



**MINISTÈRE DE LA SANTÉ
ET DES SPORTS**

**MINISTÈRE DU TRAVAIL, DES
RELATIONS SOCIALES, DE LA
FAMILLE, DE LA SOLIDARITÉ ET DE
LA VILLE**

Direction générale de la santé

Direction générale du travail

Paris le

Le Directeur général de la santé

Le Directeur général du travail

à

Monsieur le directeur général de l'Agence
française de sécurité sanitaire de
l'environnement et du travail (AFSSET)
253 Avenue du Général Leclerc
94701 MAISONS ALFORT

Objet : Saisine de l'AFSSET relative au diméthylfumarate et homologues

P.J. : Compte-rendu de la réunion du 16 janvier 2009

Saisine de l'AFSSAPS sur les éléments de toxicité du diméthylfumarate

Suite aux cas de manifestations cutanées apparues chez des personnes ayant été exposées au diméthylfumarate (DMFu, substance utilisée comme anti-moisissures et retrouvée sous forme de sachets ou incorporée à des canapés ou chaussures importés), la direction générale de la santé a saisi le 3 novembre 2008 le comité de coordination de toxicovigilance (CCTV) pour lui demander une évaluation des risques liés à cette substance en vue d'étayer les travaux réglementaires visant à une éventuelle limitation ou interdiction de mise sur le marché des produits concernés. Dans ce cadre, il a notamment été demandé au CCTV de confronter les cas d'allergies cutanées déjà observés par les dermatologues et les signalements reçus par les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) avec les résultats des contrôles réalisés sur différents produits par les services de la DGCCRF. Une recherche active des cas a également été conduite via les différents réseaux de partenaires de l'InVS et du CCTV, ainsi qu'au travers de la diffusion par la DGS d'un message d'alerte MARS. Il a enfin été demandé au CCTV d'établir une synthèse des données toxicologiques sur le DMFu. Le rapport du CCTV a été rendu en mars 2009 et est disponible sur le site <http://www.centres-antipoison.net/CCTV/index.html>.

En France, un arrêté du 4 décembre 2009 porte suspension de mise sur le marché des sièges et des articles chaussants contenant du fumarate de diméthyle. Une décision de la Commission européenne datée du 17 Mars 2009 s'appuyant, en particulier, sur les travaux

du CCTV, interdit dorénavant la mise sur le marché des produits contenant du DMFu et organise le rappel des produits contaminés encore disponibles sur le marché.

Lors de la présentation du rapport préliminaire du CCTV le 16 janvier 2009 (cf. compte rendu en P.J.), plusieurs interrogations avaient déjà été soulevées :

- Existe-t-il des risques liés à la diffusion du DMFu, qui est un composé organique volatil, à partir des produits traités vers d'autres objets ou dans l'air ? En effet, il convient de caractériser les éventuelles situations d'exposition des professionnels travaillant dans les entrepôts de stockage des produits rappelés, ou encore au titre de la filière d'élimination de ces produits (déchets), ainsi que des consommateurs dont l'exposition pourrait se poursuivre au domicile via d'autres sources secondairement contaminées.

- Les substances homologues au DMFu présentent-elles une toxicité (ce sujet a été abordé dans le rapport du CCTV, mais des interrogations demeurent) ?

Par ailleurs, malgré le retrait des produits contaminés, certaines personnes continuent à présenter des problèmes de santé dès qu'ils réintègrent leur logement dans lequel un canapé contaminé (ou d'autres objets) ont été présents. Ces personnes ont sollicité le ministre de la santé et ont demandé que soient réalisées des mesures de DMFu dans l'air intérieur de leur logement ; elles ont entamé une grève de la faim dans l'attente d'un engagement concernant la réalisation de ces mesures.

Afin de répondre rapidement à ces inquiétudes, nous vous demandons :

1/ de réaliser, dans le cadre de la procédure d'urgence, une évaluation de la contamination par le DMFu pouvant subsister dans les logements des personnes préalablement exposées et se plaignant de troubles de santé rémanents.

- La recherche de DMFu dans des prélèvements de tissus (rideaux, moquettes, coussins, plaids...) présents dans ces logements pourra permettre de vérifier la présence ou non de DMFu. En accord avec la DGCCRF, nous vous conseillons de vous rapprocher du laboratoire compétent (laboratoire de La Matinière à Massy - 91), qui devrait pouvoir effectuer ces analyses dans les meilleurs délais, dès lors qu'elles s'inscrivent dans son plan de charge. Nous vous recommandons par ailleurs de vous rapprocher de l'InVS et du CCTV, et d'associer, le cas échéant, les victimes du DMFu à cette démarche, afin de définir un protocole permettant notamment de déterminer les logements à investiguer dans le cadre de cette étude et le type de prélèvements à réaliser.
- Nous vous demandons de communiquer les résultats des analyses réalisées dans les logements à l'InVS qui étudiera la faisabilité et la pertinence d'investigations complémentaires concernant l'état de santé des personnes demeurant dans ces logements ;

2/ Dans un second temps:

- D'évaluer la pertinence de réaliser des essais d'émission et de migration du DMFu dans différents matériaux (cuirs, textiles, carton...) afin de mieux connaître les capacités de diffusion de cette substance, sous réserve de la disponibilité d'un nombre suffisant de produits contaminés.
- D'évaluer la pertinence de faire réaliser des mesures des concentrations de DMFu dans l'air intérieur des logements ainsi que dans les entrepôts ou les sites de déchets à usage professionnel ayant contenus les articles contaminés, afin d'estimer les niveaux de contamination. Nous vous conseillons notamment de

vous rapprocher de l'INRS afin d'obtenir les informations nécessaires sur la méthode analytique appropriée de dosage du DMFu dans l'air. En effet, l'INRS travaille actuellement à la mise au point de cette méthode, à la demande notamment de la CRAMIF.

- De mettre les données d'exposition collectées en perspective avec les effets du DMFu sur la santé, sur la base de la littérature scientifique existante en population générale et chez les travailleurs potentiellement exposés (par contact direct et via l'air ambiant potentiellement contaminé).
- d'évaluer, pour les travailleurs exposés, la pertinence d'un suivi prospectif des cas d'exposition professionnelle au DMFu et/ou aux substances homologues identifiées en particulier par l'étude des cas provenant du réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles ;

Par ailleurs, nous vous demandons de réaliser une étude bibliographique sur la toxicité des substances homologues au DMFu et notamment celles identifiées dans le rapport du CCTV, en vous rapprochant de ce dernier, afin de pouvoir anticiper un risque éventuel lié à ces substances homologues et de pouvoir définir, si nécessaire, les mesures de gestion adaptées aux risques qui pourraient subsister. Dans ce cadre, nous vous demandons également de vous rapprocher de l'AFSSAPS afin d'obtenir les données dont l'agence dispose dans des dossiers d'AMM ou de demande d'essais cliniques (cf. saisine de l'AFSSAPS en P.J.).

Nous vous remercions en retour de nous proposer un calendrier pour la réalisation de ces travaux.

La directrice générale adjointe

de la santé

Sophie DELAPORTE

Le Directeur général du travail

Jean-Denis COMBEXELLE

Copies :

- Madame la directrice générale de l'Institut de Veille sanitaire – secrétariat du Comité de coordination de toxicovigilance.
- Monsieur le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- Madame la directrice générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes.
- Monsieur le directeur général de l'Institut national de recherche et de sécurité

Réunion « Diméthylfumarate »
16 janvier 2009

Participants

Afset : Hugues Modelon, Christophe Rousselle (unité toxicologie)
CAPTV Paris : Robert Garnier
CAPTV Strasbourg : Françoise Flesch
CTV 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)
Dermatologue : Olivier Chosidow, AP-HP (Hôpital Tenon)
InVS, département santé-environnement : Amandine Cochet, Frédéric de Bels, Jamel Daoudi, Agnès Lefranc

Excusés

Christophe Le Coz (dermatologue REVIDAL-GERDA)
Jean-Jacques Grob (dermatologue, AP-HM)
Loïc Jossieran (InVS, cellule de coordination des alertes)

Objectif

L'objectif de la réunion était de faire le point entre les différents partenaires sur les travaux en cours dans le cadre de la réponse à la saisine de la DGS adressée au Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV), le 3 novembre 2008, afin :

- de finaliser le rapport concernant les risques liés à la présence de diméthylfumarate (DMFu) ;
- d'envisager les perspectives pour la poursuite de la surveillance.

Relevé de décisions

DGCCRF :

→ Vérifie si elle dispose des résultats d'analyses de produits pour les cas recensés par Françoise Flesch et complète le tableau correspondant (remarque : les informations dont la DGCCRF dispose ne sont généralement pas nominatives et il est difficile de faire le recoupement avec les cas d'intoxication renseignés)

→ Passera les consignes à ses services départementaux pour l'analyse des nouveaux types de produits identifiés susceptibles d'être contaminés par le DMFu (autres que chaussures, fauteuils,...)

→ Raphaël Crinier et Serge Piccolo peuvent être contactés directement par les CAPTV pour la conduite à tenir concernant les analyses de produits

DGS :

→ Voit s'il est possible de donner un cadre réglementaire permettant la réalisation des tests de réactivité au DMFu (le DMFu n'est pas autorisé en France en tant que thérapeutique. + cf décret n° 2004-188 relatif aux allergènes préparés spécialement pour un seul individu et modifiant le code de la santé publique). Une saisine de l'Afssaps pourra être réalisée en ce sens.

→ Se renseigne auprès de la DGT et/ou du MEDDAT sur la possibilité de mesurages de concentration en DMFu dans l'air (le CAPTV de Paris a été interrogé par la médecine du travail sur les risques pour le

→ Les personnes ayant participé à la rédaction du rapport apparaîtront comme auteurs

→ L'ensemble des partenaires ayant apporté des éléments et participé à la réflexion (en particulier les personnes présentes lors de la réunion du 16/01/09 et ne faisant pas partie des auteurs) apparaîtront comme contributeurs

Perspectives :

→ Arrêt de l'inclusion des cas au 10 janvier 2009 (1 mois après la publication au JO de l'arrêté portant suspension de l'importation et de mise sur le marché des sièges et des articles chaussants contenant du DMFu)

→ Maintien d'une surveillance prospective des symptômes en lien potentiel avec une exposition au DMFu afin d'aider au repérage des produits contaminés mis sur le marché malgré l'interdiction (interrogation régulière de la base nationale des cas d'intoxication des CAPTV et suivi prospectif via le RNV3P) et transmission des éléments à la DGCCRF pour mesures de contrôle.

Calendrier proposé

Semaines 4,5,6,7 :

- Finalisation du rapport par les différents partenaires (cf. répartition des tâches ci-dessus)

Semaine 8 :

- Validation du rapport par les différents partenaires

Semaine 9 :

- Réponse à la saisine, transmission à la DGS du rapport finalisé



Ministère de la santé et des sports

Paris, le - 6 MAR. 2009

Direction générale de la santé
Sous-direction prévention des risques liés
à l'environnement et à l'alimentation

DGS/SD EAI /N°5

Personne responsable du dossier :

B. Lefèvre : 01 40 56 52 26

Barbara.lefevre@sante.gouv.fr

Le directeur général de la santé

à

Monsieur Jean MARIMBERT
Directeur général de l'AFSSAPS
143 / boulevard Anatole France
93285 SAINT DENIS CEDEX

Objet : Eléments de toxicité du diméthylfumarate
P.J. : Rapport du comité de coordination de toxicovigilance (CCTV)
Compte-rendu de la réunion du 16 janvier 2009

Suite aux cas de manifestations cutanées apparues chez des personnes ayant été exposées au diméthylfumarate (produit anti-moisissures retrouvé sous forme de sachets ou incorporé à des canapés ou chaussures importés), j'ai saisi le 3 novembre 2008 le comité de coordination de toxicovigilance (CCTV) pour lui demander une évaluation des risques liés à cette substance en vue d'étayer les travaux réglementaires visant à une éventuelle limitation ou interdiction de mise sur le marché des produits concernés. J'ai souhaité que le CCTV confronte les cas d'allergies cutanées déjà observés par les dermatologues et les signalements reçus par les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) avec les résultats des contrôles réalisés sur différents produits par les services de la DGCCRF. J'ai également demandé au CCTV d'établir une synthèse des données toxicologiques sur le diméthylfumarate.

Les premiers travaux menés par le CCTV ont permis de disposer de certaines données toxicologiques relatives à la toxicité expérimentale aiguë (irritation, sensibilisation) et à la toxicité humaine (effets cutanés et effets indésirables observés suite à l'administration par voie orale de diméthylfumarate). En effet, la principale utilisation du diméthylfumarate dans l'union Européenne est médicamenteuse. Cette substance est le principe actif d'un médicament commercialisé en Allemagne, en Suisse et aux Pays-Bas sous le nom de Fumaderm® pour le traitement du psoriasis. Les effets secondaires rapportés sont principalement digestifs, cutanés (à type de flush) ou encore hématologiques. Il faut également noter que des essais cliniques sont en cours en France dans l'indication sclérosé en plaques ou psoriasis.

Lors de la présentation du rapport préliminaire du CCTV le 16 janvier 2009 (cf. P.J.), il a été mentionné que les données de toxicité expérimentale essentiellement chronique (cancérogénicité, génotoxicité et effets sur la reproduction) n'avaient pas été retrouvées dans les données de la littérature. En revanche, ces données, auxquelles le CCTV ne peut avoir accès, sont susceptibles d'être disponibles dans les dossiers d'AMM européennes et dans les brochures d'investigation des essais cliniques.

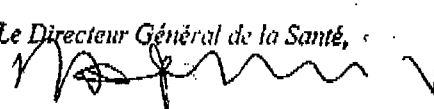
Ces données permettraient de se prononcer sur d'éventuels effets systémiques pour les personnes ayant eu ou ayant des contacts cutanés avec le diméthylfumarate. En effet, les CCTV signalant l'incertitude actuelle sur la possibilité d'effets systémiques aigus (voire chroniques), après une exposition au diméthylfumarate. Ce point serait important à expertiser afin de mieux appréhender la prise en compte initiale et le suivi des cas signalés.

Ces données compléteront par ailleurs le rapport du CCTV et serviront ensuite à constituer le dossier de demande d'inscription de cette substance dans la liste des substances dangereuses interdites au titre du règlement REACH n° 1907/2006 relatif à l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques ainsi que les restrictions applicables à ces substances (annexe XVII). Il semble en effet que ce soit la seule façon d'obtenir une décision pérenne au niveau européen d'interdiction d'utilisation du diméthylfumarate dans les articles, en l'absence de dispositions adaptées dans la directive 98/8 biocides.

Je vous demande ainsi de bien vouloir compléter les données bibliographiques concernant la toxicité du diméthylfumarate, le cas échéant de ses métabolites, et en particulier les données concernant la cancérogénicité, la génotoxicité et les effets sur la reproduction de cette substance, à partir des données disponibles dans les dossiers d'AMM en vigueur dans certains Etats membres (en interrogeant notamment votre homologue allemand) ou les données mises à disposition dans le cadre des demandes d'essais clinique. Le CCTV va rendre un premier rapport début mars 2009 puis intégrera vos données complémentaires dans un deuxième rapport. Je vous saurais gré de bien vouloir communiquer ces éléments directement au secrétariat du CCTV (à l'InVS), en me transmettant copie.

Je vous remercie, par ailleurs, de m'indiquer si vous auriez connaissance de l'utilisation du diméthylfumarate dans d'autres produits de santé tels que les produits cosmétiques.

Le Directeur Général de la Santé,



Pr Didier HOUSSIN

Copie : Madame la Directrice générale de l'Institut de Veille sanitaire - secrétariat du Comité de coordination de toxicovigilance