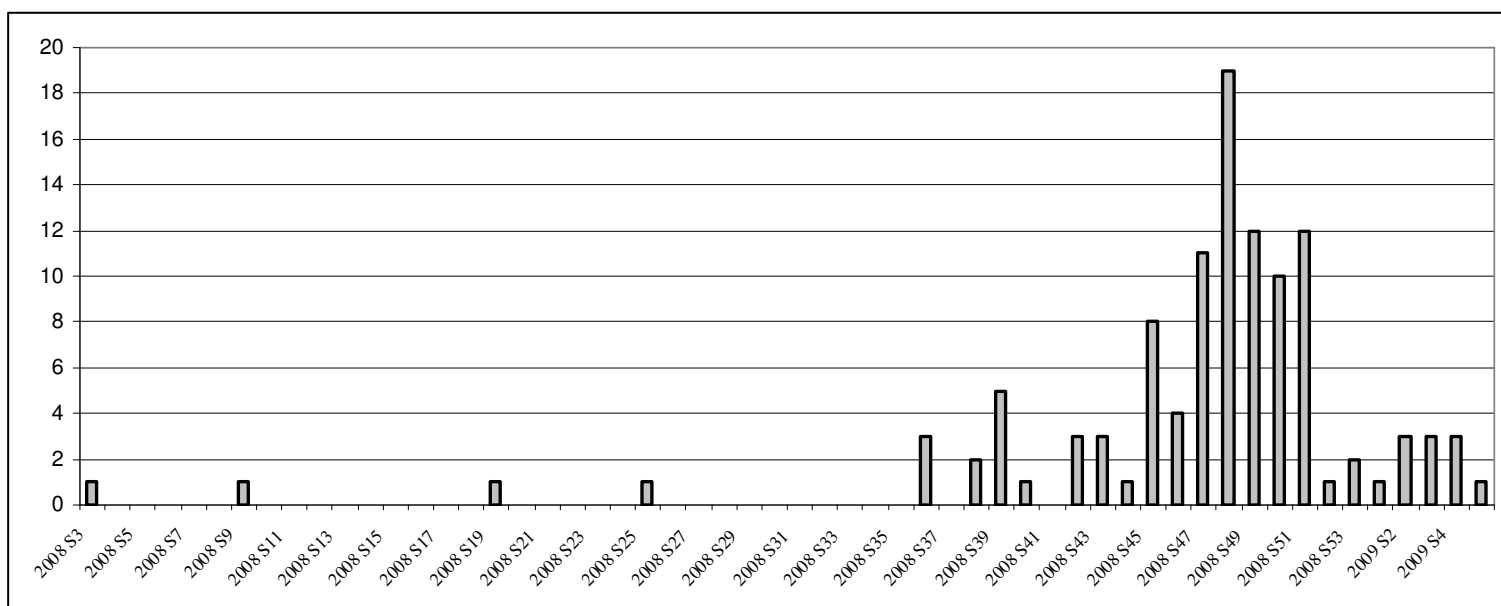


Des symptômes cutanés en lien avec une exposition au DMFu sont apparus dès fin 2006 pour certains cas, et on observe le regroupement d'un nombre important de cas fin 2008.

Répartition par date de signalement aux CAPTV

La date de signalement était renseignée dans 112 cas sur 118.

Figure 3 : Répartition du nombre de cas signalés aux CAPTV (N=112)



On observe une augmentation progressive du nombre de signalements reçus aux CAPTV à compter de début septembre 2008 (semaine 37) avec un pic atteint début décembre (semaine 49) et un retour à moins de 5 cas par semaine à partir de fin décembre 2008.

Répartition géographique

L'ensemble des régions est concerné par la présence de cas présentant des symptômes de type eczéma de contact et ayant été exposé à un produit susceptible de contenir du diméthylfumarate.

Répartition par type d'objet mis en cause (toute imputabilité sauf nulle)

Les objets mis en cause dans l'intoxication étaient des articles chaussants (chaussures, bottes, chaussons, ballerines,...) dans 55 % des cas (65/118), un fauteuil ou un canapé dans 39 % des cas (46/118) et un sachet anti-moisissures proprement dit dans 3 % des cas (4/118). Une personne a présenté des symptômes après contact avec des coussins, une autre suite au contact avec un sac à main et une troisième après contact avec un bonnet, ces trois produits ayant été fabriqués en Chine.

Symptômes présentés

La totalité des symptômes déclarés étaient des symptômes cutanés de type dermatoses de contact (dermite d'irritation, dermatose allergique (urticaire, eczéma) ou leur intrication), y compris lorsque l'exposition était par ingestion.

Répartition par traitement effectué

Sur les 116 personnes pour lesquelles on disposait de l'information, 21 (18 %) ont été hospitalisées.

Répartition par évolution

Sur les 95 personnes pour lesquelles on disposait de l'information, 62 (65 %) étaient guéries au moment de leur entretien avec le professionnel de santé (CAPTV ou dermatologue du réseau REVIDAL-GERDA) ; pour 25 d'entre elles (26 %), les symptômes étaient en voie d'amélioration et dans 8 cas (8 %), les symptômes persistaient.

Pour les 75 cas d'imputabilité au moins plausible pour lesquels cette information était renseignée, l'évolution a été dans une immense majorité (95%) favorable (guérison ou a minima amélioration).

Durée d'exposition

La durée d'exposition était renseignée pour 91 cas : la durée médiane est de 10 jours et varie de quelques minutes à 7 ans.

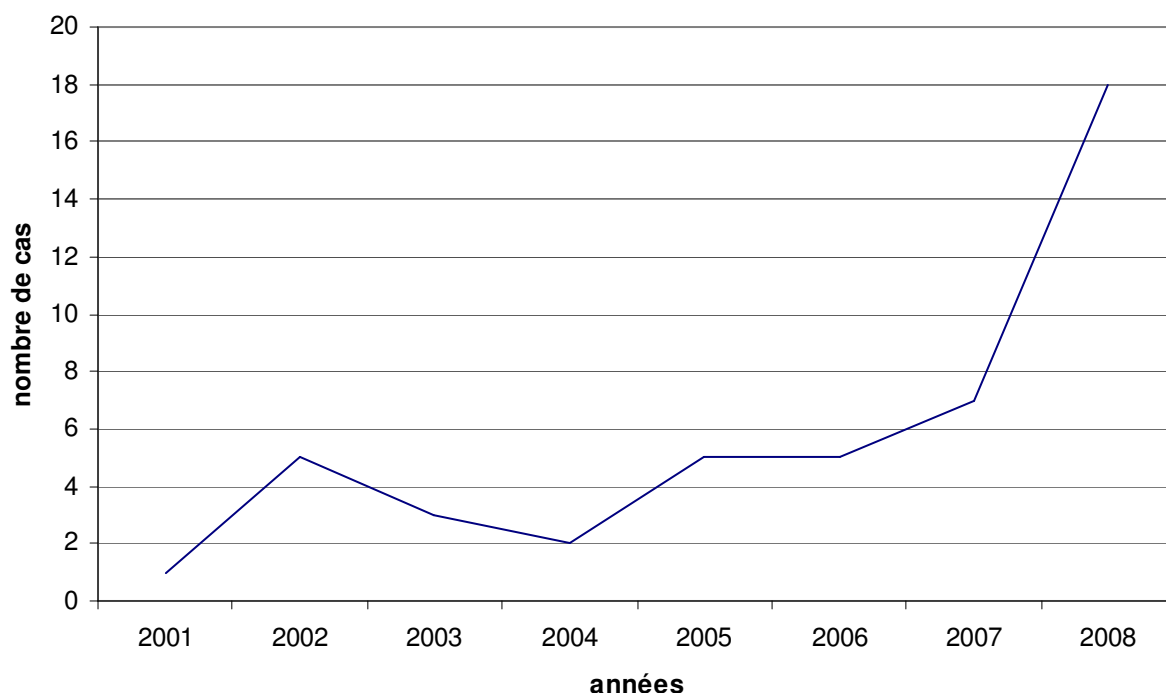
Délai contact/symptômes

Les informations recueillies à ce sujet ne permettent pas la réalisation d'une analyse descriptive.

Cas signalés aux CAPTV en lien avec une exposition à un sachet dessicant

L'interrogation de la BNCI sur l'agent « silicagel » a permis de retrouver 47 dossiers avec une symptomatologie d'atteinte cutanée. Il est à noter que, pour ces dossiers, les dates d'appel sont comprises entre avril 2000 et décembre 2008.

Figure 4 : Evolution du nombre annuel de cas d'exposition au silicagel avec atteinte cutanée signalés aux CAPTV. 2001- 2008 (N=47, source BNCI)



Parmi ces dossiers on trouve :

- 8 cas de réaction cutanée localisée après port de chaussures renfermant un sachet de dessicant.
- 10 cas d'irritation locale (au niveau du visage ou de la bouche) après contact buccal et/ou ingestion.
- 18 cas d'éruption érythémateuse et/ou urticarienne après ingestion, survenue après un délai compris entre 20 minutes et 12 heures.

On observe une certaine stabilité des signalements reçus aux CAPTV en lien avec une exposition à un sachet identifié comme du silicagel sur la période 2001-2007 puis une augmentation en 2008 qui pourrait correspondre à des cas d'exposition au DMFu avec une confusion sur le produit (entre sachet de silicagel et sachet de DMFu). Dans cette hypothèse, l'implication du DMFu dans ces pathologies ne peut être que suspectée dans la majorité des cas ; en effet, l'imputabilité en lien avec le sachet identifié comme dessicant ayant souvent été considérée comme nulle ou douteuse au moment de l'appel, les éléments cliniques et anamnestiques figurant dans les dossiers ne sont généralement pas suffisants pour pouvoir affirmer formellement la responsabilité du DMFu. Une hypothèse alternative serait que la médiatisation du sujet ait entraîné une augmentation des signalements pour symptômes cutanés après contact avec un sachet de silicagel sans qu'il y ait de lien de causalité entre l'exposition au sachet et la survenue des symptômes.

Il est par ailleurs à noter que le 19 novembre 2008, la survenue d'un érythème des mains parmi une vingtaine de salariés d'une entreprise conditionnant des bijoux dans des boîtes contenant des sachets anti-moisissures a été signalée au CAPTV de Nancy. Un échantillon de sachet anti-moisissures a été envoyé à Angers pour analyses ; aucune trace de DMFu n'a été retrouvée. L'information relative à un éventuel contact avec la DDCCRF n'est pas disponible.

2.2. Données du réseau européen des centres antipoison (EAPCCT)

Suite à l'information diffusée à l'EAPCCT, le centre antipoison suédois a signalé à l'InVS, le 17/12/2008, avoir eu connaissance par l'Agence suédoise des produits chimiques de deux cas d'allergies de contact en lien avec une

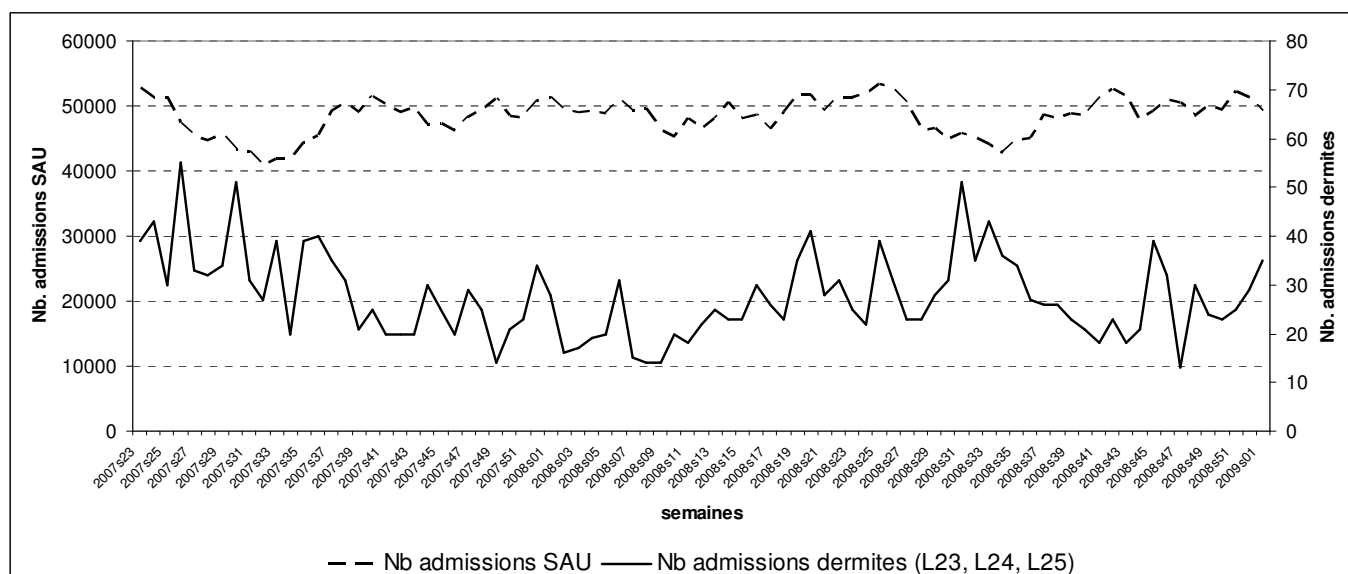
exposition à des « meubles chinois » qui avaient très probablement été traités par du DMFu ; deux autres cas de dermatites de contact qui seraient en lien avec des casques traités anti moisissures ont également été rapportés.

2.3. Exploitation des données du réseau Oscour

La figure 5 présente les résultats de l'extraction des données Oscour.

Figure 5 : Passages aux urgences dans les hôpitaux du réseau Oscour : nombre total et nombre de diagnostics de dermatites de contact (codes CIM-10 L23, L24 et L25)

1er juin 2007 au 4 janvier 2009



Source : cellule de coordination des alertes, InVS

Cette extraction ne met en évidence ni de tendance ni de pic d'augmentation de consultations aux urgences pour dermatites de contact, notamment sur la période la plus récente.

La légère augmentation observée fin juillet-début août (semaine 31) de l'année 2008 était également observée en 2007 (semaine 26) et peut vraisemblablement s'expliquer par une augmentation périodique de ce type d'événements en été (chenilles urticantes,...).

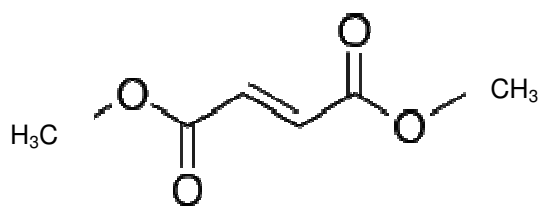
On n'observe pas d'augmentation du nombre de consultations aux urgences pour dermatites de contact depuis la médiatisation des cas d'intoxication au DMFu en France (semaine 36 et suivantes).

2.4. Revue des données bibliographiques concernant la toxicité du diméthylfumarate (DMFu)

2.4.1 Propriétés physicochimiques

Le fumarate de diméthyle (DMFu) est l'isomère *trans* de l'ester diméthylrique de l'acide 2-butènedioïque (Figure 6). En effet, en raison de sa double liaison centrale, l'acide 2-butènedioïque possède deux isomères *cis* et *trans* : le premier est l'acide maléique et le second l'acide fumarique.

Figure 6 : Diméthylfumarate



➤ Formule moléculaire : C₆-H₈-O₄

➤ N° CAS : 624-49-7

➤ N° EINECS : 210-849-0

➤ Synonymes :

Français : butènedioate de méthyle, ester diméthylque de l'acide *trans*-2-butènedioïque, ester diméthylque de l'acide allomaléique, ester diméthylque de l'acide bolétique, ester diméthylque de l'acide *trans*-1,2-éthylène dicarboxylique, *trans*-éthylène dicarboxylate d'éthyle, *trans*-1,2-bis (méthoxycarbonyl) éthylène - ,

Autres langues : allomaleic acid dimethyl ester, boletic acid dimethyl ester, dimethyl *trans*-ethylenedicarboxylate, 2-butenedioic acid dimethyl ester (E), dimethyl(E)butenedioate, dimethylester kyseliny fumarove, ethylene 1,2-bis (methoxycarbonyl)-, *trans*-fumaric acid dimethyl ester, *trans*-1,2-ethylenedicarboxylic acid dimethyl ester, *trans*-butenedioic acid dimethyl ester, 2-butenedioic acid (2E)- 1,4-dimethyl ester

Le DMFu se présente sous forme de cristaux blancs presque inodores. Ses principales autres propriétés physiques sont les suivantes :

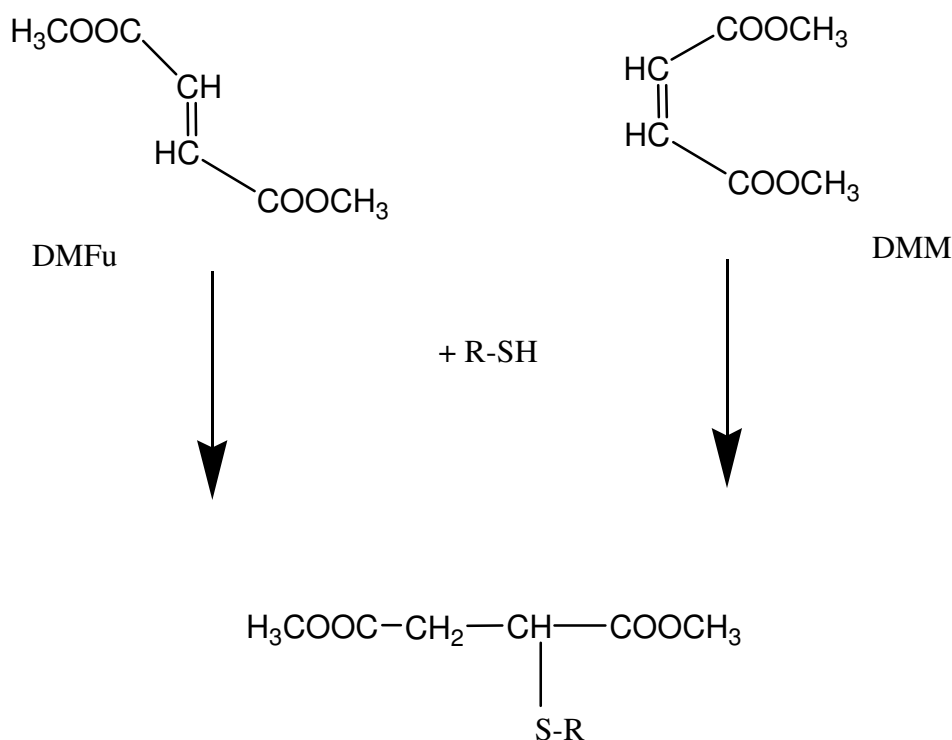
- masse molaire : 144,127 g/mol
- point de fusion : 103,5 degré C
- point d'ébullition : 193 degré C
- pression de vapeur : 3,830 mm Hg (25°C)⁶
- log P (partition eau/octanol) : 0,74
- solubilité dans l'eau : 1,88 E⁺⁰⁴ mg/L (25°C)
- densité : 1,37 g/cm³ (20°C)
- densité des vapeurs (air = 1) : 5

Le DMFu est modérément soluble dans l'eau ; il est très lipophile.

C'est un composé électrophile : *in vitro*, il réagit spontanément avec des agents nucléophiles et en particulier, avec les groupements sulfhydryles de peptides ou de protéines (Figure 7). Au cours de la réaction, la double liaison disparaît, de sorte que les produits de réaction des esters de l'acide fumarique sont les mêmes que ceux des esters correspondants de l'acide maléique (Figure 7) (1-3).

⁶ Le DMFu est donc un composé organique volatil (COV) ; sa pression de vapeur à 25 °C est de 0,51 kPa et les COV sont définis comme des substances organiques dont la pression de vapeur à 20°C est supérieure à 0,01 kPa.

Figure 7 : Réactions du fumarate de diméthyle (DMFu) et du maléate de diméthyle (DMM) avec le groupement sulfhydryle de molécules organiques.



Le DMFu est également spontanément hydrolysé en milieu aqueux, lorsque le pH est basique. En revanche, aux pH acides, l'hydrolyse est nulle ; au pH sanguin physiologique (7,4), l'hydrolyse spontanée est faible (4). Cette hydrolyse produit l'éther monométhyle de l'acide fumarique (MMFu).

2.4.2 Utilisations

Dans l'Union européenne, la principale utilisation du DMFu est médicamenteuse : il est commercialisé en Allemagne, en Suisse et aux Pays-Bas, sous le nom de Fumaderm[®], pour le traitement du psoriasis par voie systémique. Deux dosages sont disponibles : comprimés à 30 et 120 mg, en association avec des sels de fumarate de monoéthyle.

L'utilisation des esters de l'acide fumarique pour le traitement du psoriasis a débuté en 1959, quand un chimiste allemand, lui-même atteint de psoriasis a émis l'hypothèse d'une altération du métabolisme de l'acide fumarique, à l'origine de la maladie (l'acide fumarique est un acide dicarboxylique qui est physiologiquement impliqué dans le cycle de Krebs). Il a voulu étayer son hypothèse en se traitant lui-même avec de l'acide fumarique, mais en raison du fort pouvoir irritant de cette substance, il a finalement utilisé des esters de l'acide fumarique qui n'ont pas complètement évité l'irritation digestive mais ont fait régresser l'éruption psoriasique (5).

Le Fumaderm[®] est présenté sous forme de comprimés à libération entérique. Il est administré à doses progressivement croissantes, jusqu'à un maximum de 720 mg/j (6, 7). Les essais cliniques publiés sont assez peu nombreux, mais ils montrent tous une bonne efficacité du traitement des psoriasis sévères par le Fumaderm[®] (amélioration dans 80 % des cas après 4 mois de traitement) et une tolérance acceptable (6).

Des travaux en cours évaluent l'utilisation du DMFu pour le traitement d'autres affections de la peau ou des muqueuses (8-11) et de diverses maladies auto-immunes (12-18).

Le DMFu a également une activité antifongique et il est employé pour la conservation de semences, de vêtements et de mobiliers, en particulier dans certains pays du sud-est asiatique. Un article paru dans *Chinese journal of preventive medicine* en 2001 (19) fait état d'une évaluation de l'efficacité de 3 agents chimiques vis à vis de la contamination par les moisissures. Les produits testés ont été : DMFu, phosphore d'aluminium et un produit chinois

(chumeijing) renfermant un mélange d'acides propionique, formique, sorbique et fumarique. Les 3 produits se sont révélés être efficaces. Le phosphore d'aluminium n'a pas été recommandé en raison de sa toxicité.

2.4.3 Toxicocinétique et métabolisme

Du fait de sa lipophilie, le DMFu passe assez facilement à travers les membranes biologiques (20). Cependant, en milieu aqueux, il est hydrolysé quand le pH est basique : cette transformation en MMFu est encore faible à pH 7,4, mais elle est très rapide et complète, dès qu'il atteint 8 (4). Le MMFu est beaucoup moins lipophile que le DMFu et son passage à travers les membranes biologiques est, en conséquence, beaucoup moins important. Dans le plasma, dans divers tissus et dans le tube digestif avant son absorption, le DMFu est métabolisé en MMFu ; cette réaction est catalysée par des estérases ; elle est très rapide (4, 20). Par ailleurs, le DMFu qui a pu pénétrer dans les cellules y réagit avec des molécules nucléophiles porteuses de groupement sulfhydryles (peptides, protéines...) et en particulier avec le glutathion (2, 3) ; la réaction avec le glutathion est non-enzymatique, mais l'existence d'une conjugaison également enzymatique n'est pas exclue ; elle n'a jamais été recherchée.

Globalement, le DMFu est rapidement et extensivement transformé dès son site d'absorption et le cas échéant, dans le sang et dans tous les tissus. Il est hydrolysé et il se lie à des molécules nucléophiles porteuses de groupements sulfhydryles. La première réaction est enzymatique et non-enzymatique ; elle aboutit à la formation de MMFu dont le passage à travers les membranes biologiques (et en conséquence, l'absorption) est (sont) médiocre(s). La seconde transformation est certainement non-enzymatique, mais il n'est pas exclu qu'elle soit également enzymatique ; elle aboutit à la formation d'un conjugué au glutathion et d'adduits à des peptides et des protéines ; elle peut ainsi être à l'origine d'une déplétion en glutathion (21). In vitro, le MMFu est également susceptible de se lier avec des molécules porteuses de groupements sulfhydryles, mais sa réactivité est beaucoup plus faible que celle du DMFu (3).

La rapide métabolisation du DMFu est confirmée par les quelques études de la pharmacocinétique de cette substance chez des volontaires sains et/ou des malades atteints de psoriasis (4, 22). Ces publications indiquent que le DMFu est toujours indétectable dans le sang, alors que le monoester (MMFu) y est mesurable rapidement après l'administration ; la demi-vie sérique du MMFu est de 120 minutes. L'acide fumarique, lui-même, n'a pas non plus été détecté dans le sang des personnes traitées par le DMFu (22).

2.4.4 Toxicité

2.4.4.1 Données expérimentales

Toxicité aiguë

La dose létale 50 (DL50) par voie orale, chez le rat est de 2 240 mg/kg ; les effets observés et les causes probables de la mort sont des lésions nécrotiques de l'estomac ; une polyurie et des atteintes rénales ont également été observées chez les survivants (23).

La DL50 par voie cutanée est de 1 250 mg/kg chez le lapin (23).

Irritation

L'application sur la peau de cobayes d'une solution à 10 % de DMFu, dans de l'adipate de butyle a produit une forte irritation ; à la même concentration, dans l'alcool éthylique, l'irritation n'était que modérée.

Un test de Draize chez le lapin a montré un effet fortement irritant du DMFu pour l'œil et modérément irritant pour la peau (24).

L'application de solutions de 5, 10, 20 mM de DMFu dans de l'alcool éthylique à 70 %, sur la peau rasée de cobaye, n'a produit un érythème qu'à la plus forte concentration. Dans la même expérimentation, des solutions de fumarate de monoéthyle (50, 100, 200 mM) ou d'acide fumarique (100, 200, 400 mM) n'ont produit aucune irritation (25).

L'étude de l'effet irritant de l'application de solutions à 0,2 % de DMFu (14 mM) ou de fumarate de monoéthyle (12 mM) dans de l'alcool éthylique à 70 % sur l'oreille de cobayes a montré que, dans les conditions expérimentales

décrites, seul le DMFu était irritant. L'intensité de l'effet irritant produit était du même niveau que celle induite par l'application de diméthylsulfoxyde (25).

Sensibilisation

Le test de Kligman, chez le cobaye indique des effets sensibilisants modérés (groupe III) du DMFu et du fumarate de monoéthyle (MEFu) (25). Une réaction croisée avec le MEFu a été observée chez tous les animaux sensibilisés au DMFu ; en revanche, il n'y avait pas de réaction croisée avec le DMFu chez les animaux sensibilisés au MEFu.

Toxicité à doses répétées

Données en cours d'acquisition.

Génotoxicité

Les tests (in vivo et in vitro) de mutagénicité bactérienne sont négatifs.

Cancérogénicité

Données en cours d'acquisition.

Effets sur la reproduction

Données en cours d'acquisition.

2.4.4.2 Données humaines

Tolérance après administration par voie orale

L'apparition d'effets indésirables conduit à l'arrêt du traitement par le DMFu chez 10 à 25 % des patients psoriasiques.

Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs. Ils surviennent chez les deux tiers des patients et sont imputables à l'effet irritant du DMFu. Il s'agit d'épigastalgies, de nausées, de vomissements et de diarrhée (6, 7, 16, 26-29). C'est entre la quatrième et la douzième semaine de traitement qu'ils sont les plus fréquents.

La survenue d'un flush du visage après la prise, est rapportée par environ un tiers des patients. Il apparaît 0,5 à 6 heures après la prise et dure de quelques secondes à quelques minutes ; il s'accompagne d'une sensation de chaleur et parfois de céphalées. Ces flushes sont plus fréquents en début de traitement ; leur fréquence diminue généralement quand l'administration est poursuivie, mais chez environ 7 % des patients, ils conduisent à l'arrêt du médicament (6, 7, 16, 26-30).

Une diminution du nombre des lymphocytes circulants est observée chez tous les patients traités par le DMFu et chez 10 % d'entre eux elle est de plus de 50 %. Cet effet lymphopéniant touche les lymphocytes T et les lymphocytes B (6, 7, 26-29, 31, 32), mais les lymphocytes T plus que les lymphocytes B et parmi les lymphocytes T, les CD8⁺ plus que les CD4⁺(31). C'est un effet réversible à l'arrêt du traitement.

Une hyperéosinophilie est observée chez environ 50 % des patients traités par le DMFu. Elle peut être très importante, dépassant 25 % de l'ensemble des leucocytes. C'est entre la quatrième et la huitième semaine de traitement qu'elle est le plus souvent observée. Elle ne s'accompagne généralement pas d'éruption ou d'effet systémique. Elle disparaît à l'arrêt du traitement, mais elle a généralement également tendance à régresser quand le traitement est poursuivi (6, 7, 26-29, 32).

Une élévation des transaminases est parfois observée. Elle est généralement modérée et la normalisation du bilan hépatique est la règle, à l'arrêt du médicament (6, 7, 16, 26-29, 32).

Des observations anciennes rapportent la survenue d'atteintes rénales tubulaires après l'administration de fortes doses de DMFu. (6, 7, 26-29, 33-35). Dans un cas, la tubulopathie s'est compliquée d'une ostéomalacie (36). Cet effet qui semble dépendant de la dose n'est plus observé aux posologies actuellement utilisées.

Il n'est pas rapporté d'excès de risque de maladie infectieuse, de cancer ou de maladie hématologique chronique, chez les patients traités par le DMFu, mais il n'y a pas d'étude publiée qui ait spécifiquement recherché ce type de complication.

Effets du contact cutané

L'application chez 12 volontaires sains, de solutions à 0,3, 1 ou 3 % de DMFu, pendant une nuit, a induit localement une éruption maculo-papulaire chez 10 d'entre eux (37).

Des éruptions maculo-papulaires prurigineuses ont également été observées chez des techniciens affectés au conditionnement du DMFu, dans l'industrie pharmaceutique (25).

Des signes locaux d'irritation sont également rapportés chez des patients lors d'essais de traitement topique des éruptions psoriasiques par le DMFu.

Des solutions dans l'alcool éthylique (70°) de DMFu (2 mM), de MEFu (10 mM) et d'acide fumarique (100 mM) ont été appliquées sur la peau de 3 volontaires sains. Seule la solution de DMFu a produit un érythème prurigineux chez les 3 volontaires ; chez l'un d'entre eux, la réaction locale a évolué vers la formation d'une phlyctène. Un nouveau test a été effectué avec la même préparation de DMFu chez ce dernier sujet ; la nouvelle application a induit localement une éruption érythémato-vésiculeuse, au cours des 48 heures suivantes (25).

Une équipe finlandaise a récemment publié une série de 5 cas (de dermite de contact chez des utilisateurs 3 femmes et 2 hommes âgés de 32 à 53 ans) de canapés ou de fauteuils traités par le DMFu pour les protéger des moisissures (38). Dans tous les cas, la présence de DMFu dans les sièges incriminés a été confirmée analytiquement, l'éruption a guéri avec l'arrêt de l'exposition et un traitement symptomatique. Après la guérison, des tests épicutanés ont été réalisés avec les allergènes de la batterie standard européenne chez 4 patients et avec le DMFu en solutions aqueuses de 0,01, 0,001, 0,0001 et 0,00001 % chez 3 d'entre eux ; les 4 concentrations de DMFu ont également été testées chez 15 témoins. Les trois tests effectués avec les deux plus fortes concentrations de DMFu étaient positifs chez les 3 patients testés. Un discret érythème, traduisant un faible effet irritant a été observé chez l'un d'entre eux à 0,0001 % et chez 2 (/15) témoins, seulement à la plus forte concentration.

2.4.5 Mécanismes des effets thérapeutiques et toxiques

Les mécanismes des effets thérapeutiques et toxiques du DMFu ne sont pas parfaitement compris. Cependant, d'assez nombreuses publications des deux dernières décennies donnent des pistes :

- Administré par voie systémique, DMFu a un effet lymphopéniant observé dans tous les essais cliniques (6, 7, 26-29). Ce sont principalement les lymphocytes T qui sont touchés : les comptes des lymphocytes CD4+ et CD8+ diminuent de plus de 25 % et parfois de plus de 40 % sans qu'apparaissent de complications de l'immunosuppression, en particulier infectieuses, même en cas de traitement prolongé (32). Une réduction de la concentration des lymphocytes T dans les lésions cutanées du psoriasis est concomitante de la chute des concentrations sanguines (39). Cet effet joue probablement un rôle majeur dans les effets thérapeutiques du DMFu. Il est improbable qu'il soit déterminant dans les effets locaux observés après contact cutané.
- Le DMFu a, *in vitro*, un effet inhibiteur de la prolifération des kératinocytes qui pourrait partiellement expliquer son effet thérapeutique dans le traitement du psoriasis (40).
- Le DMFu et le MMFu modulent la production des cytokines par les kératinocytes et les lymphocytes. Ils augmentent la production de cytokines de type Th2, en particulier celle d'IL-4, d'IL-5 et d'IL-10 ; le DMFu diminue la sécrétion d'IL-6 et de TGF- α dans les kératinocytes de malades psoriasiques (41). Cette immunomodulation Th1 \rightarrow Th2 est susceptible d'expliquer partiellement les effets thérapeutiques du DMFu et aussi certains de ses effets indésirables, en particulier l'hyperéosinophilie observée chez un grand nombre des patients traités.
- Le DMFu inhibe l'expression des molécules d'adhésion cellulaire (CAM), en particulier celles de la sélectine-E, ICAM-1 et le VCAM-1 qui sont augmentées dans les kératinocytes et les cellules endothéliales des lésions psoriasiques (42, 43).

- La transcription des cytokines et des CAM étant dépendante du facteur nucléaire κ B (NF- κ B), il était légitime de rechercher un effet inhibiteur du DMFu à ce niveau et c'est ce qui a été établi par plusieurs publications récentes (44-47).
- Un effet inducteur de l'apoptose du DMFu est démontré dans plusieurs lignées cellulaires (48-50). Il pourrait résulter du blocage de NF- κ B (6). Il peut, au moins partiellement, expliquer l'effet lymphopéniant. Il est possible qu'il participe aux lésions locales induites par le contact avec le DMFu.
- Le DMF induit une diminution dose-dépendante de la concentration intracellulaire de glutathion réduit (GSH) ; quand l'administration est interrompue, la concentration de GSH réaugmente jusqu'à atteindre un niveau supérieur à celui observé initialement, ce qui traduit un effet inducteur de la synthèse de GSH (21, 51, 52). La déplétion en GSH, lorsqu'elle est marquée, pourrait être à l'origine de l'inhibition de NF- κ B et de l'induction de l'apoptose (6).
- La déplétion en GSH induite par le DMFu résulte très probablement de leur liaison (2, 3), décrite plus haut (voir « Toxicocinétique et métabolisme »). Cette réaction du DMFu avec le groupement sulfhydryle de la cystéine du glutathion ne concerne pas seulement ce peptide. Une liaison covalente du DMFu avec d'autres peptides et/ou protéines intracellulaires peut participer à l'induction de la mort cellulaire et à la nécrose cellulaire. Elle peut aussi dénaturer durablement des protéines, les transformant en allergènes, à l'origine d'une réaction immuno-allergique secondaire. In fine, elle peut expliquer les lésions d'irritation immédiates ou semi-retardées et les réactions allergiques retardées, observées après un contact unique.
- Par ailleurs, le MMFu est un puissant agoniste des récepteurs de l'acide nicotinique (53). C'est probablement ce qui explique les flushes observés chez les patients traités par le DMFu.

2.5. Effets toxiques d'homologues du DMFu

Les données disponibles sur la toxicité DMFu sont peu nombreuses. Il est justifié de les compléter par l'analyse des informations disponibles sur deux catégories d'homologues structurels du DMFu : les diesters à chaînes alkyl plus longues (homologues supérieurs) et les esters de l'acide maléique, isomère de l'acide fumarique (les produits de réactions avec des molécules porteuses de groupement sulfhydryles des esters homologues des deux acides étant identiques : cf. figure 2)

Fumarate de diéthyle (DEFu)

Une étudiante en chimie a contaminé ses mains et son visage avec du DEFu, au cours d'une manipulation. Une heure plus tard est apparu un érythème prurigineux des zones contaminées, qui a spontanément disparu en 24 heures. A distance de l'accident, l'application locale de DEFu pur, sur la face antérieure de l'avant-bras, a produit localement un érythème, dans les 10 minutes suivant l'application, chez la patiente et chez 20 témoins (54). Les résultats des tests traduisent l'effet irritant du DEFu qui est probablement à l'origine de l'éruption observée chez cette étudiante.

L'application cutanée de solutions alcooliques à 0,5, 2, 10 ou 50 mM de DEFu chez 7 volontaires a produit érythème et œdème dans les 10 minutes suivantes à la plus forte concentration, et chez 3 personnes à 10 mM (les 4 autres avaient un simple érythème) ; un érythème était visible chez tous les sujets à 2 mM et chez deux d'entre eux à 0,5 mM. Le même test a été réalisé sur l'oreille de cobayes : dans ce système, un œdème a été observé à partir de 2 mM (55).

L'application cutanée de DEFu, en solution à 1% dans la vaseline, pendant 15 minutes, a produit localement un érythème, chez 12 volontaires sains : l'éruption était présente, dans tous les cas, dès la 30^{ème} minute et persistait 18 heures plus tard. Cela indique un effet irritant de la préparation, sans éliminer un possible effet sensibilisant (30).

Fumarate de monoéthyle

A la fin des années 1980, des essais thérapeutiques ont été conduits pour valider l'utilisation topique de fumarate de monoéthyle pour le traitement topique du psoriasis. L'application répétée de préparations cutanées contenant 0,8-3% de fumarate de monoéthyle provoquait des éruptions érythémateuses prurigineuses, parfois sévères qui ont conduit à l'abandon de cette thérapeutique (30, 56).

Maléate de diméthyle

Le maléate de diméthyle est l'isomère *cis* du DMFu. C'est un liquide qui est utilisé pour la synthèse de diverses substances chimiques et la production de matières plastiques. Sa DL50 par voie orale est comprise entre 1400 et 1500 mg/kg, chez le rat et entre 1300 et 1400 mg/kg chez la souris. Sa DL50 par voie cutanée est de 530 mg/kg chez le lapin et supérieure à 2000 mg/kg chez le rat. L'application cutanée de maléate de diméthyle a produit une irritation locale chez le lapin et le rat. Le test de maximisation de Kligman, chez le cobaye, indique que le maléate de diméthyle est sensibilisant. Il n'a pas induit de mutation dans les souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538 de *Salmonella typhimurium*, avec ou sans induction métabolique (S9 mix). Le test des micronoyaux est négatif chez la souris après administration de 1000 mg/kg (57).

Un chimiste de 30 ans a contaminé ses mains avec du maléate de diméthyle. Il a développé une dermatite bulleuse des zones contaminées. Les lésions ont guéri avec un traitement symptomatique, mais deux semaines plus tard une éruption érythémato-vésiculeuse des mains est réapparue (la publication n'indique pas, si dans l'intervalle, une réexposition était possible ou avérée). Après la guérison de cette récurrence, des tests épicutanés ont été réalisés avec le maléate de diméthyle (0,1 % dans l'alcool), le maléate de diéthyle (0,01 % dans l'eau), le fumarate de diéthyle (0,01 % dans l'eau), l'acide fumarique (0,01 % dans l'eau), l'acide maléique (0,01 % dans l'eau), l'anhydride maléique (0,01 % dans l'eau [sic]). Les tests aux maléates de diméthyle et de diéthyle ainsi que celui au fumarate de diéthyle étaient fortement positifs, tous les autres tests étaient négatifs (1). Cette publication confirme la sensibilisation croisée entre fumarate et maléate que la réaction des dialkylmaléates et des dialkylfumarates avec les molécules porteuses de radicaux sulfhydryles laissait prévoir (voir plus haut et figure 2). La réaction croisée entre maléates d'éthyle et de diméthyle pourrait indiquer une désestérification (perte des radicaux méthyle ou éthyle) de l'allergène ultime que la richesse en estérases de tous les tissus rend plausible.

Maléate de diéthyle

Une laborantine de 35 ans a développé une dermatite érythémato-vésiculeuse des mains au décours de la manipulation de maléate de diéthyle, qu'elle avait employé pour la première fois, sans dommage, quelques semaines auparavant. L'éruption a guéri spontanément en quelques jours. Elle a récidivé lors de deux expositions ultérieures ; la dernière fois, malgré les doses très faibles impliquées, l'éruption a touché les mains, les avant-bras et le visage et s'est accompagné de nausées et d'une fièvre (non chiffrée). Un test épicutané a été réalisé avec du maléate de dibutyle (sic) ; il a entraîné une éruption érythémato-vésiculeuse locale, accompagnée d'une discrète (0,5°C) élévation thermique (58).

Maléate de dibutyle

Dix des 20 employés d'une entreprise fabriquant des enveloppes ont développé une dermatite eczématiforme des mains et parfois, des avant-bras, rythmée par leur activité professionnelle. Des tests épicutanés ont été effectués avec les 3 colles employées en solution à 10 % dans l'eau. Ils étaient positifs avec seulement une des colles, chez les 10 personnes testées. Cette préparation contenait de l'acétate de polyvinyle, de l'urée et du maléate de dibutyle (les concentrations de ces différents constituants et la nature des autres composants ne sont pas précisées). Un test épicutané au maléate de dibutyle (10 % dans l'acétone) était positif chez les 10 personnes dont le test à la colle était également positif (59). Le retrait de la colle incriminée de l'entreprise a permis la guérison de la dermatose chez toutes les personnes atteintes. La colle était certainement à l'origine de l'épidémie, mais la responsabilité du maléate de dibutyle n'est que possible, en raison de l'imprécision des informations disponibles sur la composition de la préparation. Du fait de la forte concentration de maléate de dibutyle utilisée pour les tests, la nature irritative ou immuno-allergique de la réponse observée ne peut pas non plus être déterminée.

Deux autres cas de dermatite de contact des mains sont rapportés chez des travailleurs utilisant une colle contenant du maléate de dibutyle. Dans les deux cas les tests épicutanés réalisés avec la colle (sans dilution et/ou à 25 % dans la vaseline) et avec le maléate de dibutyle (5 % dans la vaseline) étaient positifs et ils étaient négatifs chez des témoins (10 pour la colle et 20 pour le maléate de dibutyle), ce qui est en faveur d'un mécanisme immuno-allergique de la dermatose (60).

Maléate de diéthylène glycol

Six personnes ont développé un eczéma allergique de contact à une résine polyester insaturée. Dans tous les cas, le diagnostic a été confirmé par un test épicutané positif à la résine. La résine utilisée par deux des patients a été analysée et les composants identifiés ont été testés chez l'un des deux travailleurs. Le seul qui ait entraîné une

réponse allergique est le maléate de diéthylène glycol, avec lequel une réaction eczématiforme a été induite pour des concentrations dans la vaseline $\geq 0,0032$ % (61, 62).

Maléate de dioctyle

Une femme de 62 ans avait une dermite érythémateuse et prurigineuse intermittente du visage. Les explorations allergologiques ont montré une sensibilisation à la crème hydratante qu'elle utilisait et singulièrement à l'un de ses composants, le maléate de dioctyle : les tests épicutanés avec des dilutions de maléate de dioctyle dans la vaseline de 2, 5 et 10 % étaient positifs chez la patiente et négatifs chez 15 témoins (63).

3. Discussion

L'étude réalisée sur la base des données concernant les passages aux urgences (Oscour) n'a pas mis en évidence de phénomène inhabituel dans les recours aux services d'urgence pour dermatites de contact. Cependant, ce type de pathologie est sans doute largement pris en charge en médecine de ville, ou lors de consultations hospitalières programmées.

Pour ce qui concerne les cas recensés dans le cadre du dispositif de surveillance spécifique, 134 signalements sont parvenus aux CAPTV ; dans 16 cas un lien causal avec une exposition au DMFu a été éliminé ; la responsabilité du DMFu était au moins plausible dans 97 (82 %) des 118 cas restants, qui étaient tous des éruptions cutanées survenus après des expositions à des objets ou des vêtements suspects de contenir du DMFu et dans quelques cas suite à l'ingestion d'un sachet anti-moisissures. Pour la plupart d'entre eux, l'absence d'analyse des objets mis en cause, ou de réalisation d'un test de sensibilisation au DMFu entraîne le classement du cas dans la catégorie « plausible ». L'interprétation des résultats doit donc tenir compte de l'incertitude qui demeure quant au rôle joué par le DMFu dans la majorité des cas décrits ici. Par ailleurs, les chiffres rapportés ici ne sont sans doute pas exhaustifs, du fait même de la nature active du système de recueil. Par ailleurs, sa mise en place après la survenue des premiers cas de manifestations cliniques a pu évidemment freiner la déclaration des cas les plus anciens.

La majorité des cas signalés d'intoxication au DMFu en lien avec des produits de consommation courante était liée à des produits de types chaussures ou fauteuils/canapés. Un sachet antimoisissures était à l'origine de 4 cas recensés par les CAPTV et 3 personnes ont présenté des symptômes après contact avec des coussins, un sac à main et un bonnet fabriqués en Chine. La répartition des cas selon le type d'objet mis en cause dans les plaintes reçues par la DGCCRF est assez concordante. La DGCCRF signale par ailleurs la réception de plaintes en lien avec d'autres produits, tels que tissus d'ameublement ou jumelles (jouets). La description détaillée de ces cas n'étant pas disponible, il est difficile d'émettre un avis sur l'imputabilité au DMFu des cas signalés à la DGCCRF. Cependant, pour ce qui concerne les jumelles, les autorités espagnoles signalent un cas similaire (enfant ayant présenté un eczéma des paupières), et l'analyse des jumelles incriminées a montré la présence de composants organiques volatils susceptibles de provoquer des irritations cutanées.

Pour ce qui concerne les signalements reçus par les CAPTV, la présence du sujet dans les médias semble être un déterminant essentiel de l'occurrence temporelle des signalements.

Des cas ont été retrouvés dans toutes les classes d'âge. Les personnes de sexe féminin étaient surreprésentées, notamment pour les classes d'âge intermédiaire.

Dans la plupart des cas recensés, les investigations réalisées ne permettent pas d'identifier le mécanisme de la dermatose de contact : dermite d'irritation, dermatose allergique (urticaire, eczéma) ou leur intrication. Cependant dans 25 observations, des tests épicutanés positifs confirment la sensibilisation au DMFu.

Du fait de sa lipophilie, le DMFu pénètre assez facilement dans les cellules des tissus avec lesquels il entre en contact. Il y réagit avec des molécules nucléophiles porteuses de groupement sulfhydryles (peptides, protéines...) et en particulier avec le glutathion (2, 3). Ces réactions sont à l'origine d'une déplétion en glutathion et de liaisons covalentes avec divers constituants cellulaires qui peuvent être à l'origine de destructions tissulaires, par divers mécanismes et expliquer les lésions irritatives retardées observées après un contact direct avec le DMFu ou un matériau traité par le DMFu. Les liaisons du DMFu aux protéines peut aussi les dénaturer durablement, les transformant en allergènes, à l'origine d'une réaction immuno-allergique secondaire. Ces mécanismes d'action rendent plausibles un effet protecteur de l'application locale et/ou de l'administration systémique de N-acétylcystéine, si elles pouvaient être faites rapidement après le début du contact. C'est une hypothèse qui mériterait d'être testée expérimentalement.

Une proportion non négligeable des cas a donné lieu à une hospitalisation (18%). Cependant, l'évolution de la pathologie a été dans une immense majorité des cas favorable (guérison ou a minima amélioration).

Deux décès ont été recensés parmi les cas signalés aux CAPTV dans le cadre de cette étude. D'une part, dans ces deux cas, le lien entre les symptômes cutanés et l'exposition au DMFu n'a pu être démontré formellement en l'absence de tests. D'autre part, même si ce lien était établi, la relation avec le décès pouvait, sur la base d'arguments physiopathologiques, être exclue.

4. Conclusions

Les informations disponibles à ce jour font état d'un nombre non négligeable de cas de manifestations cutanées d'imputabilité au moins plausible au DMFu. La majorité de ces manifestations est associée à des éléments chaussants ou à des meubles d'origine chinoise. L'arrêté d'interdiction pris début décembre 2008 a logiquement dû entraîner la disparition de la mise à disposition de ces objets sur le marché français. Une diminution du nombre de signalements a d'ailleurs été constatée depuis fin décembre 2008. En conséquence, il est proposé de maintenir une vigilance sur les cas de manifestations cutanées signalées aux CAPTV en lien avec des produits pour lesquels l'utilisation d'un antifongique pourrait entrer dans le processus de fabrication, afin d'être en mesure de détecter la contamination éventuelle de nouveaux produits par le DMFu. Cette surveillance prospective sera complétée par le recueil des signalements parvenus au Réseau de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P).

5. Références

1. **Hansson C, Thorneby-Andersson K.** Stereochemical considerations on concomitant allergic contact dermatitis to ester of the cis-trans isomeric compounds maleic acid and fumaric acid. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2003;16(2):117-22.
2. **Schmidt TJ, Ak M, Mrowietz U.** Reactivity of dimethyl fumarate and methylhydrogen fumarate towards glutathione and N-acetyl-L-cysteine--preparation of S-substituted thiosuccinic acid esters. *Bioorg Med Chem.* 2007;15(1):333-42.
3. **Frycak P, Zdrahal Z, Ulrichova J, Wiegrebe W, Lemr K.** Evidence of covalent interaction of fumaric acid esters with sulfhydryl groups in peptides. *J Mass Spectrom.* 2005;40(10):1309-18.
4. **Litjens NH, van Strijen E, van Gulpen C, et al.** In vitro pharmacokinetics of anti-psoriatic fumaric acid esters. *BMC Pharmacol.* 2004;4:22.
5. **Schweckendick W.** Heilung von Psoriasis. *Med Monatschr.* 1959;13:103-104.
6. **Mrowietz U, Asadullah K.** Dimethylfumarate for psoriasis: more than a dietary curiosity. *Trends Mol Med.* 2005;11(1):43-8.
7. **Mrowietz U, Altmeyer P, Bieber T, Rocken M, Schopf RE, Sterry W.** Treatment of psoriasis with fumaric acid esters (Fumaderm). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(8):716-7.
8. **Nowack U, Gambichler T, Hanefeld C, Kastner U, Altmeyer P.** Successful treatment of recalcitrant cutaneous sarcoidosis with fumaric acid esters. *BMC Dermatol.* 2002;2:15.
9. **Loewe R, Valero T, Kremling S, et al.** Dimethylfumarate impairs melanoma growth and metastasis. *Cancer Res.* 2006;66(24):11888-96.
10. **Heiligenhaus A, Li H, Schmitz A, Wasmuth S, Bauer D.** Improvement of herpetic stromal keratitis with fumaric acid derivate is associated with systemic induction of T helper 2 cytokines. *Clin Exp Immunol.* 2005;142(1):180-7.
11. **Coras B, Vogt TH, Ulrich H, Landthaler M, Hohenleutner U.** Fumaric acid esters therapy: a new treatment modality in pityriasis rubra pilaris? *Br J Dermatol.* 2005;152(2):388-9.
12. **Venten I, Hess N, Hirschmuller A, Altmeyer P, Brockmeyer N.** Treatment of therapy-resistant Alopecia areata with fumaric acid esters. *Eur J Med Res.* 2006;11(7):300-5.
13. **Schimrigk S, Brune N, Hellwig K, et al.** Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur J Neurol.* 2006;13(6):604-10.
14. **Schilling S, Goelz S, Linker R, Luehder F, Gold R.** Fumaric acid esters are effective in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis and suppress macrophage infiltration. *Clin Exp Immunol.* 2006;145(1):101-7.
15. **Milenkovic M, Arsenovic-Ranin N, Vucicevic D, Bufan B, Jancic I, Stojic-Vukanic Z.** Beneficial effects of dimethyl fumarate on experimental autoimmune myocarditis. *Arch Med Res.* 2008;39(7):639-46.
16. **Kappos L, Gold R, Miller DH, et al.** Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet.* 2008;372(9648):1463-72.

17. **Sorensen PS, Sellebjerg F.** Oral fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1447-8.
18. **Stangel M, Moharregg-Khiabani D, Linker RA, Gold R.** Fumarat in der Behandlung der Multiplen Sklerose : Mogliche Wirkmechanismen und Studien. *Nervenarzt*. 2008;79(2):212-7.
19. **Wang F, Zhang X, Wang J.** Effects of chemical agents on the prevention of fungal contamination during household wheat storage in Cixian county. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2001;35:90-92.
20. **Werdenberg D, Joshi R, Wolfram S, Merkle HP, Langguth P.** Presystemic metabolism and intestinal absorption of antipsoriatic fumaric acid esters. *Biopharm Drug Dispos*. 2003;24(6):259-73.
21. **Nelson KC, Carlson JL, Newman ML, et al.** Effect of dietary inducer dimethylfumarate on glutathione in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(9):1927-35.
22. **Litjens NH, Burggraaf J, van Strijen E, et al.** Pharmacokinetics of oral fumarates in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(4):429-32.
23. **Smyth HF, Jr., Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS.** Range-finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1969;30(5):470-6.
24. **Anonyme.** Dimethyl fumarate. *RTECS*. Vol. 2008: CCOHS; 2008.
25. **de Haan P, von Blomberg-van der Flier BM, de Groot J, Nieboer C, Bruynzeel DP.** The risk of sensibilization and contact urticaria upon topical application of fumaric acid derivatives. *Dermatology*. 1994;188(2):126-30.
26. **Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, et al.** Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(6):977-81.
27. **Altmeyer P, Hartwig R, Matthes U.** Das Wirkungs- und Sicherheitsprofil von Fumarsaureestern in der oralen Langzeittherapie bei schwerer therapieresistenter Psoriasis vulgaris. Eine Untersuchung an 83 Patienten. *Hautarzt*. 1996;47(3):190-6.
28. **Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P.** Treatment of psoriasis with fumaric acid esters: results of a prospective multicentre study. German Multicentre Study. *Br J Dermatol*. 1998;138(3):456-60.
29. **Kolbach DN, Nieboer C.** Fumaric acid therapy in psoriasis: results and side effects of 2 years of treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27(5 Pt 1):769-71.
30. **Gehring W, Gloor M.** Persistierende Spontanerytheme durch topische Anwendung von Fumarsauremonoethylester--eine obligate Mastzelldegranulation? *Dermatol Monatsschr*. 1990;176(2-3):123-8.
31. **Hoxtermann S, Nuchel C, Altmeyer P.** Fumaric acid esters suppress peripheral CD4- and CD8-positive lymphocytes in psoriasis. *Dermatology*. 1998;196(2):223-30.
32. **Hoefnagel JJ, Thio HB, Willemze R, Bouwes Bavinck JN.** Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2003;149(2):363-9.
33. **Dalhoff K, Faerber P, Arnholdt H, Sack K, Strubelt O.** Akutes Nierenversagen unter Psoriasis-therapie mit Fumarsaurederivaten. *Dtsch Med Wochenschr*. 1990;115(26):1014-7.
34. **Roodnat JI, Christiaans MH, Nugteren-Huying WM, et al.** Akute Niereninsuffizienz bei der Behandlung der Psoriasis mit Fumarsaure-Estern. *Schweiz Med Wochenschr*. 1989;119(23):826-30.
35. **Stuhlinger W, Innerebner M, Aberer W.** Nephrotoxische Wirkung einer Therapie mit Fumarsaureestern bei Psoriasis. *Dtsch Med Wochenschr*. 1990;115(45):1712-5.
36. **Fliegner L, Spiegel P.** Osteomalazie als offenbar seltene Nebenwirkung der oralen Fumarsauretherapie. Sekundares De Toni-Debre Fanconi-Syndrom des Erwachsenen. *Hautarzt*. 1992;43(9):554-60.
37. **Nieboer C, de Hoop D, van Loenen AC, Langendijk PN, van Dijk E.** Systemic therapy with fumaric acid derivatives: new possibilities in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20(4):601-8.
38. **Rantanen T.** The cause of the Chinese sofa/chair dermatitis epidemic is likely to be contact allergy to dimethylfumarate, a novel potent contact sensitizer. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):218-21.
39. **Bacharach-Buhles M, Pawlak FM, Matthes U, Joshi RK, Altmeyer P.** Fumaric acid esters (FAEs) suppress CD 15- and ODP 4-positive cells in psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1994;186:79-82.
40. **Sebok B, Bonnekoh B, Geisel J, Mahrle G.** Antiproliferative and cytotoxic profiles of antipsoriatic fumaric acid derivatives in keratinocyte cultures. *Eur J Pharmacol*. 1994;270(1):79-87.
41. **Ockenfels HM, Schultewolter T, Ockenfels G, Funk R, Goos M.** The antipsoriatic agent dimethylfumarate immunomodulates T-cell cytokine secretion and inhibits cytokines of the psoriatic cytokine network. *Br J Dermatol*. 1998;139(3):390-5.

42. **Vandermeeren M, Janssens S, Borgers M, Geysen J.** Dimethylfumarate is an inhibitor of cytokine-induced E-selectin, VCAM-1, and ICAM-1 expression in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;234(1):19-23.
43. **Rubant SA, Ludwig RJ, Diehl S, et al.** Dimethylfumarate reduces leukocyte rolling in vivo through modulation of adhesion molecule expression. *J Invest Dermatol.* 2008;128(2):326-31.
44. **Vandermeeren M, Janssens S, Wouters H, et al.** Dimethylfumarate is an inhibitor of cytokine-induced nuclear translocation of NF-kappa B1, but not RelA in normal human dermal fibroblast cells. *J Invest Dermatol.* 2001;116(1):124-30.
45. **Gerdes S, Shakery K, Mrowietz U.** Dimethylfumarate inhibits nuclear binding of nuclear factor kappaB but not of nuclear factor of activated T cells and CCAAT/enhancer binding protein beta in activated human T cells. *Br J Dermatol.* 2007;156(5):838-42.
46. **Loewe R, Holthöner W, Groger M, et al.** Dimethylfumarate inhibits TNF-induced nuclear entry of NF-kappa B/p65 in human endothelial cells. *J Immunol.* 2002;168(9):4781-7.
47. **Meili-Butz S, Niermann T, Fasler-Kan E, et al.** Dimethyl fumarate, a small molecule drug for psoriasis, inhibits Nuclear Factor-kappaB and reduces myocardial infarct size in rats. *Eur J Pharmacol.* 2008;586(1-3):251-8.
48. **Seböck B, Mahrle G, Gollnick H, Bonnekoh B.** Dimethylfumarat ist unter den Fumaderm-Inhaltstoffen der stärkste Induktor von Apoptose-Phänomenen in lympho-histiozytären U-937-Zellen. *Z Hautkr.* 2000;75:1-5.
49. **Zhu K, Mrowietz U.** Inhibition of dendritic cell differentiation by fumaric acid esters. *J Invest Dermatol.* 2001;116:203-208.
50. **Treumer F, Zhu K, Glaser R, Mrowietz U.** Dimethylfumarate is a potent inducer of apoptosis in human T cells. *J Invest Dermatol.* 2003;121(6):1383-8.
51. **Lehmann JC, Listopad JJ, Rentzsch CU, et al.** Dimethylfumarate induces immunosuppression via glutathione depletion and subsequent induction of heme oxygenase 1. *J Invest Dermatol.* 2007;127(4):835-45.
52. **Dethlefsen LA, Lehman CM, Biaglow JE, Peck VM.** Toxic effects of acute glutathione depletion by buthionine sulfoximine and dimethylfumarate on murine mammary carcinoma cells. *Radiat Res.* 1988;114(2):215-24.
53. **Tang H, Lu JY, Zheng X, Yang Y, Reagan JD.** The psoriasis drug monomethylfumarate is a potent nicotinic acid receptor agonist. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;375(4):562-5.
54. **White IR, Cronin E.** Irritant contact urticaria to diethyl fumarate. *Contact Dermatitis.* 1984;10(5):315.
55. **Lahti A, Maibach HI.** Contact urticaria from diethyl fumarate. *Contact Dermatitis.* 1985;12(3):139-40.
56. **Ducker P, Pfeiff B.** Zwei Fälle von Nebenwirkungen einer Fumarsäureester-Lokaltherapie.]. *Z Hautkr.* 1990;65(8):734-6.
57. **Heimann K, Jung R, Kieczka H.** Maleic acid dimethylester : Evaluation of dermal toxicity and genotoxicity. *Fd Chem Toxicol.* 1991;29:575-578.
58. **Zschunke E, Rothe A, Folesky H.** Rare allergens - hidden sources of allergens. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1979;59(85):207-9.
59. **Thormann J, Hansen I, Misfeldt J.** Occupational dermatitis from dibutyl maleinate. *Contact Dermatitis.* 1985;13(5):314-6.
60. **English JS, Lovell CR, Rycroft RJ.** Contact dermatitis from dibutyl maleate. *Contact Dermatitis.* 1985;13(5):337-8.
61. **Tarvainen K, Jolanki R, Estlander T.** Occupational contact allergy to unsaturated polyester resin cements. *Contact Dermatitis.* 1993;28(4):220-4.
62. **Pfaffli P, Jolanki R, Estlander T, Tarvainen K, Kanerva L.** Identification of sensitizing diethyleneglycol maleate in a two-component polyester cement. *Contact Dermatitis.* 2002;46(3):170-3.
63. **Chan I, Wakelin SH.** Allergic contact dermatitis from dioctyl maleate in a moisturizer. *Contact Dermatitis.* 2006;55(4):250.

Annexes

Annexe 1. Saisine adressée par la DGS au CCTV



Paris, le 3 NOV. 2008

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE.
Département des Urgences Sanitaires.
Sous-direction de la prévention des risques liés à l'environnement
et à l'alimentation – Bureau EA1.

DGS/DUS-SDEA1/N°

Personnes chargées du dossier :

0 8 0 6 7 1

Dr. Jean-Marc SAPORI.

Téléphone : 01.40.56.56.68.

Secrétariat : 01.40.52.96/59.07.

Fax : 01.40.56.88.48..

Email : jean-marc.sapori@sante.gouv.fr

Marie-Laure GUILLO.

Téléphone : 01.40.56.69.54.

Email : marie-laure.guillo@sante.gouv.fr

Barbara LEFEVRE.

Téléphone : 01.40.56.52.26.

Email : barbara.lefevre@sante.gouv.fr

Le directeur général de la santé

à

Monsieur Robert GARNIER.
Président du Comité de Coordination de
ToxicoVigilance.
Département Santé-Environnement
Institut de Veille Sanitaire.
12, rue du Val d'Osne
94415 Saint-Maurice Cedex

Objet : Evaluation des risques liés à la présence de diméthylfumarate.

Pièces à consulter : éléments fournis par la DGCCRF, mails échangés à propos du cas signalé par le CHU d'Angers, message de l'EAPCCT sur les cas signalés en Angleterre.

Copie : -Institut de Veille Sanitaire.

-Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail.

-DGCCRF.

Mots clés : diméthylfumarate, allergies cutanées, mobilier, vestimentaire, produits manufacturés importés.

Monsieur le Président,

Des cas de manifestations cutanées chez des personnes ayant acquis des canapés importés, ont été décrits dès le mois de juin. La responsabilité du diméthylfumarate sous la forme de sachets anti-moisissures incorporés à ces canapés a alors été évoquée, compte-tenu de cas similaires survenus en 2007 en Angleterre. Courant octobre, des manifestations cutanées liées au port de bottes importées, nous ont été signalées par le service de dermatologie du CHU d'Angers.

Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative - Direction générale de la santé.
14 avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP – Tél : 01 40 56 60 00 – www.sante.gouv.fr – www.sante.fr

Dans ce cas également, la responsabilité du diméthylfumarate a été évoquée, mais non encore confirmée. Une enquête de grande ampleur est actuellement diligentée par la DGCCRF.

Afin d'étayer cette hypothèse et de mieux cerner les liens de causalité entre les manifestations cutanées présentées et le diméthylfumarate, je souhaite que le Comité de Coordination de ToxicoVigilance (CCTV) :

- recueille et analyse les données des Centres Antipoison et de ToxicoVigilance sur les expositions au diméthylfumarate, en particulier lors de contacts cutanés avec des produits manufacturés. La réponse du CCTV pourra s'appuyer d'une part sur la recherche des produits présents dans la Base Nationale des Produits et Compositions (noms commerciaux, présentations, compositions) comportant du diméthylfumarate et d'autre part sur les appels reçus par les CAPTV, saisis dans la Base Nationale des Cas d'Intoxications, soit correspondant à ces produits identifiés dans la BNPC, soit concernant des signalements d'allergies cutanées lors de contacts avec des produits manufacturés,
- se rapproche du réseau de dermatologie REVIDAL-GERDA (Drs. Le Coz et Avenel-Audran), afin de collationner les cas inventoriés par les dermatologues ainsi que les résultats d'analyses éventuellement effectuées et vérifier s'ils correspondent à des signalements de CAPTV,
- interroge en complément, le réseau SURSAUD sur les cas d'allergies cutanées signalés (services d'urgence et praticiens de SOS médecins) et leur évolution au cours des dernières années, si réalisable,
- confronte les données obtenues avec les éléments transmis par la DGCCRF,
- établisse un résumé des caractéristiques toxicologiques du diméthylfumarate (présentations, produits de dégradation, substances potentialisatrices, voies de pénétration, manifestations cliniques...).

Compte-tenu des travaux réglementaires en cours portant sur une possible limitation ou interdiction de mise sur le marché des produits manufacturés susceptibles de contenir du diméthylfumarate, je souhaiterais pouvoir disposer des conclusions du CCTV pour la fin novembre de cette année.

Veuillez agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Le Directeur Général de la Santé,



Pr Didier HOUSSIN

Annexe 2. Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) : antériorité des données par centre antipoison

Centre antipoison et de toxicovigilance	Période d'alimentation de la BNCI
Angers	Novembre 1999 – aujourd'hui
Bordeaux	Septembre 2007 – aujourd'hui
Lyon	Novembre 1999 – aujourd'hui
Marseille	Janvier 2002 – aujourd'hui
Nancy	Novembre 1999 – aujourd'hui
Paris	Août 1999 – aujourd'hui
Rennes	Janvier 1999 – 10/06/2008
Strasbourg	Février 2007 – aujourd'hui
Toulouse	Janvier 2000 – aujourd'hui

Annexe 3. Message MARS émis par la DGS



MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA JEUNESSE,
DES SPORTS ET DE LA VIE ASSOCIATIVE

Direction générale de la santé
Département des urgences sanitaires

Paris, le 19 NOV. 2008

Le Directeur général de la Santé

080705

à

Mesdames et Messieurs les directeurs et responsables des établissements de santé
à l'attention de Mesdames et Messieurs les chefs de service de dermatologie, de pédiatrie, des
urgences, de SAMU-centre 15

Note d'information

Objet : manifestations cutanées en lien possible avec une exposition au diméthylfumarate.

Le diméthylfumarate est utilisé comme anti-moisissures dans divers produits tels que des canapés, fauteuils et chaussures en provenance notamment de Chine. D'autres produits sont susceptibles d'être contaminés. Cette substance chimique peut être utilisée en traitement de protection de ces produits ou en tant que substance incorporée lors de la fabrication ainsi que lors des phases de transport ou de stockage.

Or, cette substance chimique, aux propriétés antifongiques, n'a pas été notifiée au titre de la directive 98/8CE sur les biocides, et est à ce titre interdite de mise sur le marché en Europe.

Cependant, on ne peut exclure l'existence sur le territoire européen de produits en contenant. En effet, le diméthylfumarate est parfois présent dans le produit (cuir de la chaussure) ou sous forme d'un sachet portant dans certains cas, la mention « *mouldproof* ». Ce sachet peut donc être localisé dans l'emballage du produit ou à l'intérieur de celui-ci (boîte de chaussures...), ou intégré à ce produit (dans le rembourrage des fauteuils et canapés,...).

Le diméthylfumarate est susceptible de provoquer chez certaines personnes des réactions allergiques de type eczéma de contact.

Nous vous prions de bien vouloir signaler rapidement au centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de votre région (<http://www.centres-antipoison.net/>) tout patient présentant des symptômes de type eczéma de contact, et ayant été exposé à un produit susceptible de contenir du diméthylfumarate.

Les CAPTV disposent de fiches de recueil permettant la saisie standardisée des données. L'évaluation des risques concernant l'exposition à ce produit sera assurée par le comité de coordination de toxico vigilance et l'Institut de veille sanitaire en lien avec les CAPTV.

Les demandes concernant le dosage de diméthylfumarate dans les produits doivent être adressées, après avis du CAPTV, à la DDCCRF de votre département.

Le Directeur Général de la Santé,

Pr Didier HOUSSIN

Copie :

Messieurs les directeurs des CAPTV
Mesdames et Messieurs les directeurs des ARH, DRASS et DDASS
Madame la Directrice générale de l'Institut de veille sanitaire
Monsieur le Directeur général de la concurrence, de la consommation, et de la répression des fraudes.

CETTE TELECOPIE EST COMPOSEE D'UNE PAGE

14, avenue Duquesne - 75 350 Paris 07 SP
Tél. : 01 40 56 60 00 - Télécopie : 01 40 56 40 56 - www.sante.gouv.fr - www.sante.fr

Annexe 4. Caractéristiques des cas signalés aux CAPTV

Test DMFU : réalisation d'un test de sensibilisation au DMFU

Analyse agent : analyse réalisée sur l'objet incriminé

Sexe	Age	Département	Date de signalement	Lieu de déclaration	Durée d'exposition	Date d'apparition des symptômes	Cause	Analyse agent	Test DMFu	Symptômes	Evolution	Imputabilité	Hospitalisation
M	53	61	20/11/08	CAPTV Rennes	3 jours	NR	chaussures rangers	non	non	douleur-lésions nécrotiques face dorsale et plantaire	amélioration	plausible	oui
F	48	14	21/11/08	CAPTV Rennes	6 heures	05/11/08	bottes	non	non	érythème-phlyctènes - douleur des pieds	NR	plausible	oui
F	18	NR	06/11/08	CAPTV Nancy	7 jours	03/11/08	bottes	non	non	lésions prurigineuses croûteuses (localisation ?) survenues après 7 jours. asthénie	amélioration	douteuse	oui 1J
F	21	94	05/11/08	CAPTV Nancy	48 heures	27/10/08	bottes	non	non	prurit-douleur-lésions eczématiformes des pieds	guérison	plausible	non
M	60	38	17/10/08	CAPTV Grenoble	NR	NR	canapé conforama	non	non	éruption mains, avant-bras, cuisses	guérison	plausible	non
F	NR	86	18/11/08	CAPTV Strasbourg	NR	30/10/08	fauteuil super U	non	non	lésions axillaires nummulaires + lésions croûteuses narine G	persistance œdème creux axillaire	douteuse	non

Sexe	Age	Département	Date de signalement	Lieu de déclaration	Durée d'exposition	Date d'apparition des symptômes	Cause	Analyse agent	Test DMFu	Symptômes	Evolution	Imputabilité	Hospitalisation
F	45	42	06/11/08	CAPTV Lyon	10 heures	05/11/08	bottes	non	non	prurit + œdème + érythème + vésicules pied D	guérison	plausible	non
M	74	68	20/11/08	CAPTV Strasbourg	8 jours	NR	pantoufles	non	non	érythème + prurit pied G	guérison 2 jours après éviction	plausible	non
F	24	67	14/11/08	CAPTV Strasbourg Revidal Gerda DDCCRF	NR	NR	ballerines	en cours	non	eczéma des pieds	guérison	nulle	non
NR	31	6	05/11/08	CAPTV Marseille	8 heures	NR	chaussures	non	non	vésicules (localisation ?)	guérison	plausible	non
F	62	84	25/10/08	CAPTV Marseille	5 mois	NR	canapé conforama 2008	non	non	brûlure 2e degré dos jusqu'au creux poplité - asthénie	guérison	plausible	non
M	58	84	25/10/08	CAPTV Marseille	5 mois	NR	canapé	non	non	plaques érythémateuses (localisation ?)	guérison	plausible	non
F	54	77	01/09/08	CAPTV Marseille	NR	NR	fauteuil conforama 2007	non	oui en cours	prurit corps entier sauf visage	amélioration	plausible	non
M	66	77	01/09/08	CAPTV Marseille	NR	NR	fauteuil conforama 2007	non	oui en cours	prurit corps entier sauf visage	amélioration	plausible	non

Sexe	Age	Département	Date de signalement	Lieu de déclaration	Durée d'exposition	Date d'apparition des symptômes	Cause	Analyse agent	Test DMFu	Symptômes	Evolution	Imputabilité	Hospitalisation
M	68	83	16/10/08	CAPTV Marseille	16 mois	NR	canapé conforama 2007	non	non	eczéma dos et arrière des cuisses- asthénie- prise de poids-douleurs digestives	guérison persistance asthénie	plausible	non
M	77	83	03/10/08	CAPTV Marseille	NR	NR	fauteuil conforama 2008	non	non	prurit-éruption-peau cartonnée sur arrière de jambe	guérison	plausible	non
F	46	13	06/11/08	CAPTV Marseille	NR	01/10/08	chaussons chaussettes	non	non	prurit + œdème + eczéma suintant des pieds	guérison	plausible	non
M	76	67	24/09/08	CAPTV Strasbourg Revidal Gerda	5 mois	NR	canapé conforama 2008	non	oui +	eczéma face postérieure du corps	guérison	plausible	non
F	23	78	14/11/08	CAPTV Strasbourg	3 jours	25/10/08	bottes	non	non	douleur, œdème, érythème du pied en contact avec le sachet resté dans la botte	amélioration	plausible	oui
F	15	31	11/11/08	CAPTV Bordeaux	NR	NR	bottes	non	non	urticaire (localisation ?)	NR	douteuse	non
M	58	NR	17/10/08	CAPTV Paris	NR	15/12/07	fauteuil conforama 2007	NR	non	eczéma prurigineux du dos	guérison ?	plausible	non
F	79	75	02/09/08	CAPTV Paris	2 ans	15/08/07	canapé conforama 2006	non	non	douleur face postérieure des 2 cuisses	douleurs persistantes malgré éviction	douteuse	non

Sexe	Age	Département	Date de signalement	Lieu de déclaration	Durée d'exposition	Date d'apparition des symptômes	Cause	Analyse agent	Test DMFu	Symptômes	Evolution	Imputabilité	Hospitalisation
F	37	94	19/11/08	CAPTV Paris	15 heures	14/09/08	chaussures puis bottes	non	oui en cours	douleur + érythème + vésicules + œdème des pieds	amélioration	plausible	oui
F	25	78	20/11/2008	CAPTV Paris	5 jours	15/10/08	bottes	oui en cours	non	érythème + eczéma des pieds	guérison	plausible	non
F	17	93	21/11/08	CAPTV Paris	2 heures	21/11/08	bottes	non	oui -- (dmfu + bottes)	œdème + douleur + érythème des pieds	amélioration	douteux	non
F	25	91	19/11/08	CAPTV Paris	5 heures	24/10/08	bottes	non	oui +	douleur + érythème + vésicules + œdème des pieds	en cours	certaine	non
F	64	94	24/09/08	CAPTV Paris	1 an	15/04/07	fauteuil conforama 2007	non	oui -	érythème-prurit-eczéma dos fesses creux poplité 1 mois après exposition et pendant 1 an	lésions persistantes.	douteuse	non
F	60	70	04/11/08	CAPTV Strasbourg	6 mois	15/04/08	fauteuil conforama 2007	NR	oui +	eczéma sévère fesses, lombes, cuisses	guérison	certaine	non
M	60	25	04/11/08	CAPTV Strasbourg	6 mois	15/01/07	fauteuil conforama 2006	NR	oui +	eczéma sévère fesses organes génitaux, dos	amélioration	certaine	non
M	65	84	24/11/08	CAPTV Marseille médecin traitant via DGS puis InVS	2 jours	04/11/08	chaussures	non	non	eczéma surinfecté orteils d'1 pied avec adénopathies inguinales	en cours	plausible	non

Sexe	Age	Département	Date de signalement	Lieu de déclaration	Durée d'exposition	Date d'apparition des symptômes	Cause	Analyse agent	Test DMFu	Symptômes	Evolution	Imputabilité	Hospitalisation
F	73	13	24/11/08	CAPTV Marseille	2 ans	15/10/06	canapé conforama 2006	non	non	prurit dos fesses vulve	amélioration	plausible	non
M	2	66	24/11/08	CAPTV Marseille	3 mois	24/11/08	ingestion mould proof	non	non	érythème immédiat joues, cou, thorax	guérison après décontamination	plausible	non
F	52	34	13/11/08	CAPTV Marseille	3 mois	10/06/08	canapé La Redoute 2008	oui +	oui +	éruption vésiculo bulleuse (localisation?)	guérison avec séquelles pigmentées	certaine	oui
F	73	83	22/10/08	CAPTV Marseille	6 mois	NR	fauteuil conforama 2008	non	non	éruption bras	guérison	douteuse	non
F	30	47	01/12/08	CAPTV Bordeaux CAPTV Toulouse	1 mois	26/11/08	boots	non	non	prurit, œdème, phlyctènes pieds et mollets puis mains-diarrhée pendant 6 semaines	guérison pieds mains en cours arrêt diarrhée après éviction	plausible	non
F	67	82	22/09/08	CAPTV Toulouse	7 ans	NR	canapé but acheté en 2001	non	non	eczéma depuis 3 ans (localisation ?)	guérison	douteuse	?
M	36	31	25/11/08	CAPTV Toulouse	NR	24/10/08	chaussures basses de sécurité	non	non	décollement bulleux tiers inférieur jambe G	en cours	douteuse	oui
F	63	12	14/11/08	CAPTV Toulouse	4 jours	NR	chaussons	non	non	eczéma creux poplité et axillaire, fièvre à 40	en cours	douteuse	non

Sexe	Age	Département	Date de signalement	Lieu de déclaration	Durée d'exposition	Date d'apparition des symptômes	Cause	Analyse agent	Test DMFu	Symptômes	Evolution	Imputabilité	Hospitalisation
M	33	31	24/09/08	CAPTV Toulouse	1 an	15/09/07	fauteuil conforama 2007	non	non	psoriasis réactivé- prurit- douleurs articulaires membre inf. G	guérison	douteuse	non
F	47	29	27/11/08	CAPTV Rennes	14 heures	NR	chaussures	non	oui +	phlyctènes - prurit	guérison sauf prurit	certaine	non
M	42	60	26/11/08	CTV Reims	18 mois	15/05/07	fauteuil conforama 2007	non	non	eczéma fesses	guérison	plausible	non
F	59	25	29/11/08	CAPTV Strasbourg	1h30	24/11/08	chaussures de marche 2006	non. en attente à la DDCCRF	non	prurit-œdème-érythème sur dos du pied droit après 1er port le 23/11/08	amélioration. persiste prurit, sècheresse cutanée + couleur violacée	plausible	non
M	21	68	30/11/08	CAPTV Strasbourg	2 ans	NR	baskets Nike 2006	non en attente à DDCCRF	non	eczéma face dorsale des 2 pieds depuis 2 ans	en cours	douteuse	non
F	53	31	27/11/08	CAPTV Toulouse	3 jours	NR	mules isotoner	non	non	douleur +++, érythème et œdème des pieds -malaise-	amélioration	plausible	non
F	17	35	03/12/08	CAPTV Rennes DGCCRF?	4 jours	01/11/08	bottes Etam	non	prévu	prurit-érythème et papules face dorsale des 2 pieds	en cours	plausible	non
F	28	71	22/06/07	CAPTV Lyon	NR	NR	DMFu dans labo	non	non	projection dans un labo de DMFu au niveau du visage - érythème	guérison	hors enquête	non

Sexe	Age	Département	Date de signalement	Lieu de déclaration	Durée d'exposition	Date d'apparition des symptômes	Cause	Analyse agent	Test DMFu	Symptômes	Evolution	Imputabilité	Hospitalisation
F	37	13	25/10/08	CAPTV Marseille	8 mois	NR	canapé conforama 2007	non	non	état de malaise chez femme traitée pour hypothyroïdie. demande si effet sur thyroïde		nulle	non
M	80	13	23/09/08	CAPTV Marseille	NR	NR	fauteuil Ikéa	non	non	plaques érythémateuses prurigineuses bras, torse, jambes	guérison depuis enlèvement nid de pigeon et fientes	nulle	non
F	72	13	23/09/08	CAPTV Marseille	NR	NR	fauteuil Ikéa	non	non	plaques érythémateuses prurigineuses bras, torse, jambes	guérison depuis enlèvement nid de pigeon et fientes	nulle	non
F	NR	33	01/09/08	CAPTV Bordeaux CAPTV Toulouse	3 mois	NR	canapé La Redoute 2008	non	non	pas de symptôme (a eu 2 lettres de rappel du magasin)		NR	non
M	19	97	28/11/08	CAPTV Marseille	NR	01/10/08	bottines	non	non	œdème, purpura et douleurs des 2 chevilles	en cours	probable (re-exposition +)	oui
F	20	13	28/11/08	CAPTV Marseille	12 heures	01/11/08	bottes dont 1 renfermait poudre noire	non	non	prurit, œdème, phlyctènes pied droit	guérison	plausible	non
F	16	13	02/12/08	CAPTV Marseille	24 heures	02/12/08	chaussures	non	non	prurit - érythème des jambes	guérison	plausible	non
M	73	13	03/12/08	CAPTV Marseille	6 jours	15/07/08	sandales	non	non	prurit, douleur, œdème, microvésicules (1 ou 2 pieds ?) récidive avec surinfection à J30	guérison	probable (re-exposition +)	oui 5J

Sexe	Age	Département	Date de signalement	Lieu de déclaration	Durée d'exposition	Date d'apparition des symptômes	Cause	Analyse agent	Test DMFu	Symptômes	Evolution	Imputabilité	Hospitalisation
M	82	90	05/12/08	Revidal-Gerda	6 mois	NR	fauteuil 2008	non	non	prurit dos-érythrodermie sèche prurigineuse respectant visage - adénopathies périphériques	décès non en rapport avec exposition	plausible	oui
M	12	75	10/12/08	CAPTV Paris	1 mois	NR	chaussures reebok décathlon	non	non	érythème des voûtes plantaires après port de chaussures mouillées 1 heure	guérison	plausible	non
F	21	94	27/11/08	CAPTV Nancy CAPTV Paris	8 heures	15/09/08	chaussures	non	oui +	prurit, érythème, vésicules et douleur des 2 pieds	guérison	certaine (re-exposition +)	non
F	61	91	05/12/08	CAPTV Paris	1 mois	29/01/08	canapé conforama 2007	non	non	lésions eczématiformes fesses, bras puis reste du corps	guérison	plausible	non
M	67	89	20/11/08	CAPTV Paris	NR	NR	fauteuil conforama 2008	non	non	eczéma (localisation ?) réapparaît à chaque nouvelle exposition	guérison	plausible	non
M	21	38	NR	InVS	14 mois	NR	chaussures Lee Cooper août 2007	non	non	eczéma face plantaire des 2 pieds depuis 1 an	amélioration	douteuse	non
F	35	5	09/12/2008	CAPTV Marseille	NR	15/10/08	bottes	non	non	eczéma et œdème jambe droite	guérison mais peau "cartonnée" résiduelle	probable (re-exposition +)	oui
F	97	6	12/01/2006	CAPTV Marseille	4 mois	NR	coussins "made in china" 2005	non - recherche formaldéhyde -	non	érythème, prurit et douleurs avec périnée sanguinolent et inflammatoire	guérison 2 mois après éviction puis décès non en rapport avec exposition	plausible	?

Sexe	Age	Département	Date de signalement	Lieu de déclaration	Durée d'exposition	Date d'apparition des symptômes	Cause	Analyse agent	Test DMFu	Symptômes	Evolution	Imputabilité	Hospitalisation
M	74	33	15/12/2008	CAPTV Toulouse	NR	15/07/08	canapé 2008	non	non	réaction urticarienne sur les cuisses	guérison	plausible	non
F	48	62	12/12/2008	CAPTV Lille	12 heures	15/11/07	bottes - 1 sachet dans 1 botte	non	non	œdème, érythème, brûlure 2 è degré pied droit puis réaction bilatérale après re-exposition	guérison	probable (re-exposition +)	non
F	75	NR	12/12/2008	CAPTV Lille	2 mois	NR	sac à main carrefour made in China	non	non	eczéma suintant d' 1 main	en cours	plausible	non
F	28	62	12/12/2008	CAPTV Lille	3 mois	21/12/07	bottes Gêmo 2007	non	non	prurit + érythème après 1 mois en 2007, après 1 jour en 2008	guérison	probable (re-exposition +)	non
M	28	14	NR	DRASS Basse-Normandie	NR	NR	bottes professionn chameau	oui -	non	prurit, érythème puis eczéma suintant pied + jambe (1 ou 2 pieds ?)	en cours	nulle	oui
M	NR	14	NR	DRASS Basse-Normandie	NR	NR	bottes professionn chameau	oui -	non	prurit, érythème, vésicules (1 ou 2 pieds ?)	en cours	nulle	non
F	79	40	19/12/2008	CAPTV Bordeaux CAPTV Toulouse	9 mois	28/11/08	fauteuil conforama 2008	non	non	eczéma suintant des jambes après 9 mois puis généralisation corps, oreilles, tempes	en cours	douteuse	non
F	28	67	30/12/2008	CAPTV Strasbourg Revidal Gerda	1 jour	05/11/08	bottes	non	oui +	eczéma pieds et jambes	guérison	certaine	non

Sexe	Age	Département	Date de signalement	Lieu de déclaration	Durée d'exposition	Date d'apparition des symptômes	Cause	Analyse agent	Test DMFu	Symptômes	Evolution	Imputabilité	Hospitalisation
F	36	67	30/12/2008	CAPTV Strasbourg Revidal Gerda	10 jours	11/11/08	bottes	non	oui +	prurigo des membres inférieurs réactivé à chaque nouveau contact	guérison	certaine	non
F	50	72	19/09/2008	CAPTV Angers	NR	NR	canapé but	non	en cours	éruption érythémateuse douloureuse, fesses, cuisses et mollets	guérison	plausible	non
M	47	61	23/09/2008	CAPTV Angers	NR	NR	canapé conforama 2006	non	non	douleurs sans lésion visible membres inf. - eczéma région anale + 1 orteil + dos du pied	en cours	douteuse	non
M	64	49	19/09/2008	CAPTV Angers DGS - InVS	6 mois	15/01/08	fauteuil conforama 2007	non	non	dermatite dos, fesses et face postérieure des cuisses	? "lésions stabilisées"	plausible	non
F	63	10	17/11/2008	CAPTV Angers	6 mois	15/03/08	chaussures avec sachet mouldproof	oui +	?	eczéma prurigineux des orteils	guérison	certaine	non
M	1, 5	85	09/05/2008	CAPTV Angers	NR	NR	sachet mouldproof porté à la bouche	non	non	érythème généralisé 5 minutes après contact buccal	guérison en 12 heures	probable	non
F	2	45	19/06/2008	CAPTV Angers	NR	NR	sachet avec cp blanc	non	non	érythème bras et fesses 20 minutes après contact buccal	guérison en 6 heures	probable	non
F	11	29	29/02/2008	CAPTV Angers	immédiate	NR	sachet avec cp blanc	non	non	urticaire prurigineux 30 minutes après ingestion d' 1 cp	guérison en moins de 24 heures	probable	non

Sexe	Age	Département	Date de signalement	Lieu de déclaration	Durée d'exposition	Date d'apparition des symptômes	Cause	Analyse agent	Test DMFu	Symptômes	Evolution	Imputabilité	Hospitalisation
M	64	41	28/11/2008	CAPTV Angers	4 heures	15/10/08	chaussures	non	prévus	phlyctène puis eczéma surinfecté cheville gauche	guérison	plausible	non
F	36	49	27/11/2008	CAPTV Angers	8 heures	NR	bottes avec sachet mouldproof	oui +	oui +	eczéma	guérison	certaine	non
F	36	49	26/10/2008	CAPTV Angers	2 jours	NR	bottes	oui +	oui +	eczéma bulleux pied droit + dos du pied gauche	amélioration	certaine	oui
F	20	NR	03/12/2008	CAPTV Angers	12 heures	NR	bottes	en cours	oui +	eczéma bulleux apparu à H12	NR	certaine	non
F	51	NR	03/12/2008	CAPTV Angers	11 heures	NR	escarpins	en cours	oui +	eczéma bulleux apparu à H11	guérison	certaine	non
F	15	17	09/12/2008	CAPTV Angers	3 semaines	NR	ballerines	en cours	oui +	eczéma non bulleux	amélioration	certaine	non
F	17	49	09/12/2008	CAPTV Angers	4 jours	NR	bottes	en cours	oui +	eczéma	NR	certaine	non
M	62	37	15/12/2008	CAPTV Angers	2 mois	15/12/07	fauteuil conforama 2007	non	non	eczéma érythémato-squameux dos et cuisse droite	guérison	plausible	oui

Sexe	Age	Département	Date de signalement	Lieu de déclaration	Durée d'exposition	Date d'apparition des symptômes	Cause	Analyse agent	Test DMFu	Symptômes	Evolution	Imputabilité	Hospitalisation
M	60	25	07/01/2009	CAPTV Strasbourg Revidal-Gerda	NR	15/04/08	canapé et fauteuil conforama 2008	non	oui +	dermatose prurigineuse récidivante du dos	guérison avec cicatrices séquellaires	certaine	non
F	67	2	18/12/2008	CAPTV Lille	9 heures	NR	bottes	non	non	érythrodermie plantaire prurigineuse survenue à H1	NR	plausible	non
M	50	38	NR	CTV Grenoble	8 semaines	25/04/08	fauteuil 2008	non	oui +	éruption érythémateuse maculopapuleuse prurigineuse dos, bras, fesses, face post cuisses puis abdomen	guérison	certaine (re-exposition +)	oui 2x
F	31	95	NR	DDASS DGCCRF	NR	NR	bottes	oui +	non	érythème, douleur et œdème jambe G + cheville D	NR	certaine	non
M	27	73	02/12/2008	CAPTV Lyon	3 mois	NR	canapé troc de l'île 2008	non	non	urticaire (localisation?) après 6 semaines	NR	douteuse	non
M	2	69	26/11/2008	CAPTV Lyon	NR	15/07/08	canapé conforama 2006	non	non	eczéma du visage depuis juillet 2008	NR	douteuse ++	non
F	59	63	23/11/2008	CAPTV Lyon	1 mois	15/06/08	chaussures	non	non	éruption buccale, picotements de la langue et des pieds	NR	nulle	non
F	43	83	02/01/2009	CAPTV Marseille	24 heures	NR	bottes avec 2 sachets mouldproof dans boîte	non	non	éruption, œdème et prurit des 2 pieds avec surinfection	guérison	plausible	non

Sexe	Age	Département	Date de signalement	Lieu de déclaration	Durée d'exposition	Date d'apparition des symptômes	Cause	Analyse agent	Test DMFu	Symptômes	Evolution	Imputabilité	Hospitalisation
M	76	66	06/01/2009	CAPTV Marseille	1 an	15/12/07	fauteuil conforama déc 2007	non	non	toux ++ depuis 1 an ayant disparu 5 jours après éviction du fauteuil. tests allerge -	guérison	douteuse	oui
M	NR	84	15/12/2008	CAPTV Marseille	2 mois	05/12/08	canapé conforama 2008	non	non	éruption prurigineuse sur tout le corps	en cours-symptômes fluctuants car poursuite exposition	plausible	non
F	20	84	15/12/2008	CAPTV Marseille	2 mois	06/12/08	canapé conforama 2008	non	non	éruption prurigineuse (localisation ?), mains "brûlées", perte de cheveux	en cours-symptômes fluctuants car poursuite exposition	plausible	non
F	21	31	12/12/2008	CAPTV Toulouse	12 heures	11/10/08	chaussures	non	non	douleur, œdème et érythème pieds puis chevilles, poignets et mâchoire. Diagnostic de polyarthrite	amélioration sous méthotrexate	nulle	non
F	12	82	15/12/2008	CAPTV Toulouse	15 jours	18/10/08	ballerines	non	non	érythrodermie prurigineuse des avant pieds	persistance de l'érythème	plausible	non
F	68	31	NR	Revidal Gerda	1 mois	01/03/08	fauteuil conforama 2008	non	oui +	eczéma suintant dos + cuir chevelu - œdème visage	guérison	certaine	oui 6J
M	72	12	15/12/2008	Revidal Gerda	7 mois	18/11/06	fauteuil conforama 2006	non	oui +	lésions bulleuses dos, face postérieure cuisse G - œdème visage - eczéma cuir chevelu	guérison	certaine	oui 5J
F	50	12	15/12/2008	Revidal Gerda	18 mois	15/03/07	fauteuil conforama 2007	non	oui -	eczéma suintant dos, face postérieure bras et avant bras	guérison après éviction	plausible même si tests -	oui 1J

Sexe	Age	Département	Date de signalement	Lieu de déclaration	Durée d'exposition	Date d'apparition des symptômes	Cause	Analyse agent	Test DMFu	Symptômes	Evolution	Imputabilité	Hospitalisation
F	21	94	05/11/2008	CAPTV Nancy	48 heures	27/10/08	bottes	non	non	eczéma prurigineux à J2	guérison	plausible	non
M	1	NR	05/11/2008	CAPTV Nancy	NR	NR	sachet avec DMFU	non	non	contact buccal. Aucun symptôme	guérison	NR	non
F	77	54	24/11/2008	CAPTV Nancy	2 ans	NR	fauteuil conforama 2006	non	non	érythème face postérieure des cuisses	persistance malgré éviction	douteuse	non
F	45	95	20/12/2008	CAPTV Nancy	14 heures	NR	bottines	non	non	sensation de brûlure après 3 heures	guérison en 24 heures	plausible	non
M	83	88	05/12/2008	CAPTV Nancy	NR	NR	bottes avec sachet sans indication	non	non	sensation de brûlure des pieds	NR	plausible	non
F	46	88	25/11/2008	CAPTV Nancy DDASS 88	6 heures	07/11/08	bottes	non	non	œdème + phlyctènes face dorsale des 2 pieds. Érythème + prurit des mollets	guérison	plausible	non
M	62	54	24/11/2008	CAPTV Nancy	3 semaines	21/01/08	canapé conforama 2008	non	oui -	eczéma prurigineux des jambes + fesses + dos après 3 semaines	guérison	plausible même si tests avec agent -	oui
F	41	54	24/11/2008	CAPTV Nancy	6 mois	15/02/08	canapé conforama 2007	non	oui +	érythème + prurit dos + face postérieure des cuisses	guérison	certaine	oui

Sexe	Age	Département	Date de signalement	Lieu de déclaration	Durée d'exposition	Date d'apparition des symptômes	Cause	Analyse agent	Test DMFu	Symptômes	Evolution	Imputabilité	Hospitalisation
F	54	54	24/11/2008	CAPTV Nancy	10 jours	09/05/07	canapé conforama 2007	non	en cours	lésions eczématiformes cuisses + tronc + bras + dos après 10 jours	guérison	plausible	oui 2J
F	13	57	19/11/2008	CAPTV Nancy Serv. Consom.	7 jours	05/11/08	bottes	non	non	érythème des 2 pieds après 1 semaine. phlyctène + œdème pied droit	surinfection	plausible	non
F	42	27	16/01/2008	CAPTV Lille CAPTV Paris	2 ans	28/02/07	canapé conforama 2007	non	non	lésions de type psoriasique au niveau des 2 mains	guérison après éviction	douteuse	non
F	3	NR	08/12/2008	CAPTV Paris	NR	NR	bonnet made in china	non	non	érythème front et oreilles	NR	plausible	non
F	61	91	05/12/2008	CAPTV Paris	NR	29/01/08	canapé conforama	non	oui +	lésions eczématiformes fesses, bras, puis corps	guérison	certaine	non
F	44	93	15/12/2008	CAPTV Paris	NR	14/12/08	bottes avec sachet mouldproof dans boîte	non	oui +	érythème + vésicules + œdème + douleur, surtout pied G. Début à partir de H6	NR	certaine	non
F	47	75	11/12/2008	CAPTV Paris	NR	09/12/08	chaussures avec sachets dans boîte	non	oui +	prurit + œdème + douleur + érythème + vésicules. Début à partir de H4	NR	certaine	non
F	38	75	19/11/2008	CAPTV Paris	1 jour	08/11/08	ballerines	non	oui +	douleur + érythème + vésicules 3 1er orteils pied G	NR	certaine	non

Sexe	Age	Département	Date de signalement	Lieu de déclaration	Durée d'exposition	Date d'apparition des symptômes	Cause	Analyse agent	Test DMFu	Symptômes	Evolution	Imputabilité	Hospitalisation
F	24	78	09/12/2008	CAPTV Paris	20 jours	12/11/08	bottes avec sachets	non	oui +	érythème + œdème + vésicules. Début à partir de J10	NR	certaine	non
M	35	78	30/11/2008	CAPTV Paris	1h30	29/11/08	chaussures avec sachets dans boîte	non	oui +	érythème prurigineux des coups de pieds après 1 heure	NR	certaine	non
M	42	78	13/01/2009	CAPTV Paris	12 heures	NR	chaussures	non	non	érythème + douleur pied gauche après 1 jour	NR	plausible	non
F	13	57	07/01/2009	CAPTV Paris	2 jours	NR	bottes avec 1 sachet dans 1 botte	non	non	prurit + érythème plante du pied. Début à partir de J2	NR	plausible	non
F	NR	94	22/12/2006	CAPTV Paris	4 heures	NR	bottes avec sachets	non	oui +	douleur + érythème + phlyctènes. Début à partir de H2	guérison	certaine	non
F	31	69	25/12/2008	CAPTV Lyon	NR	09/11/08	bottes	non	non	eczéma bulleux avec œdème bilatéral des membres inférieurs. Début à J1	NR	plausible	non
F	84	69	13/01/2009	CAPTV Lyon	13 mois	18/10/08	canapé but 2007	non	non	eczéma prurigineux dos et jambe D apparu après 1 an	NR	douteuse	non
F	39	60	21/01/2009	CAPTV Lille	7 jours	NR	chaussures type basket	non	non	éruption eczématiforme prurigineuse dos des 2 pieds. Début à J3	amélioration	plausible	non

Sexe	Age	Département	Date de signalement	Lieu de déclaration	Durée d'exposition	Date d'apparition des symptômes	Cause	Analyse agent	Test DMFu	Symptômes	Evolution	Imputabilité	Hospitalisation
F	21	59	16/01/2009	CAPTV Lille	15 heures	NR	chaussures avec sachets	non	non	éruption + œdème (localisation ?)	guérison	plausible	non
F	30	83	20/01/2009	CAPTV Marseille	12 jours	13/01/08	bottes	non	non	prurit + douleur + œdème + érythème face dorsale et plantaire du pied. Début à J15	amélioration	plausible	non
F	40	67	27/1/09	CAPTV Strasbourg Revidal Gerda	NR	NR	chaussons avec sachet	non	oui - (DMFu+chaus)	dermatite irritative	NR	douteuse	non
F	55	78	27/11/2008	CAPTV Paris	1 heure	22/11/08	jupe	non	oui - (DMFu+jupe)	œdème du visage	guérison	nulle	non
F	68	75	17/12/2008	CAPTV Paris	2 ans	NR	canapé conforama 2006	non	oui - (DMFU +canap)	érythème conjonctival + prurit diffus	persistance après arrêt exposition	nulle	non
F	27	95	15/12/2008	CAPTV Paris	45 minutes	NR	bottes	non	non	douleur et érythème des 2 pieds après 45 minutes	guérison	plausible	non
F	NR	91	26/11/2008	CAPTV Paris	1 jour	NR	bottes	non	non	érythème et œdème après 1 jour	NR	plausible	non
F	70	93	23/01/2009	CAPTV Paris	10 heures	18/01/09	chaussures	non	non	prurit + érythème + phlyctènes des pieds après 10 heures	NR	plausible	non

Annexe 5 : Répartition détaillée des cas signalés aux CAP-TV (imputabilité, objets en cause, évolution)

Répartition des cas signalés aux CAP-TV selon l'imputabilité

Imputabilité	Objets		
		N	%
Certaine	Chaussures	19	67,9%
	Canapés/Fauteuils	9	32,1%
	Sachets	0	0,0%
	Autres	0	0,0%
	Total	28	100,0%
Probable	Chaussures	5	62,5%
	Canapés/Fauteuils	0	0,0%
	Sachets	3	37,5%
	Autres	0	0,0%
	Total	8	100,0%
Plausible	Chaussures	34	55,7%
	Canapés/Fauteuils	23	37,7%
	Sachets	1	1,6%
	Autres	3	4,9%
	Total	61	100,0%
Douteuse	Chaussures	7	33,3%
	Canapés/Fauteuils	14	66,7%
	Sachets	0	0,0%
	Autres	0	0,0%
	Total	21	100,0%
Total des cas		118	

Imputabilité	Evolution		
		N	%
Certaine	Guérison	15	53,6%
	Amélioration	5	17,9%
	Persistance	0	0,0%
	NR	8	28,6%
	Total	28	100,0%
Probable	Guérison	7	87,5%
	Amélioration	1	12,5%
	Persistance	0	0,0%
	NR	0	0,0%
	Total	8	100,0%
Plausible	Guérison	35	57,4%
	Amélioration	12	19,7%
	Persistance	4	6,6%
	NR	10	16,4%
	Total	61	100,0%
Douteuse	Guérison	5	23,8%
	Amélioration	7	33,3%
	Persistance	4	19,0%
	NR	5	23,8%
	Total	21	100,0%
Total des cas		118	

Imputabilité	Hospitalisation		
		N	%
Certaine	Oui	6	21,4%
	Non	22	78,6%
	NR	0	0,0%
	Total	28	100,0%
Probable	Oui	3	37,5%
	Non	5	62,5%
	NR	8	100,0%
	Total		
Plausible	Oui	9	14,8%
	Non	51	83,6%
	NR	1	1,6%
	Total	61	100,0%
Douteuse	Oui	3	14,3%
	Non	17	81,0%
	NR	1	4,8%
	Total	21	100,0%
Total des cas		118	

Répartition des cas signalés aux CAP-TV selon les objets en cause

	Objets en cause	Chaussures		Canapés/Fauteuils		Sachets		Autres		Total des cas	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Imputabilité	Certaine	19	29,2%	9	19,6%	0	0,0%	0	0,0%	28	23,7%
	Probable	5	7,7%	0	0,0%	3	75,0%	0	0,0%	8	6,8%
	Plausible	34	52,3%	23	50,0%	1	25,0%	3	100,0%	61	51,7%
	Douteuse	7	10,8%	14	30,4%	0	0,0%	0	0,0%	21	17,8%
	NR	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Total		65	100,0%	46	100,0%	4	100,0%	3	100,0%	118	100,0%
Evolution	Guérison	27	41,5%	30	65,2%	4	100,0%	1	33,3%	62	52,5%
	Amélioration	18	27,7%	6	13,0%	0	0,0%	1	33,3%	25	21,2%
	Persistance	2	3,1%	6	13,0%	0	0,0%	0	0,0%	8	6,8%
	NR	18	27,7%	4	8,7%	0	0,0%	1	33,3%	23	19,5%
Total		65	100,0%	46	100,0%	4	100,0%	3	100,0%	118	100,0%
Hospitalisation	Oui	10	15,4%	11	23,9%	0	0,0%	0	0,0%	21	17,8%
	Non	55	84,6%	34	73,9%	4	100,0%	2	66,7%	95	80,5%
	NR	0	0,0%	1	2,2%	0	0,0%	1	33,3%	2	1,7%
Total		65	100,0%	46	100,0%	4	100,0%	3	100,0%	118	100,0%