

Maisons-Alfort, le 20 mai 2011

Le directeur général

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à la saisine
« Diméthylfumarate et homologues »

L'Anses a pour mission de contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'alimentation, de l'environnement et du travail et d'évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du Code de la santé publique).

1. PRESENTATION DE LA QUESTION POSEE

L'agence a été saisie le 5 mai 2009 par la direction générale de la santé (DGS) et la direction générale du travail (DGT) afin de conduire des travaux d'expertise visant à compiler et approfondir les connaissances disponibles sur le diméthylfumarate (DMFu) et ses homologues. En particulier, il était demandé :

- d'évaluer la pertinence de réaliser des essais d'émission et de migration du DMFu à partir de différents matériaux (cuirs, textiles, cartons...) afin de mieux connaître les capacités de diffusion de cette substance, sous réserve de la disponibilité d'un nombre suffisant d'articles contaminés ;
- d'évaluer la pertinence de faire réaliser des mesures de concentrations de DMFu dans l'air intérieur des logements, ainsi que dans les entrepôts ou les sites de déchets à usage professionnel ayant contenu les articles contaminés, afin d'estimer les niveaux de contamination ;
- 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 (RNV3P¹).

Par ailleurs, il était également demandé de réaliser une étude bibliographique sur la toxicité des substances homologues au DMFu.

2. CONTEXTE

Durant l'année 2008, un certain nombre de manifestations cutanées (eczémas, dermites irritatives ou allergiques) ont été observées en France. Celles-ci survenaient essentiellement suite à l'exposition des personnes, par contact cutané, à différents type d'articles traités avec du DMFu.

Tant pour les signalements reçus par les CAPTV² que pour les plaintes reçues par la DGCCRF³, les objets mis en cause étaient en très grande majorité des articles chaussants, des canapés ou des fauteuils d'importation (Chine).

Le DMFu était utilisé pour ses propriétés fongicides (anti-moisissures) dans le traitement de ces articles importés.

En Europe, l'utilisation du DMFu à des fins biocides est interdite (cf. directive européenne 98/8/CE communément appelée directive « biocides »). Cette interdiction sur le territoire de l'Union européenne (UE) concerne également les préparations contenant du DMFu, dès lors que celles-ci auraient une destination biocide.

En revanche, les produits traités en dehors de l'UE et n'ayant pas une revendication biocide échappent au champ d'application de la directive « biocides » et peuvent donc être mis à disposition sur le marché sans pour autant être en infraction avec les dispositions du code de l'environnement.

Suite à ces événements, la mise sur le marché, en France, de sièges et d'articles chaussants contenant du DMFu a été suspendue pour une durée de un an par arrêté du 4 décembre 2008. La décision n°2009/251/CE de la Commission européenne du 17 mars 2009 a pris le relais de cette interdiction au niveau européen appelant les Etats membres à veiller à ce que les produits⁴ contenant du DMFu en concentration supérieure ou égale à 0,1 mg.kg⁻¹ ne soient pas commercialisés ou mis à disposition sur le marché. Cette décision, établie pour une durée d'un an renouvelable, a également organisé le rappel des produits contaminés encore disponibles sur le marché. Cette décision a été prolongée d'une année par la décision n°2010/153/EU.

Malgré le retrait de leur logement des articles contenant ou suspectés de contenir du DMFu, plusieurs personnes ont déclaré continuer à présenter des problèmes de santé persistants de nature diverse. C'est dans ce cadre que l'agence a été saisie afin de pouvoir apporter des éléments de réponse.

¹ Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles

² Centre antipoison et de toxicovigilance

³ Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

⁴ « produit » : tout produit répondant à la définition de l'article 2, point a) de la directive 2001/95/CE, c'est-à-dire « tout produit qui – également dans le cadre d'une prestation de services – est destiné aux consommateurs ou susceptible, dans des conditions raisonnablement prévisibles, d'être utilisé par les consommateurs, même s'il ne leur est pas destiné, et qui est fourni ou mis à disposition dans le cadre d'une activité commerciale, à titre onéreux ou gratuit, qu'il soit à l'état neuf, d'occasion ou reconditionné. Cette définition ne s'applique pas aux produits d'occasion qui sont fournis en tant qu'antiquités ou en tant que produits devant être réparés ou reconditionnés préalablement à leur utilisation, pour autant que le fournisseur en informe clairement la personne à laquelle il fournit le produit.

3. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée par l'Anses dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Les travaux d'expertise ont été soumis à une relecture et analyse critique de cinq experts rapporteurs. Les travaux ont par ailleurs été présentés régulièrement au comité d'experts spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Ils ont été adoptés par le CES lors de la séance du 27 janvier 2011. Cette expertise est ainsi issue d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

Cette expertise s'est déroulée en deux étapes. Un premier travail de recherche et d'analyse des données bibliographiques disponibles a été réalisé. L'agence a ensuite engagé d'autres investigations afin d'approfondir les connaissances et recueillir des données complémentaires sur le DMFu et ses homologues nécessaires à l'expertise. Des auditions ont été organisées (Centre technique du cuir, INRS⁵, Carsat⁶) et des études ont été confiées à des partenaires de l'agence (CSTB⁷, InVS-CCTV⁸, Afssaps⁹, Université Paris Sud). Les données complémentaires ainsi recueillies concernent :

- les filières industrielles utilisatrices de DMFu ou affectées par la contamination de leurs produits ou articles par cette substance,
- les méthodes de mesure dans l'air du DMFu (environnement général et milieu professionnel),
- les niveaux d'exposition environnementale et professionnelle,
- la toxicité du DMFu et plus particulièrement son pouvoir sensibilisant et ses effets à long terme,
- le pouvoir sensibilisant de certains homologues du DMFu.

Certaines de ces données transmises par des industriels revêtent un caractère de confidentialité qui en limite la diffusion. Elles ont été communiquées aux experts sollicités par l'agence dans le cadre de cette saisine et les conclusions de l'expertise s'appuient pour partie sur ces données.

4. RESULTATS

Filière d'utilisation et substitution

La présence de DMFu dans des articles de consommation est en rapport avec l'utilisation de cette substance par les fabricants, du fait de ses propriétés fongicides. Cette utilisation vise à protéger, durant les phases de transport et de stockage, divers produits d'importation, tels que des vêtements, des produits à base de cuir, de PVC (polychlorure de vinyle) ou de polyuréthane ainsi que des articles d'ameublement, essentiellement en cuir. Le DMFu a été retrouvé principalement dans des sachets étiquetés comme dessiccants (« anti-humidité ») ou anti-moisissures (« mouldproof ») contenant également du gel de silice, présents dans des emballages ou dans des

⁵ Institut national de recherche et de sécurité

⁶ Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail

⁷ Centre scientifique et technique du bâtiment

⁸ Institut de veille sanitaire – comité de coordination de toxicovigilance

⁹ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

articles. Des produits contenant du DMFu sont régulièrement notifiés par les Etats membres de l'U.E. au système européen d'alerte RAPEX.

L'utilisation de certains homologues du DMFu à des fins biocides n'est pas documentée à ce jour. La revue de la bibliographie n'a pas permis de mettre en évidence d'études cherchant à établir un pouvoir biocide potentiel de ces substances, s'agissant en particulier du monométhylfumarate, diéthylfumarate, monoéthylfumarate, diméthylmaléate, diéthylmaléate, ou du dibutylfumarate. Cependant, une activité biocide de ces homologues ne peut être exclue.

Effets sanitaires

Effets cutanés

Chez l'homme, le recensement des cas symptomatiques rapportés au CCTV après un contact cutané avec des articles (chaussures, canapés...) contaminés, confirme le potentiel irritant et/ou sensibilisant du DMFu. Le DMFu peut ainsi être responsable de dermatites de contact irritatives et allergiques. Les données disponibles sont cependant insuffisantes pour différencier, au-delà de 0,01%¹⁰ les effets irritants des effets sensibilisants.

L'évolution connue au moment du signalement au CCTV s'est faite majoritairement vers la guérison ou l'amélioration des lésions, après un traitement symptomatique le plus souvent, et l'éviction de l'article en cause.

Les conclusions des études expérimentales dans des modèles animaux ou cellulaires commanditées par l'agence auprès de l'Afssaps et de l'université Paris Sud 11 en 2010, pour les besoins de l'expertise confirment le potentiel sensibilisant du DMFu et de certains de ses homologues (monométhylfumarate, le diéthylfumarate, le monoéthylfumarate, le diméthylmaléate, le diéthylmaléate, ou le dibutylfumarate).

Autres effets

Dix cas déclarés au CCTV présentant à la fois des lésions cutanées et extra-cutanées (symptomatologie respiratoire parfois associée à des troubles généraux ou digestifs) ont été recensés. L'absence d'investigation plus approfondie n'a pas permis de qualifier plus précisément ces troubles. Certains de ces cas ont signalé, après l'éviction de l'article, la persistance des troubles respiratoires malgré la guérison des lésions cutanées. L'imputabilité au DMFu de ces manifestations extra-cutanées est difficile à évaluer.

Une revue systématique de la littérature scientifique indique qu'il n'existe pas à ce jour de données publiées concernant la pénétration systémique du DMFu après contact cutané, ni mettant en évidence d'éventuels effets systémiques du DMFu par cette voie.

De même, il n'existe pas de données spécifiques relatives à la toxicité du DMFu par inhalation. Des effets respiratoires associés à des lésions cutanées imputables au DMFu sont rapportés dans la littérature, mais ils n'ont jamais fait l'objet d'investigations permettant de les caractériser. Seules quelques observations suggèreraient des effets de types irritants ou sensibilisants pour le tractus respiratoire.

Afin de pouvoir investiguer plus en avant les risques éventuels à long terme associés à une exposition environnementale au DMFu, l'agence a évalué les données de toxicité du DMFu par voie orale mises à sa disposition. Le DMFu est en effet un principe actif médicamenteux utilisé dans le traitement du psoriasis. Il a de ce fait été administré chez l'homme par voie orale à des doses très largement supérieures aux doses attendues *via* une exposition dans des logements potentiellement contaminés. Or il n'est pas rapporté d'excès de risque de maladies infectieuses, de

¹⁰ % exprimé dans une préparation (exemple vaseline) utilisée à l'occasion de tests épi-cutanés

cancers ou de maladies hématologiques chroniques, chez les patients traités par le DMFu, bien qu'il n'y ait pas d'étude publiée ayant spécifiquement recherché ce type de complication. Par ailleurs, dans tous les essais cliniques, le DMFu a un effet lymphopéniant, qui est *a priori* en lien avec son activité thérapeutique. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

Enfin, les études de toxicité du DMFu conduites chez l'animal par voie orale dans le cadre de son usage médicamenteux confirment l'absence d'effet adverse pour des doses inférieures à $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Données d'exposition

Les articles traités ou contaminés par le DMFu constituent la principale source d'exposition au DMFu dans l'environnement général et professionnel en France.

Compte tenu de ses propriétés physico-chimiques, et notamment de son caractère volatil, le DMFu est susceptible de se retrouver :

- dans les matériaux traités avec du DMFu pour ses propriétés antifongiques (contamination primaire) ;
- dans des matériaux ayant été en contact ou proche d'un article contaminé, du fait d'une contamination secondaire ;
- dans l'air, du fait de sa volatilisation depuis une source primaire ;
- dans les poussières (contamination secondaire) ;
- en surface d'éléments, sol ou surfaces intérieures (contamination secondaire).

DMFu dans les matériaux/articles

Par suite de la décision européenne 2009/251/CEE portant sur les produits contenant du DMFu, différentes méthodes ont été développées par des laboratoires et instituts en Europe pour déterminer la présence de DMFu dans les matériaux au regard de la valeur limite de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$. Le processus analytique comporte une extraction par solvant ou une désorption thermique suivie d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse.

Les niveaux de concentration de DMFu mis en évidence dans des articles ayant été traités par cette substance sont extrêmement variables selon les échantillons analysés et vont de $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}$ à plus de 1000 mg.kg^{-1} (sources : DGCCRF, RAPEX).

Du DMFu résiduel peut être retrouvé au sein de matériaux *a priori* absorbants et ayant été en contact direct ou dans l'environnement proche d'un article contaminé, par exemple dans un logement. En 2009, des investigations ont été menées par l'agence chez des particuliers où s'étaient trouvés des articles contenant ou suspectés contenir du DMFu, et se plaignant de symptômes persistants. Cinquante sept (57) échantillons de matériaux (rideaux, moquettes, coussins...) ont été prélevés dans 14 logements. Le DMFu a pu être quantifié dans 16 échantillons qui provenaient de 6 logements parmi les 14 investigués. Parmi ces 16 échantillons, les niveaux mesurés varient entre $0,1$ et $44,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ s'agissant des matériaux qui ont été en contact direct avec l'article incriminé et entre $0,21$ et $1,38 \text{ mg.kg}^{-1}$ s'agissant des matériaux présents dans la pièce du domicile où l'article incriminé était situé.

DMFu dans l'air

En 2010, l'INRS a développé une méthode de prélèvement et d'analyse permettant de suivre l'exposition des salariés qui réceptionnent, reconditionnent ou transforment des articles d'importation traités (ou suspectés d'être traités) avec du DMFu. L'air est prélevé au travers d'une cassette contenant un filtre en fibres de quartz montée en série avec un tube de gel de silice. Le DMFu prélevé est ensuite récupéré par percolation à l'aide d'un mélange eau/acétonitrile et analysé par chromatographie en phase liquide avec détecteur UV. Cette méthode a été validée pour des concentrations comprises entre 2 et $500 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$, pour une durée de prélèvement de 3 heures.

Par ailleurs, pour les besoins de l'expertise, sur demande de l'agence, le CSTB a évalué la faisabilité du prélèvement et de l'analyse du DMFu dans l'air intérieur selon la norme NF ISO 16000-6. Il ressort des tests réalisés que la mesure du DMFu dans l'air intérieur serait possible selon cette norme. Des optimisations du protocole seraient cependant nécessaires, visant en particulier à retenir un autre éluant que l'éthanol pour la préparation des solutions à analyser, et ce, en raison de réactions avec le DMFu susceptibles d'interférer avec les mesures.

La revue de la littérature scientifique n'a pas mis en évidence de données publiées relatives à des niveaux de DMFu mesurés dans l'air.

Les seules données disponibles et identifiées concernant la présence de DMFu dans l'air sont celles issues de mesures réalisées en juillet 2010, par des Carsat¹¹, dans deux hangars de stockage où sont entreposés des articles neufs et des articles rappelés, car potentiellement contaminés par du DMFu. Ces mesures (8 prélèvements au total), réalisées selon la méthode développée par l'INRS, montrent la présence DMFu dans l'air des entrepôts, avec des concentrations mesurées variant de 10 à 70 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

DMFu en surface

Il n'existe pas, actuellement, de technique de mesure validée et/ou normalisée permettant de quantifier le DMFu en surface d'éléments (sol ou surfaces intérieures).

A l'occasion des investigations menées en juillet 2010 dans les deux hangars de stockage citées ci-dessus, des prélèvements de surface ont été réalisés à l'aide de lingettes ensuite analysées selon la méthode analytique mise en œuvre dans la méthode développée par l'INRS. Neuf mesures de surface ont ainsi été réalisées (au sol, sur film plastique de protection, sur mains des préleveurs) et les résultats s'échelonnent de moins de 1 à 27 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-2}$.

5. CONCLUSIONS

Malgré le retrait de leur logement des articles contenant ou suspectés de contenir du DMFu, plusieurs personnes ont déclaré présenter des problèmes de santé persistants, et suspectent la présence de DMFu dans l'air de leur logement. Quelques observations dans la littérature suggèreraient des effets de types irritants ou sensibilisants pour le tractus respiratoire. Toutefois, parmi les cas recensés par le CCTV présentant des symptômes respiratoires, l'implication du DMFu dans l'apparition de ces symptômes n'est pas confirmée. Par ailleurs, il n'existe pas de données publiées ni d'études disponibles sur la toxicité du DMFu par inhalation et les niveaux d'exposition récente dans les logements ne sont pas connus. Aussi la réalisation d'une évaluation des risques ne peut elle être envisagée en l'état au vu de la faiblesse des données.

Néanmoins, sur la base des seules données disponibles relatives à une contamination résiduelle ou secondaire par du DMFu dans l'air ou sur des surfaces, des scénarios d'exposition maximalistes ont été envisagés pour déterminer des doses internes suite à une exposition par inhalation ou par contact cutané. Ces doses ont ensuite été mises en perspective avec la dose sans effet adverse de 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ identifiée, dans le but d'évaluer la plausibilité de survenue d'effets systémiques.

Au final, sur la base de ces éléments, il n'est pas attendu d'effets systémiques (cancérogènes ou autres) sur la santé, pouvant survenir suite à une exposition à du DMFu résiduel par inhalation ou contact cutané. Au-delà, aucun élément de réponse ne peut être apporté quant à des effets locaux sur le tractus respiratoire, même si, à ce jour, la toxicité du DMFu par inhalation n'a pas été observée.

¹¹ Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail.

Enfin, la France, suite aux multiples cas de personnes ayant présenté des symptômes cutanés aigus de type allergique en 2008, a été à l'initiative d'une procédure de restriction relative au DMFu, dans le cadre du règlement européen REACH. Le dossier de restriction, soumis par la France, vise à rendre pérenne la décision n°2010/153/EU en interdisant en Europe, d'une part l'utilisation du DMFu, et d'autre part la mise sur le marché d'articles contenant du DMFu¹². La restriction devrait être effective d'ici la fin de l'année 2011. Avec cette mesure, la Commission européenne s'engage vers la suppression du DMFu à la source.

Considérant l'ensemble de ces éléments, la réalisation de tests d'émissions et/ou de migration du DMFu n'apparaît pas pertinente.

6. RECOMMANDATIONS

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, les recommandations suivantes sont formulées :

- En cas de dermatites de contact déclarées au CCTV ou auprès de professionnels de santé, et pour lesquelles un rôle du DMFu serait suspecté :
 - mettre en œuvre un contrôle permettant de quantifier la présence de DMFu dans les articles susceptibles d'être contaminés ;
 - inciter les professionnels de santé consultés à explorer la fonction respiratoire de ces patients.
- Recommander en milieu de travail la mise en œuvre de moyens de protection adaptés pour les professionnels concernés, en particulier dans les lieux confinés. Les personnels des filières d'élimination sont en effet les personnes les plus concernées par des expositions au DMFu, en particulier dans le cas des filières de traitement des déchets industriels. La filière d'élimination des déchets industriels dangereux devant avoir des procédures plus contraignantes pour maîtriser ces risques, le classement en déchets dangereux des articles potentiellement contaminés pourrait sans doute permettre un meilleur suivi de leur élimination ainsi qu'une meilleure protection des personnels impliqués.
- Renforcer la surveillance médicale pour les professionnels exposés concernés, en particulier en mettant en œuvre des examens permettant de détecter des éventuels effets systémiques (en particulier exploration de la fonction rénale).
- De manière générale, conduire une enquête sur les risques pour les professionnels liés au traitement des conteneurs par du DMFu ou d'autres substances (notamment lors du transport maritime), et secondairement pour les utilisateurs des marchandises transportées dans ces conteneurs.
- Réaliser un suivi des moyens de substitution du DMFu, notamment par une meilleure connaissance de la composition des produits utilisés pour assurer la conservation des articles pendant leur stockage et leur transport.
- De manière plus générale, la survenue d'effets indésirables en lien avec une exposition à des articles contaminés par du DMFu, d'une telle ampleur et touchant autant de personnes en France et en Europe, pose la question du recensement de ce type d'effets et le

¹² L'interdiction est reliée à des concentrations en DMFu supérieures à 0,1 mg.kg⁻¹ dans les articles.

déclenchement par les pouvoirs publics de signaux d'alerte. Par conséquent, il conviendrait en complément du système d'alerte RAPEX, de :

- renforcer les dispositifs de toxicovigilance afin que soient recensés les effets indésirables pouvant se produire, suite à l'utilisation de produits mis sur le marché, et que ceux-ci fassent l'objet d'un traitement adapté au niveau des instances de vigilance et d'alerte de l'Etat,
 - mettre en place un dispositif permettant aux victimes de telles intoxications de pouvoir faire reconnaître leurs symptômes et bénéficier d'une expertise indépendante.
- Et enfin, renforcer les dispositifs de contrôle auprès des responsables de la mise sur le marché visant à mieux encadrer les procédures de rappel de produits susceptibles de présenter un risque pour la santé du consommateur et leur application.

Le directeur général de l'ANSES,

Marc MORTUREUX