

1,4-Dioxane

Fiche toxicologique n°28 - Edition Juin 2023

Généralités

Formule chimique



Substance(s)

Nom	Détails
1,4-Dioxane	Famille chimique Ethers
	Numéro CAS 123-91-1
	Numéro CE 204-661-8
	Numéro index 603-024-00-5
	Synonymes 1,4-Dioxacyclohexane ; para-Dioxane ; Dioxyde de diéthylène

Etiquette



1,4-DIOXANE

Danger

- H225 - Liquide et vapeurs très inflammables
- H319 - Provoque une sévère irritation des yeux
- H335 - Peut irriter les voies respiratoires
- H350 - Peut provoquer le cancer
- EUH019 - Peut former des peroxydes explosifs
- EUH066 - L'exposition répétée peut provoquer dessèchement ou gerçures de la peau

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
204-661-8

- Selon l'annexe VI du règlement CLP, Cet étiquetage harmonisé et la classification associée sont d'application obligatoire. Cette classification harmonisée doit être complétée le cas échéant par le metteur sur le marché (autoclassification) et la substance étiquetée en conséquence (cf. § "Classification et étiquetage" du chapitre "Réglementation").
- Si cette substance est mise sur le marché sous forme non stabilisée, le fournisseur doit faire figurer sur l'étiquette le nom de la substance, suivi de la mention « non stabilisée » (Note D).

Caractéristiques

Utilisations

[1, 2]

- Solvant utilisé dans de très nombreux domaines tels que l'industrie des peintures et vernis, les détergents et agents de nettoyage, l'industrie du caoutchouc et des matières plastiques, la production de la pulpe de bois....
- Agent d'extraction des huiles animales et végétales ;
- Produit de laboratoire (chromatographie...).

Propriétés physiques

[1 à 3]

Le 1,4-dioxane est un liquide incolore, d'odeur étherée. Le produit commercial a une pureté égale ou supérieure à 99 %.

Il est miscible à l'eau en toutes proportions et à la plupart des solvants organiques. Il forme des mélanges azéotropiques avec l'eau (81,6 % de 1,4-dioxane, point d'ébullition : 87,8 °C) et avec l'éthanol (9,3 % de 1,4-dioxane, point d'ébullition : 78,8 °C).

C'est un excellent solvant pour un grand nombre de substances naturelles ou de synthèse (huiles, graisses, résines...).

Nom Substance	Détails
1,4-Dioxane	Formule
	C₄H₈O₂
	N° CAS
	123-91-1
	Etat Physique
	Liquide
	Masse molaire
	88,12 g/mol
	Point de fusion
	10 °C
	Point d'ébullition
	101 °C
	Densité
	1,03 à 20 °C
	Densité gaz / vapeur
	3,03
	Pression de vapeur
	4 kPa à 20 °C 6,4 kPa à 30 °C 16 kPa à 50 °C
	Indice d'évaporation
	2,7 (actétate de butyle = 1)
	Point d'éclair
	11 °C (coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation
	375 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)
	limite inférieure : 1,4 % limite supérieure : 22 %
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)
	-0,27 (calculé)

À 20 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 3,60 mg/m³.

Propriétés chimiques

[1 à 3]

Le 1,4-dioxane est stable dans des récipients fermés, sous azote et à température ambiante.

Il réagit lentement avec l'oxygène de l'air et donne naissance à des aldéhydes (acétaldéhyde en particulier) et à des peroxydes. La formation de peroxydes, composés non volatils et explosifs, est accélérée sous l'action de la lumière ou de la chaleur. La réaction peut être ralentie par l'adjonction d'un stabilisant, le 2,6-di-*tert*-butyl-*p*-crésol (le 1,4-dioxane stabilisé renferme moins de 10 ppm de peroxydes au moment de sa livraison).

En cas d'évaporation ou de distillation conduisant à une concentration de peroxydes, il existe un risque important d'explosion.

Le 1,4-dioxane peut réagir vivement avec les oxydants puissants, les acides forts, le décaborane, le trioxyde de soufre.

Avec certains catalyseurs comme le nickel de Raney, la réaction peut être explosive au-dessus de 210 °C.

Il ne corrode pas les métaux usuels, mais attaque certaines matières plastiques.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)

[4]

Des VLEP dans l'air des lieux de travail ont été établies pour le 1,4-dioxane.

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m ³)	VLEP CT (ppm)	VLEP CT (mg/m ³)	VLEP Description
1,4-dioxane	France (VLEP réglementaire contraignante - 2012)	20	73			
1,4-dioxane	France (VLEP indicative - 1984)			40	140	
1,4-dioxane	Union européenne (2009)	20	73			
1,4-dioxane	Allemagne (MAK)	10	37	20	74	Mention peau

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

- Prélèvement par pompage de l'atmosphère au travers d'un tube rempli de charbon actif.
- Désorption par le disulfure de carbone.
- Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (FID) [5].

Incendie - Explosion

[2, 3, 6 à 9]

Le 1,4-dioxane est un liquide très inflammable (point d'éclair en coupelle fermée = 11 °C). Les vapeurs sont plus denses que l'air. Elles peuvent former des mélanges explosifs avec l'air, dans des limites de 1,4 à 22 % en volume. De plus, dans certaines conditions, des peroxydes explosifs peuvent se former (voir : Propriétés chimiques).

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont les poudres chimiques ou l'eau avec additif ou sous forme de mousse (adjonction d'un émulseur spécial compatible avec les produits polaires) voire le dioxyde de carbone. En général, l'eau n'est pas recommandée car elle peut favoriser la propagation de l'incendie. On pourra toutefois l'utiliser sous forme pulvérisée pour éteindre un feu peu important ou pour refroidir les récipients exposés au feu et disperser les vapeurs.

Les intervenants, qualifiés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciale.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[1, 10]

Le 1,4-dioxane est rapidement absorbé par voies orale et respiratoire, métabolisé principalement en acide β -hydroxyéthoxy acétique, qui est ensuite éliminé dans les urines ; il ne s'accumule pas dans l'organisme.

Chez l'animal

Absorption

Le 1,4-dioxane est rapidement et quasi complètement absorbé par voie orale et inhalatoire chez le rat. L'absorption cutanée n'a pas été quantifiée mais elle a été démontrée *in vivo*, chez le singe exposé à du 1,4-dioxane radiomarké (excrétion urinaire de molécules marquées équivalent à 2,3 % de la dose appliquée, 4 mg/cm², après 24 heures).

Métabolisme

Les voies de métabolisation du 1,4-dioxane ne sont pas précisément connues mais entraînent la formation d'acide β -hydroxyéthoxy acétique (ou HEAA) [11].

Chez le rat, il existerait une interconversion de l'HEAA en 1,4-dioxane-2-one.

Excrétion

Le métabolisme est fonction de la dose (exposition unique par voie orale chez le rat) : pour une dose inférieure à 10 mg/kg, on observe une transformation en HEAA et une excrétion entièrement dans l'urine, alors qu'une dose orale unique de 1000 mg/kg sature le métabolisme, résultant en une diminution de l'excrétion de HEAA urinaire et une augmentation du 1,4-dioxane dans l'air expiré.

Le 1,4-dioxane est rapidement éliminé du sang, avec une demi-vie d'environ 1 heure.

Chez l'Homme

Absorption

Chez l'Homme, le 1,4-dioxane est rapidement absorbé à plus de 50 % de la dose initiale par inhalation (50 ppm pendant 6 heures). Son absorption cutanée est très faible (*in vitro*, environ 3 % de la dose appliquée sur de la peau humaine excisée, sous pansement occlusif) [6, 8].

Métabolisme

La biotransformation paraît être semblable à celle du rat, avec une métabolisation au niveau hépatique et formation de HEAA (fig. 1), sans saturation métabolique (exposition à 50 ppm pendant 6 heures) ; la concentration plasmatique en HEAA est maximale 1 heure après la fin de l'exposition puis diminue.

Excrétion

Comme chez le rat, le 1,4-dioxane est rapidement éliminé du sang avec une demi-vie d'environ 1 heure (50 ppm, 6 heures). Environ 99 % de la dose totale de 1,4-dioxane est excrétée dans les urines sous forme de HEAA en 16 heures (47 % dans les 6 premières heures) avec une demi-vie d'élimination de 2,7 heures. Seul 0,7 % de la dose est éliminé dans l'urine sous forme inchangée. Pour des expositions professionnelles d'environ 5,8 mg/m (1,6 ppm, pendant 7,5 heures), les concentrations urinaires en 1,4-dioxane et en HEAA en fin de poste sont respectivement de l'ordre de 3,5 et 414 μ mol/L, traduisant une élimination quasi complète [9].

Schéma métabolique

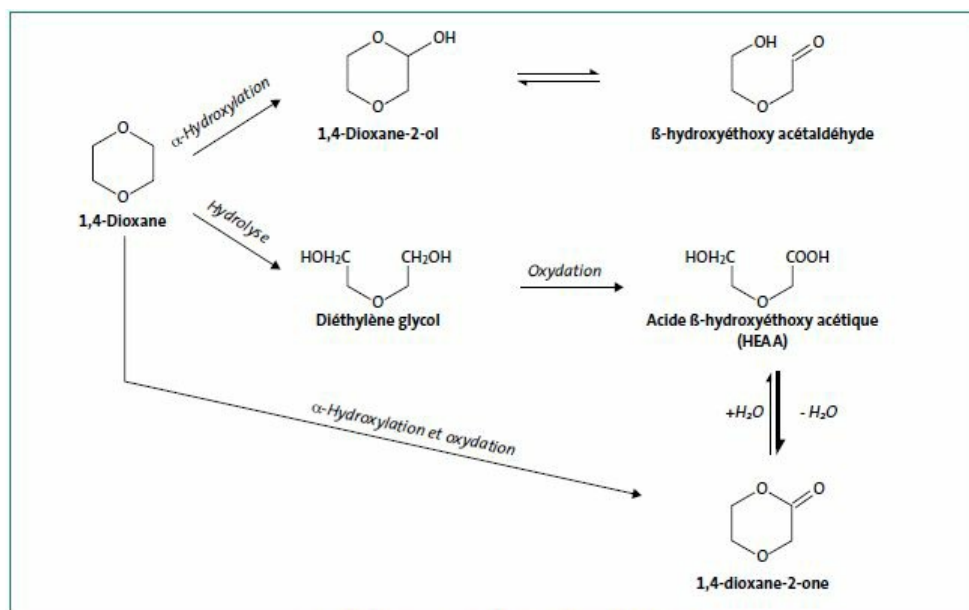


Fig. 1 - Métabolisme probable du 1,4-dioxane chez le rat.

Toxicité expérimentale

[1]

Toxicité aiguë

Le 1,4-dioxane est faiblement toxique pour l'animal en exposition aiguë ; il est essentiellement narcotique, hépatotoxique et irritant pour les muqueuses respiratoires et oculaires.

La CL₅₀ par inhalation est de 51 300 mg/m³/4h chez le rat et 37 000 mg/m³/2h chez la souris. La DL₅₀ orale est de 5170 à 7339 mg/kg chez le rat, 5850 mg/kg chez la souris, 3256 à 4000 mg/kg chez le cobaye et 6500 mg/kg chez le lapin. Par voie cutanée, elle est de 7855 mg/kg chez le lapin.

Les signes cliniques observés sont un effet narcotique (narcose, apathie, coma), une irritation des muqueuses gastro-intestinale (voie orale) ou respiratoire et oculaire (inhalation), des modifications hépatiques (augmentation du poids du foie et du taux de protéines microsomiales à 1000 mg/kg par voie orale chez la souris ; élévation des transaminases à 7320 mg/m³ par inhalation chez le rat) et rénales (voie orale) et une dilatation cardiaque (inhalation). Une administration orale de 1000 mg/kg induit les enzymes du métabolisme des xénobiotiques chez la souris et diminue le taux de dopamine et de sérotonine dans l'hypothalamus du rat.

Le 1,4-dioxane est irritant pour l'œil et le tractus respiratoire ; il n'est pas irritant pour la peau ; cependant, du fait de son potentiel à dissoudre les graisses, il peut provoquer un eczéma après exposition répétée ou prolongée. Il n'est pas sensibilisant pour le cobaye (test de maximisation).

Toxicité subchronique, chronique

La cavité nasale, la trachée, les poumons et le foie sont les cibles privilégiées d'une exposition prolongée au 1,4-dioxane par voie orale.

L'exposition prolongée au 1,4-dioxane provoque, chez le rat et la souris exposés par voie orale (0 à 90 000 ppm dans l'eau de boisson pendant 2 semaines ou 0, 640, 1600, 4000, 10 000 et 25 000 ppm pendant 13 semaines), une mortalité importante à 90 000 ppm, une baisse de poids corporel et de consommation de nourriture et d'eau, une modification des paramètres hématologiques, biochimiques et urinaires (à partir de 4000 ppm chez le rat et 10 000 ppm chez la souris), une augmentation du poids relatif et absolu des poumons (dès 10 000 ppm, souris des 2 sexes) et des reins (dès 1600 ppm chez le rat des 2 sexes et dès 10 000 ppm chez la souris femelle). Des lésions sont induites dans la cavité nasale (hypertrophie nucléaire et modification éosinophile de l'épithélium olfactif et respiratoire, vacuolisation du nerf olfactif), dans la trachée (hypertrophie nucléaire de l'épithélium), dans les poumons (accumulation cellulaire, dégénérescence de l'épithélium bronchique) et dans le foie (nécrose cellulaire et gonflement de la partie centrale) à partir de 4000 ppm chez la souris mâle, 1600 ppm chez la souris femelle et le rat des 2 sexes. La NOAEL a été établie à 640 ppm dans l'eau de boisson (équivalent à 170 mg/kg/j chez la souris et à 60 mg/kg/j chez le rat).

Aucune modification n'a été observée après exposition du rat par inhalation à la plus forte concentration (400 mg/m³, 7h/j, 5/sem, pendant 2 ans). Par voie cutanée (solution aqueuse à 80 % sur la peau sans occlusion pendant 50 à 100 jours), une expérience ancienne montre, chez le lapin et le cobaye, des lésions rénales et hépatiques semblables à celles observées après exposition orale.

Effets génotoxiques

Le 1,4-dioxane est faiblement génotoxique ; les tests in vitro et in vivo donnent des résultats équivoques.

In vitro, les résultats des tests suivants sont négatifs :

- mutagenèse bactérienne (test d'Ames) sur *Salmonella typhimurium* (5 souches différentes) avec et sans activation métabolique ;
- mutation génique sur cellules ovariennes de hamster chinois (test HGPRT) avec et sans activation métabolique à des concentrations de 0,05 à 10 mg/mL ;
- augmentation de l'aneuploïdie sur *Saccharomyces cerevisiae* ;
- induction d'aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes de hamster chinois, avec et sans activation métabolique ;
- induction de synthèse non programmée de l'ADN dans les hépatocytes primaires de rat.

D'autres tests ont donné des résultats ambigus :

- l'induction d'échanges entre chromatides sœurs : positif sur cellules ovariennes de hamster chinois sans activation métabolique, négatif avec activation métabolique ;

- l'élution alcaline, mettant en évidence des cassures simple brin de l'ADN, positif, dans les hépatocytes de rat en culture, à des concentrations cytotoxiques uniquement ;
- un essai de transformation cellulaire, sur cellules Balb/3T3, avec activation métabolique, est positif alors qu'un autre est négatif, avec et sans activation métabolique.

In vivo, les résultats des tests sont également contradictoires :

- le test de létalité dominante est négatif chez la drosophile et chez le rat (injection intrapéritonéale) ;
- sur 6 tests d'induction de micronoyaux, par voie orale ou ip chez la souris, un seul présente des résultats positifs (900 - 5000 mg/kg, voie orale) ;
- il n'y a pas d'induction de synthèse non programmée de l'ADN dans les hépatocytes ou dans les cellules de l'épithélium nasal du rat (1000 mg/kg par gavage ou 1 % dans l'eau de boisson pendant 2 semaines) ;
- le test de létalité récessive liée au sexe est positif à forte concentration chez la drosophile ;
- le test d'élution alcaline (cassures de l'ADN) est positif dans les cellules hépatiques de rat à des doses supérieures à 2500 mg/kg.

Effets cancérogènes

[10]

Le 1,4-dioxane est cancérogène chez l'animal ; il provoque notamment des tumeurs hépatiques et nasales.

Une exposition par inhalation (400 mg/m³, pendant 2 ans) n'induit aucune tumeur chez le rat.

Par voie orale, dans l'eau de boisson, le 1,4-dioxane augmente l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatiques à partir de 500 ppm chez la souris et 1000 ppm chez le rat. De plus, l'incidence des tumeurs de la cavité nasale, des fibromes sous-cutanés et des fibroadénomes mammaires augmente chez les rats mâles exposés à la plus forte dose (5000 ppm) ; à cette même dose chez les femelles, des tumeurs de la cavité nasale et des adénomes mammaires se développent.

Le mécanisme de cancérogenèse du 1,4-dioxane n'est pas encore élucidé ; cependant, puisqu'il n'est pas considéré génotoxique, l'induction de tumeur pourrait être soumise à un effet de seuil ; les tumeurs hépatiques et nasales sont associées à une cytotoxicité et à des lésions de l'organe, qui semblent se produire à des doses où le métabolisme est saturé. La NOAEL pour la cancérogenèse hépatique est de 0,01 % (équivalent à 10 mg/kg/j) ; la saturation du métabolisme, oxydant le 1,4-dioxane en HEAA et 1,4-dioxane-2-one, se produit à des doses supérieures à 10 mg/kg et provoque une accumulation de 1,4-dioxane-2-ol et d'acide β-hydroxyéthoxy acétique cytotoxique.

Il est classé cancérogène catégorie 1B par l'Union européenne et dans le groupe 2B (cancérogène possible pour l'Homme) par le CIRC.

Effets sur la reproduction

Le 1,4-dioxane est embryotoxique chez le rat à des doses toxiques pour les mères. Il n'est pas tératogène.

Fertilité

Dans les études à long terme, il n'a pas été montré d'effet du 1,4-dioxane sur les organes reproducteurs du rat ou de la souris.

Développement

Des rates exposées par gavage (0-0,25-0,5-1 ml/kg/j, du 6^e au 15^e jour de gestation) présentent, à la plus forte dose, une baisse de la prise de poids et de la consommation de nourriture ; à cette dose, le poids fœtal est diminué, les autres paramètres restant inchangés (nombre d'implantations, de fœtus vivants ou de résorptions).

Les fréquences des malformations et des anomalies restent dans les limites des valeurs de contrôle même si un léger retard d'ossification est observé dans la zone sternale à la plus forte dose. La NOAEL pour la toxicité maternelle et embryonnaire est 0,5 ml/kg (équivalent à 517 mg/kg/l) [14].

Toxicité sur l'Homme

Lors d'une exposition aiguë très importante, des troubles digestifs, neurologiques puis une insuffisance rénale sont observés (un cas). Le dioxane est irritant (cutané, oculaire et des voies respiratoires) lors d'une exposition aiguë, et un cas de sensibilisation cutanée est décrit. Pour une exposition chronique, plusieurs études rétrospectives n'ont pas retrouvé d'effets sur la santé. Il n'a pas été mis en évidence d'excès de risque de cancers pour des salariés exposés (faible effectif). Il n'a pas été mis en évidence d'effet génotoxique par le test d'aberrations chromosomiques chez des salariés exposés (faible effectif). Aucune donnée sur la toxicité éventuelle du dioxane pour la reproduction n'est disponible chez l'Homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

Toxicité aiguë

[1, 15, 16]

Chez l'Homme, seul un auteur fait état d'effets systémiques liés à une exposition aiguë au dioxane. Il s'agit d'une exposition par inhalation d'un salarié à des concentrations moyennes en 1,4-dioxane de l'ordre de 1690 mg/m³ (470 ppm, soit 47 fois la VME), pendant une semaine sans protection respiratoire, associée à une exposition cutanée, qui a entraîné des douleurs abdominales, suivies d'une hypertonie et de signes neurologiques, puis le décès par insuffisance rénale ; à l'autopsie, une nécrose hépatique centrolobulaire et rénale et des lésions cérébrales étaient constatées chez ce patient alcoolique.

Le 1,4-dioxane entraîne une irritation cutanée lors d'une exposition prolongée, ainsi qu'une irritation oculaire après une exposition par inhalation.

Douze sujets ont été exposés à du 1,4-dioxane pendant 15 minutes : à la concentration de 1080 mg/m³ (300 ppm) une irritation nasale, oculaire et thoracique est notée, tandis que la concentration de 720 mg/m³ (200 ppm) est considérée comme la concentration maximale acceptable.

D'autres auteurs rapportent une irritation nasale et thoracique pour une exposition à 5760 mg/m³ (1600 ppm) de 1,4-dioxane pendant 10 minutes, à 19 800 mg/m³ (5500 ppm) pendant 1 minute, une irritation oculaire avec sensation de brûlures nasale et thoracique, tandis qu'à 36 000 mg/m³ (10 000 ppm), apparaît une irritation pulmonaire.

Plusieurs cas de dermatites inflammatoires associées pour certains à un eczéma ont été rapportés chez des salariés (ayant une brûlure cutanée) après exposition professionnelle par voie dermale ; le délai d'apparition des symptômes peut être retardé.

Un cas de sensibilisation cutanée est rapporté chez un homme de 52 ans, qui a développé une dermite de la main gauche après avoir eu un contact quotidien cutané pendant 3 ans avec du 1,4-dioxane ; les patchs tests (avec le 1,4-dioxane dilué à 0,5 % dans l'eau) étaient positifs.

Toxicité chronique

[1, 15 à 17]

Plusieurs études rétrospectives n'ont pas retrouvé d'effets sur la santé lors d'exposition chronique au 1,4-dioxane :

- l'une chez 151 employés de l'industrie textile exposés entre 1 et 6 ans à des concentrations allant jusqu'à 5 fois la VME de 1,1,1-trichloroéthane mélangé à 4 % de 1,4-dioxane (concentration atmosphérique inconnue) ne note ni anomalie de l'examen clinique, ni de l'électrocardiogramme, ni du bilan hépatique ;
- l'autre, parmi 80 salariés exposés à des taux atmosphériques de 1,4-dioxane de 0,18 mg/m³ à 184 mg/m³ (0,05 à 50 ppm), ne retrouve pas d'effet clinique.

Effets génotoxiques

[1,10, 15 à 17]

Absence d'augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes de 6 salariés exposés au 1,4-dioxane, comparés aux contrôles.

Effets cancérogènes

[1, 10, 15 à 17]

Deux études de mortalité n'ont pas montré d'excès de risque de cancers chez les salariés professionnellement exposés au 1,4-dioxane, mais elles portent sur des effectifs restreints d'individus :

- l'une parmi 165 salariés de la production de 1,4-dioxane exposés à des concentrations inférieures à 90 mg/m³ (0,1 à 25 ppm) pendant 1 mois à 10 ans ;
- l'autre chez 74 salariés également affectés à la production de 1,4-dioxane exposés pendant 3 à 41 ans (moyenne de durée d'exposition de 25 ans) à des teneurs en dioxane allant jusqu'à 54 mg/m³ (15 ppm) (moyenne autour de 1 ppm).

Effets sur la reproduction

[1, 10, 15 à 17]

Aucune donnée n'a été rapportée concernant la toxicité éventuelle pour la reproduction chez l'Homme du 1,4-dioxane.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : juin 2023

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).

Mesures de prévention des risques chimiques (agents cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dits CMR, de catégorie 1A ou 1B)

- Articles R. 4412-59 à R. 4412-93 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.

Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail.
- Articles R. 557-1-1 à R. 557-5-5 et R. 557-7-1 à R. 557-7-9 du Code de l'environnement (produits et équipements à risques).

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Circulaire du 10 mai 1984 modifiant la circulaire du ministère du Travail du 19 juillet 1982 (non parues au JO).

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive 2009/161/UE de la Commission du 17 décembre 2009 (JOUE du 19 décembre 2009).

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.

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 84.

Suivi Individuel Renforcé (SIR)

- Article R. 4624-23 du Code du travail.

Surveillance post-exposition ou post-professionnelle

- Article D. 461-23 du Code de la sécurité sociale.
- Article L. 4624-2-1 du Code du travail.

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) **substance** 1,4-dioxane

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. La classification et l'étiquetage harmonisés du 1,4-dioxane figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- Liquides inflammables, catégorie 2 ; H225
- Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 2 ; H319
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 3 : Irritation des voies respiratoires ; H335
- Cancérogénicité, catégorie 1B ; H350
- EUH019 (peut former des peroxydes explosifs)
- EUH066 (l'exposition répétée peut provoquer dessèchement ou gerçures de la peau)

b) **mélanges** contenant du 1,4-dioxane

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

Interdiction / Limitations d'emploi

Substance soumise à restriction

Annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) établissant la liste des substances soumises à restriction ou limitation d'emploi :

- Entrée 28 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées cancérogènes catégorie 1A ou 1B.

Pour plus d'informations sur la nature de ces restrictions, se reporter au site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/substances-restricted-under-reach>).

Produits cosmétiques

Le 1,4-dioxane est inscrit sur la liste des substances interdites dans les produits cosmétiques (Annexe II du Règlement (CE) n° 1223/2009 modifié du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009).

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la 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 consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et 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 autres à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de son inflammabilité et de sa tendance à former des peroxydes explosifs ainsi que de ses effets sur la santé, des mesures particulières de prévention et de protection s'imposent lors du stockage et de la manipulation du 1,4-dioxane.

Au point de vue technique

Information et formation des travailleurs

- **Instruire le personnel** des risques présentés par la substance, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- **Former les opérateurs** à la manipulation des moyens d'extinction (extincteurs, robinet d'incendie armé...).
- **Former les opérateurs** au risque lié aux atmosphères explosives (risque ATEX) [6].
- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- Ne pas **fumer, vapoter, boire** ou **manger** sur les lieux de travail.

Manipulation

- N'entreposer dans les ateliers que **des quantités réduites de substance** et ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- **Éviter tout contact** de produit avec la **peau** et les **yeux**. **Éviter l'inhalation** de vapeurs et aérosols. Effectuer en **système clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration** des vapeurs à leur source d'émission, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [7].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées au 1,4-dioxane.
- Éviter tout rejet atmosphérique de 1,4-dioxane.
- Faire évaluer **annuellement** l'exposition des salariés au 1,4-dioxane présent dans l'air par un **organisme accrédité** et s'assurer du respect de la ou des valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaire(s) (§ Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle).
- Les équipements et installations conducteurs d'électricité utilisant ou étant à proximité du 1,4-dioxane doivent posséder des **liaisons équipotentielles** et être **mis à la terre**, afin d'évacuer toute accumulation de charges électrostatiques pouvant générer une source d'inflammation sous forme d'étincelles [8].
- Les opérations génératrices de sources d'inflammation (travaux par point chaud type soudage, découpage, meulage...) réalisées à proximité ou sur les équipements utilisant ou contenant le 1,4-dioxane doivent faire l'objet d'un **permis de feu** [9].
- Au besoin, les espaces dans lesquels la substance est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une **signalisation** [18].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du 1,4-dioxane sans prendre les précautions d'usage [19].
- Supprimer toute source d'exposition par contamination en procédant à un **nettoyage régulier** des locaux et postes de travail.

Équipements de Protection Individuelle (EPI)

Leur choix dépend des conditions de travail et de l'évaluation des risques professionnels.

Les EPI ne doivent pas être source d'**électricité statique** (chaussures antistatiques, vêtements de protection et de travail dissipateurs de charges) [20, 21]. Une attention particulière sera apportée lors du **retrait des équipements** afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [22 à 25].

- Appareils de protection respiratoire : si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type A lors de la manipulation de la substance [26].
- Gants : les matériaux préconisés pour un **contact prolongé** sont les suivants : caoutchouc butyle, Silver Shield® PE/EVAL/PE (matériaux multicouches). D'autres matériaux peuvent également être recommandés pour des **contacts intermittents** ou en cas d'**éclaboussure** : Viton®/caoutchouc butyle (élastomères fluorés). Certains matériaux sont à éviter : les caoutchoucs naturel, nitrile et néoprène, ainsi que des matériaux multicouches de type PE/PVAL et PVC [27 à 29].
- Vêtements de protection : quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leur choix dépend de l'**état physique** de la substance. **Seul le fabricant du vêtement** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre les dangers présentés par la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [30].
- Lunettes de sécurité : la rubrique 8 « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » de la FDS peut renseigner quant à la nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance [31].

Stockage

- Stocker le 1,4-dioxane dans des locaux **frais** et **sous ventilation mécanique permanente**. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes et de toute autre source d'inflammation (étincelles, flammes nues, rayons solaires...). S'assurer de maintenir l'atmosphère inerte (azote, argon, hélium...) dans les récipients de stockage afin de limiter la formation de peroxydes explosifs. Pour les mêmes raisons, éviter l'exposition à la lumière et à la chaleur.
- Prendre toutes les dispositions pour s'assurer de la compatibilité des matériaux des récipients de stockage avec le 1,4-dioxane (en contactant par exemple le fournisseur de la substance ou celui du matériau envisagé).
- **Fermer soigneusement** les récipients et les étiqueter conformément à la réglementation. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement.
- Le sol des locaux sera **imperméable** et formera une **cuvette de rétention** afin qu'en cas de déversement, la substance ne puisse se répandre au dehors.
- Mettre le matériel **électrique** et **non-électrique**, y compris l'**éclairage** et la **ventilation**, en conformité avec la réglementation concernant les atmosphères explosives.
- Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.
- **Séparer** le 1,4-dioxane des produits combustibles. Si possible, la stocker **à l'écart** des autres produits chimiques dangereux.

Déchets

- Le stockage des déchets doit suivre les mêmes règles que le stockage des substances à leur arrivée (§ stockage).
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le 1,4-dioxane.
- Conserver les déchets et les produits souillés dans des récipients métalliques spécialement prévus à cet effet, **clos et étanches**. Les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation en vigueur et le plus régulièrement possible.

En cas d'urgence

- En cas de déversement accidentel de liquide, récupérer le produit en l'épongeant avec un **matériau absorbant** [32]. Laver à grande eau la surface ayant été souillée.

- Si le déversement est important, **aérer** la zone et **évacuer** le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs **entraînés et munis d'un équipement de protection approprié**. Supprimer toute source d'inflammation potentielle.
- Des appareils de protection respiratoire isolants autonomes sont à prévoir **à proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
- Prévoir l'installation de **fontaines oculaires** et de **douches de sécurité** [33].
- Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

Au point de vue médical

Lors des visites initiale et périodiques

Rechercher particulièrement lors de l'interrogatoire et l'examen clinique, des antécédents de pathologies respiratoires, neurologiques, hépatique ou rénale, des symptômes évocateurs d'une atteinte neurologique centrale et de la fonction respiratoire, ainsi que des signes d'irritation de la peau ou des muqueuses oculaire et respiratoire.

L'examen clinique pourra être complété par la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires, qui serviront de référence. La fréquence des examens médicaux et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (EFR, contrôle des fonctions hépatique et rénale) seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.

Déconseiller le port de lentilles de contact souples hydrophiles lors de travaux pouvant potentiellement exposer à des vapeurs ou aérosols de 1,4-dioxane.

Femmes enceintes et/ou allaitantes

On exposera le moins possible à cette substance les femmes enceintes ou allaitantes en raison de l'effet fœtal des solvants organiques. Dans tous les cas, l'exposition ne devra pas dépasser le niveau déterminé en appliquant les recommandations de la Société française de médecine du travail [34]. Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques. Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.

Surveillance post-exposition et post-professionnelle

En l'absence de recommandations de bonne pratique concernant la surveillance post-exposition ou post-professionnelle des travailleurs ayant été exposés à cette substance, le médecin considérera le profil toxicologique de la substance, en particulier sa cancérogénicité, les scénarios d'exposition, l'état de santé et l'âge des travailleurs concernés.

Conduites à tenir en cas d'urgence

- En cas de contact cutané**, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter un médecin.
- En cas de projection oculaire**, rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Si une irritation oculaire apparaît, consulter un ophtalmologiste et le cas échéant lui signaler le port de lentilles.
- En cas d'inhalation de vapeurs ou d'aérosols**, appeler rapidement un centre antipoison. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). En cas de symptômes, consulter rapidement un médecin.
- En cas d'ingestion**, appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, ne pas tenter de provoquer des vomissements.

Bibliographie

- 1,4-dioxane. In : Dossier d'enregistrement, ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).
- 1,4-dioxane. In : Gestis Substance Database on hazardous substance. IFA (<https://gestis-database.dguv.de/>).
- 1,4-dioxane. In : Pubchem. US NLM (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 1,4-dioxane. Base de données « Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) – Substances chimiques ». INRS (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/vlep.html>).
- 1,4-dioxane. In : Method 1602. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th edition. NIOSH, 1994 (<https://www.cdc.gov/niosh/nmam/>).
- Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX) – Guide méthodologique. Brochure ED 945. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- Phénomènes électrostatiques. Brochure ED 6354. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- Le permis de feu. Brochure ED 6030. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 1,4-dioxan. In : IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Volume 71. IARC (<https://monographs.iarc.fr/>).
- 1,4-dioxane. Toxicological profiles. ATSDR, 2012 (<https://www.atsdr.cdc.gov/>).
- Young JD, Braun WH, Rampy LW, Chenoweth MB *et al.* - Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans. *J Toxicol Environ Health*. 1977 ; 3 : 507-520.
- Young JD, Braun WH, Gehring PJ, Horvath B *et al.* - 1,4-Dioxane and β -hydroxyethoxyacetic acid excretion in urine of humans exposed to dioxane vapours. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1976 ; 38 : 643-646.
- Giavani E, Vismara C et Brocchia ML – Teratogenesis study of dioxane in rats. *Toxicol Lett*. 1985 ; 26 : 85-88.

- 15** | 1,4-dioxane. In : TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values. Cincinnati, Ohio, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), CD-ROM, 2002. 5 p.
- 16** | Derosa CT, Wilbur S, Holler J, Richter P, Stevens YW - Health evaluation of 1,4-Dioxane. *Toxicology and Industrial Health*, 1996, 12, 1, pp. 1-43.
- 17** | 1,4-Dioxan - BUA-stoffbericht 80 (oktober 1991), ed. VCH. Weinheim, RFA, 1992, 150 p. 1,4- Dioxan, GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance, supplementary reports 1, BUA report 114. Stuttgart, RFA, S. Hirzel Verlag, 1996, pp. 1-4.
- 18** | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 19** | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 (https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau_recommandations).
- 20** | Vêtements de travail et équipements de protection individuelle - Propriétés antistatiques et critère d'acceptabilité en zone ATEX. Note documentaire ND 2358. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 21** | EPI et vêtements de travail : mieux comprendre leurs caractéristiques antistatiques pour prévenir les risques d'explosion. Notes techniques NT33. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 22** | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 23** | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 24** | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 25** | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 26** | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 27** | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 28** | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP - Quick selection guide to chemical protective clothing. 7th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 293 p.
- 29** | 1,4-dioxane. In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 (<https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 30** | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 31** | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 32** | Les absorbants industriels. Aide-mémoire technique ED 6032. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 33** | Equipements de premiers secours en entreprise : douches de sécurité et lave-œil. Fiche pratique de sécurité ED 151. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 34** | Conso F, Contassot JC, Farcy M, Faupin F et al. - Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. TM 3. Doc Méd Trav. 2005 ; 101 : 10-21 (<https://www.rst-sante-travail.fr/>).

Historique des révisions

Seuls les éléments cités ci-dessous ont fait l'objet d'une mise à jour ; les autres données de la fiche toxicologique n'ont pas été réévaluées.

1 ^e édition	1965
2 ^e édition	1982
3 ^e édition (mise à jour partielle)	1999
4 ^e édition	2004
5 ^e édition (mise à jour partielle)	2012
6 ^e édition (mise à jour partielle) <ul style="list-style-type: none"> ■ Utilisations ■ Valeurs limites d'exposition professionnelle ■ Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle ■ Incendie - Explosion ■ Pathologie - Toxicologie <ul style="list-style-type: none"> ○ Toxicocinétique - Métabolisme ○ Effets cancérogènes ○ Effets sur la reproduction ■ Réglementation ■ Recommandations techniques et médicales ■ Bibliographie 	Juin 2023