

## FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 121

# 1,4-Dioxane

### Formule

C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

### Numéro CAS

123-91-1

### Famille chimique

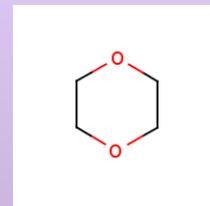
Ethers couronnés

## SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

|   | À partir de données humaines                                     | À partir de données animales  |
|---|--|---|
| Fertilité homme   | Pas d'évaluation possible  | Pas d'évaluation possible   |
| Fertilité femme   | Pas d'évaluation possible  | Pas d'évaluation possible   |
| Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme                        | Pas d'évaluation possible  | Embryotoxicité en présence d'une toxicité maternelle  |
| Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme | Fœtotoxicité : pas de donnée disponible                          | Fœtotoxicité : baisse de poids des fœtus et retard d'ossification en présence d'une toxicité maternelle |
|   | Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible | Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible  |
| Allaitement   | Pas d'évaluation possible  | Pas de donnée disponible  |

**Légende**  Pas d'effet  Pas d'évaluation possible  Preuves limitées d'un effet  Preuves suffisantes d'un effet

### Formule éclatée



### Synonymes

*1,4-Dioxanne ; 1,4-dioxacyclohexane ; p-Dioxane ; Dioxyde de diéthylène*

### Names / Synonyms

*1,4-dioxane  
1,4-dioxacyclohexane  
diethylene dioxide  
diethylene ether*

### FT INRS

N° 28

[www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox)

### Biotox

Pas de fiche

### [Glossaire](#)

## CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

|   |   |
|---|---|
| <b>Classification Mutagène</b>                      | UE : non classée  |
| <b>Classification Cancérogène</b>                   | UE : cancérogène catégorie 2, H351<br>IARC : groupe 2B                                    |
| <b>Classification Reproduction</b>                  | UE : non classée  |
| <b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b> | VLEP 8h : 73 mg/m <sup>3</sup> soit 20 ppm (valeur réglementaire contraignante française) |

## CARACTÉRISTIQUES

|   |   |
|---|---|
| <b>Propriétés physicochimiques</b>      | <b>Forme</b> : liquide incolore   |
|   | <b>Solubilité</b> : miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques  |
|   | <b>Volatilité</b> : volatil (tension de vapeur : 4 kPa à 20°C)  |
|   | <b>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moléculaire : 88,12</li> <li>• Pka : -</li> <li>• Liaison protéine : -</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (<math>K_{ow}</math>) : <math>\log K_{ow} = -0,27</math></li> </ul>   |
|   | <b>Autre</b> : odeur éthérée, les préparations commerciales peuvent contenir jusqu'à 1 % de 2,6-tert-butyl-p-crésol (stabilisant)   |
|   | <b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 3,60 mg/m <sup>3</sup> (à 20 °C et 101,3 kPa)  |
| <b>Toxicocinétique</b>                  | <b>Voies d'exposition</b> : essentiellement par inhalation et par voie cutanée  |
|   | <b>Métabolisme</b> : il est rapidement et efficacement absorbé par voie orale et par inhalation aussi bien chez l'animal (environ 100 % par voie orale et par inhalation) que chez l'humain (plus de 50 % par inhalation). Les données <i>in vitro</i> obtenues chez l'humain ou le singe permettent de supposer une absorption non négligeable par voie cutanée (valeur de 50 % préconisée dans le cadre de l'évaluation des risques).<br><br>Après absorption, il est rapidement éliminé du sang, aussi bien chez l'animal que chez l'humain (demi-vie d'environ 1 heure). Son métabolisme peut suivre différentes voies de transformation qui varient aussi bien chez l'humain que chez l'animal selon la dose et le mode d'exposition (unique ou répété). Les principaux métabolites identifiés sont l'acide $\beta$ -hydroxyéthoxy acétique (HEAA), la 1,4-dioxane-2-one ou le $\beta$ -hydroxyéthoxy acétaldéhyde.<br><br>Chez l'humain, l'HEAA est le métabolite très majoritairement excrété dans les urines (demi-vie d'élimination de 2,7 heures). Seule une faible quantité d'1,4-dioxane est éliminée dans l'urine sous forme inchangée (0,7 %).<br><br>Il est présent dans le lait maternel. |
|   |   |
| <b>Indices biologiques d'exposition</b> | Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox, accessible par le lien positionné en 1 <sup>ère</sup> page. Dans le cas contraire, les indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.  |

## DANGERS POUR LA REPRODUCTION

| <b>Principales données humaines</b>   |  |   |
|---|--|---|
| <b>Références bibliographiques</b>  | <b>Protocole</b>   |   |
| European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: 1,4-Dioxane. EUR 19833 EN. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2002 : 142 p. | <i>Étude</i> : -<br><i>Population</i> : -<br><i>Groupes de comparaison</i> : -<br><i>Répondants (%)</i> : -<br><i>Mesure des expositions</i> : - | <i>Choix de l'effet analysé</i> : -<br><br><i>Puissance</i> : -<br><br><i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : - |
|   | <b>Résultats</b>   | -   |
| <b>Synthèse des données humaines</b>  |  |   |
| Aucune étude ne permet d'évaluer les effets du 1,4-dioxane sur la reproduction ou le développement.   |  |   |

| <b>Principales données animales</b>   |   |
|---|---|
| <b>Références bibliographiques</b>  | <b>Synthèse de l'évaluation des risques</b>   |
| European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: 1,4-Dioxane. EUR 19833 EN. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2002 : 142 p. | <p><b>Toxicité sur la reproduction :</b></p> <p>Les effets du 1,4-dioxane sur la reproduction ont été testés chez la souris dans le cadre d'une étude multi-génération initialement destinée à examiner les effets du 1,1,1-trichloroéthane administré dans l'eau de boisson et contenant 3 % de 1,4-dioxane utilisé comme agent stabilisant (Lane et al., 1982). Les auteurs ont inclus dans l'étude un groupe témoin exposé à 0,17 mg de 1,4-dioxane/ml d'eau déionisée. Le 1,4-dioxane n'a eu aucun effet sur les adultes, de même qu'aucune incidence sur la capacité de reproduction, sur le taux de survie et sur la croissance des petits, ou encore sur l'apparition de malformations ou autres pathologies. Cette étude n'étant pas ciblée sur les effets du 1,4-dioxane, la pertinence des résultats reste limitée, en particulier à cause de la faible concentration testée (3 %).</p> <p>Par ailleurs, les études d'exposition subchronique (13 semaines) par voie orale ou les études de toxicité chronique et de cancérogenèse par inhalation ou par voie orale, n'ont pas montré d'atteinte histologique des organes de la reproduction chez le rat ou la souris.</p> <p><b>En conclusion</b>, sur la base des résultats des études de toxicité à doses répétées et de cancérogenèse, rien n'indique que le 1,4-dioxane puisse entraîner des effets sur la fertilité (ne concerne que les organes reproducteurs, pas la fertilité) chez le rat ou la souris.</p> <p><b>Toxicité sur le développement :</b></p> <p>Dans le cadre d'une étude destinée à tester les effets du 1,1,1-trichloroéthane sur le développement, le 1,4-dioxane, utilisé comme agent stabilisant (3 %) dans la solution administrée dans l'eau de boisson, a été testé à partir d'un groupe de rates exposées à 0,9 ppm de 1,4-dioxane et 0,05 % de Tween 80 (véhicule) (George et al., 1989). Les résultats, comparés à ceux du groupe témoin (eau déionisée), n'ont mis en évidence aucun effet significatif sur le développement. Seules de légères différences relatives au poids corporel maternel ou à la consommation d'eau ont été observées. Cette étude n'étant pas ciblée sur les effets du 1,4-dioxane, la pertinence des résultats reste limitée.</p> <p>Les effets du 1,4-dioxane sur le développement ont été testés chez le rat sur des groupes de femelles gravides (17 à 20 par groupe) traitées par des solutions de 0 ; 0,25 ; 0,5 et 1 ml de 1,4-dioxane/kg de poids corporel administrées dans l'eau de boisson entre le 6<sup>ème</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour de gestation. Les femelles traitées à la dose de 1 ml/kg ont eu une croissance pondérale légèrement ralentie pendant la phase du</p> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>traitement, visible également au cours de la seconde phase après l'arrêt du traitement. Dans ce même groupe, une baisse d'appétence a été observée, particulièrement marquée dans les tous premiers jours du traitement. En fin de gestation, les auteurs ont décrit une baisse significative (- 5 %) du poids des fœtus exposés <i>in utero</i> à cette même dose de 1 ml/kg de 1,4-dioxane. Ils ont également relevé, toujours dans ce même groupe, une légère diminution du nombre d'implantations et du nombre de fœtus vivants, ainsi qu'une augmentation non significative des pertes pré-implantatoires. Enfin, un retard d'ossification du sternum a également été observé (1 ml/kg de poids corporel). Cette étude n'a mis en évidence aucun effet tératogène. La dose n'entraînant pas d'effet adverse (NOAEL) sur l'embryon ou la mère a été fixée par les auteurs à 0,5 ml/kg de poids corporel, équivalent à 517 mg/kg/j de poids corporel (Giavini et al., 1984).</p> <p>Les effets sur le développement du 1,4-dioxane administré par inhalation ou par voie cutanée n'ont pas été testés chez l'animal.</p> <p><b>En conclusion</b>, une étude d'exposition par voie orale a permis de déterminer une valeur de NOAEL de 517 mg/kg/j de poids corporel pour la toxicité maternelle et embryonnaire. Le 1,4-dioxane n'est pas tératogène.</p> |
|--|---|

### Synthèse des données animales

#### Fertilité

Les effets du 1,4-dioxane sur la fertilité n'ont pas été testés. Il est sans effet sur les organes de la reproduction dans les études à long terme (rat et souris).

#### Développement

Le 1,4-dioxane a montré des effets embryo-fœtotoxiques chez le rat en présence d'une toxicité maternelle, avec une NOAEL développement de 517 mg/kg/j. À noter toutefois que l'exposition ne couvre pas la totalité du développement.

#### Autres données pertinentes

Le 1,4-dioxane est faiblement génotoxique ; les tests *in vitro* et *in vivo* (tests dominance létale) donnent des résultats équivoques. Il n'induit pas la formation d'adduits à l'ADN à des doses hépatotoxiques. Il n'a pas fait l'objet d'une classification dans ce domaine par l'Union Européenne (European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: 1,4-Dioxane. EUR 19833 EN. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2002 : 142 p.).

## COMMENTAIRES

- Les effets du 1,4-dioxane sur la reproduction ou le développement ne sont pas documentés chez l'humain.
- Aucune étude sur plusieurs générations ne permet d'évaluer les effets du 1,4-dioxane sur la reproduction. En revanche, il n'y a pas d'effet sur les organes de la reproduction (rat, souris).
- Chez le rat, les effets sur la croissance embryo-fœtale sont observés aux doses entraînant une toxicité maternelle. Il n'est pas tératogène dans cette espèce.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Le 1,4-dioxane a été testé selon des études non conformes aux règles actuellement considérées comme optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque sur la fertilité mâle et femelle. Aucun signal d'alerte n'a cependant été détecté dans les études de toxicologie générale réalisées.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. En cas de découverte de telles difficultés, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

### Exposition durant la grossesse

Le 1,4-dioxane a été testé selon une étude de bonne qualité dans une seule espèce animale, mettant en évidence une embryotoxicité et des retards de croissance chez le rat.

Du fait de ces effets, de l'absence de données sur une autre espèce et des données discutées sur la génotoxicité, nous proposons une marge de sécurité supplémentaire et de considérer que la valeur moyenne d'exposition atmosphérique ou l'indice biologique d'exposition à ne pas dépasser est égale au dixième de la valeur réglementaire (VLEP ou VLB).

De plus, le 1,4-dioxane est un solvant organique et l'effet « famille » des solvants organiques doit être considéré. Les études épidémiologiques ont montré, pour des expositions à de fortes concentrations, une augmentation des avortements et des petits poids à la naissance. Testés individuellement sur l'animal, ces solvants ne montrent parfois pas d'effet. Nous considérons que pour les solvants organiques, il est conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes. La Société française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VME ou de l'IBE\*. Cette valeur est identique à celle proposée ci-dessus. En cas d'exposition concomitante à plusieurs solvants, la règle d'additivité des risques devra être utilisée  $C = C1/VME1 + C2/VME2 + \dots + Cx/VMEx$  devra être inférieur à 0,1.

### Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons trouvé aucune étude publiée chez l'homme ou chez l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Le 1,4-dioxane a été retrouvé dans le lait. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. En cas de signes cliniques chez l'enfant, une consultation pédiatrique est conseillée.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment, l'employeur doit, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition, procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R.4412-5 du Code du travail). Il prend en compte entre autres « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R.4412-15 du Code du travail).

En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source et, en dernier lieu, des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

\* Conso F, Contassot JC, Falcy M, Faupin F et al. - Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101, 1<sup>er</sup> trimestre 2005 : 9-20.