

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 11 décembre 2025

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

relatif à la détermination d'une valeur guide sanitaire dans les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) pour le 1,4-dioxane

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique 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).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 17 novembre 2022 par la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante : Détermination d'une valeur guide sanitaire pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) pour le 1,4-dioxane.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le 1,4-dioxane, molécule chimique synthétique, est utilisé principalement comme solvant commercial et industriel et peut également être présent sous forme de contaminant dans les cosmétiques, les additifs alimentaires et les matériaux d'emballage alimentaire. Sa présence dans l'environnement s'explique principalement par les rejets d'eaux usées d'origine industrielle et urbaine. Compte tenu de ses propriétés chimiques, le 1,4-dioxane est très mobile dans les sols et est susceptible de contaminer les eaux souterraines.

La direction générale de la santé (DGS) a confié en 2020 au Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN) de l'Anses la réalisation d'une campagne nationale exploratoire sur les eaux brutes et les eaux traitées afin notamment de caractériser la présence de 1,4-dioxane (Anses 2023).

La présence de 1,4-dioxane à des concentrations supérieures ou égales à la limite de quantification ($0,15 \mu\text{g.L}^{-1}$) a été mise en évidence dans 8 % des échantillons analysés.

A ce jour, le 1,4-dioxane ne fait pas partie des paramètres faisant l'objet de prescriptions spécifiques dans la réglementation nationale pour les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) et ne figure pas parmi les paramètres listés dans l'annexe I de l'arrêté modifié du 11 janvier 2007 concernant les limites et références de qualité des eaux brutes et des EDCH. Cette molécule n'est par conséquent généralement pas recherchée dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux mis en œuvre par les agences régionales de santé (ARS), à moins que l'ARS n'ait renforcé le contrôle sanitaire au titre de l'article R.1321-17 dudit code pour cette molécule.

Dans ce contexte, la DGS a saisi l'Anses le 17 novembre 2022 afin de déterminer une valeur guide sanitaire dans les EDCH (VGS EDCH) pour le 1,4-dioxane.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Janvier 2024) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé « Eaux » (CES « Eaux »). L'Anses a confié cette saisine au groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine » (GT ERS EDCH) rattaché au CES « Eaux » (voir annexe 1).

Dans le cadre des échanges réguliers avec la DGS visant à prioriser l'ensemble des saisines relatives à la thématique des eaux de toutes natures, incluant celles relatives à la détermination de VGS EDCH, les travaux liés à la présente saisine ont été initiés au 1^{er} trimestre 2024.

Les travaux d'expertise du GT « ERS EDCH » ont ainsi commencé en février 2024 et ont été soumis régulièrement tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques au CES « Eaux », entre le 07 mai 2024 et le 04 novembre 2025. L'avis produit par le groupe de travail tient compte des observations et des éléments complémentaires transmis par les membres de ce CES.

L'ensemble des travaux menés par le GT « ERS EDCH » a été adopté à l'unanimité par le CES « Eaux » réuni le 04 novembre 2025.

Une liste des sigles et abréviations utilisés dans le présent avis est présentée en annexe 2.

Méthode d'expertise

L'élaboration de la VGS EDCH par le GT « ERS EDCH » a été réalisée selon la démarche harmonisée élaborée par l'Anses et détaillée dans son rapport méthodologique « Guide d'élaboration et de choix de valeurs de référence » (Anses 2025b), et dont les différentes étapes sont illustrées dans la figure 1.

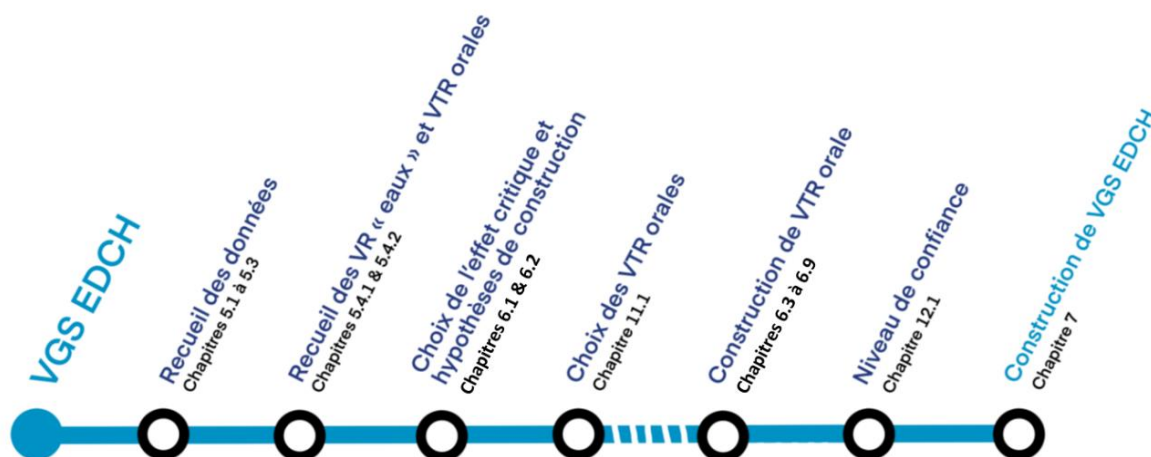


Figure 1 : Étapes d'élaboration de VGS EDCH (Anses 2025b)

Les valeurs guides sanitaires pour les EDCH (VGS EDCH), élaborées par l'Anses, correspondent à la concentration d'un agent chimique qu'il est recommandé de ne pas dépasser dans les eaux de boisson pour protéger la santé de l'ensemble de la population.

Les VGS EDCH sont élaborées en supposant que la population consomme cette eau pendant la totalité de sa vie et en tenant compte des variations de sensibilité éventuelles aux différents stades de la vie. Les VGS EDCH sont exprimées en mg ou µg par L. Ce sont généralement des valeurs établies pour une exposition long terme¹ par voie orale *via* l'ingestion d'eau de boisson (Anses 2025b).

L'expertise menée par le GT ERS EDCH a consisté à :

- décrire la contamination par le 1,4-dioxane des eaux environnementales incluant les ressources en eau utilisées pour la production d'EDCH et des EDCH distribuées en réseaux, à partir des données disponibles dans la base du système d'information des services santé-environnement sur les eaux (SISE-Eaux), le portail national d'accès aux données sur les eaux souterraines (ADES) et la base de données sur la qualité des eaux de surfaces (Naïades) de janvier 2013 à décembre 2023 ;
- synthétiser les données de toxicité par voie orale pour le 1,4-dioxane sur la base des rapports d'évaluation réalisés par des organismes reconnus au niveau international : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'*Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR), l'*United States Environmental Protection Agency* (US EPA), le *Minnesota Department of Health* (MDH) et Santé Canada, complétés par une revue bibliographique réalisée à partir des bases de données PubMed et Scopus. La période de recherche bibliographique a été définie à partir de l'année 2019, correspondant à la date de fin des publications prises en compte dans l'expertise de Santé Canada (Santé Canada 2021, dernier rapport ayant présenté une revue exhaustive de la littérature) et jusqu'à décembre 2024. Le détail de la stratégie de recherche bibliographique est présenté en annexe 3.
- recueillir les valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les eaux de boisson proposées par les principaux organismes reconnus au niveau international cités ci-dessus, en sélectionner une afin d'élaborer une VGS EDCH pour le 1,4-dioxane au regard des données de toxicité collectées et évaluées. L'élaboration de la VGS EDCH

¹ Expositions d'au moins 365 jours.

pour le 1,4-dioxane a été établie conformément au « Guide d'élaboration et de choix de valeurs de référence » (Anses 2025b).

Liens d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

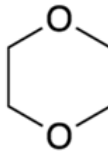
Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « EAUX »

3.1. Identification et propriétés physico-chimiques

Le 1,4-dioxane est un éther cyclique. C'est un liquide à température ambiante, incolore et d'odeur étherée. Les propriétés physico-chimiques du 1,4-dioxane sont présentées dans le tableau 1. Il s'agit d'une molécule de faible masse molaire, miscible à l'eau en toute proportion. Le 1,4-dioxane, en tant que substance pure, peut être considéré comme un composé organique volatil (COV)². Les coefficients de partage ($\log K_{ow} = -0,27$; $\log K_{oc} = 1,23$) indiquent que le 1,4-dioxane est une substance très hydrophile. Le 1,4-dioxane a un seuil de détection olfactive de 24 ppm dans l'air et 230 ppm dans l'eau (Amoore et Hautala 1983).

Tableau 1 : Identification et propriétés physico-chimiques du 1,4-dioxane (ATSDR 2012)

Nom	1,4-dioxane
Numéro CAS	123-91-1
Numéro EC	204-661-8
Code SANDRE	1580
Synonymes	1,4-dioxacyclohexane, 1,4-dioxanne, p-dioxane, dioxyde de diéthylène (INRS (a) 2023)
Formule brute	C ₄ H ₈ O ₂
Formule topologique	
Masse molaire (g.mol⁻¹)	88,1
Point de fusion (°C)	11,8
Point d'ébullition à 1,01325 10⁵ Pa (°C)	101,1
Solubilité dans l'eau à 20°C (g.L⁻¹)	Miscible (> 800 g.L ⁻¹) (INRS (b) 2016)
Tension de vapeur à 25 °C (Pa)	5066 ^a
Constante de Henry (Pa.m³.mol⁻¹) à 25°C	0,486 ^b
log K_{ow}	-0,27
log K_{oc}	1,23

^a La tension de vapeur exprimée en torr dans le rapport ATSDR (2012) a été convertie en Pa.

La valeur estimée provient de (Daubert et Danner 1985).

^b La constante de Henry exprimée en atm.m³.mol⁻¹ dans le rapport ATSDR (2012) a été convertie en Pa.m³.mol⁻¹.

La valeur estimée provient de (Park, Hussam, et Couasnon 1987).

² Peut-être défini comme composé organique volatil, tout composé organique dont le point d'ébullition initial, mesuré à la pression standard de 101,3 kPa, est inférieur ou égal à 250 °C (Directive 2004/42/CE) et tout composé organique ayant une pression de vapeur de 0,01 kPa ou plus à une température de 293,15 K (Directive 2010/75/UE).

3.2. Classification du 1,4-dioxane

3.2.1. Classification au titre de la réglementation européenne

Le 1,4-dioxane est enregistré dans le règlement européen n°1907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques (REACH). Cette substance est produite et/ou importée dans l'Espace économique européen à raison de 1 000 à 10 000 tonnes par an³.

Depuis 2021, le 1,4-dioxane est également identifié dans le cadre du règlement européen REACH comme une substance extrêmement préoccupante (SVHC : *Substance of very high concern*). Les préoccupations retenues sont sa persistance très élevée, sa mobilité importante dans l'eau et ses effets probables graves sur l'environnement et la santé humaine dont sa cancérogénicité (selon l'article 57 du règlement REACH) (ECHA 2021a).

Au titre du règlement européen n°1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (CLP), le 1,4-dioxane (numéro INDEX : 603-024-00-5) dispose d'une classification harmonisée (CLP00/ATP17) : *liquides inflammables cat 2, lésions oculaires graves / irritation oculaire cat 2, toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition unique) cat 3 et Cancérogène 1B*.

3.2.2. Classifications cancérogènes internationales

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le 1,4-dioxane comme « possiblement cancérogène pour l'Homme » (groupe 2B), considérant l'existence de preuves suffisantes de cancérogénicité chez l'animal mais l'absence de données chez les humains (CIRC 1999).

L'US EPA (2013) a classé cette substance comme « probablement cancérogène pour l'Homme » sur la base de preuves de cancérogénicité portant sur plusieurs tissus distincts lors d'études long terme chez plusieurs espèces de rongeurs (trois souches de rats, deux souches de souris et cobayes) et en raison de preuves insuffisantes chez l'Homme (US EPA 2013).

Le *National Toxicology Program* (NTP) l'a classé parmi les « substances dont on peut raisonnablement présumer qu'elles sont cancérogènes pour l'Homme » sur la base de données suffisantes chez l'animal, mais en l'absence de données épidémiologiques suffisantes pour évaluer la relation entre l'exposition spécifique au 1,4-dioxane et le cancer chez l'Homme (NTP 2021).

3.3. Production et utilisation du 1,4-dioxane

3.3.1. Production

Le 1,4-dioxane a surtout été produit à l'échelle industrielle à partir du début des années 1950 (Stickney et Carlson-Lynch 2014). En 1985, 90 % du 1,4-dioxane produit aux USA était utilisé comme stabilisant des solvants organochlorés et les 10 % restants utilisés comme solvant. L'utilisation du 1,4-dioxane dans le 1,1,1-trichloroéthane (3 à 4 % v/v) a été arrêtée depuis le 1^{er} janvier 1996, date à laquelle le protocole de Montréal a interdit la production de 1,1,1-trichloroéthane afin de protéger la couche d'ozone (PNUE 1987).

³ <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.004.239> (consulté le 14/10/2025)

Dernière mise à jour InfoCards : 10/07/2025

3.3.2. Utilisation

Le 1,4-dioxane est encore actuellement employé dans l'industrie et dans les laboratoires de recherche (NICNAS 1998; Zenker, Borden, et Barlaz 2003; Yanagida *et al.* 2006; CCME 2008; Environnement Canada et Santé Canada 2010). Dans l'industrie (Tableau 2), il peut être utilisé comme :

- solvant dans la production de nombreux produits du quotidien comme les peintures et vernis, les résines, les graisses, les détergents et agents de nettoyage, les cosmétiques, les adhésifs, les déodorants, les fumigènes, la pulpe de bois, l'acétate de cellulose, les produits pharmaceutiques ;
- intermédiaire réactionnel pour la production de plastiques, de caoutchoucs, d'insecticides et d'herbicides ;
- agent d'extraction pour les huiles végétales et animales ;
- ingrédient dans un certain nombre de produits de grande consommation comme les cosmétiques, les détergents, les savons liquides, les shampoings.

Le 1,4-dioxane peut aussi être un sous-produit indésirable formé lors de réactions d'éthoxylation au cours de la synthèse de nombreuses molécules polysorbates (dérivés éthoxylés du sorbitane), comme celle du lauryl éther sulfate de sodium, d'amines grasses éthoxylées, de polyéthylènes glycols et leurs esters, présentes dans la composition de certains produits de grande consommation (produits ménagers, cosmétiques, produits de soins corporels, additifs alimentaires, etc.) (EU 2002; Zenker, Borden, et Barlaz 2003; CCME 2008). Le 1,4-dioxane est aussi un sous-produit formé lors de la réaction de polymérisation pour la production de polyéthylène téréphtalate (Popoola 1991). En France, les activités industrielles potentiellement liées à la présence de 1,4-dioxane sur un site sont présentées dans la base de données ActiviPoll, mise à disposition sur le site web InfoTerre⁴ par le Bureau de recherches géologiques et minières (BRGM). Le volume d'utilisation du 1,4-dioxane en France était de 30 tonnes par an en 2005 (INERIS 2021).

⁴ <https://ssp-infoterre.brgm.fr/fr/bd-activipoll/recherche#tab-3>

Tableau 2 : Utilisations et sources de contamination potentielle (INRS (b) 2016)

Utilisation	Exemple de produit		Source
Solvant dans la fabrication et le traitement chimique	Plastiques Caoutchoucs Adhésifs Pâtes à bois Pâtes à polir Résines Graisses Huiles Colorant	Fumigènes Acétates de cellulose Produits pharmaceutiques Médicaments vétérinaires Produits de santé naturels Laques Vernis Peintures Cires	CCME 2008; Environnement Canada et Santé Canada 2010
Produits domestiques (ingrédients ou impuretés)	Agents de nettoyage et détergents Cosmétiques : – Désodorisants – Shampoings – Savons liquides (ex : gels douche, bains moussants) – Crèmes hydratantes		NICNAS 1998; Zenker, Borden, et Barlaz 2003; Yanagida <i>et al.</i> 2006; CCME 2008; Environnement Canada et Santé Canada 2010
Agents mouillants et dispersants	Industrie textile (catalyseur de polymérisation)		CCME 2008
Dégivrants (utilisé jusqu'en 2000)	Liquides de déglacage pour les avions Liquides antigel		Mohr 2010
Domaine médical et recherche	Liquides pour le comptage à scintillation Spectroscopie Photochimie Réactifs ou éléments en chromatographie Agents déshydratants dans la préparation de coupes histologiques		CCME 2008

3.4. Origine, présence et devenir du 1,4-dioxane dans l'environnement

3.4.1. Origine dans l'environnement

Le 1,4-dioxane n'a pas de source naturelle connue. Sa présence dans l'environnement est uniquement d'origine anthropique avec plusieurs sources possibles d'introduction dans l'environnement (Abe 1999; Zenker, Borden, et Barlaz 2003; CCME 2008).

Sur le plan historique, la pollution d'eaux souterraines par le 1,4-dioxane provient d'anciens sites industriels ayant produit ou utilisé des solvants chlorés (en particulier le 1,1,1-trichloroéthane) ; sa présence dans l'environnement est alors liée à des rejets d'eaux usées, des déversements accidentels, ou des fuites au niveau des installations de stockage de solvants. Le 1,4-dioxane est ainsi fréquemment détecté dans de nombreuses eaux souterraines contaminées par des solvants chlorés (Anderson, Anderson, et Bower 2012; Adamson *et al.* 2014; Karges, Becker, et Püttmann 2018). La contamination des eaux souterraines peut aussi provenir de lixiviats de sites d'enfouissement de déchets ménagers et industriels (Lesage *et al.* 1990) et de sites de recyclage des solvants.

Actuellement, les rejets dans l'environnement d'eaux usées d'origine industrielle contenant du 1,4-dioxane proviennent de secteurs d'activités utilisant le 1,4-dioxane ou pouvant en produire

comme sous-produit de réaction lors de synthèses chimiques. Ces rejets peuvent représenter une source de contamination des eaux naturelles (Zenker, Borden, et Barlaz 2003).

Enfin, le 1,4-dioxane, présent à l'état de traces dans de nombreux produits de grande consommation comme les produits cosmétiques (Black, Hurley, et Havery 2001; Zhou 2019), peut se retrouver dans les eaux usées urbaines et être rejeté dans l'environnement (Abe 1999; Tanabe *et al.* 2006).

3.4.2. Présence dans les eaux environnementales en France

3.4.2.1. Présence dans les eaux souterraines en France

Le 1,4-dioxane est une substance inscrite, depuis le 12 mai 2022, dans la liste des paramètres de l'analyse photographique du contrôle de surveillance de l'état chimique des eaux souterraines (catégorie B), par l'arrêté du 26 avril 2022 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux. Le 1,4-dioxane est également inscrit, depuis le 5 novembre 2023, à l'annexe II fixant la liste minimale de paramètres et les valeurs seuils associées retenues au niveau national qui définissent le bon état chimique d'une masse d'eau ou d'un groupe de masses d'eau souterraine. La valeur seuil du 1,4-dioxane a été ajoutée par l'arrêté du 9 octobre 2023 modifiant l'arrêté du 17 décembre 2008 établissant les critères d'évaluation et les modalités de détermination de l'état des eaux souterraines et des tendances significatives et durables de dégradation de l'état chimique des eaux souterraines. Le seuil pour le 1,4-dioxane dans les eaux souterraines est fixé à 50 µg.L⁻¹ au moment de l'expertise.

Afin de caractériser la contamination des eaux souterraines (ESO) par le 1,4-dioxane en France, une extraction des données du portail national d'accès aux données sur les eaux souterraines ADES⁵ a été effectuée pour la période de 2013 à 2023 inclus. Les caractéristiques de l'extraction et le traitement des données sont décrits en annexe 4. À partir de cette extraction, 16 983 résultats d'analyses ont été obtenus pour le 1,4-dioxane dans les eaux souterraines. Les limites de quantification (LoQ) des méthodes mises en œuvre et le nombre de résultats correspondant (Tableau 3) apparaissent très hétérogènes, les valeurs des LoQ étant comprises entre 0,01 et 18 µg.L⁻¹. D'autres LoQ ont été jugées non pertinentes car supérieures au seuil de 50 µg.L⁻¹, aucune valeur n'ayant été quantifiée avec ces LoQ (Annexe 4).

La réalisation de ces prélèvements et leur répartition au niveau national sont dépendantes des programmes de surveillance mis en place par les Agences de l'eau. Ainsi, au moment de l'extraction des données relatives au 1,4-dioxane, aucune analyse n'était disponible pour le bassin Adour-Garonne pour la période de l'étude. Il est cependant à noter que, pour être en cohérence avec l'extraction des données pour l'évaluation de la contamination des EDCH (Annexe 5), l'extraction des données de contamination des eaux souterraines (base de données ADES), comme mentionné ci-dessus et dans l'Annexe 4, se limite au plus tard au 31 décembre 2023. Ainsi, l'inclusion du 1,4-dioxane dans les arrêtés du 26 avril 2022 et 9 octobre 2023 précités a eu lieu peu de temps avant la date limite d'inclusion des données. À terme, la surveillance du 1,4-dioxane dans les eaux souterraines devrait faire l'objet d'une homogénéité nationale. En effet, la base ADES dispose bien de résultats issus du bassin Adour-Garonne d'analyses réalisées entre 2024 et 2025, soit à une date postérieure à celle de l'extraction, mais qui n'ont pas été examinés dans le cadre de cette expertise.

⁵ www.ad.es.eaufrance.fr

Sur l'ensemble de ces 16 983 résultats et compte-tenu des précisions évoquées supra, 106 sont quantifiés, soit 0,62 % des résultats. Le tableau 3 reprend la distribution des effectifs des analyses en fonction des LoQ des méthodes d'analyses, quand elle est connue, ainsi que la fréquence de quantification associée. Les 45 résultats quantifiés pour lesquels la LoQ n'était pas connue ne sont donc pas présentés dans le tableau 3. Parmi les 2 195 points d'eau d'origine souterraine au niveau desquels des analyses ont été réalisées, 51 présentent un ou plusieurs résultats quantifiables. Le 1,4-dioxane n'a donc pas été quantifié dans 98 % des sites analysés.

Tableau 3 : Distribution des effectifs des analyses effectuées en fonction des limites de quantifications (LoQ) des méthodes d'analyse issues de la base de données ADES pour les eaux souterraines (ESO)

LoQ ^a (en µg.L ⁻¹)	Effectif (ESO) % correspondant N = 16 938	Nombre de résultats > LoQ % correspondant n = 61
0,01	4 0,02 %	0
0,2	6 0,04 %	0
0,5	4 131 24,32 %	27 0,65 %
1,23	1 0,01 %	0
2	5 922 34,87 %	31 0,52 %
3,68	2 0,01 %	0
3,8	1 0,01 %	0
15	6 870 40,45 %	3 0,04 %
18	1 0,01 %	0

^a Si LoQ connues et jugées pertinentes (< 50 µg.L⁻¹) Source : ADES ; Traitement : Anses

Malgré la variabilité des LoQ des différentes méthodes d'analyse, ces LoQ suffisent à déterminer si le seuil de 50 µg.L⁻¹ dans les eaux souterraines est respecté. Parmi les 106 résultats quantifiés, 18 % sont supérieurs au seuil de 50 µg.L⁻¹, ces dépassements ne concernant que 5 des 2 195 points d'eau d'origine souterraine. Concernant les résultats quantifiés, 50 % des concentrations mesurées sont inférieures à 3,5 µg.L⁻¹ et 90 % sont inférieures à 314,5 µg.L⁻¹ (Tableau 4). La concentration maximale retrouvée est de 761 µg.L⁻¹. Bien que les concentrations puissent être importantes sur certains sites, la faible quantification sur l'ensemble du territoire national suggère une contamination très localisée. Cependant, ce commentaire doit être nuancé dans la mesure où les LoQ supérieures au seuil de 50 µg.L⁻¹, jugées non pertinentes, n'ont pas permis d'obtenir des quantifications.

Tableau 4 : Distribution des concentrations (en $\mu\text{g.L}^{-1}$) des résultats quantifiés (n=106) issus de la base de données ADES pour les eaux souterraines

P25	P50	P75	P90	EI ou IQR
2,0	3,5	15,1	314,5	13,1

EI = écart interquartile (IQR = interquartile range)

3.4.2.2. Présence dans les eaux de surface en France

Afin de caractériser la contamination des eaux de surface (ESU) par le 1,4-dioxane en France, une extraction des données de la base Naïades⁶ a été effectuée pour la période de 2013 à 2023 inclus. Les caractéristiques de l'extraction et le traitement des données sont décrits en annexe 4. À partir de cette extraction, 74 250 résultats d'analyses ont été obtenus. Les LoQ des méthodes mises en œuvre et le nombre de résultats correspondant sont présentés dans le tableau 5. Ces LoQ sont très hétérogènes, étant comprises entre 0,1 et 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$. D'autres LoQ ont été jugées non pertinentes car supérieures à 50 $\mu\text{g.L}^{-1}$, aucune valeur n'ayant été quantifiée avec ces LoQ (Annexe 4).

La réalisation de ces prélèvements et leur répartition au niveau national sont dépendantes des programmes de surveillance mis en place par les Agences de l'eau. Ainsi, au moment de l'extraction, aucun résultat n'est disponible pour le bassin Adour-Garonne pour la période de l'étude. Par ailleurs, parmi les LoQ jugées non pertinentes car supérieures à 50 $\mu\text{g.L}^{-1}$, figurent celles de l'Agence de l'Eau Rhône-Méditerranée-Corse dont les 643 résultats ont donc été écartés, ce qui ajoute un biais sur la représentativité de la quantification à l'échelle nationale.

Sur l'ensemble de ces 74 250 résultats et compte-tenu des précisions évoquées supra, 274 sont quantifiés, soit 0,37 % des résultats. Le tableau 5 reprend la distribution des effectifs des analyses en fonction des LoQ des méthodes d'analyses ainsi que la fréquence de quantification associée. Parmi les 3 472 stations de mesure sur lesquelles il y a eu des analyses, 58 présentent un ou plusieurs résultats quantifiables. Le 1,4-dioxane n'a donc pas été quantifié pour 98 % des sites analysés.

⁶ www.naiades.eaufrance.fr

Tableau 5 : Distribution des effectifs des analyses effectuées en fonction des limites de quantifications (LoQ) des méthodes d'analyse issues de la base de données Naïades pour les eaux de surface (ESU) et concentrations minimales et maximales en 1,4-dioxane associées

LoQ ^a (en µg.L ⁻¹)	Effectif (ESU) % correspondant N = 74 250	Nombre de résultats > LoQ % correspondant n = 274	Min ^b (en µg.L ⁻¹)	Max ^b (en µg.L ⁻¹)
0,1	34 0,05 %	34 100,00 %	2,77	857,11
0,5	5 822 7,84 %	24 0,41 %	0,54	12,40
0,56	1 0,001 %	0	/	/
2	37 874 51,01 %	214 0,57 %	2,00	2 500,00
5	767 1,03 %	0	/	/
15	29 752 40,07 %	2 0,01 %	24,00	26,66

^a Si LoQ jugées pertinentes (< 50 µg.L⁻¹) ^b Si quantifié Source : Naïades ; Traitement : Anses

Concernant les résultats quantifiés, 50 % des concentrations mesurées sont inférieures à 11,9 µg.L⁻¹ et 90 % sont inférieures à 150 µg.L⁻¹ (Tableau 6). Bien que les concentrations puissent être importantes sur certains sites, la faible quantification sur l'ensemble du territoire national suggère une contamination très localisée. Cependant, ce commentaire doit être nuancé dans la mesure où les LoQ supérieures à 50 µg.L⁻¹, jugées non pertinentes, n'ont pas permis d'obtenir des quantifications.

Tableau 6 : Distribution des concentrations (en µg.L⁻¹) des résultats quantifiés (n=274) issus de la base de données Naïades pour les eaux superficielles

P25	P50	P75	P90	EI ou IQR
4,5	11,9	33,4	150,0	28,9

EI = écart interquartile (IQR = interquartile range)

3.4.3. Devenir du 1,4-dioxane dans l'environnement

3.4.3.1. Transfert entre les compartiments de l'environnement

Compte tenu de son caractère très hydrophile, le 1,4-dioxane migre rapidement dans les sols pour rejoindre les eaux souterraines.

En ce qui concerne les transferts vers l'atmosphère, le 1,4-dioxane est rapidement volatilisé à partir d'un sol sec en raison de sa forte tension de vapeur (Tableau 1). Avec une constante de Henry de 0,486 Pa.m³.mol⁻¹ (Tableau 1), le 1,4-dioxane peut être classé comme faiblement

volatil à partir d'un sol humide ou d'une eau de surface. Les modélisations donnent des temps de demi-vie de 7 jours dans un modèle d'eau de rivière et de 56 jours dans un modèle de lac⁷ (ATSDR 2012).

3.4.3.2. Dégradation abiotique

3.4.3.2.1. Hydrolyse

Étant donné que le 1,4-dioxane ne possède pas de groupes hydrolysables et que les éthers sont généralement résistants à l'hydrolyse, le 1,4-dioxane ne devrait pas être hydrolysé d'une manière significative dans l'environnement (NICNAS 1998).

3.4.3.2.2. Photolyse solaire

Le 1,4-dioxane ne peut pas être dégradé sous irradiation solaire par photolyse directe dans l'air et dans les eaux de surface car il n'absorbe pas à des longueurs d'onde supérieures à 290 nm. Néanmoins, il peut être dégradé par des réactions indirectes faisant intervenir des espèces réactives photoinduites, et en particulier le radical hydroxyle (ATSDR 2012).

■ Dans l'air

Les vitesses de dégradation du 1,4-dioxane dans l'air par l'ozone et par le radical nitrate sont négligeables par rapport à la vitesse de dégradation par le radical hydroxyle (Grosjean 1990). Avec une valeur de constante cinétique de OH^\bullet sur le 1,4-dioxane de $1,09 \cdot 10^{-11} \text{ cm}^3 \cdot \text{molécule}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ dans l'air (Dagaut *et al.* 1990) et une concentration moyenne en OH^\bullet de l'ordre de $0,5 \text{ à } 1,5 \cdot 10^6 \text{ OH}^\bullet \cdot \text{cm}^{-3}$, la demi-vie estimée du 1,4-dioxane dans l'air est de 1 à 3 jours (Platz *et al.* 1997; ATSDR 2012).

■ Dans les eaux de surface

Dans les eaux superficielles, un temps de demi-vie du 1,4-dioxane compris entre 67 jours et 9,1 ans est estimé en considérant une oxydation par le radical hydroxyle formé dans l'eau par les réactions photochimiques (Mackay *et al.* 2006).

3.4.3.3. Biodégradation

Le 1,4-dioxane est considéré comme très résistant à la biodégradation en raison de sa structure hétérocyclique avec deux liaisons éther (Zenker, Borden, et Barlaz 2003). Les résultats des différents tests de biodégradabilité effectués selon les protocoles décrits par les lignes directrices 301F, 302B, 309 et 310 de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), permettent de considérer le 1,4-dioxane comme « non facilement biodégradable » (ECHA 2021b). En réalisant des essais de biodégradation du 1,4-dioxane dans des eaux de surface selon la ligne directrice 309 de l'OCDE (milieu aérobie et faible concentration en 1,4-dioxane : $100 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), Hofman-Caris et Claßen n'observent aucune diminution de la concentration en 1,4-dioxane durant 60 jours et estiment par modélisation que le temps de demi-vie du 1,4-dioxane dans les eaux de surface est supérieur à 10 000 jours en conditions abiotique (hydrolyse) et biotique (biodégradation aérobie) (Hofman-Caris et Claßen 2020).

⁷ Données de modélisation :

- Rivière : profondeur = 1 m ; vitesse d'écoulement de l'eau = $1 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$; vitesse du vent = $3 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$
- Lac : profondeur = 1 m ; vitesse d'écoulement de l'eau = $0,05 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$; vitesse du vent = $0,5 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ (ATSDR 2012).

Des travaux de recherche ont cependant montré que des microorganismes capables de métaboliser ou de cométaboliser le 1,4-dioxane peuvent être présents dans des sites pollués par le 1,4-dioxane (Sei *et al.* 2010; 2013; DiGuseppi, Walecka-Hutchison, et Hatton 2016; Tang et Mao 2023). Les études cinétiques réalisées en microcosmes avec des échantillons d'eaux prélevés dans différents puits de surveillance de nappes d'eaux souterraines contaminées par du 1,4-dioxane (de quelques $\mu\text{g.L}^{-1}$ à quelques dizaines de mg.L^{-1}) montrent que les temps de demi-vie du 1,4-dioxane peuvent aller de quelques semaines (Li *et al.* 2015) à quelques dizaines d'années (Adamson *et al.* 2022). Sur le plan cinétique, la vitesse de biodégradation du 1,4-dioxane dans les eaux par métabolisation diminue lorsque la concentration en 1,4-dioxane diminue (da Silva *et al.* 2018; Tang et Mao 2023). Pour des concentrations en 1,4-dioxane de l'ordre de quelques $\mu\text{g.L}^{-1}$, le 1,4-dioxane peut être considéré comme non biodégradable dans les conditions environnementales.

3.4.3.4. Conclusion concernant la dégradation dans l'eau

Le 1,4-dioxane est une substance très hydrophile qui migre rapidement vers les eaux souterraines. Il est relativement stable dans les eaux naturelles car il ne s'hydrolyse pas et n'est pas significativement photo-oxydable sous irradiation solaire. Il est aussi considéré comme non biodégradable dans les conditions environnementales.

3.5. Effets des traitements de l'eau sur les concentrations en 1,4-dioxane dans les EDCH

3.5.1. Clarification

Les analyses réalisées sur des usines de production d'eau potable ont montré que les étapes de décantation et de filtration sur sable ne diminuent pas la concentration en 1,4-dioxane (Carrera *et al.* 2019; C. Wang *et al.* 2022).

3.5.2. Aération/Stripping

Le 1,4-dioxane n'est pas éliminé d'une manière significative lors d'une aération ou d'un stripping à l'air. McGuire, Suffet, et Radziul ont rapporté une diminution de la concentration en 1,4-dioxane de 3 % après 2,4 heures d'aération avec un rapport air/eau de 80/1 (McGuire, Suffet, et Radziul 1978).

3.5.3. Adsorption sur charbon actif

En raison de son caractère très hydrophile, le 1,4-dioxane n'est que très faiblement retenu à la surface du charbon actif. Par ailleurs, étant peu biodégradable, le 1,4-dioxane n'est pas éliminé par voie biologique au sein des filtres à charbon actif en grains (CAG) dans les conditions rencontrées dans les usines de production d'eau potable. Une étude pilote de filtration d'une eau de surface clarifiée ($[\text{1,4-dioxane}] = 10,7 \pm 0,7 \mu\text{g.L}^{-1}$; $[\text{COT}] = 1,4 \text{ mg.L}^{-1}$) sur des colonnes de CAG a montré une saturation des CAG après seulement 15 à 30 jours de filtration avec un temps de contact en colonne vide de 30 min, soit après filtration de 700 à 1400 m^3 d'eau m^{-3} de CAG (McElroy *et al.* 2023). Des analyses ponctuelles réalisées dans des usines de production d'eau potable ont montré que les rendements d'élimination du 1,4-dioxane par filtration sur CAG sont faibles (de l'ordre de 5 à 20 %) (Carrera *et al.* 2019; C. Wang *et al.* 2022; Bach, Boiteux, et Dauchy 2023) voire parfois négatifs en raison d'une désorption du 1,4-dioxane (-134 %) (Carrera *et al.* 2019). Les micropolluants organiques très peu adsorbables sur le CAG comme le 1,4-dioxane peuvent en effet être facilement désorbés lorsque le CAG atteint ses capacités maximales d'adsorption pour le micropolluant par déplacement d'équilibre lors de variations des paramètres physico-chimiques de la qualité des

eaux alimentant les filtres à CAG et par des mécanismes de compétition avec la matière organique naturelle sur les sites d'adsorption.

3.5.4. Filtration membranaire

Le 1,4-dioxane est difficile à éliminer par les procédés membranaires car c'est une molécule très soluble dans l'eau, neutre et de très petite taille. Il n'est pas éliminé par microfiltration et par ultrafiltration car le diamètre des pores de ces membranes est supérieur à la taille du 1,4-dioxane (Liang *et al.* 2011). Cependant, certaines membranes d'osmose inverse ou d'osmose inverse basse pression (OIBP), et à un degré moindre de nanofiltration, peuvent être utilisées pour diminuer la concentration en 1,4-dioxane dans les eaux à potabiliser (Annexe 6).

Les taux de rejet du 1,4-dioxane déterminés en laboratoire avec des membranes d'osmose inverse sont généralement supérieurs à 80 % voire 90 % et légèrement inférieurs aux taux de rejet du chlorure de sodium (Košutić, Kaštelan-Kunst, et Kunst 2000; Košutić et Kunst 2002; Košutić, Dolar, et Kunst 2006; Schoonenberg Kegel, Rietman, et Verliefde 2010; Fujioka *et al.* 2018). Sur une usine de production d'eau potable, des rendements d'élimination du 1,4-dioxane par osmose inverse compris entre 70 et 85 % ont été rapportés (Carrera *et al.* 2019).

En ce qui concerne la nanofiltration, les performances dépendent du seuil de coupure des membranes (MWCO : *Molecular weight cut-off*)⁸. Des taux de rejet du 1,4-dioxane de l'ordre de 81 %, 36 % et 47 % ont été respectivement obtenus avec des membranes TS80 (MWCO ~ 150 ou 200 Da) (Košutić, Kaštelan-Kunst, et Kunst 2000; Verliefde *et al.* 2009; Mohammad *et al.* 2015), NF-270 (MWCO ~ 200-300 Da) (Alturki *et al.* 2010; Košutić *et al.* 2005) et NF-90 (MWCO ~ 200 Da) (Yangali-Quintanilla *et al.* 2010). Seules les membranes « serrées » de nanofiltration peuvent avoir des performances se rapprochant de celles de certaines membranes d'osmose inverse.

L'OIBP (procédé membranaire se situant entre l'osmose inverse et la nanofiltration) est un procédé qui commence à se développer avec la réalisation d'installations pour l'adoucissement partiel des EDCH. L'OIBP pourrait aussi être utilisée dans le futur pour l'élimination de micropolluants organiques non retenus par le charbon actif comme le 1,4-dioxane. La sélection des membranes adéquates ne pouvant pas être réalisée uniquement sur la base des données fournies par les fabricants (en particulier le seuil de coupure et le taux de rejet de NaCl), des études pilotes sont nécessaires afin de valider les performances des membranes en conditions réelles avec l'eau à traiter ou de conforter le choix d'une membrane (Anses 2025a). Il convient aussi de rappeler que la mise œuvre de l'OIBP conduit également à une élimination des sels dissous et impose des traitements complémentaires comme une reminéralisation de l'eau.

3.5.5. Oxydation ou désinfection par voie chimique

3.5.5.1. Ozone

Lors de l'ozonation des eaux à potabiliser, la dégradation d'un micropolluant organique peut résulter de réactions directes initiées par l'ozone moléculaire (O₃) et de réactions indirectes

⁸ Le seuil de coupure moléculaire ou MWCO d'une membrane désigne le poids moléculaire minimal du soluté (en daltons) pour lequel 90 % du soluté est retenu par la membrane.

initiales par le radical hydroxyle (OH^\bullet) généré lors de la décomposition de l'ozone dissous dans l'eau.

La valeur de la constante cinétique absolue de réaction de O_3 sur le 1,4-dioxane ($k_{\text{O}_3} < 0,32 \pm 0,03 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$) (Hoigné et Bader 1983) indique que le 1,4-dioxane peut être considéré comme réfractaire à une oxydation directe par O_3 lors de l'ozonation des eaux.

En ce qui concerne la voie radicalaire, la valeur de la constante cinétique absolue de réaction de OH^\bullet sur le 1,4-dioxane est de l'ordre de $2,5$ à $3,1.10^9 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$ (Buxton 1988). Cet ordre de grandeur de valeur de constante cinétique est trop faible pour obtenir un bon rendement d'élimination du 1,4-dioxane par ozonation en raison de la présence de pièges à radicaux OH^\bullet dans les eaux à potabiliser (carbone organique dissous (COD) et ions bicarbonate (TAC : titre alcalimétrique complet > 5 °f)) et du pH des eaux (pH $< 7,5$) qui limite la vitesse de formation de radicaux OH^\bullet . Carrera et al. et Wang et al. ont ainsi observé une élimination partielle du 1,4-dioxane par ozonation (rendements compris entre 15 et 40 %) dans des usines de production d'eau potable (valeurs du pH et des concentrations en COD et TAC non précisées) (Carrera et al. 2019; C. Wang et al. 2022).

Le mécanisme d'oxydation du 1,4-dioxane par le radical hydroxyle a été étudié par Stefan et Bolton à partir d'expériences d'oxydation par le procédé avancé $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$ (Stefan et Bolton 1998). Dans leurs conditions expérimentales, le 1,4-dioxane a été totalement minéralisé en dioxyde de carbone. Les auteurs ont identifié et quantifié de nombreux sous-produits intermédiaires de dégradation du 1,4-dioxane : deux esters d'éthylène glycol (le diformiate d'éthylène glycol, intermédiaire réactionnel majoritaire et le monoformiate d'éthylène glycol), les acides méthoxyacétique, formique, acétique, glycolique, glyoxylique et oxalique, le formaldéhyde, l'acétaldéhyde et le glyoxal (Annexe 7). Ils n'ont pas détecté la formation d'éthylène glycol.

Les sous-produits d'oxydation du 1,4-dioxane sont généralement moins réactifs avec le radical hydroxyle que la molécule mère (Annexe 7). La dégradation du 1,4-dioxane lors de l'ozonation des eaux à potabiliser peut conduire à une accumulation de certains sous-produits d'oxydation et en particulier des esters d'éthylène glycol, d'aldéhydes et d'acides carboxyliques. Ces sous-produits qui sont plus biodégradables que le 1,4-dioxane peuvent être éliminés par voie biologique au sein des filtres à CAG dans les filières de traitement comprenant une ozonation suivie d'une filtration sur CAG (Adams, Scanlan, et Secrist 1994; Suh et Mohseni 2004).

3.5.5.2. Chlore et dioxyde de chlore

Comme l'ozone moléculaire, le chlore et le dioxyde de chlore ne réagissent pas avec le 1,4-dioxane (McGuire, Suffet, et Radziul 1978; McElroy, Hyman, et Knappe 2019; Anses 2023).

3.5.6. Désinfection par irradiation UV

Le 1,4-dioxane ne peut pas être photolysé par irradiation UV car il n'absorbe pas ce rayonnement (Fujioka et al. 2020). Des expériences en laboratoire ont confirmé que l'irradiation UV n'a conduit à aucune diminution significative de la concentration en 1,4-dioxane à des doses UV de $5\,400 \text{ J.m}^{-2}$ (Kruithof, Kamp, et Martijn 2007) ou de $9\,000 \text{ J.m}^{-2}$ (Fujioka et al. 2020), très supérieures à la dose UV de 400 J.m^{-2} classiquement utilisée pour la désinfection des EDCH.

3.5.7. Conclusion

Les procédés classiquement utilisés et autorisés en France dans les usines de production d'eau potable n'ont aucune action sur la concentration en 1,4-dioxane (clarification, chloration, désinfection UV) ou ne sont pas assez efficaces (ozonation radicalaire et filtration sur CAG seules ou couplées) pour garantir l'élimination du 1,4-dioxane. La nanofiltration (avec une membrane dense et un seuil de coupure inférieur à 150 - 200 Da) permet une rétention du 1,4-dioxane de l'ordre de 50 %. Seules l'osmose inverse et l'osmose inverse basse pression (OIBP) garantissent une bonne élimination du 1,4-dioxane avec des rendements d'élimination supérieurs à 80 % et pouvant aller jusqu'à 95 %. Les données issues d'unités pilotes ou d'installations industrielles étant rares, la mise en œuvre de ces procédés membranaires dans les usines de production d'eau potable requiert au préalable des études expérimentales avec l'eau à traiter afin de valider les performances des membranes pour la rétention du 1,4-dioxane, de spécifier les conditions de filtration permettant de garantir l'efficacité du procédé et de définir les traitements complémentaires à mettre en place dans la filière de traitements (préfiltration, addition de séquestrant, post-reminéralisation).

3.6. Méthodes d'analyse dans les EDCH

3.6.1. Principes analytiques et performances

Le 1,4-dioxane n'est pas intégré au contrôle sanitaire des eaux de consommation et aucune méthode d'analyse ni exigence de performance pour cette molécule n'est précisée dans l'arrêté du 19 octobre 2017 relatif aux méthodes d'analyse utilisées dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux. Il ne fait pas l'objet d'une méthode d'analyse normalisée en France ni en Europe. L'US EPA a publié plusieurs méthodes de référence, basées sur différents principes analytiques (Method 8260, 8270, 522 et 541).

Au regard des propriétés physico-chimiques de cette molécule, les méthodes de chromatographie en phase gazeuse couplées à la spectrométrie de masse sont principalement utilisées dans le domaine de l'environnement.

Plusieurs méthodes d'extraction peuvent être utilisées (Sun, Lopez-Velandia, et Knappe 2016; McElroy, Hyman, et Knappe 2019; Bach, Boiteux, et Dauchy 2024) :

- Extraction liquide/liquide : cette méthode est préconisée par l'US EPA (EPA Method 8270). Néanmoins, cette méthode est chronophage, consommatrice de solvants organiques et susceptible de présenter des performances insuffisantes (10 µg.L⁻¹ de solution d'étalon interne).
- Des méthodes d'extraction solide/liquide sont également disponibles et proposées par l'US EPA (Method 522 et Method 541) avec des limites de quantification de l'ordre de 0,1 µg.L⁻¹.
- En raison de la volatilité de la molécule, des méthodes plus rapides sans étape d'extraction préalable se sont également développées par espace de tête dynamique (*Purge and Trap*) ou espace de tête statique (*Head Space*) pour des limites de quantification inférieures au µg.L⁻¹ (EPA method 8260).
- Des méthodes d'extraction alternatives sont également disponibles par SPME (*Solid Phase Micro Extraction*) avec des limites de quantification de l'ordre de 0,5 à 1 µg.L⁻¹. Toutefois, la présence d'autres solvants et le vieillissement des fibres SPME peuvent impacter la robustesse de la méthode.

Au 3 septembre 2025, aucun laboratoire n'est agréé en France pour le contrôle sanitaire des eaux pour le paramètre 1,4-dioxane et 4 laboratoires sont accrédités par le Comité français d'accréditation (COFRAC) pour ce paramètre.

Les limites de quantification varient ainsi énormément selon les techniques analytiques et les principes d'extraction : de l'ordre de 0,1 à plusieurs $\mu\text{g.L}^{-1}$ avec des incertitudes relatives élargies ($k=2$) de l'ordre de 30 % à 50 % selon les niveaux de concentration.

3.6.2. Conservation et prétraitement des échantillons

Les échantillons sont généralement prélevés dans des flacons en verre. L'ajout de stabilisant pour neutraliser le chlore est préconisé dans les standards de l'US EPA. Le délai de conservation des échantillons avant analyse, préconisé dans les méthodes de l'US EPA, est de 28 jours. Des essais de conservation des échantillons réalisés au LHN mettent en évidence une très grande stabilité de la molécule sans baisse des concentrations après 4 mois de conservation d'échantillons naturels en chambre froide (Anses 2023).

3.6.3. Difficultés analytiques et interférences

Les solvants et réactifs (comprenant également l'eau) constituent une source de contamination potentielle, qu'il convient de maîtriser par l'analyse régulière de blancs analytiques. Des interférences peuvent être rencontrées en fonction de la matrice analysée ; elles peuvent inhiber ou exalter le signal lors de l'ionisation chimique dans le détecteur de masse et aboutir à un biais sur le résultat. Le recours à un étalon interne marqué permet de limiter ce risque. L'application des critères d'identification généralement retenus pour la spectrométrie de masse (temps de rétention, ions spécifiques et *ratio*) permet d'éliminer les principaux risques d'interférence dont les erreurs d'identification. Le recours à des comparaisons inter-laboratoires permet de garantir la robustesse des résultats mais elles ne sont disponibles qu'à l'échelle européenne et pas en France. Une grande vigilance doit également être apportée au risque de contamination croisée par la verrerie ou l'analyse d'échantillon après un échantillon fortement contaminé.

3.6.4. Méthode d'analyse utilisée pour la campagne nationale du LHN

Le principe analytique retenu pour la campagne nationale 2020-2022 du Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN) est une extraction sur phase solide (SPE) suivie d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse ou GC-MS (résultats produits sous accréditation COFRAC). Le 1,4-dioxane- d_8 a été utilisé comme étalon interne pour corriger les effets matrice et la variabilité de la réponse instrumentale. La limite de quantification obtenue est de $0,15 \mu\text{g.L}^{-1}$ et l'incertitude relative élargie ($k=2$) à 50 % à la limite de quantification, puis à 30 % sur le reste du domaine. Un pré-screening par la technique dégazage et piégeage (*Purge and Trap*) suivie d'une analyse GC-MS ont été réalisés systématiquement en amont de l'analyse avec une limite de quantification de $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$. Les résultats étaient concordants quel que soit le principe analytique.

3.7. Évaluation des expositions par voie orale au 1,4-dioxane

3.7.1. Contamination des EDCH par le 1,4-dioxane en France

Le 1,4-dioxane n'étant pas intégré au contrôle sanitaire des eaux, les données disponibles à ce jour à travers la base du système d'information des services santé-environnement sur les eaux (SISE-Eaux) sont très parcellaires et liées à des initiatives locales avec un contexte

industriel particulier. Le code SISE-Eaux correspondant à ce paramètre a été créé en 2014 et les premières analyses enregistrées dans la base de données SISE-Eaux remontent à 2018.

Une campagne nationale d'occurrence sur des composés émergents, incluant le 1,4-dioxane, a par ailleurs été menée par le Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN) de l'Anses entre 2020 et 2022 (Anses 2023), augmentant ainsi le nombre de résultats disponibles.

L'ensemble de ces données a permis de mesurer les concentrations dans les ressources utilisées pour la production des EDCH en France ainsi que les concentrations dans les EDCH distribuées en France.

■ Campagne nationale exploratoire du Laboratoire d'Hydrologie de Nancy

Au cours de la période 2020-2022, le LHN a réalisé une campagne nationale d'analyse de différents composés émergents, dont le 1,4-dioxane, dans les ressources en eau brute utilisées pour la production d'EDCH (code SISE-Eaux : CAP) et dans les eaux traitées en sortie de station de traitement (code SISE-Eaux : TTP). Pour chaque département, trois types de points de prélèvement d'eaux (couples eau brute / eau traitée) ont été échantillonnés, à savoir des installations dont les ressources fournissent le plus gros débit d'eau traitée du département, des sites aléatoires et des sites d'intérêt susceptibles de présenter des résultats positifs. Pour le 1,4-dioxane, les points d'intérêts retenus sont des captages influencés par des rejets industriels. Le détail sur les moyens mis en œuvre et l'organisation (méthode d'analyse, assurance qualité, échantillonnage et analyses de confirmation) de cette campagne sont disponibles dans le rapport d'appui scientifique et technique du LHN (Anses 2023).

■ Base de données SISE-Eaux

Une demande d'extraction de la base SISE-Eaux a été transmise au service concerné de la DGS en date du 29 avril 2024 afin de collecter les informations disponibles pour le 1,4-dioxane dans les eaux brutes, les EDCH et les eaux embouteillées. Les caractéristiques de cette extraction et le traitement appliqué aux données sont exposés dans l'annexe 5. Cette demande couvrait la période du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2023, soit la même période que celle des extractions des bases Naïades et ADES pour l'étude de la contamination des eaux environnementales.

■ Exploitation des résultats

La limite de quantification employée pour les données issues de la campagne du LHN était de 0,15 µg.L⁻¹. Les limites de quantification employées pour les résultats issus de la base de données SISE-Eaux sont en revanche très hétérogènes, allant de 0,1 à 15 µg.L⁻¹. Cela s'explique notamment par l'absence d'exigence de performance pour ce paramètre non intégré au contrôle sanitaire. Par ailleurs, la surveillance du 1,4-dioxane dans les EDCH est fortement liée à un contexte industriel particulier. Ainsi, les résultats issus de la base SISE-Eaux présentent une inégalité de répartition géographique, expliquée notamment par l'existence de programme de surveillance renforcée d'une ou plusieurs ARS. Pour ces raisons analytiques et de représentativité spatiale, les résultats issus de la campagne nationale du LHN et ceux issus de la base de données SISE-Eaux n'ont pas été regroupés et ont été analysés séparément. Par ailleurs, certains résultats de la campagne du LHN étaient également présents dans la base de données SISE-Eaux, ces derniers ont ainsi été supprimés des données extraites de la base de données SISE-Eaux afin de ne pas être pris en compte deux fois (Annexe 5, tableau II).

3.7.1.1. Campagne nationale exploratoire du Laboratoire d'Hydrologie de Nancy

Les échantillons d'origine souterraine étaient majoritaires par rapport à ceux d'origine superficielle avec 71 % des 297 échantillons d'eaux brutes prélevés. Le 1,4-dioxane a pu être

quantifié dans 8,1 % des échantillons d'eau brute. Le taux de quantification des ressources d'origines superficielle et souterraine est assez proche (9,3% contre 7,6% respectivement). La concentration maximale rencontrée dans l'eau brute était de 2,85 µg.L⁻¹ pour une eau d'origine superficielle et de 1,92 µg.L⁻¹ pour une eau d'origine souterraine (Tableau 7).

Au total, 289 échantillons d'eau issue des installations de traitement ont été analysés. Le 1,4-dioxane a pu être quantifié dans 6,9 % des échantillons d'eau traitée et la concentration maximale rencontrée était de 2,46 µg.L⁻¹ (Tableau 7).

Les échantillons positifs se répartissaient équitablement entre eaux brutes (55 %) et eaux traitées (45 %). La distribution des concentrations pour les résultats quantifiés est représentée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Quantification et concentrations en 1,4-dioxane dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH et les eaux traitées issues de la campagne nationale du LHN entre 2020 et 2022

Type d'eau	N	n > LoQ* %	Concentrations en 1,4-dioxane (µg.L ⁻¹)			
			Min	P50	Moy	Max
Eau brute (CAP) de toute origine	297	24 8,1 %	0,15	0,47	0,75	2,85
Eau brute (CAP) d'origine souterraine	211	16 7,6 %	0,20	0,47	0,72	1,92
Eau brute (CAP) d'origine superficielle	86	8 9,3 %	0,15	0,55	0,81	2,85
Eau traitée en sortie de station de traitement (TTP)	289	20 6,9 %	0,15	0,46	0,65	2,46

*LoQ = 0,15 µg.L⁻¹ pour l'ensemble des résultats de la campagne du LHN

Les échantillons quantifiés sont majoritairement issus des points d'intérêt (63 %), c'est-à-dire des captages influencés par les rejets industriels, et dans une moindre mesure des points de gros débits (25%) et des points aléatoires (12%). Par ailleurs, la concentration maximale rencontrée, soit 2,85 µg.L⁻¹, correspond à une eau brute provenant d'un point d'intérêt dont l'origine est superficielle (Anses 2023).

3.7.1.2. Base de données SISE-Eaux

Au total, 571 échantillons d'eaux provenant de ressources utilisées pour la production d'EDCH ont fait l'objet d'analyses. Sur l'ensemble de ces analyses, la majorité avaient une limite de quantification de 15 µg.L⁻¹ (Tableau 8), soit cent fois plus élevée que celle appliquée dans le cadre de la campagne du LHN et également beaucoup plus élevée que les concentrations maximales observées (Tableau 9). Cette disparité dans les LoQ peut s'expliquer par l'absence de réglementation actuelle du 1,4-dioxane dans les EDCH, mais également par une stratégie analytique mise en œuvre dont les performances ont été alignées sur les exigences de surveillance concernant les eaux souterraines, à savoir une valeur seuil de 50 µg.L⁻¹ dans les eaux souterraines.

Tableau 8 : Distribution des limites de quantification (LoQ) des résultats non quantifiés pour les eaux brutes (CAP), traitées (TTP) et distribuées (UDI) (données extraites de la base SISE-Eaux, hors résultats de la campagne LHN)

LoQ ^a (en µg.L ⁻¹)	% eaux brutes (CAP) n ^b = 502	% eaux traitées (TTP) n ^b = 351	% eaux distribuées (UDI) n ^b = 11
0,1	13,1	0,6	9,1
0,15	6,0	1,1	18,2
0,5	1,4	0,3	-
1	0,4	-	-
2	12,7	-	36,4
15	66,3	98,0	36,4

^a Inconnue pour les résultats quantifiés

Source : SISE-Eaux ; Traitement : Anses

^b Résultats non quantifiés uniquement

Avec ce biais lié à la grande hétérogénéité des LoQ appliquées, 12,1 % des résultats issus des eaux brutes ont pu être quantifiés (Tableau 9). Les résultats quantifiés ont été recensés en fonction de la nature de la ressource en eau dans le tableau 9.

Tableau 9 : Concentrations en 1,4-dioxane dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH, les eaux traitées et distribuées en France (données extraites de la base SISE-Eaux, hors résultats de la campagne LHN)

Type d'eau	Nombre de résultats	Résultats quantifiés (%)	Concentration maximale (en µg.L ⁻¹)
Eau brute (CAP) de toute origine	571	69 (12,1 %)	3,80
Eau brute (CAP) d'origine souterraine	512	68 (13,3 %)	3,80
Eau brute (CAP) d'origine superficielle	59	1 (1,7 %)	0,31
Eau traitée (TTP)	407	56 (13,8 %)	0,74
Eau distribuée (UDI)	12	1 (8,3 %)	0,41

Source : SISE-Eaux ; Traitement : Anses

Au total, 407 échantillons ont fait l'objet d'analyse à la sortie des installations de traitement des EDCH. Sur ces échantillons, la majorité avaient une limite de quantification de 15 µg.L⁻¹ (Tableau 8) ; or cette valeur est largement supérieure aux concentrations maximales observées (Tableau 9). Ainsi la fréquence de quantification calculée ici est difficilement interprétable et non représentative de la situation nationale. Avec ce biais lié à la grande hétérogénéité des LoQ appliquées, 13,8 % des résultats issus des eaux traitées ont pu être quantifiés (Tableau 9).

Au total, 12 échantillons provenaient directement d'unités de distribution (UDI) et un seul a pu être quantifié (Tableaux 8 et 9).

Tableau 10 : Répartition spatiale de la quantification du 1,4-dioxane dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH, les eaux traitées et distribuées en France (données extraites de la base SISE-Eaux, hors résultats de la campagne LHN)

Type d'eau	Régions concernées	Nombre total d'installations	Nombre de sites avec résultats quantifiés	% de sites avec des résultats quantifiés
Eau brute (CAP)	9	271	10	3,7 %
Eau traitée (TTP)	3	89	2	2,2 %
Eau distribuée (UDI)	5	9	1	11,1 %

Source : SISE-Eaux ; Traitement : Anses

Au biais analytique, expliqué par l'absence d'exigence de performance des méthodes d'analyse du paramètre 1,4-dioxane⁹, s'ajoute un biais géographique. En effet, le 1,4-dioxane ne faisant pas partie des paramètres recherchés dans le cadre du contrôle sanitaire, les analyses réalisées dans les EDCH proviennent de programmes de surveillance initiés par les ARS, pouvant avoir pour origine des signaux provenant de la surveillance environnementale et des campagnes nationales exploratoire telles que celles du LHN. Cette hétérogénéité spatiale, illustrée dans le tableau 10, peut s'expliquer par une surveillance adaptée à un contexte spécifique.

Les niveaux de contamination relevés à travers ces résultats ne sont donc pas représentatifs de la contamination des ressources au niveau national en raison d'une surreprésentation des sites d'intérêt pouvant présenter une contamination.

3.7.2. Concentrations dans les eaux conditionnées commercialisées en France

A ce jour, dans la littérature, il n'existe pas de données relatives à la présence du 1,4-dioxane dans les eaux conditionnées commercialisées. De plus, aucun résultat de l'extraction de la base de données SISE-Eaux ne concernait les eaux conditionnées.

3.7.3. Exposition alimentaire

Aucune donnée n'a été retrouvée dans la base de données Contamine¹⁰ ou dans les différentes études de l'alimentation totale (EAT) réalisées par l'Anses. Peu de données sont disponibles dans la littérature sur la contamination des aliments par le 1,4-dioxane et ces dernières ne sont pas toutes représentatives de la situation française. Parmi les plus récentes de ces études mesurant l'exposition au 1,4-dioxane par l'alimentation, deux d'entre elles concernent des régimes alimentaires japonais (Nishimura *et al.* 2004; 2005).

⁹ D'après l'arrêté modifié du 19 octobre 2017 relatif aux méthodes d'analyse utilisées dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux.

¹⁰ La base Contamine centralise et présente les données de contamination des aliments issues principalement des plans de surveillance et de contrôle de la DGAL et de la DGCCRF et des études de l'Agence.

La première étude a mesuré l'exposition de la population de la région de Kanto au 1,4-dioxane à travers 12 groupes d'aliments (Nishimura *et al.* 2004) avec une limite de détection de $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$. Les concentrations trouvées dans ces aliments allaient jusqu'à $15 \mu\text{g.kg}^{-1}$ d'aliment. La prise quotidienne calculée de 1,4-dioxane était de $0,44 \mu\text{g.j}^{-1}$. Dans la seconde étude se basant également sur un régime alimentaire japonais (Nishimura *et al.* 2005), la prise de 1,4-dioxane issue de l'alimentation a été mesurée sur 27 échantillons de repas mélangés et homogénéisés issus d'habitations de différentes préfectures, couvrant une période de 3 jours et en appliquant une limite de détection de $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$. Le 1,4-dioxane n'a été détecté que dans un seul échantillon avec une concentration de $3 \mu\text{g.kg}^{-1}$ d'homogénat de repas.

Bien que le régime alimentaire japonais ne soit pas facilement transposable à celui de la population française, l'exposition humaine au 1,4-dioxane par la consommation d'aliments semble être très faible.

Du 1,4-dioxane a également été retrouvé comme contaminant de certains additifs alimentaires tels que le polysorbate 60 (ou E435) et le polysorbate 80 (ou E433) et les taux de 1,4-dioxane allaient respectivement de 4,8 à 6,0 ppm (mg.L^{-1}) et de 5,3 à 5,8 ppm (mg.L^{-1}) dans ces composés (Birkel, Warner, et Fazio 1979; ATSDR 2012).

3.7.4. Autres sources et voies d'exposition

Les produits de consommation, notamment les produits cosmétiques, peuvent aussi être une source d'exposition au 1,4-dioxane. Les utilisateurs sont exposés au 1,4-dioxane par inhalation ou par contact cutané. Le 1,4-dioxane est inscrit à l'annexe II du règlement (CE) n° 1223/2009, qui liste les substances interdites dans les produits cosmétiques au sein de l'Union Européenne. Cette interdiction concerne l'ajout intentionnel du 1,4-dioxane dans les produits cosmétiques. Cependant des traces de 1,4-dioxane peuvent encore être présentes en tant que sous-produit résultant du processus de fabrication de certains composés éthoxylés, tels que les détergents, les agents moussants, les émulsifiants ou les solvants, potentiellement présents dans des cosmétiques. En 2015, le Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC ou SCCS pour *Scientific Committee on Consumer Safety*), sollicité par la Commission européenne, a estimé qu'un niveau de traces de 1,4-dioxane inférieur ou égal à 10 ppm dans les produits cosmétiques est considéré comme sécuritaire pour l'utilisateur (SCCS 2015).

Par ailleurs, le 1,4-dioxane est considéré comme faiblement volatil une fois dissous dans l'eau (voir chapitre « 3.4.3. Devenir du 1,4-dioxane dans l'environnement ») et l'exposition au 1,4-dioxane par absorption cutanée ou par inhalation lors de la baignade ou de la douche n'est pas considérée comme importante (Krishnan 2004; Krishnan et Carrier 2008; Santé Canada 2021). Ainsi, l'exposition par inhalation lors d'une douche n'a pas été prise en compte dans cette expertise.

3.8. Synthèse des effets sur la santé après exposition par voie orale

3.8.1. Toxicocinétique

Concernant la toxicocinétique, seules les données par voie orale ont été considérées. Les données portant sur les autres voies n'ont été présentées qu'en l'absence de données sur cette voie d'intérêt ou pour souligner des divergences entre les voies.

3.8.1.1. Absorption

Dans l'étude de Young, Braun, et Gehring, des doses de ^{14}C -dioxane de 10, 100 et 1000 mg.kg pc $^{-1}$.j $^{-1}$ ont été administrées à des rats mâles Sprague-Dawley par gavage pendant 17 jours (Young, Braun, et Gehring 1978a; 1978b). Lors de l'expérimentation, avec administrations cumulées, moins de 2 % de la dose totale de radioactivité a été retrouvée dans les fèces, soulignant ainsi une absorption gastrointestinale quasi-complète indépendamment de la dose ou de la fréquence d'exposition.

Il n'existe à ce jour aucune donnée publiée sur l'absorption du 1,4-dioxane par voie orale chez l'Homme.

3.8.1.2. Distribution

Aucune donnée de distribution n'est disponible à ce jour, ni chez l'animal, ni chez l'Homme, que ce soit à l'issue d'une exposition par ingestion, inhalation ou contact cutané. Seules des données de distribution *in vivo* après administration par voie intrapéritonéale (IP) sont disponibles.

Dans l'étude de Mikheev *et al.*, après une injection IP, la distribution du 1,4-dioxane a été suivie dans le sang, le foie, le rein, le cerveau et les testicules de rats pendant 6 h (suivant une cinétique à 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 3 h et 6 h) (Mikheev, Gorlinskaya YeP, et Solovyova 1990). Selon les auteurs, la dose utilisée dans l'étude représentait approximativement, pour cette espèce, un dixième de la dose létale 50 (DL50), située d'après la littérature de l'époque entre 5 346 et 7 120 mg.kg pc $^{-1}$ (Laug *et al.* 1939; Smyth, Seaton, et Fischer 1941; Pozzani, Weil, et Carpenter 1959). Le temps maximal d'accumulation (Tmax) nécessaire à l'atteinte de la concentration maximale dans ces organes était de 5 min pour le foie et le rein, et de 15 min pour le sang, le cerveau et les testicules. Selon les auteurs de l'étude, cette différence pourrait être expliquée par un transport sélectif au sein des membranes de ces organes. Le ratio de concentration retrouvé dans les différents tissus par rapport au sang indique que le 1,4-dioxane a été distribué uniformément sans stockage, à l'exception des testicules.

L'étude de Woo *et al.* (Woo, Argus, et Arcos 1977b) fait suite à l'injection IP d'une dose unique de 6,87 mg.kg pc $^{-1}$ (500 μCi .100 g pc $^{-1}$) de ^3H -1,4-dioxane à des rats Sprague-Dawley mâles. Les niveaux de radioactivité sont mesurés aussi bien dans le sang que dans le foie, les reins, la rate, les poumons, le côlon et les muscles squelettiques, à 1, 2, 6 et 16 h suivant l'injection. Les niveaux de radioactivité montrent également une distribution complète et uniforme dans tous les organes au cours du temps. Les valeurs mesurées sont plus élevées dans le sang que dans les tissus, à l'exception du rein qui a montré un niveau de 20 % plus important que dans le sang une heure après l'injection. Après 6 h, un dosage par spectromètre à scintillation a permis de déterminer que la molécule est retrouvée préférentiellement fixée de manière covalente dans la rate (23 %), le côlon (19 %) et le foie (18 %). L'étude de la distribution au sein même des hépatocytes montre une distribution préférentielle au niveau du cytosol (68 %) et plus faible au niveau des microsomes (15 %), des mitochondries (14 %) et du noyau (2 %). La molécule est retrouvée préférentiellement fixée de manière covalente dans les fractions

nucléaires (65 %), les mitochondries (46 %), les microsomes (34 %), et plus faiblement dans le cytosol (5 %).

3.8.1.3. Métabolisme

Plusieurs équipes ont exploré les voies du métabolisme du 1,4-dioxane principalement *in vivo*. Un schéma a été proposé par Woo *et al.* (Woo *et al.* 1977) bien que les voies métaboliques empruntées ne soient pas encore totalement identifiées (Figure 2).

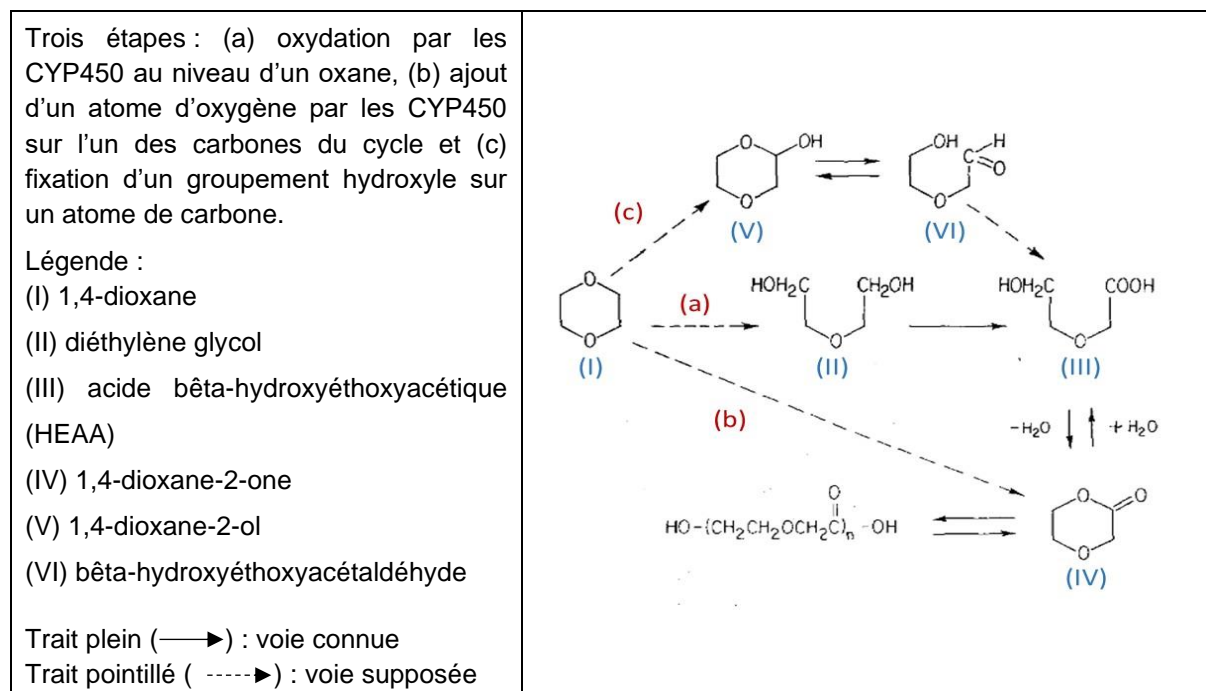


Figure 2 : Métabolisme du 1,4-dioxane chez le rat
(Sources : (Woo, Argus, et Arcos 1977a; Woo *et al.* 1977))

La plupart des études se sont accordées sur la présence d'un métabolite principal retrouvé au niveau urinaire, l'acide bêta-hydroxyéthoxyacétique (HEAA). Néanmoins, les études ne semblent pas s'accorder pour savoir lequel entre l'HEAA ou le 1,4-dioxane-2-one est le métabolite ultime (Braun et Young 1977; Young *et al.* 1977; Woo, Argus, et Arcos 1977a). Dans des conditions acides telles que réalisées lors des analyses, l'HEAA peut être converti en 1,4-dioxane-2-one, pour redonner le composé de départ dans des conditions alcalines (Figure 2). Par ailleurs, l'équipe de Woo *et al.* a utilisé la technique de chromatographie en phase gazeuse, catalysant ainsi la formation de 1,4-dioxane-2-one à partir de l'HEAA non volatile dans leurs échantillons (Woo, Argus, et Arcos 1977a). Ceci est renforcé par une étude récente de l'armée américaine mettant en évidence l'absence de 1,4-dioxane-2-one dans les urines de rats traités par gavage à des doses allant de 10 à 1000 mg.kg pc⁻¹ (US Army 2011).

Les oxydases à fonctions mixtes, telles que les monooxygénases, ainsi que les cytochromes P450 ont été impliqués dans le métabolisme du 1,4-dioxane. En effet, l'induction de ces enzymes serait susceptible d'entraîner la formation de l'HEAA et, à l'inverse, leur inhibition diminuerait sa quantité formée (Woo, Argus, et Arcos 1977b). La première étape du métabolisme (a) impliquerait vraisemblablement une oxydation par les cytochromes P450 (CYP450) au niveau d'un oxane, ce qui entraînerait une décyclisation et la formation d'un diéthylène glycol (Figure 2). Cette étape est liée à la mise en évidence de l'HEAA dans les urines des animaux exposés au diéthylène glycol (Woo, Argus, et Arcos 1977a). Dans une autre voie (b), les enzymes CYP450 ajouteraient un atome d'oxygène sur l'un des carbones du cycle menant à la formation de 1,4-dioxane-2-one, bien qu'aucune étude n'ait vraiment mis en évidence cette possibilité. Enfin, une troisième voie (c) mènerait à la formation de

1,4-dioxane-2-ol par la fixation d'un groupement hydroxyle sur un atome de carbone. L'ouverture ultérieure du cycle par la formation d'un composé intermédiaire acétaldéhyde, pourrait mener à la reformation de l'HEAA. Comme pour la voie précédente, il n'existe aucune preuve directe pour cette troisième voie. Les données chez le rongeur laissent supposer que le métabolisme du 1,4-dioxane pourrait être saturable par ingestion¹¹. Ainsi dans les études de Young *et al.* (Young, Braun, et Gehring 1978a; 1978b), l'administration par gavage de 1,4-dioxane chez le rat augmente la part de composé éliminé par voie pulmonaire au détriment de l'élimination urinaire ; cet effet est proportionnel à la dose administrée. En effet, après une dose unique de 10 mg.kg pc⁻¹ par voie orale de ¹⁴C-1,4-dioxane, 99% de la radioactivité est retrouvée dans les urines et <1% dans l'air expiré, contre respectivement 86% et 4,7% après administration de 100 mg.kg pc⁻¹ et 76% et 25 % pour 1 000 mg.kg pc⁻¹. En parallèle, la clairance métabolique décroît avec la dose puisqu'elle passe de 2,82 ml.min⁻¹ à 0,17 ml.min⁻¹, ce qui pourrait suggérer que le métabolisme pourrait avoir alors atteint son niveau de saturation. Des résultats similaires sont obtenus dans la même étude après 17 jours d'administration par gavage aux doses journalières de 10 et 1 000 mg.kg pc⁻¹. Néanmoins, ces résultats ne sont pas retrouvés lors de l'exposition par d'autres voies d'exposition. Dans l'étude de Kasai *et al.* (Kasai *et al.* 2008), des rats F344 ont été exposés à des concentrations allant de 100 à 3 200 ppm de 1,4-dioxane par voie inhalée pendant 13 semaines. Au cours de l'expérimentation, les teneurs plasmatiques du composé ont été dosées montrant une augmentation linéaire avec la dose (atteignant des concentrations plasmatiques de 730 et 1 054 µg.ml⁻¹ respectivement chez les mâles et les femelles). Ce résultat suggérerait l'absence de saturation métabolique dans cette expérience par voie inhalée contrairement à l'étude de Young (Young, Braun, et Gehring 1978a; 1978b), ce qui soulignerait une spécificité liée à la voie d'exposition.

Par ailleurs, l'étude de Sweeney (2008) a comparé le profil métabolique *in vitro* d'hépatocytes humains primaires exposés au 1,4-dioxane à celui obtenu lors de l'exposition d'hépatocytes primaires issus de rats Sprague-Dawley ou de souris B6C3F1 (Sweeney *et al.* 2008). Les paramètres de vitesse maximum de métabolisme du 1,4-dioxane en HEAA, ainsi que la constante cinétique Km ont été similaires pour les trois espèces.

L'équipe de Young a également évalué le ratio entre le HEAA et le 1,4-dioxane dans les urines dans les 48 h suivant l'exposition de rats inhalant pendant 6h des vapeurs de 50 ppm de 1,4-dioxane (Young, Braun, et Gehring 1978a; 1978b). Au cours de ces travaux, ils ont montré que ce ratio dépassait 3 000, soulignant une très forte élimination sous cette forme au niveau urinaire.

Les travaux de Nannelli *et al.* ont porté sur l'induction des CYP450 impliqués dans le métabolisme du 1,4-dioxane chez des rats mâles (Figure 2) (Nannelli *et al.* 2005). Dans l'étude, les activités des CYP2B1/2, CYP2C11 et CYP2E1 ont été augmentées au niveau des microsomes hépatiques après l'administration de 2 000 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ de 1,4-dioxane par gavage (2 jours) ou *via* l'ingestion d'eau de boisson renfermant du 1,4-dioxane 1,5 % (v/v) pendant 10 jours. Seule l'activité du CYP2E1 a été augmentée dans les tissus rénaux et de la muqueuse nasale, mais pas au niveau des tissus pulmonaires. Par ailleurs, l'activité du CYP3A a également été augmentée au niveau du foie suite au gavage uniquement. Nannelli *et al.* soulignent que le 1,4-dioxane entraîne une augmentation de l'activité du CYP2C11, qui est normalement sous contrôle hormonal en reliant cet effet avec ses activités sur la testostérone hydroxylase hépatique. Dans l'étude, l'augmentation de l'activité du CYP2E1

¹¹ Saturation par ingestion : Atteinte d'une dose seuil à partir de laquelle les paramètres toxicocinétiques (ADME) peuvent être modifiés

au niveau du rein et de la muqueuse nasale est associée à une augmentation du niveau d'expression de l'ARNm ce qui suggère que l'induction du CYP2E1 dans ces tissus est régulée par une activation de la transcription génique. Au niveau hépatique, le niveau d'expression de l'ARNm du CYP2E1 sur le traitement aigu par gavage n'est pas augmenté ce qui peut être relié à une régulation par un mécanisme post-transcriptionnel. L'équipe de Nanneli n'a pas étudié cet effet sur le traitement de 10 jours. Par ailleurs, les auteurs dévoilent que l'induction des activités des CYP2B1/2 et CYP2E1 par le phénobarbital n'augmente pas la toxicité du 1,4-dioxane au travers du dosage du glutathion (GSH) ou de l'activité alanine aminotransférase (ALT) dans les 3 à 24 h suivant l'exposition à 2 000 mg.kg pc⁻¹, ce qui suggère que ce métabolisme n'induirait pas la production de métabolites hépatotoxiques. Néanmoins, les auteurs supposent qu'une induction prolongée du CYP2E1 est susceptible de générer une production d'espèces réactives de l'oxygène, ciblant en particulier le foie et pouvant donner lieu à une prolifération cellulaire, sans pour autant apporter de preuves expérimentales de cette hypothèse.

Chez l'Homme, seuls quelques travaux ont porté sur l'étude du métabolisme. Ainsi, l'étude de Young *et al.* de 1977 a montré que plus de 99 % du 1,4-dioxane inhalé est retrouvé au niveau urinaire, sous la forme de HEAA, 4 heures après exposition de quatre volontaires à 50 ppm de 1,4-dioxane (Young *et al.* 1977). Cette même équipe avait évalué précédemment l'exposition professionnelle de travailleurs issus d'une usine manipulant le 1,4-dioxane à 1,6 ppm (5,8 mg.m⁻³) pendant 7,5 heures (Young *et al.* 1976). A l'issue de cette exposition, les sujets étudiés ont présenté des teneurs en HEAA dans les urines 118 fois plus importantes que celles de la substance parente (respectivement 414 et 3,5 µmol.L⁻¹ d'urine), montrant ainsi son intense métabolisation.

3.8.1.4. Excrétion

Comme précisé plus tôt, l'exposition de rats par ingestion au 1,4-dioxane entraîne une élimination principalement au niveau urinaire sous forme métabolisée en HEAA (Young, Braun, et Gehring 1978a; 1978b).

A ce jour, aucune donnée d'excrétion urinaire suite à l'ingestion de 1,4-dioxane chez l'Homme n'est disponible.

3.8.1.5. Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique basée sur la physiologie (PBPK/PD)

Dans le but de mieux appréhender le devenir du 1,4-dioxane *in vivo* aussi bien sur modèle animal que lors d'une exposition humaine, plusieurs modèles PBPK ont été élaborés (Annexe 8). Ils sont applicables chez l'Homme (Leung et Paustenbach 1990; Reitz *et al.* 1990; Fisher *et al.* 1997; Sweeney *et al.* 2008; Takano *et al.* 2010), le rat (Leung et Paustenbach 1990; Reitz *et al.* 1990; Sweeney *et al.* 2008; Takano *et al.* 2010) et la souris (Reitz *et al.* 1990). Ils se basent en grande partie sur les seules données disponibles chez l'Homme, voire chez l'animal, à savoir celles issues des séries d'études menées par l'équipe de Young. Ces modèles ont été largement décrits par plusieurs organismes internationaux, bien qu'aucun n'ait vraiment été formellement validé, ce qui limite d'autant leur utilisation (Krishnan, Clewell, et Andersen 1994).

En conclusion, concernant les données de toxicocinétique, il est important de souligner :

- la faible quantité d'informations associée à l'ingestion (en particulier via l'eau de boisson) et aux données chez l'Homme;
- l'existence d'un métabolite principal (HEAA) retrouvé dans les urines, issu de plusieurs voies de métabolisme du 1,4-dioxane ;
- l'existence d'une possible saturation du métabolisme du 1,4-dioxane, spécifique à la voie orale et ce, quelle que soit la durée d'exposition à la substance.

3.8.2. Toxicité subchronique et chronique

3.8.2.1. Données chez l'animal

➤ Effets subchroniques

Dans les études basées sur une exposition par voie orale *via* l'eau de boisson, l'analyse des données met en évidence des atteintes notables au niveau hépatique, rénal et des voies respiratoires. Le détail de ces études (voie, doses, durée d'exposition, principaux effets, etc.) est présenté en annexe 9.

Sur le plan hépatique, des doses de 1 900 à 3 300 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (Fairley, Linton, et Ford-Moore 1934) ont provoqué une dégénérescence hépatocellulaire chez les rats et souris. Des doses inférieures, de l'ordre de 1 000 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez le rat (Stott, Quast, et Watanabe 1981) ou de 126 à 898 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez le rat et la souris (Kano *et al.* 2008), ont induit une hypertrophie hépatocellulaire, des changements vacuolaires et une augmentation du poids relatif du foie. Des élévations des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT)) ont été observées chez les rats mâles et femelles aux doses les plus élevées (respectivement, 1 554 et 1 614 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) et chez les souris mâles et femelles (respectivement, à partir de 1 570 et 1 620 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹).

Au niveau du rein, des altérations histopathologiques et une augmentation du poids relatif de ces organes ont été notées à partir de 185 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (Fairley, Linton, et Ford-Moore 1934; Kano *et al.* 2008). Des doses plus élevées (\geq 657 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez le rat) ont provoqué une dilatation des noyaux des tubules proximaux. Une étude de Qiu *et al.* de 2019 a démontré une néphrotoxicité dose-dépendante chez la souris, avec des signes de dégénérescence hydropique et de stress oxydant à 100 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ au niveau des cellules rénales (Qiu *et al.* 2019).

Les voies respiratoires présentent également des lésions à partir de 126 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez le rat et 387 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez la souris. A ces doses, Kano *et al.* (2008) ont rapporté une dilatation des noyaux des cellules de l'épithélium respiratoire et de l'épithélium olfactif des fosses nasales. Dans cette étude, ils ont également mis en évidence une dégénérescence de l'épithélium bronchique et une augmentation du poids des poumons aux doses les plus élevées testées.

Quelques études mentionnent aussi d'autres effets de type gastro-entérites aiguës (Fairley, Linton, et Ford-Moore 1934) et des signes de neurotoxicité, tels que des changements vacuolaires cérébraux (Kano *et al.* 2008) et une réduction de la dopamine et de la sérotonine hypothalamique (Kanada *et al.* 1994).

➤ Effets chroniques

Le foie est l'organe le plus impacté lors d'une exposition chronique. Des études ont montré une dégénérescence et une nécrose hépatocellulaires chez les rats à partir de 94 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (Kociba *et al.* 1974), ainsi qu'une hypertrophie hépatocellulaire (NTP 1978).

Des lésions non néoplasiques (hyperplasie, spongieuse hépatique) ont été observées chez des rats F344/DuCrj mâles et femelles à partir de respectivement 55 et 83 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹, avec une augmentation significative du poids relatif du foie. Une élévation des concentrations sériques en enzymes hépatiques, et des phosphatases alcalines, a été relevée chez les rats mâles et femelles aux doses les plus élevées (respectivement, 274 et 429 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) et chez les souris mâles et femelles (respectivement, à partir de 191 et 429 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) (Yamazaki *et al.* 1994; JBRC 1998; Kano *et al.* 2009).

Au niveau des voies respiratoires, les effets observés sont décrits comme résultant des effets systémiques survenant après ingestion du 1,4-dioxane. Le NTP (1978) a mis en évidence une hyperplasie des cornets ethmoïdaux nasaux chez les rats Osborne-Mendel mâles et femelles exposés aux doses les plus élevées (respectivement, 530 et 640 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹), ainsi qu'une inflammation chronique des voies nasales chez les souris mâles et femelles exposées aux doses les plus élevées (respectivement, 830 et 860 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹). Le JBRC (1998), Yamazaki *et al.* (1994) et Kano *et al.* (2009) ont également retrouvé une hyperplasie de l'épithélium olfactif dans les cornets nasaux aux doses les plus élevées de 1,4-dioxane, aussi bien chez les rats mâles et femelles (respectivement, 274 et 429 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) que chez les souris mâles et femelles (respectivement, 667 et 964 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹).

En conclusion, sur modèle animal, l'exposition chronique ou subchronique par voie orale au 1,4-dioxane induit une toxicité multi-organes marquée. Le foie est l'organe le plus fréquemment mentionné dans les études, avec des altérations histopathologiques (nécrose, hypertrophie) apparaissant dès 55 mg.kg⁻¹ pc .j⁻¹. Les reins présentent des lésions tubulaires à des doses ≥ 185 mg.kg⁻¹ pc .j⁻¹. Les voies respiratoires, bien que non directement exposées, montrent des altérations nasales et pulmonaires à des doses ≥ 126 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹, reflétant une toxicité systémique.

3.8.2.2. Données chez l'Homme

A ce jour, aucune étude épidémiologique prenant en compte une exposition par voie orale (et par l'eau de boisson en particulier) n'a été identifiée.

Dans la littérature et les rapports institutionnels publiés, seule l'exposition par inhalation au 1,4-dioxane a été considérée (résumé des études en annexe 10). Ces études présentent des faiblesses méthodologiques (aussi bien lors de la mesure de l'exposition au 1,4-dioxane que lors de la mesure des effets induits) ; elles ne permettent pas d'identifier formellement d'effet sur la santé humaine et de conclure en termes de causalité.

En conclusion, les quelques études disponibles chez l'Homme ne permettent pas d'apporter d'élément de preuve supplémentaire à ceux établis sur modèle animal concernant les effets subchroniques/chroniques du 1,4-dioxane.

3.8.3. Reprotoxicité et toxicité sur le développement

3.8.3.1. Données chez l'animal

Le détail des études décrites ci-après (voie, doses, durée d'exposition, principaux effets, etc.) est présenté en annexe 11 sous forme de tableaux.

A ce jour, aucune étude sur les effets multigénérationnels ou sur les effets neurodéveloppementaux après une exposition par voie orale au 1,4-dioxane seul n'a été identifiée.

Aucune étude de reprotoxicité, mettant en lumière les effets sur le fonctionnement des organes reproducteurs suite à une exposition par voie orale, n'a actuellement été menée chez l'animal. Les seuls travaux disponibles (Kociba *et al.* 1974; NTP 1978; Kano *et al.* 2008; 2009) ont investigué les répercussions d'une telle exposition sur le poids et/ou les aspects histologiques des organes des appareils reproducteurs mâles et femelles chez les rongeurs. Dans l'ensemble de ces études et par comparaison aux animaux témoins, aucune modification du poids des gonades (testicules et ovaires) et du cerveau, et aucune altération microscopique des testicules, de la prostate, des vésicules séminales, de l'épididyme, des ovaires, de l'utérus, du vagin et de l'hypophyse n'a été observée après une exposition subchronique à des doses allant respectivement jusqu'à 1 554 et 1 614 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les rats Fischer 344 mâles et femelles, ou à des doses allant respectivement jusqu'à 1 570 et 2 669 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les souris Crj : BDF1 mâles et femelles (Kano *et al.* 2008). Le même constat a été fait après une exposition chronique, respectivement jusqu'à des doses de 1 015 et 1 599 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les rats Sherman mâles et femelles (Kociba *et al.* 1974), et respectivement jusqu'à 530 et 640 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les rats Osborne-Mendel mâles et femelles, et de même aux doses allant jusqu'à 830 et 860 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les souris B6C3F1 mâles et femelles (NTP 1978). Une étude plus récente souligne également l'absence d'effets reprotoxiques à des doses allant respectivement jusqu'à 274 et 429 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les rats Fischer 344 mâles et femelles, ou à des doses allant respectivement jusqu'à 830 et 860 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les souris Crj : BDF1 mâles et femelles. Il est à noter que seule l'étude de Kano *et al.* (2009) a mis en évidence des anomalies au niveau de la glande mammaire, à savoir un nombre plus élevé d'adénomes chez le rat femelle à la plus forte dose (429 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) par rapport aux témoins après une exposition chronique (voir chapitre cancérogénicité pour plus de précisions).

A ce jour, une seule étude ciblant les effets tératogènes du 1,4-dioxane a été conduite (Giavini, Vismara, et Broccia 1985). Cette étude a été citée par l'ensemble des rapports institutionnels (Annexe 11) ; elle est qualifiée de « *high quality* » par l'US EPA (US EPA 2020). Dans cette étude, des rats Sprague-Dawley femelles gestantes ont été exposées au 1,4-dioxane par gavage à différentes doses pendant 9 jours (du jour 6 au jour 15 de gestation) et mises à mort au 21^{ème} jour de gestation. Dans cette étude, aucun effet du 1,4-dioxane n'a été observé sur le nombre de corps jaunes, d'implantations embryonnaires, de pertes pré- et post-implantatoires ainsi que sur la mortalité fœtale. En revanche, les auteurs ont observé une baisse significative du poids (-5 %) et de l'ossification du sternum (-6 %) des fœtus pour la dose la plus élevée (1 000 mg⁻¹.kg pc⁻¹.j⁻¹) par rapport au lot témoin. Aucune autre malformation externe, viscérale ou du squelette des fœtus n'a été observée quelles que soient les doses. Ainsi, aucun effet tératogène n'a été mis en évidence aux trois doses de 1,4-dioxane testées dans cette étude, néanmoins un retard du développement fœtal a été observé à la dose la plus élevée. Les auteurs ont mentionné qu'à cette dose de 1 000 mg⁻¹.kg pc⁻¹.j⁻¹, les mères avaient une plus faible prise de poids transitoire (-10 %) associée à une consommation alimentaire moins élevée (-5 %) par rapport aux témoins, ce qui pourrait expliquer le retard développemental observé chez les fœtus.

Par ailleurs, une autre étude (Lane, Riddle, et Borzelleca 1982), mentionnée seulement par le rapport Santé Canada (2021)), a été réalisée chez des souris Swiss mâles et femelles exposées au 1,4-dioxane (dose de 29 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) par voie orale pendant respectivement 5 ou 11 semaines avant l'accouplement pour les générations F0 et F1. Lorsque les deux parents ont été traités avec le 1,4-dioxane, les auteurs n'ont observé aucun effet sur les performances

reproductives des adultes (F0 et F1), aucun effet sur la progéniture (F1 et F2) (à savoir le poids post-natal, la viabilité post-natale à 4 jours et après lactation), aucune malformation viscérale ou du squelette. En revanche, lorsque seul le père a été traité, ils ont observé une augmentation du rapport nombre de fœtus morts / nombre de fœtus vivants (F1), ce qui n'était pas le cas lorsque seule la mère avait reçu le 1,4-dioxane. Le GT EDCH tient à souligner que dans cette étude, le 1,4-dioxane était utilisé en mélange avec un solubilisant l'Emulphor EL-620, à 1 % dans l'eau de boisson, et qu'il est impossible d'exclure un effet confondant potentiel de l'Emulphor dans les résultats observés.

En conclusion, les études réalisées sur modèle animal ne permettent pas de conclure sur un potentiel effet du 1,4-dioxane sur la reproduction. De plus, la seule étude avec exposition au 1,4-dioxane seul ne permet pas de mettre en évidence d'effet tératogène et de conclure formellement sur un effet sur le développement.

3.8.3.2. Données chez l'Homme

A ce jour, aucune étude épidémiologique prenant en compte une exposition par voie orale (et par l'eau de boisson en particulier) n'a été identifiée.

Dans la littérature et les rapports institutionnels publiés à ce jour, seule l'exposition par inhalation au 1,4-dioxane a été considérée (résumé des études en annexe 10). Ces études présentent des faiblesses méthodologiques (aussi bien lors de la mesure de l'exposition au 1,4-dioxane que lors de la mesure des effets induits) ne permettant pas d'identifier formellement d'effet sur la santé humaine et de conclure en termes de causalité.

En conclusion, les quelques études disponibles chez l'Homme ne permettent pas d'apporter d'élément de preuve supplémentaire à ceux discutés pour le modèle animal concernant les effets du 1,4-dioxane sur la reproduction et le développement.

3.8.4. Effets perturbateurs endocriniens

3.8.4.1. Données chez l'animal

Dans les rapports institutionnels disponibles, aucune étude expérimentale chez l'animal n'a portée sur les effets endocriniens, notamment en mesurant les sécrétions hormonales ou l'expression et/ou l'activité des enzymes impliquées dans la synthèse hormonale après une exposition par voie orale au 1,4-dioxane. Les seules études disponibles chez l'animal (Kociba *et al.* 1974; NTP 1978; Kano *et al.* 2008; 2009) ont investigué les répercussions d'une telle exposition sur le poids et/ou les aspects histologiques des tissus endocriniens de rongeurs mâles et femelles (Annexe 11). Dans la majorité de ces études, aucune modification du poids et/ou aucune altération microscopique au niveau de l'hypophyse, la thyroïde, les glandes parathyroïdiennes, les glandes surrénales, les testicules, les ovaires et le pancréas n'a été observée chez les rats ou chez les souris mâles et femelles après une exposition subchronique (Kano *et al.* 2008) ou chronique (Kociba *et al.* 1974; NTP 1978; Kano *et al.* 2009) et ce, quelles que soient les doses.

En conclusion, le peu d'études disponibles chez l'animal ne permettent pas de conclure sur un effet potentiel de perturbateur endocrinien du 1,4-dioxane.

3.8.4.2. Données chez l'Homme

A ce jour, aucune étude chez l'Homme ciblant des effets perturbateurs endocriniens suite à une exposition au 1,4-dioxane n'a été identifiée.

En conclusion, l'absence de données épidémiologiques ne permet pas d'apporter d'élément de preuve supplémentaire à ceux discutés pour le modèle animal concernant les effets perturbateurs endocriniens du 1,4-dioxane.

3.8.5. Génotoxicité

Des outils de modélisation (modèles *in silico*), mais aussi plusieurs tests de génotoxicité, ainsi que des tests de mutagenèse reconnus en réglementation mais non par les Bonnes Pratiques de Laboratoire BPL, ont été utilisés sur différents modèles (procaryotes, eucaryotes), aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* pour identifier un effet génotoxique et mutagène du 1,4-dioxane. Les principaux résultats obtenus sont résumés ci-après et décrits dans les annexes 12 et 13 sous forme de tableaux.

3.8.5.1. Données *in silico*

En utilisant le modèle *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) de la Toolbox, Benigni et Bossa montrent que le 1,4-dioxane serait un accepteur potentiel de liaisons hydrogènes (action possible par liaison non covalente sur l'ADN et/ou aux protéines), avec une intercalation dans l'ADN possible (Benigni et Bossa 2008). Concernant les métabolites du 1,4-dioxane, le HEAA ne serait ni mutagène, ni cancérigène contrairement au 1,4-dioxane-2-one qui présente un fort taux de prédiction sur le modèle de mutagenicité d'Ames (Gombar, 1995) et sur le modèle de cancérogenèse *TOxicity Prediction by Komputer Assisted Technology* (TOPKAT) femelle souris (Blake, 1995).

3.8.5.2. Données *in vitro*

Les études *in vitro* disponibles et décrites dans les rapports institutionnels sont résumées dans le tableau en annexe 12 (US EPA 2020). Aucune nouvelle étude n'a été publiée depuis.

Il est à noter que très peu d'effets directs sur l'ADN sont observés mis à part l'observation de cassures de l'ADN dans un test des comètes (Sina *et al.* 1983). A noter, que le test des comètes est considéré comme un test non spécifique de la génotoxicité. Le programme *Tox21*¹² de l'US EPA mentionne une augmentation de l'activité de la protéine suppresseur de tumeur P53 dans les cellules cancéreuses du colon humain (HCT116) après 24 h d'exposition au 1,4-dioxane, suggérant un dommage de l'ADN et une réponse dans la réparation.

Aucun effet délétère n'a été reporté sur des tests de réparation (US EPA 2013) ou spécifiques avec *Escherichia coli*, aux mécanismes de réparation de l'ADN déficients (K-12 *uvrB/recA*), même avec de fortes concentrations (1 150 mmol.L⁻¹, soit 101 mg.mL⁻¹) de 1,4-dioxane (Hellmér et Bolcsfoldi 1992).

Avec les tests de mutagenèse, notamment le test d'Ames en utilisant différentes souches de *Salmonella Typhimurium*, d'*Escherichia coli* (Stott, Quast, et Watanabe 1981; Haworth *et al.* 1983; Nestmann *et al.* 1984; Khudoley, Mizgireuv, et Pliss 1987; Morita et Hayashi 1998) avec ou sans activation métabolique, et avec le test du micronoyau sur cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) (Morita et Hayashi 1998; Galloway *et al.* 1987), les résultats sont négatifs.

Dans la majorité des tests de génotoxicité reportés ci-dessus, les résultats obtenus pour le 1,4-dioxane sont négatifs. Dans les rares cas où des effets positifs sont observés (comme sur l'échange de chromatides sœurs dans des cellules CHO-WBL) en l'absence d'activation

¹² « Tox21_200971 ». <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/144208169>. Site Web consulté le 30 octobre 2025.

métabolique, les fortes concentrations utilisées (105 mg.mL^{-1}) peuvent également avoir induit une cytotoxicité excessive (à l'origine de résultats faux-positifs) non contrôlée par les auteurs (Galloway *et al.* 1987). De plus, Il faut noter que cet effet n'est plus considéré comme lié à un événement génotoxique et que la ligne directrice de n°479 se rapportant à ce test a été supprimée en 2014 suite à la décision du conseil de l'OCDE.

Au vu des résultats négatifs obtenus *in vitro* avec activation métabolique, les métabolites du 1,4-dioxane n'induisent pas d'effets génotoxiques.

3.8.5.3. Données *in vivo*

3.8.5.3.1. Dommage de l'ADN - Réparation

Il n'a pas été observé d'alkylation de l'ADN dans le foie de rat Sprague-Dawley avec le 1,4-dioxane (Stott, Quast, et Watanabe 1981). Cependant après analyse de l'ensemble des adduits à l'ADN formés (adductome) dans le foie chez le rat mâle F344 traité, une augmentation dose-dépendante du nombre d'adduits avec les doses de 200 et 5 000 ppm¹³ est observée avec une tendance à un nombre supérieur d'adduits à la plus forte dose (Totsuka *et al.* 2020). Trois adduits spécifiques (non présents dans la base de données de ces auteurs) ont été identifiés dans cette étude : le 1,4-dioxane 344, 1076 et 3045. Après analyses quantitatives de ces adduits, il a été constaté que l'adduit 344 était celui qui corrélait le plus avec le 1,4-dioxane, et qu'il contribuerait aux mutations AT vers GC et AT vers TA. De plus, cet adduit contenait un résidu thymine sans pour autant pouvoir établir un lien avec la structure du O4-méthylthymine (O4-MeT). Le O4-MeT est l'un des substrats de l'enzyme de réparation directe de l'ADN appelée O-6-méthylguanine-ADN méthyltransférase, enzyme pourtant activée dans le foie du rat exposé au 1,4-dioxane (Gi *et al.* 2018). Le fragment ionique correspondant à l'adduit 3045 indique la formation de 8-OxodésoxyGuanosine (8-oxo-dG), un adduit résultant de l'oxydation de la guanine témoignant de l'apparition d'un stress oxydant. De plus, Totsuka *et al.* (2020) n'ont pas conclu à une liaison directe du 1,4-dioxane, sur l'ADN car une relation linéaire dose dépendante dans la formation d'adduits est nécessaire avec les cancérogènes génotoxiques directs¹⁴. Ils suggèrent que le stress oxydant (un mode d'action indirect) serait impliqué.

Concernant les cassures de l'ADN, chez la souris, aucun effet n'a été observé avec le test des comètes dans plusieurs organes (estomac, côlon, foie, reins, vessie, poumons, cerveau et moelle osseuse) à des doses allant jusqu'à $3200 \text{ mg.kg pc}^{-1}$ de 1,4-dioxane, administrées par voie orale à intervalles de 3, 8 et 24 heures (Sasaki *et al.* 2000). Cependant, des cassures simples brins de l'ADN dans des hépatocytes de rat femelle Sprague-Dawley ont été constatées 4 heures après administration par gavage aux doses de $2\,550$ et $4\,200 \text{ mg.kg pc}^{-1}$ (Kitchin et Brown 1990).

Concernant la réparation de l'ADN, suite à des adduits ou à des cassures, les résultats étaient négatifs avec le 1,4-dioxane en utilisant l'histo-autoradiographie quantitative après isolement

¹³ Lorsque les doses en $\text{mg.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1}$ n'étaient pas rapportées dans l'étude source ni estimées par l'US EPA (organisme retenu par le GT ERS EDCH pour l'estimation des doses en l'absence de celles des études sources), les concentrations en ppm indiquées dans l'étude source ont été reprises dans l'avis.

¹⁴ La **génotoxicité directe** correspond à toutes réactions chimiques possibles entre un agent chimique d'intérêt et l'ADN, comme des liaisons covalentes (adduits) ou des cassures du double brin. La **génotoxicité indirecte** correspond aux autres mécanismes conduisant à des modifications du matériel génétique (stress oxydant par exemple). Un cancérogène non génotoxique ou épigénétique correspond à tous mécanismes aboutissant à un processus cancéreux, agissant par divers mécanismes sans effet direct sur la séquence d'ADN (Anses 2025b).

des hépatocytes primaires issus de rats Fischer 344 exposés par gavage à la dose de 1 000 mg.kg pc⁻¹, 1 h, 2 h ou 12 h avant mise à mort (Goldsworthy *et al.* 1991). Plus récemment, les travaux de Charkoftaki *et al.* (2021) ont montré que le nombre d'hépatocytes marqués au γ -H2AX (un marqueur de réparation) avait doublé suite à un traitement par le 1,4-dioxane à la dose de 5 000 ppm après une et quatre semaines chez la souris femelle BDF-1 (Charkoftaki *et al.* 2021). De plus, 20 % des cellules hépatiques (essentiellement des pré-cholangiocytes, précurseurs de cellules épithéliales des voies biliaires) étaient positifs au marquage CK-7 (un marqueur de prolifération cellulaire et de certains types de cellules tumorales) après 4 semaines de traitement à cette même dose. Chappell Heintz, et Haws (2021) n'ont pas montré de modifications dans l'expression de gènes impliqués dans la réparation après 90 jours dans le foie de souris femelle B6C2F1 (Chappell, Heintz, et Haws 2021).

3.8.5.3.2. Mutations de l'ADN

Seules deux études récentes menées sur le rat et reconnues dans les tests réglementaires sont à retenir. La première étude repose sur le test de mutation génique sur érythrocytes mené chez le rat Fisher 344 « *Pig-a* » ; ce test réglementaire (en accord avec la ligne directrice OCDE 470, 2025) permet de détecter les mutations inactivantes dans le gène rapporteur *Pig-a* porté par le chromosome X ; ce gène *Pig-a* code pour une protéine nécessaire à la biosynthèse d'un glycolipide (le glycosylphosphatidylinositol) qui permet l'ancrage de protéines membranaires. Suite à l'exposition des rats pendant 30 jours à de fortes doses de 1,4-dioxane (1 000 à 3 000 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹), le résultat du test sur l'ensemble des érythrocytes est ressorti négatif (Itoh et Hattori 2019). Par ailleurs, Gi *et al.* (2018) ont utilisé le test de mutation génique sur cellules somatiques et germinales de rongeurs transgéniques (rat Fischer 344 *gpt* delta), en accord avec la ligne directrice OCDE 488, mais en l'absence néanmoins de témoin positif expérimental. Après exposition pendant 16 semaines à des doses beaucoup plus faibles (18,7, 92 et 440,2 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹), le 1,4-dioxane a entraîné à la plus forte dose une augmentation statistiquement significative de la fréquence des mutations, associée à une augmentation du nombre de foyers positifs GST-P (marqueur d'une lésion pré-néoplasique) et de l'antigène nucléaire des cellules proliférantes (PCNA). A cette dose, la O-6-méthylguanine-ADN méthyltransférase (MGMT) (enzyme corrigeant de façon prédominante les adduits alkyl, généralement sur la O6-MeG et le O4-MeT) a aussi augmenté de façon significative. Sur la base de cette augmentation de la fréquence de mutation et de l'apparition de foyers GST-P, les auteurs ont pu conclure à un effet génotoxique au niveau hépatique avec un seuil de dose supérieur à 18,7 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (impliquant des dommages qui dépassent les enzymes de réparation). Ainsi, combinées à une prolifération cellulaire augmentée, les cassures d'ADN non réparées suite à un stress oxydant deviendraient des cassures doubles brins (lors de la réplication de l'ADN au niveau des fourches de réplication bloquées), qui devraient ensuite être réparées, par modification du cycle cellulaire, ainsi que par de la réparation de l'ADN et par recombinaison homologue.

3.8.5.3.3. Mutations et effets sur les chromosomes

Plusieurs tests du micronoyau sur le sang, la moelle osseuse et sur le foie ont aussi été menés chez les rongeurs (Annexe 13).

➤ Sang périphérique

Le 1,4-dioxane administré par gavage n'a pas induit la formation de micronoyaux dans les érythrocytes du sang périphérique chez la souris souche CD1 (Morita et Hayashi 1998).

➤ **Moelle-osseuse**

De même, le 1,4-dioxane n'était pas actif sur la formation de micronoyaux dans la moelle osseuse chez les souris BALB/c (Mirkova 1994), CBA (Tinwell et Ashby 1994), B6C3F1 (McFee *et al.* 1994) ou chez le rat mâle F344/DuCrIj même à très fortes doses (1 000 à 3 000 mg.kg pc⁻¹) (Itoh et Hattori 2019). Deux études montrent des réponses positives dans les cellules de la moelle osseuse avec un effet chez la souris mâle ou femelle C57BL6 (Mirkova 1994) ou chez la souris mâle CD1 (Roy, Thilagar, et Eastmond 2005), suggérant un effet lié à la souche dans ces réponses. Mais ces résultats ne sont pas retrouvés avec les mêmes souches et parfois dans les mêmes conditions dans d'autres études expérimentales (Tinwell et Ashby 1994; Morita et Hayashi 1998). Des effets liés aux protocoles expérimentaux pourraient aussi être impliqués (variabilité dans les réponses faibles, critères de notation, faible nombre d'animaux...) et/ou des différences de sensibilité entre souches d'une même espèce. De plus, ces effets sont observés à des doses élevées et la cytotoxicité n'a pas été toujours évaluée, ce qui ne permet pas d'exclure un potentiel effet cytotoxique.

➤ **Foie**

Plusieurs études ont montré que le 1,4-dioxane induit des micronoyaux dans le foie chez la souris mâle CD1 (Morita et Hayashi 1998; Roy, Thilagar, et Eastmond 2005) et chez le rat F344 (Itoh et Hattori 2019; Suzuki *et al.* 1995). Les experts du GT soulignent que des doses fortes sont utilisées pour ce test du micronoyau, à la limite des d'effets cytotoxiques tel que précisé dans la ligne directrice OCDE 474 dans sa version actuelle (OCDE 474, 2016). Dans celle-ci, il est préconisé que la dose la plus élevée par période d'administration de 14 jours ou plus doit être de 1 000 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ ou, pour des périodes d'administration de moins de 14 jours, de 2 000 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹. Le 1,4-dioxane a un effet génotoxique sur le foie, l'organe cible du 1,4-dioxane en matière de cancérogénèse chez le rongeur, mais le fait que les réponses mutagènes soient observées à des doses importantes à la limite de cytotoxicité pourrait suggérer, en termes de mode d'action, que l'effet mutagène observé est lié à un phénomène secondaire, et serait la conséquence d'une augmentation de la prolifération cellulaire en réponse à un dommage hépatique (Meek *et al.* 2014). Effectivement, Morita et Hayashi (1998) avaient déjà suggéré que le résultat positif dans le test du micronoyau était dû à des erreurs dans la réparation génétique faisant suite à l'augmentation de la prolifération des hépatocytes, le 1,4-dioxane pouvant interférer avec la prolifération cellulaire. En appui de cet argument, Roy, Thilagar, et Eastmond (2005) ont montré que la formation de micronoyaux était principalement due à des effets clastogènes, c'est-à-dire à des cassures de chromosomes (80 à 90 % des micronoyaux formés) et non à des effets aneugènes, liés à des anomalies chromosomiques (Itoh et Hattori 2019). De plus, le fait que des micronoyaux ne soient observés que dans le foie pourrait être dû au fait que les espèces réactives de l'oxygène (ERO) résultant du stress oxydant, et/ou des métabolites à court temps de demi-vie, n'atteignent pas la moelle osseuse.

3.8.5.3.4. Génotoxicité et mutations induites chez la drosophile

Chez la drosophile, une augmentation importante de l'incidence de la non-disjonction méiotique a été observée dans les ovocytes après exposition au 1,4-dioxane par voie orale avant l'accouplement (Muñoz et Mazar Barnett 2002). Plus récemment, Turna Demir (2022), et Turna Demir et Demir (2023) ont montré dans ce modèle, qu'à des concentrations non cytotoxiques dans le milieu larvaire, des effets mutagènes sur la recombinaison (*Somatic Mutation and Recombination Tests SMARTs*) ont été mis en évidence notamment à la plus forte dose (1 %). Le test des comètes réalisé sur les hémocytes des animaux traités était

statistiquement significatif avec un effet dose. Une évaluation du niveau de stress oxydant est mise en évidence à toutes les doses testées, sans relation dose-effet (test d'oxydation du 6-carboxy-2,7'-dichlorodihydro-fluoresceine diacétate).

En conclusion, le GT retient les éléments suivants concernant le potentiel génotoxique du 1,4-dioxane :

- ***In vitro* et *in silico* :** Absence d'effets mutagènes liés au 1,4-dioxane et à son métabolite principal (HEAA).
- ***In vivo* :**
 - Détection d'adduits de l'ADN dans le foie chez le rat, pouvant être considérés comme marqueurs d'une exposition ou d'un effet indirect ;
 - Détection d'effets génotoxiques dans les hémocytes chez la drosophile en présence d'un stress oxydant ;
 - Non détection d'effets mutagènes dans les érythrocytes chez le rat transgénique « *Pig-a* » même en utilisant des doses supérieures ou égales à 1 000 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ ;
 - Détection de mutations dans le foie de rat transgénique *gpt* à la dose de 440,2 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹, avec présence d'un effet à seuil de dose pouvant être dû à un effet génotoxique indirect ;
 - Détection d'effets clastogènes (cassures chromosomiques) au niveau hépatique chez le rat et la souris, mais à des doses supérieures ou égales à 1 000 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ considérées comme pouvant induire des effets cytotoxiques dans le test du micronoyau.

3.8.6. Cancérogénicité

3.8.6.1. Données chez l'animal

Le potentiel cancérogène du 1,4-dioxane a été établi suite à des études chroniques, menées principalement chez le rat et la souris suite à une exposition par l'eau de boisson. Dans plusieurs études, un tropisme hépatique et pour les cavités nasales a été constaté. Le détail des études décrites ci-après (voie, doses, durée d'exposition, principaux effets, etc.) est présenté en annexe 14.

Ainsi, dès 1965, l'étude de Argus, Arcos, et Hoch-Ligeti a permis d'identifier l'effet cancérogène du 1,4-dioxane avec l'induction de carcinome hépatique chez 6 rats Wistar mâles parmi 27 exposés à la seule dose testée de 640 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (Argus, Arcos, et Hoch-Ligeti 1965). Argus *et al.*, sur une étude utilisant des rats mâles de la souche Sprague-Dawley, ont rapporté la présence de carcinomes hépatiques à partir de la dose de 574 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (Argus *et al.* 1973). Sur ces mêmes lots d'animaux, Hoch-Ligeti, Argus et Arcos ont montré l'induction de carcinomes de la cavité nasale à partir de la dose d'exposition de 430 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (Hoch-Ligeti, Argus, et Arcos 1970).

De même, l'étude de Kociba *et al.* a montré une induction significative de tumeurs hépatiques à forte dose chez les rats Sherman (1 015 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les mâles et 1 599 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les femelles). Une tendance ($p = 0,05491$) à l'induction de carcinomes de la cavité nasale a également été identifiée aux mêmes doses chez les mâles et les femelles. Kociba *et al.* notent que sur l'ensemble des 132 tumeurs observées chez tous les groupes d'animaux, 128 sont apparus entre le 12^{ième} et 24^{ième} mois de l'étude (Kociba *et al.* 1974).

Le NTP (1978) a montré une induction de carcinomes de la cavité nasale dès la dose d'exposition de 240 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les rats mâles Osborne-Mendel et de 350 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les femelles de la même souche. Cependant, cette étude ne montre pas d'induction de carcinome hépatique, quelle que soit la dose d'exposition ou le sexe des animaux considéré. Néanmoins chez les femelles il a été rapporté une induction d'adénomes hépatiques dès la dose d'exposition de 350 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (NTP 1978). De plus, sur la lignée de souris B6C3F1, le NTP (1978) a mis en évidence une induction significative de carcinomes hépatiques dès la dose d'exposition de 720 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les mâles et de 380 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les femelles. De plus, la présence d'adénomes hépatiques a été rapportée chez les femelles exposées dès la dose de 380 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹. Parmi les mâles, une augmentation significative d'hémangiomes/hémangiosarcomes dès la dose d'exposition de 720 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ a été également observée. Par contre, aucune induction significative de tumeur de la cavité nasale par le 1,4-dioxane, n'a été détectée aux différentes doses testées (NTP 1978; Yamazaki *et al.* 1994). Lors d'une relecture des lames histologiques hépatiques utilisées lors de l'étude du NTP (1978) et bien que les dénombrements de carcinomes et adénomes hépatiques soient différents, Dourson *et al.* (2014) n'ont pas remis en question les conclusions avancées par le NTP quant à l'effet cancérigène du 1,4-dioxane sur le foie (Dourson *et al.* 2014).

L'étude de Yamazaki *et al.* (1994) et l'étude de Kano *et al.* (2009) (basée sur la simple relecture des lames de coupes histologiques hépatiques générées par Yamazaki *et al.*) ont montré une induction significative d'adénomes hépatiques et de carcinomes hépatiques à la dose la plus forte chez les deux sexes de rats F344/DuCrj (274 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les mâles et 429 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les femelles). Des tumeurs de la cavité nasale ont également été observées aux mêmes doses chez les deux sexes. Ces travaux révèlent aussi l'induction significative de fibromes sous-cutanés et de mésothéliomes du péritoine chez les mâles à la dose d'exposition de 274 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ et l'induction significative d'adénomes de la glande mammaire chez les femelles exposées à la dose de 429 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (Yamazaki *et al.* 1994; Kano *et al.* 2009). De plus, chez la souris Crj : BDF1, lors de la relecture des coupes par Kano *et al.* (2009), ces derniers montrent l'induction significative de carcinomes hépatiques à la dose d'exposition de 677 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les mâles et à partir de la dose de 66 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les femelles (Yamazaki *et al.* 1994; Kano *et al.* 2009). Mais chez la souris, aucune induction significative de tumeurs de la cavité nasale par le 1,4-dioxane, y compris aux plus fortes doses (830 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez le mâle ; 964 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez la femelle) n'a été détectée (NTP 1978; Yamazaki *et al.* 1994).

La figure 3 synthétise les effets tumorigènes du 1,4-dioxane chez le rat et la souris selon le sexe suite à une exposition chronique par l'eau de boisson à différentes doses exprimées en mg.kg pc⁻¹.j⁻¹. Les inductions de tumeurs (+) ont été avérées statistiquement par rapport aux groupes d'animaux non exposés. Les résultats publiés dans Argus, Arcos, et Hoch-Ligeti (1965) ; Hoch-Ligeti, Argus, et Arcos (1970) et Argus *et al.* (1973) (références en italique dans la figure 3) sont issues d'études n'utilisant que des rats mâles avec une exposition de 63 semaines ou de 13 mois rapportant la présence de tumeurs sans analyse statistique visant à comparer les groupes d'animaux exposés ou non au 1,4-dioxane (+^a ; +^b).

Tumeurs induites par le 1,4-dioxane chez le rat mâle selon la dose en mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ :										
<i>Argus, Arcos, et Hoch-Liget 1965^a</i>										
<i>Hoch-Ligeti, Argus et Arcos 1970^b,</i>										
<i>Argus et al. 1973^b</i>										
Kociba et al. 1974	9,6		94			430		574	803	1032
NTP, 1978				240			530			1015
Kano et al. 2009 (réinterprétation des données de Yamazaki et al. 1994)	11	55			274					
Carcinome hépatique	-	-	-	-	+	-	-	+ ^b	+ ^a	+ ^b
Adénome hépatique	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Tumeur cavité nasale	-	-	-	+	+	+ ^b	+	+ ^b	-	+ ^b
Fibrome sous-cutané	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
Mésothéliome du péritoine	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
^a : exposition de 63 semaines et études sans analyse statistique.										
^b : exposition de 13 mois et études sans analyse statistique.										
Tumeurs induites par le 1,4-dioxane chez le rat femelle selon la dose en mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ :										
Kociba et al. 1974										
NTP 1978										
Kano et al. 2009 (réinterprétation des données de Yamazaki et al. 1994)	18		83			429		640		1599
Carcinome hépatique	-	-	-	-	-	-	-	+		
Adénome hépatique	-	-	-	-	+	+	+	-		
Tumeur cavité nasale	-	-	-	-	+	+	+	+		
Adénome glande mammaire	-	-	-	-	-	+	-	-		
Tumeurs induites par le 1,4-dioxane chez la souris mâle selon la dose en mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ :										
NTP 1978, Dourson et al. 2014										
Kano et al. 2009 (réinterprétation des données de Yamazaki et al. 1994)	49	191	677					720	860	
Carcinome hépatique	-	-	+	+	+					
Adénome hépatique	-	+	-	-	-					
Hémangiome/hémangiosarcome	-	-	-	+	-					
Tumeurs induites par le 1,4-dioxane chez la souris femelle selon la dose en mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ :										
NTP 1978, Dourson et al. 2014										
Kano et al. 2009 (réinterprétation des données de Yamazaki et al. 1994)	66	278							964	
Carcinome hépatique	+	+	+	+	+					
Adénome hépatique	+	+	+	+	+					

Figure 3 : Synthèse des effets tumorigènes du 1,4-dioxane chez le rat et la souris selon le sexe suite à une exposition chronique par l'eau de boisson

En conclusion chez le rat, une exposition chronique au 1,4-dioxane par l'eau de boisson induit, sans équivoque et quel que soit le sexe, des carcinomes hépatiques chez 4 des 5 lignées testées avec une sensibilité accrue chez les mâles (absence de carcinomes hépatiques induits uniquement sur la lignée Osborne-Mendel). Des tumeurs cancéreuses de la cavité nasale sont également induites, avec la même sensibilité dans les deux sexes, chez 4 des 5 lignées testées (absence de tumeurs cancéreuses de la cavité nasale uniquement sur la lignée de rat Wistar).

Chez la souris, une exposition chronique au 1,4-dioxane par l'eau de boisson induit, sans équivoque et quel que soit le sexe, des carcinomes hépatiques chez les deux lignées testées. Néanmoins, une étude utilisant la lignée murine Crj : BDF1 rapporte un nombre élevé de carcinomes hépatiques spontanés chez les mâles uniquement (15 animaux sur 50) présents dans le groupe non exposé (Kano et al. 2009). Aucune induction de tumeurs cancéreuses de la cavité nasale n'a été observée quelle que soit l'étude.

3.8.6.2. Données chez l'Homme

A ce jour, aucune étude épidémiologique prenant en compte une exposition par voie orale (et par l'eau de boisson en particulier) n'a été identifiée.

Dans la littérature et les rapports institutionnels publiés à ce jour, seule l'exposition par inhalation au 1,4-dioxane a été considérée (résumée en annexe 10). Ces études présentent des faiblesses méthodologiques (aussi bien lors de la mesure de l'exposition au 1,4-dioxane que lors de la mesure des effets induits) ne permettant pas d'identifier formellement d'effet sur la santé humaine ni de conclure en termes de causalité.

En conclusion, les quelques études disponibles chez l'Homme ne permettent pas d'apporter d'élément de preuve supplémentaire à ceux établis sur modèle animal concernant les effets cancérogènes du 1,4-dioxane.

3.8.7. Modes d'action

Dans la majorité des études, le foie est reconnu comme l'organe cible. En s'appuyant sur les études prédictives (*in silico*) et les études expérimentales (*in vitro*, *in vivo*), le mode d'action du 1,4-dioxane sur l'apparition de tumeurs hépatiques chez le rongeur a été investigué en prenant en compte les travaux les plus récents. Des expérimentations menées, notamment à de fortes doses ($\geq 1\ 000\ \text{mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$), sont en faveur d'un effet promoteur du 1,4-dioxane dans le processus cancéreux de cette substance. De plus, certains mécanismes d'actions ont pu être confirmés, notamment dans des événements clefs et dans leur séquence, en utilisant des analyses « omiques » : ces données ont permis d'affiner le mode d'action du 1,4-dioxane chez le rongeur. Ces études sont détaillées ci-après.

- **Etudes *in silico* et *in vitro***

Le 1,4-dioxane O-CH₂ n'est pas électrophile et ses métabolites ne sont pas réactifs sur l'ADN (Ashby 1994; Blake, 1995). Le 1,4-dioxane a induit, *in vitro*, une augmentation statistiquement significative et reproductible de foyers type III (signe de transformation cellulaire) sur la lignée BALB/3T3, comparable à la référence positive (méthylcholanthrène) après 48 h et après 13 jours de traitement à la concentration de 2 mg.mL⁻¹, suggérant ainsi un effet promoteur (donc non génotoxique) dans son mode d'action (Sheu, Moreland, et Dunkel 1987; Sheu *et al.* 1988). Une étude plus récente, avec cette même lignée et basée sur une analyse par RT-PCR a montré que le 1,4-dioxane serait un promoteur modéré avec une augmentation dose dépendante de l'expression de 22 gènes marqueurs d'une promotion chimique tumorale (Maeshima *et al.* 2010).

Des logiciels de modélisation ont aussi prédit un mode d'action cancérogène non génotoxique du 1,4-dioxane (Rosenkranz et Klopman 1992). L'utilisation de puces à ADN sur le modèle cellulaire humain HepG2 a mis en évidence que le 1,4-dioxane avait plutôt un profil non génotoxique par comparaison avec 16 autres traitements de référence considérés comme cancérogènes (dont 7 non génotoxiques) et en analysant l'expression des 20 gènes permettant de discriminer des cancérogènes non génotoxiques des cancérogènes génotoxiques (van Delft *et al.* 2004). Les données du programme Tox21¹⁵ de l'US EPA apportent des éléments supplémentaires sur l'absence d'effet génotoxique *in vitro* du 1,4-dioxane.

Par ailleurs, le 1,4-dioxane n'a aucun effet sur l'expression de 12 gènes de la famille des CYP450 (1-4) induite par l'activation de facteurs de transcription nucléaires tels que le récepteur aux hydrocarbures aryliques (AhR), le récepteur X du prénane, le récepteur constitutif de l'androstane et le récepteur α activé par les proliférateurs de peroxyssomes (Luch 2005; Nebert et Dalton 2006; Tompkins et Wallace 2007). Ceci suggère que le 1,4-dioxane

¹⁵ « Tox21_200971 ». <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/144208169>. Site Web consulté le 30 octobre 2025.

n'est probablement pas un activateur de récepteurs nucléaires impliqués dans le mécanisme d'action au niveau hépatique.

Concernant les métabolites du 1,4-dioxane, leur rôle dans le processus cancérogène est peu probable et ceci, pour plusieurs raisons : l'induction du métabolisme du 1,4-dioxane n'augmente pas la toxicité hépatique, ni l'utilisation d'inducteurs des CYP450 (Nannelli *et al.* 2005). De plus, ses métabolites, identiques à ceux du diéthylglycol, substance non cancérogène, ne sont à ce jour pas classés comme cancérogènes (Mathews, Parker, et Matthews 1991). Les travaux de Koissi *et al.* (2012) ont mis en évidence que les métabolites oxydés du 1,4-dioxane n'induisaient pas de foyers pré-néoplasiques chez le rat après 12 semaines d'exposition orale (Koissi *et al.* 2012).

- **In vivo**

Trois études à court terme visant à identifier plus spécifiquement le caractère initiateur ou promoteur de substances cancérogènes (sur peau de souris et sur le foie) ont montré, malgré des limites expérimentales, le caractère promoteur du 1,4-dioxane (King, Shefner, et Bates 1973; Bull, Robinson, et Laurie 1986; Lundberg *et al.* 1987).

De plus, après administration à des rats femelles Sprague-Dawley de 840, 2 550 et 4 200 mg.kg pc⁻¹ de 1,4-dioxane, Kitchin et Brown ont montré une augmentation de la teneur en CYP450 (aux deux plus fortes doses) ainsi qu'une augmentation dose-dépendante et significative de l'activité hépatique de l'ornithine décarboxylase (ODC) ; ces deux paramètres sont associés à un effet de promoteur tumoral du 1,4-dioxane (Kitchin et Brown 1990).

En menant une analyse par séquençage avec des rats mâles F344 ayant reçu 0,5 % de 1,4-dioxane dans l'eau de boisson pendant 4 semaines, Furihata *et al.* (2018) ont montré que le profil d'expression de 11 gènes marqueurs du 1,4-dioxane se situait entre celui des cancérogènes hépatiques génotoxiques (N-nitrosodiéthylamine, 3,3'-diméthylbenzidine) et celui d'un cancérogène représentatif non génotoxique (di[2-éthylhexyl]phtalate) (Furihata *et al.* 2018).

Lors de l'étude de Gi *et al.* (2018) chez le rat transgénique *gpt*, aucune modification de l'expression des 12 gènes de la famille des CYP450 (1-4) n'a été observée. Il en est de même avec celle menée sur la souris femelle B6D2F1 de Chappell, Heintz, et Haws (2021), montrant une absence de l'expression des gènes régulés par les récepteurs nucléaires (AhR, CAR, PXR) en analyse transcriptomique, ce qui confirme les études *in vitro* citées ci-dessus.

Ainsi, l'ensemble des travaux menés à ce jour aussi bien *in silico*, *in vitro* et *in vivo* s'accordent à classer le 1,4-dioxane comme un cancérogène non génotoxique. Néanmoins, son mécanisme d'action impliquant un stress oxydant important peut entraîner des effets génotoxiques indirects. Les étapes clefs menant au développement de tumeurs hépatiques après exposition à ce composé ont été étudiées ci-après afin de mieux caractériser son mode d'action et d'en préciser le mécanisme d'action.

- **Étapes clefs dans l'apparition de tumeur**

Chez le rongeur, les tumeurs hépatiques induites après exposition au 1,4-dioxane sont liées notamment à plusieurs types d'effets détaillés ci-après, notamment le stress oxydant impliqué dans le mode d'action de certains promoteurs (Cohen 2010) permettant de qualifier le 1,4-dioxane de « génotoxique indirect ».

Effets de type stress oxydant et/ou inflammation (Annexe 15)

Le 1,4-dioxane entraîne à fortes doses une génotoxicité hépatique par le biais du CYP450 2E1 avec une augmentation de la production d'ERO et une peroxydation lipidique, responsables respectivement de dommages oxydants et d'alkylations secondaires de l'ADN potentiellement

impliqués dans le dysfonctionnement de la réparation de l'ADN. Récemment, l'utilisation de modèles de souris déficientes en glutathion (nude *Gclm*) et de souris KO CYP 2E1 ont confirmé l'implication du stress oxydant (vu comme un mécanisme post-transcriptionnel) dans la toxicité hépatique du 1,4-dioxane. Ainsi, Chen *et al.* (2022) montrent qu'à forte dose (5 000 ppm dans l'eau de boisson), le 1,4-dioxane perturbe l'homéostasie redox hépatique induisant une activation rapide de la voie Nrf2 chez la souris nude *Gclm*. Au cours du temps, le 1,4-dioxane entraîne ensuite une induction progressive du CYP450 2E1 (aussi bien au niveau expression génique que de son activité enzymatique) ce qui contribue au stress oxydant et à une peroxydation lipidique dans le foie après 3 mois d'exposition. Cet effet s'accompagne d'une augmentation du métabolite HEAA dans le plasma, avec un effet plus marqué chez la souris nude. Une autre étude a mis en évidence que l'activité P450 du 2E1 avait été augmentée par un facteur supérieur à 3 chez le rat SD mâle après seulement 10 jours d'exposition dans l'eau de boisson à la concentration de 1,5 % (v/v) de 1,4-dioxane dans l'eau correspondant à 400 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ de 1,4-dioxane (Nannelli *et al.* 2005). L'étude de Chen *et al.* (2022) relie l'effet mitogène du 1,4-dioxane dans le foie après 90 jours à l'induction du CYP450 2E1 et au stress oxydant, capables d'activer des voies favorisant la mitose et de la prolifération cellulaire au niveau hépatique. Ces résultats sont en accord avec ceux de Lafranconi *et al.* (Lafranconi *et al.* 2021; 2023) avec les effets observés sur la même période d'étude à la dose de 6 000 ppm (soit avec 979 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) chez la souris femelle B6D2F1. Dans une autre étude Wang *et al.* (2024) observent une diminution du métabolisme du 1,4-dioxane en HEAA d'environ 36 % chez la souris mâle KO CYP450 2E1 comparé à la souche sauvage. L'absence de l'expression de ce CYP450 s'accompagne d'une diminution de la dérégulation redox hépatique (peroxydation lipidique, oxydation du GSH, activation de Nrf2 et suppression de la réparation de l'ADN) montrant que ces souris sont résistantes à la cytotoxicité hépatique induite par le 1,4-dioxane et donc l'implication du CYP450 2E1 dans ce mécanisme (Wang *et al.* 2024). Plus récemment, Wang *et al.* (2025) ont montré en utilisant la lignée d'origine humaine BEAS-2B (cellules épithéliales d'origine bronchique possédant Nrf2 ou KO Nrf2), couplée avec des analyses transcriptomiques et protéomiques que le 1,4-dioxane activait fortement le Nrf2 (Wang *et al.* 2025). Il est à noter que le facteur Nrf2 est vu comme un facteur de transcription pouvant orchestrer la biogénèse de vésicules extracellulaires jouant un rôle ultérieur dans l'induction de la transition épithéliale mésenchymateuse. Il résulte de ces observations que le potentiel cancérigène du 1,4-dioxane serait fortement dépendant de Nrf2. De plus, chez les souris femelles BDF1 exposées *via* l'eau de boisson (1 à 4 semaines), Charkoftaki *et al.* (2021) ont montré une différence d'expression du génome à la plus forte dose testée (5 000 mg.L⁻¹) entre les traités et les témoins, avec 65 gènes sous-exprimés chez les traités codant des protéines impliquées dans les voies du métabolisme hépatique et dans la réponse du Nrf2 médiée par le stress oxydant. En parallèle, l'étude histopathologique a mis en évidence un dommage de l'ADN avec une réparation simultanée au niveau hépatique. Une telle induction du CYP450 2E1 génère du stress oxydant : ainsi une AOP (voie d'effet adverse) a établi un lien entre l'apparition d'un stress oxydant et une augmentation de mutations et d'aberrations chromosomiques (Cho *et al.* 2022). Par ailleurs, l'inflammation a été plus particulièrement étudiée par Zhou *et al.* avec des souris C57BL/6 mâles exposées *via* l'eau de boisson en subchronique au 1,4-dioxane (Zhou *et al.* 2020). Cette étude montre des effets inflammatoires hépatiques et une modification de la composition du microbiote, avec une élévation des lipopolysaccharides (LPS) hépatiques uniquement à la dose estimée de 5 000 mg.L⁻¹. Néanmoins, *in vitro*, le 1,4-dioxane et deux de ses métabolites (le 1,4-dioxane-one et le HEAA) n'activaient pas le TNF alpha, IL-6 et iNos, suggérant que l'inflammation serait due à un phénomène indirect qui pourrait être le stress oxydant d'après les auteurs. Pour ce qui est des plus faibles doses, Totsuka *et al.* (2020) suggèrent qu'un

stress oxydant pourrait aussi expliquer la fréquence accrue des mutations dans le foie de rats transgéniques *gpt* delta observée par Gi *et al.* (2018) à dose faible (92 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹), après avoir mis en évidence des adduits à l'ADN au niveau hépatique dès la dose de 19 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ de 1,4-dioxane et après 16 semaines exposition *via* l'eau de boisson.

Effets de type nécrose et/ou cytotoxicité (Annexe 16)

L'apparition de lésions histologiques, avec dégénérescence cellulaire (vacuolisation cellulaire en particulier) et des signes caractéristiques de toxicité hépatique (gonflements des hépatocytes situés dans la zone centro-lobulaire caractéristique d'une nécrose), ont été observées chez les rongeurs exposés par voie orale à du 1,4-dioxane en chronique (Fairley, Linton, et Ford-Moore 1934; Argus, Arcos, et Hoch-Ligeti 1965; Kociba *et al.* 1974; Kano *et al.* 2009), et en subchronique après 42 jours à la dose de 100 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez le rat femelle Sprague-Dawley (Mnaa, Shaker, et Mahmoud 2016), après 11 semaines chez le rat mâle SD à la dose de 1000 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (Stott, Quast, et Watanabe 1981), après 13 semaines dès 126 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez le rat F344 mâle (Kano *et al.* 2008). Une augmentation des taux sériques des transaminases hépatiques (ALT, AST, ALP), marqueurs sanguins d'une atteinte hépatique cytolytique consécutive d'une nécrose, ont aussi été rapportées aussi bien chez le rat que chez la souris exposés en chronique à des doses de 274 et 429 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez le rat mâle et femelle et à partir de 191 et 278 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez la souris mâle et femelle (Kano *et al.* 2009), et en subchronique chez le rat et la souris des deux sexes mais à doses élevées $\geq 1\,500$ mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (Kano *et al.* 2008). Les études de Kociba *et al.* (1974) ont montré que la nécrose et la dégénérescence hépatocellulaire ont précédé l'apparition de tumeurs hépatiques chez le rat Sherman exposé au 1,4-dioxane *via* l'eau de boisson en exposition chronique et ce, pour les deux sexes (doses \geq à 94 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour les mâles et \geq à 148 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les femelles). Il est à noter que cet effet a été retenu comme effet critique pour déterminer une VTR à seuil par certains organismes (l'ATSDR (2012), US EPA (2013), Santé Canada (2021) (cf. chapitre 3.9).

Cependant, lors des études du NTP (1978), des lésions sur le tissu hépatique n'avaient pas été observées chez la souris B6C3F1. Ceci pourrait s'expliquer par le manque de sensibilité de l'analyse histopathologique réalisée à l'époque. En 2012, une relecture des lames par le *Research Triangle Park* a été effectuée (Dourson *et al.* 2014). Cette réévaluation a mis en évidence une augmentation de la réponse hypertrophique selon un effet-dose précédant l'apparition de la nécrose hépatique, et ce à partir de 380 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez la femelle. L'inflammation des foyers hépatocellulaires hyperplasiques en réponse à la nécrose avec augmentation transaminases, a été reliée à un effet-dose chez la souris mâle et femelle (Dourson *et al.* 2014). Enfin, la nécrose coïncide avec la saturation du métabolisme du 1,4-dioxane dès la 11^{ème} semaine (Dourson *et al.* 2017). Ces changements précèdent ceux pré-néoplasiques et néoplasiques observés dans les études chroniques de Kano *et al.* (2009), bien que les tumeurs hépatiques chez la souris femelle soient observées en absence de toxicité hépatocellulaire du moins d'un point de vue histologique. La cytotoxicité liée à un effet promoteur a aussi été remise en cause ultérieurement par Lafranconi *et al.* (2021) chez la souris femelle B6D2F1 lors d'une étude de 90 jours avec une dose d'exposition élevée (estimée à 979 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ par Lafranconi *et al.* (2021)). Pour ces auteurs, un effet mitogène en réponse à des expositions *via* l'eau de boisson au 1,4-dioxane, excédant le seuil de sa clairance métabolique serait à l'origine d'un phénomène prolifératif tissulaire. A ce jour, la cytotoxicité hépatocellulaire du 1,4-dioxane est encore controversée. Mais, il faut rappeler qu'un phénomène cytotoxique n'est pas obligatoire dans un processus de régénération cellulaire (Cohen 2010). Ainsi, une synthèse d'ADN peut être observée en l'absence de cytotoxicité (US EPA 2020).

Synthèse d'ADN-Prolifération régénérative cellulaire (Annexe 17)

Après exposition subchronique par voie orale (essentiellement *via* l'eau de boisson), plusieurs études ont montré l'apparition d'une prolifération hépatocellulaire et de mécanismes de réplication sous-jacents chez le rat de différentes souches : chez le rat mâle F344 (à partir de dose élevée 1 000 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) (Goldsworthy *et al.* 1991; Miyagawa *et al.* 1999), ou avec les deux sexes (Kano *et al.* 2008) et chez le rat mâle F344 transgénique *gpt* dès la dose de 440,2 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (Gi *et al.* 2018). Ceci a été retrouvé aussi lors d'une exposition chronique chez le rat F344 mâle et femelle dès la dose de 55 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (Kano *et al.* 2009). Une prolifération mesurée par synthèse réplivative a aussi été rapportée après 11 semaines chez le rat mâle de souche Sprague-Dawley par Stott Quast, et Watanabe (1981). Enfin, une prolifération a aussi été observée chez le rat Sherman mâle et femelle par Kociba *et al.* (1974) et chez le rat Osborne-Mendel femelle à la suite d'une exposition chronique (NTP 1978).

Chez la souris, une prolifération cellulaire a été rapportée lors d'expositions subchroniques sur la souche Crj/BDF1 mâle et femelle (Kano *et al.* 2008), sur la souche B6D2F1 femelle (Lafranconi *et al.* 2021) et sur la souche B6C3F1 au cours d'une exposition chronique chez le mâle et la femelle (NTP 1978; Dourson *et al.* 2014). De récents travaux de Lafranconi *et al.* (2021, 2023) et Chen *et al.* (2022) apportent des éléments nouveaux, notamment une activité mitogène précoce induite par le 1,4-dioxane et liée au stress oxydant avec une activité doublée du CYP P450 2E1 à la dose estimée de 651 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹. L'hyperplasie régénérative chez la souris a été confirmée en subchronique par des analyses transcriptomiques (Chappell, Heintz, et Haws 2021) et « multi-omiques » couplées à des analyses histopathologiques par Charkoftaki *et al.* (2021).

Les événements clefs d'une cancérogénicité induite par prolifération régénérative ont été aussi évalués avec les critères de Bradford-Hill (Meek *et al.* 2014). Ce mode d'action a été montré respectant de nombreux critères en matière de temporalité, de concordance des doses, de constance de l'association, d'analogie et de concordance biologique, ce qui n'était pas le cas d'un mode d'action par génotoxicité (Santé Canada 2021).

- **Séquence dans le temps de ces événements**

A l'exception de la cytotoxicité controversée du 1,4-dioxane, toutes les données vont dans le même sens et soulignent des dommages oxydants à l'ADN entraînant une augmentation des aberrations chromosomiques ; ces effets sont cohérents avec l'ensemble des données de génotoxicité observées avec le 1,4-dioxane (Cho *et al.* 2022). De plus, le fait que les réponses génotoxiques soient observées à de fortes doses cytotoxiques dans le test du micronoyau suggère que, ces mutations observées sont dues à un phénomène secondaire, et sont la conséquence d'une augmentation de la prolifération régénérative, en réponse à un dommage induit par un stress oxydant hépatique (Meek *et al.* 2014). Ces constats sont en accord avec ceux de Morita et Hayashi (1998), pour qui l'augmentation du nombre de micronoyaux dans les hépatocytes de souris était dû à des erreurs dans la réparation génétique suite à l'augmentation de la prolifération des hépatocytes. De même, bien qu'observant un effet génotoxique du 1,4-dioxane chez le rat F344 transgénique *gpt*, à partir d'une dose plus faible (92,3 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹), comparée à la majorité des études, Gi *et al.* (2018) considèrent un effet seuil associé à une prolifération et à une réparation, sans évidence de cytotoxicité.

Récemment, les études de Lafranconi *et al.* (2021 ; 2023) réalisées chez la souris femelle B6D2F1 exposée *via* l'eau de boisson à forte dose (6 000 ppm soit 979 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) avaient pour objectif d'identifier les étapes clefs dans le mode d'action du 1,4-dioxane dans le temps (après 7, 28 et 90 jours) ; les résultats obtenus permettent de mieux comprendre la séquence des événements. Leur étude permet de conclure à un seuil d'effet temps- et dose-dépendant

dans la toxicité hépatique du 1,4-dioxane, marquée par une phase précoce adaptative, suivie d'une phase plus tardive d'effet néfaste avec prolifération, évoluant vers une progression tumorale hépatique avec alors une augmentation de la nécrose et de l'apoptose. Ces événements toxiques étaient en corrélation avec l'augmentation de 1,4-dioxane dans le sang et des effets mitogènes précoces. Ces éléments, permettant de qualifier le 1,4-dioxane de promoteur, ont été confirmés avec des méthodes « omiques » dans plusieurs études (Furihata *et al.* 2018; Chappell, Heintz, et Haws 2021; Charkoftaki *et al.* 2021; Chen *et al.* 2022)

La figure 4 illustre, à partir de l'analyse des données de la littérature présentée ci-dessus, les événements clés dans le temps impliqués dans le mode d'action du 1,4-dioxane chez le rat et la souris, notamment à forte dose.

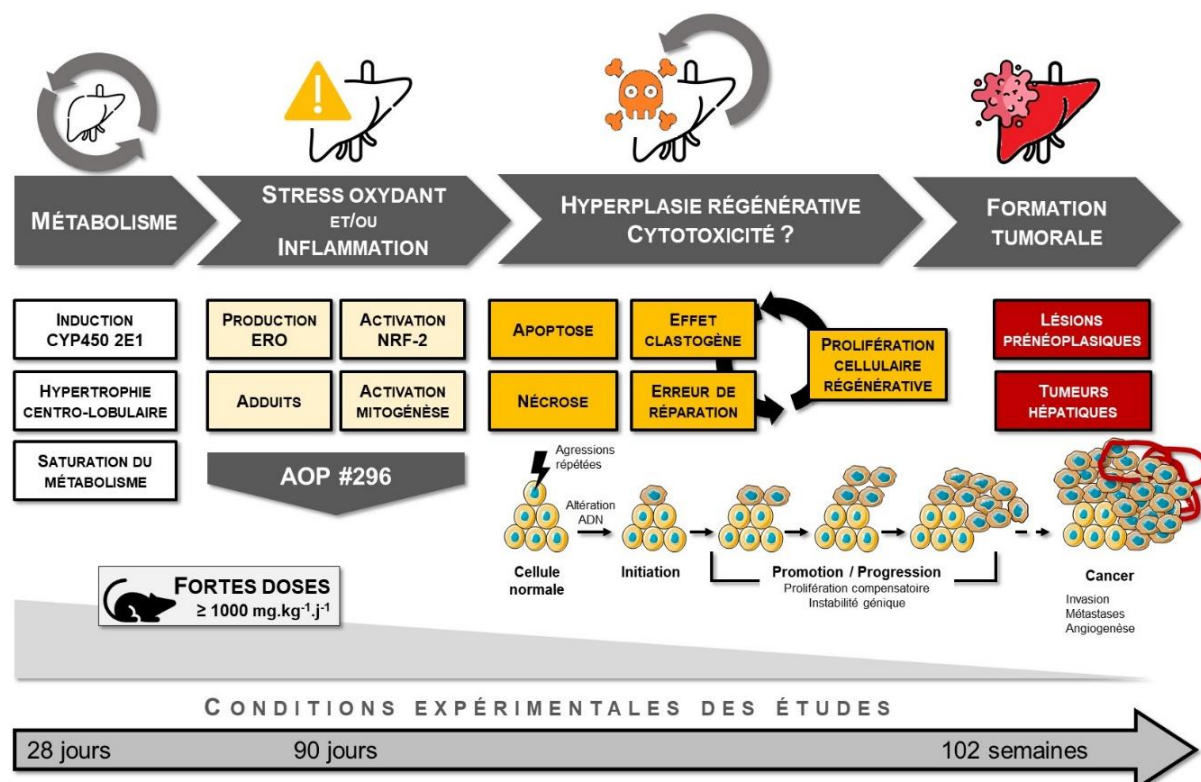


Figure 4 : Synthèse des événements clés liés à l'exposition au 1,4-dioxane par voie orale chez le rongeur (Sources pour les images : Flaticon^a et Servier^b)

AOP# 296 : Adverse outcome pathway # 296 (Cho *et al.* 2022), ERO : Espèces réactives de l'oxygène

a: a: Icon made by Pixel perfect from www.flaticon.com

b: Image(s) provided by Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>) licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

En conclusion, le GT retient les éléments suivants concernant le mode d'action du 1,4-dioxane :

- Les résultats du test de transformation cellulaire et des analyses utilisant des puces à ADN et/ou ceux issus de la modélisation indiquent un effet du 1,4-dioxane de type promoteur.
- Les nouvelles études d'exposition subchronique chez le rongeur apportent des arguments en faveur d'un effet promoteur lié à un stress oxydant du 1,4-dioxane (mode d'action génotoxique indirect) notamment aux fortes doses ($\geq 1\,000\text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$). Des événements clés liés à la cancérisation sont identifiés tels qu'une saturation du métabolisme du 1,4-dioxane, une augmentation de 1,4-dioxane (non métabolisé) dans le sang, une induction du CYP450 2E1 (activation post-transcriptionnelle), un effet mitogène et un stress oxydant (observé *in vitro* et *in vivo*) conduisant à des cassures doubles brins de l'ADN suivies d'une régénération proliférative (avec des erreurs de réplication conduisant à des cassures des chromosomes) et une étape de progression tumorale. Le mode d'action est résumé dans le schéma ci-dessus (Figure 4).
- A ce jour, des études d'exposition subchronique sur les modèles rat et souris, exposés à de fortes doses ($\geq 979\text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ chez la souris), soit des doses excédant le seuil de la clairance métabolique du 1,4-dioxane et se traduisant par l'apparition de tumeurs hépatiques, montrent que le mode d'action du 1,4-dioxane est plutôt de type promoteur, lié à un stress oxydant.
- Néanmoins à de plus faibles doses ($66\text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (Kano *et al.* 2009)) chez la souris femelle Crj/BDF1 (une souche particulièrement sensible), après une exposition chronique, des tumeurs sont observées à des doses qui ne correspondraient pas à une saturation métabolique observée chez la souche B6D2F1 (Lafranconi *et al.* 2021). Le mode d'action impliquant un stress oxydant dû à une saturation métabolique du 1,4-dioxane nécessite encore des investigations à ces doses, notamment des données du métabolisme du 1,4-dioxane chez cette souche de souris.

Au vu des données disponibles, et compte tenu d'incertitudes notamment sur le mode d'action à faibles doses du 1,4-dioxane, le GT considère qu'un mode d'action sans seuil est à retenir.

3.8.8. Populations sensibles

A ce jour, l'absence de données chez l'Homme suite à une exposition par voie orale au 1,4-dioxane ne permet pas de conclure sur d'éventuels effets spécifiques sur les populations sensibles les plus fréquemment considérées, notamment les enfants, femmes enceintes et personnes âgées.

3.9. Recueil des valeurs de référence

A ce jour, plusieurs organismes internationaux et nationaux (OMS, ATSDR, US-EPA, MDH et Santé Canada) ont proposé des valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour le 1,4-dioxane. Ces valeurs ont servi de base pour la détermination de valeurs seuils dans l'EDCH.

Les modes de construction de ces valeurs de référence sont détaillés ci-après.

3.9.1. Valeurs toxicologiques de référence long terme par voie orale

3.9.1.1. Valeurs toxicologiques de référence pour des effets à seuil

L'ensemble des VTR pour des effets à seuil issues des cinq organismes cités ont été rassemblées dans le tableau 11.

Tableau 11 : Synthèse des Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) à seuil pour le 1,4-dioxane

VTR	Organisme	OMS	ATSDR	US-EPA	MDH	Santé Canada
	Année	2005	2012	2013 ^a (mentionnée dans US EPA 2024)	2013	2021
	Nom	<i>Tolerable daily intake</i> (TDI)	<i>Minimal risk level</i> (MRL)	<i>Reference dose</i> (RfD)		Apport quotidien tolérable (AQT)
	Valeur (µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	16	100	30	25	5,4
Population cible		Population générale				
Effet critique		Tumeurs hépatocellulaires	Effets hépatiques (dégénérescence et nécrose hépatocellulaires)	Dégénérescence hépatique et rénale	Lésions histopathologiques du foie et des reins	Nécrose hépatocellulaire
Étude clé	Référence	Yamazaki <i>et al.</i> (1994)	Kociba <i>et al.</i> (1974)			Kociba <i>et al.</i> (1974) ; Dourson <i>et al.</i> (2014)
	Population de l'étude ou espèce	Rats F344 (50/sexe/dose)	Rats Sherman (60/sexe/dose)			
	Exposition (durée, voie, doses)	Exposition pendant 104 semaines (environ 728 jours) Par l'eau de boisson A 0 ; 200 ; 1 000 et 5 000 mg.L ⁻¹ ^b	Exposition pendant 716 jours Par l'eau de boisson à 0 ; 9,6 ; 94 ou 1 015 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹ chez les ♂ ; 0 ; 19 ; 148 ou 1 599 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹ chez les ♀			

Point de départ (PoD)	NOAEL = 16 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ Chez les rats ♂	NOAEL = 9,6 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ Chez les rats ♂			BMDL ₅ = 5,4 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ ^c (Modèle log-probit)
Ajustement allométrique	-	-	-	NOAEL _{HED} =2,5 ^d (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	-
Facteurs d'incertitude (FI)	1 000 : FI _A =100 FI _H =10 10 pour cancérogénicité non génotoxique (=gravité des effets)	100 : FI _A =10 FI _H =10	300 FI _A =10 FI _H =10 FI _D =3	100 : FI _A =3 FI _H =10 FI _D =3	1 000 : FI _A =10 FI _H =10 FI _D =10 ^e
Niveau de confiance établi par l'organisme	Non renseigné	Non renseigné	Medium	Non renseigné	Non renseigné

^a Construction de la VTR en 2010 (US EPA 2010) avec mise à jour en 2013 pour inclure l'exposition par inhalation

^b L'étude de Yamazaki *et al.* (1994) ne fournit pas d'estimation de dose exprimée en mg.kg⁻¹.j⁻¹. Seules deux estimations établies par l'OMS sont rapportées dans leur document, à partir des concentrations dans l'eau de boisson (200 et 1000 mg.L⁻¹), pour l'établissement des points de départ : un *No observed adverse effect level* (NOAEL) de 16 à 21 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les tumeurs hépatocellulaires (200 mg.L⁻¹), et un *Lowest Observed Adverse Effect Level* (LOAEL) de 81 à 103 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (1000 mg.L⁻¹), pour toutes les tumeurs

^c BMDL₅ (limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose) pour la nécrose hépatocellulaire d'après les données d'incidence combinées concernant les rats mâles et femelles (Kociba *et al.* 1974; Dourson *et al.* 2014), (modèle log-probit)

^d NOAEL *Human Equivalent Dose Adjustment* (NOAEL HED) : dose animale x facteur d'ajustement dosimétrique (*Poids animal/Poids Homme*)^{1/4} = 9,6 x 0,26 = 2,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹

^e Caractérisation insuffisante de la toxicité pour la reproduction et le développement et la caractérisation inadéquate des effets dans une 2e espèce (souris)

L'ensemble des VTR disponibles associées à des effets à long terme à seuil de dose considère les atteintes hépatiques comme principal effet critique chez le rat.

OMS (2005)

Au cours de sa construction de 2005, l'OMS a considéré que même si certaines données suggèrent un faible potentiel génotoxique, le 1,4-dioxane a clairement induit des tumeurs multiples chez les rongeurs, aussi bien au niveau du foie, de la cavité nasale, du péritoine, de la peau, des glandes mammaires et des poumons (OMS 2005).

L'OMS a pris en compte deux études chroniques chez le rat (Kociba *et al.* 1974; Yamazaki *et al.* 1994) afin d'établir un *No observed adverse effect level* (NOAEL) pouvant servir à calculer une dose journalière tolérable ou *Tolerable daily intake* (TDI), selon une approche à seuil et en considérant que le 1,4-dioxane n'est pas génotoxique chez l'Homme à faibles doses. Cette méthode n'a pas été utilisée par les autres organismes consultés, qui se sont basés uniquement sur l'étude de Kociba *et al.* (1974) pour établir une VTR. Les deux études retenues par l'OMS sont les suivantes :

- **Kociba *et al.* 1974**

A partir de cette étude de toxicité par ingestion réalisée sur deux ans chez le rat Sherman (Kociba *et al.* 1974), l'OMS en 2005 a élaboré une TDI de $96 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ en se basant sur les effets critiques observés de type non cancérogènes (dégénérescence et nécrose des cellules épithéliales tubulaires rénales et hépatocytaires). En effet, cette étude permet d'identifier un NOAEL de $9,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, auquel un facteur d'incertitude global de 100 est appliqué (10 pour la variabilité inter-espèce et 10 pour la variabilité intra-espèce).

- **Yamazaki *et al.* 1994**

Cette étude menée sur deux ans chez le rat (lignée F344) et la souris (lignée B6F1) a servi de base à l'OMS pour la construction en 2005 de sa TDI de $16 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ considérant l'apparition de tumeurs hépatocellulaires (Yamazaki *et al.* 1994). En prenant cet effet comme référence, l'OMS a considéré un NOAEL de $16 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Comme les auteurs de l'étude ne fournissaient que les concentrations dans l'eau de boisson pour chaque groupe de dose, l'OMS a calculé ce NOAEL¹⁶ à partir de la concentration la plus faible (200 mg.L^{-1}) en utilisant un poids corporel et une consommation estimée pour l'espèce.

Après calcul, seule a été retenue la dose de $16 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ chez le mâle (contre $21 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ chez la femelle) estimée par l'OMS à partir de la concentration de 200 mg.L^{-1} . Toutefois, expérimentalement, les adénomes sont déjà observés chez le mâle dès cette dose. En revanche, les carcinomes hépatocellulaires (tumeurs malignes) n'apparaissent qu'à la dose la plus élevée testée ($5\,000 \text{ mg.L}^{-1}$) avec une induction significative de ces carcinomes et des adénomes hépatocellulaires à cette dose. Ainsi, en se basant sur la dose de $16 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, l'OMS a ensuite appliqué un facteur d'incertitude global de 1 000, couvrant la variabilité inter-espèces (10) et intra-espèce (10), et prenant en compte (10) l'incertitude liée à la survenue d'un effet cancérogène non génotoxique.

¹⁶ L'estimation des doses, notamment du NOAEL, a été faite par l'OMS avant la publication par Kano *et al.* (2009) des doses quotidiennes moyennes, les auteurs ayant également procédé à une relecture des lames histologiques hépatiques générées par Yamazaki *et al.* (1994).

Il est à noter qu'en 2005, l'OMS s'appuie spécifiquement sur la TDI établie à partir de l'étude de Yamazaki *et al.* (1994) pour le calcul de la valeur guide dans l'eau de boisson (cf. chapitre 3.9.2) en raison de l'application du facteur supplémentaire de 10 pour la cancérogénicité présumée selon un mécanisme non génotoxique, conduisant à une TDI plus protectrice. Dans son édition de 2022 des « *Guidelines for drinking-water quality* », l'OMS reprend à nouveau cette valeur de TDI pour le 1,4-dioxane (OMS 2022).

Les autres organismes présentés ci-après retiennent l'étude de Kociba *et al.* (1974) comme étude pivot. De plus, il est à noter que pour la construction de sa VTR, Santé Canada a utilisé des données associées à l'effet critique retenu dans l'étude de Kociba *et al.* (1974), et réanalysées par Dourson *et al.* (2014).

ATSDR (2012)

L'ATSDR (ATSDR 2012) a établi une dose minimale de référence (MRL) de $100 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Cette valeur se base sur un NOAEL de $9,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, dose à laquelle a été constaté l'apparition d'une toxicité hépatique (dégénérescence et nécrose hépatocellulaires). Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué à ce NOAEL (10 pour la variabilité inter-espèce et 10 pour la variabilité intra-espèce) pour l'obtention de cette MRL.

US EPA (2013, 2024)

Dans l'*Integrated Risk Information System (IRIS) Toxicological Review* (US EPA 2013), l'US EPA a dérivé une dose de référence (RfD) de $30 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, également d'après un NOAEL de $9,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour la dégénérescence hépatique et rénale, en appliquant un facteur d'incertitude de 300 (10 pour la variation inter-espèce en l'absence de calcul de dose équivalente humaine (HED), 10 pour la variation intra-espèce et 3 en l'absence d'études de reprotoxicité sur plusieurs générations). L'US EPA attribue à cette VTR un niveau de confiance « *Medium* ». Dans l'évaluation de risque relative au 1,4-dioxane conduite en 2024, l'US EPA assume à nouveau cette RfD (US EPA 2024).

MDH (2013)

Le MDH (MDH 2013) a proposé une valeur toxicologique de $25 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ dont la construction remonte à 2011, sur la même base scientifique que celle utilisée en 2010 par l'US EPA pour la construction de sa VTR (US EPA 2013). Ainsi, après obtention du NOAEL de $9,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, le MDH a appliqué un ajustement allométrique afin de convertir les doses issues des études animales en HED. Un facteur d'incertitude total de 100 a ensuite été appliqué : 3 pour l'extrapolation inter-espèces afin de tenir compte de la variabilité toxicodynamique, la variabilité toxicocinétique étant prise en compte par l'ajustement allométrique, 10 pour la variabilité intra-espèce, et 3 pour pallier le manque de données issues de la littérature (études de reproduction et développementales).

Santé Canada (2021)

Afin de déterminer l'apport quotidien tolérable (AQT) de $5,4 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, Santé Canada (Santé Canada 2021) a eu recours à une modélisation *Benchmark dose* (BMD) à partir des données d'incidence de la nécrose hépatocellulaire chez des rats mâles et femelles (Etude de Dow Chemical Company, cité dans Dourson *et al.* 2014). La modélisation gardée pour la construction se base sur les données expérimentales d'incidence de la nécrose hépatocellulaire des deux sexes combinés, considérant un niveau de réponse (Benchmark Response ou BMR) de 5 %.

Parmi les modèles statistiques testés, ceux présentant le meilleur ajustement aux données expérimentales (valeur $p > 0,1$, ratio BMD/BMDL < 5 , et vérification visuelle de l'ajustement de la courbe aux points expérimentaux) ont été retenus. Le modèle log-probit offrait le meilleur ajustement pour les femelles et les données combinées, tandis que le modèle dichotomique était le plus approprié pour les mâles. Pour les rats tous sexes confondus, la valeur de la BMD et de sa limite inférieure (BMDL) étaient respectivement de 16,8 et 5,4 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour une BMR de 5 %.

Santé Canada indique que le choix de la BMR de 5 % s'appuie à la fois sur des considérations statistiques (la conception de l'étude, avec notamment 60 animaux par dose et par sexe, conférant une puissance suffisante pour soutenir ce choix d'une BMR de 5%) et biologiques (le caractère préoccupant de l'effet cancérogène évalué). En outre, la BMD pour une réponse (BMR) de 5 % se retrouve proche de la limite inférieure de la plage observable, et son choix est renforcé par la similitude des valeurs de la BMD et de la BMDL. Enfin, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose repère pour une réponse de 5 % (BMDL₅) de 5,4 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour les rats, obtenue à partir des données combinées des deux sexes, étant inférieure aux valeurs correspondantes chez les mâles ou les femelles pris séparément, elle a été choisie comme point de départ pour le calcul de sa valeur basée sur la santé (VBS). La BMDL₅ obtenue de 5,4 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ a été ensuite divisée par un facteur d'incertitude total de 1 000 comprenant, un facteur 10 pour la variabilité inter-espèce, 10 pour la variabilité intra-espèce et 10 pour le manque de données en particulier en termes de reprotoxicité et de développement ainsi que la caractérisation insuffisante de ces effets sur une deuxième espèce (souris).

En conclusion, les VTR à seuil décrites reposent toutes sur l'apparition de lésions hépatiques chez le rat, en particulier sur la base des travaux de Kociba *et al.* (1974). Elles diffèrent cependant quant à leur choix de construction. Parmi les VTR présentées, seules deux se distinguent particulièrement en se basant pour l'une sur le calcul d'une dose équivalente humaine (*Human Equivalent Dose* ou HED) (MDH), tandis que la plus récente et plus protectrice construite par Santé Canada repose sur une *Benchmark dose*. Cet organisme, comme l'ATSDR, s'est par ailleurs positionné sur une approche uniquement à seuil.

3.9.1.2. Valeurs toxicologiques de référence sans seuil pour le 1,4-dioxane

L'ensemble des VTR pour des effets sans seuil issues des principaux organismes de VTR sont décrites dans le tableau 12.

Tableau 12 : Synthèse des Valeurs Toxicologiques de Référence VTR sans seuil

VTR	Organisme	OMS	MDH	US-EPA	
	Année	2005	2013	2013	2020, 2024
	Nom	ERU estimé en rétro-calcul à partir de la VG (54 µg.L ⁻¹) ^a	Slope factor (US EPA 2010) ^b	Oral cancer slope factor (CSF ^c)	
	Valeur (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	0,0056	0,10		0,12
Population cible		Population générale			
Effet critique		Tumeurs hépatiques	Adénomes ou carcinomes hépatocellulaire		
Étude clé	Référence	Yamazaki <i>et al.</i> (1994)	Kano <i>et al.</i> (2009)		
	Espèce	Rats F344 (50/sexe/dose)	Souris BDF1 (50/sexe/dose)		
	Exposition (voie, durée)	Exposition pendant 104 semaines par l'eau de boisson Concentrations dans l'eau à 0 ; 200 ; 1 000 ou 5 000 mg.L ⁻¹ ^d	Exposition pendant 104 semaines <i>via</i> l'eau de boisson 0 ; 49 ; 191 ; 677 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les ♂ ; 0 ; 66 ; 278 ; 964 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les ♀ ^e		
Point de départ		-	BMDL ₅₀ = 32,93 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ Chez la souris ♀		BMDL ₅₀ = 27 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ Chez la souris ♀
Ajustement allométrique ^f		-	BMDL _{50HED} = 4,95 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹		BMDL _{50HED} = 4,06 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Construction		Modèle multi-étapes linéarisé	Extrapolation linéaire vers les faibles doses à partir de la BMDL ₅₀		Modèle de Weibull multi-étapes (MSW) (Stage 1)
Niveau de confiance		Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	<i>Medium to high</i>

^a Valeur estimée par le GT ERS EDCH

^b Source du *slope factor* : US EPA, 2010 (Les mêmes données du rapport de 2010 sont reprises dans le rapport final de US EPA, 2013)

^c CSF : cancer slope factor, équivalente à la notion d'excès de risque unitaire (ERU) utilisée dans la détermination des VTR sans seuil en France (Anses 2025b)

^d L'étude de Yamazaki *et al.* (1994) ne fournit pas d'estimation de dose exprimée en mg.kg.j⁻¹. Seules deux estimations sont rapportées dans le rapport de l'OMS, sur la base des concentrations en eau de boisson (200 et 1000 mg.L⁻¹), pour l'établissement des points de départ : un NOAEL de 16 à 21 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les tumeurs hépatocellulaires (200 mg.L⁻¹), et un LOAEL de 81 à 103 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (1000 mg.L⁻¹), pour toutes les tumeurs

^e Données issues de l'étude source Kano *et al.* 2009

^fBMDL_{50HED} : Valeur associée à un taux de réponse minimal (*Benchmark Response* ou BMR) de 50 %. *Human Equivalent Dose Adjustment* (HED) : dose animale x (*Poids animal/Poids Homme*)^{1/4}. Le poids corporel de 70 kg pour l'Homme et de 35,9 g pour la souris femelle ont été utilisés pour le calcul BMDL_{50HED}

OMS (2005)

Selon l'OMS (OMS 2005), bien que les études aient montré un faible pouvoir génotoxique pour ce composé, le 1,4-dioxane entraîne bien l'apparition de tumeurs multiples dans plusieurs organes (cf. chapitre 3.9.1.1). Cet organisme propose donc une approche complémentaire basée sur un modèle multi-étapes linéarisé pour estimer le risque lié à l'apparition de cancer, en ciblant sa construction sur les organes les plus sensibles identifiés chez le rat, notamment les tumeurs nasales (NTP 1978) et les tumeurs hépatiques (Yamazaki *et al.* 1994). A l'issue de la construction, l'OMS retient la concentration dans l'eau la plus faible ($54 \mu\text{g.L}^{-1}$) issue des données de l'étude de Yamazaki *et al.*¹⁷ et correspondant à un risque excédentaire de tumeurs hépatiques de 10^{-5} (cf. chapitre 3.9.2).

Bien qu'une VTR pour des effets sans seuil de dose ne soit pas explicitement mentionnée dans le rapport de l'OMS, celle-ci peut être estimée en prenant en compte une ingestion de 2 L d'eau par jour pour un adulte de 60 kg (poids corporel par défaut appliqué par l'OMS) : la dose journalière ingérée serait alors de $54 \mu\text{g.L}^{-1} \times 2 \text{ L.j}^{-1} / 60 \text{ kg} = 1,8 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. En prenant en compte un risque correspondant de 10^{-5} , cette valeur correspondant à un excès de risque unitaire estimé à : $10^{-5} / 1,8 \times 10^{-3} = 0,0056 (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$.

US EPA (2013, 2020, 2024)

Dans l'IRIS *toxicological Review* (US EPA, 2013), l'US EPA indique qu'une extrapolation linéaire aux faibles doses a été réalisée en l'absence d'un mode d'action établi tel que mentionné dans ses lignes directrices de 2005 (US EPA 2005). En effet, les données disponibles à cette époque ne permettent pas d'établir un mode d'action du 1,4-dioxane permettant d'expliquer l'apparition de tumeurs péritonéales et mammaires, nasales (rats) mais aussi, hépatiques (rats et souris).

Un facteur de pente du cancer (*Oral cancer slope factor* ou CSF) par voie orale de $0,10 (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ a été calculé par l'US EPA en 2013 après modélisation BMD (*Benchmark Dose*), en se basant sur l'augmentation de l'incidence des adénomes et les carcinomes hépatocellulaires observés chez les souris BDF1, dans une étude de 2 ans portant sur l'exposition au 1,4-dioxane *via* l'eau de boisson. Le modèle multi-étape ne répondant pas aux critères d'acceptabilité de l'US EPA, le modèle log-logistique a été sélectionné pour la modélisation car il permet un meilleur ajustement aux données d'incidence des tumeurs hépatiques chez la souris femelle considérée comme plus sensible par l'US EPA.

Bien que les rapports de l'IRIS (US EPA 2013) permettent d'établir des VTR servant à guider les agences fédérales et les États, qui sont reconnues au niveau international, l'évaluation de risque menée en 2020 puis complétée en 2024 (cadre particulier prenant en compte les populations plus exposées et les travailleurs) dans le cadre du *Toxic Substances Control Act* (TSCA) (US EPA 2020; 2024), a été considérée par le GT ERS EDCH et prise en compte dans le présent recueil des VTR car elle a permis un ajustement des données toxicologiques. Dans son évaluation de risque pour le 1,4-dioxane (US EPA 2020), suite à la publication de deux études clés (Gi *et al.* 2018; Itoh et Hattori 2019), et sur la base de l'ensemble des données scientifiques disponibles, l'US EPA conclut qu'il existe des preuves de génotoxicité *in vivo* à fortes doses, mais que les éléments sont insuffisants pour établir que le 1,4-dioxane est mutagène ou qu'il induit le cancer *via* un mode d'action mutagène. Cet organisme maintient donc son approche de 2013, mais affine sa modélisation. En effet, l'US EPA indique avoir

¹⁷ Il est à rappeler que cette analyse de l'OMS (2005) a été faite avant la publication de doses quotidiennes moyennes par Kano et coll. (2009) (cf. 3.9.1.1).

obtenu les données individuelles chez l'animal pour cette étude auprès de l'institut JBRC ; sont ainsi pris en compte le temps écoulé avant le décès de l'animal (en semaine) et la nature de la tumeur (soit absence de carcinomes hépatocellulaires et d'adénomes, soit indéterminée, soit présence carcinomes hépatocellulaires et/ou d'adénomes). Après avoir testé plusieurs modélisations, le modèle *Weibull* multi-étapes (*Multistage Weibull* ou MSW), fournissant un ajustement adéquat aux données ainsi que de bonnes performances en analyse de sensibilité des résultats, a été retenu. Pour établir le CSF, l'US EPA a retenu un niveau de réponse (*Benchmark Response* ou BMR) de 50 % justifié par la forme de la relation dose-réponse. En se basant sur son guide méthodologique d'élaboration de *benchmark dose* (US EPA 2012b), ce BMR permet d'obtenir une *benchmark dose* proche de la première dose testée et de rester dans l'étendue des données expérimentales observées. Dans le cadre de la sélection de la VTR, le choix d'une BMDL₅₀ pour le calcul du CSF par l'US EPA est conforme à la méthodologie de l'US EPA. Cette BMDL a été retenue afin de limiter les extrapolations excessives, et parce qu'elle est proche de la réponse observée à la plus faible dose testée. Les données présentent un effet plateau autour de 70 %, ce qui implique que pour des niveaux de réponse (BMR) plus faibles (tests de comparaison de BMR entre 10 et 40 %) les BMD seraient dans la zone d'extrapolation du modèle avec de fait une grande incertitude des BMD modélisées.

À partir d'une BMDL₅₀ de 27 mg.kg⁻¹.j⁻¹ issue du modèle MSW et après un ajustement allométrique (4,06 mg.kg⁻¹.j⁻¹), un CSF oral de 0,12 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ a été estimé. Cette valeur de CSF est très proche de celle déjà obtenue en 2013 (US EPA 2013). Cette valeur de CSF est prise en compte dans l'évaluation de risque finale de 2024 (US EPA 2024) qui attribue un niveau de confiance « *Medium to high* » à cette valeur.

MDH (2013)

Le MDH (MDH 2013) a établi une VTR de 0,10 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ en se basant sur la construction de l'US EPA présentée précédemment (US EPA 2010).

En conclusion, seul l'US EPA a achevé une construction de VTR sans seuil de dose pour le 1,4-dioxane sur la base d'une *benchmark dose* (première construction en 2013, affinée en 2020). La première construction de l'US EPA établie en 2013 a été également endossée par le MDH la même année.

3.9.2. Valeurs de référence pour les eaux de boisson

Plusieurs organismes nationaux et internationaux ont construit des valeurs de références pour les eaux de boisson selon leurs propres méthodes de construction. Les différentes valeurs recensées ont été rassemblées dans le tableau 13 et commentées ci-après.

Tableau 13 : Paramètres considérés lors de la détermination des valeurs de référence pour les eaux de boisson

VGS EDCH	Organisme	OMS		US EPA		MDH		Santé Canada
	Année	2005, toujours d'actualité en 2022		2012	2012, 2013, 2017	2013	2013	2021
	Nom	Guideline value		Lifetime health advisory	drinking water concentration	Chronic Non-Cancer Health Risk Limit (nHRLchronic)	Cancer Health Risk Limit (cHRL)	Concentration maximale acceptable (CMA) = Valeur basée sur la santé (VBS)
	Valeur (µg.L ⁻¹)	50		200	3,5 (ERI=10 ⁻⁵) 0,35 (ERI = 10 ⁻⁶)	100	1	50
Population cible		Population générale	Population générale	Population générale	Population générale	Population générale	Population générale	Population générale
Contexte d'élaboration de la valeur		Calculs selon les scénarios les plus protecteurs avec les approches avec et sans seuil conduisant à des valeurs similaires (48 et 54 µg.L ⁻¹) proposition de la valeur de 50 µg.L ⁻¹ retenue comme VG en 2005, et toujours d'actualité dans les lignes directrices de 2022		La <i>Health Advisory</i> n'est pas une valeur réglementaire, mais constitue un guide technique destinée à aider les autorités fédérales, étatiques et locales.				Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada
VTR servant de base à la VR	Référence	OMS (2005)	OMS (2005)	US EPA 2010	US EPA 2013	MDH 2011	US EPA 2010	Santé Canada 2021
	Nom	TDI	ERU	<i>Rfd</i>	CSF	<i>Rfd</i>	Slope factor	AQT
	Valeur	16 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	0,0056 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	30 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	0,10 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	25 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	0,10 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	5,4 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹

	Type de VTR	VTR long terme à seuil de dose pour effet cancérogène	ERU estimé en rétro-calcul à partir de la VG	VTR long terme à seuil de dose	ERU	VTR long terme à seuil de dose	ERU	VTR long terme à seuil de dose
Modalités de construction	Population pour laquelle est établie la VR	Adultes	Adultes	Adultes	Adultes	Population générale	Population générale	Adultes
	Masse corporelle	60 kg	60 kg	70 kg	70 kg	0,043 L.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (pondération vie-entière)	0,137 L.kg ⁻¹ .j ⁻¹ pour les moins de 2 ans	70 kg
	Consommation d'eau de boisson	2 L.j ⁻¹	2 L.j ⁻¹	2 L.j ⁻¹	2 L.j ⁻¹		0,047 L.kg ⁻¹ .j ⁻¹ entre 2 et 16 ans 0,039 L.kg ⁻¹ .j ⁻¹ pour les plus de 16 ans	1,5 L.j ⁻¹
	Facteur d'allocation ^a	10 %	sans objet	20 %	sans objet	20 %	sans objet	20 %
	Valeur de l'ERI retenue ^b	sans objet	10 ⁻⁵	sans objet	10 ⁻⁶ (pour la valeur de 0,35 µg.L ⁻¹) 10 ⁻⁵ (3,5 µg.L ⁻¹)	sans objet	10 ⁻⁵	sans objet

^a Pour les VR à seuil de dose

^b Pour les VR sans seuil de dose

OMS (2005, 2022)

En 2005, l'OMS (OMS 2005) a établi une valeur guide de $50 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour le 1,4-dioxane dans l'eau, en se basant à la fois sur une approche à seuil et sans seuil de dose.

L'approche à seuil, donne une concentration estimée dans l'eau de $48 \mu\text{g.L}^{-1}$, en considérant une TDI de $16 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, établie à partir de l'étude de Yamazaki *et al.* (1994), le poids corporel par défaut de 60 kg, une consommation d'eau journalière de 2 L.j^{-1} , et l'allocation d'exposition via l'eau de boisson de 10 %.

L'approche sans seuil est basée sur une extrapolation à partir d'un modèle à stades multiples linéarisée (*linearized multistage model*), utilisé pour estimer le risque de cancer à partir des tumeurs hépatiques observées chez le rat dans l'étude de Yamazaki *et al.* (1994). Cette approche a conduit à retenir une concentration de $54 \mu\text{g.L}^{-1}$ associée à un risque excédentaire de cancer de 10^{-5} .

Au final, ces deux approches conduisent à des concentrations dans l'eau de boisson très proches (ou similaires), respectivement $54 \mu\text{g.L}^{-1}$ et $48 \mu\text{g.L}^{-1}$. L'OMS a donc considéré une valeur arrondie de $50 \mu\text{g.L}^{-1}$ comme la valeur guide appropriée pour le 1,4-dioxane. Cette valeur est toujours appliquée dans le guide de l'OMS de 2022 (OMS 2022).

US EPA (2012, 2013, 2017)

L'US EPA n'a pas établi de valeur réglementaire (*Maximum Contaminant Level* ou MCL) pour le 1,4-dioxane dans l'eau de boisson. Néanmoins, deux valeurs guides ont été créées là aussi sur la base de deux effets critiques différents respectivement à seuil et sans seuil de dose.

Afin de guider les autorités fédérales, étatiques et locales, une valeur de référence « non contraignante », ou *Lifetime Health Advisory* (US EPA 2012a) a été fixée à $200 \mu\text{g.L}^{-1}$. Elle a pris pour point de départ la référence dose (RfD) ou VTR chronique par voie orale construite par l'US EPA en 2010. Pour établir leur valeur guide à partir de la dose équivalente humaine obtenue, cet organisme s'est basé sur un poids corporel moyen de 70 kg et une consommation d'eau journalière de 2 L. Un facteur de contribution relative *via* l'eau de boisson a été choisi par défaut à 20 % de l'exposition totale, considérant les autres sources d'exposition potentielles. Ce calcul mène alors à la valeur limite de $200 \mu\text{g.L}^{-1}$ en considérant des effets chroniques non cancérogènes.

Trois autres valeurs basées sur la « drinking water unit risk » (DWUR) sont usuellement construites lors de l'établissement d'un « oral (cancer) slope factor » (OSF ou CSF). Ces concentrations dans l'eau se calculent à la limite de l'excès de risque de survenue des effets cancérogènes de 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} . Dérivé d'une valeur de CSF de $0,10 (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ de 2013 après la conversion en dose équivalente humaine, ce calcul considère par défaut un poids corporel moyen de 70 kg et une consommation d'eau quotidienne de 2 L. A l'issue de ce calcul, sont obtenues les valeurs de 35, 3,5 et $0,35 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour des excès de risque correspondant de 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} respectivement (US EPA 2012a; 2013; 2017).

MDH (2013)

Le MDH a établi deux types de valeurs guides pour le 1,4-dioxane dans l'eau de boisson sur la base d'effets à seuil et sans seuil de dose (MDH 2013).

La valeur pour les effets non cancérogènes chroniques (*Chronic Non-Cancer Health Risk Limit* ou nHRLchronic) est fixée à $100 \mu\text{g.L}^{-1}$, en considérant la dose de référence (RfD) de $0,025 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, une consommation chronique d'eau de $0,043 \text{ L.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (soit une ingestion de 3 L par jour pour un individu de 70 kg), et un facteur de contribution relative *via* l'eau de boisson

à l'exposition totale de 20 %. Le calcul mène à l'obtention d'une valeur guide de 116 $\mu\text{g.L}^{-1}$, arrondie à 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Concernant les effets cancérogènes, la *Cancer Health Risk Limit* (cHRL) est fixée à 1 $\mu\text{g.L}^{-1}$, sur la base d'un risque additionnel de cancer de 10^{-5} et d'un facteur de pente cancérogène (*oral slope factor*) de 0,10 ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)⁻¹, pour le risque de survenue excédentaire d'adénomes et de carcinomes hépatiques (Kano *et al.* 2009). L'estimation tient compte d'une exposition vie entière de 70 ans, en pondérant chaque période de la vie (respectivement 0-<2 ans, 2-<16 ans et plus de 16 ans) selon des facteurs de susceptibilité liés à l'âge (facteurs d'ajustement de 10, 3 et 1 respectivement) et la consommation d'eau (0,137, 0,047 et 0,039 $\text{L.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$). Le calcul amène une valeur guide de 1,03 $\mu\text{g.L}^{-1}$, arrondie à 1 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Santé Canada 2021

Dans son document technique de recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada concernant le 1,4-dioxane publié en 2021, Santé Canada a établi une concentration maximale acceptable (CMA) de 50 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour le 1,4-dioxane dans l'eau de boisson à partir d'une approche à seuil fondée sur les effets non cancérogènes. Cette valeur repose sur une dose repère avec limite inférieure (BMDL5) de 5,4 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$, identifiée pour la nécrose hépatocellulaire chez le rat, en considérant la VTR chronique (apport quotidien tolérable) de 54 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, un volume quotidien en eau de boisson d'1,5 L.j^{-1} consommé par un adulte de poids corporel moyen 70 kg, et un facteur d'attribution alloué par défaut pour l'eau de boisson de 20 % (Santé Canada 2021).

En conclusion, différentes valeurs de référence pour l'eau de boisson comprises entre 0,35 et 200 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ont été construites. Pour l'établissement de ces valeurs, les différences sont liées au type d'effets considérés pour la VTR (à seuil ou sans seuil) et à un moindre niveau aux modes de construction propres à chacun de ces organismes.

L'US EPA et le MDH ont proposé deux valeurs guides prenant en compte les deux types d'effets à seuil et sans seuil. La valeur guide la plus récente élaborée par Santé Canada est basée sur une VTR à seuil de dose.

3.10. Détermination de la valeur guide de référence dans les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) pour le 1,4-dioxane

3.10.1. Choix de la VTR long terme par voie orale

Au vu des données disponibles sur l'existence d'effets cancérogènes chez l'animal et en l'absence de données chez l'Homme, et compte tenu d'incertitudes sur le mode d'action hépatotoxique notamment à faibles doses du 1,4-dioxane (cas intermédiaire du schéma d'aide à la décision retenu par l'Anses sur l'hypothèse de construction des valeurs de références fondées sur des effets cancérogènes (Annexe 18)), le GT décide de retenir une VTR sans seuil de dose.

En raison de son approche la plus protectrice et de la prise en compte de données plus récentes, le GT retient pour le 1,4-dioxane la VTR sans seuil (à savoir un excès de risque unitaire (ERU) correspondant ici au CSF de l'US EPA) de 0,12 ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)⁻¹ proposée par l'US EPA (US EPA 2020; 2024).

3.10.2. Modalités de construction de la VGS EDCH

LA VGS EDCH a été dérivée à partir d'une VTR sans seuil (à savoir un excès de risque unitaire (ERU) correspondant ici au CSF de l'US EPA), la masse corporelle, la consommation journalière d'eau de boisson et l'excès de risque individuel (ERI) jugé acceptable, suivant l'équation 1 :

$$\text{VGS EDCH} = \frac{\text{ERI}}{\text{ERU} \times \text{CPC-vie entière}} \quad \text{Eq. 1}$$

où :

- VGS EDCH = valeur guide sanitaire pour les EDCH, exprimée en mg.L^{-1} ;
- ERU = excès de risque unitaire suite à une exposition à une unité de dose sur la vie entière, exprimé en $(\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$;
- ERI = excès de risque individuel, exprimé en nombre de cancer en excès par nombre de personnes exposée vie entière (adimensionnel) ;
- CPC-vie entière = consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière, exprimée en $\text{L.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

3.10.3. Détermination de la VGS EDCH pour le 1,4-dioxane

Pour l'élaboration de ces valeurs, le GT ERS EDCH a suivi les recommandations du guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence (Anses 2025b). Dans le cadre de cette expertise, la VGS EDCH a été élaborée à partir de la VTR sans seuil de l'US EPA (VTR de $0,12 (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$).

Sur la base de la VTR sans seuil par voie orale et d'une consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière (CPC-vie entière) de $0,035 \text{ L.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, le GT ERS EDCH propose pour la population générale française :

- **pour un ERI de 10^{-5}** pour le 1,4-dioxane, une VGS EDCH de $2,4 \mu\text{g.L}^{-1}$
- **pour un ERI de 10^{-6}** pour le 1,4-dioxane, une VGS EDCH de $0,24 \mu\text{g.L}^{-1}$

3.11. Conclusions et recommandations du GT « ERS EDCH » et du CES « Eaux »

Le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » rappellent que le 1,4-dioxane ne fait pas partie des paramètres couverts par la réglementation applicable aux EDCH, que ce soit au niveau européen par la directive (UE) 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des EDCH, ou au niveau national par l'arrêté du 11 janvier 2007 modifié relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine.

Concernant la contamination des ressources en eau et des EDCH par le 1,4-dioxane, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » constatent que :

- les concentrations retrouvées dans les eaux souterraines et de surface, provenant respectivement de résultats des bases de données environnementales ADES et Naiades, peuvent être élevées mais sont associées à des sites géographiques bien identifiés ;
- plus d'un tiers des résultats de la base SISE-Eaux provient de la campagne exploratoire du LHN (2020-2022) et les données restantes de cette base sont globalement peu exploitables, notamment en raison de limites de quantification relativement élevées bien qu'en cohérence avec la réglementation actuelle pour la surveillance environnementale ;
- d'après la campagne du LHN de 2020-2022, la contamination en 1,4-dioxane touche autant les ressources d'origine superficielle (fréquence de quantification de 9,3 % et concentration médiane de 0,55 µg.L⁻¹) que celles d'origine souterraine (fréquence de quantification de 7,6 % et concentration médiane de 0,47 µg.L⁻¹) ;
- d'après la campagne du LHN de 2020-2022, la quantification plus fréquente sur les captages influencés par des rejets industriels est en cohérence avec l'origine industrielle de ce composé dans les eaux ;
- l'exposition par voie orale au 1,4-dioxane semble être principalement hydrique au vu des connaissances actuelles.

Concernant le suivi du 1,4-dioxane dans les ressources en eau et les EDCH, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » recommandent :

- de mettre en place des campagnes exploratoires dans toutes les ressources en eau et les EDCH :
 - dans des zones où des usages industriels (présents ou passés) de 1,4-dioxane ont été identifiés ;
 - en cas de contamination en 1,4-dioxane des eaux souterraines et de surface à proximité des captages, identifiée dans le cadre des programmes de surveillance environnementale ;
- d'intégrer dans les plans de gestion de la sécurité sanitaire des eaux (PGSSE) le suivi du 1,4-dioxane dans les ressources en eau et les EDCH pour lesquelles des contaminations par le 1,4-dioxane ont été identifiées.

Concernant l'analyse du 1,4-dioxane dans les EDCH et leurs ressources, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » constatent qu'à ce jour, aucun laboratoire n'est agréé pour cette substance et que très peu de laboratoires sont accrédités pour son dosage dans les eaux.

Pour que les résultats d'analyse soient interprétables d'un point de vue sanitaire, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » recommandent que les limites de quantification des méthodes mises en œuvre pour analyser le 1,4-dioxane dans toutes les eaux soient au maximum d'un tiers de la valeur guide sanitaire proposée pour l'EDCH (cf. chapitre 3.10 et rappelées ci-dessous).

Concernant l'élimination du 1,4-dioxane dans les EDCH, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » constatent que les procédés de traitement classiquement utilisés ne diminuent pas significativement la contamination. Les seuls procédés décrits à ce jour pouvant être efficaces pour l'élimination du 1,4-dioxane sont certains traitements par filtration membranaire. En effet, des études réalisées dans des usines de production d'EDCH ont montré que le 1,4-dioxane pouvait être éliminé par osmose inverse basse pression. En revanche, l'élimination du 1,4-dioxane par nanofiltration est fonction du seuil de coupure de la membrane.

Concernant les autres sources d'exposition au 1,4-dioxane, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » proposent d'améliorer les connaissances sur les sources d'exposition au 1,4-dioxane autres que l'eau (par l'alimentation en particulier) pour identifier plus précisément la contribution relative de l'eau à l'ensemble des sources d'exposition.

Concernant les effets sur la santé du 1,4-dioxane lors d'une exposition par voie orale :

- le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » rappellent que la proposition d'une VTR sans seuil de dose résulte de l'état des connaissances disponibles à ce jour et du niveau d'incertitudes quant au mode d'action notamment à faibles doses du 1,4-dioxane ;
- le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » soulignent le besoin d'amélioration des connaissances sur le mode d'action du 1,4-dioxane à faibles doses ;
- le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » ont retenu, en vue de l'élaboration de sa valeur guide sanitaire pour les EDCH, une VTR long terme sans seuil par voie orale construite par l'Agence américaine de la protection de l'environnement (US EPA).

Au terme de cette expertise, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » proposent une VGS EDCH pour le 1,4-dioxane de $2,4 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour un ERI de 10^{-5} , et de $0,24 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour un ERI de 10^{-6} .

Le CES « Eaux » note que ces recommandations, en particulier celles concernant le suivi des ressources en eaux souterraines et les exigences analytiques, s'appliquent également aux eaux minérales naturelles et aux eaux de sources.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Le 1,4-dioxane ne fait pas partie des paramètres couverts par la réglementation applicable aux eaux destinées à la consommation humaine (EDCH), que ce soit au niveau européen par la directive (UE) 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des EDCH, ou au niveau national par l'arrêté du 11 janvier 2007 modifié relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine.

La direction générale de la santé (DGS) avait confié en 2020 au Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN) de l'Anses la réalisation d'une campagne nationale exploratoire sur les eaux brutes et les eaux traitées au cours de laquelle la présence de 1,4-dioxane à des concentrations supérieures aux limites de quantification a été mise en évidence sur un certain nombre de sites (Anses 2023).

Dans ce contexte, l'Anses a été saisie par la DGS afin de déterminer une valeur guide sanitaire dans les EDCH (VGS EDCH) pour le 1,4-dioxane.

L'Agence adopte les conclusions et recommandations émises par le GT « ERS EDCH » et le CES « Eaux ».

Au vu des données disponibles sur l'existence d'effets cancérogènes chez l'animal et en l'absence de données chez l'Homme, et compte tenu d'incertitudes sur le mode d'action hépatotoxique notamment à faibles doses du 1,4-dioxane, une valeur toxicologique de référence (VTR) sans seuil de dose a été retenue.

Sur la base de la VTR sans seuil de $0,12 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ proposée par l'US EPA (US EPA 2020 ; 2024), **une VGS EDCH a été déterminée pour le 1,4-dioxane de $2,4 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ pour un ERI de 10^{-5} , et de $0,24 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ pour un ERI de 10^{-6} (Tableau 14).**

Tableau 14 : Synthèse de la valeur toxicologique de référence retenue pour le 1,4-dioxane et sa VGS EDCH correspondante

Substance		1,4-dioxane
VTR	Type de VTR par voie orale pour une exposition chronique	Sans seuil
	Organisme	US EPA
	Année	2020 ; 2024
	Nom	Cancer slope factor (correspondant à un ERU)
	Valeur	$0,12 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$
	Niveau de confiance (US EPA)	« Medium to high »
VGS EDCH		$2,4 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ pour un ERI de 10^{-5} $0,24 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ pour un ERI de 10^{-6}

L'Agence rappelle que la campagne exploratoire nationale du LHN avait conduit à identifier que la contamination en 1,4-dioxane peut concerner à la fois les eaux de surface, souterraines et les eaux traitées. Les données de cette campagne nationale exploratoire ont montré une contamination pouvant être élevée pour les captages puisant dans des ressources affectées par des rejets industriels.

Aussi, l'Agence recommande de tenir compte de l'existence de sites industriels où du 1,4-dioxane est susceptible d'être ou d'avoir été utilisé ou produit pour orienter la surveillance du 1,4-dioxane dans les ressources en eau et les EDCH. L'Agence souligne également que les évolutions réglementaires relativement récentes portant sur la surveillance du 1,4-dioxane dans les eaux souterraines, relevant de la Directive cadre sur l'eau, devraient permettre un meilleur suivi de la contamination des eaux souterraines utilisées pour la production d'EDCH.

Pour permettre une surveillance pertinente et une interprétation des résultats d'analyse d'un point de vue sanitaire, l'Agence souligne le besoin que des méthodes analytiques performantes soient mises en œuvre avec des limites de quantification ne dépassant pas le tiers de la VGS pour les EDCH proposée.

Au sens de l'article L.1321-4 du code de la santé publique, l'Agence rappelle que les personnes responsables de la production et de la distribution de l'eau (PRPDE) sont tenues d'élaborer et de tenir à jour un plan de gestion de la sécurité sanitaire des eaux (PGSSE¹⁸). Elle recommande qu'elles analysent l'environnement des ressources à partir desquelles s'effectue la production d'EDCH au regard des risques de contaminations par le 1,4-dioxane, afin de l'intégrer dans leur PGSSE, et d'en tirer les conséquences en matière de surveillance, et le cas échéant de traitement.

A cet égard, l'Anses souligne la difficulté d'élimination du 1,4-dioxane dans les EDCH à travers les procédés de traitement classiquement utilisés. En effet, les seuls procédés identifiés à ce jour pouvant être efficaces pour l'élimination de cette substance sont certains traitements par filtration membranaire, à savoir l'osmose inverse ou l'osmose inverse basse pression (OIBP), et dans une moindre mesure la nanofiltration en fonction du seuil de coupure de la membrane. Si ces procédés de traitement pour éliminer le 1,4-dioxane dans les filières de traitement de l'eau apparaissent efficaces, ils s'accompagnent toutefois de contraintes fortes de mise en place, en particulier pour l'osmose inverse qui engendrerait des coûts d'exploitation et une consommation énergétique plus importants.

Gilles Salvat

¹⁸ Prévus dans les art. 7 à 10 de la directive européenne (UE) 2020/2184

MOTS-CLÉS

1,4-dioxane, solvant, eaux destinées à la consommation humaine, évaluation du risque sanitaire, valeur toxicologique de référence, VTR, valeur guide sanitaire

1,4-dioxane, solvent, drinking water, health risk assessment, toxicological reference value, TRV, health-based guidance value

BIBLIOGRAPHIE

Publications

- Abe, Akemi. 1999. « Distribution of 1,4-dioxane in relation to possible sources in the water environment ». *Science of The Total Environment* 227 (1) : 41-47. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(99\)00003-0](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(99)00003-0).
- Adams, Craig D., Patricia A. Scanlan, et Neal D. Secrist. 1994. « Oxidation and Biodegradability Enhancement of 1,4-Dioxane Using Hydrogen Peroxide and Ozone ». *Environmental Science & Technology* 28 (11) : 1812-18. <https://doi.org/10.1021/es00060a010>.
- Adamson, David T., Shaily Mahendra, Kenneth L. Jr. Walker, Sharon R. Rauch, Shayak Sengupta, et Charles J. Newell. 2014. « A Multisite Survey To Identify the Scale of the 1,4-Dioxane Problem at Contaminated Groundwater Sites ». *Environmental Science & Technology Letters* 1 (5) : 254-58. <https://doi.org/10.1021/ez500092u>.
- Adamson, David T., John T. Wilson, David L. Freedman, Angel Alejandro Ramos-García, Carmen Lebrón, et Anthony Danko. 2022. « Establishing the prevalence and relative rates of 1,4-dioxane biodegradation in groundwater to improve remedy evaluations ». *Journal of Hazardous Materials* 424 (février) : 127736. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127736>.
- Aïlamazian, E. K. 1990. « [Effect of ecological factors on the course of pregnancy] ». *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR [Etude en russe, non accessible publiquement, citée dans Santé Canada (2005)]*, n° 7 : 23-25.
- Alturki, Abdulhakeem, Nichanan Tadkaew, James McDonald, Stuart Khan, William Price, et Long Nghiem. 2010. « Combining MBR and NF/RO Membrane Filtration for the Removal of Trace Organics in Indirect Potable Water Reuse Applications ». *Journal of Membrane Science* 365 (décembre) : 206-15. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2010.09.008>.
- Amoore, J. E., et E. Hautala. 1983. « Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution ». *Journal of applied toxicology: JAT* 3 (6) : 272-90. <https://doi.org/10.1002/jat.2550030603>.
- Anderson, Richard H, Janet K Anderson, et Paul A Bower. 2012. « Co-occurrence of 1,4-dioxane with trichloroethylene in chlorinated solvent groundwater plumes at US Air Force installations: Fact or fiction ». *Integrated Environmental Assessment and Management* 8 (4) : 731-37. <https://doi.org/10.1002/ieam.1306>.
- Anses. 2023. « Campagne nationale de mesure de l'occurrence de composés émergents dans les eaux destinées à la consommation humaine Pesticides et métabolites de pesticides - Résidus d'explosifs 1,4-dioxane - Campagne 2020-2022 ». Saisine n°2022-AST-0255. Maisons-Alfort : Anses. <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABORATOIRE2022AST0255Ra.pdf>.

- . 2025a. « Avis de l'Anses relatif aux conditions de mise sur le marché et de mise en œuvre des modules de filtration membranaire utilisés pour le traitement d'eau destinée à la consommation humaine pris en application de l'article R.1321-50 (I et II) du code de la santé publique ». Avis Saisine n°2024-SA-0136. Maisons-Alfort : Anses. <https://www.anses.fr/system/files/EAUX2024-SA-0136.pdf>.
- . 2025b. « Guide d'élaboration et de choix de valeurs de référence. » Saisine n°2020-SA-0019. Maisons-Alfort : Anses.
- Argus, M. F., J. C. Arcos, et C. Hoch-Ligeti. 1965. « Studies on the Carcinogenic Activity of Protein-Denaturing Agents: Hepatocarcinogenicity of Dioxane² ». *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 35 (6) : 949-58. <https://doi.org/10.1093/jnci/35.6.949>.
- Argus, M. F., R. S. Sohal, G. M. Bryant, C. Hoch-Ligeti, et J. C. Arcos. 1973. « Dose-response and ultrastructural alterations in dioxane carcinogenesis.: Influence of methylcholanthrene on acute toxicity ». *European Journal of Cancer* (1965) 9 (4) : 237-43. [https://doi.org/10.1016/0014-2964\(73\)90088-1](https://doi.org/10.1016/0014-2964(73)90088-1).
- Ashby, John. 1994. « The genotoxicity of 1,4-dioxane ». *Mutation Research/Genetic Toxicology* 322 (2) : 141-42. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(94\)00022-0](https://doi.org/10.1016/0165-1218(94)00022-0).
- ATSDR. 2012. « Toxicological profile for 1,4-dioxane ». <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp187.pdf>.
- Bach, Cristina, Virginie Boiteux, et Xavier Dauchy. 2023. « Occurrence in France of 1,4-Dioxane, an Emerging Pollutant of High Concern in Drinking Water », décembre. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4676248>.
- . 2024. « France-Wide Monitoring of 1,4-Dioxane in Raw and Treated Water: Occurrence and Exposure Via Drinking Water Consumption ». *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 87 (2) : 95-104. <https://doi.org/10.1007/s00244-024-01078-6>.
- Benigni, Romualdo, et Cecilia Bossa. 2008. « Structure alerts for carcinogenicity, and the *Salmonella* assay system: A novel insight through the chemical relational databases technology ». *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 659 (3) : 248-61. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2008.05.003>.
- Birkel, TJ, CR Warner, et T Fazio. 1979. « Gas chromatographic determination of 1,4-dioxane in polysorbate 60 and polysorbate 80 ». *J Assoc Off Anal Chem* 62:931-936.
- Black, Roderick E, Fred J Hurley, et Donald C Havery. 2001. « Occurrence of 1,4-Dioxane in Cosmetic Raw Materials and Finished Cosmetic Products ». *Journal of AOAC INTERNATIONAL* 84 (3) : 666-70. <https://doi.org/10.1093/jaoac/84.3.666>.
- Blake, BW. 1995. « Written communication to Moiz Mumtaz, Division of Toxicology, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, Atlanta, GA, regarding SAR assessment of 1,4-dioxane using TOPKAT programs. » Rochester, NY: Health Designs, Inc. As cited in De Rosa et al. 1996. [Communication écrite non publiée, citée dans l'ATSDR (2012)].
- Bolt, Hermann M, Heidi Foth, Jan G Hengstler, et Gisela H Degen. 2004. « Carcinogenicity categorization of chemicals—new aspects to be considered in a European perspective ». *Toxicology Letters*, Festschrift dedicated to Christian Hodel, 151 (1) : 29-41. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2004.04.004>.
- Braun, W. H., et J. D. Young. 1977. « Identification of β -hydroxyethoxyacetic acid as the major urinary metabolite of 1,4-dioxane in the rat ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 39 (1) : 33-38. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(77\)90174-0](https://doi.org/10.1016/0041-008X(77)90174-0).
- Brown, R. P., M. D. Delp, S. L. Lindstedt, L. R. Rhomberg, et R. P. Beliles. 1997. « Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models ».

- Toxicology and Industrial Health* 13 (4) : 407-84.
<https://doi.org/10.1177/074823379701300401>.
- Buffler, Patricia A., Susan M. Wood, Lucina Suarez, et Duane J. Kilian. 1978. « Mortality Follow-up of Workers Exposed to 1,4-Dioxane ». *Journal of Occupational Medicine* 20 (4) : 255-59.
- Bull, R J, M Robinson, et R D Laurie. 1986. « Association of carcinoma yield with early papilloma development in SENCAR mice. » *Environmental Health Perspectives* 68 (septembre) : 11-17. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1474262/>.
- Buxton, GV. 1988. « Critical review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals ». *J. Phys. Chem. Ref. Data* 17 : 513-887.
- Carrera, Guillem, Lidia Vegué, Francesc Ventura, Alejandra Hernández-Valencia, Ricard Devesa, et M. Rosa Boleda. 2019. « Dioxanes and dioxolanes in source waters: Occurrence, odor thresholds and behavior through upgraded conventional and advanced processes in a drinking water treatment plant ». *Water Research* 156 (juin) : 404-13. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.03.026>.
- CCME. 2008. « Recommandations canadiennes pour la qualité des eaux : protection de la vie aquatique– 1,4-dioxane. Dans Recommandations canadiennes pour la qualité de l'environnement, 1999, Le Conseil canadien des ministres de l'environnement, Winnipeg. » Conseil canadien des ministres de l'environnement. <https://ccme.ca/fr/res/14-dioxane-fr-recommandations-canadiennes-pour-la-qualite-des-eaux-protection-de-la-vie-aquatique.pdf>.
- Chappell, G.A., M.M. Heintz, et L.C. Haws. 2021. « Transcriptomic analyses of livers from mice exposed to 1,4-dioxane for up to 90 days to assess potential mode(s) of action underlying liver tumor development ». *Current Research in Toxicology* 2 : 30-41. <https://doi.org/10.1016/j.crtox.2021.01.003>.
- Charkoftaki, G., J.P. Golla, A. Santos-Neto, D.J. Orlicky, R. Garcia-Milian, Y. Chen, N.J.W. Rattray, et al. 2021. « Identification of Dose-Dependent DNA Damage and Repair Responses from Subchronic Exposure to 1,4-Dioxane in Mice Using a Systems Analysis Approach ». *Toxicological Sciences* 183 (2) : 338-51. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab030>.
- Chen, Y., Y. Wang, G. Charkoftaki, D.J. Orlicky, E. Davidson, F. Wan, G. Ginsberg, D.C. Thompson, et V. Vasiliou. 2022. « Oxidative stress and genotoxicity in 1,4-dioxane liver toxicity as evidenced in a mouse model of glutathione deficiency ». *Science of the Total Environment* 806 (février). <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150703>.
- Cho, Eunnara, Ashley Allemang, Marc Audebert, Vinita Chauhan, Stephen Dertinger, Giel Hendriks, Mirjam Luijten, et al. 2022. « AOP report: Development of an adverse outcome pathway for oxidative DNA damage leading to mutations and chromosomal aberrations ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 63 (3) : 118-34. <https://doi.org/10.1002/em.22479>.
- CIRC. 1999. *Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide (Part 1, Part 2, Part 3)*. <http://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Re-evaluation-Of-Some-Organic-Chemicals-Hydrazine-And-Hydrogen-Peroxide-Part-1-Part-2-Part-3--1999>.
- Cohen, Samuel M. 2010. « Evaluation of Possible Carcinogenic Risk to Humans Based on Liver Tumors in Rodent Assays: The Two-Year Bioassay Is No Longer Necessary ». *Toxicologic Pathology* 38 (3) : 487-501. <https://doi.org/10.1177/0192623310363813>.

- Dagaut, Philippe., Renzhang. Liu, Timothy J. Wallington, et Michael J. Kurylo. 1990. « Flash photolysis resonance fluorescence investigation of the gas-phase reactions of hydroxyl radicals with cyclic ethers ». *The Journal of Physical Chemistry* 94 (5) : 1881-83. <https://doi.org/10.1021/j100368a030>.
- Daubert, TE, et RP Danner. 1985. « 1,4-Dioxane », Physical and thermodynamic properties of pure chemicals.
- DiGuseppi, William, Claudia Walecka-Hutchison, et Jim Hatton. 2016. « 1,4-Dioxane Treatment Technologies ». *Remediation Journal* 27 (1) : 71-92. <https://doi.org/10.1002/rem.21498>.
- Dourson, Michael L., Jeri Higginbotham, Jeff Crum, Heather Burleigh-Flayer, Patricia Nance, Norman D. Forsberg, Mark Lafranconi, et John Reichard. 2017. « Update: Mode of action (MOA) for liver tumors induced by oral exposure to 1,4-dioxane ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 88 (août) : 45-55. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.02.025>.
- Dourson, Michael, John Reichard, Patricia Nance, Heather Burleigh-Flayer, Ann Parker, Melissa Vincent, et Ernest E. McConnell. 2014. « Mode of action analysis for liver tumors from oral 1,4-dioxane exposures and evidence-based dose response assessment ». *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP* 68 (3) : 387-401. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.01.011>.
- ECHA. 2021a. « Inclusion of substances of very high concern in the Candidate List for eventual inclusion in Annex XIV ». (Decision of the European Chemicals Agency. [https://chem.echa.europa.eu/api-activity-list/v1/svhclidentification/documents?name=f27b3fafd6505faaacfdab22b557e53b_D\(2021\)4569-DC.pdf](https://chem.echa.europa.eu/api-activity-list/v1/svhclidentification/documents?name=f27b3fafd6505faaacfdab22b557e53b_D(2021)4569-DC.pdf).
- . 2021b. « Member state committee support document for identification of 1,4-dioxane as a substance of very high concern because of its hazardous properties which cause probable serious effects to human health and the environment which give rise to an equivalent level of concern to those of CMR and PBT/vPvB substances (article 57F) (adopted on 17 june 2021) ». <https://echa.europa.eu/documents/10162/ce76bdd9-006a-19fc-05eb-4bb60daa0256>.
- EFSA. 2023. « Harmonised approach for reporting reliability and relevance of genotoxicity studies ». *European Food Safety Authority(EFSA) Supporting Publications* 20 (9) : 8270E. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2023.EN-8270>.
- Environnement Canada et Santé Canada. 2010. « Évaluation préalable pour le Défi concernant le 1,4-Dioxane, Numéro de registre du Chemical Abstracts Service 123-91-1 ». https://www.canada.ca/content/dam/eccc/migration/ese-ees/789bc96e-f970-44a7-b306-3e32419255a6/batch7_123-91-1_fr.pdf.
- EU. 2002. « European Union risk assessment report – 1,4-dioxane – CAS No. 123-91-1. » Luxembourg: European Communities, Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/2dd88db2-a7e7-11e7-837e-01aa75ed71a1>.
- Fairley, A., E. C. Linton, et A. H. Ford-Moore. 1934. « The Toxicity to Animals of 1:4 Dioxan ». *The Journal of Hygiene* 34 (4) : 486-501. <https://doi.org/10.1017/s0022172400043266>.
- Fisher, J., D. Mahle, L. Bankston, R. Greene, et J. Gearhart. 1997. « Lactational transfer of volatile chemicals in breast milk ». *American Industrial Hygiene Association Journal* 58 (6) : 425-31. <https://doi.org/10.1080/15428119791012667>.
- Fujioka, Takahiro, Hitoshi Kodamatani, Haruka Takeuchi, Hiroaki Tanaka, et Long Nghiem. 2018. « Online monitoring of N-nitrosodimethylamine for the removal assurance of 1,4-dioxane and other trace organic compounds by reverse osmosis ». *Environmental*

- Science: Water Research & Technology* 4 (septembre).
<https://doi.org/10.1039/C8EW00271A>.
- Fujioka, Takahiro, Hitoshi Kodamatani, Takumi Yoshikawa, Daisuke Inoue, et Keisuke Ikehata. 2020. « Assessment of 265-nm UV-LED for direct photolysis and advanced oxidation of N-nitrosamines and 1,4-dioxane ». *Environmental Technology & Innovation* 20 (novembre) : 101147. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2020.101147>.
- Furihata, Chie, Takeshi Toyoda, Kumiko Ogawa, et Takayoshi Suzuki. 2018. « Using RNA-Seq with 11 marker genes to evaluate 1,4-dioxane compared with typical genotoxic and non-genotoxic rat hepatocarcinogens ». *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 834 (octobre) : 51-55.
<https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.07.002>.
- Galloway, S. M., M. J. Armstrong, C. Reuben, S. Colman, B. Brown, C. Cannon, A. D. Bloom, et al. 1987. « Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 10 (S10) : 1-35. <https://doi.org/10.1002/em.2850100502>.
- Garcia, Erika, Susan Hurley, David O Nelson, Andrew Hertz, et Peggy Reynolds. 2015. « Hazardous air pollutants and breast cancer risk in California teachers: a cohort study ». *Environmental Health* 14 (janvier) : 14. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-14-14>.
- Gedda, Michel. 2015. « Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses ». *Kinésithérapie, la Revue* 15 (157) : 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.004>.
- Gi, Min, Masaki Fujioka, Anna Kakehashi, Takahiro Okuno, Kenichi Masumura, Takehiko Nohmi, Michiharu Matsumoto, Masako Omori, Hideki Wanibuchi, et Shoji Fukushima. 2018. « In vivo positive mutagenicity of 1,4-dioxane and quantitative analysis of its mutagenicity and carcinogenicity in rats ». *Archives of Toxicology* 92 (10) : 3207-21.
<https://doi.org/10.1007/s00204-018-2282-0>.
- Giavini, Erminio, Claudio Vismara, et Maria Luisa Broccia. 1985. « Teratogenesis study of dioxane in rats ». *Toxicology Letters* 26 (1) : 85-88. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(85\)90189-4](https://doi.org/10.1016/0378-4274(85)90189-4).
- Goldsworthy, Thomas L., Thomas M. Monticello, Kevin T. Morgan, Edilberto Bermudez, Daniel M. Wilson, Rudolf Jäckh, et Byron E. Butterworth. 1991. « Examination of potential mechanisms of carcinogenicity of 1,4-dioxane in rat nasal epithelial cells and hepatocytes ». *Archives of Toxicology* 65 (1) : 1-9.
<https://doi.org/10.1007/BF01973495>.
- Gombar, V. 1995. « Written communication (March 16) to Moiz Mumtaz, Division of Toxicology, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, Atlanta, GA, regarding SAR assessments of β -hydroxyethoxyacetic acid and 1,4-dioxane-2 using TOPKAT programs. » Rochester, NY: Health Designs Inc [Communication écrite non publiée, citée dans l'ATSDR (2012)].
- Grosjean, Daniel. 1990. « Atmospheric Chemistry of Toxic Contaminants. 2. Saturated Aliphatics: Acetaldehyde, Dioxane, Ethylene Glycol Ethers, Propylene Oxide ». *Journal of the Air & Waste Management Association* 40 (11) : 1522-31.
<https://doi.org/10.1080/10473289.1990.10466803>.
- Hansen J. 1993. « The industrial use of selected chemicals and risk of cancer 1970–1984. » Copenhagen, National Institute of Occupational Health. [Etude non accessible publiquement, citée dans l'OMS (2005)].

- Haworth, Steve, Timothy Lawlor, Kristien Mortelmans, William Speck, et Errol Zeiger. 1983. « Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals ». *Environmental Mutagenesis* 5 (S1) : 3-49. <https://doi.org/10.1002/em.2860050703>.
- Hellmér, Lena, et George Bolcsfoldi. 1992. « An evaluation of the *E. coli* K-12 *uvrB/recA* DNA repair host-mediated assay ». *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects* 272 (2) : 145-60. [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(92\)90043-L](https://doi.org/10.1016/0165-1161(92)90043-L).
- Higgins, Carlyn J., et Steven J. Duranceau. 2020. « Modeling the mass transfer of 1,4-dioxane in a nanofiltration membrane process ». *Desalination and Water Treatment* 191 (juillet) : 1-10. <https://doi.org/10.5004/dwt.2020.25890>.
- Hoch-Ligeti, Cornelia, Mary F. Argus, et J. C. Arcos. 1970. « Induction of Carcinomas in the Nasal Cavity of Rats by Dioxane ». *British Journal of Cancer* 24 (1) : 164-67. <https://doi.org/10.1038/bjc.1970.19>.
- Hofman-Caris, Roberta, et Daniela Claßen. 2020. « Persistence of gabapentin, 1H benzotriazole, diglyme, DTPA, 1,4 dioxane, melamine and urotropin in surface water - Testing of chemicals according to the OECD 309 guideline ». [https://api.kwrwater.nl/uploads/2021/01/KWR-2020.118-Persistence-of-gabapentin-1H-benzotriazole-diglyme-DTPA-1-4-dioxane-melamine-and-urotropin-in-surface-water-\(OPENBAAR\).pdf](https://api.kwrwater.nl/uploads/2021/01/KWR-2020.118-Persistence-of-gabapentin-1H-benzotriazole-diglyme-DTPA-1-4-dioxane-melamine-and-urotropin-in-surface-water-(OPENBAAR).pdf).
- Hoigné, J., et H. Bader. 1983. « Rate constants of reactions of ozone with organic and inorganic compounds in water—I: Non-dissociating organic compounds ». *Water Research* 17 (2) : 173-83. [https://doi.org/10.1016/0043-1354\(83\)90098-2](https://doi.org/10.1016/0043-1354(83)90098-2).
- Hoover, Sara, Lauren Zeise, et Gail Krowech. 1991. « Exposure to Environmental Contaminants Through Breast Milk ». Dans *The Analysis, Communication, and Perception of Risk*. Sous la direction de B. John Garrick et Willard C. Gekler, 257-66. Boston, MA : Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-2370-7_25.
- INERIS. 2021. « Fiche 1,4-Dioxane : Données technico-économiques sur les substances chimiques en France ». Institut national de l'environnement industriel et des risques. <https://substances.ineris.fr/sites/default/files/archives/123-91-1%20--%201%2C4-dioxane%20--%20Mini-FTE.pdf>.
- INRS (a). 2023. « 1,4-Dioxane : Fiche toxicologique n°28 ». Institut national de recherche et de sécurité. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiV5O_shqCNAxWPVaQEhU4BERwQFnoECCAQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.inrs.fr%2Fdam%2FficheTox%2FFicheFicheTox%2FFICHETOX_28-1.pdf&usq=AOvVaw2X65j9rkdYNev2u_Kof5ID&opi=89978449.
- INRS (b). 2016. « Fiche technique - 1,4-dioxane ». Institut national de la recherche scientifique. https://www.environnement.gouv.qc.ca/eau/flrivlac/Fiche_technique_Dioxane.pdf.
- Itoh, S., et C. Hattori. 2019. « In vivo genotoxicity of 1,4-dioxane evaluated by liver and bone marrow micronucleus tests and Pig-a assay in rats ». *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 837 : 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.09.004>.
- JBRC. 1998. « Laboratory report: Two-year studies of 1,4-dioxane in F344 rats and BDF1 mice (drinking water). » *Japan Bioassay Research Center, Kanagawa, Japan. [Rapport de laboratoire non accessible publiquement, cité notamment dans Santé Canada (2021) et dans Kano et al. (2009)]*.
- Kanada, M., M. Miyagawa, M. Sato, H. Hasegawa, et T. Honma. 1994. « Neurochemical profile of effects of 28 neurotoxic chemicals on the central nervous system in rats (1). Effects

- of oral administration on brain contents of biogenic amines and metabolites ». *Industrial Health* 32 (3) : 145-64. <https://doi.org/10.2486/indhealth.32.145>.
- Kano, Hirokazu, Yumi Umeda, Tatsuya Kasai, Toshiaki Sasaki, Michiharu Matsumoto, Kazunori Yamazaki, Kasuke Nagano, Heihachiro Arito, et Shoji Fukushima. 2009. « Carcinogenicity studies of 1,4-dioxane administered in drinking-water to rats and mice for 2 years ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 47 (11) : 2776-84. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.08.012>.
- Kano, Hirokazu, Yumi Umeda, Misae Saito, Hideki Senoh, Hisao Ohbayashi, Shigetoshi Aiso, Kazunori Yamazaki, Kasuke Nagano, et Shoji Fukushima. 2008. « Thirteen-week oral toxicity of 1,4-dioxane in rats and mice ». *The Journal of Toxicological Sciences* 33 (2) : 141-53. <https://doi.org/10.2131/jts.33.141>.
- Karges, Ursula, Johannes Becker, et Wilhelm Püttmann. 2018. « 1,4-Dioxane pollution at contaminated groundwater sites in western Germany and its distribution within a TCE plume ». *Science of The Total Environment* 619-620 (avril) : 712-20. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.043>.
- Kasai, Tatsuya, Misae Saito, Hideki Senoh, Yumi Umeda, Shigetoshi Aiso, Hisao Ohbayashi, Tomoshi Nishizawa, Kasuke Nagano, et Shoji Fukushima. 2008. « Thirteen-week inhalation toxicity of 1,4-dioxane in rats ». *Inhalation Toxicology* 20 (10) : 961-71. <https://doi.org/10.1080/08958370802105397>.
- Kato, Motohiro, Yoshihisa Shitara, Hitoshi Sato, Kunihiro Yoshisue, Masaru Hirano, Toshihiko Ikeda, et Yuichi Sugiyama. 2008. « The quantitative prediction of CYP-mediated drug interaction by physiologically based pharmacokinetic modeling ». *Pharmaceutical Research* 25 (8) : 1891-1901. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9607-2>.
- Khudoley, V. V., I. Mizgireuv, et G. B. Pliss. 1987. « The study of mutagenic activity of carcinogens and other chemical agents with Salmonella typhimurium assays: testing of 126 compounds ». *Archiv Fur Geschwulstforschung* 57 (6) : 453-62.
- King, M E, A M Shefner, et R R Bates. 1973. « Carcinogenesis bioassay of chlorinated dibenzodioxins and related chemicals. » *Environmental Health Perspectives* 5 (septembre) : 163-70. <https://doi.org/10.1289/ehp.7305163>.
- Kitchin, K. T., et J. L. Brown. 1990. « Is 1,4-dioxane a genotoxic carcinogen? » *Cancer Letters* 53 (1) : 67-71. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(90\)90012-M](https://doi.org/10.1016/0304-3835(90)90012-M).
- Kociba, R., SB McCollister, C Park, TR Torkelson, et PJ Gehring. 1974. « 1,4-Dioxane. I. Results of a 2-Year Ingestion Study in Rats. » *Toxicology and Applied Pharmacology* 30 : 275-86.
- Koissi, Niangoran, Niti Shah, Brandon Ginevan, William S. Eck, Bill D. Roebuck, et James C. Fishbein. 2012. « A Lactone Metabolite Common to the Carcinogens Dioxane, Diethylene Glycol and N-Nitrosomorpholine: Aqueous Chemistry and Failure to Mediate Liver Carcinogenesis in the F344 Rat ». *Chemical Research in Toxicology* 25 (5) : 1022-28. <https://doi.org/10.1021/tx3000076>.
- Košutić, K., D. Dolar, et B. Kunst. 2006. « On experimental parameters characterizing the reverse osmosis and nanofiltration membranes' active layer ». *Journal of Membrane Science* 282 (1) : 109-14. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2006.05.010>.
- Košutić, K., L. Furač, L. Sipos, et B. Kunst. 2005. « Removal of arsenic and pesticides from drinking water by nanofiltration membranes ». *Separation and Purification Technology* 42 (2) : 137-44. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2004.07.003>.
- Košutić, K., L. Kaštelan-Kunst, et B. Kunst. 2000. « Porosity of some commercial reverse osmosis and nanofiltration polyamide thin-film composite membranes ». *Journal of Membrane Science* 168 (1) : 101-8. [https://doi.org/10.1016/S0376-7388\(99\)00309-9](https://doi.org/10.1016/S0376-7388(99)00309-9).

- Košutić, K., et B. Kunst. 2002. « Removal of organics from aqueous solutions by commercial RO and NF membranes of characterized porosities ». *Desalination* 142 (1) : 47-56. [https://doi.org/10.1016/S0011-9164\(01\)00424-6](https://doi.org/10.1016/S0011-9164(01)00424-6).
- Krishnan. 2004. « Development of a two tier approach for evaluating the relevance of multi-route exposures in establishing drinking water goals for volatile organic chemicals ». *Montréal, Québec. Rapport final soumis au Bureau de la qualité de l'eau et de l'air, Programme de la sécurité des milieux, Santé Canada, Ottawa, Ontario*.
- Krishnan, et Richard Carrier. 2008. « Approaches for evaluating the relevance of multiroute exposures in establishing guideline values for drinking water contaminants ». *Journal of Environmental Science and Health. Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews* 26 (3) : 300-316. <https://doi.org/10.1080/10590500802343974>.
- Krishnan, K., H. J. Clewell, et M. E. Andersen. 1994. « Physiologically based pharmacokinetic analyses of simple mixtures ». *Environmental Health Perspectives* 102 Suppl 9 (Suppl 9) : 151-55. <https://doi.org/10.1289/ehp.94102s9151>.
- Kruithof, Joop C., Peer C. Kamp, et Bram J. Martijn. 2007. « UV/H₂O₂ Treatment: A Practical Solution for Organic Contaminant Control and Primary Disinfection ». *Ozone: Science & Engineering* 29 (4) : 273-80. <https://doi.org/10.1080/01919510701459311>.
- Kurl, Rabinder N., Lorenz Poellinger, Johan Lund, et Jan-Åke Gustafsson. 1981. « Effects of dioxane on RNA synthesis in the rat liver ». *Archives of Toxicology* 49 (1) : 29-33. <https://doi.org/10.1007/BF00352068>.
- Lafranconi, M., J. Anderson, R. Budinsky, L. Corey, N. Forsberg, J. Klapacz, et M.J. LeBaron. 2023. « An integrated assessment of the 1,4-dioxane cancer mode of action and threshold response in rodents ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 142. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105428>.
- Lafranconi, M., R. Budinsky, L. Corey, J. Klapacz, J. Crissman, M. LeBaron, R. Golden, et R. Pleus. 2021. « A 90-day drinking water study in mice to characterize early events in the cancer mode of action of 1,4-dioxane ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 119 : 104819. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104819>.
- Lane, R. W., B. L. Riddle, et J. F. Borzelleca. 1982. « Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 63 (3) : 409-21. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(82\)90270-8](https://doi.org/10.1016/0041-008x(82)90270-8).
- Laug, EP, HO Calvery, HJ Morris, et G Wooddard. 1939. « The toxicology of some glycols and derivatives ». *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology* 21 (6) : 173-201.
- Lesage, Suzanne, Richard E. Jackson, Mark W. Priddle, et Peter G. Riemann. 1990. « Occurrence and fate of organic solvent residues in anoxic groundwater at the Gloucester landfill, Canada ». *Environmental Science & Technology* 24 (4) : 559-66. <https://doi.org/10.1021/es00074a016>.
- Leung, H. W., et D. J. Paustenbach. 1990. « Cancer risk assessment for dioxane based upon a physiologically-based pharmacokinetic approach ». *Toxicology Letters* 51 (2) : 147-62. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(90\)90207-3](https://doi.org/10.1016/0378-4274(90)90207-3).
- Li, Mengyan, E. Tess Van Orden, David J. DeVries, Zhong Xiong, Rob Hinchee, et Pedro J. Alvarez. 2015. « Bench-scale biodegradation tests to assess natural attenuation potential of 1,4-dioxane at three sites in California ». *Biodegradation* 26 (1) : 39-50. <https://doi.org/10.1007/s10532-014-9714-1>.
- Liang, S., R. Morton, C-C. Tang, J. Barry, T. Knapp, et N. Smal. 2011. « Pilot study of advanced water treatment processes to purify secondary effluent ». *Proceedings of the American Water Works Association Water Quality and Technology Conference, Phoenix, Arizona*.

- Luch, Andreas. 2005. « Nature and nurture - lessons from chemical carcinogenesis ». *Nature Reviews. Cancer* 5 (2) : 113-25. <https://doi.org/10.1038/nrc1546>.
- Lundberg, Ingvar, Johan Högberg, Tony Kronevi, et Bo Holmberg. 1987. « Three industrial solvents investigated for tumor promoting activity in the rat liver ». *Cancer Letters* 36 (1) : 29-33. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(87\)90099-1](https://doi.org/10.1016/0304-3835(87)90099-1).
- Mackay, Donald, Wan-Ying Shiu, Wan-Ying Shiu, et Sum Chi Lee. 2006. *Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals*. 2^e éd. Boca Raton : CRC Press.
- Maeshima, H., K. Ohno, S. Nakano, et T. Yamada. 2010. « Validation of an *in vitro* screening test for predicting the tumor promoting potential of chemicals based on gene expression ». *Toxicology in Vitro* 24 (3) : 995-1001. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.12.013>.
- Mathews, J. M., M. K. Parker, et H. B. Matthews. 1991. « Metabolism and disposition of diethylene glycol in rat and dog ». *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 19 (6) : 1066-70.
- McElroy, Amie C., Michael R. Hyman, et Detlef R. U. Knappe. 2019. « 1,4-Dioxane in drinking water: emerging for 40 years and still unregulated ». *Current Opinion in Environmental Science & Health, Drinking water contaminants*, 7 (février) : 117-25. <https://doi.org/10.1016/j.coesh.2019.01.003>.
- McElroy, Amie C., Matthew E. Ogles, Michael R. Hyman, et Detlef R. U. Knappe. 2023. « Pilot-scale biofiltration of 1,4-dioxane at drinking water-relevant concentrations ». *Water Research* 231 (mars) : 119652. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2023.119652>.
- McFee, A. F., M. G. Abbott, D. K. Gulati, et M. D. Shelby. 1994. « Results of mouse bone marrow micronucleus studies on 1,4-dioxane ». *Mutation Research/Genetic Toxicology* 322 (2) : 145-48. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(94\)90096-5](https://doi.org/10.1016/0165-1218(94)90096-5).
- McGuire, Michael J., Irwin H. Suffet, et Joseph V. Radziul. 1978. « Assessment of Unit Processes for the Removal of Trace Organic Compounds From Drinking Water ». *Journal AWWA* 70 (10) : 565-72. <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.1978.tb04244.x>.
- MDH. 2013. « 1,4-Dioxane Toxicological Summary Sheet Minnesota Department of Health September 30, 2013 ». Health Risk Assessment Unit, Environmental Health Division, Minnesota Department of Health. <https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/gw/14dioxane.pdf>.
- Meek, Bette, Christine Palermo, Ammie Bachman, Colin North, et R. Lewis. 2014. « Mode of action human relevance (species concordance) framework: Evolution of the Bradford Hill considerations and comparative analysis of weight of evidence ». *Journal of applied toxicology : JAT* 34 (juin) : 595-606. <https://doi.org/10.1002/jat.2984>.
- Mikheev, M. I., null Gorlinskaya YeP, et T. V. Solovyova. 1990. « The body distribution and biological action of xenobiotics ». *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology, and Immunology* 34 (4) : 329-36.
- Mirkova, Ekaterina T. 1994. « Activity of the rodent carcinogen 1,4-dioxane in the mouse bone marrow micronucleus assay ». *Mutation Research/Genetic Toxicology* 322 (2) : 142-44. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(94\)90095-7](https://doi.org/10.1016/0165-1218(94)90095-7).
- Miyagawa, Makoto, Takashi Shirotori, Minoru Tsuchitani, et Kunie Yoshikawa. 1999. « Repeat-assessment of 1,4-dioxane in a rat-hepatocyte replicative DNA synthesis (RDS) test: Evidence for stimulus of hepatocyte proliferation ». *Experimental and Toxicologic Pathology* 51 (6) : 555-58. [https://doi.org/10.1016/S0940-2993\(99\)80142-0](https://doi.org/10.1016/S0940-2993(99)80142-0).
- Mnaa, Said, Emad S. Shaker, et Hemdan I. Mahmoud. 2016. « INHIBITORY ACTIVITY OF PROTECTED EDIBLE PLANTS ON OXIDATIVE STRESS INDUCED BY ORAL 1,4-

- DIOXANE ». *Journal of the Egyptian Society of Parasitology* 46 (1) : 135-43. <https://doi.org/10.21608/jesp.2016.88962>.
- Mohammad, A. W., Y. H. Teow, W. L. Ang, Y. T. Chung, D. L. Oatley-Radcliffe, et N. Hilal. 2015. « Nanofiltration membranes review: Recent advances and future prospects ». *Desalination, State-of-the-Art Reviews in Desalination*, 356 (janvier) : 226-54. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2014.10.043>.
- Mohr, Thomas. 2010. *Environmental Investigation and Remediation: 1,4-Dioxane and other Solvent Stabilizers. Environmental Investigation and Remediation: 1,4-Dioxane and other Solvent Stabilizers*. <https://doi.org/10.1201/EBK1566706629>.
- Morita, Takeshi. 1994. « No clastogenicity of 1,4 dioxane as examined in the mouse peripheral blood micronucleus test ». *Mammalian Mutagenicity Study Group Communications* 2 : 7-8.
- Morita, Takeshi, et Makoto Hayashi. 1998. « 1,4-Dioxane is not mutagenic in five in vitro assays and mouse peripheral blood micronucleus assay, but is in mouse liver micronucleus assay ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 32 (3) : 269-80. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2280\(1998\)32:3<269::AID-EM10>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2280(1998)32:3<269::AID-EM10>3.0.CO;2-8).
- Muñoz, Enzo R., et Beatriz Mazar Barnett. 2002. « The rodent carcinogens 1,4-dioxane and thiourea induce meiotic non-disjunction in *Drosophila melanogaster* females ». *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 517 (1) : 231-38. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(02\)00083-9](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(02)00083-9).
- Nannelli, A., A. De Rubertis, V. Longo, et P. G. Gervasi. 2005. « Effects of dioxane on cytochrome P450 enzymes in liver, kidney, lung and nasal mucosa of rat ». *Archives of Toxicology* 79 (2) : 74-82. <https://doi.org/10.1007/s00204-004-0590-z>.
- Nebert, Daniel W., et Timothy P. Dalton. 2006. « The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signalling pathways and environmental carcinogenesis ». *Nature Reviews. Cancer* 6 (12) : 947-60. <https://doi.org/10.1038/nrc2015>.
- Nestmann, Earle R., Rein Otson, David J. Kowbel, Peter D. Bothwell, et Tina R. Harrington. 1984. « Mutagenicity in a modified Salmonella assay of fabric-protecting products containing 1,1,1-trichloroethane ». *Environmental Mutagenesis* 6 (1) : 71-80. <https://doi.org/10.1002/em.2860060109>.
- New Jersey Drinking Water Quality Institute. 2020. « Recommendation on 1,4-Dioxane Treatment Options for Drinking Water ». Treatment Subcommittee. <https://www.nj.gov/dep/watersupply/pdf/14-dioxane-pub-rev-treat-sub.pdf>.
- NICNAS. 1998. « 1,4-Dioxane: full public report ». <https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/PEC7-1-4-Dioxane.pdf>.
- Niehoff, Nicole M., Marilie D. Gammon, Alexander P. Keil, Hazel B. Nichols, Lawrence S. Engel, Jack A. Taylor, Alexandra J. White, et Dale P. Sandler. 2019. « Hazardous air pollutants and telomere length in the Sister Study ». *Environmental Epidemiology* 3 (4) : e053. <https://doi.org/10.1097/EE9.000000000000053>.
- Nishimura, T., S. Iizuka, N. Kibune, et M. Ando. 2004. « Study of 1,4-dioxane intake in the total diet using the market-basket method ». *Journal of Health Science* 50 (1) : 101-7. <https://doi.org/10.1248/jhs.50.101>.
- Nishimura, T., S. Iizuka, N. Kibune, M. Ando, et Y. Magara. 2005. « Study of 1,4-dioxane intake in the total diet ». *Journal of Health Science* 51 (4) : 514-17. <https://doi.org/10.1248/jhs.51.514>.
- NTP. 1978. « Bioassay of 1,4-dioxane for possible carcinogenicity ». *National Toxicology Program. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series* 80 : 1-123.

- . 2021. « RoC Profile: 1,4-Dioxane; 15th RoC 2021 ». National Toxicology Program, Department of Health and Human Services.
<https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/roc/content/profiles/dioxane.pdf>.
- OMS. 2005. « 1,4-Dioxane in Drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality ». WHO/SDE/WSH/05.08/120. Organisation Mondiale de la Santé. Genève, Suisse.
- . 2022. « Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first and second addenda ». Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organization) 2022. Genève, Suisse. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240045064>.
- Park, JH, A Hussam, et P Couasnon. 1987. « Experimental reexamination of selected partition coefficients from Rohrschneider's data set », *Anal Chem* 59:1970-1976.
- Platz, J., J. Sehested, T. Møgelberg, O. J. Nielsen, et T. J. Wallington. 1997. « Atmospheric chemistry of 1,4-dioxane Laboratory studies ». *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions* 93 (16) : 2855-63. <https://doi.org/10.1039/A700598I>.
- PNUE. 1987. « Protocole de Montréal relatif à des substances qui appauvrissent la couche d'ozone ». Article 2 E.
https://www.actu-environnement.com/media/pdf/texte_protocole_de_montreal.pdf.
- Popoola, A. V. 1991. « Mechanism of the reaction involving the formation of dioxane byproduct during the production of poly(ethylene terephthalate) ». *Journal of Applied Polymer Science* 43 (10) : 1875-77. <https://doi.org/10.1002/app.1991.070431011>.
- Pozzani, UC, CS Weil, et CP Carpenter. 1959. « The toxicological basis of threshold limit values. 5: The experimental inhalation of vapor mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data ». *American Industrial Hygiene Association Journal* 20 : 364-69.
- Qiu, J., J. Cheng, Y. Xie, L. Jiang, P. Shi, X. Li, R.V. Swanda, J. Zhou, et Y. Wang. 2019. « 1,4-Dioxane exposure induces kidney damage in mice by perturbing specific renal metabolic pathways: An integrated omics insight into the underlying mechanisms ». *Chemosphere* 228 : 149-58. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.04.111>.
- Reitz, R. H., P. S. McCroskey, C. N. Park, M. E. Andersen, et M. L. Gargas. 1990. « Development of a physiologically based pharmacokinetic model for risk assessment with 1,4-dioxane ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 105 (1) : 37-54.
[https://doi.org/10.1016/0041-008x\(90\)90357-z](https://doi.org/10.1016/0041-008x(90)90357-z).
- Rosenkranz, Herbert S., et Gilles Klopman. 1992. « 1,4-Dioxane: prediction of in vivo clastogenicity ». *Mutation Research/Genetic Toxicology* 280 (4) : 245-51.
[https://doi.org/10.1016/0165-1218\(92\)90054-4](https://doi.org/10.1016/0165-1218(92)90054-4).
- Roy, S. K., A. K. Thilagar, et D. A. Eastmond. 2005. « Chromosome breakage is primarily responsible for the micronuclei induced by 1,4-dioxane in the bone marrow and liver of young CD-1 mice ». *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 586 (1) : 28-37. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2005.05.007>.
- Santé Canada. 2021. « Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada: document technique – Le 1,4-dioxane dans l'eau potable ». <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/publications/vie-saine/recommandations-qualite-eau-potable-canada-1-4-dioxane.html>.
- Sasaki, Yu F., Kaoru Sekihashi, Fusako Izumiyama, Emi Nishidate, Ayako Saga, Kumiko Ishida, et Shuji Tsuda. 2000. « The Comet Assay with Multiple Mouse Organs: Comparison of Comet Assay Results and Carcinogenicity with 208 Chemicals Selected from the IARC Monographs and U.S. NTP Carcinogenicity Database ». *Critical Reviews in Toxicology* 30 (6) : 629-799. <https://doi.org/10.1080/10408440008951123>.

- SCCS. 2015. « The report of the ICCR Working Group: Considerations on acceptable trace level of 1,4-Dioxane in cosmetic products ». Scientific opinion on. https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_194.pdf.
- Schoonenberg Kegel, F., B. M. Rietman, et A. R. D. Verliefde. 2010. « Reverse osmosis followed by activated carbon filtration for efficient removal of organic micropollutants from river bank filtrate ». *Water Science and Technology* 61 (10) : 2603-10. <https://doi.org/10.2166/wst.2010.166>.
- SEDIF. 2024. « Articles du Parisien sur le 1,4-dioxane en Ile-de-France : on fait le point ». 26 août 2024. <http://www.sedif.com/articlesduparisiensurle14dioxaneeniledefrancefaitlepoint>.
- Sei, Kazunari, Takashi Kakinoki, Daisuke Inoue, Satoshi Soda, Masanori Fujita, et Michihiko Ike. 2010. « Evaluation of the biodegradation potential of 1,4-dioxane in river, soil and activated sludge samples ». *Biodegradation* 21 (4) : 585-91. <https://doi.org/10.1007/s10532-010-9326-3>.
- Sei, Kazunari, Keiko Miyagaki, Takashi Kakinoki, Kunihiro Fukugasako, Daisuke Inoue, et Michihiko Ike. 2013. « Isolation and characterization of bacterial strains that have high ability to degrade 1,4-dioxane as a sole carbon and energy source ». *Biodegradation* 24 (5) : 665-74. <https://doi.org/10.1007/s10532-012-9614-1>.
- Sheu, Moreland, et Dunkel. 1987. « The effect of cell passage on the susceptibility of BALB/3T3 clone A31-1-1 cells to 3-methylcholanthrene-induced morphological transformation ». *Environmental Mutagenesis* 9 (1) : 59-67. <https://doi.org/10.1002/em.2860090107>.
- Sheu, Moreland, Lee, et Dunkel. 1988. « In vitro BALB/3T3 cell transformation assay of nonoxynol-9 and 1,4-dioxane ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 11 (1) : 41-48. <https://doi.org/10.1002/em.2850110106>.
- Silva, Márcio Luís Busi da, Casper Woroszylo, Nicolas Flores Castillo, David T. Adamson, et Pedro J. J. Alvarez. 2018. « Associating potential 1,4-dioxane biodegradation activity with groundwater geochemical parameters at four different contaminated sites ». *Journal of Environmental Management* 206 (janvier) : 60-64. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2017.10.031>.
- Sina, J. F., C. L. Bean, G. R. Dysart, V. I. Taylor, et M. O. Bradley. 1983. « Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential ». *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects* 113 (5) : 357-91. [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(83\)90228-5](https://doi.org/10.1016/0165-1161(83)90228-5).
- Smyth, HF, J Seaton, et L Fischer. 1941. « The single dose toxicity of some glycols and derivatives ». *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology* 23 (6) : 259-68.
- Stefan, Mihaela I., et James R. Bolton. 1998. « Mechanism of the Degradation of 1,4-Dioxane in Dilute Aqueous Solution Using the UV/Hydrogen Peroxide Process ». *Environmental Science & Technology* 32 (11) : 1588-95. <https://doi.org/10.1021/es970633m>.
- Stickney, J., et H. Carlson-Lynch. 2014. *Encyclopedia of Toxicology*. Philip Wexler. Third Edition. <https://www.sciencedirect.com/referencework/9780123864550/encyclopedia-of-toxicology#book-info>.
- Stott, W. T., J. F. Quast, et P. G. Watanabe. 1981. « Differentiation of the mechanisms of oncogenicity of 1,4-dioxane and 1,3-hexachlorobutadiene in the rat ». *Toxicology and Applied Pharmacology [article non accessible publiquement, cité dans la littérature]* 60 (2) : 287-300. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(91\)90232-4](https://doi.org/10.1016/0041-008x(91)90232-4).

- Suh, Jung Ho, et Madjid Mohseni. 2004. « A study on the relationship between biodegradability enhancement and oxidation of 1,4-dioxane using ozone and hydrogen peroxide ». *Water Research* 38 (10) : 2596-2604. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2004.03.002>.
- Sun, Mei, Catalina Lopez-Velandia, et Detlef R. U. Knappe. 2016. « Determination of 1,4-Dioxane in the Cape Fear River Watershed by Heated Purge-and-Trap Preconcentration and Gas Chromatography–Mass Spectrometry ». *Environmental Science & Technology* 50 (5) : 2246-54. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b05875>.
- Suzuki, M., T. Noguchi, K Noda, K Fukuda, et Matsushima, T. 1995. « Rat liver micronucleus test with organic solvents . », 131. 24th JEMS, Osaka, Japan. 24th JEMS, Osaka, Japan, p. 131 (Abstract)[Acte de colloque cité dans Morita and Hayashi (1998) et Santé Canada, 2021].
- Sweeney, Lisa M., Karla D. Thrall, Torka S. Poet, Richard A. Corley, Thomas J. Weber, Betty J. Locey, Jacquelyn Clarkson, Shawn Sager, et Michael L. Gargas. 2008. « Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of 1,4-Dioxane in Rats, Mice, and Humans ». *Toxicological Sciences* 101 (1) : 32-50. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm251>.
- Takano, Ryohji, Norie Murayama, Kana Horiuchi, Masato Kitajima, Fumiaki Shono, et Hiroshi Yamazaki. 2010. « Blood Concentrations of 1,4-Dioxane in Humans after Oral Administration Extrapolated from In Vivo Rat Pharmacokinetics, In Vitro Human Metabolism, and Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling ». *Journal of Health Science* 56 (5) : 557-65. <https://doi.org/10.1248/jhs.56.557>.
- Tanabe, A., Y. Tsuchida, T. Ibaraki, et K. Kawata. 2006. « Impact of 1, 4-dioxane from domestic effluent on the Agano and Shinano Rivers, Japan ». *Bulletin of environmental contamination and toxicology* 76 (1) : 44-51.
- Tang, Yuyin, et Xinwei Mao. 2023. « Recent Advances in 1,4-Dioxane Removal Technologies for Water and Wastewater Treatment ». *Water* 15 (8) : 1535. <https://doi.org/10.3390/w15081535>.
- Thiess, A.M., E. Tress, et E. Fleig,. 1976. « Examination results of persons exposed to dioxan [Arbeitsmedizinische Untersuchungsergebnisse Von Dioxan Exponier Ten Mitarbeitern]. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin*, 11(2): 36–46. » *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin*, 11(2): 36–46. [Etude en allemand, analysée notamment à partir de Santé Canda (2005) et US EPA (2013)].
- Tinwell, H., et J. Ashby. 1994. « Activity of 1,4-dioxane in mouse bone marrow micronucleus assays ». *Mutation Research/Genetic Toxicology* 322 (2) : 148-50. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(94\)90097-3](https://doi.org/10.1016/0165-1218(94)90097-3).
- Tompkins, Leslie M., et Andrew D. Wallace. 2007. « Mechanisms of cytochrome P450 induction ». *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 21 (4) : 176-81. <https://doi.org/10.1002/jbt.20180>.
- Totsuka, Y., Y. Maesako, H. Ono, M. Nagai, M. Kato, M. Gi, H. Wanibuchi, S. Fukushima, K. Shiizaki, et H. Nakagama. 2020. « Comprehensive analysis of dna adducts (DNA adductome analysis) in the liver of rats treated with 1,4-dioxane ». *Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences* 96 (5) : 180-87. <https://doi.org/10.2183/PJAB.96.015>.
- Turna Demir, F. 2022. « In vivo effects of 1,4-dioxane on genotoxic parameters and behavioral alterations in Drosophila melanogaster. » *Journal of toxicology and environmental health. Part A* 85 (10) : 414-30. <https://doi.org/10.1080/15287394.2022.2027832>.
- Turna Demir, F., et E. Demir. 2023. « Potential genotoxic and biological effects of 1,4 dioxane on different model organisms ». *Current Opinion in Environmental Science and Health* 35. <https://doi.org/10.1016/j.coesh.2023.100502>.

- Uno, Yoshifumi, Hironao Takasawa, Makoto Miyagawa, Yuki Inoue, Taeko Murata, et Kunie Yoshikawa. 1994. « An in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test using rat hepatocytes as an early prediction assay for nongenotoxic hepatocarcinogens screening of 22 known positives and 25 noncarcinogens ». *Mutation Research/Genetic Toxicology* 320 (3) : 189-205. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(94\)90046-9](https://doi.org/10.1016/0165-1218(94)90046-9).
- US Army. 2011. « Studies on Metabolism of 1,4-Dioxane ». *Aberdeen Proving Ground, MD: Army Center for Health Promotion and Preventive Medicine*. Toxicology report No. 87-XE-08WR-09. ADA528633. (87) : 61.
- US EPA. 2005. « Guidelines for Carcinogen Risk Assessment », Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC. https://www.epa.gov/sites/default/files/2013-09/documents/cancer_guidelines_final_3-25-05.pdf.
- . 2010. « IRIS Toxicological Review of 1,4-Dioxane (Final Report, 2010) ». U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC. <https://assessments.epa.gov/risk/document/&deid%3D205170>.
- . 2012a. « 2012 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories (EPA 822-S-12-001) ». *Office of Water U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC*. https://rais.ornl.gov/documents/2012_drinking_water.pdf.
- . 2012b. « Benchmark dose technical guidance ». *Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC* 20460. https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-01/documents/benchmark_dose_guidance.pdf.
- . 2013. « IRIS Toxicological Review of 1,4-Dioxane (With Inhalation Update) (Final Report) ». U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC. <https://iris.epa.gov/static/pdfs/0326tr.pdf>.
- . 2017. « Technical Fact Sheet – 1,4-Dioxane ». U.S. Environmental Protection Agency. <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/P100THWG.PDF?Dockkey=P100THWG.PDF>.
- . 2020. « Final Risk Evaluation for 1,4-Dioxane CASRN: 123-91-1 ». U.S. Environmental Protection Agency. https://www.epa.gov/sites/default/files/2020-12/documents/1._risk_evaluation_for_14-dioxane_casrn_123-91-1.pdf.
- . 2024. « Unreasonable Risk Determination for 1,4-Dioxane ». U.S. Environmental Protection Agency. <https://www.epa.gov/system/files/documents/2024-11/2.-1-4-dioxane--revised-risk-determination--public-release--hero--nov-2024.pdf>.
- Verliefde, A. R. D., E. R. Cornelissen, S. G. J. Heijman, I. Petrinic, T. Luxbacher, G. L. Amy, B. Van der Bruggen, et J. C. van Dijk. 2009. « Influence of membrane fouling by (pretreated) surface water on rejection of pharmaceutically active compounds (PhACs) by nanofiltration membranes ». *Journal of Membrane Science* 330 (1) : 90-103. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2008.12.039>.
- Wang, Chunmiao, Jianwei Yu, Yi Chen, Yunxing Dong, Ming Su, Huiyu Dong, Zheng Wang, Dong Zhang, et Min Yang. 2022. « Co-occurrence of odor-causing dioxanes and dioxolanes with bis(2-chloro-1-methylethyl) ether in Huangpu River source water and fates in O3-BAC process ». *Journal of Hazardous Materials* 430 (mai) : 128435. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.128435>.
- Wang, Y., G. Charkoftaki, D. J. Orlicky, E. Davidson, R. Aalizadeh, N. Sun, G. Ginsberg, D.C. Thompson, V. Vasiliou, et Y. Chen. 2024. « CYP2E1 in 1,4-dioxane metabolism and liver toxicity: insights from CYP2E1 knockout mice study ». *Archives of Toxicology* 98 (10) : 3241-57. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03811-5>.
- Wang, Z., C. Thakur, Z. Bi, Y. Qiu, W. Zhang, Haoyan Ji, Arjun K. Venkatesan, et al. 2025. « 1,4-Dioxane Induces Epithelial-Mesenchymal Transition and Carcinogenesis in an

- Nrf2-Dependent Manner ». *Journal of Extracellular Vesicles* 14 (5) : e70072. <https://doi.org/10.1002/jev2.70072>.
- Woo, Y. T., J. C. Arcos, M. F. Argus, G. W. Griffin, et K. Nishiyama. 1977. « Structural identification of p-dioxane-2-one as the major urinary metabolite of p-dioxane ». *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 299 (3) : 283-87. <https://doi.org/10.1007/BF00500322>.
- Woo, Y. T., M. F. Argus, et J. C. Arcos. 1977a. « Metabolism in vivo of dioxane: effect of inducers and inhibitors of hepatic mixed-function oxidases ». *Biochemical Pharmacology* 26 (16) : 1539-42. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(77\)90431-2](https://doi.org/10.1016/0006-2952(77)90431-2).
- . 1977b. « Tissue and subcellular distribution of 3H-dioxane in the rat and apparent lack of microsome-catalyzed covalent binding in the target tissue ». *Life Sciences* 21 (10) : 1447-56. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(77\)90199-0](https://doi.org/10.1016/0024-3205(77)90199-0).
- Yamazaki, K, H Ohno, M Asakura, A Narumi, H Ohbayashi, H Fujita, M Ohnishi, et al. 1994. « Two-year Toxicological and Carcinogenesis Studies of 1,4-Dioxane in F344 Rats and B6D1 Mice - Drinking Studies. » Dans *Proceedings : Second Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occupational Health*. , 193-98. Kobe, Japan : Sumito K (Ed.).
- Yanagida, S., A. Nakajima, Y. Kameshima, et K. Okada. 2006. « Effect of applying voltage on photocatalytic destruction of 1,4-dioxane in aqueous system ». *Catalysis Communications* 7 (12) : 1042-46. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2006.05.016>.
- Yangali-Quintanilla, Victor, Sung Kyu Maeng, Takahiro Fujioka, Maria Kennedy, et Gary Amy. 2010. « Proposing nanofiltration as acceptable barrier for organic contaminants in water reuse ». *Journal of Membrane Science* 362 (1) : 334-45. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2010.06.058>.
- Young, J. D., W. H. Braun, et P. J. Gehring. 1978a. « Dose-dependent fate of 1,4-dioxane in rats ». *Journal of Toxicology and Environmental Health* 4 (5-6) : 709-26. <https://doi.org/10.1080/15287397809529693>.
- . 1978b. « The dose-dependent fate of 1,4-dioxane in rats ». *Journal of Environmental Pathology and Toxicology* 2 (2) : 263-82.
- Young, J. D., W. H. Braun, P. J. Gehring, B. S. Horvath, et R. L. Daniel. 1976. « 1,4-Dioxane and β -hydroxyethoxyacetic acid excretion in urine of humans exposed to dioxane vapors ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 38 (3) : 643-46. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(76\)90195-2](https://doi.org/10.1016/0041-008X(76)90195-2).
- Young, J. D., W. H. Braun, L. W. Rampy, M. B. Chenoweth, et G. E. Blau. 1977. « Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans ». *Journal of Toxicology and Environmental Health* 3 (3) : 507-20. <https://doi.org/10.1080/15287397709529583>.
- Zenker, Matthew J., Robert C. Borden, et Morton A. Barlaz. 2003. « Occurrence and Treatment of 1,4-Dioxane in Aqueous Environments ». *Environmental Engineering Science* 20 (5) : 423-32. <https://doi.org/10.1089/109287503768335913>.
- Zhou, Q., L. Jiang, J. Qiu, Y. Pan, R.V. Swanda, P. Shi, A.-M. Li, et X. Zhang. 2020. « Oral Exposure to 1,4-Dioxane Induces Hepatic Inflammation in Mice: The Potential Promoting Effect of the Gut Microbiome ». *Environmental Science and Technology* 54 (16) : 10149-58. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c01543>.
- Zhou, Wanlong. 2019. « The determination of 1,4-dioxane in cosmetic products by gas chromatography with tandem mass spectrometry ». *Journal of Chromatography A* 1607 (décembre) : 460400. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460400>.

Normes

OCDE 301F, Essai n°301 F. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Biodégradabilité facile : Respirométrie manométrique. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE). [Essai n° 301: Biodégradabilité facile | OCDE](#)

OCDE 302B, Essai n°302B. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Biodégradabilité dite intrinsèque: Essai Zahn-Wellens/EMPA. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE). [Essai n° 302B: Biodégradabilité dite intrinsèque: Essai Zahn-Wellens/EMPA | OCDE](#)

OCDE 309, Essai n°309. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Minéralisation aérobie dans les eaux superficielles – Essai de simulation de la biodégradation. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE). [Essai n° 309: Minéralisation aérobie dans les eaux superficielles – Essai de simulation de la biodégradation | OCDE](#)

OCDE 310, Essai n°310. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Biodégradabilité facile - dégagement de CO₂ dans des flacons hermétiquement clos (essai de l'espace libre au-dessus du liquide). Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE). [Essai n° 310 : Biodégradabilité facile - dégagement de CO₂ dans des flacons hermétiquement clos \(essai de l'espace libre au-dessus du liquide\) | OCDE](#)

OCDE 408, Essai n° 408. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Toxicité orale à doses répétées - rongeurs: 90 jours. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE). [Essai n° 408: Toxicité orale à doses répétées - rongeurs: 90 jours | OCDE](#)

OCDE 451, Essai n° 451. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Études de cancérogénèse. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE). [Essai n° 451 : Études de cancérogénèse | OCDE](#)

OCDE 470, Essai n° 470. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Toxicologie génétique : Essai de mutation du gène *Pig-a* sur érythrocytes de mammifères. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE). [Essai n°470 : Essai de mutation du gène *Pig-a* sur érythrocytes de mammifères | OCDE](#)

OCDE 479, Essai n° 479. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Toxicologie génétique: Essai in vitro d'échange de chromatides-sœurs sur cellules de mammifère. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE). Suite à la décision du Conseil de l'OCDE, l'essai 479 a été supprimé le 2 avril 2014. [Essai n° 479: Toxicologie génétique: Essai in vitro d'échange de chromatides-sœurs sur cellules de mammifère | OCDE](#)

OCDE 488, Essai n° 488. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Toxicologie génétique: Essais de mutations génétiques des cellules somatiques et germinales de rongeurs transgéniques. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE). [Essai n° 488 : Essais de mutations génétiques des cellules somatiques et germinales de rongeurs transgéniques | OCDE](#)

US EPA Method 522 : Determination of 1,4- dioxane in drinking water by solid phase extraction (SPE) and gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) with selected ion monitoring (SIM).

US EPA Method 541 : Determination of 1-butanol, 1,4-dioxane, 2-methoxyethanol and 2-propen-1-ol in drinking water by solid phase extraction and gas chromatography/mass spectrometry

US EPA Method 8260 : Analysis of Volatile Organic Compounds by GC-MS

US EPA Method 8270 : Determination of Semi-volatile Organic Compounds in Water using Solid Phase Extraction and GC/MS

Législation et réglementation

Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (REACH)

Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006 (CLP)

Règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques

Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau

Directive 2004/42/CE du Parlement européen et du Conseil du 21 avril 2004 relative à la réduction des émissions de composés organiques volatils dues à l'utilisation de solvants organiques dans certains vernis et peintures et dans les produits de retouche de véhicules, et modifiant la directive 1999/13/CE

Directive 2010/75/UE du Parlement européen et du Conseil du 24 novembre 2010 relative aux émissions industrielles et aux émissions de l'élevage (prévention et réduction intégrées de la pollution)

Directive (UE) 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine

Règlement délégué (UE) 2021/849 de la Commission du 11 mars 2021 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, l'annexe VI, partie 3, du règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

Arrêté modifié du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique :

<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000465574>

Arrêté modifié du 17 décembre 2008 établissant les critères d'évaluation et les modalités de détermination de l'état des eaux souterraines et des tendances significatives et durables de dégradation de l'état chimique des eaux souterraines :

www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020040637

Arrêté modifié du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement :

<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000021865259/>

Arrêté modifié du 19 octobre 2017 relatif aux méthodes d'analyse utilisées dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000035879856>

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). Avis de l'Anses relatif à la détermination d'une valeur guide sanitaire dans les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) pour le 1,4-dioxane. Saisine 2022-SA-0218. Maisons-Alfort : Anses, 133 p.

ANNEXE 1 – PRESENTATION DES INTERVENANTS

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL « ERS EDCH IV » (2024-2028)

Présidente

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT – Pharmacien de Santé Publique - Professeur des universités – Université Clermont-Auvergne / Faculté de Pharmacie, Clermont-Ferrand – Compétences : Santé publique et environnement, épidémiologie, évaluation quantitative des risques sanitaires. Eaux minérales naturelles, EDCH, Eaux de piscines.

Membres

Mme Maya AIMEUR – Docteur en sciences de l'eau et environnement – Compétences : Micropolluants organiques, mécanismes réactionnels, chimie de l'eau, photodégradation, identification de sous-produits – procédés de traitement de l'eau.

Mme Marie-Christine CHAGNON – Biologiste, Professeur des universités à l'Institut Agro Dijon, Nutox UMR INSERM U1231 - Compétences : Toxicologie alimentaire, évaluation du risque sanitaire, identification et caractérisation du danger, génotoxicité, perturbateurs endocriniens, biotests in vitro.

M. Dany CHEVALIER – Pharmacien toxicologue – Maître de conférences à l'Université de Lille 2– Compétences : Toxicologie générale, toxicocinétique, hépatotoxicité, génotoxicité, toxicité pour la reproduction et le développement, approche mélange.

Mme Aurore COLLIN – Pharmacien toxicologue, Maître de conférences à l'Université Clermont-Auvergne - Compétences : toxicologie (hépatotoxicité, neurotoxicité, génotoxicité), évaluation quantitative des risques sanitaires, valeurs toxicologiques de référence.

M. Joseph DE LAAT – Professeur des universités en chimie, retraité de l'Université de Poitiers - Compétences : chimie des eaux, traitement des eaux (oxydation chimique, adsorption sur

charbon actif, désinfection et photolyse UV, procédés membranaires), cinétique chimique, conception et dimensionnement de stations d'épuration.

M. Ludovic LECORRE – Enseignant chercheur à l'Institut Agro Dijon – Compétences : Contaminants alimentaires et obésité, toxicologie alimentaire.

Mme Virginie MAILLARD – Maître de conférences à l'Université de Tours - Compétences : Reproduction femelle, ovaires, perturbateurs endocriniens, métabolisme lipidique, stress oxydant, bisphénols.

Mme Marion MORTAMAS – Maître de Conférence à la Faculté de Médecine Montpellier - Nîmes - Compétences : épidémiologie, statistiques.

M. Christophe ROSIN – Unité chimie des eaux - Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN), Anses – Compétences : chimie des eaux, analyses chimiques des eaux (développement et validation de méthodes, éléments minéraux, micropolluants organiques, prélèvements d'eau).

M. Benoit TEYCHENÉ – Maître de conférences en traitement de l'eau – Université de Poitiers, École Nationale Supérieure d'Ingénieur de Poitiers (ENSI Poitiers), Institut de chimie des milieux et matériaux de Poitiers (IC2MP) – Traitement de l'eau (eau potable et eaux usées), micropolluants, procédés membranaires.

M. Pascal VAUDIN – Enseignant-chercheur, Maître de conférences à l'Université de Tours – Compétences : Perturbateurs endocriniens, cancers, exposition environnementale, hydrosphère.

GROUPE DE TRAVAIL « ERS EDCH III » (2020-2024)

Président

M. Michel JOYEUX – Médecin toxicologue, retraité d'Eau de Paris et de l'École Pratique des Hautes Études (EPHE) - Compétences : toxicologie, évaluation quantitative des risques sanitaires et méthode d'analyse des dangers, chimie de l'eau, produits et procédés de traitement des EDCH, santé environnementale.

Membres

Mme Aurore COLLIN – Pharmacien toxicologue, Maître de conférence à l'Université Clermont Auvergne - Compétences : toxicologie (hépatotoxicité, neurotoxicité, génotoxicité), évaluation quantitative des risques sanitaires, valeurs toxicologiques de référence.

M. Joseph DE LAAT – Professeur des universités en chimie, retraité de l'Université de Poitiers - Compétences : chimie des eaux, traitement des eaux (oxydation chimique, adsorption sur charbon actif, désinfection et photolyse UV, procédés membranaires), cinétique chimique, conception et dimensionnement de stations d'épuration.

Mme Isabelle DUBLINÉAU – Ingénieur évaluation des risques radiologiques à l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN) - Compétences : radiotoxicologie (système digestif, néphrotoxicité), EDCH, contamination environnementale.

Mme Barbara LE BOT – Professeur des Universités en chimie analytique à l'École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP) - Compétences : constituants et contamination des eaux transfert et devenir dans l'environnement, évaluation des expositions, analyses des eaux (polluants émergents, contrôle sanitaire des EDCH), santé environnementale.

Mme Marion MORTAMAS – Vétérinaire épidémiologiste, chercheur postdoctoral au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier - Compétences : épidémiologie, statistiques, neurotoxicité.

M. Christophe ROSIN – Unité chimie des eaux - Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN), Anses – Compétences : chimie des eaux, analyses chimiques des eaux (développement et validation de méthodes, éléments minéraux, micropolluants organiques, prélèvements d'eau).

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT – Pharmacien, Professeur des Universités en Santé Publique à l'Université Clermont-Auvergne - Compétences : santé environnementale, épidémiologie, évaluation quantitative des risques sanitaires.

Mme Camille SAVARY – Pharmacien toxicologue, Maître de conférence à l'Université d'Angers - Compétences : toxicologie (toxicologie cellulaire et moléculaire, hépatotoxicité, toxicité des nanoparticules), pesticides et métabolites de pesticide.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent avis ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Eaux » [2024 – 2028]

Président

M. Gilles BORNERT – Expert indépendant « *One Health Consulting* » – Professeur agrégé de l'Académie militaire de santé (Paris) – Microbiologie, réglementation, situations dégradées, *water defense*.

Vice-présidentes

Mme Catherine QUIBLIER – Professeur Université Paris Diderot, HDR – Museum National d'Histoire Naturelle – Écologie et toxicité des cyanobactéries planctoniques et benthiques, surveillance.

Mme Anne TOGOLA – Chef de projet de recherche – Bureau de recherche géologiques et minières (BRGM) – Micropolluants organiques, chimie analytique, eaux souterraines.

Membres

M. Jean-Luc BOUDENNE – Professeur – Université Aix-Marseille, Laboratoire Chimie de l'environnement – Métrologie des eaux, chimie et qualité des eaux.

M. Nicolas CIMETIERE – Maître de conférences, HDR – École nationale supérieure de chimie de Rennes (ENSCR) – Analyse et traitement des eaux (EDCH, micropolluants organiques).

M. Jean-François COMMAILLE – Retraité – Traitement des eaux et des sous-produits.

M. Christophe DAGOT – Professeur – Université de Limoges, UMR Inserm 1092, RESINFIT – Antibiorésistance (intégrons, génie des procédés), qualité des effluents (antibiotiques et bactéries résistantes).

Mme Sabine DENOZ – Expert process et qualité de l'eau – La société Wallonne des eaux, Belgique – Produits et procédés de traitement de l'eau (EDCH), plans de gestion de la sécurité sanitaire des eaux (PGSSE), expertise technique.

M. Frédéric FEDER – Directeur de l'unité « Recyclage et risque » – Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (CIRAD) – Géochimie, transfert des contaminants eau/sol/plante, évaluation des risques environnementaux, analyses des eaux, sols et végétaux, reuse, REUT.

M. Matthieu FOURNIER – Maître de conférences, HDR en Géosciences – Université Rouen Normandie – Hydrogéologie, hydrologie, EDCH, transfert et devenir des micro-organismes dans l'environnement, modélisation, risques sanitaires.

M. Stéphane GARNAUD-CORBEL – Chargé de mission recherche « Eau, biodiversité et aménagement urbain » – Office français de la biodiversité (OFB) – Assainissement, gestion intégrée des eaux pluviales, traitement des boues, utilisation d'eaux non conventionnelles.

M. Johnny GASPERI – Directeur de recherche – Université Gustave Eiffel – Micropolluants organiques, eaux urbaines, eaux de surface, traitements des eaux usées.

M. Jean-Yves GAUBERT – Responsable R&D – Eau du bassin rennais et Rennes Métropole assainissement – Constituants et contamination des eaux et des rejets, génie des procédés, produits et procédés de traitement, réactions secondaires et sous-produits de désinfection, réseau de distribution, exploitation de services d'eaux.

M. Julio GONÇALVÈS – Professeur – Université Aix-Marseille, Centre européen de recherche et d'enseignement en géosciences de l'environnement (CEREGE) – Hydrogéologie, ressources en eaux, transfert de contaminants dans les nappes, modélisation, recharge.

M. Jean-Louis GONZALEZ – Chercheur, HDR – Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer (IFREMER) – Milieu marin, contaminants chimiques, spéciation, modélisation, échantillonnages passifs.

M. Jean-François HUMBERT – Directeur de recherche, HDR – UMR BIOENCO, Institut de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE) – Microbiologie de l'eau dont cyanobactéries, écologie microbienne.

M. Frédéric JORAND – Professeur – Université de Lorraine-Faculté de pharmacie – Eaux destinées à la consommation humaine, biofilm, biocorrosion, eau minérales naturelles, thermalisme.

M. Jérôme LABANOWSKI – Chargé de recherche CNRS – Université de Poitiers, UMR CNRS 7285 IC2MP, École Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Poitiers – Qualité des effluents, biofilm en rivière, sédiments, devenir des contaminants effluents-rivière.

M. Jérôme LABILLE – Directeur de recherche au CNRS – Université Aix-Marseille – Devenir des contaminants dans les cycles de l'eau, exposition environnementale, vectorisation colloïdale, continuum homme terre mer, transfert en milieu, REUT, traitement de l'eau.

Mme Sophie LARDY-FONTAN – Directrice du Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN) – Métrologie, chimie analytique, micropolluants, ultratrace, assurance qualité/contrôle qualité (QA/QC).

M. Rodolphe LEMEE – Professeur à Sorbonne Université, HDR – Directeur du Laboratoire d'Océanographie de Villefranche, UMR 7093 CNRS-Sorbonne Université – Compétences en microalgues toxiques et nuisibles, *Ostreopsis*.

Mme Françoise LUCAS – Enseignant-chercheur – Université Paris-Est Créteil, Laboratoire Eau Environnement et Systèmes Urbains (LEESU) – Virologie, écologie microbienne, indicateurs de contamination fécale, bactériophages, mycobactéries, virus entériques, eaux usées et pluviales.

Mme Julie MENDRET – Maître de conférences, HDR – Université de Montpellier, Institut Européen des Membranes – Procédés membranaires, procédés d'oxydation avancée, couplage de procédés, élimination de micropolluants dans l'eau, réutilisation des eaux usées traitées.

M. Laurent MOULIN – Responsable du département recherche et développement – Eau de Paris – Microbiologie, virologie, traitements de désinfection, amibes.

M. Damien MOULY – Épidémiologiste, responsable d'unité, en charge de surveillance des épidémies d'origine hydrique – Santé Publique France – Risques infectieux, risques chimiques, PGSSE, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires, surveillance, alerte.

Mme Fabienne PETIT – Professeur émérite – Université de Rouen, UMR CNRS M2C – Écologie microbienne.

Mme Pauline ROUSSEAU-GUEUTIN – Enseignante chercheuse en hydrogéologie – École des hautes études en santé publique (EHESP) – Hydrogéologie, hydrologie, transferts des contaminants, périmètres de protection de captage, PGSSE.

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT – Professeur – Université Clermont-Auvergne, Faculté de Pharmacie – Santé publique et environnement, épidémiologie, évaluation de risques sanitaires.

Mme Mylène TROTTIER – Médecin-conseil – Institut national de santé publique du Québec – Prévention des risques professionnels liés aux nuisances en milieu de travail, épidémiologie, biostatistiques.

M. Sébastien WURTZER – Responsable du service de biologie moléculaire et pathogènes émergents – Eau de Paris – Virologie clinique et environnementale, biologie moléculaire, traitement de l'eau, évaluation du risque sanitaire, gestion du risque microbiologique.

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifiques

Mme Nesrine BOUALLEG – Coordinatrice d'expertise scientifique – Unité d'évaluation des risques liés à l'eau – Direction de l'évaluation des risques – Anses

M. Hugo LUCZYNSKI – Coordinateur d'expertise scientifique – Unité d'évaluation des risques liés à l'eau – Direction de l'évaluation des risques – Anses

Contribution scientifique

Mme Aurélie CHÉZEAU – Coordinatrice d'expertise scientifique – Unité d'évaluation des risques liés à l'eau – Direction de l'évaluation des risques – Anses

Mme Éléonore NEY – Cheffe de l'Unité d'évaluation des risques liés à l'eau – Direction de l'évaluation des risques – Anses

M. François POUZAUD – Chef de projets – Unité d'évaluation des valeurs de référence et des risques des substances chimiques – Direction de l'évaluation des risques – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX – Anses

ANNEXE 2 - SIGLES ET ABBREVIATIONS

8-oxo-dG	: 8-OxodésoxyGuanosine
AhR	: Hydrocarbures aryliques
ALP	: Phosphatases alcalines
ALT	: Alanine aminotransférase
AQT	: Apport quotidien tolérable
ARS	: Agence régionale de santé
ATSDR	: Agence pour le registre des substances toxiques et des maladies (<i>Agency for Toxic Substances and Disease Registry</i>)
BMD	: <i>Benchmark dose</i>
BMDL	: Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose
BMR	: Benchmark Response
BPL	: Bonnes Pratiques de Laboratoire
BRGM	: Bureau de recherches géologiques et minières
CAG	: Charbon actif en grains
CAP	: Eau brute (code SISE-Eaux)
CES	: Comité d'experts spécialisé
Cellules CHO	: Cellules ovariennes de hamster chinois (CHO)
chRL	: Cancer Health Risk Limit
CIRC	: Centre international de recherche sur le cancer
CMA	: Concentration maximale acceptable
COD	: Carbone organique dissous
COFRAC	: Comité français d'accréditation
COT	: Carbone organique total
COV	: Composé organique volatil
CSF	: Oral cancer slope factor
CSSC	: Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (SCCS : <i>Scientific committee on consumer safety</i>)
CYP	: Cytochrome P
DGAL	: Direction générale de l'alimentation
DGCCRF	: Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DGS	: Direction générale de la santé
DL50	: Dose létale 50
EAT	: Étude de l'alimentation totale
ECHA	: Agence européenne des produits chimiques (<i>European Chemicals Agency</i>)
EDCH	: Eau destinée à la consommation humaine
EI	: Écart interquartile (<i>IQR = interquartile range</i>)
ERI	: Excès de risque individuel
ERO	: Espèces réactives de l'oxygène
ERS	: Évaluation des risques sanitaires
ERU	: Excès de risque unitaire
ESO	: Eau souterraine
ESU	: Eau de surface
FI	: Facteur d'incertitude
GC-MS	: Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
GSH	: Glutathion
HEAA	: Acide bêta-hydroxyéthoxyacétique
HED	: <i>Human Equivalent Dose Adjustment</i>
INRS (a)	: Institut national de recherche et de sécurité (France)
INRS (b)	: Institut national de la recherche scientifique (Québec)
IRIS	: Integrated Risk Information System

IP	: Intrapéritonéal(e)
LHN	: Laboratoire d'Hydrologie de Nancy
LOAEL	: Dose minimale entraînant un effet néfaste observé (Lowest Observed Adverse Effect Level)
LoQ	: Limite de quantification
MCL	: <i>Maximum Contaminant Level</i>
MDH	: Minnesota Department of Health
MGMT	: O-6-méthylguanine-ADN méthyltransférase
MRL	: <i>Minimal risk level</i>
MSW	: <i>Weibull Multistage Weibull</i>
MWCO	: Seuil de coupure moléculaire (<i>Molecular weight cut-off</i>)
NF	: Nanofiltration
nHRLchronic	: <i>Chronic Non-Cancer Health Risk Limit</i>
NOAEL	: Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé (No observed adverse effect level)
NTP	: <i>National Toxicology Program</i>
O4-MeT	: O4-méthylthymine
OCDE	: Organisation de Coopération et de Développement Économiques
ODC	: Ornithine décarboxylase
OI	: Osmose inverse
OIBP	: Osmose inverse basse pression
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PADSE	: Pôle d'Administration des Données sur l'Eau du ministère chargé de la santé
PBPK/PD	: Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique basée sur la physiologie
PCNA	: Antigène nucléaire des cellules proliférantes
PGSSE	: Plan de gestion de la sécurité sanitaire des eaux
POD	: Point de départ
PRPDE	: Personnes responsables de la production et de la distribution de l'eau
QSAR	: <i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i>
RFD	: <i>Dose de référence ou Reference dose</i>
SISE-Eaux	: Système d'information des services santé-environnement sur les eaux
SMARTs	: Somatic Mutation and Recombinaison Tests
SPE	: Extraction en phase solide (<i>Solid-phase extraction</i>)
SPME	: Microextraction sur phase solide (<i>Solid phase microextraction</i>)
SVHC	: Substance extrêmement préoccupante (<i>Substance of very high concern</i>)
TAC	: Titre alcalimétrique complet
TDI	: <i>Tolerable daily intake</i>
Tmax	: Temps maximal d'accumulation
TOPKAT	: <i>TOxicity Prediction by Komputer Assisted Technology</i>
TSCA	: <i>Toxic Substances Control Act</i>
TTP	: Eau traitée (code SISE-Eaux)
UDI	: Eau distribuée (code SISE-Eaux)
US EPA	: Agence de protection de l'environnement des États-Unis (<i>United States Environmental Protection Agency</i>)
VGS EDCH	: Valeur guide sanitaire dans les eaux destinées à la consommation humaine
VTR	: Valeur toxicologique de référence

ANNEXE 3 - RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

- Bibliographie portant sur l'exposition par voie orale**

La rédaction du chapitre relatif à l'exposition par voie orale s'est basée sur une recherche approfondie spécifique de la littérature, réalisée en utilisant les équations de recherche détaillées dans le tableau I. Les recherches ont été lancées le 6 janvier 2025 en interrogeant les bases de données PubMed et Scopus. Une veille bibliographique a été effectuée jusqu'au 8 avril 2025 à l'aide des équations de recherche établies et n'a pas mis en évidence de nouvelles études pertinentes.

Tableau I : Equations de recherche portant sur l'exposition par voie orale

	PubMed	Scopus
1,4-dioxane^a	((("1,4-Dioxane" [Title/Abstract]) OR ("1,4-Diethylene dioxide" [Title/Abstract]) OR ("Diethylene 1,4-dioxide" [Title/Abstract]) OR ("Diethylene dioxide" [Title/Abstract]) OR ("1,4-Dioxacyclohexane" [Title/Abstract]) OR ("p-Dioxane" [Title/Abstract]) OR (1,4-dioxane [Supplementary Concept]) OR (dioxanes [MeSH:NoExp]) OR (123-91-1 [EC/RN Number]))	(TITLE-ABS-KEY ("1,4-Dioxane") OR KEY ("Dioxane*") OR TITLE-ABS-KEY ("1,4-Diethylene dioxide") OR TITLE-ABS-KEY ("Diethylene 1,4-dioxide") OR TITLE-ABS-KEY ("Diethylene dioxide") OR TITLE-ABS-KEY ("1,4-Dioxacyclohexane") OR TITLE-ABS-KEY ("p-Dioxane") OR TITLE-ABS-KEY ("123-91-1"))
Exposition par l'eau	("1,4-Dioxane"[Title/Abstract] OR "1,4-Diethylene dioxide"[Title/Abstract] OR "1,4-Dioxacyclohexane"[Title/Abstract] OR "p-Dioxane"[Title/Abstract] OR "123-91-1"[Title/Abstract]) AND ("drinking water"[Title/Abstract] OR "bottled water"[Title/Abstract] OR "tap water"[Title/Abstract] OR "mineral water"[Title/Abstract] OR "sparkling water"[Title/Abstract] OR "drinkable water"[Title/Abstract] OR "spring water"[Title/Abstract] OR "springwater"[Title/Abstract] OR "still water"[Title/Abstract] OR "contaminated water"[Title/Abstract] OR "disinfected water"[Title/Abstract] OR "polluted water"[Title/Abstract] OR "potable water"[Title/Abstract])	TITLE-ABS-KEY("1,4-Dioxane" OR "1,4-Diethylene dioxide" OR "1,4-Dioxacyclohexane" OR "p-Dioxane" OR "123-91-1") AND TITLE-ABS-KEY ("drinking water" OR "bottled water" OR "tap water" OR "mineral water" OR "sparkling water" OR "drinkable water" OR "spring water" OR "springwater" OR "still water" OR "contaminated water" OR "disinfected water" OR "polluted water" OR "potable water")

^a L'équation liée au 1,4-dioxane a été combinée à chacune des équations de recherche portant sur l'exposition à l'aide du terme « AND »

	PubMed	Scopus
Études alimentaires totale	("1,4-Dioxane"[Title/Abstract] OR "1,4-Diethylene dioxide"[Title/Abstract] OR "1,4-Dioxacyclohexane"[Title/Abstract] OR "p-Dioxane"[Title/Abstract] OR "123-91-1"[Title/Abstract]) AND (("exposure"[Title/Abstract] AND "human"[Title/Abstract]) OR ("TDI"[Title/Abstract] OR "total diet intake"[Title/Abstract] OR "Total diet study"[Title/Abstract] OR "TDS"[Title/Abstract] OR "Total diet studies"[Title/Abstract]))	TITLE-ABS-KEY("1,4-Dioxane" OR "1,4-Diethylene dioxide" OR "1,4-Dioxacyclohexane" OR "p-Dioxane" OR "123-91-1") AND TITLE-ABS-KEY("exposure" AND "human") OR TITLE-ABS-KEY("TDI" OR "total diet intake" OR "Total diet study" OR "TDS" OR "Total diet studies")
Exposition par les aliments	("1,4-Dioxane"[Title/Abstract] OR "1,4-Diethylene dioxide"[Title/Abstract] OR "1,4-Dioxacyclohexane"[Title/Abstract] OR "p-Dioxane"[Title/Abstract] OR "123-91-1"[Title/Abstract]) AND (("measure"[Title/Abstract] OR "concentration"[Title/Abstract] OR "contamina"[Title/Abstract] OR "quality"[Title/Abstract] OR "screen"[Title/Abstract] OR "screening"[Title/Abstract] OR "sample"[Title/Abstract] OR "sampling"[Title/Abstract] OR "exposure"[Title/Abstract] OR "amount"[Title/Abstract] OR "level"[Title/Abstract] OR "quantit"[Title/Abstract] OR "quantification"[Title/Abstract] OR "detect"[Title/Abstract] OR "occurrence"[Title/Abstract] OR "analys"[Title/Abstract] OR "analyz"[Title/Abstract] OR "monitor"[Title/Abstract] OR "presence"[Title/Abstract]) AND ("hot water"[Title/Abstract] OR "food"[Title/Abstract] OR "beverage"[Title/Abstract] OR "vegetable"[Title/Abstract] OR "legume"[Title/Abstract] OR "fruit"[Title/Abstract] OR "grain"[Title/Abstract] OR "cereal"[Title/Abstract] OR "poultry"[Title/Abstract] OR "chicken"[Title/Abstract] OR "beef"[Title/Abstract] OR "turkey"[Title/Abstract] OR "meat"[Title/Abstract] OR "egg"[Title/Abstract] OR "milk"[Title/Abstract] OR "seafood"[Title/Abstract] OR "fish"[Title/Abstract] OR "shrimp"[Title/Abstract] OR "prawn"[Title/Abstract] OR "mollusc"[Title/Abstract] OR "mollusk"[Title/Abstract] OR "pork"[Title/Abstract] OR "bivalve"[Title/Abstract] OR "shellfish"[Title/Abstract] OR "livestock"[Title/Abstract] OR "dairy"[Title/Abstract] OR "food for infant"[Title/Abstract] OR "infant formula"[Title/Abstract] OR "foodstuff"[Title/Abstract] OR "food product"[Title/Abstract] OR "crustacean"[Title/Abstract] OR "pig"[Title/Abstract] OR "sheep"[Title/Abstract]))	TITLE-ABS-KEY ("1,4-Dioxane" OR "1,4-Diethylene dioxide" OR "1,4-Dioxacyclohexane" OR "p-Dioxane" OR "123-91-1") AND TITLE-ABS-KEY ("measure*" OR "concentration" OR "contamina*" OR "quality" OR "screen" OR "screening" OR "sample" OR "sampling" OR "exposure" OR "amount" OR "level" OR "quantit*" OR "quantification" OR "detect*" OR "occurrence" OR "analys*" OR "analyz*" OR "monitor*" OR "presence") AND TITLE-ABS-KEY("hot water" OR "food" OR "beverage" OR "vegetable" OR "legume" OR "fruit" OR "grain" OR "cereal" OR "poultry" OR "chicken" OR "beef" OR "turkey" OR "meat" OR "egg" OR "milk" OR "seafood" OR "fish*" OR "shrimp" OR "prawn" OR "mollusc" OR "mollusk" OR "pork" OR "bivalve" OR "shellfish" OR "livestock" OR "dairy" OR "food for infant" OR "infant formula" OR "foodstuff" OR "food product" OR "crustacean" OR "pig" OR "sheep")

• **Bibliographie portant sur les effets sur la santé :**

La synthèse des données de toxicité par voie orale pour le 1,4-dioxane a été rédigée sur la base des rapports de synthèse réalisés par des organismes reconnus au niveau international : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 2005), l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR 2012), l'United States Environmental Protection Agency (US EPA 2013; 2020; 2024), le Minnesota Department of Health (MDH 2013) et Santé Canada (Santé Canada 2021). Cette analyse a été complétée par une recherche bibliographique la plus exhaustive possible visant à identifier les articles pertinents pour répondre à l'objectif de la saisine, en interrogeant deux bases de données : PubMed et Scopus.

La période de recherche bibliographique a été définie à partir de l'année 2019, correspondant à la date de fin des publications prises en compte dans l'expertise de Santé Canada (Santé Canada (2021), dernier rapport ayant présenté une revue exhaustive de la littérature) et jusqu'au 20 décembre 2024.

Le corpus analysé a été constitué à partir des équations de recherche indiquées dans le tableau II et mises en œuvre dans les deux bases de données Scopus et PubMed. Une veille bibliographique, effectuée jusqu'au 15 mai 2025 à l'aide des équations de recherche établies, n'a pas mis en évidence de nouvelles études pertinentes. Toutefois, une recherche complémentaire des experts a permis d'identifier une étude récente (Maeshima *et al.* 2010; Wang *et al.* 2025) ainsi qu'une étude plus ancienne (Niehoff *et al.* 2019) incluses dans le présent avis.

Tableau II : Equations de recherche portant sur les effets sur la santé

	PubMed	Scopus
1,4-dioxane^a	((("1,4-Dioxane" [Title/Abstract]) OR ("1,4-Diethylene dioxide" [Title/Abstract]) OR ("Diethylene 1,4-dioxide" [Title/Abstract]) OR ("Diethylene dioxide" [Title/Abstract]) OR ("1,4-Dioxacyclohexane" [Title/Abstract]) OR ("p-Dioxane" [Title/Abstract]) OR (1,4-dioxane [Supplementary Concept]) OR (dioxanes [MeSH:NoExp]) OR (123-91-1 [EC/RN Number]))	(TITLE-ABS-KEY ("1,4-Dioxane") OR KEY ("Dioxane*") OR TITLE-ABS-KEY ("1,4-Diethylene dioxide") OR TITLE-ABS-KEY ("Diethylene 1,4-dioxide") OR TITLE-ABS-KEY ("Diethylene dioxide") OR TITLE-ABS-KEY ("1,4-Dioxacyclohexane") OR TITLE-ABS-KEY ("p-Dioxane") OR TITLE-ABS-KEY ("123-91-1"))
Toxicocinétique	((("AUC" [Title/Abstract]) OR ("area under the curve" [Title/Abstract]) OR ("area under curve" [Title/Abstract]) OR ("half life" [Title/Abstract]) OR ("clearance" [Title/Abstract])) OR ("Cmax" [Title/Abstract])) OR ("Vmax" [Title/Abstract])) OR ("Km" [Title/Abstract]) OR ("michaelis constant" [Title/Abstract]) OR ("pharmacokinetic" [Title/Abstract]) OR ("pharmacokinetics" [Title/Abstract])) OR ("toxicokinetic" [Title/Abstract]) OR ("toxicokinetics" [Title/Abstract])) OR ("PBPK" [Title/Abstract]) OR ("PK modeling" [Title/Abstract]) OR ("PBTK" [Title/Abstract]) OR	(TITLE-ABS ("auc") OR TITLE-ABS ("area under the curve") OR TITLE-ABS ("area under curve") OR TITLE-ABS ("half life") OR TITLE-ABS (clearance) OR TITLE-ABS (cmax) OR TITLE-ABS (vmax) OR TITLE-ABS (km) OR TITLE-ABS ("michaelis constant") OR TITLE-ABS (pharmacokinetic) OR TITLE-ABS (pharmacokinetics) OR TITLE-ABS (toxicokinetic) OR TITLE-ABS (toxicokinetics) OR TITLE-ABS ("PBPK") OR TITLE-ABS ("PK modeling") OR TITLE-ABS ("PBTK") OR TITLE-ABS ("PBPD") OR TITLE-ABS (absorption) OR TITLE-ABS (distribution) OR TITLE-ABS (metabolism) OR TITLE-ABS (elimination)

^a L'équation liée au 1,4-dioxane a été combinée à chacune des équations de recherche portant sur l'exposition à l'aide du terme « AND »

	PubMed	Scopus
	("PBDP" [Title/Abstract]) OR ("absorption" [Title/Abstract]) OR ("distribution" [Title/Abstract]) OR ("metabolism" [Title/Abstract]) OR ("elimination" [Title/Abstract]) OR ("excretion" [Title/Abstract]) OR ("biotransformation" [Title/Abstract]) OR ("ADME" [Title/Abstract]) OR ("bioavailability" [Title/Abstract])	OR TITLE-ABS (excretion) OR TITLE-ABS (biotransformation) OR TITLE-ABS (ADME) OR TITLE-ABS (bioavailability))
Effets sur la santé chez l'Homme	("ecological stud*" [Title/Abstract] OR "population based stud*" [Title/Abstract] OR "prospective stud*" [Title/Abstract] OR "cohort" [Title/Abstract] OR "follow-up" [Title/Abstract] OR "case-control" [Title/Abstract] OR "retrospective stud*" [Title/Abstract] OR "longitudinal stud*" [Title/Abstract] OR "cross sectional stud*" [Title/Abstract] OR "pilot project*" [Title/Abstract] OR "pilot stud*" [Title/Abstract] OR "prevalence" [Title/Abstract] OR "risk factors" [Title/Abstract] OR "multicenter study" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])	(TITLE-ABS ("ecological stud*") OR TITLE-ABS ("population based stud*") OR TITLE-ABS ("prospective stud*") OR TITLE-ABS ("cohort") OR TITLE-ABS ("follow-up") OR TITLE-ABS ("case-control") OR TITLE-ABS ("retrospective stud*") OR TITLE-ABS ("longitudinal stud*") OR TITLE-ABS ("cross sectional stud*") OR TITLE-ABS ("pilot project*") OR TITLE-ABS ("pilot stud*") OR TITLE-ABS ("prevalence") OR ("risk factors") OR TITLE-ABS-KEY ("multicenter study") OR TITLE-ABS-KEY ("meta-analysis"))
Effets sur la toxicité animale	((("nephro*" [Title/Abstract] OR "kidney" [Title/Abstract] OR "renal" [Title/Abstract] OR "liver" [Title/Abstract] OR "hepat*" [Title/Abstract] OR "health effect*" [Title/Abstract] OR endocrine [Title/Abstract] OR "adverse effect*" [Title/Abstract] OR neurologic* [Title/Abstract] OR reprotox* [Title/Abstract] OR toxic* [Title/Abstract] OR neurotox* [Title/Abstract] OR "in vivo" [Title/Abstract] OR neurodev* [Title/Abstract] OR developmental [Title/Abstract] OR immun* [Title/Abstract] OR reproduc* [Title/Abstract] OR chronic [Title/Abstract] OR "long term" [Title/Abstract]) AND (rat [Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR monkey [Title/Abstract] OR cell [Title/Abstract] OR "guinea pig" [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR "Guinea Pigs" [Mesh] OR "Rats" [Mesh] OR "Mice" [Mesh] OR "Rabbits" [Mesh] OR "Dogs" [Mesh] OR "Cricetulus" [Mesh]))	((TITLE-ABS ("nephro*") OR TITLE-ABS ("kidney") OR TITLE-ABS ("renal") OR TITLE-ABS ("liver") OR TITLE-ABS ("hepat*") OR TITLE-ABS ("health effect*") OR TITLE-ABS (endocrine) OR TITLE-ABS ("adverse effect*") OR TITLE-ABS-KEY (neurologic*) OR TITLE-ABS (reprotox*) OR TITLE-ABS (toxic*) OR TITLE-ABS (neurotox*) OR TITLE-ABS ("in vivo") OR TITLE-ABS (neurodev*) OR TITLE-ABS (developmental) OR TITLE-ABS (immun*) OR TITLE-ABS (reproduc*) OR TITLE-ABS (chronic) OR TITLE-ABS ("long term")) AND (TITLE-ABS-KEY (rat) OR TITLE-ABS-KEY (mouse) OR TITLE-ABS-KEY (mice) OR TITLE-ABS-KEY (rabbit) OR TITLE-ABS-KEY (dog) OR TITLE-ABS-KEY (monkey) OR TITLE-ABS-KEY (cell) OR TITLE-ABS-KEY ("guinea pig") OR TITLE-ABS-KEY (pig) OR TITLE-ABS-KEY (hamster) OR TITLE-ABS-KEY (rodent) OR TITLE-ABS-KEY ("Guinea Pigs") OR TITLE-ABS-KEY ("Rats") OR TITLE-ABS-KEY ("Mice") OR TITLE-ABS-KEY ("Rabbits") OR TITLE-ABS-KEY ("Dogs") OR TITLE-ABS-KEY ("Cricetulus"))))

La sélection sur le titre et le résumé a été faite en simple lecture par deux coordinateurs de l'Anses selon les critères PECOT (Population(s), Exposition(s), Comparateur(s), Outcome(s), Timing (durée / période d'exposition) prédéfinis (Tableau III). Ont égale

ment été exclues du corpus analysé les études publiées dans une langue autre que l'anglais ainsi que celles pour lesquelles le texte intégral n'était pas disponible.

Tableau III : Définition des critères PECOT

Critère		Inclusion si...	Exclusion si...
<u>Population (ou sujets étudiés)</u>	Population générale incluant les sous-populations plus vulnérables et sensibles	Etude de cinétique Etude expérimentale in vivo chez des animaux de laboratoires (ex. rats, souris, lapins, singes, chiens) Etude épidémiologique en population générale ou professionnelles Etude génotoxicité in vivo et in vitro	Etudes de toxicité in vitro (hors génotoxicité) Etude d'écotoxicologie Etudes chez les poissons Etudes de cas cliniques Etude uniquement d'exposition (interne ou externe), de physicochimie, sur les méthodes analytiques
<u>Exposition</u>	Exposition au 1,4-dioxane	Etude par voie orale avec une ou plusieurs doses Doses internes Etudes sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du 1,4-dioxane (ADME)	Etude sur un composé autre que le 1,4-dioxane Etude par voie respiratoire, cutanée, IV, IP, etc. Etudes avec des co-expositions à d'autres dioxanes que celui d'intérêt ou à d'autres substances Etude sans exposition au 1,4-dioxane
<u>Comparateur</u>	Exposition faible ou absente	/	Absence de groupe de comparaison Groupe de comparaison non adapté ou différent.
<u>Outcome (événements de santé)</u>	Tous les effets observés sur la santé de la population	Tous les effets observés sur la santé de la population	/
<u>Timings (durée d'exposition)</u>	Etudes d'au moins 90 jours Toxicité pour la reproduction	Etude d'au moins 90 jours Toxicité pour la reproduction	/

À chaque étape, les références ne répondant pas aux critères d'inclusion/exclusion ont été écartées. Le nombre d'études triées et examinées en vue de leur éligibilité est présenté sous forme d'un diagramme de flux PRISMA (Figure I)

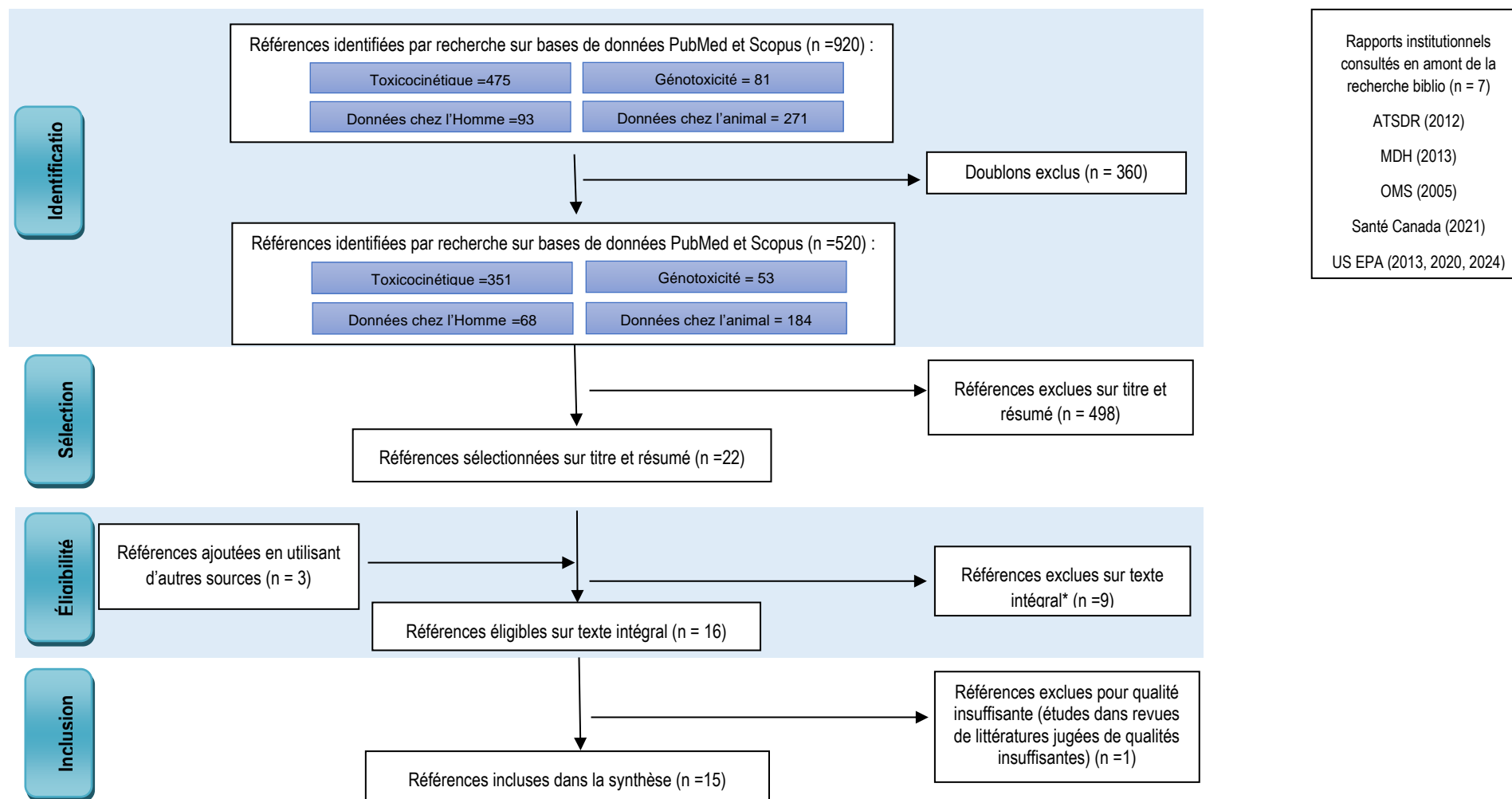


Figure I : Diagramme de flux PRISMA en lien avec les effets sur la santé du 1,4-dioxane

D'après Gedda M. (Gedda 2015). Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. Kinésithérapie 15(157):39-44.
doi:10.1016/j.kine.2014.11.004

ANNEXE 4 – CARACTERISTIQUES DES EXTRACTIONS ADES ET NAIADES ET MODALITES DE TRAITEMENT DES DONNEES UTILISEES POUR DECRIRE LES CONCENTRATIONS EN 1,4-DIOXANE DANS LES EAUX ENVIRONNEMENTALES

■ Caractéristiques de l'extraction ADES et traitement des données

L'extraction de la base de données ADES (www.ades.eaufrance.fr) a été réalisée le 4 novembre 2024. Elle porte sur toutes les données, y compris les données incorrectes, brutes et incertaines, disponibles dans la base pour le paramètre Dioxane-1,4 (code sandre 1580) entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2023.

Après extraction, 65 résultats concernant des analyses non faites ont été retirés et aucun doublon n'a été mis en évidence. Par ailleurs, certaines limites de quantifications (LoQ) ont été considérées comme non pertinentes et les résultats non quantifiés associés ont ainsi été retirés. Cela concerne les LoQ suivantes : 50 (1 résultat non quantifié retiré) ; 300 (11) ; 356 (1) et 1000 (3) $\mu\text{g.L}^{-1}$. Aucun résultat provenant des méthodes d'analyse utilisant ces LoQ n'a été quantifié. Au total, 16 983 résultats d'analyses ont été conservés dont deux analyses qualifiées d'« incertaines », le reste étant qualifiée comme étant « correctes ». Ces données se répartissent entre novembre 2015 et décembre 2023.

Les résultats proviennent de 2 195 points d'eau d'origine souterraine répartis sur cinq des six bassins hydrographiques métropolitains. Aucun résultat ne provenant du bassin Adour-Garonne sur la période de l'extraction.

■ Caractéristiques de l'extraction Naiades et traitement des données

L'extraction de la base de données Naiades (www.naiades.eaufrance.fr) a été réalisée le 4 novembre 2024. Elle porte sur toutes des données, y compris les données incorrectes, brutes et incertaines, disponibles dans la base pour le paramètre Dioxane-1,4 (code sandre 1580) entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2023.

Après extraction, 604 résultats concernant des analyses non faites ont été retirés et aucun doublon n'a été mis en évidence. Par ailleurs, certaines limites de quantifications (LoQ) ont été considérées comme non pertinentes et les résultats non quantifiés associés ont ainsi été retirés. Cela concerne les LoQ suivantes : 200 (1 résultat non quantifié retiré) et 1 000 (789) $\mu\text{g.L}^{-1}$. Aucun résultat provenant des méthodes d'analyse utilisant ces LoQ n'a été quantifié. Au total, 74 250 résultats d'analyses ont été conservés dont une qualifiée d'« incertaine », et 837 comme « non qualifiées », le reste des analyses étant qualifiées comme étant « correctes ». Ces données se répartissent entre mai 2014 et décembre 2023.

Les résultats proviennent de 3 472 stations de mesure réparties sur cinq des six bassins hydrographiques métropolitains. Aucun résultat ne provenant du bassin Adour-Garonne sur la période de l'extraction.

ANNEXE 5 – CARACTERISTIQUES DE L'EXTRACTIONS SISE-EAUX ET MODALITES DE TRAITEMENT DES DONNEES UTILISEES POUR DECRIRE LES CONCENTRATIONS EN 1,4-DIOXANE DANS LES EDCH
■ Caractéristiques de l'extraction SISE-Eaux

Une extraction de la base de données SISE-Eaux a été réalisée, après une demande de l'Anses datant du 29 avril 2024, par le Pôle d'Administration des Données sur l'Eau du ministère chargé de la santé (PADSE) afin d'obtenir les résultats d'analyse pour le paramètre 14DAN (1580). Les caractéristiques de cette extraction sont présentées dans le tableau I. La demande portait sur les concentrations en 1,4-dioxane entre 2013 et 2023 dans :

- les ressources utilisées pour la production des EDCH en France ;
- les EDCH distribuées en France ;
- les eaux embouteillées.

Tableau I : Caractéristiques de la requête SISE-Eaux

	Captage	EDCH distribuées	Eaux embouteillées
Zone	France entière (métropole et DROM)		
Période	Du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2023		
Paramètres	1,4-dioxane (14DAN, code Sandre : 1580)		
Usage	Unités de distribution collectives publiques (AEP) ; Adduction collective privée (PRV) ; Source, puits, fontaine à usage public (USP)	Unités de distribution collectives publiques (AEP) ; Adduction collective privée (PRV) ; Source, puits, fontaine à usage public (USP)	Eau conditionnée (CND)
Types d'installation	Captage (CAP) et mélange de captages (MCA)	Unité de distribution (UDI) ou à défaut, installation amont de niveau 1 (UDI logique : UDL)	Captage (CAP) et mélange de captages (MCA) Unité de distribution (UDI) ou à défaut, installation amont de niveau 1 (UDI logique : UDL)
Etat des installations	Actives l'année du prélèvement		
Type d'eau	Eau brute souterraine (B) Eau brute superficielle (A1-A2-A3)	Eau distribuée sans désinfection (S) ; Eau distribuée après désinfection (T) ; Eau distribuée après traitement (T1, T2, T3)	Eau de source conditionnée (CD) ; Eau minérale (MI) ; Eau conditionnée potabilisée (PO), Eau minérale naturelle avec mention spécifique « convient à l'alimentation des nourrissons » (N1) ; Eau conditionnée (alimentation bébé) (N2)
Motif du prélèvement	Tous		
Représentativité du résultat	Représentatif (O) ; Représentativité ponctuelle (P)		

■ **Modalités de traitement des données pour la description des concentrations en 1,4-dioxane dans les EDCH**

Afin de pouvoir exploiter les données, ont été supprimées :

- les résultats considérés comme inexploitable, par exemple ceux exprimés sous forme « < SEUIL » ou « ND » ;
- les doublons, c'est-à-dire les résultats pour lesquels les caractéristiques du point de prélèvement sont identiques (code, nom, lieu, date, ...) mais le résultat de l'analyse est soit identique, soit différent. Dans ce dernier cas, aucun des prélèvements n'a été conservé ;
- les résultats issus de la campagne du LHN mais également présents dans les données SISE-Eaux.

Tableau II : Résultats conservés après retrait des résultats de la campagne du LHN

Ressource	Nombre de résultats uniques	Dont résultats campagne LHN	Résultats conservés
Eau brute CAP	714	143	571
Eau traitée TTP	533	126	407
Eau distribuée UDI	12	0	12

ANNEXE 6 – TAUX DE REJET DU 1,4-DIOXANE PAR DES MEMBRANES DE NANOFILTRATION ET D'OSMOSE INVERSE PUBLIES DANS LA LITTÉRATURE

a) Taux de rejet du 1,4-dioxane déterminés par des expériences de laboratoire					
Membrane	Procédé de traitement	MWCO (Da)	Rejet NaCl (%)	Rejet 1,4-dioxane (%)	Référence
HR95PP (FilmTec, Dow)	OI		97,7- 98,0	93,8-94,5	Košutić, Kaštelan-Kunst, et Kunst 2000
TFC-88821ULP	OI		92,6-93,2	87,2-89,2	
Trisep TS80	NF	200 ⁽¹⁾ ;150 ⁽²⁾	85,9-99,0	77,8-84,4	
HR95PP	OI		97,7	93,8	Košutić et Kunst 2002
TFC-8821	OI		92,6	89,2	
CPA2	OI		96,0	91,2	
Trisep TS80	NF	200 ⁽¹⁾ ;150 ⁽²⁾	89,9	84,4	
NF270	NF	200-300 ⁽³⁾	58-66 ; 45 ⁽³⁾	34,2-37,8	Košutić <i>et al.</i> 2005
HR95PP	OI		97,7	83,7	Košutić, Dolar, et Kunst 2006
XLE	OI		97,2	95,6	
ESPA3	OI		98,0	95,0	
TFC-S	OI		88,3	84,1	
NF90	NF serrée	» 200 ⁽³⁾	85,5 ; 85 ⁽³⁾	64,0	
NF270	NF serrée	200-300 ⁽³⁾	66,2 45 ⁽³⁾	37,4	
DK	NF lâche		47,0	18,5	
HL	NF lâche		57,4	30,9	
Trisep TS80	NF lâche	200 ⁽¹⁾ ;150 ⁽²⁾	74,8	57,8	
NF-90	NF	» 200	90 ; 85 ⁽³⁾	46-48	Yangali-Quintanilla <i>et al.</i> 2010
ACM5	OI		98,5	96	Schoonenberg Kegel, Rietman, et Verliefde 2010
ESPA2	OI	» 100 ⁽³⁾	96,5 ⁽³⁾	98	20 L m ⁻² h ⁻¹ , 20 °C Fujioka <i>et al.</i> 2018
HYDRApro®501	OI			99	
ESPA2	OI	» 100 ⁽³⁾	96,5 ⁽³⁾	98 % à 15°C 88 % à 33 °C	Etude pilote (ERU traitée) Fujioka <i>et al.</i> 2018
NF270	NF	300 ; 200-300 ⁽³⁾	40-60 45 ⁽³⁾	11,7	Higgins et Duranceau 2020

b) Taux de rejet du 1,4-dioxane obtenus avec des pilotes de filtration membranaire alimentés avec des eaux en cours de potabilisation					
Membrane	Procédé de traitement	MWCO (Da)	Rejet NaCl (%)	Rejet 1,4-dioxane (%)	Référence
Non précisée	OI		99,3-99,5	70 à 85 %	Carrera <i>et al.</i> 2019 (Usine EDCH)
Non précisée	OIBP			Variation entre 68 et 96 %	New Jersey Drinking Water Quality Institute 2020 (Pilote)
Non précisée	OIBP			> 95 %	SEDIF 2024 (Pilote)

1) Verliefde *et al.* 2009 ; 2) Mohammad *et al.* 2015 ; 3) Alturki *et al.* 2010

ANNEXE 7 – SOUS-PRODUITS D'OXYDATION DU 1,4-DIOXANE

Sous-produits d'oxydation du 1,4-dioxane par le procédé H₂O₂/UV (Stefan et Bolton 1998) et valeurs des constantes cinétiques de réaction de HO· (k_{HO}) sur le 1,4-dioxane et sous-produits d'oxydation (Buxton 1988)

Sous-produits d'oxydation	Formule chimique	k _{HO} (M ⁻¹ s ⁻¹) ^a
1,4-dioxane	C ₄ H ₈ O ₂	(2,5 à 3,1) x 10 ⁹
Diformate d'éthylène glycol	O=CH-O-CH ₂ CH ₂ -O-CH=O	
Formate d'éthylène glycol	O=CH-O-CH ₂ CH ₂ OH	(1,4 à 2,4) x 10 ⁹
Méthoxyacétaldéhyde	CH ₃ OCH ₂ CHO	
Acide méthoxyacétique	CH ₃ OCH ₂ COOH	6,1 x 10 ⁸
Acide formique	HCOOH	(2,2 à 4,1) x 10 ⁹
Acide acétique	CH ₃ COOH	(7,9 à 10) x 10 ⁷
Acide glycolique	HOCH ₂ COOH	8,6 x 10 ⁸
Acide glyoxylique	O=CHCOOH	
Acide oxalique	HOOC-COOH	7,7 x 10 ⁶
Formaldéhyde	HCHO	1 x 10 ⁹
Acétaldéhyde	CH ₃ CHO	7,3 x 10 ⁸
Glyoxal	O=CHCH=O	6,6 x 10 ⁷

^a Valeurs de k_{HO} pour les formes basiques des acides carboxyliques (pH > pK_a +2)

ANNEXE 8 – TOXICOCINETIQUE : CARACTERISTIQUES DES MODELES PBPK EXISTANTS

Etude	Modèles	Origine des données	Espèce	Voies d'entrée	Compartiments	Excrétion
Leung et Paustenbach (1990)	Modèle du styrène adapté au 1,4-dioxane (Ramsey et Andersen, 1984)	(Young <i>et al.</i> 1977; Young, Braun, et Gehring 1978a; 1978b)	Homme, rat	Intraveineux, inhalation, ingestion (<i>via</i> l'eau) selon un modèle d'ordre zéro ^a	4 compartiments (foie, tissus adipeux, tissus faiblement ^b et fortement ^c perfusés) avec sang veineux/artériel, métabolisme	Urine (métabolites), air expiré
Reitz <i>et al.</i> (1990)	Modèle du styrène adapté au 1,4-dioxane (Ramsey et Andersen, 1984)	(Young <i>et al.</i> 1977; Young, Braun, et Gehring 1978a; 1978b)	Homme, rat, souris	Intraveineux, inhalation, ingestion (dont eau)	6 compartiments (poumon, tissus adipeux, foie, sang veineux, tissus faiblement ^b et fortement ^d perfusés)	Urine (métabolites), air expiré
Sweeney <i>et al.</i> (2008)	Modèle spécifique au 1,4-dioxane (Leung et Paustenbach 1990; Reitz <i>et al.</i> 1990; Brown <i>et al.</i> 1997)	Dr Richard H. Reitz (Dow Chemical) et Young <i>et al.</i> (Young <i>et al.</i> 1976; 1977; Young, Braun, et Gehring 1978a; 1978b)	Homme, rat, souris	Inhalation, ingestion	4 compartiments (foie, tissus adipeux, tissus lentement perfusés comme muscles et peau - et bien perfusés – en excluant le foie) et le sang veineux	Urine (métabolites), air expiré
Takano <i>et al.</i> (2010)	Modèle spécifique au 1,4-dioxane (Kato <i>et al.</i> 2008; Sweeney <i>et al.</i> 2008)	Données expérimentales <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> et <i>in silico</i>	Homme, rat	Ingestion	2 compartiments (foie et compartiment central – de la circulation général)	Etude du métabolisme
Fisher <i>et al.</i> (1997)	Modèle des COV adapté au 1,4-dioxane (Hoover, Zeise, et Krowech 1991)	Données issues de 6 femmes enceintes	Homme (femmes allaitantes)	Inhalation	2 compartiments (sang, tissus)	Lait

^a La dose de 1,4-dioxane ingérée *via* l'eau de boisson est simulée comme un processus d'absorption d'ordre zéro supposant un dépôt rapide et immédiat du tractus gastrointestinal dans le foie, ce qui est en cohérence avec les données expérimentales à disposition.

^b Tissus faiblement perfusés : muscle et peau

^c Tissus fortement perfusés : rein, cerveau et viscères en excluant le foie

^d Tissus fortement perfusés : viscères et cerveau

ANNEXE 9 – CARACTERISTIQUES DES ETUDES SUBCHRONIQUES ET CHRONIQUES (EFFETS NON CANCEROGENES)

Espèce/Sexe/ Nombre d'animaux	Exposition (voie, doses, durée)	Principaux effets observés	Référence
Rats et Souris (lignée et sexe inconnus) 6 par espèce	Estimées à 0 ; 1 900 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ pour les rats et 3 300 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ pour les souris par l'US EPA Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson 67 jours d'exposition chez le rat et 60 jours chez la souris	- Dégénérescence hépatocellulaire - Lésions rénales non néoplasiques : dégénérescence, nécrose, hémorragies et congestion vasculaire dans le cortex rénal - Gastroentérites aiguës	Fairley, Linton, et Ford-Moore (1934)
Rats mâles Wistar 26 animaux	Estimée à 0 ; 640 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ par l'US EPA Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson 63 semaines d'exposition	Noyaux dilatés hyperchromatiques hépatiques	Argus, Arcos, et Hoch-Ligeti (1965)
Rats Sherman 60 mâles et 60 femelles par dose	0 ; 9,6 ; 94 ; 1 015 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les mâles 0 ; 19 ; 148 ; 1 599 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les femelles Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson 716 jours d'exposition	Des altérations histopathologiques, y compris des dégénérescences et des nécroses hépatocellulaires, ont été observées aux doses supérieures à 94 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les mâles et à 148 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les femelles	Kociba <i>et al.</i> (1974)
Rats Osborne-Mendel 35 mâles et 35 femelles par dose	0 ; 240 ; 530 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les mâles 0 ; 350 ; 640 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les femelles Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson 110 semaines	- Hépatocytomégalias chez les femelles exposées à 640 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ - Hyperplasie des cornets nasaux chez les rats mâles et femelles exposés aux doses les plus élevées (530 et 640 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ respectivement).	NTP (1978)

Espèce/Sexe/ Nombre d'animaux	Exposition (voie, doses, durée)	Principaux effets observés	Référence
Souris B6C3F1 50 mâles et 50 femelles par dose	0 ; 720 ; 830 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les mâles 0 ; 380 ; 860 chez les femelles Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson 90 semaines	- Hypertrophie hépatocellulaire, nécrose, inflammation et appauvrissement du glycogène (720 et 860 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ , respectivement chez les mâles et les femelles) - Inflammation chronique du nez chez les souris mâles et femelles exposées aux doses les plus élevées (830 et 860 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ , respectivement)	
Rats Sprague-Dawley mâles 5 animaux par dose	0 ; 10 ; 100 et 1 000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson 11 semaines	Hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires et une augmentation du poids relatif du foie à 1 000 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Stott, Quast, et Watanabe (1981)
Rat F344/DuCrj 50 mâles et 50 femelles par dose	0 ; 11 ; 55 ; 274 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les mâles 0 ; 18 ; 83 ; 429 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les femelles Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson 104 semaines	<u>Au niveau hépatique :</u> - spongiose, hyperplasie hépatiques chez les mâles et femelles à partir de 55 et 83 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ respectivement, avec une augmentation significative du poids relatif du foie. - augmentation des activités sériques de l'ALT, des phosphatases alcalines, de l'AST et de la GGT (274 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâles et 429 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelles) <u>Au niveau respiratoire :</u> - hyperplasie de l'épithélium olfactif dans les cornets nasaux chez les rats des deux sexes, aux doses les plus élevées (274 mg.kg.j ⁻¹ mâles et 429 mg.kg.j ⁻¹ femelles)	Yamazaki <i>et al.</i> (1994) Données réanalysées dans JBRC (1998) et Kano <i>et al.</i> (2009)
Souris Crj : BDF1 50 mâles et 50 femelles par dose	0 ; 49 ; 191 ; 677 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les mâles 0, 66 ; 278 ; 964 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les femelles Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson 104 semaines	<u>Au niveau hépatique :</u> - hypertrophies et nécroses chez les mâles à partir de 191 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ - augmentation de l'activité sérique de l'ALT, des phosphatases alcalines et de l'AST chez les souris mâles et femelles (≥ 191 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâles ; ≥ 278 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelles) <u>Au niveau respiratoire :</u>	

Espèce/Sexe/ Nombre d'animaux	Exposition (voie, doses, durée)	Principaux effets observés	Référence
		- hyperplasie de l'épithélium olfactif dans les cornets nasaux chez les souris des deux sexes, aux doses les plus élevées (677 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâles et 964 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelles)	
Rat, F344/DuCrj 10 mâles et 10 femelles par dose	0 ; 52 ; 126 ; 274 ; 657 ; 1 554 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ chez les mâles 0 ; 83 ; 185 ; 427 ; 756 ; 1 614 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les femelles. Exposition orale via l'eau de boisson 13 semaines	<u>Au niveau hépatique :</u> - nécrose unicellulaire, hypertrophie hépatocellulaire et changements vacuolitiques, chez les rats mâles et femelles (≥ 126 et ≥ 756 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ respectivement) - augmentation du poids relatif du foie chez les rats mâles et femelles (≥ 657 et ≥ 185 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ , respectivement) - élévation des taux d'AST et d'ALT chez les rats mâles et femelles exposés à la dose la plus élevée. <u>Au niveau rénal :</u> - changements hydropiques et dilatation des noyaux du tubule proximal chez les mâles et femelles (≥ 657 et ≥ 756 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ , respectivement) - augmentation du poids relatif des reins chez les rats mâles et femelles (≥ 274 et ≥ 185 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ , respectivement) <u>Au niveau respiratoire :</u> - dilatation des noyaux de l'épithélium respiratoire et olfactif des fosses nasales, ainsi que de l'épithélium trachéal et bronchique chez les rats mâles et femelles (≥ 126 et ≥ 185 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ , respectivement). - augmentation du poids du poumon chez les rats mâles et femelles exposés à la dose la plus élevée.	Kano <i>et al.</i> (2008)
Souris Crj : BDF1 10 mâles et 10 femelles par dose	0 ; 86 ; 231 ; 585 ; 882 ; 1 570 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ chez les mâles 0 ; 170 ; 387 ; 898 ; 1 620 ; 2 669 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les femelles.	<u>Au niveau hépatique :</u> - nécrose unicellulaire, hypertrophie hépatocellulaire et changements vacuolitiques, chez les souris mâles et femelles (≥ 585 et ≥ 898 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ , respectivement)	

Espèce/Sexe/ Nombre d'animaux	Exposition (voie, doses, durée)	Principaux effets observés	Référence
	Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson 13 semaines	<ul style="list-style-type: none"> - diminution du poids relatif du foie chez les souris femelles à 2 669 mg.kg⁻¹.j⁻¹. - élévation des taux d'AST et d'ALT chez les souris mâles et femelles ($\geq 1\,570$ et $\geq 1\,620$ mg.kg pc⁻¹.j⁻¹, respectivement) <p><u>Au niveau rénal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du poids relatif des reins chez les souris mâles et femelles à la dose la plus élevée <p><u>Au niveau respiratoire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dilatation des noyaux de l'épithélium respiratoire et olfactif des fosses nasales, des changements vacuolaires dans le nerf olfactif et une dégénérescence de l'épithélium bronchique chez les mâles et femelles (≥ 585 et ≥ 387 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹, respectivement) - augmentation du poids du poumon chez les souris mâles et femelles à la dose la plus élevée. 	
Souris C57Bl/6 mâles 12 par dose	0 ; 0,1 ; 100 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson 12 semaines d'exposition	<p>Dès 0,1_mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baisse du gain de poids corporel - Modification du profil métabolique urinaire. <p>A 100 mg.kg⁻¹.j pc⁻¹ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - augmentation du poids relatif rénal - Dégénérescence hydropique des tubules rénaux, prolifération des cellules glomérulaires, hyperémie et légère inflammation - augmentation de l'activité de la SOD et la concentration de GSH rénales 	Qiu <i>et al.</i> (2019)

ANNEXE 10 – RELATIONS ENTRE L'EXPOSITION PAR INHALATION AU 1,4-DIOXANE ET SES EFFETS SUBCHRONIQUES, SUR LA REPRODUCTION ET CANCEROGENES SUR LA SANTE HUMAINE

Les études épidémiologiques explorant les effets du 1,4-dioxane chez l'Homme après une exposition par inhalation sont peu nombreuses et présentent des limites méthodologiques importantes. Les études mentionnées dans les rapports institutionnels, ainsi que les études identifiées lors d'une recherche bibliographique complémentaire, sont résumées ci-après.

Lors d'exposition à des concentrations élevées en 1,4-dioxane dans l'air, les effets investigués ciblent principalement, les avortements spontanés et la mortalité (Aïlamazian 1990), les effets mutagènes et cancérogènes (Thiess, Tress, et Fleig, 1976; Garcia *et al.* 2015; Niehoff *et al.* 2019), ainsi que la mortalité par cancer (Thiess, Tress, et Fleig, 1976; Buffler *et al.* 1978; Hansen J 1993; Garcia *et al.* 2015). Cependant, des faiblesses méthodologiques (aussi bien lors de la mesure de l'exposition au 1,4-dioxane que lors de la mesure des effets induits) ne permettent pas d'identifier formellement d'effet sur la santé humaine et de conclure en termes de causalité.

La majorité de ces études ont fait l'objet d'analyse par divers organismes de sécurité sanitaire (OMS 2005; US EPA 2013; 2020; ATSDR 2012; Santé Canada 2021). Une recherche bibliographique complémentaire a permis d'identifier les travaux de Niehoff *et al.* (2019). Les publications originales accessibles ont été analysées dans le cadre de cette saisine ; elles sont détaillées ci-après.

Type Enquête	Nombre de sujets	Voie d'exposition au 1,4-dioxane	Paramètres étudiés (morbidité – mortalité)	Principaux Résultats	Commentaires	Référence Année Pays	Etudes mentionnées dans les rapports institutionnels
Transversale	74 travailleurs (24 actifs exposés (Gr1), 23 actifs ayant été exposés par le passé (Gr2), et 27 retraités (Gr3)) Actifs âgés de 32 à 64 ans Retraités : âge non précisé Gr2 : exposition de 3 à 38 ans	Inhalation Concentrations mesurées dans l'air comprises entre 0,06 et 0,69 ppm + Estimation des concentrations présentes dans l'air avant 1969 comprises entre 0,06 et 7,2 ppm	Examen clinique et radiologique	Pas de symptomatologie hépatique et rénale chez Gr1, Gr2 et Gr3. Etude de mortalité par comparaison à celle de la population allemande / par ratio standardisé de mortalité : - mortalité par cancer : → NS – IC95% non précisées. Mortalité globale : 1840.5 personnes-années, nb décès estimés = 14.5 – nb décès observés = 12 parmi les travailleurs exposés entre 1964 et 1974) → NS – IC95% non précisées. Sous-étude ciblant les aberrations chromosomiques sur 6 travailleurs	<i>Article en allemand</i> Faible échantillon Exposition au 1,4-dioxane estimée à partir de données anciennes archivées	Thiess, Tress, et Fleig (1976) ^a Allemagne	Santé Canada (2021); US EPA (2013, 2020); OMS (2005); ATSDR (2012)

Type Enquête	Nombre de sujets	Voie d'exposition au 1,4-dioxane	Paramètres étudiés (morbidité – mortalité)	Principaux Résultats	Commentaires	Référence Année Pays	Etudes mentionnées dans les rapports institutionnels
	Gr3 : exposition de 12 à 41 ans			actifs (Gr1) + 6 témoins (origine non précisée) → NS - pas d'anomalie détectée.			
Cohorte rétrospective (étude de mortalité sur la période 1954-1975)	100 travailleurs d'une usine de production et 65 dans usine de transformation de produits chimiques au Texas (distance entre les deux usines : 5 miles)	Inhalation Estimation des périodes d'exposition en fonction des postes occupés pendant plus d'un mois entre 1954 et 1959 Concentration en 1,4-dioxane estimée comme « faible » (<25ppm)	Mortalité toutes causes confondues Mortalité par cancer (8ème ICDA)	7 décès dans le groupe fabrication, dont 2 par cancer (carcinome estomac – bronchoalvéolaire) et 5 décès dans le groupe transformation, dont 1 cancer (tumeur médiastinale maligne), soit 12 décès au total Standardisation sur âge et sexe des taux de mortalité toutes causes confondues et pour cause de cancer. Pas de différence significative entre les taux de mortalités chez les travailleurs et la population générale masculine, aussi bien pour « mortalité toutes causes confondues » et « mortalité par cancer »). Chez les travailleurs de la zone de production, le temps d'exposition moyen au 1,4-dioxane n'est pas différent entre les sujets décédés et les travailleurs vivants en fin de suivi. Pour les travailleurs de la zone de transformation, le temps d'exposition des décédés est inférieur à celui des vivants.	Faible échantillon Exposition faible (estimée à <25ppm sur 5 ans avec des périodes d'intermittence) Période de suivi courte pour l'évènement étudié. Analyses statistiques succinctes, sans ajustements sur les facteurs de confusion. Exposition à d'autres produits chimiques très probables et non mentionnées dans l'article	Buffler <i>et al.</i> (1978) ^b	Santé Canada (2021); USEPA (2013, 2020), OMS (2005) ; ATSDR (2012)
?	?	?	?	Etude mentionnée par Santé Canada (2021) et faisant référence à NIOSH (2007) → étude réalisée en Russie et associant exposition professionnelle (sérigraphie et industrie de	Publication originale non accessible	Aïlamazian (1990) ^a	Santé Canada (2021)

Type Enquête	Nombre de sujets	Voie d'exposition au 1,4-dioxane	Paramètres étudiés (morbidité – mortalité)	Principaux Résultats	Commentaires	Référence Année Pays	Etudes mentionnées dans les rapports institutionnels
				l'électronique) au 1,4-D et avortements spontanés et mortinatalité			
Etude transversale basée sur le <i>Danish Cancer Registry</i>	19 000 cas recensés dans registre de cancer	?	?	Information accessible via le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé Détermination de taux d'incidence standardisé	Publication originale non accessible malgré une prise de contact avec l'auteur	Hansen (1993) ^b	OMS (2005)
Cohorte (<i>California Teacher Study</i>) Inclusion : 1995-1996 Suivi jusqu'à fin 2011 (soit 15 ans de suivi)	112 378 femmes enseignantes (en activité ou à la retraite) dont 5676 avec un diagnostic de cancer du sein	Exposition par inhalation. Modèles de dispersion construits par l'US EPA pour 24 polluants (exposition estimée à partir de la concentration annuelle moyenne en 2002 donnée au niveau du quartier de résidence des femmes)	Cancer du sein invasif incident, identifié sur le registre du cancer californien. Codes de localisation ICD-03 C500 à C509, à l'exclusion de celles ayant des codes d'histologie 9050–9055, 9140, et 9590–9992	Concentration médiane en 1,4-dioxane dans l'air = $1 \times 10^{-4} \mu\text{g}/\text{m}^3$ Modèles de Cox multivariés. Traitement des variables d'exposition en considérant chaque polluant seul (en quintiles) puis somme des valeurs centrées réduites (en log 10) pour tous les polluants. Ajustement sur ethnie (stratification sur âge ?) Pas d'association pour 1,4-dioxane, ni pour somme des 23 polluants	Risque de biais de classement important pour le 1,4-dioxane : Compte tenu des limites afférentes aux résolutions spatiale et temporelle des modèles de dispersion Mention dans le texte d'une stratification sur l'âge, mais pas de résultats pour les différents groupes d'âge. Mention de différents facteurs de confusion, mais <i>a priori</i> pas intégrés dans les modèles	Garcia <i>et al.</i> (2015) ^b Californie / Etats-Unis	US EPA (2020)

Type Enquête	Nombre de sujets	Voie d'exposition au 1,4-dioxane	Paramètres étudiés (morbidité – mortalité)	Principaux Résultats	Commentaires	Référence Année Pays	Etudes mentionnées dans les rapports institutionnels
Transversale	731 femmes âgées de 35 à 74 ans, incluses entre 2003 et 2009 dans la <i>Sister Study</i> (=cohorte de 50884 femmes américaines ayant une sœur chez qui un cancer du sein a été diagnostiqué)	Exposition par inhalation. Modèles de dispersion construits par l'US EPA en 2005, et prenant en compte les concentrations annuelles détectées au niveau du quartier de résidence des femmes pour 37 substances chimiques volatiles (dont le 1,4-dioxane)	Prélèvement sanguin lors de l'inclusion. Analyse de la longueur des télomères des cellules sanguines définie par la quantité relative de répétitions de télomères (T) par rapport à un gène de référence (gène à copie unique S). Calcul du rapport T/S	Concentration moyenne (écart-type) au 1,4-Dioxane dans l'air : $1 \times 10^{-4} \mu\text{g}/\text{m}^3$ (9.3×10^{-4}) Mesure de la longueur des télomères traitées en continu – Recherche association après répartition en tertiles. Ratio T/S = 1.25 ± 0.35 (m+/-ET) Régressions linéaires multivariées (modèle CRAT = Classification and Regression Tree) avec ajustement sur âge, urbain/rural, niveau d'éducation, ethnie, tabac Association significative entre l'exposition au 1,4-dioxane et la longueur des télomères – A noter que la longueur des télomères est moins importante chez les sujets les plus exposés (tertile3) que chez les sujets peu exposés au 1,4-dioxane (tertile 1) [$\beta = -0.06$; IC95% (-0.13 ; 0.00)]	Type d'enquête (transversale) ne permettant pas de conclure en termes de causalité Estimation de l'exposition à 37 substances chimiques volatiles, mais pas de correction sur la multiplicité des tests Niveau d'exposition évalué au niveau de la résidence unique ment (biais de classement)	Niehoff <i>et al.</i> (2019) ^b	Publication identifiée lors de la recherche bibliographique complémentaire

NS : Non spécifié

^a Informations retrouvées dans les rapports institutionnels

^b Analyse de la publication originale

Commentaires des publications accessibles

Deux études de cohorte ont ciblé les relations entre exposition au 1,4-dioxane par voie respiratoire et la mortalité par cancer ; elles ont été menées aux Etats-Unis. La première s'est intéressée à 165 sujets travaillant dans une usine de produits chimiques au Texas entre 1954 et 1975 (Buffler *et al.* 1978). Une reconstitution de l'exposition au 1,4-dioxane a été effectuée à partir des postes occupés par les travailleurs entre 1954 et 1959 ; les périodes d'exposition étaient courtes avec des concentrations en 1,4-dioxane estimées comme faibles (<25ppm). Entre 1954 et 1975, 12 décès ont été enregistrés parmi les 165 travailleurs, dont 3 en raison de néoplasies malignes. Après standardisation sur le sexe et l'âge, ces taux de mortalité (toutes causes confondues et par cancer) n'étaient pas différents de ceux observés dans la population générale texane. L'absence d'association entre l'exposition au 1,4-dioxane et le risque de mortalité par cancer est à interpréter avec prudence dans cette étude car elle présente d'importantes limites méthodologiques (petit échantillon, niveaux d'exposition faibles et période de suivi courte pour étudier la mortalité, analyses statistiques succinctes). La deuxième étude a exploré les relations entre exposition au 1,4-dioxane et le cancer du sein invasif chez 112 378 femmes en Californie (Garcia *et al.* 2015). La concentration en différents polluants atmosphériques (n=23) a été estimée grâce à des modèles de dispersion développés par l'US EPA. L'exposition médiane au 1,4-dioxane était de 1×10^{-4} $\mu\text{g.m}^{-3}$ sur l'année d'inclusion dans l'étude. Pendant les 15 années qui ont suivi l'inclusion, 5676 cas incidents de cancer du sein ont été identifiés sur le registre des cancers de la Californie. Les modèles de Cox ajustés sur l'ethnie n'ont pas mis en évidence d'association significative entre exposition et 1,4-dioxane et le risque de cancer. Le biais de classement non différentiel sur la mesure de 1,4-dioxane n'est pas négligeable dans cette étude ; les résolutions spatiale et temporelle des modèles utilisés ici ne sont effectivement pas suffisantes pour obtenir une mesure quasi-individuelle sur la période souhaitée (15 ans avant la date de fin d'étude).

Récemment, une étude transversale menée aux USA s'est intéressée à la relation entre exposition au 1,4-dioxane par voie respiratoire et la longueur des télomères des cellules sanguines (Niehoff *et al.* 2019). Ce biomarqueur diminuant avec le nombre de divisions cellulaires est par conséquent associée à la senescence des cellules et a été considéré dans cette étude comme un biomarqueur du risque cancérigène. Chez 731 femmes de la cohorte Sister (femmes ayant une sœur souffrant d'un cancer du sein), les niveaux moyens d'exposition au 1,4-dioxane (et à 36 autres substances chimiques présentes dans l'air) ont été estimés au niveau du quartier de résidence pour l'année 2005 à l'aide de modèles de dispersion développés par l'US EPA. La mesure de la longueur des télomères s'est faite à partir des échantillons sanguins prélevés à l'inclusion des participantes (entre 2003 et 2009). Les modèles de régression linéaires ajustés ont montré que la longueur des télomères était moins importante chez les sujets les plus exposées (tertile3) que chez les sujets peu exposés au 1,4-dioxane (tertile 1) [$\beta = -0.06$; IC95% (-0.13 ; 0.00), tertile 3 versus tertile 1 d'exposition]. Le niveau de preuve scientifique sur l'existence de cette association reste faible car l'étude est transversale. D'autre part, aucune correction sur la multiplicité des tests n'a été effectuée alors que les expositions potentielles à 37 substances chimiques étaient considérées. Enfin, la longueur des télomères est un biomarqueur qui se rapporte à l'âge des cellules mais qui ne fait pas référence à un état de santé particulier.

ANNEXE 11– SYNTHÈSE DES DONNÉES OBTENUES À PARTIR D'ÉTUDES CHEZ L'ANIMAL RELATIVES AUX EFFETS DU 1,4-DIOXANE SUR LA REPRODUCTION, LE DÉVELOPPEMENT ET LES EFFETS ENDOCRINIENS

Espèce / Souche / Sexe / Âge au début de l'étude / Nombre d'animaux	Exposition (voie, doses, durée)	Effets sur la reproduction et sur le développement	Effets endocriniens	Référence
Rat / Sherman / Mâle et femelle / 6-8 semaines / 60/sexe/dose	Orale (eau de boisson) Doses estimées : - mâle : 0 ; 9,6 ; 94 ; 1 015 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ - femelle : 19 ; 148 ; 1 599 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ 716 jours	- Aucun effet significatif sur le poids des testicules (non mesuré pour les ovaires) et sur les altérations histologiques des organes reproducteurs (utérus, ovaires, testicules et glandes mammaires) par rapport aux témoins.	- Aucun effet significatif sur le poids et sur les altérations histologiques des organes endocrines (hypophyse, glandes surrénales, thyroïde, glandes parathyroïdiennes, pancréas, ovaires et testicules) par rapport aux témoins. - Aucune mesure de sécrétions hormonales	Kociba <i>et al.</i> (1974)
Rat / Osborne-Mendel / Mâle et femelle / 5 semaines / 35/sexe/dose	Orale (eau de boisson) Doses estimées : - mâle : 0 ; 240 ; 530 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ - femelle : 0 ; 350 ; 640 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ 110 semaines	- Aucun effet significatif sur le poids des gonades et du cerveau et sur les altérations microscopiques des organes reproducteurs (testicules, prostate, vésicules séminales, ovaires/oviductes, utérus et vagin) par rapport aux témoins.	- Aucun effet significatif sur le poids et sur les altérations microscopiques des organes endocrines (hypophyse, glandes surrénales, thyroïde, glandes parathyroïdiennes, testicules, ovaires et pancréas) par rapport aux témoins. - Aucune mesure de sécrétions hormonales	NTP (1978)
Souris / B6C3F1 / Mâle et femelle / 5 semaines 50/sexe/dose	Orale (eau de boisson) Doses estimées : - mâle : 0 ; 720 ; 830 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ - femelle : 0 ; 380 ; 860 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ 90 semaines	- Aucun effet significatif sur le poids des gonades et du cerveau et sur les altérations microscopiques des organes reproducteurs (testicules, prostate, vésicules séminales, ovaires, utérus et vagin) par rapport aux témoins.	- Aucun effet significatif sur le poids et sur les altérations microscopiques de organes endocrines (hypophyse, glandes surrénales, thyroïde, glandes parathyroïdiennes, testicules, ovaires et pancréas) par rapport aux témoins.	NTP (1978)

Espèce / Souche / Sexe / Âge au début de l'étude / Nombre d'animaux	Exposition (voie, doses, durée)	Effets sur la reproduction et sur le développement	Effets endocriniens	Référence
			- Aucune mesure de sécrétions hormonales	
Souris / ICR Swiss / Mâle et femelle / 9 semaines F0 et 3 semaines F1 / 10 mâles et 30 femelles par traitement et par génération / 3 générations suivies dont les parents F0 exposés	Orale (eau de boisson) 1,4-dioxane (0,17 mg.mL ⁻¹) dans 1% d'Emulphor EL-620 ^a Dose estimée ^b : 29 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ 5 semaines des parents F0 avant leur accouplement 11 semaines des parents F1 avant leur accouplement (Deux expériences complémentaires ont été menées, une où seuls les pères F0 ou F1 ont été traités [étude létale dominante] et une où seules les mères F0 ou F1 ont été traitées [étude tératologique])	- Augmentation significative du rapport nombre de fœtus morts / nombre de fœtus vivants uniquement après exposition des pères F0 seuls par rapport aux témoins (étude létale dominante). - Aucun effet significatif sur le nombre de femelles gestantes ou de femelles avec des portées vivantes (F0 et F1). - Aucun effet significatif sur la taille moyenne des portés à la naissance, ou le poids post-natal et la viabilité à 4 et 21 jours (après lactation) post-natals des petits et aucune malformation fœtale viscérale ou du squelette (F1 et F2).	ND	Lane, Riddle, et Borzelleca (1982)
Rat / Sprague-Dawley / Femelle gestante / Environ 10 semaines ^c / 18-20/dose	Orale (gavage) Doses estimées par US EPA : 0 ; 250 ; 5 ; 1 000 mg ⁻¹ .kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ 9 jours (du 6 ^{ème} au 15 ^{ème} jour de gestation) Mise à mort au 21 ^{ème} jour de gestation	- Diminution significative du poids fœtal (-5,3%) et retard de l'ossification du sternum (-5,9%) à la dose de 1 000 mg ⁻¹ .kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ par rapport aux témoins ^d . - Aucun effet significatif sur le nombre de : corps jaunes, implantations fœtales, pertes pré et post-implantatoires et fœtus morts ou vivants. - Aucune autre malformation fœtale du squelette ou externe ou viscérale.	ND	Giavini, Vismara, et Broccia (1985) <i>Etude considérée de de « high quality » par US EPA (2020)</i>

Espèce / Souche / Sexe / Âge au début de l'étude / Nombre d'animaux	Exposition (voie, doses, durée)	Effets sur la reproduction et sur le développement	Effets endocriniens	Référence
Rat / Fischer-344 / Mâle et femelle / 6 semaines / 10/sexe/dose	Orale (eau de boisson) Doses estimées : - mâle : 0 ; 52 ; 126 ; 274 ; 657 ; 1 554 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ - femelle : 0 ; 83 ; 185 ; 427 ; 756 ; 1 614 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ 13 semaines	- Aucun effet significatif sur le poids des gonades, utérus, prostate, vésicules séminales et cerveau et aucune altération histologique des organes reproducteurs n'ont été relevés.	- Aucun effet significatif sur le poids des gonades et du cerveau et aucune altération histologique des organes endocrines n'ont été relevés. - Aucune mesure de sécrétions hormonales.	Kano <i>et al.</i> (2008) ^e
Mouse / Crj:BDF1 / Mâle et femelle / 6 semaines / 10/sexe/dose	Orale (eau de boisson) Doses estimées : - mâle : 0 ; 86 ; 231 ; 585 ; 882 ; 1 570 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ - femelle : 0 ; 170 ; 387 ; 898 ; 1 620 ; 2 669 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ 13 semaines	- Aucun effet significatif sur le poids des gonades, utérus, prostate, vésicules séminales et cerveau et aucune altération histologique des organes reproducteurs n'ont été relevés.	- Aucun effet significatif sur le poids des gonades et du cerveau et aucune altération histologique des organes endocrines n'ont été relevés. - Aucune mesure de sécrétions hormonales.	
Rat / Fischer-344/ DuCrj / Mâle et femelle / 6 semaines / 50/sexe/dose	Orale (eau de boisson) Doses estimées : - mâle : 0 ; 11 ; 55 ; 274 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ - femelle : 0 ; 18 ; 83 ; 429 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ 104 semaines	- Augmentation significative du nombre de rats femelles ayant des adénomes dans les glandes mammaires à la dose de 964 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ par rapport aux témoins. - Aucun effet significatif sur le poids des gonades et du cerveau et aucune altération histologique des organes reproducteurs n'ont été relevés.	- Aucun effet significatif sur le poids et aucune altération histologique des organes endocrines n'ont été relevés. - Aucune mesure de sécrétions hormonales.	Kano <i>et al.</i> (2009) ^f
Mouse / Crj:BDF1 / Mâle et femelle / 6 semaines /	Orale (eau de boisson) Doses estimées : - mâle : 0 ; 49 ; 191 ; 677 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	- Aucun effet significatif sur le poids des gonades et du cerveau et aucune altération histologique des organes reproducteurs n'ont été relevés.	- Aucun effet significatif sur le poids et aucune altération histologique des organes endocrines n'ont été relevés.	

Espèce / Souche / Sexe / Âge au début de l'étude / Nombre d'animaux	Exposition (voie, doses, durée)	Effets sur la reproduction et sur le développement	Effets endocriniens	Référence
50/sexe/dose	- femelle : 0 ; 66 ; 278 ; 964 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ 104 semaines		- Aucune mesure de sécrétions hormonales.	

ND : Non déterminé.

^a Le 1,4-dioxane a été utilisé comme stabilisant (3 % au maximum) du 1,1,1-trichloroéthane (1,1,1-TCE), qui a ensuite été dilué dans le solubilisant Emulphor EI-620 (2-[(Z)-9-Octadecenyloxy]ethanol) à 1% dans l'eau. Dans cette étude, deux lots témoins ont été constitués, un avec l'eau de boisson seule (lot dit naïf) et l'autre avec l'eau de boisson supplémenté en 1,4-dioxane dans 1% d'Emulphor EL-620. La dose de 0,17 mg.mL⁻¹ a été fournie par les auteurs sur la base du pourcentage de 1,4-dioxane pouvant être atteint au maximum pour la stabilisation du 1,1,1-TCE selon les indications de leur fournisseur.

^b Les experts du GT EDCH ont calculé une dose estimée journalière basée sur les indications des auteurs de l'étude sur le poids (35 g) et la consommation hydrique (6 mL.j⁻¹) des souris adultes. Le rapport de Santé Canada (2021) fait état d'une dose estimée de 6000 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹, mais ce calcul correspondant à une dose cumulée sur 25 semaines et à une dose initiale arrondie à 0,20 mg.mL⁻¹, et non pas de 0.17 mg.mL⁻¹.

^c L'âge des rats femelles Sprague-Dawley n'était pas indiqué dans l'article, mais leur poids à la réception, soit 180 ± 20 g, ce qui correspond à un âge d'environ 8 semaines d'après la courbe de poids / âge du fournisseur Charles River, indiqué dans l'article. Deux semaines d'acclimatation ont été réalisées. Ainsi les femelles avaient 10 semaines environ au moment de l'accouplement avec les mâles.

^d Les auteurs de l'étude mentionnent que ces effets pourraient être dus à la moindre prise de poids (-10%) des mères ayant reçu la dose maximale de 1,4-dioxane par rapport aux témoins. Cette moindre prise de poids des mères a été associée à une diminution transitoire de leur consommation alimentaire (-5%) pendant la période de traitement avec la dose maximale de 1,4-dioxane, devenue ensuite supérieure (+4,8%) par rapport aux témoins lors du suivi de l'étude.

^e Selon les auteurs de cette étude, les organes ayant fait l'objet d'un examen macroscopique et les tissus ayant été soumis à un examen histopathologique sont ceux spécifiés dans la ligne directrice 408 de l'OCDE (1981, « *Subchronic oral toxicity – Rodent : 90-day study* ») : ils incluent ainsi les organes reproducteurs (ovaires, testicules, cerveau, épидидyme, hypophyse, glandes mammaires, glandes coagulantes, prostate, utérus, vagin et vésicules séminales) et les tissus endocriniens (hypophyse, glandes surrénales, ovaires, pancréas, glandes parathyroïdiennes, testicules et thyroïde). Dans l'article, aucune altération n'a été mentionnée pour ces organes et tissus.

^f Selon les auteurs de cette étude, les organes ayant fait l'objet d'un examen macroscopique et les tissus ayant été soumis à un examen histopathologique sont ceux spécifiés dans la ligne directrice 451 de l'OCDE (1981, « *Carcinogenicity studies* ») : ils incluent ainsi les organes reproducteurs (ovaires, testicules, cerveau, hypophyse, glandes mammaires, prostate, utérus, et vésicules séminales) et les tissus endocriniens (hypophyse, glandes surrénales, ovaires, pancréas, glandes parathyroïdiennes, testicules et thyroïde). Dans l'article, aucune altération n'a été mentionnée pour ces organes et tissu.

ANNEXE 12 – GENOTOXICITE : SYNTHÈSE DES DONNÉES RELATIVES AUX ÉTUDES DE GENOTOXICITE DU 1,4-DIOXANE (TABLEAU REPRIS DE L'US EPA 2020, PAGES 472-478)

Target Organ/ System	Study Type	Species/ Strain/Cell type (Number/ Group if relevant)	Exposure Route	Doses/ Concentrations	Duration	Effect Concentration/ Result	Effect measured	Reference	Data Quality Evaluation
Genotoxicity	Short Term	<i>S. typhimurium</i> strains TA98, TA100, TA1535, TA1537	<i>In vitro</i>	0, 10,000 µg/plate	1 week	Negative	Reverse Mutation	Haworth et al. (1983)	High
Genotoxicity	Short Term	<i>S. typhimurium</i> strains TA98, TA100, TA1530, TA1535, TA1537	<i>In vitro</i>	ND	NR	False-negative	Mutagenesis (Ames assay)	Khudoley et al. (1987)	Medium
Genotoxicity	Acute	<i>S. typhimurium</i> strains TA98, TA100, TA1535, TA1537	<i>In vitro</i>	0, 5,000 µg/plate	30 minutes	Negative	Reverse mutation	Morita and Hayashi (1998)	High
Genotoxicity	Acute	<i>S. typhimurium</i>	<i>In vitro</i>	0, 103 mg	24 hours	Negative	Reverse	Nestmann et	Medium

Target Organ/ System	Study Type	Species/ Strain/Cell type (Number/ Group if relevant)	Exposure Route	Doses/ Concentrations	Duration	Effect Concentration/ Result	Effect measured	Reference	Data Quality Evaluation
		strains TA100, TA1535					mutation	al. (1984)	
Genotoxicity	Short Term	<i>S. typhimurium</i> strains TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	<i>In vitro</i>	0, 5.17, 15.5, 31.0, 62, 103 mg	48 hours	Negative	Reverse mutation	Stott et al. (1981) ; Dow Chemical (1989d)	High
Genotoxicity	Short Term	<i>E. coli</i> K-12 uvrB/recA	<i>In vitro</i>	1,150 mmol/L	1 day	Negative	DNA Repair	Hellmér and Bolcsfoldi (1992)	High
Genotoxicity	Acute	<i>E. coli</i> WP2/WP2uvrA	<i>In vitro</i>	0, 5,000 ug/plate	24 hours	Negative	Reverse Mutation	Morita and Hayashi (1998)	High
Genotoxicity	Acute	<i>P. phosphoreum</i> M169	<i>In vitro</i>	ND	18 hours	Negative	Mutagenicity, DNA damage	Kwan et al. (1990)	unacceptable
Genotoxicity	Short Term	<i>S. cerevisiae</i> D61.M	<i>In vitro</i>	0, 1.48, 1.96, 2.44, 2.91, 3.38, 4.31, 4.75%	7 days	Negative	Aneuploidy	Zimmerman et al. (1985)	unacceptable
Genotoxicity	Acute	<i>D. melanogaster</i>	<i>In vitro</i>	0, 1, 1.5, 2, 3, 3.5% in sucrose media	24 hours	LOAEL at 2%	Meiotic nondisjunction	Munoz and Barnett (2002)	High
Genotoxicity		<i>D. melanogaster</i>	<i>In vitro</i>	35,000 ppm in feed, 7 days or 50,000 ppm (5% in water) by injection			Sex-linked recessive lethal test	Yoon et al. (1985)	Medium
Genotoxicity	Acute	Male CDF Fischer 344 rat	<i>In vitro</i>	10 ⁰ to 10 ⁻⁸ Molar	18 hours	Negative	Unscheduled DNA synthesis	Stott et al. (1981) ; Dow	High

Target Organ/ System	Study Type	Species/ Strain/Cell type (Number/ Group if relevant)	Exposure Route	Doses/ Concentrations	Duration	Effect Concentration/ Result	Effect measured	Reference	Data Quality Evaluation
		hepatocytes						Chemical (1989d)	
Genotoxicity	Acute	Rat hepatocytes	<i>In vitro</i>	0, 0.03, 0.3, 3, 10, 30 mM	3 hours	LOAEL at 0.3 mM	DNA damage; single-strand breaks measured by alkaline elution	Sina et al. (1983)	High
Genotoxicity	Short Term	Primary hepatocyte culture from male F344 rats	<i>In vitro</i>	0, 0.001, 0.01, 0.1, 1 mM	5 days	Negative	DNA repair	Goldsworthy et al. (1991)	High
Genotoxicity	Short Term	L5178Y mouse lymphoma cells	<i>In vitro</i>	0, 5,000 ug/mL	48 hours	Negative	Forward mutation assay	Mcgregor et al. (1991)	High
Genotoxicity	Acute	L5178Y mouse lymphoma cells	<i>In vitro</i>	0, 5,000 ug/mL	24 hours	Negative	Forward mutation assay	Morita and Hayashi (1998)	High
Genotoxicity	Short Term	BALB/3T3 cells	<i>In vitro</i>	0, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 mg/mL	48 hours	LOAEL at 0.5 mg/mL	Cell transformation	Sheu et al. (1988)	High
Genotoxicity	Acute	CHO cells	<i>In vitro</i>	0, 1,050, 3,500, 10,500 ug/L	2 hours	Negative	SCE	Galloway et al. (1987)	High
Genotoxicity	Short Term	CHO cells	<i>In vitro</i>	0, 1,050, 3,500, 10,500 ug/L	26 hours	Negative	Chromosomal aberration	Galloway et al. (1987)	High
Genotoxicity	Short Term	CHO cells	<i>In vitro</i>	0, 5,000 ug/mL	26 hours	Negative	SCE	Morita and Hayashi (1998)	High
Genotoxicity	Short Term	CHO cells	<i>In vitro</i>	0, 5,000 ug/mL	44 hours	Negative	Chromosomal aberration	Morita and Hayashi (1998)	High

Target Organ/ System	Study Type	Species/ Strain/Cell type (Number/ Group if relevant)	Exposure Route	Doses/ Concentrations	Duration	Effect Concentration/ Result	Effect measured	Reference	Data Quality Evaluation
Genotoxicity	Short Term	CHO cells	<i>In vitro</i>	0, 5,000 ug/mL	44 hours	Negative	Micronucleus formation	Morita and Hayashi (1998)	High
Genotoxicity	Acute	Calf thymus DNA	<i>In vitro</i>	0.04 pmol/mg/DNA	16 hours	Negative	Covalent binding to DNA	Woo et al. (1977c)	Unacceptable
Genotoxicity	Acute	Female Sprague Dawley Rat	<i>In vivo</i>	0, 168, 840, 2,550, 4,200 mg/kg	21 hours	LOAEL at 2,550 mg/kg	DNA damage; single-strand breaks measured by alkaline elution	Kitchin and Brown (1990)	Medium
Genotoxicity	Subchronic	Male Sprague Dawley Rat	<i>In vivo</i>	0, 10, 100, 1000 mg/kg	11 weeks	Negative	DNA alkylation in hepatocytes	Stott et al. (1981); Dow Chemical (1989d)	High
Genotoxicity	Short Term	Male B6C3F1 Mouse	<i>In vivo</i>	0, 500, 1,000, 2,000 mg/kg daily dose; 0, 2,000, 3,000, 4,000 mg/kg single injection	48 hours	Negative up to daily doses of 2,000, Single dose of 4,000 mg/kg	Micronucleus formation in bone marrow	McFee et al. (1994)	High
Genotoxicity	Short Term	Male and female C57BL6 Mouse; Male BALB/c Mouse	<i>In vivo</i>	0, 450, 900, 1,800, 3,600 mg/kg (C57BL6); 0, 5,000 mg/kg (BALB/c)	48 hours	LOAEL of 900 mg/kg (C57BL6); Negative up to 5,000 mg/kg (BALB/c)	Micronucleus formation in bone marrow	Mirkova (1994)	High
Genotoxicity	Short Term	Male CD1 Mouse	<i>In vivo</i>	0, 500, 1,000, 2,000, 3,200 mg/kg	72 hours	Negative up to 3,200 mg/kg	Micronucleus formation in peripheral blood	Morita (1994)	High
Genotoxicity	Short Term	Male CD1	<i>In vivo</i>	0, 1,000, 2,000,	7 days	LOAEL at	Micronucleus	Morita and	High

Target Organ/ System	Study Type	Species/ Strain/Cell type (Number/ Group if relevant)	Exposure Route	Doses/ Concentrations	Duration	Effect Concentration/ Result	Effect measured	Reference	Data Quality Evaluation
		Mouse		or 3,000 mg/kg		2,000 mg/kg	formation in hepatocytes	Hayashi (1998)	
Genotoxicity	Short Term	Male CD1 Mouse	<i>In vivo</i>	0, 1,000, 2,000, or 3,000 mg/kg	7 days	Negative	Micronucleus formation in peripheral blood	Morita and Hayashi (1998)	High
Genotoxicity	Acute	Male CBA and C57BL6 Mouse	<i>In vivo</i>	0, 1,800, 3,600 mg/kg	24 hours	Negative	Micronucleus formation in bone marrow	Tinwell and Ashby (1994)	High
Genotoxicity	Short Term	Male CD1 Mouse	<i>In vivo</i>	0, 1,500, 2,500, 3,500 mg/kg per day for 5 days	6 days	LOAEL of 1,500 mg/kg- day for 5 days	Micronuclei formation in bone marrow	Roy et al. (2005)	High
Genotoxicity	Short Term	Male CD1 Mouse	<i>In vivo</i>	0, 1,500, 2,500, 3,500 mg/kg per day for 5 days	6 days	LOAEL of 2,500 mg/kg- day for 5 days	Micronuclei formation in hepatocytes	Roy et al. (2005)	High
Genotoxicity	Subchronic	Male Sprague Dawley Rat	<i>In vivo</i>	0, 10, 100, 1,000 mg/kg-day for 11 weeks	11 weeks	Negative	DNA repair in hepatocytes	Stott et al. (1981); Dow Chemical (1989d)	High
Genotoxicity	Acute	Male F344 Rat	<i>In vivo</i>	0, 10, 100, 1,000 gm/kg for 2 or 12 hours;	12 hours	Negative	DNA repair in hepatocytes (autoradiograph)	Goldsworthy et al. (1991)	High
Genotoxicity	Short Term	Male F344 Rat	<i>In vivo</i>	0, 1,500 mg/kg- day for 8 days + 1,000 mg/kg gavage dose 12 hours prior to sacrifice	8 days	Negative	DNA repair in nasal epithelial cells from the nasoturbinate or maxilloturbinate	Goldsworthy et al. (1991)	Unacceptable
Genotoxicity	Short Term	Male F344 Rat	<i>In vivo</i>	0, 1,000 mg/kg	2 weeks	LOAEL of	Replicative	Goldsworthy	High

Target Organ/ System	Study Type	Species/ Strain/Cell type (Number/ Group if relevant)	Exposure Route	Doses/ Concentrations	Duration	Effect Concentration/ Result	Effect measured	Reference	Data Quality Evaluation
				for 24 or 48 hours; 1,500 mg/kg-day for 1 or 2 weeks		1,000 mg/kg for 24 or 48 hours; 1,500 mg/kg- day for 1 or 2 weeks	DNA synthesis (i.e., cell proliferation) in hepatocytes	et al. (1991)	
Genotoxicity	Short Term	Male F344 Rat	<i>In vivo</i>	0, 1,500 mg/kg- day for 2 weeks	2 weeks	1,500 mg/kg- day for 2 weeks	Replicative DNA synthesis (i.e., cell proliferation) in nasal epithelial cells	Goldsworthy et al. (1991)	Unacceptable
Genotoxicity	Acute	Male Sprague Dawley Rat	<i>In vivo</i>	0, 10, 100 mg/rat	24 hours	LOAEL of 10 mg/rat	RNA synthesis; inhibition of RNA polymerase A and B	Kurl et al. (1981)	Unacceptable
Genotoxicity	Short Term	Male F344 Rat	<i>In vivo</i>	0, 1,000, 1,500, 2,000, 4,000 mg/kg	48 hours	LOAEL of 1,000 mg/kg	DNA synthesis in hepatocytes	Miyagawa et al. (1999)	High
Genotoxicity	Short Term	Male F344 Rat	<i>In vivo</i>	0, 1,000, 2,000 mg/kg	48 hours	LOAEL of 2,000 mg/kg	DNA synthesis in hepatocytes	Uno et al. (1994)	Medium
Genotoxicity	Short Term	Male Sprague Dawley Rat	<i>In vivo</i>	0, 10, 100, or 1,000 mg/kg.	11 weeks	LOAEL of 1,000 mg/kg- day for 11 weeks	DNA synthesis in hepatocytes	Stott et al. (1981); Dow Chemical (1989d)	High
Genotoxicity	Short term	Male F344/DuCrI/CrIj rats	<i>In vivo</i>	1000, 2000, 3000 mg/kg	6 days	LOAEL of 1,000 mg/kg	Liver micronucleus test by juvenile rat method	Itoh and Hattori (2019)	High
Genotoxicity	Short term	Male F344/DuCrI/CrIj	<i>In vivo</i>	1000, 2000, 3000 mg/kg	24 or 48 hours	LOAEL of 3,000 mg/kg	Bone marrow micronucleus	Itoh and Hattori	High

Target Organ/ System	Study Type	Species/ Strain/Cell type (Number/ Group if relevant)	Exposure Route	Doses/ Concentrations	Duration	Effect Concentration/ Result	Effect measured	Reference	Data Quality Evaluation
		rats					test	(2019)	
Genotoxicity	Short term	Male F344/DuCrIj rats	<i>In vivo</i>	1000, 2000, 3000 mg/kg	15 or 30 days	No effect at any doses tested	Mutagenicity by <i>Pig-a</i> gene mutation assay	Itoh and Hattori (2019)	High
Genotoxicity	Long Term	Male <i>gpt</i> delta transgenic F344 rats	<i>In vivo</i>	0, 200, 1,000, 5,000 ppm	16 weeks	Positive at 5,000 ppm	Increased relative mRNA expression levels	Gi et al. (2018)	High
Genotoxicity	Long Term	Male <i>gpt</i> delta transgenic F344 rats	<i>In vivo</i>	0, 0,2, 2, or 20 ppm	16 weeks	Negative up to 20 ppm	Mutagenesis	Gi et al. (2018)	High
Genotoxicity	Long Term	Male <i>gpt</i> delta transgenic F344 rats	<i>In vivo</i>	0, 2, 20, 200, 2,000, 5,000 ppm	16 weeks	Positive at 2,000 ppm	Increased GST-P-positive foci induction and cell proliferation	Gi et al. (2018)	High

NR- not reported; ND – not determined

ANNEXE 13 – GENOTOXICITE - SYNTHÈSE DES ÉTUDES CIBLANT LES EFFETS ANEUGÈNES ET/OU CLASTOGÈNES DU 1,4-DIOXANE PAR LE TEST DU MICRONOYAU IN VIVO (SANG PÉRIPHÉRIQUE, MOELLE OSSEUSE ET FOIE)

Tissus considérés	Souche- sexe	Exposition (voie, doses, durée)	Résultats	Références
Sang périphérique	Souris mâle CD1	Gavage 0 ; 1 000 ; 2 000 ; 3 000 mg.kg pc ⁻¹ , doses orales uniques (observation après 48h)	Négatif	Morita et Hayashi (1998)
	Souris mâle CD1	IP ^a (2 injections) 0 ; 500 1 000 ; 2 000 ; 3 200 mg.kg pc ⁻¹ , doses orales uniques (observations après 24, 48 et 72h)	Négatif	Morita (1994)
Moelle osseuse	Souris CBA mâle Souris mâle C57BL6	Gavage 0 ; 1 800 ; 3 600 mg.kg pc ⁻¹ , doses orales uniques (observation après 24h, 48 et 72h) 3 expériences indépendantes	Négatif	Tinwell et Ashby (1994)
	Souris mâle B6C3F1	Gavage 0 ; 500 ; 1 000 ; 2 000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ , doses répétées (3 jours) (observation après 24h) Ou 2 000 ; 3 000 ; 4 000 mg.kg pc ⁻¹ , dose unique	Non concluants	McFee <i>et al.</i> (1994)
	Souris BALBc mâle	Gavage 0 ; 5 000 mg.kg ⁻¹ , dose unique (observation après 24h)	Négatif	Mirkova (1994)
	Souris C57BL6 mâle	Gavage 0 ; 450 ; 900 ; 1 800 ; 3 600 mg.kg pc ⁻¹ , doses orales uniques (observation après 24h et 48h)	Positif à partir de 900 mg.kg ⁻¹	
	Souris C57BL6 mâle et femelles	Gavage 0 ; 5 000 mg.kg pc ⁻¹ (observation après 24h et 48h)	Positif	

Tissus considérés	Souche- sexe	Exposition (voie, doses, durée)	Résultats	Références
	Rat F344 mâle juvénile	Gavage 0 ; 1 000 ; 2000 ; 3 000 mg.kg pc ⁻¹ , doses orales uniques (observation après 24 et 48h)	Négatif	Itoh et Hattori (2019)
	Souris CD1 mâle	Gavage 0 ; 1 500 ; 2 500 ; 3 500 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ , doses répétées (observation après 5 jours)	Positif à partir de 1500 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Roy, Thilagar, et Eastmond (2005)
Foie	Souris CD1 mâle	Gavage avec hépatectomie partielle 0 ; 1 000 ; 2000 ; 3 000 mg.kg pc ⁻¹ , doses orales uniques (observation après 6 jours)	Positif à partir de 2000 mg.kg ⁻¹	Morita et Hayashi (1998)
		Gavage 0 ; 1 500 ; 2 500 ; 3 500 mg.kg pc.j ⁻¹ , doses répétées (observation après 5 jours)	Positif à partir de 2500 mg.kg ⁻¹	Roy, Thilagar, et Eastmond (2005)
	Rat F344 mâle juvénile	Gavage 0 ; 1 000 ; 2 000 ; 3 000 mg.kg pc.j ⁻¹ , exposés deux jours (observations après 6 jours) Expériences avec hépatectomie partielle : Doses orales uniques (observations après 4 jours) 0 ; 1 000 ; 2 000 ; 3 000 mg.kg pc ⁻¹	Positif à partir de 1000 mg.kg ⁻¹ Positifs avant hépatectomie partielle (à partir de 1000 mg.kg ⁻¹) et après hépatectomie partielle à partir de 2000 mg.kg ⁻¹	Itoh et Hattori (2019)

^a A noter, que la voie IP n'est pas pertinente d'un point de vue physiologique et n'est pas recommandée dans les lignes directrices de l'OCDE (EFSA 2023)

ANNEXE 14 – SYNTHÈSE DES DONNÉES RELATIVES À LA CANCÉROGENICITÉ DU 1,4-DIOXANE CHEZ L'ANIMAL

Espèce/Sexe/ Nombre d'animaux	Exposition (voie, doses, durée)	Principaux effets observés	Référence
- Rat Wistar - Mâles - 1 groupe de 7 mâles témoins et 1 groupe de 26 mâles exposés	Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson Doses estimées par US EPA à 0 ; 640 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ 63 semaines d'exposition	- Carcinomes hépatiques (à 640 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹)	Argus, Arcos, et Hoch-Ligeti (1965)
- Rat Sprague-Dawley - Mâles - 5 groupes de 30 animaux : 1 groupe témoin et 4 groupes exposés	Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson Doses estimées par US EPA à 0 ; 430 ; 574 ; 803 ; 1 032 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ 13 mois d'exposition	- Carcinomes hépatiques (≥ 574 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹) - Carcinomes de la cavité nasale (≥ 430 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹)	Hoch-Ligeti, Argus et Arcos (1970) ; Argus et al. (1973)
- Rat Sherman - Mâles et Femelles - 4 groupes de 120 (60 mâles et 60 femelles) : 1 groupe témoin et 3 groupes exposés	Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson Mâles : 0 ; 9,6 ; 94 ; 1 015 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Femelles : 0 ; 19 ; 148 ; 1 599 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ 716 jours d'exposition	- Carcinomes hépatiques (à 1 015 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les mâles et à 1 599 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les femelles) - Carcinomes de la cavité nasale (à 1 015 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les mâles et à 1 599 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les femelles)	Kociba et al. (1974)
- Rat Osborne-Mendel - Mâles et Femelles - 3 groupes de 70 (35 mâles et 35 femelles) : 1 groupe témoin et 2 groupes exposés	Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson Mâles : 0 ; 240 ; 530 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ ; Femelles : 0 ; 350 ; 640 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ ; 110 semaines d'exposition	- Carcinomes de la cavité nasale (≥ 240 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les mâles ≥ 350 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les femelles)	NTP (1978)

Espèce/Sexe/ Nombre d'animaux	Exposition (voie, doses, durée)	Principaux effets observés	Référence
<ul style="list-style-type: none"> - Rat F344/DuCrj - Mâles et Femelles - 4 groupes de 100 (50 mâles et 50 femelles) : 1 groupe témoin et 3 groupes exposés 	<p>Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson</p> <p>Mâles : 0 ; 11 ; 55 ; 274 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹</p> <p>Femelles : 0 ; 18 ; 83 ; 429 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹</p> <p>104 semaines d'exposition</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinomes hépatiques (à 274 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les mâles et à 429 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les femelles) - Carcinomes de la cavité nasale (à 274 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les mâles et à 429 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les femelles) 	Yamazaki <i>et al.</i> (1994) ; Kano <i>et al.</i> (2009)
<ul style="list-style-type: none"> - Souris B6C3F1 - Mâles et Femelles - 3 groupes de 100 (50 mâles et 50 femelles) : 1 groupe témoin et 2 groupes exposés 	<p>Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson</p> <p>Mâles : 0 ; 720 ; 830 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ ;</p> <p>Femelles : 0 ; 380 ; 860 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ ;</p> <p>90 semaines d'exposition</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinomes hépatiques (≥ 720 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les mâles et de ≥ 380 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les femelles) 	NTP (1978) ; Dourson <i>et al.</i> (2014)
<ul style="list-style-type: none"> - Souris Crj : BDF1 - 4 groupes de 100 (50 mâles et 50 femelles) : 1 groupe témoin et 3 groupes exposés 	<p>Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson</p> <p>Mâles : 0 ; 49 ; 191 ; 677 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹</p> <p>Femelles : 0 ; 66 ; 278 ; 964 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹</p> <p>104 semaines d'exposition</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinomes hépatiques (à 677 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les mâles et à partir de 66 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les femelles) 	Yamazaki <i>et al.</i> (1994) ; Kano <i>et al.</i> (2009)

ANNEXE 15 – MODES D’ACTION - SYNTHÈSE DES DONNÉES RELATIVES AU STRESS OXYDANT INDUIT PAR LE 1,4-DIOXANE *IN VIVO*

Espèces	Exposition (voie, doses, durée)	Principaux effets liés au stress oxydant	Référence
Rats Sprague Dawley femelles	100 mg.kg ⁻¹ dans l'eau de boisson pendant 6 semaines	- Augmentation du marqueur de peroxydation lipidique (MDA), 76 % - Réduction de l'activité de la catalase (68,7 %) Effet protecteur de certaines plantes comestibles	Mnaa <i>et al.</i> (2016)
Rats F344 (Fischer 344) transgéniques gpt delta mâles	0,2 ; 2 ; 20 ; 200 ; 1 000 ou 5 000 ppm dans l'eau de boisson pendant 16 semaines	- Pas de changement dans les niveaux d'ARNm de 12 enzymes CYP (régulation post-transcriptionnelle), augmentation de la MGTM - Pas de différence significative dans les niveaux de 8-OHdG (mesurés par HPLC-ECD),	Gi <i>et al.</i> (2018)
Souris mâles C57BL/6	0, 0,5 et 500 mg.L ⁻¹ 12 semaines	Expression protéique, transcriptomique et métabolomique -Augmentation de l'expression protéique de SOD et de GSH dans le rein à la dose de 500 mg.L ⁻¹ -Etudes métabolomiques montrent que le 1,4-dioxane peut entraîner une perturbation dans la balance oxydation/antioxydation (taurine et GSH) à la dose de 500 mg.L ⁻¹ -Augmentation du métabolisme du GSH après 12 semaines dans les urines à la dose de 500 mg.L ⁻¹	Qiu <i>et al.</i> (2019)
Rats WT F344 mâles	20 ; 200 ou 5000 ppm dans l'eau de boisson pendant 16 semaines	- Le 8-oxo-dG est l'un des trois adduits à l'ADN spécifiques induits aux doses de 200 et 5000 ppm. Un stress oxydatif indirect pourrait expliquer en partie les mutations observées dans le foie de rat F344.	Totsuka <i>et al.</i> (2020)
Souris mâles C57BL/6	0,5, 5, 50 et 500 ppm 12 semaines Eau de boisson	Examen histologique, transcriptome hépatique, métabolome sérique et microbiome intestinal (axe intestinal et foie) - Changement de la composition microbienne de l'intestin - Inflammation hépatique, transcriptome et métabolome modifiés - Absence de réponse inflammatoire <i>in vitro</i> Stress oxydant suspecté par les auteurs	Zhou <i>et al.</i> (2020)

Espèces	Exposition (voie, doses, durée)	Principaux effets liés au stress oxydant	Référence
Souris BDF-1 femelles	0 ;50 ; 500 et 5000 ppm dans l'eau de boisson pendant 1 ou 4 semaines	Analyse multi-omiques ciblant : <ul style="list-style-type: none"> - Gènes différentiellement exprimés (DEG) (mesurés par analyse RNASeq) enrichis dans les voies de détoxification médiée par le GSH et de réponse au stress oxydant médiée par le NRF2 à 5000 ppm à 4 semaines. - Métabolites différentiellement abondants (DAMs) (mesurés par analyse métabolomique) enrichis dans les voies métaboliques de la synthèse de récupération des nucléotides et de la réponse au stress oxydant par 5000 ppm à 4 semaines. 	Charkoftaki <i>et al.</i> (2021)
Souris B6, <i>Gclm</i> et WT mâles	1000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ par gavage oral pendant 1 semaine ou 5000 ppm dans l'eau de boisson pendant 12 semaines	Stress oxydant (<u>accru chez les souris <i>Gclm</i></u> , un modèle de stress chronique, souris déficientes en glutathion). Induction transitoire de certains gènes antioxydants cibles de NRF2 à 1 semaine au niveau hépatique. <ul style="list-style-type: none"> - Peroxydation lipidique (4- HNE) surtout après 3 mois d'exposition visible dans la région centro-lobulaire des hépatocytes, associant une forte mortalité cellulaire (apoptose/nécrose) et l'apparition d'une stéatose - Augmentation de 8-OH dG de 89% dans le foie des souris déficientes à 12 semaines alors que l'effet est marginal chez les souris sauvages. - Réduction du rapport hépatique GSH/GSSG (indice de stress oxydant) à 12 semaines. - Induction progressive du CYP2E1 (activité et expression) et de la peroxydation lipidique dans le foie 	Chen <i>et al.</i> (2022)

Espèces	Exposition (voie, doses, durée)	Principaux effets liés au stress oxydant	Référence
Souris B6 Cyp2E1 KO mâles et femelles Souris B6 Cyp2E1 KO femelles	5000 ppm dans l'eau de boisson pendant 1 semaine ou 12 semaines	Protection contre le dommage hépatique et les modifications chez la souris mâles. - Pas d'induction des gènes antioxydants ciblés par NRF2 - Pas de changement dans le rapport GSH/GSSG (indice de stress oxydant) - Pas d'induction de la peroxydation lipidique - Femelles plus sensibles au 1,4-dioxane et au stress hépatique avec un changement modéré dans l'inflammation hépatique. Un mécanisme indépendant du 2E1 pourrait donc être impliqué.	Wang <i>et al.</i> (2024)
<i>Drosophila melanogaster</i>	0,1 ; 0,25 ; 0,5 ou 1 % soit 11,71 ; 29,28 ; 58,56 ; 117,13 mmol dans le milieu larvaire pendant 6 à 8 jours	Stress oxydant observé avec les hémocytes de larves à toutes les doses mais sans effet dose.-Augmentation des ERO mesurés par la technique du DCFDH (Lecture par fluorescence)	Turna Demir (2022); Turna Demir et Demir (2023)

Abréviations : 8-OHdG = 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine ; BrdU = Bromodésoxyuridine ; CYP450 = Cytochrome P450 ; CYP2E1 = Cytochrome P450 2E1 ; DAMs = métabolites différenciellement abondants ; DCFDH, 2'-7' = Dichlorodihydrofluorescein ; DEGs = gènes différenciellement exprimés ; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay ; Gclm = glutamate cysteine ligase modifier subunit ; GSH = glutathion ; GSSG = glutathion disulfide ; GST-P = glutathion S-transférase placentaire-form ; H2AX = membre X de la famille des histones H2A ; γH2AX = phosphorylation du résidu Ser-139 de H2AX ; HPLC-ECD = chromatographie liquide à haute performance avec détection électrochimique ; HPLC-QTOF-MS = chromatographie liquide à haute performance-spectromètre de masse à temps de vol quadrupolaire ; MDA = malondialdéhyde ; MGMT = O6-méthylguanine-ADN méthyltransférase ; NRF2 = facteur nucléaire lié à l'érythroïde 2 ; PCNA = antigène nucléaire des cellules proliférantes ; WT = type sauvage

ANNEXE 16 – MODES D’ACTION - SYNTHÈSE DES DONNÉES RELATIVES AUX EFFETS DE TYPE NECROSE ET/OU CYTOTOXICITE DU 1,4-DIOXANE CHEZ LE RONGEUR

Espèces	Exposition (voie, doses, durée)	Biomarqueurs d'effets / Effets observés	Références
Rat (lignée et sexe inconnus)	0 ; 5% estimée par US EPA à 1900 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ pour les rats et 3300 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ pour la souris Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 67 jours	Dégénération hépatocellulaire ≥ 1900 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	Fairley, Linton, et Ford-Moore (1934)
Souris	0 ; 5% estimée par US EPA à 3300 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ pour la souris Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 60 jours	Dégénération hépatocellulaire ≥ 3300 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	
Rat femelle Sprague-Dawley	0 ; 100 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 42 jours	Diminution de l'activité de la catalase, augmentation des phosphatases alcalines sérique, créatinine et malonaldéhyde, et nécrose et inflammation (histologie) : à 100 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	Mnaa <i>et al.</i> 2016
Rat mâle Sprague-Dawley	0 ; 10 ; 100 ; 1000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Administration unique par gavage	Absence d'effets histopathologiques	Stott, Quast, et Watanabe (1981)
	0, 10 et 1000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 11 semaines	Cytotoxicité (histopathologie) : à 1 000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	
Rat mâle et femelle Sherman	0 ; 9,6 ; 94 ; 1015 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle 0 ; 19 ; 148 ; 1599 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson 716 jours	Altérations histopathologiques (Nécrose et dégénérescence hépatocellulaire) : ≥ 94 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle et ≥ 148 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle	Kociba <i>et al.</i> (1974)

Espèces	Exposition (voie, doses, durée)	Biomarqueurs d'effets / Effets observés	Références
Rat mâle et femelle Osborne Mendel	0 ; 240 ; 530 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle 0 ; 350 ; 640 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 110 semaines	Pas d'effet chez le mâle Hépatocytomégalias observées chez la femelle : à 640 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	NTP (1978)
Souris B6C3F1 mâle et femelle	0 ; 720 ; 830 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle 0 ; 380 ; 860 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 90 semaines	Nécrose, inflammation : ≥ 380 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les femelles et ≥ 720 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez les mâles	Dourson <i>et al.</i> (2014) (Réanalyse des données de NTP (1978))
Rat mâle Wistar	640 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 64,5 semaines	Noyaux dilatés et hyperchromatiques aux doses : ≥ 640 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	Argus, Arcos, et Hoch-Ligeti (1965)
Rat mâle F344 /DuCrj	0 ; 11 ; 55 ; 274 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâles 0 ; 18 ; 83 ou 429 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelles Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson Pendant 104 semaines	Spongiose , foyers cellulaires altérés (basophiles et cellules mixtes) : ≥ 55 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle et ≥ 83 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle Augmentation de l'ALT, des phosphatases alcalines, de l'AST et de la GGT : à 274 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle et à 429 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle	Yamazaki <i>et al.</i> (1994) (Données réanalysées dans JBRC (1998) et par Kano <i>et al.</i> (2009))
Souris BDF-1 mâle et femelle	0 ; 49 ; 191 ; 677 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle 0 ; 66 ; 278 ; 964 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 104 semaines	Nécrose : ≥191 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle Augmentation de l'ALT, des phosphatases alcalines, de l'AST : ≥ 191 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle et 278 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle	

Espèces	Exposition (voie, doses, durée)	Biomarqueurs d'effets / Effets observés	Références
Rat F344/DuCrj mâle et femelle	0 ; 52 ; 126 ; 274 ; 657 ; 1554 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâles	Nécrose unicellulaire : ≥ 126 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle ≥ 756 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle	Kano <i>et al.</i> (2008)
	0 ; 83 ; 185 ; 427 ; 756 ; 1614 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelles Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 13 semaines	Elévation des taux AST et ALT : à 1 554 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle et 1 614mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle	
Souris BDF-1 (deux sexes)	0 ; 86 ; 231 ; 585 ; 882 ; 1 570 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle	Nécrose unicellulaire, changements vacuoliques : ≥ 585 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle et ≥ 898 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelles	
	0 ; 170 ; 387 ; 898 ; 1 620 ; 2 669 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 13 semaines	Elévation des taux d'AST et d'ALT : ≥ 1 570 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle et ≥ 1 620 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle	
Rat mâle F344 transgénique <i>gpt</i>	0 ; 18,7 ; 92,3 ; 440,2 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 16 semaines	Absence de cytotoxicité et de nécrose en histopathologie	Gi <i>et al.</i> (2018)
Souris femelle B6D2F1	0 ; 7,2 ; 37,3 ; 116 ; 364 ; 979 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 7, 28 ou 90 jours	Histopathologie : Preuve minimale de cytotoxicité à la dose de 979 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Absence de Nécrose/apoptose (histologie) 90 jours Absence d'augmentation de l'apoptose (caspase-3) 28 et 90 jours Absence d'élévation des taux sériques d'AST et d'ALT	Lafranconi <i>et al.</i> (2021)

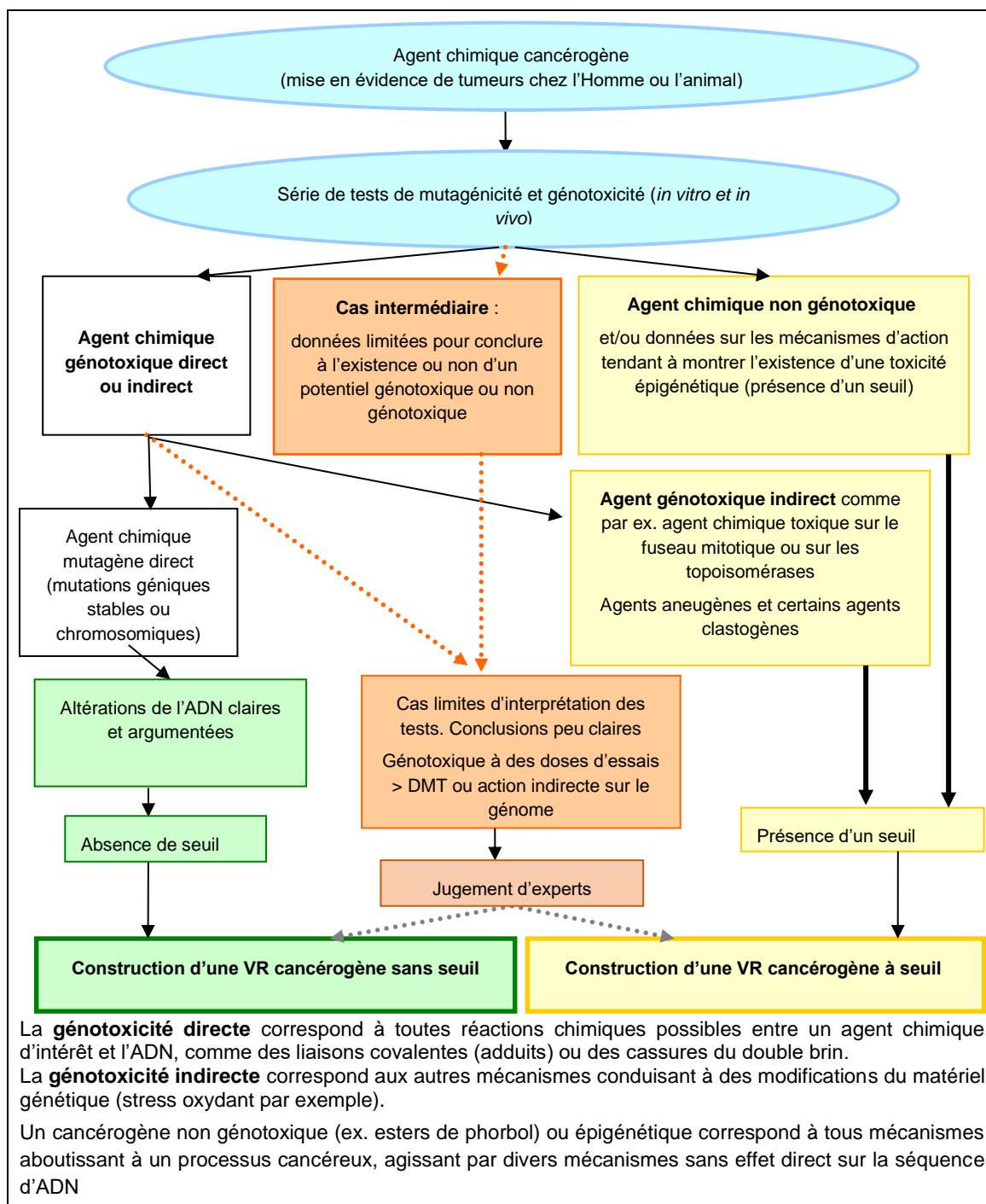
ANNEXE 17 – MODES D’ACTION - SYNTHÈSE DES DONNÉES RELATIVES AUX EFFETS PROLIFÉRATIFS DU 1,4-DIOXANE CHEZ LE RONGEUR AU NIVEAU HÉPATIQUE

Espèces	Exposition (voie, doses, durée)	Biomarqueurs d'effets / Effets observés	Références
Rat F344 mâle	0 ; 1 000 ; 2 000 mg.kg pc ⁻¹ Administration par gavage Observation à 24 h, 39 h et 48h	Synthèse d'ADN répliquative à 2000 mg.kg pc ⁻¹ après 24h	Uno <i>et al.</i> (1994)
Souris B6C3F1 mâle et femelle	0, 720 ; 830 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle 0, 380 ; 860 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 90 semaines	Hypertrophie : ≥ 720 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle et à 860 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle Hyperplasie des cellules de Kupffer : à 860 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle	Dourson <i>et al.</i> (2014) ; 2017 (réanalyse des données de NTP (1978))
Rat F344/DuCrj mâle et femelle	0 ; 11 ; 55 ; 274 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle 0 ; 18 ; 83 ; 429 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 104 semaines	Hyperplasie : ≥ 55 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle et ≥ 83 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle Augmentation significative du poids relatif du foie : à 274 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle et 429 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle	Kano <i>et al.</i> (2009)
Souris Crj : BDF1 mâle et femelle	0 ; 49 ; 191 ; 677 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle 0 ; 66 ; 278 ; 964 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 104 semaines	Augmentation significative du poids relatif du foie : ≥ 191 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle et 278 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle	
Rat Sherman mâle et femelle	0 ; 9,6 ; 94 ; 1 015 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle 0 ; 19 ; 148 ; 1 599 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 716 jours	Augmentation du poids relatif du foie : à 1 015 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle et 1599 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ chez la femelle Hyperplasie : à 94 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle et 148 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle	Kociba <i>et al.</i> (1974)
Rat mâle Sprague-Dawley	0 ; 0,05 - ; 0,55 mg.kg pc ⁻¹ Exposition intraveineuse (IV) (<i>time course</i>)	(Étude très peu fiable) Augmentation 35% Polymérase A (impliquée dans la synthèse d'ARN ribosomale) après 1h, suivie d'une inhibition transitoire Polymérase B aussi affectée de façon irréversible	Kurl <i>et al.</i> (1981)

Espèces	Exposition (voie, doses, durée)	Biomarqueurs d'effets / Effets observés	Références
Rat mâle F344	0 ; 1% (0 ; 1000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹) Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson Administration répétée pendant 7 jours ou 14 jours	Incorporation de thymidine tritiée doublée, 7 jours ≥1000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	Goldsworthy <i>et al.</i> (1991)
	0 ; 1000 mg.kg pc ⁻¹ Gavage (dose unique). Observation à 24 ou 48 heures	Incorporation de thymidine tritiée non modifiée	
Rat F344 mâle et femelle	0, 52 126 ; 274 ; 657 ; 1554 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâles 0, 83 ; 185 ; 427 ; 756 ; 1614 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelles Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 13 semaines	Foyers GST-P aux doses de 1554 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle, 1614 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle Hypertrophie hépatocellulaire ≥ 126 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle et ≥756 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle Augmentation du poids relatif du foie ≥657 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle et ≥185 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle	Kano <i>et al.</i> (2008)
Souris BDF-1 mâle et femelle	0 ; 86 ; 231 ; 585 ; 882 ; 1570 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle 0 ; 170 ; 387 ; 898 ; 1 620 ; 2669 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson pendant 13 semaines	Hypertrophie, gonflement, vacuolisation ≥585 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ mâle ≥ 898 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ femelle	
Rat mâle F344	0 ; 2000 mg.kg pc ⁻¹ Administration unique par gavage Observation après 24, 39 et 48h (<i>time course</i>)	Synthèse ADN répllicative augmentée (thymidine tritiée) à 24 et 48h ≥ 2000 mg.kg pc ⁻¹ Résultats équivoques	Miyagawa <i>et al.</i> (1999)
	0 ; 1 000 ; 1 500 ; 2 000 mg.kg pc ⁻¹ Exposition par gavage après 24h et 48h	Synthèse ADN répllicative (thymidine tritiée) à 24 h ≥ 1 000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Prolifération hépatique augmentée (BrdU, histopathologie) à 24 et 48 h ≥ 2000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	
Rat mâle SD	0, 10, 100, 1 000 mg.kg pc ⁻¹ Administration unique <i>via</i> l'eau de boisson	Pas d'effet observé	Stott, Quast, et Watanabe (1981)

Espèces	Exposition (voie, doses, durée)	Biomarqueurs d'effets / Effets observés	Références
	0 ; 10 ; 1 000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ 11 semaines	Synthèse d'ADN augmentée (x 1,5) et augmentation du poids relatif du foie après 11 semaines à 1 000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	
Souris femelle BDF1	0 ; 50 ; 500 ; 5 000 ppm Exposition orale via l'eau de boisson 1 et 4 semaines	Expression hépatique de la CK-7 augmentée après 4 semaines à 5000 ppm	Charkoftaki <i>et al.</i> (2021)
Souris femelle B6D2F1	0 ; 7,2 ; 37,3 ; 116 ; 364 ; 979 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Exposition orale via l'eau de boisson pendant 7, 28 ou 90 jours	Hypertrophie hépatocellulaire, prolifération cellulaire (incorporation du BrdU) et augmentation du nombre d'hépatocytes GST-P positifs (coloration centrilobulaire) 90 jours ≥ 979 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Augmentation du poids relatif du foie après 7, 28 et 90 jours à 979 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Absence de modification Foyers GST-P positifs	Lafranconi <i>et al.</i> (2021)
Rat F344 transgénique <i>gpt</i> mâle	0 ; 18,7 ; 92,3 ; 440,2 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Exposition orale via l'eau de boisson pendant 16 semaines	Augmentation PCNA, (expression de l'ARNm), Foyers GST-P (microscopie) à 440,2 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	Gi <i>et al.</i> (2018)
Souris B6C2F1 femelle	0 ; 40 ; 200 ; 600 ; 2 000 ; 6 000 ppm Exposition orale via l'eau de boisson pendant 7, 28 ou 90 jours	Techniques « omiques » : Augmentation évidente de la mitogenèse et prolifération cellulaire (expression génique) après 90 jours à 6 000 ppm	Chappell <i>et al.</i> (2021)

ANNEXE 18 – SCHEMA DECISIONNEL PERMETTANT D'ABOUTIR A L'HYPOTHESE DE CONSTRUCTION DES VR FONDEES SUR DES EFFETS CANCEROGENES (SOURCE : GUIDE D'ELABORATION ET DE CHOIX DE VALEURS DE REFERENCE (ANSES 2025B)²¹)



²¹ « Le schéma d'aide à la décision sur l'hypothèse de construction des VR fondées sur des effets cancérogène, inspiré d'un schéma proposé par Bolt *et al.*, s'applique aux agents chimiques dont l'effet cancérogène chez l'Homme est suspecté, voire certain (Bolt *et al.* 2004) » (Anses 2025b)