

FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 106

Acide borique

SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas d'évaluation possible	Atrophie testiculaire, baisse de la spermiation, atteinte de la fertilité
Fertilité femme	Pas d'évaluation possible	Augmentation du poids de l'utérus et raccourcissement des cycles oestriques
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : embryolétalité, malformations (du squelette et des viscères),
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse de poids
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse de croissance pondérale
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

Légende Pas d'effet Pas d'évaluation possible Preuves limitées d'un effet Preuves suffisantes d'un effet

Formule
H₃BO₃

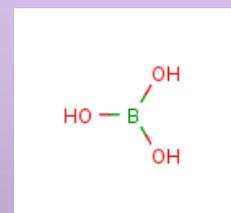
Numéro CAS

10043-35-3
11113-50-1 (acide borique naturel ne renfermant pas plus de 85 % de H₃BO₃ calculé sur le poids sec)

Famille chimique

Composés du bore

Formule éclatée



Synonymes

Acide orthoborique

Names / Synonyms

Boric acid,
Boracic acid,
Orthoboric acid

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé (ATP Septembre 2008)
Classification Cancérogène	UE : non classé (ATP Septembre 2008) IARC : non classé EPA : non classé
Classification Reproduction	UE : si C > 5,5 % cat. 2 : substance devant être assimilée à une substance causant des effets toxiques sur la fertilité et le développement dans l'espèce humaine (phrase de risque R60 : peut altérer la fertilité ; R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) (ATP Septembre 2008) (Si C > 5,5 % : Cat1B, H360FD : peut nuire à la fertilité, peut nuire au fœtus, CLP)
Valeurs limites d'exposition professionnelle	ACGIH : TLV-TWA = 2 mg/m ³ (particules inhalables) TLV-STEL = 6 mg/m ³ (particules inhalables)

FT INRS

N°138

www.inrs.fr/fichetox

Biotox

Pas de fiche

[Glossaire](#)

CARACTÉRISTIQUES

Caractéristiques physico-chimiques	Forme : poudre ou granulés blancs.
	Solubilité : modérément soluble dans l'eau, soluble dans certains solvants organiques en particulier les alcools.
	Volatilité : très peu volatil (négligeable à 20°C)
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 61,83 • Pka • Liaison protéine • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{OW}) : $\log Kow = -0,757$ à 25°C
	Autre : produit stable dans les conditions normales de température.
	Facteur de conversion : -
Toxicocinétique	Voies d'expositions : cutanée, digestive, peu probable par inhalation.
	Métabolisme : l'acide borique est rapidement et complètement absorbé par voie digestive (>90%). Le passage à travers la peau intacte est faible, mais l'absorption percutanée peut devenir importante en cas de lésions préexistantes. Il se distribue rapidement dans tout l'organisme et se fixe préférentiellement au niveau des reins, des glandes surrénales, du cœur, du cerveau et du foie en cas d'administration répétée. Il peut également s'accumuler dans les os. L'acide borique n'est pas métabolisé chez l'animal. Chez l'humain et l'animal, il est principalement éliminé par les urines, faiblement dans les fèces et la sueur. La demi-vie chez la souris est approximativement d'une heure, et de trois heures chez le rat. Sa clairance rénale serait 3 à 4 fois plus lente chez l'humain que chez le rat. Bien que mal évaluée, sa demi-vie d'élimination serait de moins de 28 heures chez l'humain. Il passe la barrière placentaire et est excrété en petite quantité dans le lait maternel.
Indices biologiques d'exposition	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 ^{ère} page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines	
Références bibliographiques	Synthèse de l'évaluation des risques
<p>ECHA - European Chemicals Agency - SVHC support document. Boric acid. Adopted on 9th June, 2010.</p> <p>http://echa.europa.eu/doc/candidate_list/svhc_supdoc_boric_acid_publication.pdf</p>	<p>Effets sur la reproduction et le développement :</p> <p>La recherche d'effets sur la reproduction ne s'est pas limitée aux études concernant exclusivement l'exposition à l'acide borique, mais a tenu compte des études épidémiologiques portant plus généralement sur l'exposition aux borates inorganiques. Dans les études effectuées parmi les populations de travailleurs (Whorton et al., 1994 ; Tarasenko et al., 1972), ou auprès des populations fortement exposées (Sayli, 1998; 2001; 2003), aucun effet sur la reproduction ou le développement n'a été rapporté. Cependant, toutes ces études présentent des lacunes méthodologiques (se rapporter au doc. Austria 2008 pour plus de détails). Dans des études récentes, un faible rapport des chromosomes Y/X des spermatozoïdes a été rapporté chez des travailleurs exposés au bore (Robbins et al, 2008; Scialli et al ,2009), sans qu'il soit cependant corrélé à la concentration de bore dans le sang. Il a été conclu qu'il n'existait pas chez les travailleurs fortement exposés au bore de preuves avérées d'un effet sur la reproduction (les niveaux d'exposition sont néanmoins en dessous de la NOAEL déterminée à partir des études animales). Ainsi, les études épidémiologiques chez l'homme sont insuffisantes pour démontrer l'absence d'un effet néfaste sur la fertilité.</p>
Synthèse des données humaines	
<p>Les données épidémiologiques ne permettent pas d'écarter un risque sur la fertilité chez l'homme. Les effets sur le développement ne sont pas documentés.</p>	

Principales données animales	
Références bibliographiques	Transitional Annex XV Dossier : Austria 2008
<p>ECHA - European Chemicals Agency - SVHC support document. Boric acid. Adopted on 9th June, 2010.</p> <p>http://echa.europa.eu/doc/candidate_list/svhc_supdoc_boric_acid_publication.pdf</p> <p>Austria (2008): Transitional Annex XV Dossier. Boric acid (December 2008). Rapporteur: Austria. Documentation of the work done under the Existing Substance Regulation (EEC) No 793/93 and submitted to the European Chemicals Agency according to Article 136(3) of Regulation (EC) No 1907/2006. Published by the European Chemicals Agency at:</p> <p>https://www.echa.europa.eu/documents/10162/13630/trd_austria_trisodiumtetraborate_en.pdf</p>	<p>Conclusions relatives aux effets sur la reproduction :</p> <p>Effets sur la fertilité :</p> <p>Les effets sur la fertilité des mâles ont été étudiés en détail. Une toxicité testiculaire, dose dépendante, a été décrite chez le rat, la souris et la souris sylvestre, également confortée par des études plus succinctes réalisées chez le chien. Les premiers effets chez le rat se traduisent par une inhibition réversible de la spermiation visible après 14 ou 28 jours selon que les doses administrées sont respectivement de 39 ou 26 mg B/kg de poids corporel/jour. On observe aux doses supérieures ou égales à 26 mg B/ kg de poids corporel/ jour une atrophie des testicules, une dégénérescence des tubes séminifères et une réduction du nombre de spermatozoïdes. La fertilité des mâles a également été étudiée dans deux séries d'études d'accouplement entre des rats mâles traités et des femelles non traitées. L'infertilité des mâles traités a bien été corrélée avec une aplasie des cellules germinales. Une atteinte comparable de la fertilité des mâles a également été décrite chez la souris sylvestre traitée par de l'acide borique.</p> <p>D'autres études de fertilité chez le rat (études sur deux ou trois générations avec l'acide borique ou le tétraborate de disodium décahydraté) ou la souris (étude de reproduction avec exposition en continue d'acide borique) viennent conforter le rôle sous-jacent de l'atteinte testiculaire dans la réduction de la fertilité masculine.</p> <p>Il découle également des deux dernières études une atteinte de la fertilité des femelles : les accouplements de rats femelles traités par 58,8 mg B/kg/j avec des mâles non traités ne produisent aucune descendance, une NOAEL de 17,5 mg B/kg/j a été établie pour cet effet à partir des deux études de reproduction sur 3 générations réalisées avec l'acide borique ou le tétraborate disodique décahydraté. Chez la souris une étude de reproduction par exposition en continue a également permis d'observer une réduction de la fertilité des femelles traitées avec 111,3 B mg/kg/j. Cette étude a par ailleurs mis en évidence une baisse de poids des femelles traitées au premier jour post-natal, une réduction en moyenne de la durée de la gestation, une diminution significative de la taille ajustée des portées des femelles F0 exposées à 111,3 mg B/kg/j et de la durée du cycle œstral, ainsi que la diminution significative de la taille ajustée des portées des femelles F1 exposées à 26,6 B mg B/kg/j. Aucune valeur de NOAEL pour la fertilité des femelles n'a pu être déterminée à partir de cette étude. La baisse de production des spermatozoïdes peut s'expliquer soit au niveau testiculaire par une atteinte de la fonction des cellules germinales, des cellules de Sertoli ou des cellules de Leydig, soit en agissant sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. On dispose de données qui indiquent que le</p>

traitement à l'acide borique entraîne une augmentation des taux de LH et FSH (Lee et al., 1978) et une baisse du taux de testostérone sérique chez la souris CD-1 et le rat F344 (Grizzle et al., 1989; examiné dans Fail et al., 1991; Treinen & Chapin, 1991). Dans l'étude de Fail et al. (1991), il n'est pas exclu que la diminution du poids de la prostate observée à la dose de 111,3 mg B/kg/j soit causée par une baisse du taux de testostérone. Malgré plusieurs tentatives menées afin d'évaluer les possibles effets endocriniens des composés du bore, aucune à ce jour ne permet d'apporter de conclusion définitive (Wang et al, 2008; Fail et al 1998; Sauls et al. 1992; Anderson et al, 1992; Fail et al, 1992, Fail et al., 1991 ; Treinen et Chapin, 1991; Linder et al. 1990; Grizzle et al, 1989 ; Lee et al, 1978). Les deux études sur 3 générations (Weir, 1966 c, d) et les deux études d'exposition de 2 ans (Weir, 1966 a, b) réalisées chez le rat ont permis de déterminer une NOAEL de 17,5 mg B/kg/j pour les effets sur les testicules et la fertilité masculine.

En résumé, on peut considérer que la relation effet-dose de l'acide borique suit une courbe assez pentue avec une première valeur de 17,5 mg B/kg/j correspondant à la NOAEL (Weir, 1966 a-d), suivie par une zone allant de 26 à 39 mg B/kg/j entraînant des effets réversibles (Ku et al., 1993), pour atteindre à partir de 58,5 mg B/kg/j des niveaux de doses entraînant des effets graves et irréversibles (Weir, 1966 a-d).

Une NOAEL de 17,5 mg B/kg/j pour les effets sur la fertilité des mâles a été déterminée à partir de l'étude de Weir (Weir, 1966 a, d).

Effets sur le développement :

Les effets de l'acide borique sur le développement ont été observés dans trois espèces, le rat, la souris et le lapin. Une NOAEL de 55 mg/kg/j d'acide borique (soit 9,6 mg B/kg/j) a été déterminée chez le rat, l'espèce la plus sensible. Cette valeur est basée sur la réduction du poids des fœtus/portée, une augmentation de malformations costales et de l'incidence d'une 13^{ème} côte surnuméraire chez les animaux exposés in utero à 76 mg/kg/j d'acide borique (soit 13,3 mg B/kg/j). Une réversibilité des effets de l'acide borique sur le poids des fœtus et des malformations squelettiques, à l'exception des côtes surnuméraires, a pu être observée au 21^{ème} jour post-natal. Des malformations des ventricules latéraux du cerveau et des malformations cardiovasculaires ont également pu être observées à des doses toxiques pour les mères. L'équipe de Moore (Moore et al., 1997) a pu noter chez le rat, la souris et le lapin que l'acide borique interférait avec la segmentation de la région lombo-thoracique, de telle sorte que le nombre total de côtes tendait à diminuer avec la dose d'exposition.

La similitude de l'effet observé dans les trois espèces différentes semble indiquer un mécanisme commun impliquant soit un contrôle génétique ou une régulation de la segmentation. Ces hypothèses ont pu être élaborées à partir des données de la littérature qui ont décrit une altération de l'expression des gènes homéotiques de manière concomitante avec un défaut de la segmentation. L'équipe de Di Renzo (Di Renzo et al., 2007) a également retenu cette hypothèse. Ces auteurs décrivent en particulier la possible interférence de l'acide borique sur l'activité des histones déacétylases (HDAC). Il a en effet été rapporté que l'inhibition de ces enzymes était associée à des malformations squelettiques. Ils ont pu mettre en évidence sur des somites d'embryon de souris exposés à l'acide borique, une hyperacétylation des noyaux consécutive à une inhibition des HDAC. Des résultats similaires ont été obtenus sur des souris traitées à l'acide valproïque ou à la trichostatine A, deux composés connus pour être des inhibiteurs des HDAC.

La NOAEL relative aux effets sur le développement est de 9,6 mg B/kg/j, correspondant à 55 mg/kg/j d'acide borique, à 85 mg/kg/j de tétraborate de disodium décahydraté, à 65 mg/kg/j de tétraborate de disodium pentahydraté et 44,7 mg/kg/j de tétraborate de disodium anhydre.

Ces effets ont donné lieu à une classification pour la reproduction de catégorie 2 pour la fertilité et le développement (R60-R61)

Synthèse des données animales

L'acide borique atteint la fertilité des mâles dans plusieurs espèces, les testicules étant sa principale cible. Il perturbe le cycle œstral chez la femelle. Il est également embryotoxique et tératogène, en particulier chez le rat, à des doses non toxiques pour les mères.

Autres données pertinentes

L'acide borique, le tétraborate de disodium anhydre ou les formes hydratées n'ont pas été classés quant à leur mutagénicité (ECHA, 2010).

COMMENTAIRES

- Les études épidémiologiques déjà publiées ne permettent pas de conclure quant à un éventuel effet de l'acide borique sur la fertilité masculine. Aucune donnée sur le développement n'a été identifiée chez l'humain.
- Chez l'animal, l'acide borique atteint la fertilité des mâles dans plusieurs espèces. Les lésions testiculaires atteignent préférentiellement les cellules germinales par un mécanisme impliquant probablement les cellules de Sertoli.
- Chez le rat (espèce la plus sensible), l'acide borique est embryo/fœtotoxique, et entraîne des variations et des malformations osseuses, y compris en absence de toxicité maternelle. En revanche, les malformations osseuses (13^{ème} côte surnuméraire), du cerveau chez la souris et cardiovasculaires, surtout chez le lapin, sont visibles uniquement en présence d'une toxicité maternelle (fréquente atteinte rénale).

Fertilité

L'acide borique a été testé selon des études adéquates et de bonne qualité chez plusieurs espèces animales. Des signaux d'alerte forts d'atteinte à la fertilité ont été détectés pour les deux sexes.

Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, le niveau d'exposition doit être évalué selon les règles de l'art. En absence de VTR fertilité et de VLEP récente, les résultats devront être inférieurs au centième de la NOAEL, soit $17,5 \text{ mg B /kg/j}/100 = 0,175 \text{ mg/kg/j}$. Pour un homme de 70 kg, la valeur à ne pas dépasser par inhalation serait de $5,1 \text{ mg B/m}^3$ ($0,175 \times 70 \times 4,2 / 10$), soit $29,14 \text{ mg/m}^3$ d'acide borique. Cette valeur est supérieure à la valeur limite d'exposition professionnelle qu'il conviendra de respecter. Dans tous les cas, une recherche de substitution de cette substance est nécessaire. Les contacts cutanés seront en particulier évités.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées durant les visites de médecine du travail par l'interrogatoire. En cas d'effets signalés, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée en lui fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

L'acide borique a été testé selon des études de bonne qualité chez les rongeurs. Une augmentation du taux de malformations viscérales et squelettiques a été observée, qui doit être considérée comme un signal d'alerte fort.

L'acide borique a été classé par l'Union européenne comme agent toxique pour le développement de catégorie 2 (Cat 1B CLP). L'exposition de femmes enceintes à ce produit est donc réglementairement interdite. Il est donc nécessaire de substituer ce produit, ou en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos, si des femmes en âge de procréer l'utilisent.

Les risques d'exposition accidentelle doivent être pris en compte. Les contacts cutanés seront également évités.

Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques.

Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

Exposition durant l'allaitement

L'exposition professionnelle durant l'allaitement est interdite car il s'agit d'un produit classé toxique pour la reproduction catégorie 2 (Cat 1B CLP). Si malgré tout une exposition devait se produire, la substance étant faiblement excrétée dans le lait, une consultation auprès d'un pédiatre serait conseillée, en lui signalant cette exposition.

Ce produit est classé toxique pour la reproduction catégorie 2 (substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité dans l'espèce humaine et substances devant être assimilées à des substances causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine) (Cat 1B CLP) par l'Union européenne, il est donc concerné par le décret n° 2001-97 du 1^{er} février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (*J Off Répub Fr.* 2001 ; 3 février 2001 : 1866-68). Ce décret précise que l'employeur est tenu, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, d'évaluer la nature, le degré et la durée de l'exposition des travailleurs (art. R. 4412-61 du Code du Travail).

Il est également tenu de réduire l'utilisation de tout agent cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction sur le lieu de travail lorsqu'elle est susceptible de conduire à une exposition, notamment en le remplaçant, dans la mesure où cela est techniquement possible (art. R. 4412-66 du Code du Travail).

Par ailleurs, les femmes enceintes et les femmes allaitant ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction (art. D. 4152-10 du Code du Travail). Cette obligation ne s'applique cependant que lorsque la femme s'est déclarée enceinte.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) Acide borique (2009)

Synonyme anglais : boric acid

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	LP4 n° 423 (en attente)
IUCLID	18/02/2000
Etiquetage	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER	TER89027 (05/1990) ; TER89028 (08/1989) ; TER90003 (11/1991) ; TER90123 (10/1994) ; TER93138 (10/1994)
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
INRS	FT 138 (2007)
INERIS	Aucun
CSST	19/03/1996
ATSDR	Aucun
EPA / OPPT	Aucun
OEHHA	Aucun
IRSST	Aucun
Arbete och Hälsa	Aucun
TOXNET	
HSDB	16/04/2009
CCRIS	14/10/2008
GENE-TOX	Aucun
IRIS	Aucun
Bases de données bibliographiques	> = 2002
INRS-Biblio	1 référence
Toxline	6 références
DART Special	18 références
Medline	1 référence
Reprotox	05/2009
CISME (CD docis)	2006
INCHEM	
ICSC	10/1994
EHC	Aucun
CICADS	Aucun
HSG	Aucun
PIM	Aucun
SIDS	Aucun
NIOSH	
HEALTH GUIDELINES	Aucun
POCKET GUIDE	Aucun
RTECS (par pocket guide)	Aucun
Ouvrages spécifiques reproduction	
Shepard et Thomas	2001
Lewis	1991
Frazier et Hage	1998
Ouvrages de toxicologie	
Patty's toxicology	2001
Lauwerys	Aucun
SAX'S	2004
Classification cancérogène	
IARC	Aucun
CE	
EPA	