

Fumarate de diméthyle

Fiche toxicologique synthétique n° 289 - Edition 2012

Pour plus d'information se référer à la fiche toxicologique complète.

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

FUMARATE DE DIMÉTHYLE

-
- Cette substance doit être étiquetée conformément au règlement (CE) n° 1272/2008 dit "règlement CLP".

210-849-0

Propriétés physiques

Nom Substance	N° CAS	Etat Physique	Point de fusion	Point d'ébullition	Pression de vapeur
Fumarate de diméthyle	624-49-7	Solide	103,5 °C	193 °C	510 Pa à 25 °C

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

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 ou en laboratoire pour le tube) et dosage effectué par chromatographie en phase liquide avec détection UV.

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).

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

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.

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du fumarate de diméthyle est faible.

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.

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.

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 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.
- Maintenir les récipients soigneusement fermés et étiquetés correctement. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.

Manipulation

- 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) et lunettes de sécurité à protection latérale. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Prévoir l'installation de fontaines oculaires dans les ateliers où le produit est manipulé.
- 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.

Conduite médicale à tenir

- Des recommandations médicales spécifiques existent concernant certains organes cibles (pour plus d'information, voir la fiche toxicologique complète).
- Lors d'accidents aigus, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin ou du centre antipoison régional.
- En cas de contact cutané et/ou projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau pendant 15 minutes. Retirer les vêtements souillés. Lorsque la zone contaminée est étendue et/ou s'il apparaît des lésions cutanées, consulter un médecin. S'il apparaît des signes d'irritation oculaire, consulter 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.