

BORE ET SES COMPOSES INORGANIQUES

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

| | |
|---------------------------------------|--|
| Substance chimique | Bore Tétraborate de sodium Acide borique Borax |
| Autres dénominations/synonymes | |
| Numéro CAS | 7440-42-8 (Bore) 1330-43-4 (Tétraborate de sodium) 10043-35-3 (Acide borique) 1303-96-4 (Borax) |
| Formule moléculaire | |
| Structure moléculaire | |

VTR RETENUES

| Type d'effet | Substances chimiques (CAS) | Voie d'exposition | Facteur d'incertitude | Valeur de référence | Source, Année de révision |
|----------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|--|---------------------------|
| Effets à seuil | Bore (7440-42-8) | Inhalation (aiguë) | 3 | 300 µg B.m ⁻³ | ATSDR, 2010 |
| Effets à seuil | | Orale (aiguë) | 100 | 0,2 mg B.kg ⁻¹ .j ⁻¹ | ATSDR, 2010 |
| Effets à seuil | | Orale (sub-chronique) | 66 | 0,2 mg B.kg ⁻¹ .j ⁻¹ | ATSDR, 2010 |
| Effets à seuil | | Orale (chronique) | 66 | 0,2 mg B.kg ⁻¹ .j ⁻¹ | 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 que l'étude correspond à une exposition de type aigu.

PRINCIPALES ÉTUDES

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

Effets à seuil

- **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.

- **Voie orale**

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

(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.

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) propose une VTR à partir des études de (Price *et al.*, 1996b), de (Heindel *et al.*, 1992) et de (Allen *et al.*, 1996) ; l'OMS (2011) à partir des mêmes études que l'US EPA et Santé Canada (2010) à partir de celle de (Weir et Fisher, 1972).

(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 $57,7 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ainsi qu'une augmentation du poids des reins et du foie à $28,5 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. 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 $94 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. A $28,5 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, 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 $176 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ 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 $79 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, et une augmentation de la mortalité prénatale à $176 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. 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 $79 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, mais pas à $176 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

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 $13,6 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. 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 $13,6 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. 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 $79 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, le LOAEL étant de $176 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. 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 $79 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. 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 $176 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (LOAEL), le NOAEL correspondant étant de $79 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. 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 $10,3 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

(Weir et Fisher, 1972)

Espèce étudiée : chien (Beagle).

Sexe et nombre d'animaux par lot : mâles et femelles ; 4 chiens/sexe/composé du bore/dose.

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

Temps et fréquence d'exposition : 2 ans. Un lot supplémentaire de chiens a été exposé à 29,25 mg B.kg⁻¹.j⁻¹, pendant 38 semaines.

Doses d'exposition : acide borique ou borax décahydraté présent dans la nourriture à des concentrations de bore équivalentes à 0 – 58 – 117 – 350 ppm de bore. Les doses correspondantes en mg B.kg⁻¹.j⁻¹ ne sont pas disponibles dans l'article original. Santé Canada, dans sa démarche de construction de la VTR pour le bore, a calculé ces doses comme équivalentes à 1,45 – 2,93 – 8,75 mg B.kg⁻¹.j⁻¹. Un lot supplémentaire de chiens a été exposé à la fois à l'acide borique et au borax, à des doses équivalents à 1 170 ppm de bore (29,25 mg B.kg⁻¹.j⁻¹).

Groupe témoin : oui.

Protocole : Les signes cliniques, le poids et la consommation de nourriture ont été mesurés à intervalles réguliers. Des prélèvements sanguins pour des analyses hématologiques et biochimiques ainsi que des analyses d'urine ont été réalisés. Au cours de la première année, un mâle et une femelle ont été sacrifiés et autopsiés. Les animaux restant ont été sacrifiés et autopsiés à la fin de l'exposition. Le poids des organes (cerveau, foie, thyroïde, reins, rate, glandes surrénales et testicules) a été mesuré et une analyse histopathologique sur ces organes a été réalisée.

Effet(s) observé(s) : aucun effet n'a été observé chez les chiens recevant une alimentation avec des doses de 1,45 – 2,93 – 8,75 mg B.kg⁻¹.j⁻¹, pendant deux ans. Un lot supplémentaire traité à 29,25 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ a été rajouté. A la semaine 26, une atrophie testiculaire, un arrêt de la spermatogénèse et une dégénérescence testiculaire ont été décrites chez deux chiens de ce lot. Compte tenu des effets observés lors de la semaine 26, l'étude a été terminée à la semaine 38. La réversibilité des lésions testiculaires a été suivie sur les deux chiens restants. A la semaine 38, la contamination de la nourriture par le bore a été arrêtée. Chez un des deux chiens la dégénérescence testiculaire est apparue réversible après l'arrêt de l'exposition.

Conclusion/Possibilité de déterminer un NOAEL : à 29,25 mg B.kg⁻¹.j⁻¹, des effets sur les testicules ont été observés, notamment une atrophie et une dégénérescence testiculaire ainsi qu'un arrêt de la spermatogénèse. Le NOAEL pour ces effets chez le chien mâle est de 8,75 mg B.kg⁻¹.j⁻¹. Il est à noter que cet effet est réversible à l'arrêt de l'exposition.

Qualité de l'étude : 3. Le protocole a été modifié en cours d'expérience. En l'absence d'effet à la plus forte dose testée initialement (8,75 mg B.kg⁻¹.j⁻¹), un lot supplémentaire de chiens exposés à 29,25 mg B.kg⁻¹.j⁻¹, sous forme de borax et d'acide borique, a été ajouté. La durée d'exposition de ce lot a été plus courte que les autres lots, 38 semaines. Certaines informations ne sont pas disponibles (caractérisation de la substance, résultats quantitatifs), ce qui ne permet pas d'évaluer la validité des conclusions.

Effets sans seuil

Non concerné.

CLASSIFICATION

Les classifications du CLP, de l'IARC et l'US EPA sont rapportées.

| | Classement CMR | Source |
|--------------------------------------|--|--------|
| Cancérogénèse | Non classé (CLP, IARC, US EPA) | 2013 |
| Mutagenèse | Non classé (CLP, IARC, US EPA) | 2013 |
| 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) | 2013 |

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

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE ET CHOIX DE VTR

Effets à seuil

| Substances chimiques (n° CAS) | Voie d'exposition | Facteur d'incertitude | Valeur de référence | Source, Année de révision |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|--|---------------------------|
| Bore (7440-42-8) | Inhalation (aiguë) | | MRL = 300 µg B.m ⁻³ | (ATSDR, 2010) |
| | Orale (aiguë) | | MRL = 2.10 ⁻¹ mg B.kg ⁻¹ .j ⁻¹ | (ATSDR, 2010) |
| | Orale (sub-chronique) | | MRL = 2.10 ⁻¹ mg B.kg ⁻¹ .j ⁻¹ | (ATSDR, 2010) |
| | Orale (chronique) | | RfD = 2.10 ⁻¹ mg B.kg ⁻¹ .j ⁻¹ | (US-EPA, 2004) |
| | Orale (chronique) | | TDI = 1,7.10 ⁻¹ mg B.kg ⁻¹ .j ⁻¹ | (OMS, 2011) |
| | Orale (chronique) | | DJA = 1,75.10 ⁻² mg B.kg ⁻¹ .j ⁻¹ | (Santé Canada, 2010) |

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

- Inhalation**

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.

- **Voie orale**

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 $22 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, 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 : $22 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,2 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir la valeur de $0,2 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ 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.

Exposition sub-chronique

ATSDR

L'ATSDR (2010) propose un MRL de $0,2 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ 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 $10,3 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

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 $0,2 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ 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

Exposition chronique

US EPA

US EPA (2004) propose une RfD de $0,2 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ 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 $10,3 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

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 $0,2 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

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 2011

OMS (2011) 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 x 3,2 = 5,76 arrondi à 6 ; 6 x 10 = 60.

Calcul : 10,3 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ x 1/60 = 0,17 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ (arrondi à 0,2 mg B.kg⁻¹.j⁻¹)

Santé Canada

Santé Canada (2010) propose une RfD de 0,0175 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale au bore.

Cette valeur est établie à partir de l'étude expérimentale de (Weir et Fisher, 1972). Dans cette étude, des chiens ont été exposés via la nourriture au borax ou à l'acide borique à des concentrations équivalentes de bore de 0 – 58 – 117 – 350 ppm, pendant deux ans (équivalences en mg B.kg⁻¹.j⁻¹ non disponibles). Un lot supplémentaire, exposé à de l'acide borique et du borax équivalent à 1 170 ppm de bore a été traité pendant 38 semaines. Dans cette étude, un NOAEL de 350 ppm, (équivalence calculée par Santé Canada à 8,75 mg B.kg⁻¹.j⁻¹) a été dérivé chez les mâles pour les effets observés au niveau des testicules, notamment une dégénérescence et une atrophie testiculaire ainsi qu'un arrêt de la spermatogénèse. Ce NOAEL a été retenu pour le calcul de la VTR, le LOAEL correspondant étant de 1 170 ppm (équivalence en mg B.kg⁻¹.j⁻¹ non disponible).

Facteur d'incertitude : un facteur d'incertitude de 500 a été appliqué au NOAEL. Ce facteur se décompose de la manière suivante : un facteur de 10 pour les extrapolations de l'animal à l'homme, un facteur de 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine et un facteur 5 pour prendre en compte les limitations de l'étude retenue.

Le facteur d'incertitude utilisé est donc : 10 x 10 x 5 = 500.

Calcul : 8,75 mg B.kg⁻¹.j⁻¹ x 1/500 = 0,0175 mg B.kg⁻¹.j⁻¹

CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir la valeur de $0,2 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ 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 (2011) et Santé Canada (2010).

Santé Canada a construit sa VTR en s'appuyant sur le NOAEL $8,75 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ établi à partir de l'étude de (Weir et Fisher, 1972) pour les effets observés au niveau des testicules. Même si la construction de la VTR est détaillée et les arguments sont recevables, les limites de la qualité de l'étude obligent l'utilisation de facteurs d'incertitude supplémentaires. De ce fait, la VTR, bien que cohérente, ne peut pas être retenue. s

L'US EPA et l'OMS ont élaboré leurs valeur à partir des mêmes études expérimentales (Price *et al.*, 1996b) 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 05, BMD_{05} . L'US EPA et l'OMS ont construit leur valeur à partir de cette, BMD_{05} , dose pour une diminution du poids moyen fœtal de 5 % de $10,3 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Les deux organismes, US EPA et OMS, ont appliqué des facteurs d'incertitude légèrement différents. L'US EPA a utilisé un facteur de 66 et l'OMS un de 60. La faible différence entre les facteurs d'incertitude appliqués par l'US EPA et l'OMS 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 sur le développement et que les niveaux auxquels surviennent ces effets sont proches : NOAEL $8,75 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et BMD_{05} $10,3 \text{ mg B.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ respectivement pour la fertilité et le développement. Il est donc possible de dire que les effets sur la fertilité masculine sont protégés avec les valeurs proposées l'US EPA et l'OMS.

La valeur de l'US EPA est retenue par l'INERIS.

Cette valeur s'appuie sur deux études expérimentales de développement chez l'animal, de bonne qualité ((Price *et al.*, 1996b), (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.

Effets sans seuil

Non concerné.

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.

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., Magruder K., Schmidt R., Hillen B.K., Warren C.B. and Culver B.D. (2004) - Sensory and associated reactions to mineral dusts: sodium borate, calcium oxide, and calcium sulfate. *J Occup Environ Hyg*, **1**, 4, 222-236.

Cain W.S., Jalowayski A.A., Schmidt R., Kleinman M., Magruder K., Lee K.C. and Culver B.D. (2008) - Chemesthetic responses to airborne mineral dusts: boric acid compared to alkaline materials. *Int Arch Occup Environ Health*, **81**, 3, 337-345.

Heindel J.J., Price C.J., Field E.A., Marr M.C., Myers C.B., Morrissey R.E. and Schwetz B.A. (1992) - Developmental toxicity of boric acid in mice and rats. *Fundam Appl Toxicol*, **18**, 2, 266-277.

OMS (2011) - Guidelines for drinking-water quality. Fourth edition. Geneva. 4th.

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.

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.

Santé Canada (2010) - Health Canada toxicological Reference Values (TRVs) and Chemical Specific Factors, Version 2.0.

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.