



Santé
Canada Health
Canada

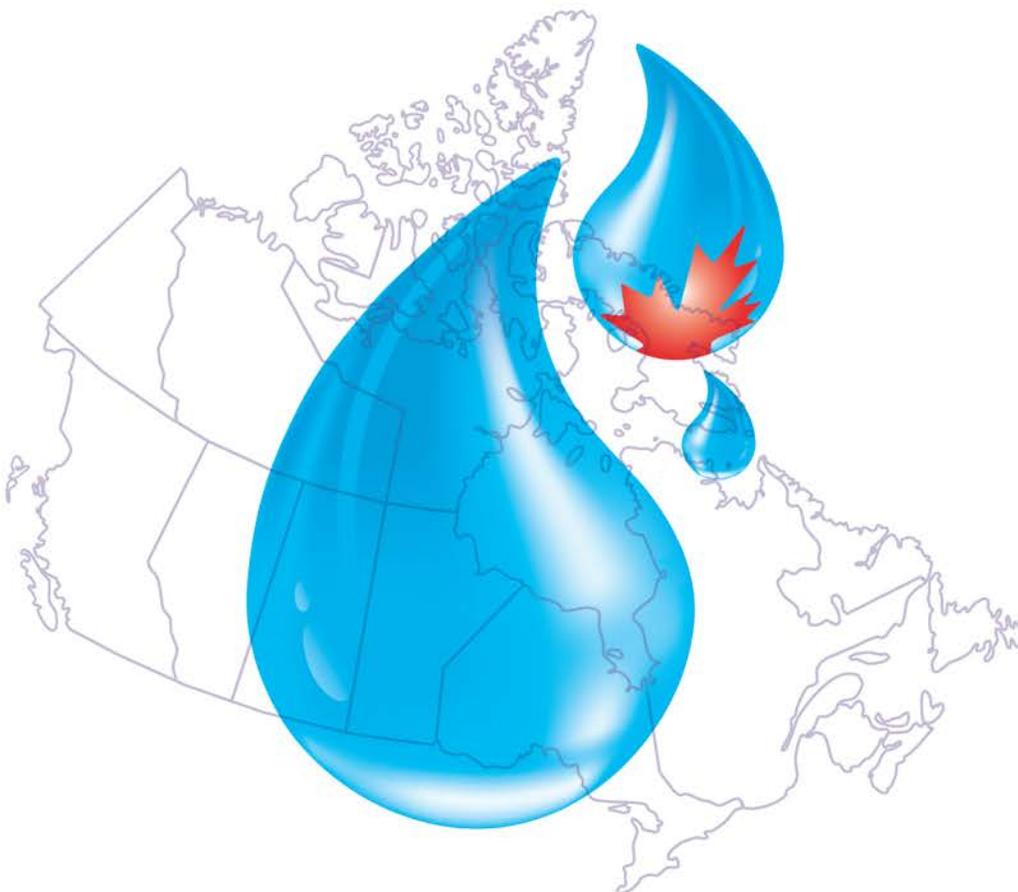
*Votre santé et votre
sécurité... notre priorité.*

*Your health and
safety... our priority.*

Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada

Document technique

1,4-Dioxane



Canada

Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Santé Canada s'est engagé à améliorer la vie de tous les Canadiens et à faire du Canada l'un des pays où les gens sont le plus en santé au monde, comme en témoignent la longévité, les habitudes de vie et l'utilisation efficace du système public de soins de santé.

Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : Document technique –
1,4-Dioxane

est disponible sur l'internet à l'adresse suivante :

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports-publications/qualite-eau.html

Also available in English under the title:

Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document –
1,4-Dioxane

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Télééc. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : hc.publications-publications.sc@canada.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2021

Publié: Mars 2021

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat: H144-80/2021F-PDF
ISBN:978-0-660-37418-5
Pub: 200437

Le 1,4-dioxane dans l'eau potable

Document technique

Table des matières

Partie I. Vue d'ensemble et application	1
1.0 Valeur recommandée	1
2.0 Résumé.....	1
2.1 Effets sur la santé.....	1
2.2 Exposition	1
2.3 Considérations liées à l'analyse et au traitement	2
3.0 Application des recommandations	2
3.1 Surveillance.....	2
Partie II. Facteurs scientifiques et techniques.....	4
4.0 Propriétés, utilisation et sources dans l'environnement.....	4
4.1 Devenir dans l'environnement.....	5
5.0 Exposition	5
5.1 Eau	6
5.2 Aliments.....	7
5.3 Air	7
5.4 Produits de consommation.....	8
5.5 Sol	8
5.6 Exposition par voies multiples par l'eau potable.....	8
6.0 Méthodes d'analyse	9
7.0 Considérations liées aux technologies de traitement	10
7.1 Échelle municipale.....	11
7.1.1 Procédés d'oxydation avancée	12
7.1.1.1 Peroxyde d'hydrogène et UV.....	12
7.1.1.2 Peroxyde d'hydrogène et ozone.....	13
7.1.2 Adsorption.....	14
7.1.3 Filtration sur membrane	15
7.1.4 Biodégradation	16
7.1.5 Nouvelles technologies	16
7.2 Échelle résidentielle	17
8.0 Cinétique et métabolisme.....	18
8.1 Absorption.....	18
8.2 Distribution	20
8.3 Métabolisme.....	20
8.4 Excrétion	22
8.5 Modèles pharmacocinétiques à base physiologique	23

9.0	Effets sur la santé	24
9.1	Effets chez l'humain	24
9.1.1	Toxicité aiguë et à court terme	24
9.1.2	Toxicité subchronique et chronique et cancérogénicité	25
9.1.3	Toxicité pour la reproduction et le développement.....	25
9.2	Effets sur les animaux de laboratoire.....	25
9.2.1	Exposition aiguë et de courte durée	26
9.2.2	Exposition subchronique	26
9.2.2.1	Effets hépatiques	26
9.2.2.2	Effets rénaux	27
9.2.2.3	Effets sur les voies respiratoires	28
9.2.2.4	Autres effets	28
9.2.3	Exposition de longue durée et cancérogénicité	29
9.2.3.1	Effets hépatiques	29
9.2.3.2	Effets rénaux	31
9.2.3.3	Effets sur les voies respiratoires	31
9.2.3.4	Autres effets	32
9.2.3.5	Cancer	33
9.2.4	Génotoxicité	35
9.2.4.1	Observations in vitro.....	36
9.2.4.2	Observations in vivo	36
9.2.5	Toxicité pour la reproduction et le développement.....	38
9.3	Mode d'action	39
9.3.1	MA proposé n° 1 : Cancérogénicité induite par la génotoxicité	39
9.3.2	MA proposé n° 2 : Cancérogénicité induite par la prolifération régénérative.....	41
9.3.3	Confiance dans le MA n° 2 proposé, cancérogénicité induite par la prolifération régénérative.....	43
10.0	Classification et évaluation	44
10.1	Considérations internationales	47
11.0	Justification	48
12.0	Références	49
	Annexe A : Liste des abréviations	63

Partie I. Vue d'ensemble et application

1.0 Valeur recommandée

Une concentration maximale acceptable (CMA) de 0,050 mg/L (50 µg/L) est établie pour le 1,4-dioxane dans l'eau potable.

2.0 Résumé

Le 1,4-dioxane est une substance chimique dont aucune source naturelle n'a été décelée dans l'environnement. Il est produit au Canada et importé d'autres pays, principalement pour être utilisé comme solvant commercial et industriel. Il peut aussi être présent sous forme de contaminant dans les cosmétiques, les additifs alimentaires, les matériaux d'emballage alimentaire ou dans les cultures vivrières traitées avec des pesticides contenant du 1,4-dioxane. Son rejet dans l'environnement est principalement dû aux pratiques d'élimination des déchets chimiques, aux fuites des sites d'enfouissement ou au rejet d'eaux usées. En raison de ses propriétés chimiques, le 1,4-dioxane circule rapidement, et migre du sol vers les eaux souterraines.

Ce document technique passe en revue et évalue tous les risques connus pour la santé qui sont associés à la présence de 1,4-dioxane dans l'eau potable. Il tient compte des nouvelles études et approches, ainsi que de la disponibilité des technologies de traitement appropriées. À la lumière de cet examen, la recommandation pour le 1,4-dioxane dans l'eau potable est une CMA de 0,050 mg/L (50 µg/L).

2.1 Effets sur la santé

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le 1,4-dioxane comme « possiblement cancérigène pour l'humain » (groupe 2B) d'après des preuves suffisantes de cancérigénicité chez des animaux de laboratoire, mais des preuves insuffisantes chez l'humain.

La CMA de 0,050 mg/L est basée sur des études sur les effets observés dans le foie des rats, qui se produisent avant le développement du cancer, et elle assure la protection de la santé humaine contre les effets cancéreux et non cancéreux du 1,4-dioxane. Les études menées chez les humains se limitent aux risques pour la santé, autres que ceux du cancer, associés à une exposition par inhalation qui porte atteinte au foie et aux reins, et confirment les observations faites lors d'études expérimentales réalisées chez les animaux.

L'effet sur la santé le plus grave associé à l'exposition au 1,4-dioxane chez les animaux est le cancer. Les données scientifiques indiquent que le 1,4-dioxane ne cause le cancer qu'à partir d'un certain seuil d'exposition. Comme les effets non cancérigènes sur le foie sont les effets sur la santé les plus sensibles, en plus d'être des précurseurs des effets cancérigènes, ils ont été jugés appropriés comme base pour une CMA qui conférerait une protection contre les effets cancéreux et non cancéreux.

2.2 Exposition

Les principales sources d'exposition au 1,4-dioxane sont l'inhalation d'air extérieur et de vapeurs pendant les activités de nettoyage, l'ingestion d'aliments et d'eau potable contaminés et les contacts cutanés avec les produits de consommation. Le 1,4-dioxane n'est généralement pas détecté dans les sources d'eau au Canada. Dans certains cas, il a été détecté dans des eaux souterraines situées à proximité de sites d'enfouissement et de sites industriels, car il peut migrer rapidement dans le sous-sol.

Bien que le contact avec la peau et l'inhalation soient des voies potentielles d'exposition au 1,4-dioxane, la quantité de 1,4-dioxane provenant de l'eau potable qui est absorbée par ces voies (p. ex. lors de la prise d'un bain ou d'une douche) n'est pas importante et n'est pas prise en compte dans cette évaluation.

2.3 Considérations liées à l'analyse et au traitement

En raison de ses propriétés chimiques, l'analyse du 1,4-dioxane peut être difficile. Par conséquent, il est nécessaire d'utiliser des méthodes de préparation d'échantillons appropriées pour mesurer des teneurs en 1,4-dioxane bien inférieures à la CMA.

Étant donné que les propriétés physiques et chimiques du 1,4-dioxane rendent difficile son élimination à l'aide de traitements de l'eau potable classiques au niveau municipal, d'autres technologies de traitement comme les procédés d'oxydation avancée et, dans une moindre mesure, les adsorbants synthétiques, doivent être considérées. Ces technologies de rechange permettent d'éliminer efficacement le 1,4-dioxane et d'atteindre des concentrations plus faibles que la CMA dans l'eau traitée. Des recherches récentes indiquent également que les membranes d'osmose inverse peuvent permettre d'éliminer une grande proportion du 1,4-dioxane dans l'eau.

À l'échelle résidentielle, il n'existe pas de dispositifs de traitement résidentiels certifiés pour la réduction du 1,4-dioxane de l'eau potable. Cependant, les données disponibles suggèrent que le 1,4-dioxane peut être efficacement éliminé par osmose inverse au point d'utilisation.

3.0 Application des recommandations

Remarque : Il est conseillé de demander des indications précises concernant la mise en œuvre des recommandations pour l'eau potable auprès des autorités compétentes de la province ou du territoire visé.

Le 1,4-dioxane a toujours été utilisé principalement dans des applications industrielles comme stabilisant du 1,1,1-trichloroéthane (TCA). Il est couramment détecté en même temps que le solvant chloré TCA (et son produit de dégradation, le 1,1-dichloroéthène [1,1-DCE]) ainsi que le trichloréthylène (TCE) sur des sites où des installations utilisant le TCA et le TCE ont été exploitées pendant longtemps. Le 1,4-dioxane est également un sous-produit de la fabrication d'agents tensioactifs éthoxylés et de plastiques de type polytéréphtalate d'éthylène. Il est utilisé directement dans les industries pharmaceutiques et autres industries. Les sites d'enfouissement et les installations de recyclage des solvants sont parmi les sources les plus courantes de contamination des eaux souterraines par le 1,4-dioxane. Les effluents provenant des installations industrielles et des stations d'épuration sont également des sources de 1,4-dioxane dans les eaux de surface.

En raison de la nature chimiquement persistante du 1,4-dioxane, les répercussions des rejets (par exemple, ceux découlant d'anciennes pratiques d'élimination de déchets) sont généralement durables sur le milieu récepteur. Étant donné que le 1,4-dioxane est résistant à la dégradation naturelle et à d'autres processus d'atténuation une fois qu'il pénètre dans le sous-sol, il peut atteindre les puits d'eau potable grâce à la migration d'un panache d'eau souterraine contaminée.

3.1 Surveillance

Les responsables des réseaux d'approvisionnement en eau potable devraient caractériser leur source d'approvisionnement en eau pour déterminer la concentration de 1,4-dioxane. Un suivi semestriel devrait être effectué pour les sources que l'on sait être touchées par les déchets

industriels, les lixiviats de sites d'enfouissement, les effluents d'eaux usées et/ou contenant des solvants chlorés. Les responsables des réseaux d'approvisionnement en eau potable dont les données de référence indiquent que le 1,4-dioxane n'est pas présent dans leur source d'eau peuvent effectuer une surveillance moins fréquente.

Les systèmes d'approvisionnement en eau potable peuvent traiter l'eau en utilisant des procédés de traitement spécifiques (c'est-à-dire des procédés d'oxydation avancée) pour éliminer le 1,4-dioxane de l'eau potable. Les technologies habituellement utilisées pour les composés organiques volatils (COV) n'éliminent pas le 1,4-dioxane efficacement. Par conséquent, les systèmes de traitement devraient être soigneusement conçus et entretenus pour assurer l'élimination adéquate du 1,4-dioxane. Lorsqu'un traitement est en place pour l'élimination du 1,4-dioxane, la surveillance de la conformité de l'eau traitée devra être effectuée deux fois l'an en conjonction avec la surveillance de la source d'approvisionnement en eau pour confirmer l'efficacité du traitement. Les échantillons d'eau potable devraient être prélevés après le traitement et avant la distribution (généralement au point d'entrée dans le réseau de distribution). La fréquence de la surveillance opérationnelle dépendra de la technologie de traitement utilisée par les responsables des réseaux d'approvisionnement en eau potable.

Partie II. Facteurs scientifiques et techniques

4.0 Propriétés, utilisation et sources dans l'environnement

La substance chimique 1,4-dioxane (C₄H₈O₂, numéro de registre du Chemical Abstracts Service 123-91-1) est un éther cyclique ayant une masse moléculaire de 88,1 g/mol. Le 1,4-dioxane est un liquide inflammable et incolore qui est miscible dans l'eau, ne se lie pas bien aux sols et résiste à l'hydrolyse dans la nature (ATSDR, 2012; US EPA, 2013). Le 1,4-dioxane a un seuil de détection olfactive de 24 parties par million (ppm) dans l'air et 230 ppm dans l'eau (Amoore et Hautale, 1983), un coefficient de partage octanol-eau sans dimension (K_{ow}) de -0,27 (Hansch et coll., 1995), une pression de vapeur de 38,1 mmHg à 25 °C (Daubert et Danner, 1985) et une constante de la loi de Henry de $4,80 \times 10^{-6}$ atm·m³/mol à 25 °C (Park et coll., 1987).

Les renseignements fournis en vertu de l'article 71 de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999 indiquent qu'entre 10 000 et 100 000 kg de 1,4-dioxane ont été fabriqués au Canada en 2006 et qu'entre 10 000 et 100 000 kg ont été importés la même année et utilisés par des entreprises canadiennes (Environnement Canada, 2008).

Le 1,4-dioxane est principalement utilisé comme solvant industriel et commercial pour réduire la nature corrosive de certains composés (pour réduire le risque d'irritation) et pour améliorer leurs propriétés moussantes. Plus précisément, le 1,4-dioxane est utilisé dans la préparation de laques, d'enduits, de plastiques, de vernis, de poliss, de cires et d'adhésifs, ainsi que dans les produits pharmaceutiques, les matériaux de polyuréthane pour les dispositifs médicaux et les préparations nettoyantes et détergentes. Le 1,4-dioxane résiduel est un contaminant qui est formé comme sous-produit lors de la réaction de sulfonation avec des éthoxylates d'alcool présents dans certains cosmétiques, additifs alimentaires, matériaux d'emballage alimentaire et cultures vivrières traitées avec des pesticides contenant du 1,4-dioxane (Environnement Canada et Santé Canada, 2010; US EPA, 2014, 2015a). Il peut également être utilisé en laboratoire comme réactif et comme solvant dans la fabrication de produits ignifuges à base de brome. Du point de vue historique, le 1,4-dioxane a été utilisé principalement comme stabilisant dans les solvants chlorés (p. ex. le TCA), ce qui représentait environ 90 % de l'utilisation de 1,4-dioxane (US EPA, 2015a). L'utilisation de TCA a été éliminée en vertu du Protocole de Montréal de 1995 (PNUE, 2000), et de ce fait, l'utilisation du 1,4-dioxane comme stabilisant n'est plus importante.

On n'a identifié aucune source naturelle de 1,4-dioxane (Environnement Canada et Santé Canada, 2010). Les principales sources du 1,4-dioxane détecté dans l'eau potable aux États-Unis (É.-U.) sont les rejets d'eaux usées, les déversements accidentels, les fuites et les anciennes pratiques d'élimination de son solvant hôte, le TCA (Water Research Foundation, 2014). En effet, le 1,4-dioxane est souvent détecté dans les mêmes échantillons que les solvants chlorés; le TCE ou le TCA ont aussi été détectés dans 93,7 % des puits d'eau souterraine des installations de la Force aérienne des É.-U. où le 1,4-dioxane avait été détecté (n = 5 788 dans 49 installations) (Anderson et coll., 2012). Par ailleurs, dans une étude de 2 000 sites en Californie où les eaux souterraines avaient été contaminées par des solvants chlorés ou du 1,4-dioxane, un ou plusieurs solvants chlorés ont été détectés dans 95 % des échantillons contenant du 1,4-dioxane (Adamson et coll., 2014). Le 1,4-dioxane présent dans les eaux souterraines provient le plus souvent des sites d'enfouissement et des installations de recyclage des solvants. Les concentrations moyennes de 1,4-dioxane dans le lixiviat de sites d'enfouissement aux É.-U. variaient de 118 ppb dans les sites d'enfouissement municipaux à 466 ppb dans les sites d'élimination des déchets dangereux (comme décrit dans Mohr et coll., 2010). Les sources anthropogéniques de 1,4-dioxane comprennent notamment sa production et sa transformation, ainsi que sa formation non prévue

comme sous-produit de l'éthoxylation, résultant de la création de polymères éthoxylés destinés à des applications industrielles et à des produits de consommation (Robinson et Ciurczak, 1980; NICNAS, 1998; Black et coll., 2001). L'Inventaire national des rejets de polluants (INRP) recueille les renseignements fournis par des installations industrielles, commerciales et institutionnelles canadiennes concernant leurs activités de rejet (dans l'air, l'eau et le sol), d'élimination et de transfert de polluants et d'autres substances préoccupantes, dont le 1,4-dioxane.

Les rejets de 1,4-dioxane dans des plans d'eau ont totalisé 7 400 kg en 2011, 3 900 kg en 2012, 3 200 kg en 2013, 3 100 kg en 2014 et 4 300 kg en 2015 (INRP, 2016). Les rejets dans l'air ont totalisé 13 000 kg en 2011, 888 kg en 2012, 934 kg en 2013, 64 kg en 2014 et 1 100 kg en 2015. Aucun rejet dans le sol n'a été signalé.

4.1 Devenir dans l'environnement

Le 1,4-dioxane peut pénétrer dans l'environnement par l'air, le sol et l'eau. Dans l'air, le 1,4-dioxane demeure à l'état de vapeur et est dégradé par des réactions avec des radicaux hydroxyles formés par réaction photochimique, ce qui donne une demi-vie estimée de 35 heures (HSDB, 2015). En raison de sa pression de vapeur élevée, le 1,4-dioxane peut se volatiliser à partir d'un sol sec. Dans le sol et l'eau, le 1,4-dioxane résiste relativement bien à la biodégradation (US EPA, 2013). Le 1,4-dioxane est miscible dans l'eau (solubilité = 1 000 mg/L) et n'est pas fortement adsorbé sur la matière organique ($\log K_{oc} = 1,23$; $\log K_{ow} = -0,27$). Par conséquent, le 1,4-dioxane est très mobile dans les sols humides et pénètre facilement dans les horizons inférieurs du sol et les eaux souterraines (Mohr, 2010; US EPA, 2009, 2013). Selon la constante de la loi de Henry égale à $4,8 \times 10^{-6}$ atm.m³/mol, le 1,4-dioxane peut modérément se volatiliser à partir des eaux de surface et sa demi-vie est respectivement de 5 et 56 jours dans une rivière et un lac modélisés (US EPA, 2013). L'hydrolyse et la photolyse du 1,4-dioxane se produisent peu dans les eaux de surface. Ces processus du devenir dans l'environnement ne sont donc pas censés être importants. Dans les eaux souterraines, le 1,4-dioxane n'est pas bien éliminé, sa durée de vie variant entre 2 et 5 ans (Adamson et coll., 2015). Vu que le 1,4-dioxane résiste relativement bien à l'adsorption et à la biodégradation, il migre en général beaucoup mieux dans les eaux souterraines que de nombreux contaminants organiques, dont les autres solvants chlorés (Mohr, 2001; Mohr, 2010; Zenker et coll., 2003). Par exemple, sur le site d'enfouissement de Gloucester, à Ottawa (Ontario), le 1,4-dioxane s'est distancié de 500 pieds d'un panache de vapeur de TCA (Zenker et coll., 2003).

5.0 Exposition

Les principales sources d'exposition humaine au 1,4-dioxane sont l'inhalation d'air extérieur et de vapeurs pendant les activités de nettoyage, l'ingestion d'aliments et d'eau potable contaminés et les contacts cutanés avec les produits de consommation. Une évaluation de l'exposition au 1,4-dioxane a déjà été menée (Environnement Canada et Santé Canada, 2010) en fonction des estimations de l'exposition par l'entremise des milieux naturels et des produits de consommation. Cependant, les données canadiennes pour toutes les sources d'exposition sont limitées ou non disponibles. Ainsi, un facteur d'attribution (FA) par défaut de 0,2 pour le 1,4-dioxane dans l'eau potable a été appliqué.

5.1 Eau

Les données concernant les concentrations de 1,4-dioxane dans l'eau potable de l'Île-du-Prince-Édouard, de Terre-Neuve-et-Labrador, de la Nouvelle-Écosse, du Nouveau-Brunswick, du Manitoba, de la Saskatchewan, de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Yukon, des Territoires du Nord-Ouest et du Nunavut ne sont pas disponibles actuellement. Les données provenant de 111 régions de l'Ontario pour la période de 2013 à 2015 indiquaient que les concentrations de 1,4-dioxane étaient inférieures à la limite de détection (LD) de 0,02 µg/L dans 78 % des échantillons et qu'elles allaient de valeurs inférieures à la LD à 1,60 mg/L (Ministère de l'Environnement de l'Ontario, 2016). Les concentrations moyennes et médianes étaient respectivement de 0,06 et 0,02 µg/L (intervalle de confiance de 95 % de 0,05 à 0,07 µg/L sur la moyenne). Les données provenant des échantillons d'eau de surface et d'eau souterraine prélevés sur 24 sites au Québec pour la période de 2010 à 2016 ont montré que les concentrations de 1,4-dioxane étaient inférieures à la LD dans tous les échantillons (entre 0,03 et 0,5 µg/L) (Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte aux changements climatiques du Québec, 2016).

Les concentrations de 1,4-dioxane dans les eaux de surface dans l'est du Canada (Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse et Terre-Neuve et Labrador), mesurées dans 101 échantillons par le Bureau national de surveillance de la qualité de l'eau d'Environnement Canada, étaient toutes inférieures à la LD de 0,5 µg/L (CCME, 2008). L'évaluation préalable du 1,4-dioxane (Environnement Canada et Santé Canada, 2010) a révélé qu'Otson (1987) n'avait pas détecté de 1,4-dioxane dans 42 échantillons d'eau brute et 42 échantillons d'eau potable traitée provenant d'une station de traitement des eaux municipales située dans la région des Grands Lacs. La LD déclarée était de 10 µg/L. Le 1,4-dioxane a été détecté dans 13 % des échantillons d'eau souterraine prélevés à 200 m d'un site d'élimination des déchets de laboratoire à Ottawa, en Ontario, à des concentrations allant de 300 à 2 000 µg/L avec une LD de 150 µg/L (Lesage et coll., 1990). Des concentrations de 1,4-dioxane inférieures à 1 µg/L ont été observées entre 1983 et 1986 dans des échantillons d'eau souterraine prélevés à proximité de différents sites d'enfouissement au Canada, alors que les concentrations de 1,4-dioxane dans les échantillons d'eau souterraine prélevés sous les sites d'enfouissement atteignaient 500 µg/L en 1986 (Commission européenne, 2002; CCME, 2008). Dans une évaluation des concentrations de 1,4-dioxane dans 21 champs de captage de la région de Kitchener-Waterloo, le 1,4-dioxane a été détecté à des concentrations supérieures à 30 µg/L dans un champ de captage (champ de captage Greenbrook); il a aussi été détecté dans trois autres champs de captage (concentrations non précisées) (Stantec, 2014). Le 1,4-dioxane détecté dans le champ de captage Greenbrook provenait d'une région située au sud du champ de captage où se trouvaient un ancien site d'enfouissement (un site industriel historique et d'élimination des déchets), des sites industriels, une station d'incendie et une cour de travaux de la ville (Region of Waterloo, 2005). Le 1,4-dioxane a été détecté (concentrations non déclarées) dans les eaux souterraines de la région du Grand Napanee près d'un site d'enfouissement qui acceptait des déchets industriels solides domestiques, commerciaux et non dangereux (Tribunal de l'environnement de l'Ontario, 2015). Le 1,4-dioxane a été détecté à des concentrations allant de 1,3 µg/L à 10 µg/L dans neuf puits de la région presque cinq ans après la fermeture du site d'enfouissement en 2011 (Tribunal de l'environnement de l'Ontario, 2015; Waste Management, 2016a, 2016b). En général, les concentrations de 1,4-dioxane dans les sources d'approvisionnement en eau et dans l'eau potable sont inférieures aux LD. Cependant, des concentrations allant jusqu'à 2 000 µg/L ont été observées dans des échantillons d'eau souterraine prélevés à proximité des sites d'élimination des déchets.

Aux États-Unis, le 1,4-dioxane est visé par la « Third Unregulated Contaminant Monitoring Rule » (UCMR3) de l'US EPA, qui prévoyait le suivi de plus de 5 000 sources d'approvisionnement en eau potable (US EPA, 2012a). Des concentrations de 1,4-dioxane supérieures au seuil minimal de niveau déclaré de 0,07 µg/L ont été détectées dans 22 % des réseaux publics de distribution de l'eau testés (7 % > 0,35 µg/L; 0 % > 35 µg/L) (US EPA, 2017). Une autre analyse des données obtenues en vertu de l'UCMR3 menée par Adamson et coll. (2017) a montré que la fréquence de détection du 1,4-dioxane dans les eaux de surface était légèrement inférieure à celle observée dans les eaux souterraines. Cependant, les concentrations de 1,4-dioxane dans les eaux souterraines étaient supérieures à celles enregistrées dans les eaux de surface, ce qui expliquait pourquoi la concentration de 1,4-dioxane était supérieure à 0,35 µg/L dans un grand nombre de réseaux. Par ailleurs, d'autres études ont mis en évidence la présence de 1,4-dioxane dans les eaux de surface et les effluents de stations de traitement d'eaux usées (Simonich et coll., 2013; Sun et coll., 2016). Sun et coll. (2016) ont observé des concentrations de 1,4-dioxane pouvant atteindre 436 µg/L en aval des rejets d'une station de traitement d'eaux usées.

5.2 Aliments

Les données du Japon et des É.-U. indiquent que le 1,4-dioxane est présent dans plusieurs groupes alimentaires (Nishimura et coll., 2005). Aucune étude portant sur le 1,4-dioxane dans les aliments au Canada n'a été identifiée. Des estimations conservatrices de l'exposition au 1,4-dioxane par voie alimentaire ont été calculées dans l'évaluation préalable du 1,4-dioxane de 2010 (Environnement Canada et Santé Canada, 2010). L'évaluation a supposé que le 1,4-dioxane était présent comme impureté dans quatre additifs alimentaires autorisés (polysorbate 60, 65 et 80 et polyéthylène glycol) au niveau maximal autorisé par les normes de qualité alimentaire pour ces additifs alimentaires (10 mg de 1,4-dioxane par kg d'additif alimentaire) (US Pharmacopeial Convention, 2008). On estime que la plus forte exposition au 1,4-dioxane provenant d'additifs alimentaires survient chez les enfants âgés de 1 à 4 ans (~0,335 µg/kg poids corporel [p.c.] par jour). Les estimations faites dans cette analyse sont jugées conservatrices, car elles reposent sur l'utilisation et la limite maximale de résidus de 1,4-dioxane dans les additifs alimentaires autorisés et sur l'hypothèse selon laquelle aucune alternative pour le même effet technique n'était utilisée, et elles ne tiennent pas compte des pertes dues à la volatilité en raison du faible point d'ébullition du 1,4-dioxane.

L'apport par voie alimentaire des nourrissons (< 6 mois) se fait principalement par le lait maternel ou les préparations pour nourrissons, dans lesquels les concentrations de 1,4-dioxane n'ont pas été analysées. Un modèle pharmacocinétique physiologique étudiant le transfert du 1,4-dioxane par le lait maternel chez les femmes exposées au travail a prédit un transfert important par le lait maternel (18 % du 1,4-dioxane inhalé) en dépit d'un coefficient de partage lait-sang expérimental de 0,89, ce qui laisse présager que la concentration de 1,4-dioxane à l'équilibre soit plus élevée dans le sang que dans le lait maternel (Fisher et coll., 1997). Environnement Canada et Santé Canada (2010) ont présenté une estimation de la limite supérieure de l'apport journalier de 1,07 µg/kg p.c. par jour pour les nourrissons nourris au lait maternisé associé à la consommation d'eau requise pour reconstituer la préparation.

5.3 Air

Aucune information concernant les concentrations de 1,4-dioxane dans l'air au Canada n'a été répertoriée. Fellin et Otson (1997) ont estimé les concentrations de 1,4-dioxane à 0,646 µg/m³

dans l'air ambiant et à 0,685 µg/m³ dans l'air intérieur au Canada. Des études menées aux É.-U. en 1984 ont révélé des concentrations de 1,4-dioxane allant jusqu'à 4,2 µg/m³ dans l'air intérieur et 4,6 µg/m³ dans l'air extérieur et des concentrations médianes allant jusqu'à 0,26 µg/m³ et à 0,27 µg/m³ dans l'air intérieur et extérieur, respectivement (Pellizzari et coll., 1986). Ces niveaux sont semblables à d'autres concentrations de 1,4-dioxane mesurées dans des échantillons d'air aux É.-U. (Harkov et coll., 1984; Shah et Singh, 1988; Brown et coll., 1994)

5.4 Produits de consommation

L'exposition des consommateurs au 1,4-dioxane se produit par inhalation ou par contact cutané avec des produits contenant des tensioactifs éthoxylés, y compris des produits de soins personnels et des savons/détergents. Le 1,4-dioxane a été détecté dans divers produits de consommation jusqu'à raison de 45,5 mg/kg dans le shampooing capillaire, 0,14 mg/kg dans le revitalisant capillaire, 7,5 mg/kg dans le savon à mains et 15,7 mg/kg dans les gels de douche, mais n'a pas été détecté dans le détergent à lessive (LD < 5 mg/kg; Scalia et Menegatti, 1991; Fuh et coll., 2005; Makino et coll., 2006; Tanabe et Kawata, 2008; Tahara et coll., 2013). Dans leur résumé d'un sondage mené par la Food and Drug Administration des É.-U. sur des produits cosmétiques contenant du 1,4-dioxane, Black et coll. (2001) ont fait état de concentrations allant jusqu'à 279 mg/kg dans les produits cosmétiques et supérieures à 85 mg/kg dans les shampooings pour enfants. Le 1,4-dioxane peut pénétrer et être absorbé par la peau après une application ou une exposition topique (Marzulli et coll., 1981). Cependant, la majeure partie du 1,4-dioxane s'évapore avant le contact avec la peau en raison de sa nature volatile et il continue à s'évaporer une fois appliqué, ce qui réduit le temps de contact.

Environnement Canada et Santé Canada (2010) ont évalué le risque d'exposition pour plusieurs produits de consommation dans divers groupes d'âge. Les femmes ont été considérées comme le groupe démographique le plus fortement exposé en raison de l'utilisation de produits cosmétiques et d'autres produits de consommation. L'apport global estimé de 1,4-dioxane pour l'utilisation quotidienne de shampooing capillaire, de revitalisant capillaire, de gel de douche et d'hydratant corporel était de 1,2 µg/kg p.c. par jour chez les femmes, principalement par inhalation de 1,4-dioxane volatilisé. L'analyse de l'exposition a révélé que l'apport de 1,4-dioxane chez les enfants âgés de 0 à 6 mois (par l'utilisation quotidienne d'hydratants pour la peau, de shampooing pour les cheveux et de produits de lavage corporel) était minime (apport global estimé de $4,2 \times 10^{-5}$ mg/kg p.c. par jour). En outre, l'exposition des femmes aux produits de nettoyage ménager, y compris les liquides à vaisselle et les détergents, a également été jugée minime (apport global estimé de $2,9 \times 10^{-4}$ mg/kg p.c. par jour).

5.5 Sol

Aucune information n'est disponible concernant les niveaux de 1,4-dioxane dans le sol au Canada. Un rapport de Golder Associates (1987) stipule que le 1,4-dioxane n'a pas été détecté dans les sols des milieux urbains au Canada (LD 100 µg/kg), ce qui est cohérent avec sa faible absorption par le sol (section 4.1).

5.6 Exposition par voies multiples par l'eau potable

Pour évaluer l'exposition globale au 1,4-dioxane dans l'eau potable, on a évalué la contribution relative de l'absorption par voie cutanée et par inhalation lors de la baignade et de la douche selon une approche d'évaluation de l'exposition par voies multiples à deux niveaux (Krishnan, 2004; Krishnan et Carrier, 2008). Pour chaque voie d'exposition, le premier niveau détermine si la contribution de la voie d'exposition est importante et le deuxième niveau

détermine la contribution de la voie d'exposition, exprimée en équivalent litre (L-eq) par jour. On considère qu'une voie d'exposition est importante si elle est équivalente à au moins 10 % de la dose absorbée via l'eau potable (c.-à-d. 10 % de 1,5 L).

En ce qui concerne l'exposition par voie cutanée, l'objectif du niveau 1, soit 0,15 L-eq, est associé à un coefficient de perméabilité cutanée (K_p) aux COV de 0,024 cm/h (Krishnan et Carrier, 2008). En utilisant le coefficient de partage octanol:eau (K_{OW}) et le poids moléculaire du 1,4-dioxane, le coefficient de perméabilité cutanée a été estimé à 0,013 cm/h. Étant donné que cette valeur est inférieure à l'objectif du niveau 1, l'exposition par absorption cutanée n'est pas considérée comme importante et aucun autre calcul de la contribution L-eq n'est requis.

Pour l'exposition par inhalation, l'objectif de niveau 1 de 0,15 L-eq est associé à un rapport de concentration air-eau ($F_{\text{air:eau}}$) de 0,00063, qui se base sur un temps d'exposition de 0,5 heure, un taux de ventilation de 675 l/h pour les adultes, et une fraction d'absorption de 0,7. En utilisant la constante de la loi de Henry de $2,41 \times 10^{-4}$ obtenue par le programme EPI Suite de l'US EPA (2000a), la valeur $F_{\text{air:eau}}$ pour le 1,4-dioxane a été estimée à 0,00015. Étant donné que cette valeur est inférieure à l'objectif du niveau 1, l'exposition par inhalation n'est pas considérée comme importante et aucun autre calcul de la contribution L-eq n'est requis.

Étant donné que les critères du niveau 1 n'étaient pas satisfaits pour les deux voies d'exposition, 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.

6.0 Méthodes d'analyse

L'analyse du 1,4-dioxane dans l'eau peut être difficile en raison de sa grande affinité pour l'eau (Isaacson et coll., 2006; Li et coll., 2011; Sun et coll., 2016). Les méthodes d'analyse disponibles pour la détermination du 1,4-dioxane dans l'eau comprennent la chromatographie en phase gazeuse (CPG) avec détecteur à ionisation de flamme (DIF) ou la spectrométrie de masse (SM). L'extraction liquide-liquide et l'extraction en phase solide (EPS) sont les méthodes de préparation d'échantillon les plus couramment utilisées pour atteindre des limites de détection inférieures à 1 µg/L. D'autres méthodes d'extraction, comme la microextraction en phase solide, la microextraction congelée, la distillation sous vide ainsi que la purge et le piégeage à haute température ou à durée prolongée, sont aussi des méthodes de préparation appropriées pour la mesure de faibles concentrations de 1,4-dioxane (Draper et coll., 2000; Strout et coll., 2004; Isaacson et coll., 2006; Li et coll., 2011; Sun et coll., 2016).

L'US EPA a mis au point plusieurs méthodes pour l'analyse du 1,4-dioxane dans la source d'approvisionnement en eau et dans l'eau potable. Ces méthodes peuvent être utilisées pour mesurer le 1,4-dioxane dans l'eau à des niveaux bien inférieurs à la CMA (US EPA, 1996, 2000b, 2008, 2015b). Il convient de noter que certaines de ces méthodes ont été élaborées pour l'analyse d'un ensemble de COV et d'autres composés organiques. Cependant, comme les propriétés chimiques du 1,4-dioxane sont différentes de celles des COV, ces méthodes ont souvent des limites de détection élevées et des temps d'extraction longs; de plus, elles nécessitent de gros volumes d'échantillons et de solvants pour l'analyse de 1,4-dioxane (Isaacson et coll., 2006; Li et coll., 2011).

Il n'existe aucune donnée statistique concernant le 1,4-dioxane qui permette de déterminer le seuil pratique d'évaluation quantitative réalisable par une grande variété de laboratoires. Dans leurs rapports, les laboratoires utilisent généralement un seuil minimal de déclaration (SMD) pour indiquer la plus faible concentration d'un analyte qui peut être déterminé avec un niveau

acceptable d'exactitude et de précision. L'US EPA a défini le seuil minimal de niveau à déclarer de la plus faible concentration (LCMRL) comme la plus faible concentration à laquelle un rendement entre 50 et 150 % peut être attendu d'un analyste dans 99 % des cas. Les méthodes décrites ci-dessous utilisent différentes techniques d'extraction et de mesure, et leurs limites de détection et de déclaration varient grandement. Les autorités compétentes devraient discuter de la méthode utilisée par le laboratoire et veiller à ce que la limite de détection de la méthode (LDM) ou le SMD appropriés soient atteints afin d'évaluer adéquatement si la concentration de 1,4-dioxane est inférieure à la CMA.

L'US EPA (2008, 2015b) a élaboré deux méthodes d'analyse normalisées pour l'analyse du 1,4-dioxane dans l'eau potable. Dans la méthode 522 de l'US EPA, l'échantillon est dopé avec un étalon interne marqué puis il est passé dans une cartouche d'extraction en phase solide (EPS). L'extrait est séché et injecté sur une colonne de CPG à haute résolution avec un spectromètre de masse fonctionnant en mode SIM (« selected ion monitoring »). La LDM pour cette méthode est de 0,020 µg/L. Deux LCMRLs pour un laboratoire unique (0,036 µg/L et 0,047 µg/L) ont été déterminés à l'aide de cette méthode et de l'eau de qualité réactif (US EPA, 2008). La surveillance du 1,4-dioxane a été incluse dans l'UCMR3 de l'US EPA. Cette règle stipule qu'en ayant recours à la méthode 522, une LDM de 0,07 µg/L doit être atteinte par les laboratoires effectuant les analyses (US EPA, 2012a). La valeur de cette LDM a été déterminée d'après les données sur les SMD provenant de plusieurs laboratoires (US EPA, 2012b).

La méthode 541 de l'US EPA, plus récente, nécessite le dopage de l'échantillon avec deux analytes de substitution suivis d'une extraction sur une cartouche EPS. Les cartouches sont séchées et éluées avec du méthanol à 5 % dans du dichlorométhane avant d'être soumises à une analyse directe par CPG-SM en mode SIM. La LCMRL pour un laboratoire unique pour cette méthode est de 0,074 µg/L (US EPA, 2015b).

L'US EPA a également élaboré plusieurs méthodes normalisées pour l'analyse des composés organiques volatils et semi-volatils (y compris le 1,4-dioxane) dans différentes matrices. Les méthodes 8015C et 8260B de l'US EPA déterminent la concentration de 1,4-dioxane dans les eaux de surface ou souterraines par injection directe d'échantillons aqueux ou par préparation de l'échantillon par distillation azéotropique (méthode EPA 5031), suivie d'une analyse par CPG-DIF (méthode EPA 8015C) ou par CPG-SM (méthode EPA 8260B). Les LDM sont de 15 µg/L pour la méthode 8015C et de 12 µg/L pour la méthode 8260B lorsqu'on utilise une distillation azéotropique pour la préparation des échantillons. Aucune donnée sur le SMD n'a été publiée pour l'une ou l'autre des méthodes (US EPA, 1996, 2000b). Ces méthodes présentent l'avantage de pouvoir être utilisées sur de nombreux COV ainsi que le 1,4-dioxane, ce qui peut être utile pour les sites où plusieurs contaminants sont présents.

Bien que le 1,4-dioxane ne soit pas classé comme un analyte, d'autres méthodes de l'US EPA (p. ex. 8270D) faisant appel à l'extraction liquide-liquide et à la CPG-SM ont été modifiées et utilisées pour l'analyse du 1,4-dioxane dans les sources d'approvisionnement en eau. Un résumé des méthodes modifiées de l'US EPA pour inclure le 1,4-dioxane comme analyte ainsi que des autres méthodes qui ont été rapportées dans la documentation scientifique sont disponibles dans Sun et coll. (2016).

7.0 Considérations liées aux technologies de traitement

La structure chimique du 1,4-dioxane, une molécule organique cyclique présentant deux liens éther opposés, le rend résistant à l'hydrolyse et à la biodégradation dans l'environnement.

De plus, en raison des propriétés physiques et chimiques du 1,4-dioxane dont il a été question dans la section 4.0 (solubilité élevée dans l'eau, faible constante de la Loi de Henry et faible capacité d'adsorption), il peut être difficile de l'éliminer de l'eau à l'aide de technologies communes de traitement de l'eau potable (US EPA, 2006; Mohr et coll., 2010; Stepien et coll., 2014; Water Research Foundation, 2014; DiGuseppi et coll., 2016). Par conséquent, il est nécessaire d'employer des technologies plus avancées (donc plus complexes) pour éliminer le 1,4-dioxane. Cela montre l'importance de mettre en place des stratégies de protection des sources d'approvisionnement en eau et une approche « de la source au robinet », afin de prévenir ou de réduire au minimum la présence de 1,4-dioxane dans les sources d'approvisionnement en eau potable (CCME, 2004).

7.1 Échelle municipale

Étant donné que les plus grandes concentrations de 1,4-dioxane sont retrouvées principalement dans les eaux souterraines, les données sur les techniques de traitement rapportées dans les publications scientifiques proviennent de sites d'assainissement des eaux souterraines (Mohr, 2001; US EPA, 2006; Mohr et coll., 2010; Woodard et coll., 2014) ou de systèmes d'approvisionnement en eau potable utilisant des eaux souterraines (Rocarro et coll., 2012; Civardi et coll., 2012; Collins et coll., 2014). Les données indiquent que les technologies utilisées pour traiter les eaux souterraines destinées à l'approvisionnement en eau potable tel que la chloration, l'irradiation ultraviolette (UV) et d'autres technologies d'oxydation chimique tel que le permanganate, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'ozone (O_3) ne sont pas efficaces individuellement pour éliminer le 1,4-dioxane (Zenker et coll., 2003; US EPA, 2011). En outre, étant donné que le 1,4-dioxane se trouve souvent dans les eaux souterraines où des COV comme le TCA sont présents, les services publics doivent savoir que les technologies de traitement couramment utilisées pour éliminer les COV telles que le stripage à l'air et le charbon actif en grains (CAG) ont une efficacité limitée pour éliminer le 1,4-dioxane (0 à 35 %) (Bowman et coll., 2003; Mohr et coll., 2010; Rocarro et coll., 2012). Bien que les données soient limitées, des études ont également montré que le 1,4-dioxane pouvait être présent dans les réserves d'eau de surface (Sun et coll., 2016; US EPA, 2017) et il est prouvé que les technologies traditionnelles de traitement des eaux de surface telles que la filtration conventionnelle (c.-à-d. la coagulation, la sédimentation et la filtration) ne sont pas efficaces pour l'éliminer (Stepien et coll., 2014). Les eaux usées traitées utilisées pour les applications directes et indirectes de réutilisation de l'eau potable peuvent également être une source de 1,4-dioxane dans les systèmes d'approvisionnement en eau potable (Rodriguez et coll., 2009; Yangali-Quintanilla et coll., 2010; Liang et coll., 2011; Orange County Water District, 2015).

Étant donné que les technologies de traitement classiques utilisées dans les stations de traitement des eaux de surface et des eaux souterraines ont une capacité limitée pour éliminer le 1,4-dioxane, les services de l'eau devront probablement envisager d'utiliser d'autres technologies de traitement pour éliminer le 1,4-dioxane de l'eau potable. Les technologies de traitement utilisant des procédés d'oxydation avancée (POA) sont considérées les méthodes de traitement les plus efficaces lorsque le couplage $H_2O_2-O_3$ ou UV- H_2O_2 sont utilisés (Zenker et coll., 2003; Mohr et coll., 2010; US EPA, 2011). Les adsorbants synthétiques se sont également avérés efficaces dans un nombre limité d'applications à pleine échelle (Woodard et coll., 2104). Ces technologies peuvent généralement permettre d'obtenir dans l'eau traitée des concentrations inférieures à 10 µg/L et souvent même inférieures à 3 µg/L. Les essais pilotes indiquent que les membranes d'osmose inverse (OI) permettent également d'éliminer environ 90 % du 1,4-dioxane

(Schoonenberg-Kegel et coll., 2010; Liang et coll., 2011, Metropolitan Water District of Southern California, 2012). Le choix de la meilleure technologie de traitement pour l'élimination du 1,4-dioxane dépend de la concentration de 1,4-dioxane dans la source d'approvisionnement en eau, de la composition chimique globale de l'eau, des procédés sélectionnés et d'autres objectifs de qualité de l'eau. Il est recommandé d'effectuer des études à l'échelle de banc d'essai et des essais pilotes avant la conception et l'installation d'un système de traitement. Des études de traitabilité présentées dans des publications scientifiques fournissent des renseignements utiles sur les autres facteurs à prendre en considération lors du choix d'une technologie pour l'élimination du 1,4-dioxane (Civardi et coll., 2012; Rocarro et coll., 2012).

Une solution sans recours à un traitement consiste à mélanger l'eau d'une source d'approvisionnement contaminée à une eau contenant peu ou pas de 1,4-dioxane. Cela permet de s'assurer que l'eau distribuée au consommateur présente une concentration finale inférieure à la CMA. Il faut accorder une attention particulière à la qualité de l'eau de la nouvelle source d'approvisionnement avant d'apporter tout changement à la source existante. Il faut caractériser la qualité de l'eau afin de s'assurer que les changements dans la qualité de l'eau résultant des mesures de contrôle sont évalués et que les impacts potentiels sur les procédés de traitement existants et sur le réseau de distribution sont déterminés.

7.1.1 Procédés d'oxydation avancée

Les POA ont été utilisés pour éliminer les contaminants qui résistent aux procédés classiques de traitement par oxydation chimique. Ils comprennent l'utilisation de combinaisons appropriées d'oxydants chimiques (p. ex. O_3 , H_2O_2 ou UV) pour générer des radicaux hydroxyles hautement réactifs, qui oxydent rapidement et non sélectivement les contaminants organiques. Les POA utilisant un couplage H_2O_2 - O_3 ou UV- H_2O_2 sont les méthodes les plus efficaces pour le traitement du 1,4-dioxane dans l'eau potable, et ils permettent d'obtenir systématiquement une réduction de plus de 99 % (Mohr, 2001; Zenker et coll., 2003; US EPA, 2006; Mohr et coll., 2010; US EPA, 2011; Water Research Foundation, 2014; DiGuseppi et coll., 2016). Cependant, la dégradation du 1,4-dioxane au moyen d'un POA est fonction de la dose d'oxydant et son efficacité varie selon les systèmes en fonction de divers facteurs, y compris la qualité de l'eau et les conditions d'exploitation.

Les paramètres de la qualité de l'eau, tels que la matière organique, la turbidité, l'alcalinité, le fer, le sulfure, le nitrate, le nitrite et l'ammoniac jouent un rôle important dans les POA, car ce sont des piègeurs de radicaux hydroxyle qui peuvent réduire l'efficacité de l'oxydation du contaminant d'intérêt ou entraver la transmission de la lumière pour le traitement UV. Il faut également tenir compte de la formation potentielle de bromate dans les systèmes où l'ozone est utilisé si du bromure est présent dans l'eau brute (Ikehata et coll., 2016). De plus amples renseignements sur la formation de bromate par des procédés d'ozonisation et sur les autres sources de bromate dans les systèmes d'approvisionnement en eau potable figurent dans le document technologie sur le bromate (Santé Canada, 2016).

7.1.1.1 Peroxyde d'hydrogène et UV

Le couplage de la lumière UV et du H_2O_2 (UV- H_2O_2) constitue un procédé d'oxydation en deux étapes. Dans la première étape, la lumière UV décompose le peroxyde d'hydrogène par photolyse pour générer des radicaux hydroxyle à travers une série de réactions en chaîne. Les radicaux réagissent alors avec le contaminant (par exemple le 1,4-dioxane) et d'autres constituants inorganiques et organiques dans l'eau. Les systèmes peuvent être conçus en utilisant des lampes à basse pression et à haut rendement ou des lampes à pression moyenne avec addition

de H₂O₂. Il est important d'optimiser la dose de H₂O₂ et de désactiver l'excès de H₂O₂ suite au POA, ce qui est généralement fait par l'addition de produits chimiques (chlore libre, agents réducteurs à base de soufre) ou du CAG (US EPA, 2011). Les principaux facteurs pris en considération lors de la conception et de l'exploitation des systèmes UV-H₂O₂ comprennent : la dose de H₂O₂, le type et l'intensité de la lampe UV, le temps de contact du réacteur, ainsi que le pH et la température. Les paramètres de la qualité de l'eau, tels que la turbidité, le fer, la dureté et le nitrate, qui peuvent perturber la transmission de la lumière UV, sont également importants. Les radicaux hydroxyles générés par le couplage UV-H₂O₂ ne sont pas sélectifs et peuvent donc être captés par des composés de piégeage organiques et inorganiques (Maurino et coll., 1997).

Le couplage UV-H₂O₂ est une technologie efficace pour le traitement du 1,4-dioxane dans les eaux souterraines (réduction de plus de 99 %); il a fait l'objet de nombreuses applications à pleine échelle ou à l'échelle de banc d'essai (Mohr, 2001; US EPA, 2006; Mohr et coll., 2010; Rocarro et coll., 2012; Civardi et coll., 2012; Collins et coll., 2014; DiGuseppi et coll., 2016). Les premières études sur l'utilisation du couplage UV-H₂O₂ pour l'élimination du 1,4-dioxane de l'eau ont montré que l'oxydation avancée du 1,4-dioxane suivait une cinétique de pseudo-premier ordre. Les auteurs ont noté la formation de produits primaires tels que le formaldéhyde, l'acide méthoxyacétique et un certain nombre d'esters (Stefan et Bolton, 1998).

Les systèmes de traitement UV-H₂O₂ pilotes et à pleine échelle ont montré qu'il est possible d'atteindre une concentration inférieure à 10 µg/L et souvent inférieure à 3 µg/L dans l'eau traitée (US EPA 2006; Civardi et coll., 2012; Rocarro et coll. 2012; Collins et coll., 2014). Rocarro et coll. (2012) ont présenté les données d'un système pilote UV-H₂O₂ à lampes UV à basse pression et à haut rendement utilisé pour traiter un système d'approvisionnement en eau souterraine présentant une concentration de 1,4-dioxane de 8 µg/L. On a observé une destruction de 95 % du 1,4-dioxane dans les conditions suivantes : débits de 150 gallons par minute (gal/min), 1,8 ppm (mg/L) de H₂O₂ et dose d'énergie électrique (DEE) de 0,059 kWh/m³. Une plus grande élimination du 1,4-dioxane menant à des concentrations inférieures à la limite de détection de l'étude (0,25 µg/L) a été atteinte à des valeurs de DEE légèrement supérieures (0,13-0,24 kWh/m³/ordre) [Rocarro et coll., 2012]. Un système de lampes à basse pression et à haut rendement UV-H₂O₂ à pleine échelle conçu pour traiter 2,2 millions de gallons par jour d'eau souterraine avec une concentration de 1,4-dioxane de 300 µg/L a été décrit par Civardi et coll. (2014). Lors de la mise en service initiale, le système fonctionnait à 400 gal/min avec 18 mg/L de H₂O₂ et 0,82 kWh/kgal de DEE. Le système a atteint une réduction supérieure à 99,95 % du 1,4-dioxane (concentration de l'influent de 140 µg/L) et une concentration dans l'eau traitée inférieure à la LD de 0,07 µg/L (Civardi et coll., 2012).

Les systèmes UV-H₂O₂ ont également traité avec succès les concentrations plus élevées de 1,4-dioxane typiquement présentes dans des sites contaminés. L'US EPA (2006) a décrit un système de traitement des eaux souterraines à pleine échelle reposant sur le couplage UV-H₂O₂ qui utilisait du H₂O₂ et un système UV à chambres multiples composé de 22 lampes avec une exposition à l'eau de 5 secondes (les données sur la dose de H₂O₂ ou l'énergie UV n'étaient pas fournies). Le système a réduit la concentration de 1,4-dioxane de 4 000 µg/L à des concentrations allant de 1 à 10 µg/L.

7.1.1.2 Peroxyde d'hydrogène et ozone

Dans les systèmes H₂O₂-O₃, le H₂O₂ est couplé à l'O₃ pour favoriser la formation de radicaux hydroxyle. Le H₂O₂ est injecté dans une solution aqueuse où la forme déprotonée du H₂O₂ (HO₂⁻) réagit avec l'O₃ pour former des radicaux hydroxyle (von Gunten, 2003). Le rapport H₂O₂-O₃ appliqué, généralement compris entre 0,2 et 3,0, est déterminé en fonction des besoins

de désinfection, de la concentration de bromure, de la concentration de contaminants et d'autres paramètres de la qualité de l'eau. Les principaux sous-produits du couplage $H_2O_2-O_3$ devraient être semblables à ceux formés par l'ozonation seule. Les procédés à base d'ozone et les POA forment du bromate en présence de bromure. Les services de l'eau qui envisagent d'utiliser le couplage $H_2O_2-O_3$ pour le traitement du 1,4-dioxane devraient avoir une bonne connaissance de la provenance et de la concentration de bromure dans leurs sources d'eau et de la variabilité saisonnière des paramètres de la qualité de l'eau pouvant affecter la formation de bromate ou d'autres sous-produits de désinfection (Santé Canada, 2016). Les systèmes $H_2O_2-O_3$ peuvent avoir différentes configurations. Dans certains cas, le H_2O_2 est ajouté pendant la deuxième étape de l'opération (c'est-à-dire le procédé peroxone) en étant injecté dans la seconde chambre d'un contacteur d'ozone (US EPA, 2011). Cette configuration permet aux services de l'eau d'obtenir des crédits de désinfection pour l'ozonation tout en profitant des avantages du POA pour la destruction des micropolluants. Une autre configuration est un système de marque déposée dans lequel le H_2O_2 est injecté dans le flux d'eau en premier, suivi d'une injection à haute pression de O_3 . Le O_3 est injecté à différents endroits le long du parcours d'écoulement en série pour réduire au minimum la création de bromate (Mohr et coll., 2010). La désactivation de l'excès de H_2O_2 doit être effectuée à la fin du processus de traitement.

Des systèmes $H_2O_2-O_3$ à pleine échelle sont capables de traiter des concentrations de 1,4-dioxane allant de 4,6 à 320 $\mu\text{g/L}$ pour réduire les concentrations dans l'eau traitée à moins de 10 $\mu\text{g/L}$ et, dans la plupart des cas, à moins de 3 $\mu\text{g/L}$ (Bowman et coll., 2003; US EPA 2006, Mohr et coll., 2010; DiGuseppi et coll., 2016). Les données sur cinq systèmes de traitement $H_2O_2-O_3$ à pleine échelle de l'US EPA (2006), ont démontré que quatre des systèmes permettaient d'atteindre des concentrations dans l'eau traitée inférieures à 1 $\mu\text{g/L}$ (données opérationnelles non fournies). Bowman et coll. (2003) ont présenté des données sur un système de 500 gal/min utilisant trois injecteurs d'ozone avec des mélangeurs statiques de 8 pouces, 3,1 mg/L de O_3 et 6,9 mg/L de H_2O_2 . Le système était capable de faire baisser une concentration de 4,1 $\mu\text{g/L}$ de 1,4-dioxane en dessous de la LD de 0,95 $\mu\text{g/L}$. Les données à l'échelle pilote et à pleine échelle provenant d'autres sites ont montré que des concentrations plus élevées de 1,4-dioxane (300 à 7 000 $\mu\text{g/L}$) pouvaient être réduites à moins de 10 $\mu\text{g/L}$ en augmentant le nombre de cuves à réaction et les quantités de O_3 et de H_2O_2 (US EPA, 2006; Mohr et coll., 2010).

7.1.2 Adsorption

Compte tenu du faible coefficient de partage carbone organique-eau et de l'hydrophilie du 1,4-dioxane, on ne s'attend pas à ce qu'il soit efficacement éliminé en utilisant du charbon activé en poudre ou en grains (Summers et coll., 2014). Bien que des études à l'échelle de banc d'essai aient démontré des éliminations modérées (50 à 67 % d'élimination) du 1,4-dioxane par des colonnes (McGuire et coll., 1978; Zenker et coll., 2003), les données à pleine échelle ont montré que le 1,4-dioxane était mal éliminé par le CAG (Rocarro et coll., 2012). On a observé le point de percée du 1,4-dioxane après 1 500 volumes de lit tandis que d'autres contaminants organiques n'ont pas percé avant 20 000 volumes de lit (Rocarro et coll., 2012). De même, Schoonenberg-Kegel et coll. (2010) ont constaté qu'une colonne de CAG avec 0,7 l de charbon, une vitesse de chargement hydraulique de 14 l/h et un temps de contact en fût vide de 3 minutes ne permettait de supprimer que 18 % (concentration de l'influent de 2 000 $\mu\text{g/L}$) du 1,4-dioxane après 1 200 volumes de lit. Dans l'ensemble, il est probablement peu pratique d'utiliser des procédés ayant recours au charbon actif pour obtenir de faibles niveaux de 1,4-dioxane dans l'eau traitée, et ce, dans la plupart des conditions (DiGuseppi et coll., 2016).

Dans des études menées sur l'utilisation d'autres milieux d'adsorption pour l'élimination du 1,4-dioxane de l'eau, Woodard et coll. (2014) ont démontré qu'un milieu d'adsorption synthétique était efficace pour éliminer le 1,4-dioxane de l'eau pour une large gamme de concentrations et de conditions de fonctionnement. Le milieu est caractérisé comme un adsorbant carboné avec une grande surface, une grande porosité et une hydrophobicité plus élevée que le matériau de charbon actif conventionnel. La régénération est effectuée sur place à l'aide de vapeur à basse pression, de rayonnement micro-ondes, de solvants ou de gaz chauds. Deux applications à pleine échelle ont été rapportées dans cette étude. Un système de 15 gal/min constitué de multiples récipients de matériau filtrant synthétique en série fonctionnant en mode ascendant était capable de réduire des concentrations entre 20 et 60 µg/L de 1,4-dioxane à moins de 0,2 µg/L. Les auteurs ont noté que les conditions de régénération complète des milieux doivent être ajustées après la mise en service. Un plus grand système de 100 gal/min composé de deux lits de 70 pi³ de milieu synthétique permettait de réduire les concentrations de 1,4-dioxane très élevées (2 000 à 40 000 µg/L) à moins de 3,2 µg/L. La régénération était nécessaire tous les 2-3 jours.

7.1.3 Filtration sur membrane

Les deux principaux facteurs à prendre en considération pour l'élimination des contaminants au moyen de membranes sont la taille nominale des pores pour l'élimination physique et le matériau dont est constitué la membrane, qui peut provoquer un rejet fonctionnel dû aux interactions chimiques. Les membranes à faible pression telles que les membranes de microfiltration (MF) et d'ultrafiltration ne sont pas capables de rejeter le 1,4-dioxane, car la taille de leurs pores est supérieure à la taille de la molécule de 1,4-dioxane (Liang et coll., 2011). Des études à l'échelle de banc d'essai et des études pilotes limitées ont montré que la petite taille moléculaire de ce contaminant est le principal facteur à prendre en considération au moment de choisir une membrane particulière pour le traitement du 1,4-dioxane (Yangali-Quintanilla et coll. 2010; US EPA, 2011).

L'OI et, dans une moindre mesure, la nanofiltration (NF) pourraient être efficaces pour éliminer le 1,4-dioxane. Les essais pilotes avec une membrane composite à couche mince de polyamide ont montré qu'il est possible d'éliminer plus de 96 % du 1,4-dioxane par OI. Schoonenberg-Kegel et coll. (2010) ont montré qu'un élément de membrane enroulé en spirale de 4 pouces avec un débit de 1 500 l/h et un flux de perméation de 20 l/m²h était capable de réduire une concentration influente de 2 000 µg/L à 80 µg/L. Suite à des essais pilotes, Liang et coll. (2011) ont rapporté que l'utilisation d'éléments en spirale enroulés leur avait permis de réduire la concentration de 1,4-dioxane de 8 µg/L dans l'influent de 88 à 94 %. Le système comprenait 21 éléments (deux séries parallèles de 14 et 7 éléments) fonctionnant à un débit de 17,5 gal/min avec 84 % de récupération. À ce jour, des données provenant d'études à pleine échelle et démontrant l'élimination efficace du 1,4-dioxane dans les systèmes d'approvisionnement en eau potable ne sont pas disponibles. Cependant, les données d'un projet de réutilisation indirecte de l'eau potable dans lequel une étape d'une chaîne de traitements employant l'OI révèlent une élimination moyenne d'environ 90 % du 1,4-dioxane. Les concentrations initiales allaient de quantités non détectables à 3,2 µg/L (Orange County Water District, 2015).

Une élimination moins efficace a été obtenue dans une étude à l'échelle de banc d'essai utilisant des membranes NF de polyamide aromatique. Cette étude a révélé que les membranes NF avec un seuil de rétention des molécules en raison de leur poids moléculaire (MWCO) de 200 daltons étaient capables d'éliminer de 46 à 48 % du 1,4-dioxane (concentration influente de 5-18 µg/L) par rapport à une élimination négligeable en utilisant des membranes NF avec un

MWCO de 300 daltons (Yangali-Quintanilla et coll., 2010). Selon la concentration de 1,4-dioxane dans l'influent, il est possible que la NF ne soit pas suffisante pour réduire adéquatement la concentration de 1,4-dioxane dans l'eau traitée.

7.1.4 Biodégradation

On a étudié l'utilisation d'un traitement biologique modifié (bioréacteurs) pour l'élimination du 1,4-dioxane de l'eau et, bien que les processus biologiques de traitement de l'eau soient généralement peu efficaces concernant le 1,4-dioxane, les données montrent que le cométabolisme a produit une élimination partielle (Stanfill et coll., 2004; Zenker et coll., 2004; Masuda et coll., 2012; Cordone et coll., 2016). Des études limitées ont été menées sur l'utilisation de la biodégradation pour l'élimination du 1,4-dioxane, mais son applicabilité pour les systèmes d'eau potable à pleine échelle n'a pas été prouvée.

Zenker et coll. (2004) ont réalisé des expériences en laboratoire pour biodégrader les éthers cycliques avec un lit bactérien : en présence de tétrahydrofurane (THF) comme substrat de croissance, le réacteur était susceptible de biodégrader cométaboliquement des concentrations influentes de 1,4-dioxane allant de 200 à 1 250 µg/L avec une efficacité de 93 à 97 %. Cordone et coll. (2016) ont récemment publié des données provenant d'un système de traitement biologique aérobie à biomasse fixée et à pleine échelle conçu pour traiter des eaux souterraines et des lixiviats de sites d'enfouissement fortement contaminés contenant à la fois du 1,4-dioxane et du THF. Le système a été partiellementensemencé avec des milieux provenant d'une installation pilote, mais une population microbienne composée de bactéries indigènes provenant d'eaux souterraines a été jugée suffisamment efficace par elle-même. Le système était capable de dégrader cométaboliquement plus de 98 % du 1,4-dioxane et du THF présents à des concentrations allant jusqu'à 25 000 µg/L et 60 000 µg/L dans l'eau brute, respectivement. Au cours des phases ultérieures de fonctionnement du système, le mélange de l'approvisionnement en eau a entraîné une baisse des concentrations de 1,4-dioxane dans l'influent à 1 326 µg/L. La concentration moyenne dans l'eau traitée était de 93 µg/L (92 % d'élimination). Les auteurs ont noté que l'augmentation abrupte du débit et la baisse de température de l'eau (< 23 °C) entraînaient l'augmentation des concentrations de 1,4-dioxane dans l'eau traitée.

Une étude en laboratoire a montré que la dégradation cométabolique pouvait également produire des concentrations plus faibles de 1,4-dioxane qui sont plus représentatives des sources d'eau potable. McElroy et coll. (2015) ont étudié la dégradation cométabolique du 1,4-dioxane en utilisant des bactéries cultivées sur un isobutane. Les cultures pures de bactéries disponibles sur le marché étaient capables de dégrader le 1,4-dioxane présent à une concentration initiale de 100 µg/L à moins de 0,35 µg/L après 3 heures d'incubation à 30 °C. Les auteurs ont proposé que des filtres biologiquement actifsensemencés avec les bactéries appropriées pourraient être utilisés dans le cadre d'un système de traitement en vue de l'élimination du 1,4-dioxane.

7.1.5 Nouvelles technologies

Les POA alternatifs, y compris le H₂O₂ et le fer ferreux, l'oxydation photocatalytique et l'électro-peroxone) peuvent également être efficaces pour oxyder le 1,4-dioxane (Coleman et coll., 2007; Son et coll., 2009; Mohr et coll., 2010; Chitra et coll., 2012; Merayo et coll., 2014; Sekar et coll., 2014; Wang et coll., 2015). Cependant, ces technologies n'ont pas été mises en œuvre pour un traitement de l'eau potable à pleine échelle.

Le procédé utilisant le H₂O₂ et le fer ferreux (appelé réactif de Fenton) consiste à faire réagir le peroxyde d'hydrogène avec du fer ferreux pour produire des radicaux hydroxyle. Des études à l'échelle de banc d'essai ont montré que ce procédé pouvait rapidement oxyder le

1,4-dioxane dans des conditions acides. Les sous-produits identifiés comprenaient l'éthylène glycol, l'acide glycolique et l'acide formique (Merayo et coll., 2014). L'utilisation de la lumière UV pour faire réagir le dioxyde de titane et produire des radicaux hydroxyle permettant d'éliminer le 1,4-dioxane a aussi été étudiée (Coleman et coll., 2007). Des essais pilotes portant sur l'assainissement d'eaux souterraines contaminées ont diminué la concentration de 1,4-dioxane de 150 µg/L à moins de 1,9 µg/L (Mohr et coll., 2010). L'électrolyse avec ozonation visant à générer des radicaux hydroxyle à partir de réactions $H_2O_2-O_3$ a également été jugée efficace pour l'oxydation rapide du 1,4-dioxane (Wang et coll., 2015). Les auteurs ont noté que ce processus améliorerait la cinétique de dégradation du 1,4-dioxane et consommait moins d'énergie que l'ozonisation et l'électrolyse seule.

7.2 Échelle résidentielle

Dans les cas où l'élimination du 1,4-dioxane est souhaitable à l'échelle résidentielle, par exemple lorsqu'une résidence est approvisionnée en eau potable par un puits privé, un dispositif de traitement résidentiel peut permettre de réduire les concentrations de 1,4-dioxane dans l'eau potable. Avant d'installer un tel dispositif, il faut analyser l'eau pour en déterminer ses caractéristiques chimiques générales ainsi que la concentration de 1,4-dioxane dans la source d'approvisionnement en eau.

Pour vérifier l'efficacité du dispositif de traitement, un laboratoire accrédité doit analyser l'eau prélevée régulièrement en entrée et en sortie du dispositif. Les dispositifs de traitement peuvent voir leur capacité d'élimination diminuer avec le temps et à force d'être utilisés et doivent être entretenus ou remplacés. Les consommateurs devraient vérifier la durée de vie prévue des composants du dispositif de traitement selon les recommandations du fabricant, et les entretenir au besoin. Certains dispositifs de type résidentiel peuvent avoir une capacité nominale leur permettant de traiter des volumes supérieurs à ceux d'une seule résidence, de sorte qu'ils peuvent aussi être utilisés dans des réseaux de distribution de petite taille.

Santé Canada ne recommande aucune marque particulière de dispositif de traitement de l'eau potable, mais conseille fortement aux consommateurs d'utiliser des dispositifs dont la conformité aux normes pertinentes de NSF International (NSF) ou de l'American National Standards Institute (ANSI) est certifiée par un organisme de certification accrédité. Ces normes visent à établir des exigences minimales relatives aux matériaux, à la conception et à la construction des dispositifs de traitement de l'eau potable qui peuvent être vérifiées par un tiers. On s'assure ainsi que les matériaux contenus dans le dispositif ne libèrent pas de contaminants dans l'eau potable (c.-à-d. innocuité des matériaux). De plus, les normes englobent des exigences de performance qui précisent le taux d'élimination qui doit être assuré pour certains contaminants (c.-à-d. déclaration de réduction) qui peuvent être présents dans l'eau. Les organismes de certification (c.-à-d. des tiers), qui doivent être accrédités par le Conseil canadien des normes (CCN), garantissent qu'un produit est conforme aux normes en vigueur. Les organismes suivants ont été accrédités au Canada (CCN, 2020) :

- [Groupe CSA](#)
- [NSF International](#)
- [Water Quality Association](#)
- [UL LLC](#)
- [Bureau de normalisation du Québec](#)
- [International Association of Plumbing and Mechanical Officials](#)
- [Truesdail Laboratories, Inc](#)

Il est possible d'obtenir une liste à jour des organismes de certification accrédités auprès du CCN (CCN, 2020).

Les technologies de traitement de l'eau potable susceptibles d'éliminer efficacement le 1,4-dioxane à l'échelle résidentielle sont :

- l'osmose inverse;
- l'adsorption (p. ex. sur charbon actif).

Actuellement, le 1,4-dioxane ne figure pas dans les exigences de performance (p. ex. déclaration de réduction) des normes NSF/ANSI. Cependant, l'utilisation d'un dispositif de traitement certifié conforme à la norme NSF/ANSI 58 Reverse Osmosis Drinking Water Treatment Systems garantira que l'innocuité des matériaux utilisés dans ce dispositif a été vérifiée (NSF/ANSI, 2019 a,b).

L'eau qui a été traitée par osmose inverse peut corroder les éléments de plomberie internes. Par conséquent, ces dispositifs de traitement devraient uniquement être installés au point d'utilisation (p. ex. sur le robinet d'une cuisine). De plus, comme il faut de grandes quantités d'influent pour obtenir le volume requis d'eau traitée, ces dispositifs ne sont généralement pas pratiques si on les installe au point d'entrée.

Bien que le 1,4-dioxane ne soit pas bien éliminé dans des conditions de débits et de temps de contact rencontrées à plus grande échelle (c.-à-d. à l'échelle municipale), une étude a montré que le CAG pouvait éliminer efficacement de faibles concentrations de 1,4-dioxane (10 à 20 µg/L) dans les réseaux à faible débit comme les puits domestiques (Mohr, 2012). L'auteur a souligné qu'il était nécessaire de procéder à un nombre possiblement élevé d'ajustements sur les systèmes classiques de traitement au CAG pour atteindre de faibles teneurs en 1,4-dioxane. Comme il s'agit d'un procédé complexe, ce type de traitement ne peut être utilisé que dans les petits systèmes et nécessite un personnel technique pour le faire fonctionner.

8.0 Cinétique et métabolisme

Les données sur la cinétique et le métabolisme du 1,4-dioxane chez l'humain sont limitées. D'après une description détaillée de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination du 1,4-dioxane chez les rats exposés par voie orale, par inhalation ou par voie intraveineuse, le 1,4-dioxane est rapidement absorbé et métabolisé. Quelle que soit la voie d'administration, la principale voie d'élimination du 1,4-dioxane est l'excrétion urinaire de l'acide β -hydroxyéthoxyacétique (HEAA), qui est un métabolite du 1,4-dioxane. Le 1,4-dioxane présente une toxicocinétique non linéaire. La saturation du métabolisme a été observée chez les rats, et deux études chez l'humain ont montré que l'excrétion urinaire d'HEAA diminuait avec une augmentation de la dose d'inhalation (Young et coll., 1976, 1977). Les sections suivantes résument les éléments pertinents de la toxicocinétique du 1,4-dioxane.

8.1 Absorption

L'absorption gastro-intestinale a été rapide et presque complète chez les rats mâles Sprague-Dawley auxquels on a administré 10, 100 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour de 1,4-dioxane radiomarqué par gavage oral en une seule dose ou en 17 doses journalières consécutives (Young et coll., 1978a, 1978b). Moins de 2 % de la dose administrée a été récupérée dans les selles jusqu'à 72 et 480 heures après l'exposition dans les études sur l'exposition à une dose unique et

sur l'exposition à plusieurs doses, respectivement. Dans une autre étude, des rats F344/DuCrj mâles exempts d'organismes pathogènes spécifiques (SPF) ont reçu une dose orale unique de 65 mg de 1,4-dioxane deutérié par kg de poids corporel dissous dans l'eau (Take et coll., 2012). La dose a été choisie pour être égale à la dose journalière dans l'eau potable qui avait induit des mésothéliomes péritonéaux dans une étude antérieure (Kasai et coll., 2009). La concentration de 1,4-dioxane dans le sang a augmenté rapidement, atteignant un pic de 100 µg/mL 60 minutes après l'exposition, avant de redescendre à des quantités ne pouvant être détectées après 420 minutes. L'air exhalé n'a pas été analysé et la dose absorbée n'a pas été calculée.

L'absorption de 1,4-dioxane chez l'humain n'a été évaluée que pour l'exposition par inhalation (Young et coll., 1976, 1977 ; Goen et coll., 2016). Dans une étude menée auprès de cinq travailleurs d'une usine de 1,4-dioxane qui ont été exposés à une moyenne pondérée dans le temps (MPT) de 1,6 ppm de 1,4-dioxane dans l'air pendant 7,5 heures, Young et coll. (1976) ont calculé une dose absorbée de 0,37 mg/kg pour une personne de 70 kg en se basant sur une absorption pulmonaire présumée de 100 %. Dans une autre étude, quatre hommes volontaires ont été exposés à 50 ppm de vapeurs de 1,4-dioxane dans des chambres à air pendant six heures (Young et coll., 1977). Les concentrations plasmatiques de 1,4-dioxane ont augmenté rapidement dans les deux premières heures et ont ralenti entre trois heures et six heures. La concentration de HEAA a atteint un sommet 1 heure après l'exposition et avait descendu à des quantités ne pouvant être détectées quatre heures après l'exposition. En se basant sur les mesures du 1,4-dioxane et du HEAA dans l'urine, les auteurs ont calculé que la dose absorbée moyenne était de 5,4 mg/kg p.c., soit un taux moyen de 76,1 mg/h. Goen et coll. (2016) ont exposé 18 volontaires sains à 20 ppm de 1,4-dioxane pendant 8 heures. Les concentrations de 1,4-dioxane dans le sang ont été mesurées 4 et 8,75 heures après l'exposition; cependant, les mesures ponctuelles n'étaient pas suffisantes pour faire ressortir une tendance en ce qui concerne l'absorption plasmatique de 1,4-dioxane. Les auteurs ont observé des concentrations élevées de 1,4-dioxane plasmatique chez des volontaires qui avaient subi des niveaux de stress physique plus élevés, ce qui correspond à l'augmentation du taux d'inhalation pendant l'activité physique. Les auteurs n'ont pas calculé la dose absorbée.

Young et coll. (1978a, 1978b) ont exposé quatre rats Sprague-Dawley mâles à 50 ppm de vapeurs de 1,4-dioxane pendant 6 heures (tête seulement). La concentration plasmatique de 1,4-dioxane a culminé au bout de six heures, après quoi elle a diminué jusqu'à ce que le 1,4-dioxane ne soit plus détectable cinq heures après exposition. À la lumière des concentrations de 1,4-dioxane et de HEAA mesurées dans l'urine, la dose absorbée moyenne de 1,4-dioxane a été estimée à 71,9 mg/kg. Dans une autre étude, des rats mâles F344/DuCrj (SPF) ont été exposés à 250 ppm de vapeurs de 1,4-dioxane par inhalation dans des chambres d'exposition « corps entier » pendant 360 minutes (Take et coll., 2012). La concentration sanguine de 1,4-dioxane a augmenté du temps 0 jusqu'à 180 minutes et est restée constante jusqu'à 360 minutes, atteignant un sommet de 22 µg/ml. Les concentrations sanguines ont diminué après la fin de la période d'exposition jusqu'à ce que le 1,4-dioxane ne soit plus détecté à 780 minutes. La dose absorbée n'a pas été calculée.

Aucune donnée n'a été répertoriée concernant l'absorption du 1,4-dioxane par voie cutanée chez l'humain. Cependant, un cas d'intoxication mortelle par du 1,4-dioxane a été signalé chez un patient ayant subi une exposition importante par voie cutanée au 1,4-dioxane combinée à une exposition par inhalation (Johnstone, 1959). En outre, le 1,4-dioxane pénètre rapidement dans la peau humaine excisée *in vitro* dans des conditions occlusives et non occlusives (Bronaugh et coll., 1982; Dennerlein et coll., 2013, 2015). Bronaugh et coll. (1982) ont estimé que de 0,3 à

3,2 % de la dose appliquée pouvait être absorbée, selon le niveau d'occlusion, et que le pourcentage absorbé était faible en raison de l'évaporation rapide du 1,4-dioxane.

L'absorption cutanée par la peau de l'avant-bras des singes a également été jugée faible (Marzulli et coll., 1981). Du 1,4-dioxane radiomarqué dans du méthanol ou une lotion a été appliqué sans bandage sur la peau de singes rhésus pendant 24 heures. À la lumière du taux de récupération du radiotraceur dans l'urine jusqu'à cinq jours après l'exposition, l'absorption cutanée du 1,4-dioxane a été estimée à moins de 4 %.

8.2 Distribution

Aucune donnée n'a été répertoriée concernant la distribution de 1,4-dioxane chez l'humain, et ce, peu importe la voie d'exposition.

Après une exposition par voie orale, Take et coll. (2012) ont détecté du 1,4-dioxane radiomarqué dans tous les tissus analysés. Les concentrations ont atteint leur maximum 60 minutes après exposition puis ont diminué jusqu'à ce qu'elles ne soient plus détectables, soit après 720 minutes; la seule exception était le sang dans lequel le 1,4-dioxane n'était plus détectable après 420 minutes (voir la section 8.1). Les concentrations maximales de 1,4-dioxane radiomarqué dans les poumons, le foie, les reins, le cerveau et la graisse abdominale étaient d'environ 215, 185, 180, 175 et 85 µg/g de tissu, respectivement. Les concentrations de 1,4-dioxane dans les poumons, le foie, les reins et le cerveau à tous les points de collecte étaient supérieures à celles dans la graisse abdominale : les auteurs ont attribué cette observation à un coefficient de partage sang:graisse abdominale plus faible que ceux des autres tissus.

Take et coll. (2012) ont également étudié la distribution du 1,4-dioxane radiomarqué chez le rat à la suite d'expositions combinées dans lesquelles les rats ont reçu une seule dose de 65 mg/kg p.c. de D-1,4-dioxane par gavage suivie immédiatement d'une exposition « corps entier » à 250 ppm de vapeurs de 1,4-dioxane pendant 360 minutes. La dose orale de 1,4-dioxane a été deutériée pour pouvoir évaluer la contribution de chaque voie d'exposition. Le 1,4-dioxane a été détecté dans tous les tissus analysés, et les concentrations de 1,4-dioxane et de D-1,4-dioxane ont augmenté dans tous les tissus d'une manière semblable à ce qui avait été observé dans l'étude d'exposition orale à dose unique. Les concentrations maximales étaient plus élevées à la suite des expositions combinées que des expositions individuelles.

8.3 Métabolisme

Principaux métabolites : Le principal métabolite urinaire du 1,4-dioxane est le HEAA (Young et coll., 1976; Braun et Young, 1977; USDA, 2010), qui peut être converti de manière réversible en 1,4-dioxane-2-one dans des conditions acides. Les conditions acides sont souvent utilisées dans les analyses, ce qui explique pourquoi certaines études ont identifié le 1,4-dioxane-2-one comme principal métabolite urinaire (Woo et coll., 1977a, 1977b, 1977c). Le 1,4-dioxane est presque totalement métabolisé en HEAA, comme l'indique le rapport HEAA/1,4-dioxane de plus de 3 000/1 mesuré dans l'urine de rats exposés à 50 ppm de vapeurs de 1,4-dioxane pendant six heures (Young et coll., 1978a, 1978b).

Le HEAA a également été détecté dans l'urine des humains exposés au 1,4-dioxane par inhalation (Young et coll., 1976, 1977; Goen et coll., 2016). Le rapport HEAA/1,4-dioxane dans l'urine des travailleurs d'une usine de 1,4-dioxane exposés à une MPT de 1,6 ppm pendant 7,5 heures était de 118:1 (Young et coll., 1976). De même, plus de 99 % du 1,4-dioxane inhalé a été excrété en HEAA par des volontaires sains exposés à 50 ppm de 1,4-dioxane pendant six heures (Young et coll., 1977). Goen et coll. (2016) ont estimé que l'excrétion urinaire de

HEAA représentait environ 53 % de la dose inhalée par des volontaires exposés à 20 ppm de 1,4-dioxane pendant huit heures.

Enzymes : Plusieurs enzymes de la famille du cytochrome P450 interviennent dans le métabolisme du 1,4-dioxane. Des rats Sprague-Dawley mâles ont été exposés au 1,4-dioxane dans l'eau potable à une concentration de 1,5 % pendant dix jours ou par gavage à une concentration de 2 000 mg/kg p.c. par jour pendant deux jours (Nannelli et coll., 2005). Les deux traitements ont entraîné une augmentation de l'activité des enzymes CYP2B1, CYP2B2, CYP2C11 et CYP2E1 du cytochrome P450 (CYP) dans les microsomes du foie et une augmentation de l'activité du CYP2E1 dans la muqueuse nasale et le rein. Aucune altération des enzymes du cytochrome P450 évaluées n'a été observée dans la muqueuse pulmonaire. L'administration par gavage a également entraîné une augmentation de l'activité de CYP3A dans le foie. En outre, le prétraitement par du phénobarbital et des biphényles polychlorés, des inducteurs connus d'enzymes du cytochrome P450, a considérablement augmenté la quantité totale de métabolite de 1,4-dioxane excrété et a réduit le temps nécessaire pour atteindre le pic d'excrétion chez les rats Sprague-Dawley mâles, alors que le prétraitement par le 3-méthylcholanthrène, un inducteur des enzymes du cytochrome P488, n'a eu aucun effet (Woo et coll., 1977c).

Voies métaboliques proposées : Il existe trois voies métaboliques proposées pour la conversion du 1,4-dioxane en HEAA (Woo et coll., 1977a) :

- (1) Le 1,4-dioxane peut être oxydé par le cytochrome P450 à l'un des oxygènes oxane, entraînant une décyclisation et la formation de diéthylène glycol, qui peut être oxydé en HEAA.
- (2) Le cytochrome P450 peut ajouter un atome d'oxygène à l'un des atomes de carbone du 1,4-dioxane, ce qui entraîne la formation de 1,4-dioxane-2-one.
- (3) Un groupe hydroxyle pourrait être ajouté à un atome de carbone du 1,4-dioxane, entraînant la formation de 1,4-dioxane-2-ol, qui peut ensuite être oxydé en HEAA.

Les résultats d'une étude qui a montré que le HEAA était le principal métabolite dans l'urine de rats ayant reçu une injection de diéthylène glycol (DEG) étayent la première hypothèse (Woo et coll., 1977a). Cependant, le DEG, qui a été identifié comme métabolite mineur du 1,4-dioxane suite à l'administration par gavage à dose unique de 1 000 mg/kg p.c. par jour chez des rats mâles (Braun et Young, 1977) et qui est absent de l'urine des rongeurs exposés au 1,4-dioxane, est excrété à des concentrations quasi équivalentes sous forme de HEAA après administration de 2 000 mg/kg p.c. par jour de DEG à des rats mâles (Besenhofer et coll., 2010). Ceci ajoute de l'incertitude aux données appuyant cette voie. Il n'existe pas de données expérimentales probantes soutenant les deux dernières voies d'exposition (Woo et coll., 1977c; ATSDR, 2012).

Cinétique : Le métabolisme du 1,4-dioxane est un processus saturable. On a observé chez les rats Sprague-Dawley ayant reçu une injection intraveineuse unique de 3, 10, 30, 100, 300 ou 1 000 mg/kg p.c. de 1,4-dioxane le passage d'un métabolisme linéaire à un métabolisme non linéaire et saturable avec l'augmentation des doses administrées, se saturant à des concentrations plasmatiques de 1,4-dioxane se situant entre 30 et 100 µg/ml (Young et coll., 1978a). La même étude a révélé que lorsque les doses orales de 1,4-dioxane augmentaient, le pourcentage d'excrétion urinaire de 1,4-dioxane diminuait et le pourcentage de 1,4-dioxane exhalé augmentait, ce qui indique que le métabolisme du 1,4-dioxane finit par atteindre un maximum permettant au

composé d'origine de circuler dans le sang et d'être éliminé par évaporation. Dans un autre article publié par les mêmes auteurs (Young et coll., 1978b), la saturation métabolique a été estimée se produire à des concentrations plasmatiques de 100 µg/ml. À la lumière du faible taux d'élimination du 1,4-dioxane dans le plasma après une exposition orale croissante à dose unique de 1,4-dioxane (2, 10, 100 ou 1 000 mg/kg) chez les rats, Kociba et coll. (1975) ont conclu qu'aux doses orales supérieures à 10 mg/kg, le 1,4-dioaxane avait saturé soit les processus métaboliques soit ceux d'excrétion. Des résultats similaires ont été constatés à la suite d'expositions intraveineuses à 3, 10, 30, 100, 300 ou 1 000 mg/kg p.c. de 1,4-dioxane (Kociba et coll., 1975). La cinétique du métabolisme du 1,4-dioxane chez la souris n'a été décrite que dans une étude (Sweeney et coll., 2008). Les auteurs ont proposé que la saturation métabolique chez la souris survenait entre 245 et 2 230 mg/kg p.c. par jour, ce qui indiquerait un taux de transformation métabolique plus élevé que celui des rats. Plus précisément, les auteurs ont signalé une augmentation disproportionnée de l'aire sous la courbe du 1,4-dioxane avec l'augmentation de la dose administrée et une diminution du rapport l'aire sous la courbe de HEAA:dose de 1,4-dioxane avec l'augmentation de la dose administrée chez les souris B6C3F1 mâles traitées par une dose orale unique de 0, 24, 245 ou 2 230 mg/kg p.c. par jour.

Il a également été proposé que le 1,4-dioxane induit son propre métabolisme à des doses très élevées. Chez les souris mâles et femelles, l'administration de 1,4-dioxane pendant trois jours (500 et 1 000 mg/kg p.c. par jour) a entraîné une augmentation importante de l'expression du cytochrome P450 et des protéines microsomales (Mungikar et Pawar, 1978). De plus, dans une étude d'exposition par inhalation de 13 semaines, des rats F344 mâles et femelles ont été exposés à 0, 100, 200, 400, 1 600 ou 3 200 ppm de 1,4-dioxane. Les concentrations plasmatiques de 1,4-dioxane ont augmenté linéairement avec l'augmentation des concentrations, atteignant 730 et 1 054 µg/ml chez les rats mâles et femelles, respectivement (Kasai et coll., 2008). Les auteurs ont indiqué que l'exposition par inhalation répétée avait amélioré l'induction du cytochrome P450, y compris celle de l'enzyme CYP2E1. Les modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PBPK) (décrits dans la section 8.5) ont montré que le profil métabolique et les constantes de vitesse dans les hépatocytes humains primaires étaient similaires à ceux des hépatocytes primaires des rats et des souris (Sweeney et coll., 2008).

8.4 Excrétion

L'excrétion urinaire est la voie d'élimination prédominante après une exposition orale au 1,4-dioxane. Cependant, à mesure que la dose augmente, la proportion éliminée dans l'air expiré augmente. Après l'administration d'une dose unique de 10, 1 000 ou 1 000 mg/kg p.c. de 1,4-dioxane à des rats par voie orale, la récupération urinaire de 1,4-dioxane a diminué de 99 % à 86 % à 76 %, tandis que la proportion de 1,4-dioxane récupéré dans l'air expiré passait de < 1 % à 4,7 % à 25 % (Young et coll., 1978a, 1978b). De même, chez les rats Sprague-Dawley exposés par gavages répétés aux doses de 10 et 1 000 mg/kg p.c. par jour, la récupération urinaire du 1,4-dioxane a diminué de 99 % à 82 % alors que le pourcentage dans l'air expiré augmentait de 1,3 % à 8,9 % (Young et coll., 1978a, 1978b).

Le 1,4-dioxane et son métabolite, le HEAA, ont été détectés dans l'urine des humains et des rats exposés par inhalation. L'urine des travailleurs exposés à une MPT de 1,6 ppm pendant 7,5 heures contenait 414 µmol HEAA/L, soit 99 % de la dose inhalée, et 3,5 µmol 1,4-dioxane/L (Young et coll., 1976), ce qui indique un métabolisme rapide. Chez des volontaires exposés à 50 ppm de 1,4-dioxane pendant six heures, la demi-vie d'élimination plasmatique et urinaire était de 59 et 43 minutes, respectivement (Young et coll., 1977). Goen et coll. (2016) ont calculé que

dans ces études, la concentration moyenne de HEAA dans l'urine était de 487 mg HEAA/L chez des volontaires sains exposés à 50 ppm et de 1 165 mg HEAA/L chez des travailleurs exposés à une MPT de 1,6 ppm pendant 7,5 heures, ce qui indique que le pourcentage de HEAA excrété dans l'urine diminue à mesure que la dose inhalée augmente. Dans une autre étude réalisée chez des volontaires sains exposés à 20 ppm de 1,4-dioxane pendant huit heures, 53 % et 0,2 à 0,3 % de la dose inhalée ont été excrétés dans l'urine sous forme de HEAA et de 1,4-dioxane, respectivement, après 24 heures (Goen et coll., 2016). L'air exhalé et les excréments n'ont été analysés dans aucune étude. La principale voie d'élimination du 1,4-dioxane chez les rats Sprague-Dawley exposés à 50 ppm de vapeurs de 1,4-dioxane pendant six heures était l'urine, essentiellement sous forme de métabolite HEAA (Young et coll., 1978a, 1978b).

Les données provenant d'études sur l'administration par injection intraveineuse portent à croire que le mode d'élimination du 1,4-dioxane varie selon la dose, possiblement à cause de la saturation métabolique (Young et coll., 1978a, 1978b). Par exemple, l'élimination du 1,4-dioxane plasmatique chez les rats Sprague-Dawley mâles auxquels on avait administré 3, 10, 30, 100, 300 ou 1 000 mg/kg p.c. de 1,4-dioxane par injection intraveineuse suivait une cinétique linéaire avec une demi-vie de 1,1 heure aux deux doses les plus faibles. Cependant, l'élimination du 1,4-dioxane plasmatique était plus lente aux doses les plus élevées, ce qui indique un processus saturable dans l'élimination du 1,4-dioxane. La récupération du 1,4-dioxane dans l'urine a augmenté de 4 à 11 %, les concentrations de HEAA urinaire ont diminué de 92 à 60 % et les concentrations dans l'air expiré ont augmenté de 1 à 27 %.

8.5 Modèles pharmacocinétiques à base physiologique

Des modèles PBPK pour le 1,4-dioxane ont été élaborés chez le rat (Leung et Paustenbach, 1990; Reitz et coll., 1990; Sweeney et coll., 2008; Takano et coll., 2010), la souris (Reitz et coll., 1990) et l'humain (Leung et Paustenbach, 1990; Reitz et coll., 1990; Fisher et coll., 1997; Sweeney et coll., 2008; Takano et coll., 2010). La majorité des modèles disponibles sont basés sur les études de Young et coll. (1978a, 1978b), qui ont porté sur l'élimination du 1,4-dioxane chez les rats Sprague-Dawley mâles adultes suite à des expositions par voie intraveineuse, par inhalation et par des gavages oraux à doses uniques et à doses répétées. Les seules données humaines adéquates pour la modélisation PBPK proviennent de l'étude menée par Young et coll. (1977) sur des volontaires adultes exposés à 50 ppm de vapeurs de 1,4-dioxane pendant six heures. L'US EPA (2013) a évalué la capacité des modèles PBPK existants à prédire les observations faites dans des études expérimentales chez le rat et l'humain, incluant des versions révisées et réévaluées des modèles. Après une évaluation approfondie, elle a conclu que l'utilisation de ces modèles ne s'avérait pas supérieure aux approches par défaut pour l'extrapolation des doses entre les espèces. Une brève description des modèles existants est donnée ci-dessous.

Leung et Paustenbach (1990) et Reitz et coll. (1990) ont établi des modèles PBPK pour le 1,4-dioxane et le HEAA chez le rat et l'humain en se basant sur un modèle antérieur relatif au styrène (Ramsey et Andersen, 1984). En posant comme prémisse que les paramètres sont les mêmes chez la souris et le rat, Reitz et coll. (1990) ont aussi élaboré un modèle PBPK murin. Ces modèles visent à estimer les concentrations de 1,4-dioxane dans les compartiments sanguins et tissulaires, ainsi que les concentrations du métabolite HEAA formé à la suite d'une exposition au 1,4-dioxane par inhalation ou par voie orale. Comme les données pharmacocinétiques chez l'humain et le rat ont été utilisées pour optimiser les paramètres du modèle, l'extrapolation à l'humain devrait donc être possible. Cependant, la comparaison des simulations de modèles aux données d'autres études n'a pas été présentée. De plus, le modèle de Reitz et coll. (1990) a ajusté

certaines valeurs de paramètres au-delà des valeurs mesurées pour obtenir une correspondance adéquate avec les observations humaines. Plus précisément, Reitz et coll. (1990) ont doublé le coefficient de partage mesuré sang:air et substitué le coefficient de partage foie:air au coefficient de partage tissu:air, ce qui augmente l'incertitude entourant les valeurs de ces paramètres et l'utilité du modèle à des fins d'extrapolation. L'US EPA a réévalué la capacité du modèle de Reitz et coll. (1990) à prédire les observations des études expérimentales chez l'humain en remplaçant les valeurs des paramètres substitués utilisées par Reitz et coll. (1990) par plusieurs valeurs de paramètres biologiquement plausibles, ainsi que des valeurs de paramètres mesurées à partir des modèles publiés par Leung et Paustenbach (1990) et Sweeney et coll. (2008). Les réévaluations n'ont pas eu pour résultat une adaptation adéquate aux observations expérimentales (US EPA, 2013).

Fisher et coll. (1997) ont élaboré un modèle pour les COV en général (y compris le 1,4-dioxane) chez les femmes qui allaitent. Le modèle est similaire à ceux de Leung et Paustenbach (1990) et Reitz et coll. (1990), mais incorpore l'élimination dans le lait maternel. Ce modèle tente d'estimer la concentration de 1,4-dioxane dans le lait maternel, mais aucune tentative n'a été faite pour valider les résultats.

Sweeney et coll. (2008) ont élaboré un modèle PBPK concernant le 1,4-dioxane et le HEAA chez la souris, le rat et l'humain en utilisant les données générées chez la souris et le rat. Les auteurs ont effectué des exercices de validation pour tester la capacité de leur modèle à prédire les observations des études expérimentales sur l'exposition au 1,4-dioxane chez le rat et l'humain. Le modèle ne pouvait pas fournir une adaptation adéquate aux données à faible doses chez le rat, et le modèle humain ne pouvait pas reproduire les données humaines expérimentales sur l'exposition par inhalation.

Takano et coll. (2010) ont élaboré un modèle PBPK pour le 1,4-dioxane chez le rat et l'humain en utilisant une combinaison d'études *in vivo* chez des rats auxquels on avait administré du 1,4-dioxane par voie intrapéritonéale, des études *in vitro* de microsomes hépatiques de rat et d'humains et des estimations *in silico* de coefficients de partage. Ce modèle tente d'estimer la concentration de 1,4-dioxane dans le sang après une exposition par voie orale. Cependant, les auteurs de l'étude ont limité leurs exercices de validation à une dose (500 mg/kg p.c.) et à une voie d'exposition (administration orale) chez le rat. La capacité du modèle à prédire d'autres voies d'exposition est inconnue. Des données humaines ont été utilisées dans l'optimisation des paramètres du modèle, de sorte que techniquement ce modèle pourrait donc être utilisé pour extrapoler à l'humain. Cependant, les auteurs de l'étude n'ont pas comparé le modèle humain aux données publiées disponibles sur l'humain.

9.0 Effets sur la santé

9.1 Effets chez l'humain

La base de données épidémiologiques sur le 1,4-dioxane est limitée aux études sur les risques pour la santé associés à l'exposition par inhalation. Aucune étude sur l'exposition par voie orale chez l'humain n'est disponible. Il n'existe pas de preuves suffisantes de cancérogénicité chez l'humain, mais le 1,4-dioxane présente une toxicité évidente à des concentrations élevées.

9.1.1 Toxicité aiguë et à court terme

Deux rapports d'intoxication de source professionnelle par le 1,4-dioxane ont été publiés. Barber (1934) a décrit cinq décès survenus chez des ouvriers d'usine exposés à des concentrations élevées de 1,4-dioxane (concentration non précisée) par inhalation dans les deux semaines suivant

l'exposition, quoiqu'il soit possible qu'une exposition cutanée ait également eu lieu. Les autopsies ont révélé des lésions importantes aux reins, auxquelles l'auteur a attribué les décès, de même qu'au foie qui ont été jugées réversibles. Johnstone (1959) a décrit le décès d'un travailleur exposé au 1,4-dioxane dans l'air pendant une semaine. La concentration du 1,4-dioxane dans l'air allait de 208 à 650 ppm avec une valeur moyenne de 470 ppm. L'autopsie a révélé des changements histopathologiques dans le foie, les reins et le cerveau (p. ex. nécrose hépatique, nécrose hémorragique du cortex rénal et élargissement des espaces périvasculaires du cerveau).

L'inhalation de courte durée de très fortes concentrations de 1,4-dioxane (200 à 5 500 ppm) a entraîné l'irritation du nez et de la gorge (Yant et coll., 1930; Wirth et Klimmer, 1936, Silverman et coll., 1946), ainsi que l'irritation des yeux (Yant et coll., 1930, Silverman et coll., 1946; Young et coll., 1977) et le vertige (Yant et coll., 1930). Deux études n'ont rapporté aucun symptôme après exposition à 1 000 à 2 000 ppm de vapeurs de 1,4-dioxane pendant trois à cinq minutes (Fairley, 1934) ou à 20 ppm de 1,4-dioxane pendant deux heures (Ernstgard et coll., 2006).

9.1.2 Toxicité subchronique et chronique et cancérogénicité

Thiess et coll. (1976) ont mené une étude transversale dans une population de 74 travailleurs allemands dans une usine de 1,4-dioxane pour déterminer l'association entre l'exposition au 1,4-dioxane et les risques pour la santé, y compris la mort et les aberrations chromosomiques. La concentration de 1,4-dioxane dans l'air au moment de l'étude allait de 0,06 à 0,69 ppm, et une simulation des conditions d'exposition avant 1969 avait situé la concentration de 1,4-dioxane entre 0,06 et 7,2 ppm. Les auteurs ont constaté des taux élevés de transaminase sérique chez 16/47 travailleurs. Cependant, ce résultat est également associé à la consommation chronique de 80 grammes d'alcool par jour, comportement ayant été déclaré par les travailleurs. Lorsque les travailleurs ont été comparés au reste de la population allemande, aucun effet statistiquement significatif n'est ressorti pour les paramètres étudiés, y compris la mortalité par âge et le cancer.

Buffler et coll. (1978) ont mené une étude sur la mortalité chez les employés d'une usine de fabrication et de transformation de produits chimiques au Texas pour vérifier l'existence d'une association entre l'exposition au 1,4-dioxane et la mort. Au total, l'étude a suivi 165 employés des usines de fabrication (100 travailleurs) et de transformation (65 travailleurs) dont les niveaux d'exposition étaient inférieurs à 25 ppm. Les auteurs n'ont observé aucune augmentation importante de la mortalité liée au cancer ou toutes causes confondues par rapport au reste de la population du Texas. Les conclusions sont limitées par la petite taille de la cohorte et par la courte durée de l'exposition moyenne (< 5 ans) et de la période de latence (< 10 ans).

9.1.3 Toxicité pour la reproduction et le développement

Aucune étude n'a été réalisée sur la toxicité de l'exposition au 1,4-dioxane pour la reproduction ou le développement chez l'humain. Cependant, l'exposition professionnelle aux produits chimiques utilisés dans le processus de sérigraphie et dans l'industrie de l'électronique (où le 1,4-dioxane est utilisé, mais non mesuré) en Russie était associée à des taux élevés d'avortement spontané et de mortinatalité (NIOSH, 2007).

9.2 Effets sur les animaux de laboratoire

Comme expliqué ci-dessous, le cancer est l'effet de santé à long terme le plus grave associé à l'exposition au 1,4-dioxane chez les animaux de laboratoire. Le foie, les reins et les voies respiratoires sont les principaux organes cibles pour la toxicité du 1,4-dioxane, qui se traduit

notamment par la dégénérescence et la nécrose. L'évaluation de l'exposition par voies multiples (voir la section 5.6) a montré que l'exposition humaine au 1,4-dioxane par voie cutanée et par inhalation lors de la baignade et de la douche ne devrait pas être importante. Par conséquent, la section ci-dessous examinera principalement les effets qui se produisent après l'exposition par voie orale.

9.2.1 Exposition aiguë et de courte durée

Les animaux de laboratoire exposés à des doses orales aiguës et de courte durée de 1,4-dioxane (entre 2 500 et 11 000 mg/kg) ont présenté des signes de dépression du système nerveux central comme la démarche hésitante, la narcose, la paralysie et le coma (de Navasquez, 1935; Schrenk et Yant, 1936; Laug et coll., 1939; Nelson, 1951; Kanada et coll., 1994), une dégénérescence et une nécrose du foie et des reins (De Navasquez, 1935; Schrenk et Yant, 1936; Kesten et coll., 1939; Laug et coll., 1939; David, 1964; Kitchin et Brown, 1990; JBRC, 1998), ainsi que des lésions histopathologiques dans les fosses nasales et le cerveau (JBRC, 1998). Une mortalité accrue a été observée dans de nombreuses études (DeNavasquez et coll., 1935; Kesten, 1939; Laug et coll., 1939; Smyth et coll., 1941; Pozzani et coll., 1959; BASF, 1973; GDCH, 1991; Mirkova, 1994; JBRC, 1998). Les doses létales médianes (DL_{50}) orales les plus faibles chez le cobaye, le lapin, le chat, la souris et le rat ont été établies à 1 270 mg/kg, 2 000 mg/kg, 2 000 mg/kg, 4 500 mg/kg et 5 170 mg/kg, respectivement (BASF, 1973; GDCH, 1991; Mirkova, 1994; Patty, 1994; DeRosa et coll., 1996).

9.2.2 Exposition subchronique

9.2.2.1 Effets hépatiques

Les effets hépatiques de l'exposition au 1,4-dioxane, qui comprennent des lésions non néoplasiques et la variation du poids du foie, ont été observés chez le rat et la souris à ≥ 126 mg/kg p.c. par jour dans l'eau potable (Fairley, 1934; Stott et coll., 1981; Kano et coll., 2008).

La dose minimale avec effet nocif observé (LOAEL) la plus faible pour les altérations histopathologiques a été établie en fonction de la présence de lésions non néoplasiques dans le foie, y compris la nécrose unicellulaire, l'hypertrophie hépatocellulaire et les changements vacuolitiques chez les rats mâles et femelles F344/DuCrj à ≥ 126 et ≥ 756 mg/kg p.c. par jour, respectivement (Kano et coll., 2008). Dans cette étude, les rats F344/DuCrj mâles et femelles (10/sexe/groupe) ont été exposés à 0, 640, 1 600, 4 000, 10 000 ou 25 000 ppm de 1,4-dioxane dans l'eau potable pendant 13 semaines. Les auteurs ont calculé que les doses journalières moyennes étaient de 0, 52, 126, 274, 657 ou 1 554 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et 0, 83, 185, 427, 756 ou 1 614 mg/kg p.c. par jour chez les femelles.

Les autres altérations histopathologiques hépatiques observées chez les rats exposés au 1,4-dioxane comprennent l'hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires chez les rats Sprague-Dawley mâles exposés par voie orale à 1 000 mg/kg p.c. par jour (Stott et coll., 1981) et la dégénérescence hépatocellulaire chez les rats exposés à 1 900 mg/kg p.c. par jour (Fairley, 1934). Dans la première étude, des rats Sprague-Dawley mâles (4-6/groupe) ont été exposés à une dose journalière moyenne de 0, 10 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour dans l'eau potable pendant 11 semaines (Stott et coll., 1981). Bien que la section sur la méthodologie de l'étude de Stott et coll. (1981) décrit la dose élevée comme étant 100 mg/kg p.c. par jour, le reste de l'article décrit la dose élevée comme étant 1 000 mg/kg p.c. par jour. Dans la deuxième étude de Farley (1934), des rats ($n = 6$, souche non spécifiée) ont été exposés au 1,4-dioxane dans leur eau potable pendant 67 jours à une concentration de 5 % en volume. En utilisant les poids corporels et les

volumes d'ingestion d'eau potable de référence pour les rats, l'US EPA a calculé que cette dose correspondait à environ 1 900 mg/kg p.c. par jour (2013). Aucun témoin n'a été inclus dans cette étude.

Des altérations histopathologiques ont également été constatées dans les foies de souris exposées au 1,4-dioxane dans l'eau potable (Fairley, 1934, Kano et coll., 2008). Des dégénérescences hépatocellulaires ont été observées chez les souris exposées à 3 300 mg/kg p.c. par jour (Fairley, 1934), et des nécroses unicellulaires et des hypertrophies hépatocellulaires ont été observées chez les souris Crj:BDF1 mâles et femelles exposées à ≥ 585 et ≥ 898 mg/kg p.c. par jour, respectivement (Kano et coll., 2008). Dans l'étude précédente de Fairley (1934), les souris ($n = 6$, souche non spécifiée) avaient été exposées au 1,4-dioxane dans l'eau potable pendant 67 jours à une concentration de 5 % en volume (en utilisant les poids corporels et les volumes d'ingestion d'eau potable de référence pour les souris, l'US EPA [2013] a déterminé que cela correspondait à une dose quotidienne moyenne de 3 300 mg/kg p.c. par jour). Dans la dernière étude de Kano et coll. (2008), des souris Crj:BDF1 mâles et femelles (10/sexe/groupe) ont été exposées à 0, 640, 1 600, 4 000, 10 000 ou 25 000 ppm de 1,4-dioxane dans l'eau potable pendant 13 semaines. Les auteurs ont établi la dose journalière moyenne à 0, 86, 231, 585, 882 ou 1 570 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et à 0, 170, 387, 898, 1 620 ou 2 669 mg/kg p.c. par jour chez les femelles.

Des changements dans le poids du foie ont également été observés par Stott et coll. (1981) et Kano et coll. (2008). Plus précisément, Stott et coll. (1981) ont constaté une augmentation importante du poids relatif du foie chez les rats Sprague-Dawley mâles exposés à 1 000 mg/kg p.c. par jour. Kano et coll. (2008) ont signalé une augmentation importante du poids relatif du foie chez les rats F344/DuCrj mâles et femelles exposés à ≥ 657 et ≥ 185 mg/kg p.c. par jour, respectivement, et une diminution importante du poids relatif du foie chez les souris Crj:BDF1 femelles exposées à 2 669 mg/kg p.c. par jour.

Des changements importants dans l'activité des enzymes sériques, y compris les taux sériques d'aspartate aminotransférase (AST) et d'alanine aminotransférase (ALT), ont été observés chez les rats F344/DuCrj mâles et femelles exposés respectivement à 1 554 et 1 614 mg/kg p.c. par jour et chez les souris Crj:BDF1 mâles et femelles exposées à 1 570 mg/kg p.c. par jour et $\geq 1 620$ mg/kg p.c. par jour, respectivement. Une augmentation de plus de deux fois de l'activité de l'ALT a été observée chez les souris femelles à 2 669 mg/kg p.c. par jour (Kano et coll., 2008).

9.2.2.2 Effets rénaux

On a observé des altérations histopathologiques et des augmentations du poids du rein chez les rats et les souris exposés de façon subchronique au 1,4-dioxane dans l'eau potable aux doses ≥ 185 mg/kg p.c. par jour (Fairley, 1934; Kano et coll., 2008).

Les rats F344/DuCrj mâles et femelles ont présenté une augmentation importante des changements histopathologiques dans les reins aux doses ≥ 657 et ≥ 756 mg/kg p.c. par jour, respectivement, notamment des changements hydriques (gonflement cellulaire réversible/changements vacuolaires causés par l'incapacité à maintenir l'équilibre ionique et hydrique) ou la dilatation des noyaux du tubule proximal (Kano et coll., 2008). De plus, des lésions non néoplasiques dans le cortex rénal telles que la dégénérescence, la nécrose, les hémorragies et la congestion vasculaire ont été signalées chez les rats et les souris exposés à 1 900 et 3 300 mg/kg p.c. par jour, respectivement (Fairley, 1934).

Des augmentations du poids et de la taille des reins ont également été déclarées. Fairley (1934) a noté une hypertrophie des reins chez les rats et les souris à des doses de 1 900 et

3 300 mg/kg p.c. par jour, respectivement. Kano et coll. (2008) ont signalé une augmentation importante du poids relatif des reins chez les rats F344/DuCrj mâles et femelles aux doses ≥ 274 et ≥ 185 mg/kg p.c. par jour, respectivement, et chez les souris Crj:BDF1 mâles et femelles à 1 570 et 2 669 mg/kg p.c. par jour, respectivement.

9.2.2.3 Effets sur les voies respiratoires

On a observé des altérations histopathologiques et des augmentations du poids des poumons chez les rats et les souris exposés de façon subchronique au 1,4-dioxane dans l'eau potable aux doses ≥ 126 mg/kg p.c. par jour (Kano et coll., 2008).

Chez les rats F344/DuCrj mâles et femelles, des lésions non néoplasiques, y compris la dilatation des noyaux de l'épithélium respiratoire et olfactif des fosses nasales, de l'épithélium trachéal et de l'épithélium bronchique, ont été observées aux doses ≥ 126 et ≥ 185 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et les femelles, respectivement (Kano et coll., 2008). Chez les souris Crj:BDF1 mâles et femelles, des lésions non néoplasiques, y compris la dilatation des noyaux de l'épithélium respiratoire et de l'épithélium olfactif des fosses nasales, les changements vacuolaires dans le nerf olfactif, la dilatation des noyaux de l'épithélium trachéal et la dilatation des noyaux de l'épithélium bronchique ainsi que sa dégénérescence ont été observées aux doses ≥ 585 et ≥ 387 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et les femelles, respectivement (Kano et coll., 2008). Les auteurs ont également signalé une augmentation du poids du poumon chez les rats et les souris mâles et femelles à la dose élevée.

9.2.2.4 Autres effets

Les autres effets observés à la suite d'une exposition orale subchronique au 1,4-dioxane comprennent des effets gastro-intestinaux, des effets neurologiques et l'augmentation de la mortalité. Des gastro-entérites aiguës ont été observées chez les rats exposés à 1 900 mg/kg p.c. par jour (Fairley, 1934). Des changements vacuolaires ont été notés dans le cerveau des rats F344/DuCrj mâles et femelles exposés à 1 554 et 1 614 mg/kg p.c. par jour, respectivement (Kano et coll., 2008). On a observé une réduction importante de la teneur en dopamine et en sérotonine dans l'hypothalamus de rats Sprague-Dawley mâles (5/groupe) ayant reçu 1 050 mg/kg de 1,4-dioxane par gavage oral (aucun véhicule inclus; les témoins n'ont été exposés à rien) (Kanada et coll., 1994). Fairley (1934) a indiqué que la mortalité était élevée chez les rats et faible chez les souris.

Aucun changement important dans les paramètres cliniques ou le développement de lésions préneoplasiques précoces présumées (foyers positifs pour la glutathion S-transférase placentaire [GST-P]) n'a été observé chez les rats F344 mâles (6/groupe) auxquels on avait administré du 1,4-dioxane-2-one (un métabolite synthétique du 1,4-dioxane) par gavage oral 3 jours par semaine pendant 12 semaines (Koissi et coll., 2012). La dose de 1,4-dioxane-2-one était de 0,02 g par rat par jour pendant la première semaine et de 0,04 g par rat par jour pendant les 11 semaines suivantes (la quantité de 1,4-dioxane nécessaire pour donner ces doses de métabolite n'a pas été précisée). On a calculé que cela représentait environ 131 mg/kg p.c. par jour, compte tenu du poids corporel des rats au début de l'étude (125 g). Il est important de noter que la constante d'équilibre du 1,4-dioxane-2-one favorise la présence de HEAA ou de son anion déprotoné par rapport au 1,4-dioxan-2-one, de sorte que le 1,4-dioxan-2-one constituerait au maximum 1,4 % de la somme des métabolites (Koissi et coll., 2012).

9.2.3 Exposition de longue durée et cancérogénicité

Plusieurs essais biologiques de cancérogénicité par voie orale du 1,4-dioxane chez la souris, le rat et le cobaye ont été réalisés (Argus et coll., 1965; Hoch-Ligeti et Argus, 1970; Hoch-Ligeti et coll., 1970; Argus et coll., 1973; King et coll., 1973; Kociba et coll., 1974; NTP, 1978; Yamazaki et coll., 1994; JBRC, 1998; Yamamoto et coll., 1998a, 1998b; Kano et coll., 2009). La source d'exposition dans la majorité des études était de l'eau potable. Le foie et les fosses nasales étaient les principaux organes cibles du cancer dans les études d'exposition par voie orale. Le foie, les reins et les fosses nasales étaient les organes cibles les plus sensibles dans les études sur l'exposition chronique (la dose sans effet nocif observé [NOAEL] chez les rats mâles était de 9,6-11 mg/kg p.c. par jour pour l'augmentation de l'incidence des altérations histopathologiques dans le foie).

9.2.3.1 Effets hépatiques

On a observé des effets hépatiques chez les rats et les souris ayant subi une exposition prolongée au 1,4-dioxane, notamment des altérations histopathologiques et des augmentations du poids du foie aux doses ≥ 55 -94 mg/kg p.c. par jour dans l'eau potable (Argus et coll., 1965; Kociba et coll., 1974; NTP, 1978; Yamazaki et coll., 1994; JBRC, 1998; Kano et coll., 2009).

Kociba et coll. (1974) ont examiné les altérations histopathologiques hépatiques chez des rats Sherman mâles et femelles exposés à 0, 0,01, 0,1 ou 1,0 % de 1,4-dioxane dans l'eau potable pendant 716 jours. Les auteurs de l'étude ont calculé que ces doses étaient équivalentes à 0, 9,6 (plage : 8,3-12), 94 (plage : 59-113) et 1 015 (plage : 914-1 229) mg/kg p.c. par jour pour les mâles et 0, 19 (plage : 18-20), 148 (plage : 130-168) ou 1 599 (plage : 1 416-2 149) mg/kg p.c. par jour pour les femelles. Des altérations histopathologiques, y compris des dégénérescences et des nécroses hépatocellulaires, ont été observées aux doses supérieures à 94 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et à 148 mg/kg p.c. par jour chez les femelles (Kociba et coll., 1974). Les données quantitatives associées à ces altérations histopathologiques provenant du rapport de laboratoire de cette étude ont été fournies par Dow Chemical Company et publiées dans Dourson et coll. (2014). La NOAEL et la LOAEL pour cette étude ont été établies respectivement à 9,6 et 94 mg/kg p.c. par jour, pour la dégénérescence et la nécrose hépatiques observées chez les rats mâles (Kociba et coll., 1974). L'étude présentant la LOAEL la plus faible pour les altérations histopathologiques chez les rats (LOAEL de 55 mg/kg p.c. par jour, NOAEL de 11 mg/kg p.c. par jour) était une étude de 2 ans sur l'eau potable contenant du 1,4-dioxane menée par le Japan Bioassay Research Centre (JBRC), laquelle a été présentée lors d'une conférence (Yamazaki et coll., 1994), dans un rapport de laboratoire (JBRC, 1998) et dans une publication évaluée par des pairs (Kano et coll., 2009). Dans cette étude, des rats F344/DuCrj mâles et femelles (50/sexe/dose) ont été exposés à 0, 200, 1 000 ou 5 000 ppm de 1,4-dioxane dans l'eau potable pendant 104 semaines. Ces doses étaient équivalentes à 0, 11 ± 1 , 55 ± 3 ou 274 ± 18 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et 0, 18 ± 3 , 83 ± 14 ou 429 ± 69 mg/kg p.c. par jour chez les femelles, selon les calculs de Kano et coll. (2009). Des lésions non néoplasiques, y compris des spongioses et des hyperplasies, ont été observées dans le foie des rats mâles et femelles aux doses ≥ 55 et ≥ 83 mg/kg p.c. par jour, respectivement. En outre, Dourson et coll. (2017) ont noté des cas d'hypertrophie hépatocellulaire, de nécrose et de développement de foyers chez des rats mâles et femelles dans une relecture des traductions des rapports de laboratoire du JBRC. L'étude du JBRC faisait également ressortir une augmentation significative des modifications des tissus adipeux dans le foie des souris mâles exposés à 191 mg/kg p.c. par jour et des angiectasies (dilatations grossières des vaisseaux sanguins) à des expositions de 677 mg/kg p.c. par jour. Dans cette étude, des souris Crj:BDC1 mâles et femelles (50/sexe/groupe) ont été exposées à 0, 500, 2 000 ou 8 000 ppm de

1,4-dioxane dans l'eau potable pendant 104 semaines. Ces doses étaient équivalentes à $0, 49 \pm 5, 191 \pm 21$ ou 677 ± 74 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et $0, 66 \pm 10, 278 \pm 40$ ou 964 ± 88 mg/kg p.c. par jour chez les femelles, selon les calculs de Kano et coll. (2009). De plus, Dourson et coll. (2017) ont signalé des hypertrophies et des nécroses chez les souris mâles exposés à une dose ≥ 191 mg/kg p.c. par jour.

D'autres études ont également révélé des altérations histopathologiques dans le foie aux doses plus élevées, y compris des noyaux dilatés hyperchromatiques à 857 mg/kg p.c. par jour chez des rats Wistar mâles (Argus et coll., 1965) et des hépatocytomégalies à 640 mg/kg p.c. par jour chez des rats Osborne-Mendel femelles (NTP, 1978). Argus et coll. (1965) ont exposé des rats Wistar mâles ($n = 26$) à 1 % de 1,4-dioxane dans l'eau potable pendant 63 semaines. Un groupe de neuf rats non traités ont servi de témoins. Compte tenu de la consommation d'eau potable déclarée de 30 ml/jour et du poids corporel de référence de 0,35 kg pour les rats (Santé Canada, 1994), la dose équivaut à 857 mg/kg p.c. par jour. Le National Cancer Institute (NCI) du National Toxicology Program (NTP, 1978) a exposé des rats Osborne-Mendel mâles et femelles (35/sexe/dose) à 0, 0,5 ou 1 % de 1,4-dioxane dans l'eau potable pendant 110 semaines. Les auteurs de l'étude ont calculé que ces doses étaient équivalentes à des doses journalières moyennes de 0, 240 (plage : 130-380) ou 530 (plage : 290-780) mg/kg p.c. par jour pour les mâles et 0, 350 (plage : 200-580) ou 640 (plage : 500-940) mg/kg p.c. par jour pour les femelles. Les effets suivants ont aussi été observés aux doses supérieures à 720 et 860 mg/kg p.c. par jour chez des souris B6C3F1 mâles et femelles, respectivement, lors du réexamen des lames d'analyse des foies de souris utilisées dans une étude de 90 semaines sur l'eau potable menée par le NCI (NTP, 1978) et publiée par Dourson et coll. (2014) : hypertrophie hépatocellulaire, nécrose, inflammation et appauvrissement du glycogène. Il importe de préciser qu'au moment de l'étude initiale, le NCI n'enregistre généralement que le diagnostic le plus sévère posé en fonction d'une lame donnée. Le NCI a exposé des souris B6C3F1 mâles et femelles (50/sexe/dose) à 0, 0,5 ou 1 % de 1,4-dioxane dans l'eau potable pendant 90 semaines. Ces doses sont équivalentes à des doses journalières moyennes de 0, 720 (plage : 530-990) ou 830 (plage : 680-1 150) mg/kg p.c. par jour chez les mâles et 0, 380 (plage 180-620) ou 860 (plage : 450-1 560) mg/kg p.c. par jour chez les femelles. L'hyperplasie des cellules de Kupffer a été observée chez les souris mâles et femelles; l'hyperplasie des voies biliaires a également été notée chez quelques-uns des animaux exposés (Dourson et coll., 2014).

Des augmentations du poids du foie ont également été observées dans les études menées par Kociba et coll. (1974) et par le JBRC (JBRC, 1998; Kano et coll., 2009) décrites ci-dessus. Kociba et coll. (1974) ont signalé une augmentation importante du poids absolu et relatif du foie chez les rats Sherman mâles et femelles exposés à 1 015 et 1 599 mg/kg p.c. par jour de 1,4-dioxane dans l'eau potable, respectivement, et Kano et coll. (2009) ont signalé une augmentation importante du poids relatif du foie chez les rats F344/DuCrj mâles et femelles exposés aux doses ≥ 55 et ≥ 429 mg/kg p.c. par jour de 1,4-dioxane dans l'eau potable, respectivement.

Les paramètres de pathologie clinique après une exposition orale de longue durée au 1,4-dioxane n'ont été examinés que dans l'étude du JBRC (1998). L'exposition au 1,4-dioxane a entraîné une augmentation importante de l'activité de l'ALT sérique (de 3,8 à 15,2 fois par rapport aux témoins), de la phosphatase alcaline (2,3-4,2 fois) et de l'activité de l'AST (2,6-14,2 fois) chez les rats F344/DuCrj mâles et femelles traités par 274 et 428 mg/kg p.c. par jour, respectivement, et chez les souris Crj:BDF1 mâles et femelles traitées par ≥ 191 et 278 mg/kg p.c. par jour, respectivement. L'activité sérique de la gamma-glutamyltransférase (GGT) a aussi augmenté (9,5-17,5 fois par rapport aux témoins) chez les rats mâles et femelles

aux mêmes doses. On a également pu observer que l'exposition au 1,4-dioxane entraînait une forte élévation de la bilirubine et du cholestérol totaux chez les rats femelles, la diminution des triglycérides chez les souris mâles et femelles et la baisse de la glycémie chez les rats et les souris mâles et femelles.

9.2.3.2 Effets rénaux

On a observé des altérations histopathologiques du rein chez des rats et des souris exposés au 1,4-dioxane dans l'eau potable à des doses supérieures à 55-94 mg/kg p.c. par jour dans plusieurs articles (Argus et coll., 1965, 1973; Hoch-Ligeti et Argus, 1970, Kociba et coll., 1974, NTP, 1978; JBRC, 1998; Kano et coll., 2009).

Les études ayant révélé des effets rénaux aux doses les plus faibles sont celles de Kociba et coll. (1974) et du JBRC (JBRC, 1998; Kano et coll., 2009) décrites ci-dessus. Kociba et coll. (1974) ont signalé des lésions rénales chez les rats Sherman mâles et femelles aux doses ≥ 94 et ≥ 148 mg/kg p.c. par jour, respectivement. Le JBRC a rapporté des dilatations des noyaux des tubules proximaux du rein aux doses supérieures à 55 mg/kg p.c. par jour chez les rats mâles et à 83 mg/kg p.c. par jour chez les rats femelles F344/DuCrj et aux doses supérieures à 677 mg/kg p.c. par jour chez les souris Crj:BDF1 mâles (JBRC, 1998; Kano et coll., 2009). De plus, des lésions non néoplasiques (p. ex. dégénérescence vacuolaire, régénération focale de l'épithélium tubulaire dans les tubules corticaux proximaux) ont été observées chez les rats Osborne-Mendel mâles et femelles exposés au 1,4-dioxane dans l'eau potable à des doses de ≥ 240 et ≥ 350 mg/kg p.c. par jour, respectivement (NTP, 1978). Des glomérulonéphrites, des épaissements de la capsule glomérulaire et des pyélonéphrites ont été observés dans les reins de nombreux rats Wistar mâles (nombre exact non précisé) exposés à 857 mg/kg p.c. par jour de 1,4-dioxane dans l'eau potable (Argus et coll., 1965) et chez certains rats CD Charles River (nombre exact non précisé) à des doses non indiquées de 1,4-dioxane (Hoch-Ligeti et coll., 1970; Argus et coll., 1973). Dans la dernière étude, Argus et coll. (1973) et Hoch-Ligeti et coll. (1970) ont exposé des rats Charles River CD (30/groupe) à 0, 0,75, 1,0, 1,4 ou 1,8 % de 1,4-dioxane dans l'eau potable pendant 13 mois. La dose journalière moyenne, calculée par IRIS (US EPA, 2013), représentait 0, 400, 600, 800 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour.

9.2.3.3 Effets sur les voies respiratoires

On a observé des effets de l'exposition chronique au 1,4-dioxane sur les voies respiratoires chez les rats, les souris et les cobayes, notamment des altérations histopathologiques dans les fosses nasales et les voies respiratoires et l'augmentation du poids des poumons aux doses ≥ 55 mg/kg p.c. par jour dans l'eau potable (Argus et coll., 1965, 1973; Hoch-Ligeti et Argus, 1970; Hoch-Ligeti et coll., 1970; NTP, 1978; Yamazaki et coll., 1994; JBRC, 1998; Kano et coll., 2009).

La LOAEL la plus faible pour les effets sur les voies respiratoires de 55 mg/kg p.c. par jour a été établie chez les rats F344/DuCrj mâles; la NOAEL dans cette étude était de 11 mg/kg p.c. par jour (Yamazaki et coll., 1994; JBRC, 1998; Kano et coll., 2009). Des lésions non néoplasiques ont été observées dans les fosses nasales (dilatation des noyaux et atrophie de l'épithélium olfactif; métaplasie des cellules squameuses de l'épithélium respiratoire; modification hydropique et sclérose dans la lamina propria; adhésion, inflammation ou prolifération de la glande nasale) chez les mâles aux doses supérieures à 55 mg/kg p.c. par jour et chez les femelles aux doses ≥ 83 mg/kg p.c. par jour. Parmi les autres chercheurs ayant rapporté des altérations histopathologiques dans les voies respiratoires des rats, notons Argus et coll. (1965), qui ont observé des bronchites sévères avec hyperplasie épithéliale, infiltration

péribronchique marquée et abcès dans les poumons chez des rats Wistar mâles exposés à 857 mg/kg p.c. par jour, Argus et coll. (1973) et Hoch-Ligeti et coll. (1973), qui ont signalé un changement adénomateux périphérique précoce de l'épithélium alvéolaire chez un rat exposé à 800 mg/kg p.c. par jour et une hyperplasie papillaire de l'épithélium bronchique chez un autre rat, et le NCI (NTP, 1978), qui a révélé une incidence accrue des pneumonies chez les rats Osborne-Mendel femelles exposés à 830 mg/kg p.c. par jour de 1,4-dioxane dans l'eau potable.

D'autres altérations histopathologiques ont été observées dans les voies respiratoires des souris et des cobayes exposés au 1,4-dioxane. Les études du JBRC ont rapporté des lésions non néoplasiques dans l'épithélium des voies respiratoires de souris Crj:BDF1 mâles et femelles exposées à 677 et 964 mg/kg p.c. par jour, respectivement, y compris la dilatation des noyaux de l'épithélium respiratoire nasal, l'atrophie de l'épithélium olfactif nasal, l'inflammation des fosses nasales, l'atrophie de l'épithélium trachéal, l'atrophie de l'épithélium pulmonaire et bronchique et l'accumulation de cellules spumeuses dans les poumons chez les mâles et les femelles et la dilatation des noyaux de l'épithélium trachéal uniquement chez les mâles (Yamazaki et coll., 1994; JBRC, 1998; Kano et coll., 2009). Certains changements ont également été observés à 191 et 278 mg/kg p.c. par jour chez les souris mâles et femelles, respectivement, y compris la dilatation des noyaux de l'épithélium olfactif nasal et la dilatation des noyaux de l'épithélium bronchique chez les femelles (JBRC, 1998; Kano et coll., 2009). Le NCI (NTP, 1978) a noté des lésions non néoplasiques, y compris des cas de pneumonie chez des souris B6C3F1 mâles et femelles aux doses ≥ 720 et ≥ 380 mg/kg p.c. par jour, respectivement, et des cas de rhinite chez des femelles aux doses ≥ 380 mg/kg p.c. par jour. Hoch-Ligeti et Argus (1970) ont signalé une hyperplasie épithéliale bronchique et une infiltration mononucléaire dans les poumons à la suite d'une exposition à 0,5-2 % de 1,4-dioxane dans l'eau potable. Dans cette étude, Hoch-Ligeti et Argus (1970) ont exposé des cobayes mâles (22/groupe) au 1,4-dioxane par leur eau potable pendant 23 à 28 mois. Un groupe de dix cobayes non traités ont servi de témoins. Les doses variaient de 0,5 à 2 % (contrôlées de façon à ne pas perturber la croissance normale), ce qui correspond à 588-635 g de 1,4-dioxane au cours de la période d'étude selon les auteurs (l'équivalent d'environ 1 000-1 080 mg/kg p.c. par jour en fonction d'un poids corporel de référence de 0,84 pour les cobayes [Santé Canada, 1994] sur une période de 700 jours). En outre, les poids relatifs et absolus des poumons ont augmenté chez les souris Crj:BDF1 mâles et femelles exposées à des doses de 677 mg/kg p.c. par jour et ≥ 278 mg/kg p.c. par jour, respectivement (JBRC, 1998; Kano et coll., 2009).

9.2.3.4 Autres effets

En plus d'avoir des effets sur le foie, les reins et les voies respiratoires, l'exposition prolongée au 1,4-dioxane dans l'eau potable a notamment entraîné des effets gastro-intestinaux, des changements de poids corporel et une réduction du taux de survie. Des ulcères gastriques ont été observés dans les estomacs de rats mâles Osborne-Mendel exposés aux doses ≥ 240 mg/kg p.c. par jour (NTP, 1978).

Des réductions importantes du poids corporel et du taux de survie ont été observées chez des rats Sherman mâles et femelles exposés à 1 015 et 1 599 mg/kg p.c. par jour, respectivement (Kociba et coll., 1974). On a observé une diminution du gain de poids corporel chez les rats mâles et femelles exposés à 530 et 640 mg/kg p.c. par jour, respectivement, une augmentation de la mortalité aux doses ≥ 350 et ≥ 720 mg/kg p.c. par jour chez les rats Osborne-Mendel mâles et femelles, respectivement, et une diminution du gain de poids corporel chez les rats mâles et femelles exposés à 530 et 640 mg/kg p.c. par jour, respectivement (NTP, 1978). Une diminution importante du poids corporel a été constatée chez les souris Crj:BDF1 mâles et femelles aux doses

≥ 191 et ≥ 278 mg/kg p.c. par jour, respectivement (JBRC, 1998; Kano et coll., 2009). Une diminution importante du taux de survie a été observée chez les rats F344/DuCrj mâles et femelles exposés à 274 et 428 mg/kg p.c. par jour de 1,4-dioxane, respectivement (Yamazaki et coll., 1994; JBRC, 1998; Kano et coll., 2009). Les décès ont été attribués à des tumeurs dans les voies nasales et à des mésothéliomes péritonéaux chez les mâles et à des tumeurs dans les voies nasales et le foie chez les femelles (voir ci-dessous). Une diminution importante des taux de croissance a également été observée chez les deux sexes aux mêmes doses (JBRC, 1998; Kano et coll., 2009). Dans le cas des souris B6C3F1, on n'a observé une augmentation importante de la mortalité que chez les femelles à partir de 80 semaines d'exposition (NTP, 1978).

9.2.3.5 Cancer

De nombreuses études ont montré que l'exposition au 1,4-dioxane est associée à une augmentation de l'incidence des tumeurs dans le foie, le rein, les voies nasales, le péritoine et la glande mammaire.

Des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires ont été observés chez des rats, des souris et des cobayes chroniquement exposés au 1,4-dioxane par l'eau potable (Argus et coll., 1965, 1973; Hoch-Ligeti et Argus, 1970; Hoch-Ligeti et coll., 1970; Kociba et coll., 1974; NTP, 1978; Yamazaki et coll., 1994; JBRC, 1998; Kano et coll., 2009). Une augmentation importante de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les rats mâles Charles River CD exposés à 800 et 1 000 mg/kg p.c. par jour (Hoch-Ligeti et coll., 1970; Argus et coll., 1973), chez les rats Wistar mâles exposés à 857 mg/kg p.c. par jour (Argus et coll., 1965), chez les rats Sherman mâles et femelles exposés à 1 015 et 1 599 mg/kg p.c. par jour, respectivement (Kociba et coll., 1974), chez les rats F344/DuCrj mâles et femelles exposés à 274 et 428 mg/kg p.c. par jour, respectivement (Yamazaki et coll., 1994; JBRC, 1998; Kano et coll., 2009), chez les souris B6C3F1 mâles et femelles exposées à des doses ≥ 720 et ≥ 380 mg/kg p.c. par jour, respectivement (NTP, 1978), et chez les souris Crj:BDF1 mâles et femelles exposées à ≥ 191 et ≥ 66 mg/kg p.c. par jour, respectivement (Yamazaki et coll., 1994; JBRC, 1998; Kano et coll., 2009). L'incidence élevée des tumeurs hépatiques dans la dernière étude était considérée comme responsable des faibles taux de survie chez les souris femelles (~40 % de survie à 278 mg/kg p.c. par jour et ~20 % de survie à 964 mg/kg p.c. par jour), selon une correspondance entre l'US EPA et Yamazaki en 2006 mentionnée dans l'US EPA (2013). L'examen du poids de la preuve concernant le développement de tumeurs du foie chez les rats et les souris exposés par voie orale au 1,4-dioxane révèle une grande incertitude quant à l'apparition des tumeurs du foie chez les souris femelles (Yamazaki et coll., 1994; JBRC, 1998; Kano et coll., 2009) exposées à ≥ 66 mg/kg p.c. par jour. Plus précisément, les tumeurs du foie étaient généralement observées à des doses plus élevées (LOAEL de 274-1 599 mg/kg p.c. par jour) dans les autres études d'exposition chronique décrites ci-dessus. L'absence de modifications histopathologiques non cancéreuses et l'augmentation concomitante des enzymes hépatiques dans les études du JBRC malgré la présence de ces effets dans des études d'exposition subchronique du même groupe (décrites à la section 9.2.2.1 et 9.2.3.1) appuient l'incertitude entourant le développement des tumeurs à cette faible dose.

Des adénomes hépatocellulaires ont été observés chez les rats femelles Osborne-Mendel, chez les souris B6C3F1 mâles et femelles (NTP, 1978) et chez les rats F344/DuCrj mâles et femelles (Yamazaki et coll., 1994; JBRC, 1998; Kano et coll., 2009). L'incidence des adénomes hépatocellulaires a aussi augmenté chez les souris Crj:BDF1 mâles et femelles. Cependant, l'incidence des adénomes était plus importante dans les groupes de souris mâles et femelles traités avec une dose moyenne et faible, respectivement, que dans les groupes traités avec une dose

élevée, ce qui ne traduit pas une relation dose-effet (JBRC, 1998; Kano et coll., 2009). Il importe de noter que Kano et coll. (2009) ont déclaré que les cas d'hyperplasie hépatique décrits lors de leur conférence précédente (Yamakazi et coll., 1994) ont été reclassés comme des adénomes hépatocellulaires et des foyers hépatocellulaires altérés. Cependant, le rapport de laboratoire du JBRC (1998) ne montre pas d'hyperplasie ou de foyers liés à la dose (Dourson et coll., 2017). Des adénomes hépatocellulaires ont été observés chez 2 des 22 cobayes mâles exposés à 857 mg/kg p.c. par jour (Hoch-Ligeti et Argus, 1970). Argus et coll. (1965, 1973) et Hoch-Ligeti et coll. (1970) ont observé des nodules hépatiques chez des rats mâles Charles River CD et des rats mâles Wistar exposés au 1,4-dioxane.

Des tumeurs rénales n'ont été signalées que dans deux études sur l'eau potable. Hoch-Ligeti et Argus (1970) ont observé des adénomes rénaux chez un cobaye exposé à environ 1 000 mg/kg p.c. par jour, et Argus et coll. (1965) ont signalé un carcinome de type transitionnel précoce chez un rat Wistar exposé à environ 857 mg/kg p.c. par jour de 1,4-dioxane par l'eau potable.

Des tumeurs dans les voies respiratoires ont été signalées chez des rats exposés au 1,4-dioxane dans l'eau potable (Argus et coll., 1965; Kociba et coll., 1974; NTP, 1978; Yamazaki et coll., 1994; JBRC, 1998; Kano et coll., 2009). Une augmentation importante des carcinomes épidermoïdes des fosses nasales a été observée chez les rats Osborne-Mendel mâles et femelles exposés à ≥ 240 et ≥ 350 mg/kg p.c. par jour, respectivement (NTP, 1978). À l'issue du réexamen des sections de tissus nasaux de cette étude, on a déterminé que, d'après l'emplacement des tumeurs dans les fosses nasales, les tumeurs nasales résultaient de l'inhalation de gouttelettes d'eau (Goldsworthy et coll., 1991). Des tumeurs des fosses nasales ont été signalées chez 1 ou 2 rats Charles River CD mâles exposés à ≥ 400 mg/kg p.c. par jour, et on a aussi observé des zones adénomateuses chez deux de ces rats (Hoch-Ligeti et coll., 1970; Argus et coll., 1973). Les auteurs ont noté qu'un rat témoin présentait un fibrome sous-cutané à l'arrière du nez. Kociba et coll. (1974) ont observé une augmentation de l'incidence des cholangiomes et des carcinomes épidermoïdes des fosses nasales chez des rats Sherman mâles et femelles exposés à 1 015 et 1 599 mg/kg p.c. par jour, respectivement. En outre, la diminution importante du taux de survie des rats F344/DuCrj mâles et femelles exposés à 274 et 428 mg/kg p.c. par jour, respectivement, a été attribuée aux tumeurs des voies nasales, ainsi qu'aux mésothéliomes chez les mâles (décrits ci-dessous) et aux tumeurs hépatiques chez les femelles (JBRC, 1998; Kano et coll., 2009).

D'autres sites tumoraux ont également été observés à la suite d'une exposition au 1,4-dioxane par voie orale, notamment des carcinomes de la vésicule biliaire chez deux cobayes mâles (Hoch-Ligeti et Argus, 1970), des mésothéliomes de la tunique vaginale du testicule/épididyme chez des rats Osborne-Mendel mâles (NTP, 1978), des mésothéliomes du péritoine chez les rats mâles F344/DuCrj (JBRC, 1998; Kano et coll., 2009), des adénomes de la glande mammaire et des fibroadénomes chez des rats F344/DuCrj mâles et femelles (JBRC, 1998; Kano et coll., 2009), ainsi que des leucémies avec infiltration du foie et de la rate chez des rats Wistar mâles (Argus et coll., 1965).

Aucune augmentation importante de l'incidence des tumeurs n'a été recensée chez les souris A/J ni les souris portant le gène humain c-Ha-ras — deux modèles de rongeurs transgéniques vulnérables au cancer — exposés au 1,4-dioxane (Stoner et coll., 1986; Yamamoto et coll., 1998a, 1998b). Stoner et coll. (1986) ont administré une dose cumulative totale de 24 000 mg/kg p.c. de 1,4-dioxane à des souris A/J mâles et femelles (16/sexe/groupe) par gavage oral trois fois par semaine pendant huit semaines (l'équivalent d'une dose amortie de 1 000 mg/kg p.c. par jour). Yamamoto et coll. (1998a, 1998b) ont exposé des souris c-Ha-ras mâles et femelles à 0 (10/sexe), 0,5 (15/sexe) ou 1,0 % (15/sexe) de 1,4-dioxane dans l'eau potable pendant

26 semaines (l'équivalent d'une dose de 1 000 et 2 000 mg/kg p.c. par jour, respectivement, d'après les valeurs de référence pour le poids corporel de la souris et la consommation d'eau de Santé Canada (1994)). Les deux études ont inclus le 1,4-dioxane dans de grandes études investiguant les essais rapides de cancérogénicité chez chaque espèce concernée vulnérable aux tumeurs pulmonaires.

Le 1,4-dioxane n'a eu aucun effet initiateur dans une étude d'initiation menée par Bull et coll. (1986). Les souris SENCAR femelles (40/groupe) ont reçu une dose unique de 0 ou 1 000 mg/kg p.c. de 1,4-dioxane par gavage oral (les véhicules n'ont pas été décrits). Deux semaines plus tard, on a commencé à appliquer du 12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate (TPA) (1,0 µg) mélangé dans de l'acétone sur le dos rasé des souris 3 fois par semaine pendant 20 semaines. En plus de donner des résultats négatifs dans l'étude d'initiation, l'administration d'une dose unique de 1,4-dioxane n'a induit la formation d'aucune tumeur en l'absence de promotion par le TPA. En outre, le 1,4-dioxane n'a eu aucun effet d'initiation à la suite d'une application topique ou d'une injection sous-cutanée de 1 000 mg/kg p.c. par jour dans la même étude de promotion tumorale (Bull et coll., 1986).

À l'inverse, le 1,4-dioxane a eu un effet de promotion dans une étude menée par Lundberg et coll. (1987) sur des rats Sprague-Dawley mâles partiellement hépatectomisés (n = 8 pour le traitement, n = 19 pour les témoins) traités avec 30 mg/kg p.c. de diéthylnitrosamine (DEN) puis par 0, 100 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour de 1,4-dioxane (avec 25 ppm d'hydroxytoluène butylé comme stabilisant) par gavage oral dans un véhicule de solution saline cinq jours par semaine pendant sept semaines. Un groupe supplémentaire de rats a reçu du 1,4-dioxane en l'absence du promoteur de tumeur DEN. Il n'y a pas eu d'augmentation du nombre ou du volume de foyers positifs pour la GGT dans le foie en l'absence de promotion par la DEN. Cependant, des augmentations du nombre et du volume total des foyers positifs pour la GGT et des modifications histopathologiques, y compris des hépatocytes spumeux hypertrophiés dans la région médiane, ont été observées dans le groupe ayant reçu 1 000 mg/kg p.c. par jour (Lundberg et coll., 1987). En outre, le 1,4-dioxane était positif pour la promotion de tumeurs cutanées chez des souris Swiss-Webster mâles et femelles auxquelles on avait administré 50 µg de diméthylbenzanthracène une semaine avant de commencer l'application topique d'une solution de 1,4-dioxane mélangée dans de l'acétone (concentration non spécifiée) 3 fois par semaine pendant 60 semaines (King et coll., 1973). Des souris traitées à l'acétone et à l'huile de croton ont été utilisées comme témoins négatifs et positifs, respectivement. Un groupe supplémentaire de rats a reçu du 1,4-dioxane en l'absence de promoteur. Aucune augmentation importante de l'incidence de la formation de tumeurs ni de lésions n'a été observée en l'absence d'initiation. Cependant, le pourcentage de souris atteintes de tumeurs cutanées a augmenté, et une mortalité importante a été observée au bout de dix semaines de traitement avec le promoteur tumoral. D'autres tumeurs ont été observées dans les poumons et les reins. L'étude comportait les limites suivantes : les résultats présentés étaient intermédiaires (aucun résultat final); les expositions subies par les groupes traités et les groupes témoins étaient inégales; le taux de mortalité était élevé dans l'étude de l'exposition par voie cutanée; et il n'y avait pas de témoin pour le 1,4-dioxane seul sans initiation.

9.2.4 Génotoxicité

D'après les données probantes ci-dessous, le 1,4-dioxane ne s'avère pas génotoxique à faible dose. La génotoxicité du 1,4-dioxane a été étudiée dans plusieurs systèmes d'essai *in vitro* et *in vivo*. Le 1,4-dioxane n'était pas génotoxique dans la grande majorité des systèmes d'essai *in vitro*. Dans les quelques cas où on a observé une génotoxicité, elle était accompagnée d'une

cytotoxicité. De même, le 1,4-dioxane était négatif pour les mutations et la réparation de l'ADN *in vivo*, donnant des résultats variés lors des tests des micronoyaux.

9.2.4.1 Observations *in vitro*

Mutation de l'ADN : Les essais de mutagénicité du 1,4-dioxane dans les bactéries et la levure étaient tous négatifs, avec ou sans activation métabolique exogène. Ils comprenaient notamment le test de mutation inverse (Ames) sur les souches TA98, TA100, TA1530, TA1535, TA1537 et TA1538 de *Salmonella typhimurium*, avec ou sans activation métabolique (Stott et coll., 1981; Haworth, 1983; Nestmann et coll., 1984; Khudoley et coll., 1987, Morita et Hayashi, 1998), du test de mutation inverse sur les souches WP2 *uvrA* et WP2 d'*Eschericia coli*, avec et sans activation métabolique (Morita et Hayashi, 1998), de l'essai Mutatox sur *Photobacterium phosphoreum*, sans activation métabolique (Kwan et coll., 1990) et des essais de mutation ponctuelle sur la souche D61M de *Saccharomyces cerevisiae* (Zimmermann et coll., 1985). Des résultats négatifs ont également été obtenus sur des cellules de mammifères *in vitro* lors d'un essai de mutation directe sur cellules de lymphome de souris L5178Y (locus TK) (McGregor et coll., 1991; Morita et Hayashi, 1998).

Études cytogéniques: Des résultats négatifs ont été signalés pour la formation de micronoyaux dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), avec et sans activation métabolique (Morita et Hayashi, 1998); pour les aberrations chromosomiques dans des cellules CHO, avec et sans activation métabolique (Galloway et coll., 1987; Morita et Hayashi, 1998); pour l'échange de chromatides sœurs dans des cellules CHO, avec et sans activation métabolique (Galloway et coll., 1987; Morita et Hayashi, 1998); pour la liaison covalente à l'ADN du thymus de veau, avec et sans activation métabolique (Woo et coll., 1977b); et dans un test d'aneuploïdie colorimétrique sans activation métabolique sur *Saccaromyces cerevisiae* (Zimmermann et coll., 1985). Galloway et coll. (1987) ont également obtenu des résultats faiblement positifs pour l'échange de chromatides sœurs dans des cellules CHO sans activation métabolique.

Dommages à l'ADN et réparation : De façon générale, les résultats pour l'induction de dommages et l'activation de la réparation de l'ADN par le 1,4-dioxane étaient négatifs. Des résultats positifs ont été obtenus pour les cassures simple brin mesurées par élution alcaline dans des hépatocytes primaires de rat, mais seulement à des doses cytotoxiques (Sina et coll., 1983). L'activation de la réparation de l'ADN n'a pas été détectée après une exposition au 1,4-dioxane dans l'essai de réparation différentielle de l'ADN sur une souche d'*E. coli* dont les mécanismes de réparation de l'ADN étaient déficients (K-12 *uvrB/recA*, Hellmér et Bolcsfoldi, 1992) ni dans une autoradiographie quantitative des hépatocytes primaires de rat (Goldsworthy et coll., 1991).

Autres essais : L'incidence du 1,4-dioxane a été positive dans un essai de transformation cellulaire sur des fibroblastes embryonnaires de souris BALB/3T3, mais seulement à des doses cytotoxiques (Sheu et coll., 1988).

9.2.4.2 Observations *in vivo*

Mutation de l'ADN : L'exposition au 1,4-dioxane (35 000 à 50 000 ppm) n'a pas induit de mutation dans les mouches des fruits (*Drosophila melanogaster*), lors de l'essai de mutation létale récessive liée au sexe (un essai de mutation directe) lorsque le 1,4-dioxane était administré dans les aliments pendant trois jours ou administré par injection (Yoon et coll., 1985).

L'ingestion d'eau potable contenant du 1,4-dioxane par des rats F344 transgéniques gpt delta pendant 16 semaines a entraîné une forte augmentation de mutations du transgène gpt ainsi qu'un changement important des spectres de mutation, une variation de l'expression de certains gènes de réparation et de maintenance de l'ADN et une augmentation des foyers positifs pour la GST-P dans le foie à 5 000 ppm de 1,4-dioxane (soit l'équivalent de 440,2 mg/kg p.c. par jour). À l'inverse, aucune augmentation des mutations délétères du gène Spi- ou des adduits de 8-OHdG, signes de dommages oxydatifs de l'ADN, n'a été observée chez les rats traités (Gi et coll., 2018). Aucun des paramètres mesurés n'a été statistiquement modifié par l'administration de 1,4-dioxane à des doses égales ou inférieures à 200 ppm. Gi et coll. (2018) ont conclu que le 1,4-dioxane était une molécule hépatocancérogène génotoxique, mais qu'il existait un seuil dans la réponse cancérogène du 1,4-dioxane. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer les résultats de l'étude de Gi et coll. (2018), l'augmentation importante (multiplication par trois) de la fréquence des mutations (et les changements qui les accompagnent) n'ayant été observée que dans une seule expérience et à une concentration unique (5 000 ppm) dans l'eau potable.

Dommmages à l'ADN : Des résultats mitigés ont été obtenus en ce qui a trait à la capacité du 1,4-dioxane à induire des dommages à l'ADN et aux chromosomes en favorisant la formation de micronoyaux chez la souris et le rat, de cassures simple brin chez le rat, l'alkylation de l'ADN chez le rat et la non-disjonction méiotique. Des résultats positifs ont été observés à doses élevées et très élevées.

Aucun signe de formation de micronoyaux n'a été observé dans le sang périphérique de souris mâles CD-1 (NOAEL : 3 000 mg/kg p.c. par jour; Morita et Hayashi, 1998), dans la moelle osseuse de souris CBA mâles (NOAEL : 3 600 mg/kg p.c. par jour; Tinwell et Ashby, 1994), chez les souris C57BL6 (NOAEL : 3 600 mg/kg p.c. par jour; Tinwell et Ashby, 1994), chez les souris B6C3F1 (NOAEL : 2 000-4 000 mg/kg p.c. par jour; McFee et coll., 1994) ni chez les souris BALBc (NOAEL : 5 000 mg/kg p.c. par jour; Mirkova, 1994) auxquelles on avait administré du 1,4-dioxane par gavage oral, ni dans le sang périphérique de souris CD-1 mâles ayant reçu jusqu'à 3 000 mg/kg p.c. par jour de 1,4-dioxane par injection intrapéritonéale de doses de 2 000-5 000 mg/kg p.c. par jour (Morita, 1994). En outre, aucune augmentation des ruptures de brin d'ADN (queues de comète) n'a été observée dans l'estomac, le colon, le foie, les reins, la vessie, les poumons, le cerveau et la moelle osseuse de souris, à des doses allant jusqu'à 3200 mg/kg de 1,4-dioxane, administrées à intervalles de 3, 8 et 24 heures (Sasaki et coll., 2000).

Des résultats positifs ont été obtenus pour la formation de micronoyaux dans la moelle osseuse de souris CD-1 mâles (Roy et coll., 2005) et de souris C57BL6 mâles et femelles (Mirkova, 1994), dans les hépatocytes de souris CD-1 mâles (Morita et Hayashi, 1998; Roy et coll., 2005) et dans le foie de rats F344 (Suzuki et coll., 1995) à partir de doses par voie orale de 900 mg/kg p.c. par jour. Dans l'étude de Roy et coll. (2005), l'augmentation du nombre de micronoyaux s'est accompagnée d'une diminution du rapport entre le nombre d'érythrocytes polychromatiques et le nombre d'érythrocytes normochromatiques (EPC/ENC), rapport qui mesure la cytotoxicité des cellules de la moelle osseuse. Cette diminution montre que la substance chimique a atteint le tissu cible. Roy et coll. (2005) ont aussi observé une diminution significative de l'incorporation de la BRdU avec la dose, révélatrice de l'activité de réplication de l'ADN et de la division cellulaire qui a eu lieu dans le foie des jeunes souris traitées avec du 1-4-dioxane. Il s'agirait là d'un type d'effet toxique similaire à celui de la diminution du rapport EPC/ENC. Des quatre autres études positives (Mirkova, 1994; Suzuki et coll., 1995; Morita et Hayashi, 1998; Roy et coll., 2005), aucune n'a mesuré les effets cytotoxiques, et deux d'entre elles portaient sur des doses de 1,4-dioxane supérieures à 1 500 mg/kg p.c. par jour (Morita et Hayashi, 1998; Roy et

coll., 2005), ce qui constitue la dose limite pour les tests des micronoyaux *in vivo* (OCDE, 2014). Par ailleurs, il a été fait état d'une induction importante de micronoyaux dans le foie des rats traités avec du 1,4-dioxane (1 000 à 3 000 mg/kg), à l'aide de trois approches différentes, d'un déficit de micronoyaux induits dans les érythrocytes de la moelle osseuse et d'une absence d'augmentation du nombre de cellules négatives CD59, révélatrices de mutations du gène *Pig-a*, dans les érythrocytes du sang périphérique. Ces résultats ont montré que le 1,4-dioxane était clastogène dans le foie, mais non génotoxique dans la moelle osseuse des rats (Itoh et Hattori, 2019).

Aucune augmentation importante de l'alkylation de l'ADN hépatique n'a été observée chez les rats Sprague-Dawley mâles ayant reçu une dose orale unique de 1 000 mg/kg de 1,4-dioxane (Stott et coll., 1981). À l'inverse, une augmentation des cassures simple brin a été observée chez les rats Sprague-Dawley femelles auxquels on avait administré 2 550 mg/kg de 1,4-dioxane par gavage oral (Kitchin et Brown, 1990), et une augmentation importante de l'incidence de la non-disjonction méiotique est survenue dans les ovocytes de mouches des fruits femelles ayant reçu du 1,4-dioxane par voie orale avant l'accouplement (Munoz et Mazar Barnett, 2002).

Aucune activation des processus de réparation de l'ADN n'a été détectée dans les hépatocytes ni dans les cellules épithéliales nasales prélevées sur des rats F344 mâles après l'administration par gavage d'une dose unique de 1 000 mg/kg p.c. par jour ou après l'administration continue de 1 500 à 3 000 mg/kg p.c. par jour de 1,4-dioxane dans l'eau potable pendant 1-2 semaines (Goldsworthy et coll., 1991), ni dans les hépatocytes de rats Sprague-Dawley mâles auxquels on avait administré 1 000 mg/kg p.c. par jour de 1,4-dioxane dans l'eau potable pendant 11 semaines (Stott et coll., 1981).

Des résultats plus mitigés ont été obtenus en ce qui a trait à la capacité du 1,4-dioxane à induire une prolifération cellulaire par synthèse répliquative de l'ADN. Le 1,4-dioxane n'a pas induit de synthèse répliquative de l'ADN dans des hépatocytes de rats F344 mâles (Goldsworthy et coll., 1991) ni de rats Sprague-Dawley mâles (Stott et coll., 1981) auxquels on avait administré une dose unique de 1 000 mg/kg p.c. par jour de 1,4-dioxane par gavage oral, ni dans des cellules épithéliales nasales de rats F344 mâles auxquels on avait administré 1 500 mg/kg p.c. par jour de 1,4-dioxane dans l'eau potable pendant deux semaines (Goldsworthy et coll., 1991). Le 1,4-dioxane a fortement induit une synthèse répliquative de l'ADN dans des hépatocytes de rats mâles F344 (Miyagawa et coll., 1999) et Sprague-Dawley (Stott et coll., 1981) auxquels on avait administré 1 000 et 1 500 mg/kg p.c. par jour de 1,4-dioxane par gavage oral de même que chez des rats F344 mâles (Goldsworthy et coll., 1991) auxquels on avait administré une dose unique de 1 000 mg/kg p.c. par jour de 1,4-dioxane dans l'eau potable pendant deux semaines. Des résultats équivoques ont été obtenus dans des hépatocytes de rats F344 mâles ayant reçu de 1 000 à 2 000 mg/kg p.c. de 1,4-dioxane par jour (Uno et coll., 1994; Miyagawa et coll., 1999). Le 1,4-dioxane a également induit la synthèse d'ARN dans des hépatocytes de rats Sprague-Dawley mâles après injection intraveineuse de 1 000 mg/kg p.c. par jour (Kurl et coll., 1981).

En résumé, les études portant sur les dommages de l'ADN induits *in vivo* par le 1,4-dioxane sont équivoques et des résultats positifs ont été obtenus à des doses élevées.

9.2.5 Toxicité pour la reproduction et le développement

Seules deux études portant sur les effets sur la reproduction ou le développement du 1,4-dioxane ont été identifiées. Giavini et coll. (1985) ont administré 0, 0,25, 0,5 ou 1,0 mL/kg p.c. par jour de 1,4-dioxane dans l'eau par gavage oral à des rates Sprague-Dawley gravides (18-20 par groupe de dose) aux jours 6 à 15 de la gestation. Ces doses étaient équivalentes à 0,

257,5, 515 ou 1 030 mg/kg p.c. par jour, compte tenu de la densité du 1,4-dioxane, qui est de 1,03 g/mL. Les femelles ont été sacrifiées au 21^e jour de la gestation. Le poids fœtal à la naissance et l'ossification du sternum ont été réduits de façon importante dans le groupe ayant reçu 1 030 mg/kg p.c. par jour. Aucune différence n'a été observée dans le nombre d'implantations, de fœtus ou de résorptions par rapport aux témoins. Compte tenu de la réduction du poids fœtal à la naissance et de l'ossification retardée du sternum, la NOAEL et la LOAEL pour cette étude ont respectivement été établies à 515 et 1 030 mg/kg p.c. par jour (Giavini et coll., 1985). Lane et coll. (1992) ont réalisé une étude sur trois générations concernant la toxicité du TCA dans l'eau potable pour la reproduction et le développement des souris ICR Swiss : le 1,4-dioxane y était utilisé comme solvant pour le TCA. Les chercheurs ont observé une augmentation importante du rapport fœtus morts/fœtus vivants pour la génération F₁ dans le groupe témoin traité avec l'excipient et, du même coup, exposé à 3 % de 1,4-dioxane (l'équivalent d'une dose de 6 000 mg/kg p.c. par jour en utilisant les valeurs de référence pour le poids corporel de la souris et la consommation d'eau de Santé Canada, 1994) par rapport au groupe témoin traité avec de l'eau, mais l'exposition n'a entraîné aucun effet sur la taille de la portée, le poids corporel postnatal, les indices de survie ni les malformations viscérales et squelettiques (Lane et coll., 1992). Une augmentation de la minéralisation des testicules non dépendante de la dose est survenue chez les souris Crj:BDF1 mâles à ≥ 191 mg/kg p.c. par jour (JBRC, 1998), mais non chez les rats exposés à des doses de 1,4-dioxane allant jusqu'à 1 025 mg/kg p.c. par jour (Kociba et coll., 1974; JBRC, 1998).

9.3 Mode d'action

Le 1,4-dioxane provoque des tumeurs dans de multiples sites chez plusieurs espèces (des deux sexes) après une exposition par voie orale. Les effets semblent surtout toucher le foie, mais on a aussi signalé des tumeurs dans les reins, les fosses nasales et les glandes mammaires, ainsi que des mésothéliomes de la tunique vaginale chez des mâles. Les études chez le rat et la souris ont révélé que la toxicité hépatique était l'effet le plus sensible : c'est pourquoi cette section met l'accent sur les données étayant le mode d'action (MA) associé aux tumeurs hépatiques. Cette analyse propose des MA, puis fournit les données probantes appuyant chaque mode d'action. Au vu de l'analyse des MA, le poids de la preuve appuie un mode d'action non génotoxique. Le 1,4-dioxane favorise la formation de tumeurs hépatiques par un MA induit par une cytotoxicité et une prolifération régénérative.

9.3.1 MA proposé n° 1 : Cancérogénicité induite par la génotoxicité

Les données disponibles sur la génotoxicité et le cancer ont été réévaluées en tenant compte des critères de Bradford-Hill modifiés portant sur la concordance temporelle de la relation dose-réponse, la constance et la spécificité de l'association et la plausibilité biologique (Meek et coll., 2014).

Le 1,4-dioxane induit des tumeurs et des lésions préneoplasiques à des doses inférieures à celles ayant un effet génotoxique *in vivo*. Des micronoyaux ont été observés à des doses plus élevées (≥ 900 mg/kg p.c. par jour) que celles causant des lésions hépatiques (entre 9,6 et 94 mg/kg p.c. par jour, soit la NOAEL et à la LOAEL de Kociba et coll., 1974) et des tumeurs hépatiques (≥ 240 mg/kg p.c. par jour, soit la LOAEL de l'étude du NCI [NTP, 1978]). Par conséquent, la condition de concordance des doses n'est pas respectée. Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions sur la concordance temporelle de ces données, bien que comme les études de génotoxicité sont souvent effectuées sur des périodes plus courtes

que les études portant sur le cancer, elles satisfont généralement aux critères de concordance temporelle.

La génotoxicité du 1,4-dioxane a été étudiée en tenant compte de divers effets, y compris les mutations de l'ADN, la clastogénéité, la formation de micronoyaux, et la détérioration ou la réparation de l'ADN. Des résultats principalement négatifs ainsi que quelques résultats positifs ont été obtenus pour ces effets (voir la section 9.2.4). Bien qu'on ait utilisé des méthodes d'essai, des schémas posologiques, des souches de rongeurs et des tissus cibles différents, et malgré que, dans l'ensemble, les résultats pour génotoxicité étaient négatifs, des résultats positifs ont été obtenus à des doses supérieures à la dose limite de 2 000 mg/kg p.c. par jour, indiquant que les effets observés à faibles doses n'étaient pas dus à l'action directe de la génotoxicité. En revanche, des résultats positifs ont également été obtenus en dessous de cette dose limite dans deux études employant l'exposition par voie orale (Mirkova, 1994; Suzuki et coll., 1995) ce qui évoque un certain potentiel génotoxique du 1,4-dioxane. Cependant, les dommages à l'ADN observés aux doses élevées n'expliquent pas pourquoi des tumeurs se forment à des doses plus faibles. Par conséquent, les doses élevées de 1,4-dioxane peuvent induire une génotoxicité par un effet cytotoxique, mais cet effet ne semble pas être un événement clé menant à la formation de tumeurs. D'autre part, l'induction de la prolifération, qui est soutenue par les résultats positifs dans les tests de synthèse répliquative de l'ADN, peut être considérée comme un marqueur de la prolifération cellulaire qui intervient dans le mode d'action de l'hyperplasie régénérative. À l'appui de cette conclusion, le Health Council of the Netherlands (2015) a conclu, au terme d'une évaluation approfondie de la génotoxicité et de la cancérogénicité du 1,4-dioxane, que cette substance agit par un mécanisme génotoxique non stochastique. L'évaluation a été réalisée par le Subcommittee on Classifying Carcinogenic Substances du Dutch Expert Committee on Occupational Safety of the Health Council. L'évaluation et les recommandations du comité s'appuient sur des données scientifiques publiées depuis 2015 et tiennent compte de commentaires recueillis dans le cadre d'une consultation publique.

Une analyse structurale a aussi été menée en utilisant la méthode d'étude de la relation structure-activité à l'aide de CASE (Computer Automated Structural Evaluator) pour prédire si le 1,4-dioxane serait un cancérogène non génotoxique (Rosenkranz et Klopman, 1992). Plus précisément, l'analyse a prédit que le 1,4-dioxane n'aurait pas d'effet mutagène sur *Salmonella* et qu'il ne causerait pas d'aberrations chromosomiques dans les cellules d'ovaire de hamster chinois ni de synthèse d'ADN non programmée dans les hépatocytes de rat. Cependant, elle a prédit qu'il serait un inducteur de l'échange de chromatides sœurs dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et de la formation de micronoyaux dans la moelle osseuse de rats. En outre, selon les alertes de mutagenèse *in vivo* (micronoyau) de l'Institut Superiore di Sanita (ISS) d'Italie (Benigni et Bossa, 2008; OCDE, 2015), le 1,4-dioxane est un accepteur potentiel de liaisons hydrogène. Par conséquent, il est possible qu'il interagisse avec l'ADN ou des protéines par liaison non covalente (p. ex. intercalation dans l'ADN).

Par ailleurs, à l'issue d'une analyse de données de puce à ADN pour différencier les cancérogènes génotoxiques et non génotoxiques, le 1,4-dioxane a été classé comme un cancérogène non génotoxique (van Delft et coll., 2004). Dans cette étude, le profilage de l'expression génétique a été réalisé sur des cellules HepG2 d'hépatome humain exposées à un ensemble de neuf agents cancérogènes génotoxiques et sept agents cancérogènes non génotoxiques.

En résumé, le MA génotoxique n'a pas satisfait aux critères de Bradford Hill modifiés pour un MA plausible portant sur la concordance de la dose, la constance et la spécificité, et la plausibilité biologique (Meek et coll., 2014). Cette analyse indique que le schéma de génotoxicité

est incompatible avec un MA où la génotoxicité est un évènement précoce, direct et déterminant dans le MA cancérigène. Les gouvernements du Canada (Environnement Canada et Santé Canada, 2010) et de l'Australie (NICNAS, 1998), l'Union européenne (Commission européenne, 2002) et l'US EPA (2013) ont tiré les mêmes conclusions.

9.3.2 MA proposé n° 2 : Cancérogénicité induite par la prolifération régénérative

Le manque de données de génotoxicité concluantes ainsi que la cytotoxicité observée à des doses tumorigènes soutiennent l'hypothèse selon laquelle le 1,4-dioxane agit par un MA non génotoxique. En outre, les doses supérieures à celles qui provoquent une saturation de la capacité métabolique conduisent à la formation de tumeurs hépatiques au bout d'une exposition prolongée, comme indiqué ci-dessus (NICNAS, 1998; Environnement Canada et Santé Canada, 2010, US EPA, 2013). Les données disponibles provenant d'études *in vivo* indiquent un MA par prolifération régénérative. Les évènements clés proposés de ce mode d'action pour le 1,4-dioxane sont : 1) l'accumulation du composé d'origine; 2) l'hypertrophie et la nécrose des cellules hépatiques; 3) la synthèse de l'ADN; 4) la prolifération cellulaire régénérative; et 5) la promotion de tumeurs initiées de manière endogène. Une présentation et une analyse approfondies des données soutenant ces évènements clés ont été publiées par Dourson et coll. (2014) et est résumée ci-dessous.

Évènement clé 1 : Accumulation du composé d'origine. Le 1,4-dioxane est largement métabolisé chez les animaux de laboratoire et l'humain par le cytochrome P450 (sans que l'on sache clairement quel P450 spécifique est en jeu) (voie principale) (Kociba et coll., 1975; Young et coll., 1978a; Sweeney et coll., 2008). Young et coll. (1978a) ont signalé que, chez le rat, le métabolisme du 1,4-dioxane était saturable, passant d'une pharmacocinétique linéaire de premier ordre à une cinétique non linéaire de type Michaelis-Menten à mesure que les doses augmentent. Comme il est présumé que les voies métaboliques actives chez l'humain et le rat sont semblables, on peut en conclure que le métabolisme est aussi saturable chez l'humain. Cette transition semble se produire aux concentrations plasmatiques de 1,4-dioxane allant de 30 à 100 µg/mL chez le rat (Young et coll., 1978a). Aux doses générant des concentrations plasmatiques inférieures à cette plage (jusqu'à des doses orales de 10 mg/kg p.c.), le 1,4-dioxane est rapidement métabolisé : même une exposition de deux ans ne se traduit généralement pas par des effets indésirables observables chez le rat (Kociba et coll., 1974, 1975). Aux doses avoisinant ou dépassant la capacité métabolique, on a observé une accumulation du composé d'origine et une toxicité pour les organes cibles (Kociba et coll., 1975; Young et coll., 1978a). Il importe de noter que la cinétique et les voies métaboliques du 1,4-dioxane n'ont pas été étudiées chez la souris.

Bien que le mécanisme responsable de l'hépatotoxicité du 1,4-dioxane ne soit pas complètement élucidé, il est probable que l'agent toxique soit le composé d'origine, et non un métabolite. Les données soutenant la toxicité du composé d'origine comprennent l'absence de toxicité hépatique supplémentaire à la suite de l'induction du métabolisme du 1,4-dioxane par une exposition au phénobarbital (Nannelli et coll., 2005) et l'absence d'effet sur la liaison covalente du 1,4-dioxane aux macromolécules dans les fractions subcellulaires d'hépatocytes de rats traités par des inducteurs de CYP450 avant une exposition au 1,4-dioxane (Woo et coll., 1977b). La toxicité est également plus apparente à des doses qui saturent la clairance métabolique, comme décrit en détail ci-dessous. Dourson et coll. (2014) ont noté en outre que les expositions humaines typiques au 1,4-dioxane sont peu susceptibles de saturer les enzymes métaboliques P450 et d'activer d'autres voies enzymatiques qui génèreraient des métabolites toxiques supplémentaires.

Évènement clé 2 : Hypertrophie et nécrose des cellules hépatiques. Il a été établi que l'hypertrophie et la nécrose des cellules hépatiques sont des évènements précurseurs clés de la prolifération cellulaire régénérative et de la formation de tumeurs hépatiques après une exposition chronique ou de courte durée à de fortes doses de 1,4-dioxane. Des lésions du foie (caractérisées par un gonflement centrolobulaire et une nécrose unicellulaire) se produisent après 5-14 jours d'exposition à des doses très élevées de 1,4-dioxane (Kesten et coll., 1939; JBRC, 1998) et après 11 à 13 semaines d'exposition aux doses de 1,4-dioxane dépassant la capacité métabolique chez le rat (Stott et coll., 1981; Kano et coll., 2008; Kasai et coll., 2008, 2009). Des cas de dégénérescence hépatique ont été signalés à la suite d'une exposition orale à dose unique et d'expositions répétées pendant 3 à 10 jours à des doses très élevées de 1,4-dioxane (Schrenk et Yant, 1936, Laug et coll., 1939). Des cas d'hypertrophie hépatocellulaire sont survenus après des expositions au 1,4-dioxane à partir de 55 mg/kg p.c. par jour chez les rats et de 191 mg/kg p.c. par jour chez les souris exposées pendant 2 ans (Kano et coll., 2009). Enfin, des nécroses hépatocellulaires ont été signalées à la suite d'expositions au 1,4-dioxane à partir de 94 mg/kg p.c. par jour chez les rats (Kociba et coll., 1974) et de 191 mg/kg p.c. par jour chez les souris exposées pendant 2 ans (Kano et coll., 2009).

Évènement clé 3 : Synthèse de l'ADN. Comme indiqué précédemment, le 1,4-dioxane n'a pas activé les processus de réparation de l'ADN dans des essais in vitro ou in vivo, et il n'a qu'un faible potentiel génotoxique à fortes doses (souvent en présence de cytotoxicité). Cependant, trois des cinq études sur la synthèse de l'ADN (toutes chez le rat) ont donné des résultats positifs. Par exemple, aux doses $\geq 1\ 000$ mg/kg p.c. par jour, le 1,4-dioxane a induit une synthèse d'ADN dans les hépatocytes (Stott et coll., 1981; Goldsworthy et coll., 1991; Uno et coll., 1994; Miyagawa et coll., 1999), ce qui indique une prolifération cellulaire. Ces études de synthèse de l'ADN montrent que le 1,4-dioxane favorise la prolifération cellulaire en raison de sa cytotoxicité.

Évènement clé 4 : Prolifération cellulaire régénérative. L'analyse temporelle et de la relation dose-effet appuie l'existence d'une hyperplasie hépatocellulaire suite à la synthèse de l'ADN et avant la formation de la tumeur chez le rat et, dans une moindre mesure, chez la souris. Dans un essai biologique de 2 ans, Kociba et coll. (1974) ont observé que les rats mâles et femelles ayant reçu des doses journalières moyennes ≥ 94 mg/kg p.c. par jour et ≥ 148 mg/kg p.c. par jour, respectivement, présentaient des signes de régénération hépatique, notamment la formation de nodules hyperplasiques hépatocellulaires. Stott et coll. (1981) ont signalé que les hépatocytes de rats Sprague-Dawley recevant une dose tumorigène de 1,4-dioxane (1 000 mg/kg/p.c. par jour) pendant 11 semaines ne présentaient aucun signe d'alkylation d'ADN ni d'activité de réparation de l'ADN. Cependant, des niveaux accrus de synthèse d'ADN (un indicateur de prolifération cellulaire) ont été observés. Goldsworthy et coll. (1991) ont constaté que même si une dose unique de 1 000 mg/kg de 1,4-dioxane ne provoquait aucune augmentation de l'indice de marquage des hépatocytes (proportion d'hépatocytes synthétisant activement l'ADN) ni du poids relatif du foie 24 et 48 heures après le traitement (ce qui indique l'absence d'activité mitogénique et de prolifération cellulaire régénérative en réponse à l'hépatotoxicité), une exposition continue à 1,0 % de 1,4-dioxane dans l'eau potable allant jusqu'à deux semaines a fait doubler l'indice de marquage des hépatocytes, ce qui évoque une intervention possible de la prolifération cellulaire dans la cancérogénicité du 1,4-dioxane. Un même groupe de chercheurs a réalisé deux études : la première (Uno et coll., 1994) a révélé que le gavage de rats F344 mâles avec une dose unique de 1,4-dioxane allant jusqu'à 2 000 mg/kg n'induisait pas de synthèse répliquative de l'ADN dans les hépatocytes, ce qui portait à croire que le 1,4-dioxane ne pouvait induire le cancer du foie que

dans les cellules initiées; cependant, la seconde étude (qui utilisait le même protocole expérimental) a montré que le 1,4-dioxane augmentait la réplication de l'ADN (provoquant ainsi une prolifération des hépatocytes) (Miyagawa et coll. 1999).

Évènement clé 5 : Promotion tumorale. L'évènement clé final dans le MA présumé du 1,4-dioxane est la promotion tumorale, au sujet de laquelle les éléments de preuve sont limités. Les études de promotion tumorale sur la peau de souris et le foie de rat indiquent que le 1,4-dioxane peut accélérer la croissance des cellules précédemment transformées (King et coll., 1973, Lundberg et coll., 1987). Cependant, il est impossible de tirer des conclusions de ces études en raison de leurs lacunes sur le plan de la conception ou de l'exécution. King et coll. (1973) n'ont observé aucune activité cancérigène ni initiation directe (absence de tumeurs et de lésions cutanées confirmées) chez des souris exposées au 1,4-dioxane par voie cutanée. Cependant, des signes d'activité de promotion ont été observés chez des souris et des souris traitées avec du diméthylbenzanthracène (agent « initiateur ») une semaine avant l'exposition par voie orale au 1,4-dioxane. La fiabilité de ces données est limitée pour les raisons exposées à la section 9.2.3.5. Lundberg et coll. (1987) ont observé une promotion tumorale (augmentation importante des foyers positifs pour la GGT et accumulation de lipides) dans des foies de rat après l'initiation par la diéthylnitrosamine et une hépatectomie partielle, suivies de l'administration de 1 000 mg/kg de 1,4-dioxane (5 jours par semaine pendant 7 semaines), ce qui porte à croire que la toxicité peut être un facteur contributif important aux lésions préneoplasiques observées.

9.3.3 Confiance dans le MA n° 2 proposé, cancérigénité induite par la prolifération régénérative

Les évènements clés de ce MA ont été évalués en fonction des critères modifiés de Bradford-Hill (Meek et coll., 2014) : temporalité, concordance de la dose, constance et caractère essentiel des évènements clés, analogie, et concordance biologique. La temporalité et la concordance de la dose ont été clairement démontrées par plusieurs études de différentes durées. Une augmentation de la dose de 1,4-dioxane a été associée à une augmentation de l'incidence tumorale chez la souris et le rat, et les évènements clés sont observés à des doses plus faibles que celles qui sont associées au cancer. La séquence des évènements clés est logique et les évènements clés et les résultats défavorables se produisent dans un ordre attendu. Plus précisément, des changements histopathologiques indicatifs de l'hypertrophie et de la nécrose sont observés dans les études de courte durée ainsi que dans les essais biologiques chroniques avant la formation de tumeurs. Ces évènements clés ont été signalés dans des expériences d'expositions chroniques répétées dans différents laboratoires (NCI, 1978; Kano et coll., 2009) ce qui renforce la cohérence des résultats. L'exposition au 1,4-dioxane induit également une toxicité nasale, à tous les points dans le temps et d'une manière liée à la dose, qui se manifeste avant la formation des tumeurs nasales. Le caractère essentiel de ces évènements clés est plus difficile à déterminer, étant donné qu'aucune des études n'a été conçue pour l'analyser directement (par la suppression d'un évènement clé ou d'un autre). Cependant, le MA proposé est appuyé par l'analogie avec d'autres solvants qui provoquent des tumeurs hépatiques chez le rat et la souris. En outre, tous les évènements clés du mode d'action chez les rongeurs sont concordants et plausibles chez l'humain, bien que les données disponibles soient limitées. Le MA cancérigène induit par la prolifération régénérative respecte de nombreux critères de Bradford Hill (plus précisément en matière de temporalité et concordance des doses, de constance de l'association, d'analogie et de concordance biologique), ce qui n'est pas le cas de l'autre MA (génétoxicité).

D'autres éléments de preuves à l'appui d'un MA du 1,4-dioxane par régénération proliférative ont été apportés récemment par le Centre for Toxicology Excellence in Risk Assessment, qui a réalisé une analyse approfondie du MA responsable de l'induction de tumeurs hépatiques par le 1,4-dioxane pour l'Alliance for Risk Assessment (Dourson et coll., 2014, 2017). Cette analyse comprenait le réexamen des lames d'analyse des foies de souris de l'étude du NCI (NTP, 1978) et l'analyse des rapports de laboratoire traduits des études du Japan Bioassay Research Center (Yamazaki et coll., 1994; JBRC, 1998; Kano et coll., 2009). Plus précisément, les réanalyses ont été entamées afin de clarifier l'absence de toxicité non cancérogène dans les deux études chez la souris (NTP, 1998; Yamazaki et coll., 1994; JBRC, 1998; Kano et coll., 2009). Les analyses ont fait ressortir une toxicité non cancéreuse supplémentaire chez les souris de l'étude du NCI (NTP, 1978) qui n'avait pas été signalée dans le rapport d'étude initial (lequel ne présentait que les effets les plus graves, comme le cancer). Cette toxicité, qui se manifestait par de l'hypertrophie, de la nécrose, de l'inflammation et des foyers hépatocellulaires hyperplasiques, était compatible avec les tumeurs hépatiques induites par une hyperplasie régénérative (Dourson et coll., 2014, 2017). Cependant, les données des rapports du JBRC ont confirmé l'absence de toxicité hépatique non cancérogène aux doses tumorigènes chez la souris qui avait été signalée dans les études publiées (Yamazaki et coll., 1994; Kano et coll., 2009), y compris le changement dans la classification de l'hyperplasie et d'autres critères d'effet (décrits à la section 9.2.3.5). Comme l'ont indiqué Dourson et coll. (2017), l'absence de toxicité non cancéreuse du foie était inattendue, car l'étude de l'exposition subchronique chez la souris (13 semaines) menée au même laboratoire (Kano et coll., 2008) avait révélé une histopathologie hépatique non cancéreuse à des doses subchroniques et chroniques ajustées similaires. En outre, l'étude sur l'exposition chronique a également révélé une augmentation des enzymes hépatiques qui était associée à des effets hépatiques indésirables (Hall et coll., 2012). On a déterminé que les résultats du réexamen et de la nouvelle analyse répondaient aux critères modifiés de Bradford-Hill pour la force de l'association, la constance de l'association, l'analogie, la plausibilité biologique et la cohérence. De plus, les critères relatifs à la temporalité et à la concordance de la dose pour les événements clés menant à la formation de tumeurs hépatiques de même qu'à la gravité des événements ont été satisfaits dans tous les ensembles de données sauf un (souris femelles exposées à la dose la plus faible dans les études du JBRC), ce qui semble s'expliquer en partie par les changements dans la classification de certains effets dans cette étude (Dourson et coll., 2017).

Il n'existe pas suffisamment de données pour évaluer les MA à l'origine d'autres types de tumeurs, y compris celles qui surviennent dans les fosses nasales et les glandes mammaires et les mésothéliomes de la tunique vaginale. Toutefois, Dourson et coll. (2014) ont mené une brève analyse de la pertinence de chaque type de tumeur : les mésothéliomes de la tunique vaginale sont extrêmement rares chez l'humain, n'étant courants que chez les rats F344 mâles, et il a été démontré ailleurs qu'ils ne sont pas pertinents pour l'humain (Haber et coll., 2009). Les tumeurs de la glande mammaire se produisent à des doses élevées et sont uniformément bénignes. En ce qui concerne les tumeurs nasales, un mode d'action par hyperplasie régénérative est plausible, à la lumière des preuves histologiques d'une toxicité nasale précédant la formation de tumeurs chez les rats et les souris des deux sexes. Dourson et coll. (2014) ont noté que, peu importe le type de tumeur, l'effet est moins sévère que dans le foie.

10.0 Classification et évaluation

Le 1,4-dioxane a été classé comme cancérogène par des organismes nationaux et internationaux, qui se sont appuyés principalement sur les données probantes issues d'études sur

des animaux de laboratoire. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, 1999) l'a classé comme « potentiellement cancérigène pour l'humain » (groupe 2B) étant donné qu'on dispose d'éléments de preuve suffisants chez les animaux de laboratoire, mais inadéquats chez l'humain. Le National Toxicology Program des É.-U. (NTP, 2011) l'a classé parmi les « substances dont on peut raisonnablement présumer qu'elles sont cancérigènes pour l'humain » étant donné qu'on dispose d'éléments de preuve suffisants chez les animaux, mais inadéquats chez l'humain. L'US EPA (2013) l'a classé comme « substance probablement cancérigène pour les humains » en raison des éléments de preuve suffisants chez les animaux (dont les tumeurs hépatiques dans de multiples espèces et souches, ainsi que les mésothéliomes péritonéaux, les tumeurs de la glande mammaire et les tumeurs des voies nasales) et des éléments de preuve de cancérigénicité inadéquats chez l'humain.

L'analyse des données probantes indique que le 1,4-dioxane, à faibles doses, n'est ni un agent mutagène ni un agent « initiateur » et qu'il n'active pas les processus de réparation de l'ADN. Cependant, le 1,4-dioxane semble être un promoteur qui stimule la synthèse de l'ADN et favorise le développement du cancer à la suite de la saturation du métabolisme ou de l'élimination du 1,4-dioxane. Étant donné que le 1,4-dioxane agit selon un MA non-génotoxique et présente une cinétique non linéaire liée à la dose, une approche d'évaluation des risques non linéaire (avec seuil) est considérée comme appropriée.

Malgré le manque d'études épidémiologiques sur les effets de l'exposition au 1,4-dioxane chez l'humain, les effets primaires non cancéreux associés à une exposition professionnelle sont des effets toxiques sur le foie et les reins, qui se manifestent notamment par une néphrite hémorragique et une nécrose des cellules du foie. Des effets sur le foie et les reins ont également été signalés chez des animaux de laboratoire après des expositions aiguës et chroniques.

On a déterminé que la toxicité hépatique associée à l'exposition par voie orale au 1,4-dioxane était l'effet le plus sensible. Les effets comprennent la dégénérescence hépatocellulaire, la formation de foyers, l'hyperplasie, l'hypertrophie, l'inflammation et la nécrose. La dégénérescence hépatocellulaire, la nécrose et des nodules hyperplasiques ont été observés chez des rats mâles à partir de 94 mg/kg p.c. par jour (LOAEL; NOAEL : 9,6 mg/kg p.c. par jour) (Kociba et coll., 1974), et la spongieuse et l'hyperplasie du foie ont été observées chez des rats mâles à 55 mg/kg p.c. par jour et plus (LOAEL; NOAEL : 11 mg/kg p.c. par jour) (Yamazaki et coll., 1994; JBRC, 1998; Kano et coll., 2009). On a également relevé la présence d'hyperplasie hépatocellulaire, de nécrose et de foyers hépatocellulaires dans des foies de rat et de nécrose dans des foies de souris lors du réexamen des lames d'analyse des foies du JBRC fournies par le Toxicology Excellence for Risk Assessment Center dans le cadre de la nouvelle analyse menée par l'Alliance for Risk Assessment mentionnée à la section 9.4 (Dourson et coll., 2014, Dourson et coll., 2017). Des effets toxiques sur les reins ont aussi été observés chez les rats mâles aux mêmes doses (Kociba et coll., 1974; Yamazaki et coll., 1994; JBRC, 1998; Kano et coll., 2009); cependant, ces effets ne sont pas aussi fréquents ou graves que ceux sur le foie. Les rats femelles exposés à 350 mg/kg p.c. par jour et plus (LOAEL; pas de NOAEL) ont présenté les effets suivants : hypertrophie hépatocellulaire, nécrose, inflammation et hyperplasie (NTP, 1978). Il n'existe pas de données démontrant l'influence de chaque étape de la vie sur la toxicité hépatique et sur les autres effets sur la santé associés à l'exposition au 1,4-dioxane.

Kociba et coll. (1974) se sont basés sur la nécrose hépatocellulaire observée chez le rat pour calculer la valeur basée sur la santé (VBS). Leur étude était bien conçue (durée de 2 ans, utilisant à la fois des rats mâles et femelles, trois groupes posologiques et un groupe témoin, de nombreux animaux dans chaque groupe (60 animaux/sexe/dose)) et incluait une analyse statistique complète, des évaluations histopathologiques, des échantillons de sang et des poids

corporels et ceux des organes). L'étude a permis de déterminer une NOAEL et une LOAEL associée à l'effet critique. La toxicité hépatique a été choisie comme l'effet le plus sensible pour établir la VBS, car on considère qu'elle confère une protection contre de futures tumeurs du foie et qu'elle présente un seuil, comme le laisse entendre l'analyse du MA.

La modélisation de la dose repère (benchmark dose ou BMD) a été effectuée séparément pour les rats mâles, les rats femelles et les rats tous sexes confondus (en utilisant les données d'incidence de la nécrose hépatocellulaire fournies par Dow Chemical Company à Dourson et coll., 2014) en tenant compte d'une augmentation de 10 % et 5 % de l'incidence des effets indésirables par rapport aux incidences de fond (réponse de référence; BMR). Parmi les modèles qui fournissaient un ajustement raisonnable (valeur p ajustée $> 0,1$, ratio BMD/BMDL [limite de confiance inférieure de la dose repère] < 5 et inspection visuelle de la courbe), le modèle log-probit offrait le meilleur ajustement (c.-à-d. le critère d'information d'Akaike [AIC] le plus faible) pour les rats femelles et pour les rats tous sexes confondus, tandis que le modèle dichotomique est celui qui convenait le mieux pour les rats mâles. Les valeurs estimées de la BMD et de la BMDL chez les mâles étaient de 37,7 et 24,7 mg/kg p.c. par jour, respectivement, pour une BMR de 10 % et de 16,2 et 9,6 mg/kg p.c. par jour, respectivement, pour une BMR de 5 %. Chez les femelles, les valeurs étaient de 80,1 et 34,3 mg/kg p.c. par jour, respectivement pour une BMR de 10 % et de 35,2 et 11,4 mg/kg p.c. par jour, respectivement pour une BMR de 5 %. Lorsque les deux sexes étaient combinés, les valeurs étaient de 47,8 et 21,0 mg/kg p.c. par jour, respectivement, pour une BMR de 10 % et de 16,8 et 5,4 mg/kg p.c. par jour, respectivement, pour une BMR de 5 %. Le choix d'une BMR de 5 % est basé sur des considérations statistiques et biologiques. Plus précisément, la conception de l'étude (p. ex. taille de l'échantillon de 60/dose/sexe) présente une puissance statistique suffisante pour soutenir le choix d'une BMR de 5 %. En outre, la BMR de 5 % tombe près 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. Le choix de ce niveau de réponse est aussi considéré comme le plus approprié parce que l'effet préoccupant est le cancer. Comme 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 p.c. par jour pour les rats tous sexes confondus est inférieure aux valeurs correspondantes chez les mâles ou les femelles pris séparément, elle a été choisie comme point de départ pour le calcul de la VBS.

L'apport quotidien tolérable (AQT) pour le 1,4-dioxane est calculé comme suit :

$$\begin{aligned} \text{AQT} &= \frac{5,4 \text{ mg/kg p.c./jour}}{1\ 000} \\ &= 0,005\ 4 \text{ mg/kg p.c./jour} \end{aligned}$$

où :

- 5,4 mg/kg p.c./jour est la BMDL₅ pour la nécrose hépatocellulaire d'après les données d'incidence combinées concernant les rats mâles et femelles (Kociba et coll., 1974; Dourson et coll., 2014);
- 1 000 est le facteur d'incertitude : $\times 10$ pour la variabilité interspèce, $\times 10$ pour la variabilité intraespèce et $\times 10$ pour les lacunes de la base de données, y compris la caractérisation insuffisante de la toxicité pour la reproduction et le développement et la caractérisation inadéquate des effets dans une deuxième espèce (souris).

À l'aide de cet AQT, la VBS du 1,4-dioxane dans l'eau potable pour des effets non cancéreux est calculée comme suit :

$$\begin{aligned} \text{VBS} &= \frac{0,0054 \text{ mg/kg p.c./jour} \times 70 \text{ kg} \times 0,20}{1,5 \text{ L/jour}} \\ &= 0,050 \text{ mg/L (50 } \mu\text{g/L)} \end{aligned}$$

où :

- 0,0054 mg/kg p.c./jour est l'AQT, tel que calculé ci-dessus;
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte;
- 0,20 est le facteur d'attribution par défaut pour l'eau potable, soit la proportion de l'exposition au 1,4-dioxane provenant de l'eau potable, par opposition aux autres milieux environnementaux (p. ex. alimentation, air, sol, produits de consommation);
- 1,5 L/jour correspond au volume quotidien en eau potable consommé par un adulte.

10.1 Considérations internationales

Cette section présente les lignes directrices et les normes pour 1,4-dioxane en matière d'eau potable d'autres organisations nationales et internationales. Les différences entre leurs limites peuvent être attribuées à l'âge des évaluations ou à des divergences en matière de politiques et d'approches, y compris l'étude clé retenue et les taux de consommation, les poids corporels et les facteurs d'attribution utilisés.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2005) a établi une recommandation de 0,05 mg/L en utilisant à la fois une extrapolation linéaire pour estimer le risque de cancer et une approche basée sur l'AQT et en présumant que le 1,4-dioxane n'est pas génotoxique pour l'humain à faible dose. L'extrapolation linéaire, qui reposait sur un modèle linéaire à stades multiples, a servi à estimer le risque de cancer basé sur les tumeurs hépatiques observées chez le rat (Yamazaki et coll., 1994), ce qui a donné une valeur de 0,054 mg/L pour un niveau de risque de cancer de 10^{-5} . L'approche basée sur l'AQT reposait sur une NOAEL de 16 mg/kg p.c. par jour pour les tumeurs hépatocellulaires chez le rat (Yamazaki et coll., 1994) (l'OMS a calculé cette NOAEL d'après un poids corporel et une consommation d'eau par défaut avant la publication de doses quotidiennes moyennes par Kano et coll. (2009)) et sur un facteur d'incertitude composite de 1 000 (10 pour la variabilité interspèce, 10 pour la variabilité intraespèce et 10 pour la cancérogénicité non génotoxique), ce qui a donné une valeur arrondie de 0,05 mg/L.

L'US EPA a émis un avis sanitaire non exécutoire établissant une limite de 0,035 mg/L en 1987, mais n'a pas fixé de MCL pour le 1,4-dioxane. L'US EPA a dérivé une dose de référence de 0,03 mg/kg p.c. par jour d'après une NOAEL de 9,6 mg/kg p.c. par jour pour la dégénérescence du foie et des reins, en appliquant un facteur d'incertitude de 300 (10 pour la variation interspèce, 10 pour la variation intraespèce et 3 pour les lacunes de la base de données) en utilisant les résultats de l'étude de Kociba et coll. (1974) (US EPA, 2013). En outre, un facteur de pente du cancer par voie orale de 0,1 mg/kg p.c. par jour a été calculé en utilisant le modèle linéaire à stades multiples pour la cancérogenèse obtenu par modélisation de la BMD pour les adénomes et les carcinomes hépatocellulaires chez les souris BDF1 femelles dans une étude de 2 ans sur la consommation d'eau potable avec une réponse de référence de 50 % (Kano et coll., 2009). L'EPA de Californie n'a pas non plus établi de MCL, mais a fixé un seuil de déclaration

pour l'eau potable (CalEPA, 2014) de 1 µg/L basé sur le facteur de pente du cancer par voie orale de l'US EPA. L'ATSDR (2012) a calculé un niveau de risque minimal à long terme par voie orale de 0,1 mg/kg p.c. par jour d'après la NOAEL de 9,6 mg/kg p.c. par jour pour les effets hépatiques chez les rats mâles de l'étude de Kociba et coll. (1974).

11.0 Justification

Le 1,4-dioxane est un composé synthétique utilisé comme solvant dans de multiples applications industrielles. Sa présence dans l'environnement est principalement due aux pratiques d'élimination des déchets chimiques, aux fuites des sites d'enfouissement et aux rejets d'eaux usées industrielles et municipales. En raison de ses propriétés physiques et chimiques, il peut circuler rapidement dans le sol et atteindre les sources d'eaux souterraines. La population canadienne peut être exposée au 1,4-dioxane par l'air intérieur et extérieur, les aliments, l'eau potable et les produits de consommation. Bien que le contact avec la peau et l'inhalation soient des voies potentielles d'exposition au 1,4-dioxane, la proportion de l'apport par ces voies provenant de l'eau potable a été évaluée et jugée négligeable.

Le CIRC a classé le 1,4-dioxane comme « *peut-être cancérogène pour l'humain* » (groupe 2B) d'après des preuves suffisantes de cancérogénicité chez des animaux de laboratoire, mais des preuves inadéquates chez l'humain.

Chez l'humain, les données sur le 1,4-dioxane sont limitées aux études sur les risques pour la santé associés à l'exposition par inhalation. L'effet primaire non cancéreux associé à l'exposition au 1,4-dioxane est un effet toxique sur le foie et les reins. Aucune étude n'a examiné la cancérogénicité du 1,4-dioxane chez l'humain. Chez les animaux, l'effet de santé le plus grave associé à l'exposition au 1,4-dioxane est le cancer. On a aussi déterminé que le foie, les reins et les voies respiratoires étaient les principaux organes cibles pour la toxicité du 1,4-dioxane.

L'analyse du poids de la preuve indique que le 1,4-dioxane à faibles doses n'est pas un agent mutagène, mais qu'il favorise la tumorigénèse par des mécanismes non génotoxiques, ce qui est corroboré par une analyse du MA ayant révélé une progression des effets non cancéreux vers le cancer après une exposition au 1,4-dioxane. Ainsi, l'évaluation du 1,4-dioxane dans l'eau potable prend en considération à la fois le cancer et les effets autres que le cancer en utilisant une approche avec seuil. Les effets hépatiques qui sont des événements précoces menant au cancer constituent l'effet le plus sensible de la toxicité aussi bien cancéreuse que non cancéreuse associée à l'exposition orale au 1,4-dioxane.

Une CMA de 0,050 mg/L est établie pour le 1,4-dioxane dans l'eau potable. Cette CMA, basée sur des études des événements précurseurs menant au cancer du foie chez le rat, est considérée comme conférant une protection contre le cancer et les effets autres que le cancer. Elle peut être mesurée de manière fiable par des méthodes d'analyse disponibles et est réalisable par des technologies de traitement à l'échelle municipale et résidentielle.

Dans le cadre de son processus de révision des recommandations, Santé Canada continuera de surveiller les nouveaux travaux de recherche dans ce domaine et de recommander au besoin toute modification jugée nécessaire.

12.0 Références

- Adamson, D.T., Anderson, R.H., Mahendra, S. et Newell, C.J. (2015). Evidence of 1,4-dioxane attenuation at groundwater sites contaminated with chlorinated solvents and 1,4-dioxane. *Environ. Sci. Technol.*, 49: 6510–6518.
- Adamson, D.T., Piña E.A., Cartwright, A.E., Rauch, S.R., Anderson, R.H., Mohr, T. et Connor, J.A. (2017). 1,4-Dioxane drinking water occurrence data from the third unregulated contaminant monitoring rule. *Science Total Environ.*, 596-597: 236-245.
- Adamson, D.T., Mahendra, S., Walker Jr., K.L.W., Rauch, S.R., Sengupta, S. et Newell, C.J. (2014). A multisite survey to identify the scale of the 1,4-dioxane problem at contaminated groundwater sites. *Environ. Sci. Technol. Lett.*, 1:254–258.
- Amoore, J.E. et Hautala, E. (1983). Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatiles for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.* 3(6): 272–290.
- Anderson, R.H., Anderson, J.K. et Bower, P.A. (2012). Co-occurrence of 1,4-dioxane with trichloroethylene in chlorinated solvent groundwater plumes at US Air Force installations: Fact or fiction. *Integr. Environ. Assess. Manag.*, 8(4): 731–737.
- Argus, M.F., Arcos, J.C. et Hoch-Ligeti, C. (1965). Studies on the carcinogenic activity of protein-denaturing agents: Hepatocarcinogenicity of dioxane. *J. Natl. Cancer Inst.*, 35(6): 949–958.
- Argus, M.F., Sohal, R.S., Bryant, G.M., Hoch-Ligeti, C. et Arcos, J.C. (1973). Dose–response and ultrastructural alterations in dioxane carcinogenesis. influence of methylcholanthrene on acute toxicity. *Eur. J. Cancer*, 9(4): 237–240, IN1-IN3, 241–243.
- ATSDR (2012). Toxicological profile for 1,4-dioxane. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Atlanta, Georgia.
- Barber, H. (1934). Haemorrhagic nephritis and necrosis of the liver from dioxan poisoning. *Guy's Hospital Reports*, 84 :267–280.
- BASF (1973). Rapport non publié. 4 mai. [cité dans Commission européenne, 2002].
- Benigni, R. et Bossa, C. (2008). Structure alerts for carcinogenicity, and the salmonella assay system: A novel insight through the chemical relational databases technology. *Mutat.Res.*, 659:248–261.
- Besenhofer, L.M., Adegboyega, R.A., Bartels, M., Filary, M.J., Perala, A.W., McLaren, M.C. et McMartin, K.E. (2010). Inhibition of metabolism of diethylene glycol prevents target organ toxicity in rats. *Toxicol. Sci.*, 117(1): 25–35.
- Black, R.E., Hurley, F.J. et Havery, D.C. (2001). Occurrence of 1,4-dioxane in cosmetic raw materials and finished cosmetic products. *J. AOAC Int.*, 84(3) : 666–670.
- Bowman, R.H., Miller, P., Purchase, M. et Schoellerman, R. (2003). Ozone-peroxide advanced oxidation water treatment system for treatment of chlorinated solvents and 1,4-dioxane. Paper presented at the Groundwater Association of California 9th Symposium on Groundwater Contaminants.
- Braun, W.H. et Young, J.D. (1977). Identification of beta-hydroxyethoxyacetic acid as the major urinary metabolite of 1,4-dioxane in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 39(1): 33–38.
- Bronaugh, R. (1982). Percutaneous absorption of cosmetic ingredients. In: Frost P, editor. *Principles of cosmetics for the dermatologist*. Minneapolis (MN): University of Minnesota Press. pp. 277-284.

- Brown, S.K., Sim, M.R., Abramson, M.J. et Gray, C.N. (1994). Concentrations of volatile organic compounds in indoor air – a review. *Indoor Air*, 4:123.
- Buffler, P.A., Wood, S.M., Suarez, L. et Kilian, D.J. (1978). Mortality follow-up of workers exposed to 1,4-dioxane. *J. Occup. Med.*, 20(4): 255–259.
- Bull, R.J., Robinson, M. et Laurie, R.D. (1986). Association of carcinoma yield with early papilloma development in SENCAR mice. *Environ. Health Perspect.*, 68:11–17.
- CalEPA (2014). 1,4-dioxane groundwater information sheet. State Water Resources Control Board, Division of Water Quality, California Environmental Protection Agency, California.
- CIRC (1999). Monographies du CIRC sur l'identification des dangers cancérigènes pour l'homme. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine, and hydrogen peroxide (en anglais seulement). Centre International de Recherche sur le Cancer, Organisation mondiale de la Santé, Volume 71, Lyon, France.
- CCN (2020). Répertoire des organismes de certification accrédités de produits, de processus et de services. Conseil canadien des normes, Ottawa, Ontario. Disponible à www.scc.ca/fr/accreditation/certification-de-produits-procedes-et-services/repertoire-des-organismes-de-certification-accredites
- CCME (2004). De la source au robinet: guide d'application de l'approche à barrières multiples pour une eau potable saine. Le Conseil canadien des ministres de l'environnement. Winnipeg, Manitoba. Disponible à https://www.ccme.ca/files/Resources/fr_water/fr_source_to_tap/mba_guidance_doc_f.pdf
- CCME (2008). Recommandations canadiennes pour la qualité des eaux : protection de la vie aquatique : le 1,4-dioxane. Le Conseil canadien des ministres de l'environnement, Rapport n° 1299, Winnipeg, Canada.
- Chitra, S., Paramasivan, K., Cheralathan, M. et Sinha, P.K. (2012). Degradation of 1,4-dioxane using advanced oxidation processes. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 19:871–878. Disponible via : <https://www.awwa.org/Contact-Us>
- Civardi, J., Prosser, A., Gray, J.M., Marie, J. et Greising, K. (2012). Treatment of 1,4-dioxane using advance oxidation at Artesian Water Company's Llangollen Wellfield. Dans : Proceedings of the American Water Works Association Water Quality and Technology Conference, New Orleans, Louisiana.
- Coleman, H.M., Vimonses, V., Leslie, G. et Amal, R. (2007). Degradation of 1,4-dioxane in water using TiO₂ based photocatalytic and H₂O₂/UV processes. *J. Haz. Mat.*, 146:496–501.
- Collins, J., Biggs, J., Maseeh, G., Dettmer, J. et Cotton, C. (2014). Staying ahead of the curve: Tucson Water's management and treatment of 1,4-dioxane. Dans : Proceedings of the American Water Works Association Water Quality and Technology Conference, New Orleans, Louisiana.
- Commission européenne (2002). European Union risk assessment report 1,4-dioxane (en anglais seulement). Centre commun de recherche, Institut pour la protection de la santé et du consommateur, Le bureau européen de substances chimiques, EINECS No: 204-661-8, Les Pays-Bas.
- Cordone, L., Carlson, C., Plaehn, W., Shangraw, T. et Wilmoth, D. (2016). Case study and retrospective: aerobic fixed film biological treatment process for 1,4-dioxane at the Lowry Landfill Superfund Site. *Remediation*, 27(1): 159–172.
- Daubert, T.E. et Danner, R.P. (1985). 1,4-dioxane. Dans : Physical and thermodynamic properties of pure chemicals. 1,4-dioxane. Taylor & Francis, New York, New York.
- David, H. (1964). Electron-microscopic findings in dioxan-dependent nephrosis in rat kidneys. *Beitr. Pathol. Anat.*, 130 : 187–212.

- de Navasquez, S. (1935). Experimental tubular necrosis of the kidneys accompanied by liver changes due to dioxane poisoning. *J. Hyg.*, 35(4): 540–548.
- Dennerlein, K., Schneider, D., Göen, T., Schaller, H.D., Drexler, H. et Korinth, G. (2013). Studies on percutaneous penetration of chemicals - Impact of storage conditions for excised human skin. *Toxicol. In Vitro*, 27(2): 708-713.
- Dennerlein, K., Jäger, T., Göen, T., Kilo, S., Schaller, K.H., Drexler, H. et Korinth, G. (2015). Evaluation of the effect of skin cleaning procedures on the dermal absorption of chemicals. *Toxicol. In Vitro*, 29(5): 828-833.
- DeRosa, C.T., Wilbur, S., Holler, J., Richter, P. et Stevens, Y.W. (1996). Health evaluation of 1,4-dioxane. *Toxicol. Ind. Health*, 12(1): 1–43.
- DiGuseppi, W., Walecka-Hutchinson, C. et Hutton, J. (2016). 1,4-dioxane treatment technologies. *Remediation*, 27(1): 71–92.
- Dourson, M., Reichard, J., Nance, P., Burleigh-Flayer, H., Parker, A., Vincent, M. et McConnell, E.E. (2014). Mode of action analysis for liver tumors from oral 1,4-dioxane exposures and evidence-based dose response assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 68(3): 387–401.
- Dourson, M., Higginbotham, J., Crum, J., Burleigh-Flayer, H., Nance, P., Forsberg, N., Lafranconi, M., Sassi, B. et Wambaugh, D. (2017). Update: Mode of action (MOA) for liver tumors induced by oral exposure to 1,4-dioxane. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 88:45–55. Disponible à <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.02.025>
- Draper, W.M., Dhoot, J.S., Remoy, J.W. et Perera, S.K. (2000). Trace level determination of 1,4-dioxane in water by isotopic dilution GC and GC-MS. *Analyst*, 125:1403–1408.
- Environnement Canada (2008). Données issues du septième lot de substances et obtenues en vertu de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Ottawa, Ontario
- Environnement Canada et Santé Canada (2010). Évaluation préalable concernant le 1,4-dioxane. Ottawa, Ontario.
- Ernstgard, L., Iregren, A., Sjogren, B. et Johanson, G. (2006). Acute effects of exposure to vapours of dioxane in humans. *Hum. Exp. Toxicol.*, 25(12): 723–729.
- Fairley, A. (1934). The toxicity to animals of 1:4 dioxan. *J. Hyg.*, 34(4): 486–501.
- Fellin, P. et Otson, R. (1997). Emissions of VPOC from residences in the Metropolitan Toronto area. Dans: *Proceedings of the 90th Annual Meeting of the Air & Waste Management Association; 1997 June 8-13; Pittsburgh, Pennsylvania.* [cité dans Environnement Canada et Santé Canada, 2010].
- Fisher, J., Mahle, D., Bankston, L., Greene, R. et Gearhart, J. (1997). Lactational transfer of volatile chemicals in breast milk. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 58(6): 425–431.
- Fuh, C.B., Lai, M., Tsai, H.Y. et Chang, C.M. (2005). Impurity analysis of 1,4-dioxane in nonionic surfactants and cosmetics using headspace solid-phase microextraction coupled with gas chromatography and gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 1071(1–2): 141–145.
- Galloway, S.M., Armstrong, M.J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A.D., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk, S., Rimpo, J., Margolin, B.H., Resnick, M.A., Anderson, B. et Zeiger, E. (1987). Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, 10(SUPPL. 10) : 1–175.
- GDCH (1991). 1,4-dioxane BUA report 80. German Chemical Society [Gesellschaft Deutscher Chemiker]. Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance, Beratergremium für Umweltrelevante Alstoffe [BUA]. ISBN 3-7776-0600-6. Pp. 1–70.

- Gi, M., Fujioka, M., Kakehashi, A., Okuno, T., Masumura, K., Nohmi, T., Matsumoto, M., Omori, M., Wanibuchi, H. et Fukushima, S. (2018). In vivo positive mutagenicity of 1,4-dioxane and quantitative analysis of its mutagenicity and carcinogenicity in rats. *Arch. Toxicol.*, 92(10):3207-3221.
- Giavini, E., Vismara, C. et Broccia, M.L. (1985). Teratogenesis study of dioxane in rats. *Toxicol. Lett.*, 26(1): 85–88.
- Goen, T., von Helden, F., Eckert, E., Knecht, U., Drexler, H. et Walter, D. (2016). Metabolism and toxicokinetics of 1,4-dioxane in humans after inhalational exposure at rest and under physical stress. *Arch. Toxicol.*, 90:1315–1324.
- Golder Associates (1987). Testing of specific organic compounds in soils in background urban areas. Golder Associates, Oakville, Ontario. [cité dans Environnement Canada and Santé Canada, 2010].
- Goldsworthy, T.L., Monticello, T.M., Morgan, K.T., Bermudez, E., Wilson, D.M., Jackh, R. et Butterworth, B.E. (1991). Examination of potential mechanisms of carcinogenicity of 1,4-dioxane in rat nasal epithelial cells and hepatocytes. *Arch. Toxicol.*, 65(1): 1–9.
- Haber, L.T., Maier, A., Kroner, O.L. et Kohrman, M.J. (2009). Assessment of human relevance and mode of action for tunica vaginalis mesotheliomas resulting from oral exposure to acrylamide. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 53(2): 134–149.
- Hall, A.P., Elcome, C.R., Foster, J.R., Harada, T., Kaufman, W., Knippel, A., Küttler, K., Malarky, D.E., Maronpot, R.R., Nishikawa, A., Nolte, T., Schulte, A., Strauss, V. et York, M.J. (2012). Liver hypertrophy: a review of adaptive (adverse and non-adverse) changes-conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop. *Toxicol Pathol.* 40(7): 971-994.
- Hansch, C., Leo, A. et Hoekman, D.H. (1995). Exploring QSAR: Hydrophobic, electronic, and steric constants, ACS professional reference book, Volume 2 of Exploring QSAR. Albert Leo (ed.). American Chemical Society.
- Harkov, R., Kebbekus, B., Bozzelli, J.W. et Lioy, P.J. (1984). Measurement of selected volatile organic compounds at three locations in New Jersey during the summer season. *J. Air Pollut. Control Assoc.*, 33(12): 1177.
- Haworth, S. (1983). Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.*, 5(SUPPL. 1) : 3–142.
- Health Council of the Netherlands (2015). 1,4-dioxane - re-evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity. The Health Council of the Netherlands (Gezondheidsraad), Subcommittee on the Classification of Carcinogenic Substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety, Report No. 2015/26, The Hague, the Netherlands.
- Hellmér, L. et Bolcsfoldi, G. (1992). An evaluation of the E. coli K-12 uvrB/recA DNA repair host-mediated assay. I. in vitro sensitivity of the bacteria to 61 compounds. *Mutat. Res. Environ. Mutagen. Relat. Subj.*, 272(2) : 145–160.
- Hoch-Ligeti, C. et Argus, M.F. (1970). Effect of carcinogens on the lung of guinea pigs. Dans : Morphology of experimental respiratory carcinogenesis: Proceedings of a Biology Division, Oak Ridge National Laboratory, conference held in Gatlinburg, Tennessee, May 13–16, 1970. 21st. United States Atomic Energy Commission, Division of Technical Information, Oak Ridge, Tennessee, pp. 267–279.
- Hoch-Ligeti, C., Argus, M.F. et Arcos, J.C. (1970). Induction of carcinomas in the nasal cavity of rats by dioxane. *Br. J. Cancer*, 24(1): 165–167.
- HSDB (2015). 1,4-dioxane. Hazardous substances database. Hazardous Substances Data Bank. Available at: <http://toxnet.nlm.nih.gov>

- Ikehata, K., Wang-Staley, L., Qu, Xiaoyan, Q. et Li, Y. (2016). Treatment of groundwater contaminated with 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and chlorinated volatile organic compounds using advance oxidation processes. *Ozone: Sci. Eng.*, 38(6): 413–424.
- INRP (2016). L'inventaire national des rejets de polluants. Environnement Canada, Gatineau, Québec. Disponible à <https://pollution-dechets.canada.ca/inventaire-national-rejets/archives/index.cfm?lang=Fr>
- Isaacson, C., Mohr, T.K. et Field, J.A. (2006). Quantitative determination of 1,4-dioxane and tetrahydrofuran in groundwater by solid-phase extraction GC/MS/MS. *Environ. Sci. Technol.*, 40(23): 7305–7311.
- Itoh, S. et Hattori, C. (2019). In vivo genotoxicity of 1,4-dioxane evaluated by liver and bone marrow micronucleus tests and Pig-a assay in rats. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Mutagen.*, 837:8-14.
- 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.
- Johnstone, R.T. (1959). Death due to dioxane? *AMA Arch. Ind. Health.*, 20:445–447.
- Kanada, M., Miyagawa, M., Sato, M., Hasegawa, H. et Honma, T. (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. *Ind. Health*, 32(3): 145–164.
- Kano, H., Umeda, Y., Saito, M., Senoh, H., Ohbayashi, H., Aiso, S., Yamazaki, K., Nagano, K. et Fukushima, S. (2008). Thirteen-week oral toxicity of 1,4-dioxane in rats and mice. *J. Toxicol. Sci.*, 33(2): 141–153.
- Kano, H., Umeda, Y., Kasai, T., Sasaki, T., Matsumoto, M., Yamazaki, K., Nagano, K., Arito, H. et Fukushima, S. (2009). Carcinogenicity studies of 1,4-dioxane administered in drinking-water to rats and mice for 2 years. *Food Chem. Toxicol.*, 47(11): 2776–2784.
- Kasai, T., Saito, M., Senoh, H., Umeda, Y., Aiso, S., Ohbayashi, H., Nishizawa, T., Nagano, K. et Fukushima, S. (2008). Thirteen-week inhalation toxicity of 1,4-dioxane in rats. *Inhal. Toxicol.*, 20(10): 961–971.
- Kasai, T., Kano, H., Umeda, Y., Sasaki, T., Ikawa, N., Nishizawa, T., Nagano, K., Arito, H., Nagashima, H. et Fukushima, S. (2009). Two-year inhalation study of carcinogenicity and chronic toxicity of 1,4-dioxane in male rats. *Inhal. Toxicol.*, 21(11): 889–897.
- Kesten, H.D., Mulinos, M.G. et Pomerantz, L. (1939). Pathologic effects of certain glycols and related compounds. *Arch. Pathol.*, 27:447–465.
- Khudoley, V.V., Mizgireuv, I. et Pliss, G.B. (1987). The study of mutagenic activity of carcinogens and other chemical agents with Salmonella typhimurium assays: Testing of 126 compounds. *Arch. Geschwulstforsch.*, 57(6): 453–462.
- King, M.E., Shefner, A.M. et Bates, R.R. (1973). Carcinogenesis bioassay of chlorinated dibenzodioxins and related chemicals. *Environ. Health Perspect.*, 5:163–170.
- Kitchin, K.T. et Brown, J.L. (1990). Is 1,4-dioxane a genotoxic carcinogen? *Cancer Lett.*, 53(1): 67–71.
- Kociba, R.J., McCollister, S.B., Park, C., Torkelson, T.R. et Gehring, P.J. (1974). 1,4-dioxane. I. results of a 2-year ingestion study in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 30(2): 275–286.
- Kociba, R.J., Torkelson, T.R., Young, J.D. et Gehring, P.J. (1975). 1,4-dioxane: Correlation of the results of chronic ingestion and inhalation studies with its dose-dependent fate in rats. Dans : Proceedings of the 6th annual Conference on Environmental Toxicology. Aerospace Medical Research Laboratory, Aerospace Medical Division, Air Force Systems Command, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, p. 345.

Koissi, N., Shah, N.H., Ginevan, B., Eck, W.S., Roebuck, B.D. et Fishbein, J.C. (2012). Lactone metabolite common to the carcinogens dioxane, diethylene glycol, and N-nitrosomorpholine: Aqueous chemistry and failure to mediate liver carcinogenesis in the F344 rat. *Chem. Res. Toxicol.*, 25(5): 1022–1028.

Krishnan, K. (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, K. et Carrier, R. (2008). Approaches for evaluating the relevance of multiroute exposures in establishing guideline values for drinking water contaminants. *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.*, 26(3): 300–316.

Kurl, R.N., Poellinger, L., Lund, J. et Gustafsson, J. (1981). Effects of dioxane on RNA synthesis in the rat liver. *Arch. Toxicol.*, 49(1): 29–33.

Kwan, K.K., Dutka, B.J., Rao, S.S. et Liu, D. (1990). Mutatox test: A new test for monitoring environmental genotoxic agents. *Environ. Pollut.*, 65(4) : 323–332.

Lane, R.W., Riddle, B.L. et Borzelleca, J.F. (1982). Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1, I-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 63: 409-412.

Laug, E.P., Calvery, H.O., Morris, H.J. et Woodard, G. (1939). The toxicology of some glycols and derivatives. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 21(6): 173–201.

Lesage, S., Jackson, R.E., Priddle, M.W. et Riemann, P.G. (1990). Occurrence and fate of organic solvent residues in anoxic groundwater at the Gloucester landfill, Canada. *Environ. Sci. Technol.*, 24(4): 559–566.

Leung, H.W. et Paustenbach, D.J. (1990). Cancer risk assessment for dioxane based upon a physiologically-based pharmacokinetic approach. *Toxicol. Lett.*, 51(2): 147.

Li, M., Conlon, P., Fiorenza, S., Vitale, R.J. et Alvarez, P.J.J. (2011). Rapid analysis of 1,4-dioxane in groundwater by frozen microextraction with gas chromatography/mass spectrometry. *Ground Water Monit. Remed.*, 31(4): 70–76.

Liang, S., Morton, R., Tang, C-C., Barry, J., Knapp, T. et Smal, N. (2011). Pilot study of advanced water treatment processes to purify secondary effluent. Dans : Proceedings of the American Water Works Association Water Quality and Technology Conference, Phoenix, Arizona.

Lundberg, I., Hogberg, J., Kronevi, T. et Holmberg, B. (1987). Three industrial solvents investigated for tumor promoting activity in the rat liver. *Cancer Lett.*, 36(1): 29–33.

Makino, R., Kawasaki, H., Kishimoto, A., Gamo, M. et Nakanishi, J. (2006). Estimating health risk from exposure to 1,4-dioxane in Japan. *Environ. Sci.*, 13(1): 43–58.

Marzulli, F.N., Anjo, D.M. et Maibach, H.I. (1981). In vivo skin penetration studies of 2,4-toluenediamine, 2,4-diaminoanisole, 2-nitro-p-phenylenediamine, p-dioxane and N-nitrosodiethanolamine in cosmetics. *Food Cosmet. Toxicol.*, 19(6): 743–747.

Masuda, H., McClay, K., Steffan, R. et Zylstra, G. (2012). Biodegradation of tetrahydrofuran and 1,4-dioxane by soluble diiron monooxygenase-containing bacteria. *Environ. Sci. Technol.* 41(21): 7330–7336.

Maurino, V., Calza, P., Minero, C., Pelizzetti, E. et Vincenti, M. (1997). Light-assisted 1,4-dioxane degradation. *Chemosphere*; 35(11): 2675.

McElroy, A., Hyman, M., Smith, C. et Knappe, D. (2015). Biodegradation of 1,4-dioxane at drinking water-relevant concentrations. Dans : Proceedings of the American Water Works Association Water Quality and Technology Conference, Salt Lake City, Utah.

McFee, A.F., Abbott, M.G., Gulati, D.K. et Shelby, M.D. (1994). Results of mouse bone marrow micronucleus studies on 1,4-dioxane. *Mutat. Res.*, 322(2): 145–148.

McGregor, D.B., Brown, A.G., Howgate, S., McBride, D., Riach, C. et Caspary, W.J. (1991). Responses of the L5178Y mouse lymphoma cell forward mutation assay. V: 27 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, 17(3): 196–219.

McGuire, M.J., Suffet, I.M. et Radziul, J.V. (1978). Assessment of unit processes for the removal of trace organic compounds from drinking water. *J. Am. Water Works*, 70(10): 565–572.

Meek, M.E., Palermo, C.M., Bachman, A.N., North, C.M. et Lewis, R.J. (2014). Mode of action human relevance (species concordance) framework: Evolution of the Bradford Hill considerations and comparative analysis of weight of evidence. *J. Appl. Toxicol.*, 34(6): 595–606.

Merayo, N., Hermosilla, D., Cortijo, L. et Blanco, A. (2014) Optimization of the Fenton treatment of 1,4-dioxane and on-line FTIR monitoring of the reaction. *J. Haz. Mat.*, 268:102–109.

Mirkova, E.T. (1994). Activity of the rodent carcinogen 1,4-dioxane in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutat. Res.*, 322(2): 142–144.

Ministère de l'Environnement de l'Ontario (2016). Communication personnelle avec S. Deshpande.

Miyagawa, M., Shirotori, T., Tsuchitani, M. et Yoshikawa, K. (1999). Repeat-assessment of 1,4-dioxane in a rat-hepatocyte replicative DNA synthesis (RDS) test: Evidence for stimulus of hepatocyte proliferation. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 51(6): 555–558.

Mohr, T.K.G. (2001). 1,4-dioxane and other solvent stabilizers white paper. Santa Clara Valley Water District of California. San Jose, California.

Mohr, T.K., Stickney, J.A, et DiGuseppi, W.H. (2010). Environmental investigation and remediation: 1,4-dioxane and other solvent stabilizers. Boca Raton, Florida. CRC Press.

Mohr, T.K. (2012). 1,4-dioxane occurrences and treatment options in private wells. US EPA Technology News and Trends Newsletter. EPA 542-N-12-003 Issue No. 59, June. Disponible à: https://clu-in.org/products/newsletters/tnandt/view_new.cfm?issue=0612.cfm

Morita, T. (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, T. et Hayashi, M. (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. *Environ. Mol. Mutagen.*, 32(3): 269–280.

Mungikar, A.M. et Pawar, S.S. (1978). Induction of the hepatic microsomal mixed function oxidase system in mice by p-dioxane. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 20:797–804.

Munoz, E.R. et Mazar Barnett, B. (2002). The rodent carcinogens 1,4-dioxane and thiourea induce meiotic non-disjunction in drosophila melanogaster females. *Mutat. Res.*, 517(1–2): 231–238.

Metropolitan Water District of Southern California (2012). Joint water purification pilot program: pilot study of advanced treatment processes to recycle JWPCP secondary effluent. Metropolitan Water District of Southern California, September 28, 2012. Disponible à www.mwdh2o.com/PDF_About_Your_Water/Pilot_Study.pdf

Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte aux Changements Climatiques (2016). Communication personnelle avec C. Robert.

Nannelli, A., De Rubertis, A., Longo, V. et Gervasi, P.G. (2005). Effects of dioxane on cytochrome P450 enzymes in liver, kidney, lung and nasal mucosa of rat. *Arch. Toxicol.*, 79(2): 74–82.

Nelson, N. (1951). Solvent toxicity with particular reference to certain octyl alcohols and dioxanes. *Med. Bull.*, 11(2): 226–238.

Nestmann, E.R., Otson, R., Kowbel, D.J., Bothwell, P.D. et Harrington, T.R. (1984). Mutagenicity in a modified Salmonella assay of fabric-protecting products containing 1,1,1-trichloroethane. *Environ. Mutagen.*, 6(1): 71–80.

NICNAS (1998). 1,4-dioxane priority existing chemical no. 7, full public report. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Commonwealth of Australia, Canberra, Australie.

NIOSH (2007j). Pocket guide to chemical hazards. National Institute for Occupational Safety and Health, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, Cincinnati, Ohio.

Nishimura, T., Iizuka, S., Kibune, N., Ando, M. et Magara, Y. (2005). Study of 1,4-dioxane intake in the total diet. *J. Health Sci.*, 51(4): 514.

NSF/ANSI (2019a). Standard 58: Reverse osmosis drinking water treatment systems. NSF International/American National Standards Institute. NSF International, Ann Arbor, Michigan.

NSF/ANSI (2019b). Standard 53: Drinking water treatment units - health effects. NSF International/American National Standards Institute. NSF International, Ann Arbor, Michigan.

NTP (1978). Bioassay of 1,4-dioxane for possible carcinogenicity. National Toxicology Program. Natl. Cancer. Inst. Carcinog. Tech. Rep. Ser., 80:1–123.

NTP (2011). 1,4-dioxane. National toxicology program report on carcinogens, 12:176–178.

OCDE (2014). Essai no° 474: Test du Micronoyau sur Erythrocytes de Mammifères. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, section 4. Effets sur la santé. Organisation de coopération et de développement économiques, TG 474.

OCDE (2015). The OECD (Q)SAR toolbox v3.3.5 - in vivo mutagenicity (micronucleus) alerts profiler by the Instituto Superiore di Sanita (ISS). Organisation de coopération et de développement économiques.

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.

Orange County Water District (2015). Groundwater replenishment system 2014 annual report. Orange County Water District, California Regional Water Quality Control Board, Santa Ana Region.

Park, J.H., Hussam, A., Couason, P., Fritz, D. et Carr, P.W. (1987). Experimental reexamination of selected partition coefficients from Rohrschneider's data set. *Anal. Chem.*, 59(15): 1970–1976.

Patty (1994). Patty's industrial hygiene and toxicology, Toxicology. Volume II. 4th Edition. George D. Clayton et Florence E. Clayton, Eds. Wiley. University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota.

Pellizzari, E.D., Hartwell, T.D., Perritt, H.R., Sparacino, C.M., Sheldon, L.S., Zelton, H.S. et Whitmore, R.W. (1986). Comparison of indoor and outdoor residential levels of volatile organic chemicals in five US geographical areas. *Environ. Int.*, 12 : 619.

PNUE (2000). Le Protocole de Montréal relatif à des substances qui appauvrissent la couche d'ozone, tel qu'ajusté et amendé à Londres 1990, Copenhagen 1992, Vienna 1995, Montreal 1997, Beijing 1999. Le Secrétariat de l'Ozone, Programme des Nations Unies pour l'environnement.

Pozzani, U.C., Weil, C.S. et Carpenter, C.P. (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. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 20:364–369.

Ramsey, J.C. et Andersen, M.E. (1984). A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 73(1): 159–175.

Region of Waterloo (2005). Greenbrook wellfield assessment, report no. E-05-017. Water Services, Transportation and Environmental Services of the Region of Waterloo. Kitchener-Waterloo, Ontario, Canada.

Reitz, R.H., McCroskey, P.S., Park, C.N., Andersen, M.E. et Gargas, M.L. (1990). Development of a physiologically based pharmacokinetic model for risk assessment with 1,4-dioxane. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 105(1): 37–54.

Robinson, J.J. et Ciurczak, E.W. (1980). Direct gas chromatographic determination of 1,4-dioxane in ethoxylated surfactants. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 31:329.

Rocarro, J., Brandt, P., Meyerderks, S., Rosenfeldt, E. et Royce, A. (2012). Advanced oxidation for 1,4-dioxane and VOC removal from drinking water: results of a demonstration-scale pilot study. Dans : Proceedings of the American Water Works Association Water Quality and Technology Conference, Toronto, Canada.

Rodriguez, C., Van Buynder, P., Lugg, R., Blair, P., Devine, B., Cook, A. et Weinstein, P. (2009). Indirect potable water reuse: a sustainable water supply alternative. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 6:1174–1209.

Rosenkranz, H.S. et Klopman, G. (1992). 1,4-dioxane : Prediction of in vivo clastogenicity. *Mutat. Res.*, 280(4): 245–251.

Roy, S.K., Thilagar, A.K. et Eastmond, D.A. (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. *Mutat. Res.*, 586(1): 28–37.

Santé Canada (1994). Loi canadienne sur la protection de l'environnement. L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire. Santé Canada, Ottawa, Ontario.

Santé Canada (2016). Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada: document technique – bromate. Bureau de la qualité de l'eau et de l'air, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa, Ontario.

Sasaki, Y.F., Sekihashi, K., Izumiyama, F., Nishidate, E., Saga, A., Ishida, K. et Tsuda, S. (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. *Crit. Rev. Toxicol.*, 30(6):629-799.

Scalia, S. et Menegatti, E. (1991). Assay of 1,4-dioxane in commercial cosmetic products by HPLC. *Farmaco*, 46(11): 1365–1370.

Schoonenberg-Kegel, F.S., Rietman, B.M. et Verliefde, A.R.D. (2010). Reverse osmosis followed by activated carbon filtration for efficient removal of organic micropollutants from river bank filtrate. *Water Sci. Technol.*, 61(10): 2603.

Schrenk, H.H. et Yant, W.P. (1936). Toxicity of dioxan. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 18(7): 448–460.

Sekar, R. et DiChristina, T.J. (2014). Microbially driven Fenton reaction for degradation of the widespread environmental contaminant 1,4-dioxane. *Environ. Sci. Technol.*, 48:12858–12867.

Shah, J.J. et Singh, H.B. (1988). Distribution of volatile organic chemicals in outdoor and indoor air: A national VOCs data base. *Environ. Sci. Technol.*, 22(12): 1381–1388.

Sheu, C.W., Moreland, F.M., Lee, J.K. et Dunkel, V.C. (1988). In vitro BALB/3T3 cell transformation assay of nonoxynol-9 and 1,4-dioxane. *Environ. Mol. Mutagen.*, 11(1): 41–48.

Silverman, L., Schulte, H.F. et First, M.W. (1946). Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 28(6): 262–266.

Simonich, S.M., Sun, P., Casteel, K., Dyer, S., Wernery, D., Garber, K., Carr, G. et Federle, T. (2013). Probabilistic analysis of risks to U.S. drinking water intakes from 1,4-dioxane in domestic wastewater treatment plant effluents. *Integr. Environ. Assess. Manag.*, 9(4): 554-559.

Sina, J.F., Bean, C.L., Dysart, G.R., Taylor, V.I. et Bradley, M.O. (1983). Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat. Res. Environ. Mutagen. Relat. Subj.*, 113(5) : 357–391.

Smyth, H.F., Jr, Seaton, J. et Fischer, L. (1941). The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 23: 259–268.

Son, H-S., Im, J-K. et Zoh, K-D. (2009). A Fenton-like degradation mechanism for 1,4-dioxane using zero-valent iron (Fe⁰) and UV light. *Water Res.*, 43:1457–1463.

Stanfill, J.C., Koon, J., Shangraw, T. et Bollmann, D. (2004). 1,4-dioxane bio-degradation bench study at the Lowry Landfill Superfund Site. Dans : Proceedings of the Water Environment Federation, 10th Annual Industrial Wastes Technical and Regulatory Conference, WEF/A&WMA Industrial Wastes, 14:420–433.

Stantec (2014). Water supply master plan update. Regional Municipality of Waterloo, Transportation and Environmental Services Department, Prepared by Stantec Consulting Ltd., Project No. 1611 11001, Kitchener, Ontario.

Stefan, M. I. et Bolton, J. R. (1998). Mechanism of the degradation of 1,4-dioxane in dilute aqueous solution using the UV/hydrogen peroxide process. *Environ. Sci. Technol.*, 32(11): 1588–1595.

Stepien, D.K., Diehl, P., Helm, J., Thoms, A. et Puttmann, W. (2014). Fate of 1,4-dioxane in the aquatic environment: from sewage to drinking water. *Water Res.*, 48(1): 406–419.

Stoner, G.D., Conran, P.B., Greisiger, E.A., Stober, J., Morgan, M. et Pereira, M.A. (1986). Comparison of two routes of chemical administration on the lung adenoma response in strain A/J mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 82(1): 19–31.

Stott, W.T., Quast, J.F. et Watanabe, P.G. (1981). Differentiation of the mechanisms of oncogenicity of 1,4-dioxane and 1,3-hexachlorobutadiene in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 60(2): 287–300.

Strout, K., Hedin, C., Zimmerman, M. et Smith, T. (2004). Vacuum distillation unit interlaboratory study evaluation. Paper presented at the 20th Annual National Environmental Monitoring Conference, July 19–22, Independent Laboratory Institute, Washington, DC.

Summers, S.R., Kennedy, A.M., Knappe, D.R.U., Reiner, A.M., Fotta, M.E., Mastropole, a.J., Corwin, C.J. et Rocarro, J. (2014). Evaluation of available scale-up approaches for the design of GAC contactors. Water Research Foundation, Denver, Colorado.

Sun, M., Lopez-Velandia, C. et Knappe, D.R.U. (2016). Determination of 1,4-dioxane in the Cape Fear River Watershed by heated purge-and-trap preconcentration and gas chromatography-mass spectrometry. *Environ. Sci. Technol.*, 50:2246–2254.

Suzuki M., Noguchi T., Noda, K., Fukuda, K. et Matsushima, T. (1995). Rat liver micronucleus test with organic solvents (Japanese). 24th JEMS, Osaka, Japan, p. 131 (Abstract). [cité dans Morita and Hayashi (1998)].

Sweeney, L.M., Thrall, K.D., Poet, T.S., Corley, R.A., Weber, T.J., Locey, B.J., Clarkson, J., Sager, S. et Gargas, M.L. (2008). Physiologically based pharmacokinetic modeling of 1,4-dioxane in rats, mice, and humans. *Toxicol. Sci.*, 101(1): 32–50.

Tahara, M., Obama, T. et Ikarashi, Y. (2013). Development of analytical method for determination of 1,4-dioxane in cleansing products. *Int. J. Cosmet. Sci.*, 35(6): 575–580.

Takano, R., Murayama, N., Horiuchi, K., Kitajima, M., Shono, F. et Yamazaki, H. (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. *J. Health Sci.*, 56(5): 557–565.

Take, M., Ohnishi, M., Yamamoto, S., Matsumoto, M., Nagano, K. et Fukushima, S. (2012). Distribution of 1,4-dioxane by combined inhalation plus oral exposure routes in rats. *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 92(15): 1715–1728.

Tanabe, A. et Kawata, K. (2008). Determination of 1,4-dioxane in household detergents and cleaners. *J. AOAC Int.*, 91(2) : 439–444.

Thiess, A.M., Tress, E. et Fleig, E. (1976). Examination results of persons exposed to dioxan [Arbeitsmedizinische Untersuchungsergebnisse Von Dioxan Exponier Ten Mitarbeitern]. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin*, 11(2): 36–46.

Tinwell, H. et Ashby, J. (1994). Activity of 1,4-dioxane in mouse bone marrow micronucleus assays. *Mutat. Res.*, 322(2): 148–150.

Tribunal de l'environnement de l'Ontario (2015). Proceedings of the Environmental Review Tribunal of Ontario: Concerned Citizens Committee of Tyendinaga and Environs v. Ontario (Environment and Climate Change) case no. 12-033. Proceeding commenced under section 41 of the Environmental Bill of Rights, 1993, S.O. 1993, c.28, as amended. Belleville and Tyendinaga Township, Ontario, Canada.

Uno, Y., Takasawa, H., Miyagawa, M., Inoue, Y., Murata, T. et Yoshikawa, K. (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. *Mutat. Res. Genet. Toxicol.*, 320(3): 189–205.

USDA (2010). Studies on metabolism of 1,4-dioxane. United States Department of the Army, 87-XE-08WR-09, Aberdeen Proving Ground, Maryland.

US EPA (1996). Method 8260B: Volatile organic compounds by gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS), revision 2. United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C.

US EPA (2000a). Estimation programs interface suite for Microsoft Windows, version 3.11.

US EPA (2000b). Method 8015C: Nonhalogenated organics by gas chromatography, revision 3. United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C.

US EPA (2006) Treatment technologies for 1,4-dioxane: fundamentals and field applications. United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C. EPA-542-R-06-009.

US EPA (2008). 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). EPA/600-R-08/101. National Exposure Research Laboratory, Office of Research and Development, United States Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio.

US EPA (2009). IRIS toxicological review and summary documents for 1,4-dioxane. United States Environmental Protection Agency, External Review Draft, Washington, D.C. US EPA (2011). Drinking water treatability database. United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Cincinnati, Ohio. Disponible à <https://iaspub.epa.gov/tdb/pages/contaminant/contaminantOverview.do?contaminantId=10860>

US EPA (2011). Drinking water treatability database. United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Cincinnati, Ohio. Disponible à <https://iaspub.epa.gov/tdb/pages/contaminant/contaminantOverview.do?contaminantId=10860>

US EPA (2012a). UCMR 3 laboratory approval requirements and information document, version 2.0. Technical Support Center, Standards and Risk Management Division, Office of Ground Water and Drinking Water, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio.

US EPA (2012b). 40 CFR Parts 141 and 142. Revisions to the unregulated contaminant monitoring regulation (UCMR 3) for public water systems. Federal Register, 77(85): 26084–26085.

US EPA (2013). Toxicological review of 1,4-dioxane (with inhalation update) (CAS no. 123-91-1) in support of summary information on the integrated risk information system (IRIS). United States Environmental Protection Agency, EPA/635/R-11/003F, Washington, D.C.

US EPA (2014). Technical fact sheet - 1,4-dioxane. United States Environmental Protection Agency, EPA-505-F-14-011.

US EPA (2015a). TSCA work plan chemical problem formulation and initial assessment. 1,4-dioxane. CASRN: 123-91-1. Office of Chemical Safety and Pollution Prevention, United States Environmental Protection Agency, EPA Document # 740-R1-5003.

US EPA (2015b). 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. EPA 815-R-15-011. Office of Water, United States Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio.

US EPA (2017). Unregulated contaminant monitoring rule 3 (UCMR3) occurrence data. Disponible à : www.epa.gov/dwucmr/occurrence-data-unregulated-contaminant-monitoring-rule#3

US Pharmacopeial Convention (2008). Food chemicals codex, 6th edition. Rockville, Maryland.

van Delft, J.H.M., van Agen, E., van Breda, S.G.J., Herwijnen, M.H., Staal, Y.C.M. et Kleinjans, J.C.S. (2004). Discrimination of genotoxic from non-genotoxic carcinogens by gene expression profiling. *Carcinogenesis*, 25(7): 1265–1276.

von Gunten, U. (2003). Ozonation of drinking water: Part I. Oxidation kinetics and product formation. *Water Res.*, 37:1443–1467.

Wang, H., Bakheet, B., Yuan, S., Li, X., Yu, G., Murayama, S. et Wang, Y. (2015). Kinetics and energy efficiency for the degradation of 1,4-dioxane by electro-peroxone process. *J. Haz. Mat.*, 294:90–98.

Waste Management (2016a). WM notice to residents, WM Richmond Landfill, Town of Greater Napanee. Communication dated January 4. Disponible à <http://brec-currentops.wm.com/about-us/reports.jsp>

Waste Management (2016b). WM notice to interested parties, WM Richmond Landfill, Town of Greater Napanee. Communications dated March 24, April 7 and May 25. Disponible à <http://brec-currentops.wm.com/about-us/reports.jsp>

Water Research Foundation (2014). 1,4-dioxane white paper. Denver, Colorado.

- Wirth, W. et Klimmer, O. (1936). [On the toxicology of organic solvents. 1,4-dioxane (diethylene dioxide)]. *Archiv Fuer Gewerbepathologie Und Gewerbehygiene*, 17: 192–206.
- Woo, Y., Arcos, J.C., Argus, M.F., Griffin, G.W. et Nishiyama, K. (1977a). Structural identification of p-dioxane-2-one as the major urinary metabolite of p-dioxane. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 299(3): 283–287.
- Woo, Y., Argus, M.F. et Arcos, J.C. (1977b). Tissue and subcellular distribution of 3H-dioxane in the rat and apparent lack of microsome-catalyzed covalent binding in the target tissue. *Life Sci.*, 21(10): 1447–1456.
- Woo, Y., Argus, M.F. et Arcos, J.C. (1977c). Metabolism in vivo of dioxane: Effect of inducers and inhibitors of hepatic mixed-function oxidases. *Biochem. Pharmacol.*, 26(16): 1539–1542.
- Woodard, S., Mohr, T. et Nickelsen, M.G. (2014). Synthetic media: a promising treatment technology for 1,4-dioxane. *Remediation*, 24(4): 27–40.
- Yamamoto, S., Urano, K., Koizumi, H., Wakana, S., Hioki, K., Mitsumori, K., Kurokawa, Y., Hayashi, Y. et Nomura, T. (1998a). Validation of transgenic mice carrying the human prototype c-Ha-ras gene as a bioassay model for rapid carcinogenicity testing. *Environ. Health Perspect.*, 106(SUPPL. 1) : 57–69.
- Yamamoto, S., Urano, K. et Nomura, T. (1998b). Validation of transgenic mice harboring the human prototype c-Ha-ras gene as a bioassay model for rapid carcinogenicity testing. *Toxicol. Lett.*, 102–103: 473–478.
- Yamazaki, K., Ohno, H., Asakura, M., Narumi, A., Ohbayashi, H., Fujita, H., Ohnishi, M., Katagiri, T., Senoh, H., Yamanouchi, K., Nakayama, E., Yamamoto, S., Noguchi, T., Nagano, K., Enomoto, M. et Sakabe, H. (1994). Two-year toxicological and carcinogenesis studies of 1,4-dioxane in F344 rats and BDF1 mice. Dans : *Proceedings of the Second Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occupational Health 22-24 July, 1993*. Sumino, K., Sato, S. et Shinkokai, N.G. (eds.). Kobe University School of Medicine, International Center for Medical Research, Kobe, Japan, pp. 193–198.
- Yangali-Quintanilla, V., Maeng, S.K., Fujioka, T., Kennedy, M. et Amy, G. (2010) Proposing nanofiltration as acceptable barrier for organic contaminants in water reuse. *J. Membr. Sci.*, 362:334.
- Yant, W.P., Schrenk, H.H., Waite, C.P. et Patty, F.A. (1930). Acute response of guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds: VI. Dioxan. *Public Health Rep.*, 45:2023–2032.
- Yoon, J.S., Mason, J.M., Valencia, R., Woodruff, R.C. et Zimmering, S. (1985). Chemical mutagenesis testing in drosophila. IV. results of 45 coded compounds tested for the national toxicology program. *Environ. Mutagen.*, 7(3): 349–367.
- Young, J.D., Braun, W.H., Gehring, P.J., Horvath, B.S. et Daniel, R.L. (1976). 1,4-dioxane and beta-hydroxyethoxyacetic acid excretion in urine of humans exposed to dioxane vapors. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 38(3): 643–646.
- Young, J.D., Braun, W.H., Rampy, L.W., Chenoweth, M.B. et Blau, G.E. (1977). Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans. *J. Toxicol. Environ. Health*, 3(3): 507–520.
- Young, J.D., Braun, W.H. et Gehring, P.J. (1978a). The dose-dependent fate of 1,4-dioxane in rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 2(2): 263–282.
- Young, J.D., Braun, W.H. et Gehring, P.J. (1978b). Dose-dependent fate of 1,4-dioxane in rats. *J. Toxicol. Environ. Health*, 4(5–6): 709–726.
- Zenker, M., Borden, R.C. et Barlaz, M.A. (2003). Occurrence and treatment of 1,4-dioxane in aqueous environments. *Environ. Eng. Sci.*, 20 : 423–431.

Zenker, M., Borden, R. et Barlaz, M.A. (2004). Biodegradation of 1,4-dioxane using trickling filter. *J. Environ. Eng.*, 130(9): 926–931.

Zimmermann, F.K., Mayer, V.W., Scheel, I. et Resnick, M.A. (1985). Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagen.*, 149(3): 339–351.

Annexe A : Liste des abréviations

ALT	alanine aminotransférase
ANSI	American National Standards Institute
AQT	apport quotidien tolérable
ASC	aire sous la courbe
BMD	dose de référence
BMDL	limite inférieure de l'intervalle de confiance
BMDL ₅	limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose de référence pour une réponse de 5 %
BMR	réponse de référence
CAG	charbon actif en grains
CIRC	le Centre international de recherche sur le cancer
COV	composé organique volatil
CMA	concentration maximale acceptable
CPG	chromatographie en phase gazeuse
CYP	enzyme du cytochrome P450
DEE	dose d'énergie électrique
DEG	diéthylène glycol
DEN	diéthylnitrosamine
DIF	détecteur à ionisation de flamme
É.-U.	États-Unis
ENC	nombre d'érythrocytes normochromatiques
EPC	nombre d'érythrocytes polychromatiques
F1	première génération
F _{air:eau}	rapport de concentration air :eau
FA	facteur d'attribution
GGT	gamma-glutamyltransférase
GST-P	gluthathion S-transférase placentaire
HEAA	acide β-hydroxyéthoxyacétique
JBRC	Japan Bioassay Research Center
INRP	Inventaire national des rejets de polluants
K _p	coefficient de perméabilité cutanée
K _{ow}	coefficient de partage octanol : eau
K _{oc}	coefficient de partage carbone organique : eau
LCMRL	seuil minimal de la concentration la plus faible à rapporter
LOAEL	dose minimale avec effet nocif observé
LD	limite de détection
LDM	limite de détection de la méthode
MA	mode d'action
MF	microfiltration
MWCO	seuil de rétention des molécules en raison de leur poids moléculaire
MPT	moyenne pondérée dans le temps
NCI	National Cancer Institute
NF	nanofiltration
NOAEL	dose sans effet nocif observé

NTP	National Toxicology Program
OI	osmose inverse
PBPK	(modèle) pharmacocinétique à base physiologique
p.c.	poids corporel
POA	procédé d'oxydation avancé
SIM	mode sélection d'ions (selected ion monitoring)
SM	spectrométrie de masse
SMD	seuil minimal de déclaration
TCA	1,1,1-trichloroéthane
TCE	trichloréthylène
THF	tétrahydrofurane
TPA	12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate
UCMR3	la troisième règle de surveillance des contaminants non réglementés (Unregulated Contaminant Monitoring Rule)
US EPA	l'Environmental Protection Agency des États-Unis
UV	ultraviolet
VBS	valeur basée sur la santé