

CHOIX DE VALEUR
TOXICOLOGIQUE
DE RÉFÉRENCE

(ID Modèle = 2077345)

Bore et ses composés inorganiques

Les fiches « choix de VTR » sont centrées sur les effets sur la santé humaine. Elles rapportent les valeurs toxicologiques de référence (VTR) existantes et en proposent une analyse scientifique, afin de retenir, si nécessaire, la plus pertinente à utiliser pour quantifier le risque. Ces fiches constituent un outil d'aide pour le volet sanitaire d'une évaluation des risques liés aux substances chimiques. Les données disponibles dans ces fiches sont également utilisables dans les situations réelles qui font suite par exemple à un accident, ou des négligences de gestion, ou d'absence de cadrage règlementaire.

Responsable du programme : Michèle BISSON

Expert ayant participé à la rédaction : Michèle BISSON

Vérification : Sandrine ANDRES

Approbation : Document approuvé le 20/01/2023 par BOUDET CELINE

Documentation :

Veillez citer ce document de la manière suivante :

Institut national de l'environnement industriel et des risques, Bore et ses composés inorganiques, Verneuil-en-Halatte : Ineris - 206779 - v1.0, 20/01/2023.

Validation groupe d'experts : juillet 2014

Table des matières

1. Identification de la substance	4
2. VTR retenue	4
3. Principales études	4
3.1 Effets à seuil	4
3.1.1 Inhalation	4
3.1.2 Voie orale.....	6
3.2 Effets sans seuil.....	8
4. Classification	8
5. Valeurs toxicologiques de référence et choix de VTR.....	9
Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence	9
5.1 VTR à seuil	9
5.1.1 Inhalation	9
5.1.2 Voie orale.....	10
5.2 VTR sans seuil.....	14
6. Bibliographie	14

1. Identification de la substance

Substance chimique	Bore	Tétraborate de sodium	Acide borique	Borax
Autres dénominations/synonymes				
Numéro CAS	7440-42-8	1330-43-4	10043-35-3	1303-96-4
Formule moléculaire	B	$\text{Na}_2[\text{B}_4\text{O}_5(\text{OH})_4] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$	H_3BO_3	$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$
Structure moléculaire				

2. VTR retenue

Substances chimiques (n° CAS)	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Indice de confiance	Source, année de révision
Effet à seuil				
Bore (7440-42-8)	<i>Inhalation (aiguë)</i>			
	3	300 µg B.m ⁻³	Faible	ATSDR, 2010
	<i>Orale (aiguë)</i>			
	100	0,2 mg B.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Elevé	ATSDR, 2010
	<i>Orale (sub-chronique)</i>			
	66	0,2 mg B.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Moyen	ATSDR, 2010
	<i>Orale (chronique)</i>			
66	0,2 mg B.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Faible	US EPA 2004	

Il peut paraître surprenant d'avoir les mêmes valeurs de VTR de 0,2 mg.B.kg⁻¹.j⁻¹ pour des expositions aiguës, subchroniques et chroniques mais l'indice de confiance accordé aux différentes valeurs retenues décroît du fait de l'étude clé qui correspond à une exposition de type aigu.

3. Principales études

Le paragraphe rapporte les études sur lesquelles s'appuient les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR).

3.1 Effets à seuil

3.1.1 Inhalation

Pour des expositions aiguës, l'ATSDR (2010) propose une VTR à partir des études de Cain *et al.*, 2004 et de Cain *et al.*, 2008.

Cain *et al.*, 2004

Type d'étude : étude sur des volontaires.

Lieu : Université de Californie.

Nombre de personnes étudiées : 12 hommes, âgés de 18-35 ans.

Voie d'exposition : respiratoire et oculaire (tête entière).

Niveaux d'exposition/formes chimiques : des volontaires sains ont été exposés à des concentrations de 5 – 10 – 20 – 30 – 40 mg.m⁻³ de poussières de tétraborate de disodium pentahydraté, pendant

20 minutes, lors de la réalisation d'une légère activité physique, équivalente à une activité professionnelle légère.

Groupe témoin : oui, test réalisé sans poussières.

Paramètres étudiés : dans cette étude, la fréquence respiratoire, le volume total d'air inspiré, la fréquence cardiaque, la saturation artérielle en oxygène, les sécrétions nasales, la résistance nasale (rhinomanométrie) ainsi que le temps de transport mucociliaire ont été évalués.

Méthode développée dans l'étude : les personnes étudiées ont été formées pour décrire les différents niveaux d'irritation oculaire, du nez et de la gorge, lors de l'exposition brève à des concentrations de 10 - 15 - 20 - 25 - 30 et 35 % de CO₂. Au cours de l'exposition aux substances testées, les volontaires étudiés ont rapporté les sensations éprouvées par rapport à son équivalence à l'irritation produite par le CO₂.

Résultat de l'étude : Des volontaires exposés à des doses de 10 et 20 mg.m⁻³ de tétraborate de disodium ont rapporté avoir ressenti la poussière au niveau des yeux, du nez et de la gorge. Cependant le niveau moyen ressenti comme irritant, notamment au niveau du nez, a été 30 mg.m⁻³ de tétraborate de disodium. Une augmentation statistiquement significative de la quantité de sécrétions nasales a été observée chez les volontaires exposés dès 10 mg.m⁻³ de tétraborate de disodium (LOAEL). Le NOAEL pour cet effet est 5 mg.m⁻³ de poussières de tétraborate de disodium pentahydraté.

Qualité de l'étude : 2. Il est à noter que la quantification des effets critiques correspond à des manifestations subjectives des individus étudiés et que la sensibilité du genre féminin n'a pas été évaluée. Compte tenu du protocole, de la caractérisation des substances testées, des données fournies, la qualité de l'étude est malgré tout acceptable,

Cain et al., 2008

Type d'étude : étude sur des volontaires.

Lieu : Université de Californie.

Nombre de personnes étudiées : 6 hommes, 6 femmes, âgés de 18-35 ans.

Voie d'exposition : respiratoire et oculaire (tête entière).

Niveaux d'exposition/formes chimiques : des volontaires sains ont été exposés à des concentrations de 2,5 - 5 - 10 mg.m⁻³ d'acide borique ou à 10 mg.m⁻³ de poussières de tétraborate de disodium pentahydraté (Diamètre aérodynamique moyen de 7 µm ± 1,7), pendant 47 minutes, lors de la réalisation d'une activité physique sur un vélo statique.

Groupe témoin : oui, test réalisé sans poussières.

Paramètres étudiés : dans cette étude, la fréquence respiratoire, le volume total d'air inspiré, la fréquence cardiaque, la saturation artérielle en oxygène, les sécrétions nasales ainsi que la résistance nasale ont été évalués.

Méthode développée dans l'étude : les personnes étudiées ont été formées pour décrire les différents niveaux d'irritation oculaire, du nez et de la gorge, lors de l'exposition brève à des concentrations de 6 - 12,5 - 17,7 - 21,7 - 25 et 28 % de CO₂. Au cours de l'exposition aux substances testées, les volontaires étudiés ont rapporté les sensations éprouvées par rapport à son équivalence à l'irritation produite par le CO₂.

Résultat de l'étude : Des volontaires exposés à des doses de 10 mg.m⁻³ de tétraborate de disodium et de 10 mg.m⁻³ d'acide borique ont rapporté avoir ressenti les mêmes effets que ceux équivalents à des concentrations inférieures à 17,7 % de CO₂. A des concentrations équivalentes inférieures à 17,7 % de CO₂, le bore sous les deux formes n'a pas été considéré comme irritant. Cependant, dès 10 mg.m⁻³ d'acide borique, une augmentation non statistiquement significative des sécrétions nasales a été observée. Cet effet n'a pas été observé à 5 mg.m⁻³ d'acide borique.

Qualité de l'étude : 1. Il est à noter que la quantification des effets critiques correspond aux perceptions subjectives des individus étudiés. Malgré tout, la qualité de l'étude est acceptable car le protocole, la caractérisation des substances testées, les données fournies et sa validité sont recevables.

3.1.2 Voie orale

Pour des expositions aiguës, l'ATSDR (2010) propose une VTR à partir de l'étude de Price *et al.*, 1996a.

Pour des expositions sub-chroniques, l'ATSDR (2010) propose une VTR à partir des études de Price *et al.*, 1996b, de Heindel *et al.*, 1992 et de Allen *et al.*, 1996.

Pour des expositions chroniques, l'US EPA (2004) et l'OMS (2022) proposent une VTR à partir des études de Price *et al.*, 1996b, de Heindel *et al.*, 1992 et de Allen *et al.*, 1996 ; et Santé Canada (2010) propose sa VTR à partir de l'étude de Weir et Fisher (1972).

Price *et al.*, 1996a

Espèce étudiée : lapin (New Zealand White).

Sexe et nombre d'animaux par lot : femelles gestantes ; 18-23/dose.

Voie d'exposition : orale, via gavage.

Temps et fréquence d'exposition : du 6^{ème} au 19^{ème} jour de gestation.

Doses d'exposition : acide borique présent à 0 – 62,5 –125 ou 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹. L'ATSDR, lors de la construction de la VTR pour le bore, a calculé les équivalences suivantes 0 – 11 – 22 ou 44 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de bore.

Groupe témoin : oui.

Protocole : Au cours de cette étude, les signes cliniques, le poids et la consommation de nourriture des mères ont été mesurés à intervalles réguliers, pendant la gestation et jusqu'au 30^{ème} jour de gestation, moment du sacrifice. A la fin de l'expérience, les poids du foie, des reins et de l'utérus ont été déterminés ; le nombre de corps lutéaux et de résorptions précoces a été enregistré ; les fœtus vivants ont été euthanasiés, pesés, examinés pour détecter des éventuelles anomalies morphologiques et viscérales et leur sexe a été déterminé.

Effet(s) observé(s) : chez les mères, des diminutions de la consommation alimentaire, du poids corporel et du poids relatif des reins, ont été observées l'effet étant statistiquement significatif à la plus forte dose testée, 44 mg de bore.kg⁻¹.j⁻¹. Dans ce lot, il a été rapporté une augmentation significative du nombre de résorptions, du nombre de portées avec une ou plusieurs résorptions et du pourcentage de portées avec 100 % de résorptions. A cette même dose de 44 mg de bore.kg⁻¹.j⁻¹ les effets observés sur la descendance sont : une diminution statistiquement significative du nombre de fœtus vivants par portée ; une diminution du poids des fœtus, non statistiquement significative mais de signification biologique, et une augmentation statistiquement significative du nombre de malformations externes et viscérales.

Conclusion / Possibilité de déterminer un NOAEL : A 44 mg B.kg⁻¹.j⁻¹, chez les mères, il a été observé une diminution de la consommation alimentaire et du gain de poids corporel. A cette même dose, chez le fœtus, il a été rapporté une mortalité prénatale élevée et l'apparition de malformations. Le NOAEL chez la mère et chez la descendance pour ces effets est de 22 mg B.kg⁻¹.j⁻¹.

Il est à noter que les effets chez le fœtus sont observés à une dose toxique pour la mère. Cependant, grâce à une comparaison à d'autres études de restriction alimentaire chez la lapine, les auteurs ont considéré que cette toxicité maternelle n'était pas à l'origine des effets observés chez le fœtus.

Qualité de l'étude : 1, cette étude a été conduite selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire. Le protocole, la caractérisation de la substance utilisée, l'analyse des données et sa validité sont considérés comme acceptables.

Price *et al.*, 1996b

Espèce étudiée : rat (CrI : CD (SD)).

Sexe et nombre d'animaux par lot : femelles gestantes ; 60/dose.

Voie d'exposition : orale, via l'alimentation.

Temps et fréquence d'exposition : du 1^{er} au 20^{ème} jour de gestation.

Doses d'exposition : acide borique présent à 0 - 0,025 – 0,05 – 0,075 – 0,1 ou 0,2 % dans la nourriture, correspondant à des doses de 0 - 3,3 – 6,3 – 10 - 13 ou 25 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ et 0 - 19 - 36 – 55 - 76 - 143 mg.kg⁻¹.j⁻¹ d'acide borique, d'après les estimations effectuées par les auteurs.

Groupe témoin : oui.

Protocole : cette étude a pour objectif d'étudier chez le rat les effets sur le développement. La croissance des petits et leur viabilité ont été suivies jusqu'au 21^{ème} jour postnatal. Chez les mères, les signes cliniques, le poids et la consommation de nourriture et d'eau ont été mesurés à intervalles réguliers, pendant la gestation et la lactation. A la fin de l'expérience, les poids du foie et des reins ont été déterminés ; les fœtus vivants (au 20^{ème} jour de gestation) et les nouveau-nés (au jour postnatal 21) ont été pesés, examinés pour détecter des éventuelles anomalies morphologiques et leur sexe a été déterminé.

Effet(s) observé(s) : chez les mères, seule une augmentation du poids relatif des reins a été observée pour la plus forte dose. La viabilité des fœtus n'a pas été impactée par le traitement. Au 20^{ème} jour de gestation, les poids moyens des fœtus exposés aux plus fortes doses étaient légèrement inférieurs à celui des témoins (respectivement 94 et 88 % du poids des témoins) mais ce retard était comblé dès la naissance, soit environ le 22^{ème} j de gestation. Les effets suivants sur le développement ont été observés pour les 2 plus fortes doses (13 et 25 mg B.kg⁻¹.j⁻¹) : raccourcissement de la côte n°13, diminution du nombre de côtes rudimentaires au niveau de la vertèbre lombaire 1 et présence de côtes ondulées.

Conclusion / Possibilité de déterminer un NOAEL :

Chez les mères le NOAEL est de 25 mg B.kg⁻¹.j⁻¹.

A partir de 13 mg B.kg⁻¹.j⁻¹, des effets sur le développement des fœtus sont observés, notamment une augmentation de l'incidence des malformations du squelette et des variations squelettiques. Ces effets sont observés en l'absence de toxicité maternelle. Au 20^{ème} jour de gestation, le NOAEL est donc fixé à 10 mg B.kg⁻¹.j⁻¹.

Qualité de l'étude : 1, cette étude a été conduite selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire. Le protocole, la caractérisation de la substance utilisée, l'analyse des données et sa validité sont considérés comme acceptables.

Heindel *et al.*, 1992

Espèce étudiée : rat (SD) et souris (Swiss).

Sexe et nombre d'animaux par lot : femelles gestantes ; 28 rats/dose ; 26 souris/dose.

Voie d'exposition : orale, via l'alimentation.

Temps et fréquence d'exposition : du 1^{er} au 20^{ème} jour de gestation chez les rats et du 1^{er} au 17^{ème} jour de gestation chez les souris.

Doses ou concentrations d'exposition : acide borique présent à 0 - 0,1 – 0,2 ou 0,4 % dans la nourriture, correspondant à des doses estimées par les auteurs de 0 – 78 – 163 – 330 mg d'acide borique.kg⁻¹.j⁻¹ chez les rats et de 0 – 248 – 452 – 1003 mg d'acide borique.kg⁻¹.j⁻¹ chez les souris. L'ATSDR, lors de la construction de la VTR pour le bore, a calculé les équivalences suivantes : 0 – 13,6 – 28,5 – 57,7 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ chez les rats et 0 – 43 – 79 – 176 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ chez les souris.

Un lot supplémentaire de rats a reçu 539 mg d'acide borique.kg⁻¹.j⁻¹ (soit 0,8 % d'acide borique, 94 mg B.kg⁻¹.j⁻¹), entre les jours 6 et 15 de gestation, période d'organogenèse majeure, afin de limiter les pertes préimplantatoires et l'embryolétalité précoce.

Groupe témoin : oui.

Protocole : chez les mères, les signes cliniques, le poids et la consommation de nourriture et d'eau ont été mesurés à intervalles réguliers pendant toute la gestation. Les animaux ont été sacrifiés au 20^{ème} et au 17^{ème} jour de gestation (rats et souris, respectivement). Le foie, les reins et les utérus intacts ont été pesés et le nombre de corps lutéaux déterminé. Les reins de 10 mères par lot, choisies de manière aléatoire, ont été soumis à un examen microscopique. Les fœtus vivants ont été pesés et examinés, afin de détecter des malformations externes, viscérales ou squelettiques.

Effet(s) observé(s) : chez les rats, il a été rapporté une diminution statistiquement significative du poids corporel à 57,7 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ ainsi qu'une augmentation du poids des reins et du foie à 28,5 mg B.kg⁻¹.j⁻¹.

Les effets décrits chez le fœtus ont été une diminution du poids moyen pour toutes les doses testées et une augmentation statistiquement de la mortalité prénatale, à 94 mg B.kg⁻¹.j⁻¹. A 28,5 mg B.kg⁻¹.j⁻¹, il a été observé une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'apparition de malformations (anomalies des yeux, du système nerveux central, dilatation des ventricules latéraux du cerveau, agénésie ou raccourcissement de la cote 13).

Chez les souris, l'exposition à 176 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ a entraîné une diminution statistiquement significative de la croissance pondérale, du poids corporel, du poids des reins et de l'utérus, ainsi qu'une augmentation de l'incidence d'apparition de lésions histopathologiques dans le rein. Les effets rapportés chez le fœtus ont été une diminution du poids moyen des fœtus à 79 mg B.kg⁻¹.j⁻¹, et une augmentation de la mortalité prénatale à 176 mg B.kg⁻¹.j⁻¹. Une diminution statistiquement significative des malformations du squelette (absence de côtes rudimentaires au niveau de la vertèbre lombaire 1) a été observée chez les lots traités à des doses de 43 et 79 mg B.kg⁻¹.j⁻¹, mais pas à 176 mg B.kg⁻¹.j⁻¹.

Conclusion / Possibilité de déterminer un NOAEL : chez les rats, le NOAEL pour les effets maternels observés (lésions au niveau des reins, diminution du poids corporel, du foie et des reins) est de 13,6 mg B.kg⁻¹.j⁻¹. Concernant les effets sur le développement, c'est-à-dire la diminution du poids fœtal, aucun NOAEL ne peut être déterminé car les effets apparaissent à toutes les doses testées. Le LOAEL est de 13,6 mg B.kg⁻¹.j⁻¹. Il est à noter que les effets observés chez le fœtus sont décrits à des doses non-toxiques pour les mères.

Chez les souris, le NOAEL pour les effets maternels (diminution du poids corporel, du foie et des reins) est de 79 mg B.kg⁻¹.j⁻¹, le LOAEL étant de 176 mg B.kg⁻¹.j⁻¹. Aucun NOAEL ne peut être déterminé pour l'incidence des altérations au niveau de la vertèbre lombaire 1 chez la descendance car les effets apparaissent aux doses plus faibles soit 43 et 79 mg B.kg⁻¹.j⁻¹. Cependant, les variations affectent rarement la survie ou la santé de l'individu. Ainsi donc, l'effet à retenir est la diminution du poids fœtal observée à 176 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ (LOAEL), le NOAEL correspondant étant de 79 mg B.kg⁻¹.j⁻¹. Ces effets sont observés en l'absence de toxicité maternelle.

Qualité de l'étude : 1, cette étude a été conduite selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire. Le protocole, la caractérisation de la substance utilisée, l'analyse des données et sa validité sont considérés comme acceptables.

Allen et al., 1996

Dans cette étude, les auteurs ont utilisé les résultats obtenus dans les études de toxicité sur le développement de Price et al., 1996b et de Heindel et al., 1992.

Grâce à la modélisation des données combinées, les auteurs ont dérivé une Benchmark Dose 05 pour l'effet le plus critique décrit dans les études de Price et Heindel, la diminution du poids fœtal. Cette dose correspond à la dose pour laquelle une diminution du poids moyen fœtal de 5 % est observée. Elle a été calculée à 10,3 mg B.kg⁻¹.j⁻¹.

3.2 Effets sans seuil

Non concerné.

4. Classification

Les classifications du CLP, de l'IARC et l'US EPA sont rapportées. Elles peuvent être complétées si besoin par des éléments d'information.

	Classement Cancérogène Mutagène Reprotoxique	Année
Cancérogène	CLP : Non classé	
	IARC : Non classé	
	US EPA : Non classé	
Mutagenèse	Non classé	

	Classement Cancérogène Mutagène Reprotoxique	Année
Toxicité pour la reproduction	Le bore n'est pas classé mais certains dérivés du bore sont classés reprotoxiques 1b : l'acide borique, le tétraborate de disodium décahydrate (borax décahydrate) et le tétraborate de disodium pentahydrate (borax pentahydrate)	

Le bore n'est pas considéré comme cancérogène, seules des VTR pour des effets à seuil non cancérogène sont développées par les organismes.

5. Valeurs toxicologiques de référence et choix de VTR

Substances chimiques (n° CAS)	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Indice de confiance	Source, année de révision
Effet à seuil				
Bore (7440-42-8)	<i>Inhalation (aiguë)</i>			
	3	MRL = 300 µg B.m ⁻³	-	ATSDR, 2010
	<i>Orale (aiguë)</i>			
	100	MRL = 2.10 ⁻¹ mg B.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	ATSDR, 2010
	<i>Orale (sub-chronique)</i>			
	66	MRL = 2.10 ⁻¹ mg B.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	ATSDR, 2010
	<i>Orale (chronique)</i>			
	66	RfD = 2.10 ⁻¹ mg B.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Elevé	US-EPA, 2004
	60	TDI = 1,7.10 ⁻¹ mg B.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	OMS, 2022
60	1,6.10 ⁻¹ mg B.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	Efsa, 2004	

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

5.1 VTR à seuil

5.1.1 Inhalation

5.1.1.1 Exposition aiguë

ATSDR

L'ATSDR (2010) propose un MRL de 0,3 mg B.m⁻³ soit 300 µg B.m⁻³ pour une exposition aiguë par inhalation au bore (tétraborate de disodium pentahydraté et acide borique).

Cette valeur est déterminée à partir des études de Cain *et al.*, 2004 et de Cain *et al.*, 2008. Dans l'étude de 2004, des volontaires sains ont été exposés à des concentrations de 5 – 10 – 20 – 30 – 40 mg.m⁻³ de poussières de tétraborate de disodium pentahydraté, pendant 20 minutes. Dans l'étude la plus récente, des volontaires sains ont été exposés à des concentrations de 2,5 – 5 – 10 mg.m⁻³ de poussières d'acide borique ou à 10 mg.m⁻³ de poussières de tétraborate de disodium pentahydraté, pendant 47 minutes.

De ces études, une NOAEC de 0,8 mg B.m⁻³ (5 mg de tétraborate de disodium pentahydraté) a été déterminée pour l'augmentation significative de sécrétions nasales et une LOAEC à 1,5 mg.m⁻³ de bore (10 mg de tétraborate de disodium pentahydraté).

Facteur d'incertitude : un facteur d'incertitude de 3 est retenu pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : 0,8 mg B.m⁻³ x 1/3 = 0,27 mg B.m⁻³ arrondi à 0,3 mg B.m⁻³

Choix de l'Ineris :

L'Ineris propose de retenir la valeur de 300 µg B.m⁻³ pour une exposition aiguë par inhalation au bore et ses composés (tétraborate de disodium pentahydraté et acide borique).

Seul l'ATSDR propose une VTR pour une exposition aiguë par inhalation. Cette valeur a été établie à partir de deux études sur des volontaires sains, exposés aux poussières de tétraborate de disodium pentahydraté et d'acide borique, pendant 20 et 47 minutes, selon l'étude (Cain *et al.*, 2004, Cain *et al.*, 2008). Même si la quantification des effets critiques correspond aux perceptions subjectives des individus étudiés, ces études sont de bonne qualité. La construction de la VTR est détaillée et les arguments sont cohérents, l'utilisation des facteurs d'incertitude est compatible avec les données de l'étude clé. Il est à noter que les durées d'expositions retenues sont très courtes et correspondent plus à des expositions accidentelles qu'à des expositions aiguës.

Cette valeur est retenue par l'INERIS.

Cette valeur est construite à partir de deux études sur des volontaires sains. Cependant le temps d'exposition (20 ou 47 minutes, selon l'étude) pourrait être considéré trop court pour établir une VTR aiguë, les expositions supérieures à 24 heures étant préconisées à cette fin. Cette valeur est retenue par défaut.

Indice de confiance : faible

5.1.2 Voie orale

5.1.2.1 Exposition aiguë

ATSDR

L'ATSDR (2010) propose un MRL de 0,2 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition aiguë au bore et ses composés.

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale chez la lapine gestante exposée par gavage du 6^{ème} au 19^{ème} jour de gestation à 0 – 11 – 22 – 44 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ sous forme d'acide borique (Price *et al.*, 1996a). Un NOAEL a été dérivé à partir de cette étude pour les effets sur le développement bien que ces effets aient été observés à des doses induisant une toxicité maternelle (diminution de la consommation alimentaire et du gain du poids corporel).

Le NOAEL de 22 mg B.kg⁻¹.j⁻¹, qui est le plus bas, a été calculé pour l'augmentation de la mortalité prénatale et pour l'apparition de malformations. Ce NOAEL a été retenu pour le calcul de la VTR.

Facteur d'incertitude : un facteur d'incertitude de 100 a été choisi, il correspond à un facteur de 10 pour les extrapolations de l'animal à l'homme et un facteur de 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : 22 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ x 1/100 = 0,2 mg B.kg⁻¹.j⁻¹

Choix de l'Ineris :

L'Ineris propose de retenir la valeur de 0,2 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition aiguë par voie orale au bore et à ses composés.

Seul l'ATSDR propose une VTR pour une exposition aiguë par voie orale. Cette valeur est établie à partir d'une étude chez la lapine gestante exposée à l'acide borique du 6^{ème} au 19^{ème} jour de la gestation (Price *et al.*, 1996a). Cette étude est de bonne qualité. La construction de la VTR est détaillée et les arguments sont recevables, l'utilisation des facteurs d'incertitude est appropriée compte tenu des données de l'étude clé.

Cette valeur est retenue par l'INERIS.

Le NOAEL pour les effets sur le développement a été établi en présence de toxicité maternelle. Cependant, la comparaison avec d'autres études a permis d'établir une relation entre l'exposition au bore et les effets sur le développement. Cette valeur est considérée comme de qualité élevée :

Indice de confiance élevé.

5.1.2.2 Exposition sub-chronique

ATSDR

L'ATSDR (2010) propose un MRL de 0,2 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition sub-chronique par voie orale au bore et à ses composés (acide borique).

Cette valeur est déterminée à partir des études de Price *et al.*, 1996b et de Heindel *et al.*, 1992. L'effet critique retenu pour l'établissement de cette VTR est la diminution du poids des fœtus. A partir des résultats obtenus dans les études de toxicité du développement, Allen *et al.*, 1996, ont dérivé une Benchmark Dose 05 (BMD₀₅ : dose pour laquelle une diminution du poids moyen fœtal de 5 % est observée) de 10,3 mg B.kg⁻¹.j⁻¹.

Facteur d'incertitude : un facteur d'incertitude de 66 a été appliqué à la BMD₀₅. Ce facteur se décompose de la manière suivante : un facteur de 3,3 pour tenir compte de l'extrapolation des données toxicocinétiques de l'animal à l'homme (des données sur la clairance du bore sont disponibles) ; un facteur de 3,16 pour tenir compte de l'extrapolation des données toxicodynamiques de l'animal à l'homme ; un facteur de 2 pour prendre en compte les différences toxicocinétiques au sein de l'espèce humaine (des données sur la filtration glomérulaire chez la femme enceinte sont disponibles) et un facteur de 3,16 pour prendre en compte les différences toxicodynamiques au sein de l'espèce humaine.

Le facteur d'incertitude utilisé est donc : $3,3 \times 3,16 \times 2 \times 3,16 = 65,9$ arrondi à 66.

Calcul : $10,3 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/66 = 0,156 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ soit $0,2 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Choix de l'Ineris :

L'INERIS propose de retenir la valeur de 0,2 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition sub-chronique par voie orale au bore et à ses composés (acide borique)

Seul l'ATSDR propose une VTR pour une exposition sub-chronique par voie orale. Cette valeur a été établie à partir du calcul de benchmark dose d'Allen *et al.*, 1996, qui a utilisé les données combinées de Price *et al.*, 1996b et de Heindel *et al.*, 1992. Ces études sont de bonne qualité. La construction de la VTR est détaillée et les arguments sont recevables, l'utilisation des facteurs d'incertitude est appropriée compte tenu des données des études clés.

Pour la construction d'une VTR sub-chronique il est préférable de retenir des études pour des expositions sub-chroniques. Malgré tout, les études utilisées sont en lien direct avec l'effet critique du bore.

Cette valeur est retenue par l'INERIS.

Cette valeur est construite à partir de deux études chez l'animal (Price *et al.*, 1996b et Heindel *et al.*, 1992) pour des expositions sur le développement, de bonne qualité. Aucun ajustement pour la durée d'exposition n'a été utilisé du fait des protocoles expérimentaux en lien avec l'effet critique.

Indice de confiance : moyen

5.1.2.3 Exposition chronique

US EPA

US EPA (2004) propose une RfD de 0,2 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale au bore.

Cette valeur est déterminée à partir des études de Price *et al.*, 1996b, de Heindel *et al.*, 1992 et de Allen *et al.*, 1996. Dans cette dernière les auteurs ont utilisé les données combinées de Price *et al.*, 1996b et

Heindel *et al.*, 1992, présentées ci-dessus. L'effet critique retenu pour l'établissement de cette VTR est la diminution du poids des fœtus. A partir des résultats obtenus dans les études de toxicité sur le développement, Allen *et al.*, 1996, ont dérivé une Benchmark Dose 05 (BMD₀₅ : dose pour laquelle une diminution du poids moyen fœtal de 5 % est observée) de 10,3 mg B.kg⁻¹.j⁻¹.

Facteur d'incertitude : un facteur d'incertitude de 66 a été appliqué à la BMD₀₅. Ce facteur se décompose de la manière suivante :

- un facteur de 3,3 pour tenir compte de l'extrapolation des données toxicocinétiques de l'animal à l'homme (des données sur la clairance du bore sont disponibles) ;
- un facteur de 3,16 pour tenir compte de l'extrapolation des données toxicodynamiques de l'animal à l'homme ;
- un facteur de 2 pour prendre en compte les différences toxicocinétiques au sein de l'espèce humaine (des données sur la filtration glomérulaire chez la femme enceinte sont disponibles) et
- un facteur de 3,16 pour prendre en compte les différences toxicodynamiques au sein de l'espèce humaine.

Le facteur d'incertitude utilisé est donc : $3,3 \times 3,16 \times 2 \times 3,16 = 65,9$ arrondi à 66.

Calcul : $10,3 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/66 = 0,156 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ soit 0,2 mg B.kg⁻¹.j⁻¹

Indice de confiance : L'US EPA considère que l'étude est de qualité élevée, de même que la base de données et la valeur élaborée.

OMS

OMS (2022) propose une TDI de 0,17 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale au bore.

Cette valeur est déterminée à partir des études de Price *et al.*, 1996b, de Heindel *et al.*, 1992 et de Allen *et al.*, 1996. Dans cette dernière, les auteurs ont utilisé les données combinées de Price *et al.*, 1996b et Heindel *et al.*, 1992, présentées ci-dessus. L'effet critique retenu pour l'établissement de cette VTR est la diminution du poids des fœtus.

A partir des résultats obtenus dans les études de toxicité du développement réalisées, Allen *et al.*, 1996, ont dérivé une Benchmark Dose 05 (BMD₀₅ : dose pour laquelle une diminution du poids moyen fœtal de 5 % est observée) de 10,3 mg B.kg⁻¹.j⁻¹.

Facteur d'incertitude : un facteur d'incertitude de 60 a été appliqué à la BMD₀₅. Ce facteur se décompose de la manière suivante :

- un facteur de 1,8 pour prendre en compte les différences toxicocinétiques au sein de l'espèce humaine (des données sur la filtration glomérulaire chez la femme enceinte sont disponibles),
- un facteur de 3,2 pour prendre en compte les différences toxicodynamiques au sein de l'espèce humaine et
- un facteur de 10 pour tenir compte de l'extrapolation des données toxicocinétiques et toxicodynamiques de l'animal à l'homme.

Le facteur d'incertitude utilisé est donc : $1,8 \times 3,2 = 5,76$ arrondi à 6 ; $6 \times 10 = 60$.

Calcul : $10,3 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/60 = 0,17 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi à 0,2 mg B.kg⁻¹.j⁻¹)

Santé Canada

En 2010, Santé Canada proposait une RfD de 0,0175 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale au bore, cette valeur n'est plus proposée en 2021.

Efsa, 2004

Efsa (2004) propose une valeur de 0,16 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale au bore.

Cette valeur est déterminée à partir de l'étude de Price *et al.*, 1996. L'effet critique retenu pour l'établissement de cette VTR est la diminution du poids des fœtus. Un LOAEL de 13,3 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ et un NOAEL de 9,6 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ sont retenus pour cet effet.

Facteur d'incertitude : un facteur d'incertitude de 60 a été appliqué. Ce facteur se décompose de la manière suivante :

- un facteur de 1,8 pour prendre en compte les différences toxicocinétiques au sein de l'espèce humaine (des données sur la filtration glomérulaire chez la femme enceinte sont disponibles),
- un facteur de 3,2 pour prendre en compte les différences toxicodynamiques au sein de l'espèce humaine et
- un facteur de 10 pour tenir compte de l'extrapolation des données toxicocinétiques et toxicodynamiques de l'animal à l'homme.

Le facteur d'incertitude utilisé est donc : $1,8 \times 3,2 = 5,76$ arrondi à 6 ; $6 \times 10 = 60$.

Calcul : $9,6 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/60 = 0,16 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi à 0,2 mg B.kg⁻¹.j⁻¹)

Anses

L'Anses retient la valeur de 0,17 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ de OMS (2009, reprise en 2011, 2017 et 2022) pour une exposition chronique par voie orale au bore (Anses, 2016).

En 2016, l'Anses a réalisé un choix de VTR dans le cadre de pour la détermination de valeur de dépassement dans les eaux de boisson. Les valeurs analysées sont celles décrites ci-dessus. Le choix s'est porté sur la valeur de l'OMS car elle est basée sur le même effet critique que celles élaborées par l'US EPA et l'ATSDR pour des expositions sub-chronique et que la valeur est l'une des plus protectrices.

Choix de l'Ineris :

L'INERIS propose de retenir la valeur de 0,2 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale au bore et à ses composés (borax et acide borique)

Trois organismes proposent des VTR : l'US EPA (2004), l'OMS (2022), et l'Efsa (2004). L'Anses a réalisé un choix de VTR en 2016 qui a été reconduit en 2018.

L'US EPA et l'OMS ont élaboré leur valeur à partir des mêmes études expérimentales Price *et al.*, 1996 et de Heindel *et al.*, 1992. Ces études sont de bonne qualité bien que les durées d'exposition soient courtes puisqu'il s'agit d'exposition au cours de la période de gestation. L'effet critique retenu est la diminution du poids des fœtus. Allen *et al.*, 1996) a utilisé les données combinées des deux études pour calculer une Benchmark Dose 0,5%, BMD₀₅. L'US EPA et l'OMS ont construit leur valeur à partir de cette, BMD₀₅, dose pour une diminution du poids moyen fœtal de 5 % de 10,3 mg B.kg⁻¹.j⁻¹. L'Efsa retient une seule étude celle de Price *et al.*, 1996.

Les trois organismes, US EPA, OMS et Efsa, ont appliqué des facteurs d'incertitude légèrement différents. L'US EPA a utilisé un facteur 66 et l'OMS et l'Efsa un 60. La faible différence entre les facteurs d'incertitude appliqués par l'US EPA et l'OMS et l'Efsa est due à l'arrondi à partir des facteurs retenus. Les constructions de ces deux VTR sont détaillées et les arguments sont recevables, l'utilisation des facteurs d'incertitude est appropriée compte tenu des données de l'étude clé.

Il est à noter que les effets critiques retenus par les différents organismes correspondent à des effets sur la fertilité masculine ou le développement et que les niveaux auxquels surviennent ces effets sont proches : NOAEL 8,75 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ pour la fertilité et BMD₀₅ 10,3 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ et NOAEL 9,6 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ pour le développement. Il est donc possible de dire que les effets sur la fertilité masculine sont protégés avec les valeurs proposées l'US EPA, l'OMS et l'Efsa.

En 2016, l'Anses a réalisé un choix de VTR pour la détermination de valeur de dépassement dans les eaux de boisson. Les valeurs analysées sont celles décrites ci-dessus. Le choix s'est porté sur la valeur de l'OMS car elle est basée sur le même effet critique que celles élaborées par l'US EPA et l'ATSDR pour des expositions sub-chroniques et que la valeur est l'une des plus protectrice.

La valeur de l'US EPA ou l'OMS est retenue par l'Anses et l'Ineris.

Cette valeur s'appuie sur deux études expérimentales de développement chez l'animal, de bonne qualité (Price *et al.*, 1996, Heindel *et al.*, 1992). Même s'il s'agit d'études de courte durée d'exposition, le protocole est compatible avec un des deux types d'effets critiques retenus pour le bore, les effets sur le développement. Le NOAEL observé pour cet effet est proche de celui déterminé pour les altérations de la fertilité chez le chien mâle.

Indice de confiance : faible.

5.2 VTR sans seuil

Non concerné.

6. Bibliographie

- Allen B.C., Strong P.L., Price C.J., Hubbard S.A. and Daston G.P.** (1996) - Benchmark dose analysis of developmental toxicity in rats exposed to boric acid. *Fundam Appl Toxicol*, **32**, 2, 194-204. 8921322
- Anses** (2016) - AVIS de l'Anses relatif à l'évaluation des risques sanitaires du bore dans les eaux destinées à la consommation humaine. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Maisons-Alfort.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2015SA0062.pdf>
- ATSDR** (2010) - Toxicological Profile for Boron Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services.
<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp>.
- Cain W.S., Jalowayski A.A., Kleinman M., Lee N.S., Lee B.R., Ahn B.H., et al.** (2004) - Sensory and associated reactions to mineral dusts: sodium borate, calcium oxide, and calcium sulfate. *J Occup Environ Hyg*, **1**, 4, 222-236. 15204861
- Cain W.S., Jalowayski A.A., Schmidt R., Kleinman M., Magruder K., Lee K.C., et al.** (2008) - Chemesthetic responses to airborne mineral dusts: boric acid compared to alkaline materials. *Int Arch Occup Environ Health*, **81**, 3, 337-345. 17609973
- Efsa** (2004) - Opinion of the Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies [NDA] related to the Tolerable Upper Intake Level of Boron (Sodium Borate and Boric Acid). European food Safety Authority. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2004.80/epdf>
- Heindel J.J., Price C.J., Field E.A., Marr M.C., Myers C.B., Morrissey R.E., et al.** (1992) - Developmental toxicity of boric acid in mice and rats. *Fundam Appl Toxicol*, **18**, 2, 266-277. 1601227
- OMS** (2022) - Guidelines for drinking-water quality. Fourth edition incorporating the first and second addenda. Geneva. 4th <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1414381/retrieve>,
- Price C.J., Strong P.L., Marr M.C., Myers C.B. and Murray F.J.** (1996) - Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation. *Fundam Appl Toxicol*, **32**, 2, 179-193. 8921321
- Price C.J., Marr M.C., Myers C.B., Seely J.C., Heindel J.J. and Schwetz B.A.** (1996a) - The developmental toxicity of boric acid in rabbits. *Fundam Appl Toxicol*, **34**, 2, 176-187. 8954748
- Price C.J., Strong P.L., Marr M.C., Myers C.B. and Murray F.J.** (1996b) - Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation. *Fundam Appl Toxicol*, **32**, 2, 179-193. 8921321
- US-EPA** (2004) - Boron and Compounds (CASRN 7440-42-8). U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System.
- Weir R.J., Jr. and Fisher R.S.** (1972) - Toxicologic studies on borax and boric acid. *Toxicol Appl Pharmacol*, **23**, 3, 351-364. 4673567

