



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2012) xxx–xxx

Diméthylfumarate : vie et survie d'un haptène

Dimethyl fumarate: Life and survival of a haptén

J.-L. Bourrain

*Exploration des allergies, département de pneumologie, hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier,
371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France*

Résumé

L'histoire du diméthylfumarate est un condensé des différentes problématiques posées en dermato-allergologie. Il a fallu tout d'abord, à partir de quelques cas, percevoir l'originalité de ces tableaux cliniques et en identifier l'agent causal. Cette substance était utilisée comme anti-moisissure dans des objets d'usage courant : des fauteuils, des canapés et des articles vestimentaires, principalement des chaussures. La partie clinique ne semble pas se limiter à des seuls symptômes cutanés car d'autres manifestations pulmonaires ou oculaires sont signalées par les associations de patients ainsi qu'un certain degré de rémanence. Il est donc important de le confirmer et d'envisager un suivi des patients. Enfin, les vigilances institutionnelles, le législateur et les administrations chargées d'appliquer les décisions prises ont également eu un rôle important à jouer pour supprimer cette nouvelle cause d'allergie de contact parfois sévère.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Chaussure ; Dermite de contact ; Diméthylfumarate ; Syndrome du canapé chinois

Abstract

The story of the dimethyl fumarate allergy is a summary of the various problems put in dermato-allergy. It has needed first of all, to perceive the originality of some cases and to identify the causal agent. This substance was used as anti-mould in objects of common use: armchairs, sofas and clothing articles, mainly shoes. The symptoms does not seem to limit itself to skin because respiratory and ophthalmologic symptoms are indicated by patients' associations as well as certain degree of persistence. It is thus important to confirm it and to envisage a follow-up of the patients. Finally, the institutional attentivenesses, the legislator and the administrations asked to apply their decisions also had an important role to eliminate this severe allergic contact dermatitis.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergy; Chinese sofa dermatitis; Contact dermatitis; Dimethyl fumarate; Shoe

Jusqu'au premier trimestre de l'année 2008, le diméthylfumarate était inconnu des allergologues et des dermato-allergologues. Moins de six mois plus tard, tel n'était plus le cas. Non seulement les médecins versés en allergologie n'ignoraient plus son pouvoir allergisant et ses différentes sources d'exposition, mais les médias avaient largement avertis la population des risques des fauteuils et canapés chinois. Les patients eux-mêmes, informés, prenaient rendez-vous pour être testés à ce produit.

Quatre ans plus tard, qu'est-il advenu de cet haptène en comparaison à nos éternels nickel, paraphénylènediamine et autres vedettes de la dermato-allergologie ?

1. Avant 2008

Pourtant, le diméthylfumarate n'est pas un inconnu du milieu médical. Il fait l'objet de publications régulières car il pourrait avoir des effets thérapeutiques par voie systémique. Plus régulièrement, c'est en ce qui concerne le psoriasis qu'il est cité voire pour le traitement de dermatoses granulomateuses (sarcoïdose, granulome annulaire, nécrobiose lipoidique) [1]. La découverte de son intérêt dans cette pathologie est

Adresse e-mail : jl-bourrain@chu-montpellier.fr.

anecdotique. En 1959, le chimiste W. Schreckendiek lui-même atteint d'un psoriasis rapporte l'intérêt des esters de l'acide fumarique après les avoir testés sur lui-même. Initialement, il avait évoqué comme mécanisme d'action le déficit en acide fumarique au sein du cycle de Krebs, ce qui ne s'est pas révélé être exact par la suite. Au sein des esters fumariques, ce serait le diméthylfumarate qui serait le plus actif par son interaction avec les thiols en particulier le glutathion qu'il fait basculer vers sa forme réduite avec pour conséquence indirecte une diminution du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) et donc des différentes protéines de l'inflammation dépendant de ce facteur.

L'acide fumarique est lui-même très irritant et Schreckendiek proposa un mélange de ses esters (monométhylfumarate, diméthylfumarate, monoéthylfumarate). Il fait parti depuis de la pharmacopée de plusieurs pays européens sans que son utilisation ne semble s'être accompagnée d'une flambée de manifestations allergiques. Ces principaux effets secondaires concernent sa toxicité digestive (nausées, douleurs et troubles du transit à type de diarrhée), la survenue de flushs en début de traitement, mais aussi une atteinte des lignées sanguines (lymphopénie, leucopénie, éosinophilie parfois majeure).

Il est par ailleurs en essai dans d'autres indications thérapeutiques, que ce soit en neurologie où plusieurs publications rapportent son efficacité dans la sclérose en plaques, mais aussi en oncologie où là encore un effet bénéfique est en cours d'évaluation [2].

Le pouvoir allergisant des esters de l'acide fumarique étaient connus, de même que leur fort pouvoir irritant. Mais ils étaient connus pour pouvoir induire des urticaires de contact et aux vues de tests de sensibilisation sur le cobaye, ils avaient été classés comme des sensibilisants de contact modérés avec des sensibilisations croisées entre les différents esters [3]. Au sein de la communauté européenne, l'utilisation du diméthylfumarate en tant que biocide, y compris dans les préparations en renfermant, n'était pas permise au titre de la directive relative aux biocides (98/8/CE).

Dès 2006, en Europe du nord, des cas de dermatoses du dos, des fesses et des membres sont constatés. Elles sont sévères, responsable à la fois de prurit et de douleurs et résistent aux dermocorticoïdes puissants. Le lien avec des fauteuils et des canapés importés de Chine est fait quelques semaines plus tard et début 2007, il en est question au sein du réseau Internet de la Société Finnoise de dermatologie [4]. On parle alors d'une dizaine de cas, mais l'information ne franchit pas ou peu les frontières. Plus tard, c'est le Royaume-Uni qui est concerné.

En France, durant cette période, peu de cas d'eczémas liés au diméthylfumarate semblent avoir été présents. Il s'agit d'observations concernant des allergies de contact à des chaussures. Les patch-tests avec des morceaux de cuir avaient confirmé l'imputabilité des chaussures, mais ce n'est qu'une fois l'allergie au diméthylfumarate connue que le diagnostic étiologique précis a été fait à posteriori lorsque les patients ont pu être testés à nouveau [5].

L'année 2008 a vu diffuser cette mystérieuse dermatose faisant évoquer des eczémas inexplicables, des toxidermies voire des lymphomes dans le reste de l'Europe en particulier au sud [6-8].

2. 2008

L'information d'une vague d'allergies de contact en Finlande et en Grande-Bretagne liées à l'exposition au diméthylfumarate a été donnée lors du congrès bisannuel de l'European Society of Contact Dermatitis (ESCD) en mai 2008 à Lisbonne. En France, rapidement, par l'intermédiaire du Revidal, cette information a circulé parmi les dermatologues. Au sein de ce réseau, avant que l'extrait allergénique soit commercialisé, il a été possible de réaliser des épidermotests permettant de confirmer le diagnostic et de guider au mieux la prise en charge thérapeutique des patients.

Pour les patients, se posait la question des responsabilités éventuelles ce qui les a conduits à se grouper en associations et cela d'autant plus qu'un certain nombre d'entre-eux se sont plaints d'autres symptômes que cutanés en particulier respiratoires et oculaires. L'information de ce problème a été alors relayée par les médias avec l'avantage de toucher un grand public mais aussi l'inconvénient du manichéisme des titres et des commentaires...

Comment un tel problème de santé publique a pu survenir, malgré la réglementation européenne ? Cela est dû au fait que l'interdiction de ce biocide n'avait pas été étendue aux produits importés ce qui a permis à des objets de consommation courante (chaussures et fauteuils) en contenant comme anti-moisissure d'être mis sur le marché européen sans enfreindre la législation. Ce vide juridique a été comblé début décembre 2008 par la publication d'un arrêté d'interdiction temporaire qui exige actuellement des États membres qu'ils veillent à ce que les articles contenant du diméthylfumarate ne soient pas mis sur le marché. Cette décision a d'abord été temporaire valable jusqu'au 15/03/2011. Elle a été ensuite reconduite jusqu'au 15/03/2012 pour laisser un délai avant une prise de décision définitive.

C'est en effet début septembre 2008 que l'Institut de veille sanitaire (INVS) a été informé. Il a alors été officiellement demandé aux centres anti-poison et de toxico-vigilance (CAPTV) de rapporter tout cas similaire qu'il leur aurait été signalé. Les professionnels des établissements de santé, les dermatologues et les urgentistes ont alors été sensibilisés à ce problème. Une fiche de renseignements des cas suspects a été diffusée pour les déclarations aux CAPTV. Parallèlement, la direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF) a également été informée [9].

3. Après 2008

Après l'identification du problème et la période des premières décisions suit une phase d'analyse plus approfondie des cas [10]. Habituellement, l'allergie de contact pose peu de problèmes à partir du moment où l'haptène est identifié et évitable. Sa symptomatologie est stéréotypée, il s'agit d'eczémas de contact souvent sévères très rapidement bulleux avec les articles chaussants. Ils peuvent mimer d'autres dermatoses telles que des toxidermies ou des lymphomes cutanés. L'évolution est habituellement favorable sans séquelle avec peut être comme de temps en temps un risque de dépigmentation résiduelle [11]. Par ailleurs, à part quelques cas

ponctuels vestimentaires, il n'y avait pas d'autre source d'exposition que les fameux sachets anti-moisissures voire ceux de dessiccants qui pouvaient en contenir [12,13]. Des polysensibilisations en particulier avec des acrylates ont même été évoquées [14].

Le diméthylfumarate interdit, on s'attendait légitimement à la disparition des pathologies liées à son exposition et une nette diminution a été très rapidement constatée dès les premiers mois qui ont suivi [9]. Depuis 2009, deux rapports du comité de coordination de toxico-vigilance de l'Agence nationale de sécurité et d'évaluation sanitaire (ANSES) ont été rédigés à la demande de la direction générale de la santé (DGS) pour préciser les risques liés à la présence du diméthylfumarate ainsi que la survenue de nouveaux cas avec la nouvelle législation mise en place [9,15].

Entre le 1er janvier 2008 et le 10 janvier 2009, 134 signalements ont été faits en France aux CAPTV, parmi eux la responsabilité du diméthylfumarate a été exclue dans 37 cas. L'évolution a été favorable dans 95 % des cas. Fait important, si effectivement la plupart des cas (93 %) étaient liés à des articles chauffants, des canapés ou des fauteuils d'autres biens de consommation ont parfois été en cause : sacs à main, vêtements, tissus d'ameublement [9]. À partir de fin 2008, une diminution des cas a été constatée, mais sans disparition complète. Ainsi, entre janvier 2009 et février 2010, une centaine de signalements en lien potentiel avec une exposition à un article susceptible de contenir du diméthylfumarate ont été collectés par les CAPTV, le Revidal-Gerda et le réseau de pathologies professionnelles RNV3P. Mais un tiers des cas étaient en fait des cas antérieurs à 2009. Sur les 77 cas restants avec une imputabilité au moins plausible, 23 concernaient des produits achetés avant 2009 et on avait la certitude d'un achat courant 2009 à 2010 que pour 16 produits. Malheureusement, les épidermotests n'avaient pas toujours été réalisés ou parfois à des concentrations irritantes. Aussi tout au plus peut-on dire actuellement que les cas ont très nettement diminué sans disparaître totalement. Toutefois, il n'est pas possible de dire aux vues de ces déclarations si cela est dû à des produits importés avant ou après la modification de la législation [15]. Il apparaît cependant, que les quelques cas actuels correspondent plutôt à des articles vestimentaires pour lesquels la date d'importation est difficile à retrouver. Plusieurs questions restent posées : la législation est-elle suffisante, est-elle respectée, existe-t-il encore d'autres sources d'exposition ?

L'analyse des cas et les contacts avec les associations de malades permettent de soulever deux autres problèmes. Dans environ 10 % des cas sont rapportés des symptômes extracutanés en particulier respiratoires ou oculaires. Par ailleurs, la durée de la symptomatologie malgré les mesures d'éviction bien conduites doit être mieux évaluée car les patients rapportent des réactivations de leurs symptômes à la chaleur ou au soleil. Est-ce une rémanence de cette substance ou de la pathologie comme l'on peut le voir en photobiologie ?

4. Conclusion

D'un point de vue médical, l'histoire du diméthylfumarate a montré qu'une fois l'allergène identifié, l'information avait bien

circulé au niveau national. Plusieurs points restent cependant à améliorer, la circulation des informations au sein de l'Europe, qui souffre des délais des congrès annuels voir bisannuels et des publications scientifiques. Par ailleurs, il est difficile à posteriori de retrouver les patients concernés et d'avoir des observations complètes adaptées à des enquêtes épidémiologiques fiables. Il est important d'améliorer la collaboration entre les vigilances professionnelles et institutionnelles. Non, le diméthylfumarate n'est pas (tout à fait) mort. . .

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Rostami Yazdi M, Mrowietz U. Fumaric acid esters. *Clin Dermatol* 2008;26:522–6.
- [2] Papadopoulou A, D'Souza M, Kappos L, Yaldizli O. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:1603–12.
- [3] De Haan P, Von Blomberg-Van der Flier BME, De Groot J, Nieboer C, Bruynzeel DP. The risk of sensibilization and contact urticaria upon topical application of fumaric acid derivatives. *Dermatology* 1994;188:126–30.
- [4] 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;159:218–21.
- [5] Vigan M, Biver C, Bourrain JL, Pelletier F, Girardin P, Aubin F, et al. Acute dimethylfumarate induced eczema on the foot. *Ann Dermatol Venerol* 2009;136:281–3.
- [6] Lammintausta K, Zimerson E, Hasan T, Susitaival P, Winhoven S, Gruvberger B, et al. An epidemic of furniture-related dermatitis: searching for a cause. *Br J Dermatol* 2009;162:108–16.
- [7] Gimenez-Arnau A, Silvestre JF, Mercader P, De La Cuadra J, Ballester I, Gallardo F, et al. Shoe contact dermatitis from dimethyl fumarate: clinical manifestations, patch tests results, chemical analysis, and source of exposure. *Contact Dermatitis* 2009;61:249–60.
- [8] Foti C, Zamboni G, Cassano N, Aresta A, Damascelli A, Ferrara F, et al. Occupational allergic contact dermatitis associated with dimethyl fumarate in clothing. *Contact Dermatitis* 2009;61:122–4.
- [9] Flesch F, Cochet A, Daoudi J, Lefranc A, Garnier R. Comité de coordination de toxicovigilance. Risques liés à la présence de diméthylfumarate. URL : http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_DMfU_2009.pdf.
- [10] Susitaival P, Winhoven SM, Williams J, Lammintausta K, Hasan T, Beck MH, et al. An outbreak of furniture-related dermatitis ('sofa dermatitis') in Finland and the UK: history and clinical cases. *J EADV* 2010;24:486–9.
- [11] Vives R, Ana V, Hervella M, Yanguas J. Leucoderma after Chinese sofa dermatitis. *Contact Dermatitis* 2010;64:58–62.
- [12] Lamas JP, Sanchez-Prado L, Regueiro J, Llompard M, Garcia-Jares C. Determination of dimethyl fumarate and other potential allergens in dessiccant and antimould sachets. *Anal Bioanal Chem* 2009;394:2231–9.
- [13] Stefanelli P, Girolimetti S, Santilio A, Dommarco R. Survey of dimethyl fumarate in dessiccant products during 2009 in Italy. *Bull Environ Contam Toxicol* 2011;86:428–32.
- [14] Lammintausta K, Zimerson E, Winhoven S, Susitaival P, Hasan T, Gruvberger B, et al. Sensitization to dimethyl fumarate with multiple concurrent patch test reactions. *Contact Dermatitis* 2010;62:88–96.
- [15] Groupe de travail "produits chimiques". Comité de coordination de toxicovigilance. Diméthylfumarate ou articles susceptibles d'en contenir : recensement des cas symptomatiques notifiés entre janvier 2009 et février 2010. URL : http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_DMfU_2009-2010_VFIALE.pdf.