

FICHE DEMETER

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

N° DEM 127

tétraborate de disodium, anhydre

Formule

Na₂B₄O₇

Numéro CAS

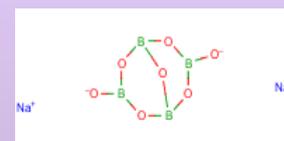
1330-43-4

Famille chimique

Composés du bore

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

Formule élatée



| | À partir de données humaines | À partir de données animales |
|---|--|---|
| Fertilité homme | Pas d'évaluation possible | Atrophie testiculaire, baisse de la spermiation |
| Fertilité femme | Pas d'évaluation possible | Raccourcissement de la durée de la gestation et des cycles oestriques |
| Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme | Pas de donnée disponible | Embryotoxicité : embryolétal, 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 |

Synonymes

Acide borique anhydrique, sel de disodium

Names / Synonyms

Disodium tetraborate, anhydrous ; Boric acid, disodium salt; sodium borate;

Légende

Pas d'effet

Pas d'évaluation possible

Preuves limitées d'un effet

Preuves suffisantes d'un effet

FT INRS

Pas de fiche

Biotox

Pas de fiche

[Glossaire](#)

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

| | |
|---|--|
| Classification Mutagène | UE : non classé (ATP01/-) |
| Classification Cancérogène | UE : non classé ATP01/-) IARC : non classé EPA : non classé |
| Classification Reproduction | UE : Repro 1B (H360DF: Peut nuire à la fertilité. Peut nuire au fœtus. (Conc. > 4,5 %), Classif ATP01/-). (Repro Cat 2, R60 et 61) |
| Valeurs limites d'exposition professionnelle | ACGIH : TLV-TWA = 2 mg/m ³ (particules inhalables) TLV-STEL = 6 mg/m ³ (particules inhalables) |

CARACTÉRISTIQUES

| | |
|---|---|
| Caractéristiques physico-chimiques | Forme : cristaux 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 : 201,22 • Pka • Liaison protéine • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{OW}) : - |
| | Autre : produit stable dans les conditions normales de température. |
| | Facteur de conversion : - |
| Toxicocinétique | Voies d'expositions : cutanée, digestive, peu probable par inhalation. |
| | <p>Métabolisme : la toxicocinétique de l'acide borique, de l'oxyde de bore ou des tétraborates de disodium (anhydre, penta- ou décahydratés) est comparable chez l'humain ou l'animal (Austria, 2008).</p> <p>L'acide borique est rapidement et complètement absorbé par voie digestive (>90%). Le passage à travers la peau intacte est faible (0,5 %), mais l'absorption percutanée peut devenir importante en cas de lésions préexistantes.</p> <p>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.</p> <p>L'acide borique n'est pas métabolisé chez l'animal.</p> <p>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.</p> <p>Il passe la barrière placentaire et est excrété en petite quantité dans le lait maternel.</p> |
| 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 | |
|---|---|
| <p>Références bibliographiques</p> <p>Disodium tetraborate, anhydrous. Member state committee Draft support document for identification of Disodium tetraborate, anhydrous as a substance of very high concern because of its CMR properties. ECHA, 2010 http://echa.europa.eu/documents/10162/13638/svhc_supdoc_disodium_tetraborate_anhydrous_publication_en.pdf.</p> <p>Disodium tetraborate anhydrous. Transitional Annex XV Dossier. Rapporteur: Austria. ECHA, 2008 http://echa.europa.eu/documents/10162/13630/trd_austria_trisodium_tetraborate_en.pdf.</p> | <p>Transitional Annex XV Dossier : Austria 2008</p> <p>Conclusions relatives aux effets sur la reproduction : à noter que les études rapportées dans ce document ne se rapportent pas exclusivement au tétraborate de disodium (anhydre ou hydraté), mais également à l'acide borique.</p> <p>Effets sur la fertilité : Bien que les données humaines ne soient pas suffisantes pour permettre de porter un jugement sur la reproduction, les données expérimentales issues de différentes espèces animales ont donné des résultats qui indiquent que de l'acide borique et les tétraborates pourraient entraîner des effets toxiques sur la reproduction humaine.</p> <p>Effets sur le développement : Aucune donnée humaine n'a été identifiée.</p> |
| Synthèse des données humaines | |
| <p>Les données humaines, associées aux données animales, ne permettent pas d'écarter un risque sur la fertilité chez l'humain. Les effets sur le développement ne sont pas documentés.</p> | |

| Principales données animales | |
|---|---|
| <p>Références bibliographiques</p> <p>Disodium tetraborate, anhydrous. Member state committee Draft support document for identification of Disodium tetraborate, anhydrous as a substance of very high concern because of its CMR properties. ECHA, 2010 http://echa.europa.eu/documents/10162/13638/svhc_supdoc_disodium_tetraborate_anhydrous_publication_en.pdf.</p> <p>Disodium tetraborate anhydrous. Transitional Annex XV Dossier. Rapporteur: Austria. ECHA, 2008 http://echa.europa.eu/documents/10162/13630/trd_austria_trisodium_tetraborate_en.pdf.</p> | <p>Transitional Annex XV Dossier : Austria 2008</p> <p>Conclusions relatives aux effets sur la reproduction :</p> <p>Effets sur la fertilité : 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 rates femelles traitées 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.</p> <p>La baisse de production des spermatozoïdes peut s'expliquer soit au niveau testiculaire par une</p> |

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 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, 1966c, d) et les deux études d'exposition de 2 ans (Weir, 1966a, 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, 1966a-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, 1966a-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, 1966a, d).

Effets sur le développement :

Les effets de l'acide borique sur le développement ont été observés chez 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

Le tétraborate de disodium 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 embryo/fœtotoxique 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

- L'examen du dossier sur la toxicité du tétrahydrate de disodium anhydre réalisé par l'Agence Européenne des Substances Chimique (ECHA) concerne également les formes penta- et décahydratées du tétrahydrate de disodium (CAS : 12179-04-3 et 12267-73-1), ces deux substances étant les formes hydratées du tétrahydrate de disodium anhydre. En milieu aqueux, les composés formés sont similaires et possèdent des propriétés toxicologiques comparables. Ces substances ont toutes été classées dans la catégorie 2 des substances reprotoxiques.
- La plupart des études examinées dans ce dossier ont été réalisées avec l'acide borique (DEM 106) ou le tétrahydrate de disodium décahydraté. A noter, que l'acide borique et les tétrahydrates de disodium ont fait l'objet d'une même classification (30^{ème} ATP), harmonisée autour de ces mêmes études (se référer à la fiche DEM 106).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Les conclusions de l'acide Borique (Fiche 106) sont reprises et s'adaptent au tétraborate de sodium.

Fertilité

Le tétraborate de sodium a été testé dans des études de bonne qualité dans plusieurs espèces. Des signaux d'alerte forts d'atteinte à la fertilité ont été détectés dans les deux sexes (toxicité testiculaire et baisse de la fertilité des femelles).

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 mg B /kg/j/100 = 0,175 mg/kg/j. Pour un homme de 70 kg, la valeur à ne pas dépasser par inhalation serait de 5,1 mg B/m³ (0,175 x 70 x 4,2 /10), soit 94,93 mg B₄Na₂O₇ / m³. Cette valeur est supérieure à la valeur limite d'exposition professionnelle qu'il conviendra donc 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 et le tétraborate de sodium ont été testés 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.

Le tétraborate de sodium a été classé par l'Union Européenne comme agent toxique pour le développement de catégorie 1B (classification 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 1) Disodium Perborate (2010)

| Sources d'information | Date du dossier ou de la bibliographie |
|---|--|
| ECB Risk assessment Summary risk assessment report | 2010 |
| Etiquetage | Aucun |
| NTP CERHR | Aucun |
| NTP Organ systems toxicity abstracts | |
| NTP TER | Aucun |
| NTP RDGT | Aucun |
| NTP RACB | Aucun |
| INRS | Aucun |
| IUCLID | 2000 |
| TOXNET | |
| HSDB | 2005 |
| GENE-TOX | Aucun |
| CCRIS | 2010 |
| IRIS | 2005 |
| Toxline | 5 références |
| Bases de données bibliographiques | |
| DART / ETIC | 1 référence |
| Medline | 4 références |
| Reprotox | Aucun |
| Classification cancérogène | |
| IARC | Aucun |
| CE | Aucun |
| EPA | Aucun |