

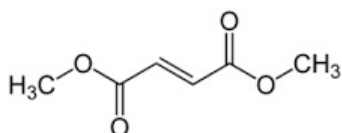
Fumarate de diméthyle

Fiche toxicologique n°289

Généralités

Edition _____ 2012

Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails	
C ₄ H ₈ O ₄	Nom	Fumarate de diméthyle
	Numéro CAS	624-49-7
	Numéro CE	210-849-0
	Synonymes	2E)-But-2-ènedioate de diméthyle , Ester diméthylrique de l'acide bolétique , Ester diméthylrique de l'acide allomaléique , DMFu

Etiquette

<p>FUMARATE DE DIMÉTHYLE</p> <p>-</p> <ul style="list-style-type: none"> Cette substance doit être étiquetée conformément au règlement (CE) n° 1272/2008 dit "règlement CLP". <p>210-849-0</p>
--

Caractéristiques

Utilisations

[1, 2, 3]

Dans l'Union européenne, le fumarate de diméthyle est principalement utilisé comme médicament contre le psoriasis.

Il possède également une activité antifongique et est employé, en particulier dans les pays du sud-est asiatique, pour la conservation des semences, des textiles et de mobiliers, principalement lors des opérations de stockage et de transport.

Cette utilisation du fumarate de diméthyle à des fins antifongiques est interdite pour les articles produits dans l'Union européenne et limitée pour les articles d'une provenance hors Union européenne (concentration du fumarate de diméthyle inférieure ou égale à 0,1 mg/kg).

Se reporter à la partie « Réglementation - Interdiction/Limitation de mise sur le marché et d'emploi ».

Propriétés physiques

[2, 4 à 7]

Le fumarate de diméthyle se présente sous la forme de cristaux blancs pratiquement inodores.

Il est modérément soluble dans l'eau (de l'ordre de 19 g/L), mais très soluble dans les graisses et les huiles.

Nom Substance	Détails	
Fumarate de diméthyle	Formule	C₄H₈O₄
	N° CAS	

	624-49-7
Etat Physique	Solide
Masse molaire	144,13
Point de fusion	103,5 °C
Point d'ébullition	193 °C
Densité	1,37
Densité gaz / vapeur	5
Pression de vapeur	510 Pa à 25 °C
Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	0,74 (estimé)

Propriétés chimiques

[2, 5, 7]

Le fumarate de diméthyle est un produit stable dans les conditions normales de température et de pression. Il peut cependant réagir avec les oxydants forts, les acides et les bases fortes.

Récipients de stockage

[1, 7]

Le fumarate de diméthyle est en général stocké dans des récipients (flacons ou sachets) en matière plastique.

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Aucune valeur limite n'a été établie pour cette substance par l'Union européenne, la France (ministère chargé du travail), les États-Unis (ACGIH) et l'Allemagne (MAK).

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

[14]

Prélèvement de l'air au travers d'une cassette contenant un filtre en quartz et montée en série avec un tube rempli de gel de silice.

Récupération du fumarate de diméthyle par percolation à l'aide d'un mélange acétonitrile/eau :

- immédiatement après le prélèvement, pour le filtre en cassette,
- en laboratoire pour le tube.

Le dosage est effectué par chromatographie en phase liquide avec détection UV.

Incendie - Explosion

[4 à 7]

Dans les conditions normales d'utilisation, le fumarate de diméthyle n'est pas un composé inflammable.

Cependant, dans certaines conditions, des poussières de cette substance pourraient former des mélanges explosifs avec l'air.

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres chimiques, les mousses spéciales ainsi que l'eau pulvérisée.

En raison de la toxicité des fumées émises lors de la combustion du fumarate de diméthyle (oxydes de carbone), les intervenants qualifiés et entraînés seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[2, 8 à 10]

Chez l'homme, le fumarate de diméthyle est rapidement et complètement transformé, au niveau du site d'absorption, du sang et des tissus. Une partie est hydrolysée alors que l'autre partie se fixe aux groupements nucléophiles, avant d'être excrétée sous la forme de métabolites dans les urines.

Chez l'homme

Le fumarate de diméthyle, utilisé comme médicament notamment contre le psoriasis, est libéré dans l'intestin grêle où il est hydrolysé en monométhylfumarate (MMFu), au niveau de la muqueuse intestinale : le monométhylfumarate est considéré comme le métabolite réactif. Le fumarate de diméthyle non métabolisé au niveau de la barrière intestinale est transporté par la veine porte jusqu'au foie, où il est rapidement et complètement dégradé. C'est pourquoi, après une administration par voie orale, seul le monométhylfumarate est détecté dans le plasma. La demi-vie sérique du MMFu est de 120 minutes [2].

Contrairement au MMFu, le DMFu traverse facilement les membranes biologiques. Le fumarate de diméthyle, qui réussit à pénétrer dans les cellules, réagit avec les molécules nucléophiles porteuses de groupement sulfhydryle (peptides, protéines...) et en particulier avec le glutathion. Les dérivés ainsi formés avec le glutathion réagissent pour donner les acides mercapturiques correspondants, excrétés dans les urines (voir Fig. 1) [10].

Les études les plus récentes suggèrent qu'une part importante du fumarate de diméthyle ne serait pas hydrolysée, suite à son absorption par voie orale, mais entrerait dans la circulation générale et réagirait avec le glutathion (GSH) [10].

Schéma métabolique

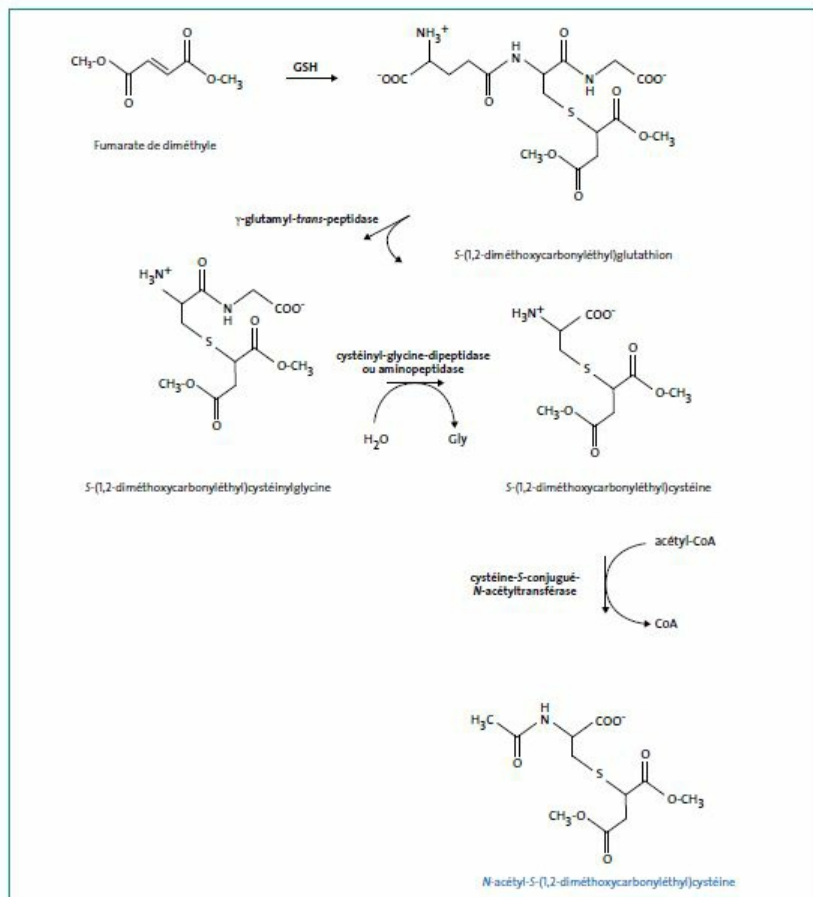


Fig. 1 - Métabolisme du fumarate de diméthyle [10]

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[1, 11 à 13]

La toxicité aiguë du fumarate de diméthyle est faible.

Par voie orale, la DL50 chez le rat est de 2 240 mg/kg : nécroses au niveau de l'estomac, effets rénaux et polyurie sont rapportés.

Chez le lapin, la DL50 cutanée est estimée à 1 250 mg/kg. Aucune donnée par inhalation n'est disponible.

Irritation, sensibilisation

Le fumarate de diméthyle provoque des irritations, modérées au niveau de la peau, sévères au niveau des yeux, et possède un pouvoir sensibilisant cutané.

L'application sur la peau de lapin de 20 mg de fumarate de diméthyle, pendant 24 heures, est à l'origine d'une irritation modérée [12]. Sur la peau de cobaye, 10 % de fumarate de diméthyle en solution avec de l'adipate de butyle conduit à une irritation sévère. En solution dans de l'éthanol, seule la plus forte concentration testée (0,3 % de fumarate de diméthyle) entraîne un érythème [13].

Au niveau oculaire, le fumarate de diméthyle est très irritant (Test de Draize, chez le lapin) [12].

Un test de Magnusson et Kligman a mis en évidence le pouvoir sensibilisant modéré du fumarate de diméthyle : 3 des 9 cobayes, exposés à 0,3 % de fumarate de diméthyle en solution dans l'éthanol, ont développé une réaction d'hypersensibilité dès 24 heures [13].

Les données les plus récentes disponibles confirment le potentiel irritant et/ou sensibilisant du fumarate de diméthyle, qui peut ainsi être responsable de dermatites de contact irritatives et allergiques [1].

Toxicité subchronique, chronique

À ce jour, aucune donnée n'est disponible chez l'animal.

Effets génotoxiques

[2, 3]

Un seul test, sur bactéries, a été réalisé et présente des résultats négatifs.

Effets cancérogènes

À ce jour, aucune donnée n'est disponible chez l'animal.

Effets sur la reproduction

À ce jour, aucune donnée n'est disponible chez l'animal.

Toxicité sur l'Homme

Des études ont été réalisées dans le cadre de la demande de dossier d'AMM (autorisation de mise sur le marché d'un médicament) mais ne sont pas toutes rendues publiques. Il existe peu de données publiées sur les effets toxiques du fumarate de diméthyle dans le contexte professionnel. La plupart des informations disponibles concernent des consommateurs exposés par voie cutanée à des articles contenant du fumarate de diméthyle. Les principaux effets observés sont des dermatites de contact de nature irritative et/ou allergique. Il existe par ailleurs des données de pharmacovigilance dans le cadre du traitement du psoriasis, mais peu représentatives des expositions professionnelles.

[2, 3]

Données publiées dans le contexte thérapeutique

Chez les patients atteints de psoriasis, le fumarate de diméthyle peut être administré à forte dose par voie orale en association avec des sels de fumarate de monoéthyle ainsi que par voie topique.

L'apparition d'effets indésirables conduit à l'arrêt du traitement dans 10 à 25 % des cas après administration par voie orale. Le principal effet rapporté lors de ce traitement est une lymphopénie, réversible à l'arrêt du traitement. Des troubles digestifs (épigastralgies, nausées, vomissements, diarrhées), une hyperéosinophilie, un flush du visage accompagné d'une sensation de chaleur et des céphalées sont fréquemment observés, plus rarement une élévation des transaminases et, à forte dose, une atteinte tubulaire rénale.

Lors du traitement du psoriasis par voie topique, des signes locaux d'irritation ont été rapportés.

Des éruptions maculo-papulaires prurigineuses ont été observées chez 10 volontaires sains sur 12 après application sur la peau de solutions à 0,3, 1 ou 3 % de fumarate de diméthyle pendant une nuit.

Dans un autre test sur 3 volontaires sains, l'application cutanée de fumarate de diméthyle à la dose de 0,021 % dans l'éthanol a induit un érythème prurigineux chez tous les sujets après 10 minutes d'exposition. Pour l'un d'entre eux, l'évolution a été marquée par l'apparition au 10^e jour d'une phlyctène à l'endroit de l'application. Un nouveau test à la même concentration sur ce patient a entraîné une réaction locale avec apparition de vésicules après 48 heures.

Toxicité aiguë

Dans l'industrie pharmaceutique, des éruptions maculo-papulaires prurigineuses de la face et des bras ont été observées chez des techniciens chargés du conditionnement du fumarate de diméthyle.

Un cas d'eczéma secondaire au port d'un pantalon de travail traité par du fumarate de diméthyle a été rapporté chez un travailleur de l'industrie métallurgique. Le lien causal entre l'exposition au fumarate de diméthyle et les lésions cutanées était clairement établi du fait de la présence de fumarate de diméthyle dans le vêtement de travail, d'un patch test positif à la concentration 0,01 % (il est difficile de distinguer les effets irritants et sensibilisants au-delà de cette concentration) et d'une chronologie d'apparition des lésions concordante avec les caractéristiques de l'exposition.

De nombreux cas de dermatites de contact irritatives et allergiques ont été rapportés consécutivement à l'utilisation d'articles chaussants et de canapés traités par du fumarate de diméthyle à visée fongicide. L'association aux manifestations cutanées de symptômes respiratoires, de troubles digestifs ou généraux ont parfois été signalés, sans toutefois que le lien entre ces signes extra-cutanés et l'exposition au fumarate de diméthyle puisse être formellement établi.

Toxicité chronique

Il n'existe pas de donnée publiée concernant la toxicité chronique du fumarate de diméthyle chez l'homme.

Effets cancérogènes

Il n'y a aucune donnée publiée sur le potentiel cancérogène du fumarate de diméthyle. Cette substance n'a pas été évaluée par le Centre international de recherche sur le cancer.

Effets sur la reproduction

Il n'y a pas de donnée publiée concernant les effets sur la reproduction du fumarate de diméthyle dans l'espèce humaine.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 4^e trimestre 2012

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

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

Aération et assainissement des locaux

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

Maladies à caractère professionnel

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

Classification et étiquetage

a) **Substance** fumarate de diméthyle :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. Le fumarate de diméthyle n'est pas inscrit à l'annexe VI du règlement CLP et ne possède pas d'étiquetages officiels harmonisés au niveau de l'Union européenne.

b) **mélanges** (préparations) contenant du fumarate de diméthyle :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

Interdiction / Limitations d'emploi

- Règlement (UE) n° 412/2012 de la Commission du 15 mai 2012 modifiant l'annexe XVII de règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 61 : fumarate de diméthyle).

Protection de la population

Article L. 1342-2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73 et articles R. 1342-1 à 1342-12 du Code de la santé publique :

- détention dans des conditions déterminées (art. R 5132-66) ;
- étiquetage (cf. § Classif. & étiquetage) ;
- cession réglementée (art. R 5132-58 et 5132-59).

Protection de l'environnement

Les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE. Pour savoir si une installation est concernée, se référer à la nomenclature ICPE en vigueur ; le ministère chargé de l'environnement édite une brochure téléchargeable et mise à jour à chaque modification (www.installationsclassées.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html). Pour plus d'information, consulter le ministère ou ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit "Accord ADR") en vigueur au 1er janvier 2011 (www.developpement-durable.gouv.fr/-Transport-des-marchandises-.html). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison des effets importants d'irritation et de sensibilisation du fumarate de diméthyle, des mesures sévères de prévention et de protection s'imposent lors de son stockage et de son utilisation.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker le fumarate de diméthyle dans des locaux frais et bien ventilés, à l'abri de la chaleur et de toute source d'ignition (rayons solaires, flammes, étincelles...) et à l'écart des produits incompatibles (oxydants, acides, bases). Le sol des locaux sera imperméable et formera cuvette de rétention, afin de permettre le lavage et l'évacuation contrôlée des eaux de nettoyage.
- Interdire de fumer.
- Maintenir les récipients soigneusement fermés et étiquetés correctement. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.
- Mettre le matériel électrique, y compris l'éclairage, en conformité avec la réglementation en vigueur.
- Prendre toute disposition pour éviter l'accumulation d'électricité statique.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisé le fumarate de diméthyle. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit relativement faibles et ne dépassant pas celles nécessaires au travail à réaliser.
- Prévenir toute inhalation de poussières ou d'aérosols. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des émissions à leur source ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certains travaux de courte durée. Leur choix dépend des conditions de travail. Si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type P2. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.
- Éviter tout contact de produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail (combinaison, bottes), gants imperméables (de type caoutchouc butyle, caoutchouc nitrile, [5, 7]) et lunettes de sécurité à protection latérale. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Ne pas fumer, boire ou manger dans les ateliers. Observer une hygiène corporelle et vestimentaire très stricte : lavage soigneux des mains et du visage à l'eau et au savon après manipulation et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de ville et des vêtements de travail. L'employeur assurera l'entretien et le lavage fréquent des vêtements de travail qui devront rester dans l'entreprise.
- Prévoir l'installation de fontaines oculaires dans les ateliers où le produit est manipulé.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du fumarate de diméthyle sans prendre les précautions d'usage [15].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le fumarate de diméthyle.
- En cas de déversement accidentel, récupérer le produit. Laver ensuite à grande eau la surface ayant été souillée. Si le déversement est important, faire évacuer le personnel et ne faire intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation.

Au point de vue médical

- On évitera d'affecter à un poste comportant un risque d'exposition au fumarate de diméthyle des sujets présentant une dermatose des parties découvertes ou des antécédents d'allergie au fumarate de diméthyle ainsi que des atteintes hématologiques, hépatiques ou rénales évolutives. L'examen clinique à l'embauche peut être complété par la réalisation d'une numération formule sanguine, d'un bilan hépatique et rénal qui serviront d'examens de référence.
- Lors des examens périodiques, on recherchera des signes locaux d'irritation du nez, de la gorge, des voies respiratoires, de la peau et des yeux ainsi que d'éventuels signes d'atteinte systémique, en particulier hématologique, hépatique et rénale. La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires seront déterminées par le médecin du travail en fonction de l'importance de l'exposition. Les examens complémentaires d'embauchage pourront être répétés à intervalle régulier.
- Lors d'accidents aigus, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin ou du centre antipoison régional.
- En cas de projections cutanées, laver immédiatement et abondamment à l'eau pendant 15 minutes, après avoir immédiatement retiré les vêtements souillés. Ne réutiliser les vêtements qu'après les avoir décontaminés. Si des lésions cutanées apparaissent ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter un médecin.
- En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau tiède pendant au moins 15 minutes. La survenue ou la persistance d'une rougeur, d'une douleur ou de troubles visuels après ce lavage impose un examen par un ophtalmologiste.
- En cas d'inhalation de poussières ou d'aérosols, retirer le sujet de la zone polluée contaminée après avoir pris toutes les précautions nécessaires pour les intervenants. Mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Dans tous les cas, faire transférer la victime à l'hôpital en ambulance médicalisée pour bilan clinique et éventuellement radiologique, surveillance et traitement symptomatique si nécessaire.
- En cas d'ingestion, faire rincer la bouche avec de l'eau ; ne pas tenter de provoquer des vomissements. Faire transférer en milieu hospitalier pour bilan, surveillance et traitement symptomatique si besoin.

Bibliographie

- 1 | Diméthyle fumarate. Avis de l'ANSES relatif, France, 2011 (www.anses.fr).
- 2 | Dimethylfumarate (DMFu). Annex XV restriction report proposal for a restriction Dossier, 2011 (echa.europa.eu/reach/restriction/restrictions_under_consideration_en.asp).
- 3 | Fumarate de diméthyle. Rapport du Comité de Coordination de Toxicovigilance : Risques liés à la présence de diméthylfumarate. CCTV, France, 2009 (www.centres-antipoison.net/CCTV/index.html).
- 4 | DIMETHYL FUMARATE. - In : HSDB. NLM, 2009 (toxnet.nlm.nih.gov).
- 5 | DIMETHYL FUMARATE. In : Gestis-databank on hazardous substances. BGIA, 2012 (www.dguv.de/ifa/gestis-database/index.jsp).
- 6 | DIMETHYL FUMARATE. MSDS-OHS. In : base de données STN Easy ; 12 septembre 2012 (stneasy.fiz-karlsruhe.de).
- 7 | Diméthyle fumarate pour la synthèse. Fiche de données de sécurité. Merck KGaA, 2010 : (www.merckmillipore.com/france/chemicals/).
- 8 | Rostami-Yazdi M et Mrowietz U - Fumaric acid esters. Clin Dermatol, 2008, 26 : 522-526.
- 9 | Werdenberg D et al. - Presystemic metabolism and intestinal absorption of antispasmodic fumaric acid esters. Biopharm Drug Dispos, 2003, 24 : 259-273.
- 10 | Rostami-Yazdi M et al. - Detection of metabolites of fumaric acid esters in human urine : implications for their mode of action. J Invest Dermatol, 2009, 129 : 231-234.
- 11 | Smyth HF et al. - Range-finding toxicity data : List VII. Am Ind Hyg Assoc J, 1969, 30(5) : 470-476.
- 12 | Dimethyl fumarate. Registry of toxic effects of chemical substances. RTECS, USA, 2010.
- 13 | De Haan P et al. - The risk of sensibilization and contact urticaria upon topical application of fumaric acid derivatives. Dermatol, 1994, 188 (2) : 126-130.
- 14 | Fumarate de diméthyle par chromatographie en phase liquide Fiche 109. In : Métropol. Métrologie des polluants. INRS, 2010 (www.inrs.fr/metropol/).
- 15 | Cuves et réservoirs - Recommandation CNAMTS R 435. Paris : INRS ; 2008

Auteurs

D. Jargot, B. La Rocca, S. Malard, S. Miraval, S. Robert, A. Simonnard.