

 Ce contenu a été archivé le 24 juin 2013.

Information archivée dans le Web

Information archivée dans le Web à des fins de consultation, de recherche ou de tenue de documents. Cette dernière n'a aucunement été modifiée ni mise à jour depuis sa date de mise en archive. Les pages archivées dans le Web ne sont pas assujetties aux normes qui s'appliquent aux sites Web du gouvernement du Canada. Conformément à la [Politique de communication du gouvernement du Canada](#), vous pouvez demander de recevoir cette information dans tout autre format de rechange à la page « [Contactez-nous](#) ».

Le bore en tant qu'ingrédient médicinal dans les produits de santé naturels à administration orale

Direction des produits de santé naturels
Santé Canada
Juillet 2007

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	2
INTRODUCTION.....	5
EXPOSITION NATURELLE AU BORE	6
ABSORPTION ORALE, DISTRIBUTION, MÉTABOLISME ET EXCRÉTION DU BORE	7
BIENFAITS POSSIBLES DU BORE POUR LA SANTÉ.....	8
• <i>Le bore et le métabolisme du calcium.....</i>	<i>10</i>
• <i>Le bore et l'arthrose</i>	<i>11</i>
• <i>Le bore et les symptômes de la ménopause.....</i>	<i>11</i>
• <i>Rôle protecteur possible contre le cancer de la prostate.....</i>	<i>12</i>
• <i>Effets positifs possibles du bore sur le développement embryonnaire précoce ...</i>	<i>13</i>
• <i>Effets positifs possibles sur la fonction cérébrale et la performance cognitive</i>	<i>13</i>
TOXICITÉ DU BORE	14
• <i>Données sur la toxicité du bore recueillies chez l'animal</i>	<i>14</i>
• <i>Toxicité aiguë chez l'humain</i>	<i>18</i>
• <i>Toxicité chronique chez l'humain</i>	<i>19</i>
LIMITES POSOLOGIQUES DU BORE DANS LES PRODUITS DE SANTÉ NATURELS À ADMINISTRATION ORALE	21
• <i>Doses de référence du bore.....</i>	<i>21</i>
• <i>Bore - Apport alimentaire de référence au Canada et aux États-Unis.....</i>	<i>22</i>
• <i>Autres décisions de Santé Canada relativement à la teneur en bore.....</i>	<i>23</i>
• <i>Teneurs limites en bore des produits à administration orale dans d'autres pays .</i>	<i>25</i>
• <i>Établissement des doses limites de bore dans les produits de santé naturels à administration orale</i>	<i>27</i>
RÉFÉRENCES.....	31



RÉSUMÉ

Le bore est un minéral présent à l'état naturel dans le sol, l'eau et les aliments. Chez un Canadien adulte, l'apport quotidien moyen en bore de sources naturelles est estimé à 3,4 mg, dont environ 0,86 mg provient de l'eau et 2,5 mg des aliments. Le bore administré par voie orale est absorbé rapidement et intégralement. Il traverse l'organisme sans subir de métabolisme. Sa demi-vie d'élimination est de 21 heures. Il est pratiquement entièrement éliminé. Seule une infime quantité s'accumule dans les os.

Le bore est un nutriment essentiel à la croissance et au développement des végétaux. Même si certaines données montrent le caractère essentiel du bore chez les animaux et même si l'Organisation mondiale de la Santé conclut que le bore "est sans doute un nutriment essentiel" chez l'humain, il est impossible de l'affirmer avec certitude puisque aucune fonction biochimique ne lui a été attribuée chez les espèces animales supérieures, dont l'humain. Les études menées chez l'animal et chez l'humain ont révélé que le bore interagissait avec le magnésium, le cuivre, la vitamine D et l'œstrogène pour modifier le métabolisme du calcium. Ces interactions donnent à penser qu'il joue un rôle dans la réduction du risque d'ostéoporose. Quoi qu'il en soit, les bienfaits de l'administration d'un supplément en bore ont été principalement observés chez les animaux et les personnes présentant une carence en bore, en magnésium, en cuivre, en vitamine D ou en plusieurs de ces nutriments. La carence en bore provoquée de manière artificielle nuit également au développement de l'embryon, à la fonction cérébrale et aux capacités cognitives. Quant à la carence en bore spontanée, elle est rare dans le monde et aucun cas n'a été déclaré en Amérique du Nord. L'administration d'un supplément en bore aux personnes qui ne présentent pas une carence n'aura pas nécessairement un effet bénéfique sur les structures et les fonctions touchées en cas de carence.

D'après les estimations, la dose susceptible d'entraîner une intoxication aiguë mortelle chez les animaux se situe entre 400 et 900 mg d'équivalents de bore par kilogramme de poids corporel. Les données relatives aux empoisonnements accidentels indiquent que chez l'humain, la dose d'acide borique susceptible d'entraîner une intoxication aiguë mortelle va de 15 à 20 g chez l'adulte, de 5 à 6 g chez l'enfant et de 2 à 3 g chez le nourrisson (l'équivalent de 2,6 à 3,5 g de bore élémentaire chez l'humain adulte). Les symptômes de toxicité aiguë provoqués par le bore sont la dermatite, l'alopécie, l'anorexie et l'indigestion à de faibles doses et, à de fortes doses, les nausées, les vomissements, la diarrhée, la céphalée, les éruptions cutanées, la desquamation, les lésions rénales, une stimulation du système nerveux central suivie d'une dépression, d'une ataxie, de convulsions et, possiblement, de la mort éventuelle par collapsus cardiovasculaire.

Les données relatives à la toxicité chronique du bore nous viennent principalement d'études menées chez l'animal. Les voies reproductrices semblent être systématiquement affectées en cas d'exposition à de fortes doses d'acide borique/de borax chez toutes les espèces. Les effets sur l'appareil reproducteur rapportés chez le chien, le rat, la souris et le lapin comprennent l'atrophie testiculaire, l'inhibition de la spermatogenèse, la perte des cellules germinales et les changements dans la morphologie des spermatozoïdes épididymaires. Les effets sur le développement sont la diminution du poids fœtal à des doses qui ne sont pas toxiques pour la mère, l'augmentation des malformations cardiovasculaires chez le fœtus, les malformations squelettiques, telles que la fissure sternale, les malformations du système nerveux central, telles que l'hypertrophie des ventricules latéraux du cerveau, l'hydrocéphalie et l'augmentation des résorptions fœtales. Ces effets sont observés à des doses qui dépassent les 10 mg de bore par kilogramme de poids corporel par jour (mg/kg pc/jour).

Le seuil de la toxicité chronique du bore chez l'humain n'est pas connu. Certaines données épidémiologiques indiquent qu'un taux de bore aussi élevé que 29 mg par litre d'eau potable n'entraîne aucun symptôme apparent de toxicité. Aucune différence n'a été observée au niveau du taux de fécondité des habitants de villages turcs où la concentration de bore dans l'eau potable variait entre normale et forte. Dans des cas d'exposition professionnelle au bore (industrie minière, industrie des semi-conducteurs), le taux de natalité normalisé chez les hommes s'est révélé nettement plus élevé que prévu; chez les femmes, aucune différence significative n'a été observée au niveau du taux de naissances vivantes et aucun lien significatif n'a été établi entre l'exposition au bore et le risque d'avortement spontané. Ces mesures sont moins sensibles que les études histopathologiques, mais elles sont cliniquement pertinentes. Jusqu'à présent, aucune preuve concluante n'a démontré que le bore provoque des effets toxiques sur le système reproducteur des êtres humains.

La valeur des doses de référence ou de l'apport quotidien admissible du bore en tant que contaminant ou que minéral alimentaire a été déterminée par une série d'organismes canadiens et internationaux. La plupart des calculs reposent sur la concentration sans effet nocif observable chez le fœtus, soit 9,6 mg de bore/kg pc/jour, établie dans une étude menée chez des rats Sprague-Dawley, moins les coefficients d'incertitude (CI) qui variaient de 22 à 1 000. Les doses de référence peuvent différer selon les limites établies pour l'apport non intentionnel ou inévitable par les aliments, les boissons, les pesticides, les médicaments, les produits cosmétiques et les biens de consommation, ou pour l'apport volontaire sous la forme de minéral alimentaire ou d'ingrédient médicinal. Par conséquent, au Canada l'apport quotidien admissible de bore d'origine alimentaire est de 0,4 mg/kg pc/jour et la dose de référence chronique provenant des pesticides est établie à 0,01 mg/kg pc/jour.

La Direction des produits de santé naturels (DPSN) de Santé Canada a fixé la dose de référence chronique du bore comme suit:

$$9,6 \text{ mg/kg pc/jour/CI de } 1\ 000 = 0,01 \text{ mg/kg pc/jour} \times 70 \text{ kg (poids corporel de référence)} = 0,7 \text{ mg/jour.}$$

Ceci concerne le bore en tant qu'oligo-élément sans allégation spécifique relative à la santé mais comme ingrédient médicinal de produits de santé naturels se présentant sous la forme de multivitamines-multiminéraux à prise quotidienne réservés exclusivement aux adultes.

Étant donné que la Therapeutic Goods Administration de l'Australie a autorisé les produits de santé contenant du bore (max. de 3 mg de bore/jour) ayant des allégations spécifiques relatives à la minéralisation osseuse, la DPSN prévoit que les demandeurs de licence de mise en marché avanceront des données justifiant la présence de telles allégations sur les produits de santé naturels commercialisés au Canada. Pour fixer la dose thérapeutique maximale sécuritaire, la DPSN a calculé l'apport quotidien admissible (AQA) associé à toutes les sources d'exposition au bore, comme suit:

$$9,6 \text{ mg/kg pc/jour}/100 = 0,096 \text{ mg/kg pc/jour} \times 70 \text{ kg (poids corporel de référence)} = 6,72 \text{ mg/jour.}$$

La Direction a pris en considération l'apport d'origine alimentaire et hydrique en soustrayant de l'AQA le 95^e percentile de l'apport alimentaire (2,5 mg/jour) et de l'exposition au bore présent dans l'eau (0,86 mg/jour):

$$6,72 \text{ mg/jour} - 2,5 \text{ mg/jour} - 0,86 \text{ mg/jour} = 3,36 \text{ mg/jour.}$$

À la dose maximale admissible de 3,36 mg de bore dans les produits de santé naturels à administration orale et à vocation thérapeutique, les conditions d'utilisation suivantes s'appliqueront:

- Aucune allégation relative à la santé associée à la teneur en bore en l'absence de données précises relatives à l'innocuité et à l'efficacité;
- Produit réservé exclusivement aux adultes;
- Produit contre-indiqué chez les femmes enceintes et qui allaitent;
- Avis recommandant de consulter un professionnel de la santé avant de prendre le produit en cas d'un cancer dépendant des œstrogènes.

INTRODUCTION

Le bore est un élément non métallique ubiquiste dans l'environnement et présent à l'état naturel dans plus de 80 minéraux. Les consommateurs canadiens sont exposés à des sources naturelles de bore provenant des aliments, de l'eau, des matières en suspension dans l'air, des biens de consommation et des produits de santé.

Le but du présent document est de décrire l'analyse de Santé Canada sur les risques et les bienfaits possibles associés à l'autorisation du bore comme ingrédient médicinal dans les produits de santé naturels à administration orale et de préciser les exigences concernant la dose, les conditions d'utilisation et les mises en garde devant apparaître sur l'étiquette.

Santé Canada est le ministère fédéral qui a pour responsabilité d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur santé. Santé Canada promulgue des règlements sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité de tout un éventail de produits contenant du bore, notamment les aliments, l'eau potable, les médicaments, les produits cosmétiques, les biens de consommation et les pesticides. Le bore peut être présent dans un produit intentionnellement, sous la forme d'un ingrédient médicinal, d'un agent pesticide ou d'un agent de conservation, ou de manière non intentionnelle, sous la forme de contaminant ou d'oligo-élément naturel dans les aliments, les produits cosmétiques, les produits de santé ou l'eau potable. Plusieurs lignes de conduite de réglementation sont possibles selon que le bore est présent à des fins précises ou sous la forme de contaminant.

La mission de la Direction des produits de santé naturels consiste à faire en sorte que la population canadienne ait accès à des produits de santé naturels sûrs, efficaces et de haute qualité, tout en respectant la liberté de choix ainsi que la diversité de pensée et de culture. La Direction des produits de santé naturels applique le *Règlement sur les produits de santé naturels* dans cette optique.

Cette analyse est présentée pour illustrer, d'une manière ouverte et transparente, les délibérations approfondies entreprises par Santé Canada pour évaluer les questions se rapportant à l'innocuité, à l'efficacité et à la qualité des produits de santé naturels à administration orale contenant du bore comme ingrédient médicinal, afin de fournir aux consommateurs canadiens l'accès à des produits sûrs et de leur permettre de faire des choix éclairés pour maintenir et améliorer leur santé.

EXPOSITION NATURELLE AU BORE

Le bore (B; numéro atomique: 5; masse atomique: 10,811 g/mole) n'existe pas en tant que tel dans la nature, mais toujours en combinaison avec l'oxygène, sous la forme d'acide borique (H_3BO_3) ou de ses sels, les borates. À titre d'exemple, le borax est un borate de sodium hydraté ($Na_2B_4O_7 \cdot 10 H_2O$). Toutefois, dans l'intention de simplifier la comparaison entre les différentes sources de bore, toutes les concentrations et toutes les doses décrites dans ce document ont été ajustées de manière à exprimer les quantités de bore sous sa forme élémentaire.

La teneur en bore des roches et du sol va de moins de 10 mg/kg typiquement à plus de 100 mg/kg dans le schiste et dans certains sols, particulièrement ceux des régions volcaniques. Dans l'eau, les borates se dégradent habituellement en acide borique non dissocié (pK_a 9,2). L'eau de mer contient de 0,5 à 9,6 mg de bore par litre (L) (USEPA-IRIS 2004). À titre d'exemple, les eaux côtières du Canada en contiennent entre 3,7 et 4,3 mg/L (Santé Canada 1991).

Le bore pénètre principalement dans l'organisme lorsque nous buvons ou mangeons (USEPA-IRIS 2004). D'après les rapports, les concentrations dans l'eau de puits sont plus variables et souvent plus élevées que celles dans les eaux de surface, le plus vraisemblablement à cause de l'érosion d'origines naturelles. Au Canada, la teneur en bore des eaux de surface va de moins de 0,01 mg/L à 2,9 mg/L, la moyenne globale étant de 0,16 mg/L. Dans l'eau traitée et distribuée dans les municipalités canadiennes, la concentration en bore va de 0,00004 mg/L à 0,6 mg/L, mais l'eau potable dans la plupart des collectivités a une teneur en bore égale ou inférieure à 0,1 mg/L. En règle générale, l'eau potable canadienne fournit un apport maximal en bore de 0,86 mg/jour (Santé Canada 1991). Les autres boissons sont également des sources de bore. À titre d'exemple, le lait en contient de 0,5 à 1 mg/L et le vin, jusqu'à 8,5 mg/L (Santé Canada 1991).

La teneur naturelle en bore des aliments varie considérablement. Ainsi, la viande en contient de 0,05 à 0,6 mg/kg, les céréales de 1 à 5 mg/kg, les légumes verts de 2 à 20 mg/kg, les fruits frais de 0,3 à 3 mg/kg, les noix jusqu'à 14 mg/kg de poids sec et les légumineuses de 25 à 50 mg/kg (Santé Canada 1991; EGVM 2003; USEPA-IRIS 2004). D'après les estimations de Moore (1997), l'apport alimentaire en bore se situe entre 0,26 et 7,1 mg/jour (moyenne de 1,9 mg/jour) chez les Nord-Américains. Toutefois, la limite supérieure, soit 7,1 mg, peut être une valeur extrême. Santé Canada (1991) situe l'apport alimentaire en bore d'un Canadien adulte âgé de 20 à 40 ans entre 1 et 3 mg/jour (moyenne de 2,5 mg/jour). L'apport alimentaire quotidien moyen en bore dans la population étasunienne type s'établit à 1,17 mg pour les hommes (95^e percentile pour les hommes âgés entre 51 et 70 ans: 2,53 mg/jour) et à 0,96 mg pour les femmes

(95^e percentile: 1,94 mg/jour). Les hommes adultes végétariens affichent un apport alimentaire moyen en bore de 1,47 mg/jour (95^e percentile: 2,42 mg/jour). Les femmes adultes végétariennes affichent un apport alimentaire moyen en bore de 1,29 mg/jour (95^e percentile: 4,18 mg/jour) (Rainey *et coll.* 1999). Ces estimations sont similaires aux autres estimations réalisées dans les populations étasuniennes et britanniques (Hunt et Meacham 2001; NHANES III, citée dans IOM 2001; Rainey *et coll.* 1999; Hamilton et Minski 1973; Zook et Lehmann 1965).

Les médicaments (p. ex., les collyres), les pesticides, et les produits grand public qui contiennent des borates comme agents de conservation et correcteurs d'acidité (p. ex., les produits cosmétiques, les assouplissants, les détergents, les savons et les shampoings, les peintures, les adhésifs et les matériaux d'isolation) pourraient se traduire par un apport supplémentaire de 0,5 mg/jour (EGVM 2003). Le talc peut contenir 5% de bore, mais le bore n'est pas absorbé à travers la peau intacte – l'inhalation, l'ingestion ou l'absorption à travers une peau sérieusement endommagée sont les seules voies d'exposition au bore par des produits topiques (USEPA-IRIS 2004). Le bore peut être présent sous la forme de contaminant dans certains produits. Ainsi, l'oxyde de magnésium contient de 1,5 à 850 mg/kg de bore (Mortier *et coll.* 1986), le chlorure de magnésium peut contenir de 10 à 100 mg/kg de bore (Rohm et Haas 2007); même le sulfate de magnésium (sel d'Epsom) respectant les normes des pharmacopées peut contenir jusqu'à 15 mg/kg de bore (PQ Corporation 2007). Toutefois, les produits appartenant à ces catégories ne contiennent pas tous du bore et ces sources d'exposition ne sont habituellement pas quotidiennes.

En résumé, l'apport quotidien en bore de source naturelle chez les adultes canadiens est estimé à 3,4 mg/jour, dont 0,86 mg provient de l'eau et 2,5 mg de l'alimentation, avec une plage normale quotidienne d'exposition allant de 1 à 4 mg selon les habitudes alimentaires (p. ex. l'apport est plus important chez les végétariens), la situation géographique et les autres sources d'exposition.

ABSORPTION ORALE, DISTRIBUTION, MÉTABOLISME ET EXCRÉTION DU BORE

Le bore administré par voie orale est absorbé rapidement et intégralement (>90%) par l'intestin humain sous la forme d'acide borique (Hunt 1996; Murray 1998). L'acide borique est rapidement distribué dans l'eau du corps par diffusion passive selon un rapport sang/tissus mous de 1:1 et un rapport sang/os de 1:4 (Hamilton et Minski 1973; Murray 1998). Le bore ne s'accumule pas dans les tissus mous des animaux, y compris l'humain (0,05 - 0,6 mg de bore/kg de poids frais; Samman *et coll.* 1998; Nielsen 1986; Murray 1998). D'après une étude menée chez le rat, le bore administré à de fortes doses (entre 3 000 et 9 000 ppm) s'accumule dans les os et atteint un état stable en l'espace d'une semaine. Il baisse ensuite à 10% de la valeur maximale après 8 semaines et n'est qu'à

un taux trois fois supérieur à celui observé chez les témoins 32 semaines après l'arrêt de l'exposition (Chapin *et coll.* 1997). Cette accumulation pourrait être associée à l'interaction potentiellement bénéfique de l'acide borique avec le métabolisme du calcium (examinée dans Devirian et Volpe 2003).

L'acide borique est excrété par l'organisme dans l'urine; son taux de récupération est élevé, se situant entre 84% (Samman *et coll.* 1998) et 92% en l'espace de 96 heures (Schou *et coll.* 1984). La demi-vie d'élimination de l'acide borique est d'environ 21 heures, qu'il soit administré par voie intraveineuse (Jansen *et coll.* 1984a) ou orale (Jansen *et coll.* 1984b). Il a été signalé que les sujets atteints d'une maladie rénale présentaient un taux de bore plasmatique plus élevé après la dialyse (Usuda *et coll.* 1996).

Le bore ne subit pas de transformation biologique. L'absence de métabolisme du bore élimine la clairance métabolique comme source potentielle de variation entre les espèces. Par conséquent, la clairance rénale devrait être un déterminant majeur de la variation entre les espèces au plan pharmacocinétique. Il a été montré que l'ampleur de la différence (rat vs. humain) entre les valeurs moyennes de la clairance en fonction de la surface était de l'ordre de 3,6 et 4,9 pour les sujets gravides et les autres, respectivement. Ces valeurs se recoupent étroitement avec les paramètres cinétiques prédits à l'aide d'une échelle allométrique (environ quatre fois supérieure) (USEPA-IRIS 2004). La clairance rénale selon le poids corporel révèle un rapport rat/humain de 0,43 (Pahl *et coll.* 2001). Comparativement aux espèces expérimentales pertinentes, les données pharmacocinétiques disponibles attestent d'un degré élevé de similitude qualitative, p. ex. l'absence de métabolisme, une clairance élevée par les mécanismes de filtration rénale et, apparemment, des caractéristiques de distribution extravasculaires uniformes (USEPA-IRIS 2004). D'après la cinétique de premier ordre, une demi-vie de 14 à 19 heures a été calculée chez le rat (Murray 1998), ce qui est proche de la demi-vie chez l'humain. Sur la base de ces similitudes, plusieurs autorités de réglementation ont réduit leur coefficient d'incertitude lié à la variabilité entre les espèces.

BIENFAITS POSSIBLES DU BORE POUR LA SANTÉ

Le bore est un nutriment essentiel à la croissance et au développement normaux des végétaux; il joue notamment un rôle dans le transport des sucres, la synthèse des cellules pariétales et le métabolisme de l'ARN (Nielsen 1986).

Selon la European Food Safety Agency Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA 2004), "Il existe également des données à l'appui du caractère essentiel du bore chez les animaux". L'USEPA-IRIS (2004) cite Nielsen (1994): "les expériences sur la privation en bore menées chez les animaux et dans trois études

cliniques humaines ont fourni des données concluantes à l'appui de l'hypothèse selon laquelle le bore est un nutriment essentiel, comme en témoigne son effet sur le métabolisme macrominéral et cellulaire au niveau membranaire". D'après le United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals (EGVM 2003), "le bore est présumé essentiel chez les animaux puisque la privation en bore chez les animaux de laboratoire et chez l'humain entraîne des changements au niveau de la fonction biologique réversibles avec la restauration de l'apport". Un comité de spécialistes sur les oligo-éléments dans la nutrition humaine de l'Organisation mondiale de la Santé a conclu que le bore était "probablement essentiel" (Coughlin et Nielsen 1999).

Une carence en bore de source naturelle n'a jamais été rapportée en Amérique du Nord. Elle est d'ailleurs extrêmement rare dans le reste du monde. La maladie de Kashin-Beck est une maladie myocardique et musculosquelettique qui peut entraîner des déformations articulaires graves et une insuffisance cardiaque. Aucun cas de maladie de Kashin-Beck n'a été déclaré au Canada, mais elle a été signalée dans certaines régions de la Chine et de l'ex-Union soviétique, habituellement dans les régions montagneuses éloignées de la mer, où le sol est connu comme étant pauvre en bore. L'administration de suppléments minéraux alimentaires (surtout du sélénium à raison de 1 mg/jour) permet d'inverser le statut pathologique de cette maladie, même si l'étiologie de la maladie de Kashin-Beck continue d'être étudiée. Une étude croisée menée en Chine a mis en évidence des taux de bore nettement plus bas dans les cheveux des enfants atteints de la maladie de Kashin-Beck que dans ceux de témoins provenant de la même région. Par conséquent, il a été suggéré que la carence en bore pouvait être l'un des facteurs qui contribue à la maladie de Kashin-Beck. D'autres oligo-éléments, comme le germanium et le molybdène, joueraient également un rôle dans cette maladie (Fang *et coll.* 2003; Peng *et coll.* 2000).

Aucune fonction biochimique spécifique n'a été identifiée chez les espèces animales supérieures ni chez l'humain. Son caractère nutritionnel essentiel n'a donc pu être établi avec certitude. Il convient néanmoins de formuler des conseils diététiques sur le bore compte tenu de ses effets visiblement bénéfiques, sinon essentiels, chez les animaux comme chez l'humain (Nielsen 1998). Plusieurs expériences menées chez l'humain par Nielsen et ses collègues ont montré que la modification de l'apport en bore alimentaire pouvait affecter la composition du sang, le métabolisme du cuivre, de l'œstrogène, de l'hormone thyroïdienne, de la testostérone et, surtout, du calcium. L'hypothèse voulant que le bore exerce des effets sur le métabolisme du calcium et des hormones en modifiant les fonctions ou la stabilité de la membrane cellulaire a été avancée. Une autre hypothèse veut que le bore agisse comme agent de régulation du métabolisme en formant des esters ou des complexes avec divers substrats ou composés réactifs, comme les systèmes enzymatiques (Nielsen 1998), mais aucune donnée concluante ne vient confirmer l'une de ces hypothèses.

Le bore et le métabolisme du calcium

La première étude menée chez l'humain indiquant que le bore affecte le métabolisme du calcium a révélé que la privation en bore augmentait l'excrétion urinaire du calcium et du magnésium et diminuait les concentrations en 17 β -œstradiol et en testostérone chez les femmes post-ménopausées (Nielsen *et coll.* 1987). Une série de quatre études sur la privation en bore auxquelles ont pris part des femmes post-ménopausées et des hommes de plus de 45 ans a été ensuite menée pour étudier de plus près le lien entre le bore et le métabolisme du calcium, mais également pour identifier d'autres effets possibles de la modification de l'apport en bore alimentaire. Pendant la période de déplétion en bore, les sujets ont suivi un régime alimentaire leur procurant environ 0,25 mg de bore/2 000 kcal pendant 63 jours. La période de réplétion de 49 jours qui a suivi a nécessité que les sujets suivent le même régime alimentaire parallèlement à la prise d'un supplément de bore de 3 mg sous la forme de borate de sodium. Deux des expériences prévoyaient l'administration d'un régime alimentaire pauvre en magnésium (environ 115 mg/2 000 kcal) avec un apport réduit en cuivre (environ 1,6 mg/2 000 kcal) (Nielsen 1989; Nielsen *et coll.* 1990), tandis que les deux autres expériences prévoyaient un apport en magnésium adéquat tout au long de l'étude (environ 300 mg/2 000 kcal) et un apport adéquat en cuivre à compter du jour 33 (2,4 mg/2 000 kcal) (Nielsen *et coll.* 1991 et 1992).

L'une des études procurant une alimentation faible en magnésium avec un apport faible en cuivre a révélé que la modification de l'apport en bore affectait plusieurs paramètres associés au métabolisme du calcium. Les niveaux de calcium ionisé plasmatique et de 25-hydroxycholécalférol sérique étaient nettement plus faibles, tandis que celui de la calcitonine sérique était nettement plus élevé pendant la déplétion en bore comparativement à la réplétion en bore (Nielsen *et coll.* 1990). Dans une étude prévoyant un apport adéquat en cuivre et en magnésium, seul le 25-hydroxycholécalférol sérique, qui a baissé pendant la déplétion en bore, s'est révélé être affecté par la modification de l'apport en bore (Nielsen *et coll.* 1992). Dans un examen portant sur ces études, Nielson a expliqué que les niveaux de calcitonine sérique et d'ostéocalcine sérique étaient anormalement élevés chez les sujets ayant suivi un régime pauvre en magnésium et en cuivre, et que ces taux étaient encore plus élevés pendant la déplétion en bore (Nielsen 1998). Sur la base de cette comparaison, Nielson a conclu qu'une alimentation pauvre en magnésium et en cuivre se traduisait par un métabolisme anormal du calcium, exacerbé par la déplétion en bore. Il est important de noter qu'à l'opposé de ces résultats, une étude récente menée chez des femmes post-ménopausées a révélé que la modification de l'apport alimentaire en bore n'avait aucun effet manifeste sur la réponse à un régime pauvre en magnésium. Tandis que la carence en magnésium a fait nettement baisser l'excrétion du calcium dans l'urine et augmenter le 25-hydroxycholécalférol, le bore n'a eu aucun effet sur ces deux paramètres. De plus, ni le magnésium, ni le bore n'ont affecté la calcitonine

sérique, l'ostéocalcine, le fragment intermédiaire de l'hormone parathyroïdienne ou la phosphatase alcaline. Nielson a conclu que les comptes rendus antérieurs selon lesquels le bilan du magnésium affectait la réponse au bore attestaient probablement d'un lien plutôt indirect que direct entre les deux éléments (Nielson 2004b).

Le bore et l'arthrose

Les effets du bore sur le métabolisme du calcium, et plus particulièrement sur le 25-hydroxycholecalciférol, mentionnés ci-dessus peuvent avoir des conséquences positives sur le métabolisme osseux, notamment en réduisant le risque d'ostéoporose et peut-être d'autres maladies (Zitterman 2003). Une étude menée chez 13 sujets présentant une carence en vitamine D préétablie vient à l'appui de ce constat. Dans cette étude menée par Miljkovic *et coll.* (2004), il a été montré que, parallèlement à l'administration d'un supplément de bore à raison de 6 mg/jour pendant 60 jours, le taux sérique de la 25-hydroxyvitamine D avait augmenté de 20% en moyenne. Il a également été montré que le bore améliorait les caractéristiques de résistance des os chez le rat (Nielsen 2004a) et chez le porc (Armstrong *et coll.* 2000).

Une comparaison réalisée à l'échelle internationale a permis d'établir une corrélation négative entre l'arthrite et la concentration de bore dans le sol et les aliments. L'étude a révélé que dans les régions où l'apport quotidien en bore est généralement égal ou inférieur à 1 mg, l'incidence estimée de l'arthrite se situe entre 20 et 70%, tandis que dans les régions où l'apport quotidien est généralement compris entre 3 et 10 mg, l'incidence estimée de l'arthrite se situe entre 0 et 10% (Newnham 1991). Dans le même ordre d'idées, des bienfaits ont été observés chez des sujets ayant reçu 6 mg de bore/jour dans le cadre d'une étude en double aveugle à laquelle ont pris part 20 personnes atteintes d'arthrose. L'état moyen des articulations de tous les sujets s'est trouvé nettement amélioré après l'administration d'un supplément de bore pendant 8 semaines et les personnes ayant reçu le traitement au bore ont par ailleurs signalé une douleur significativement plus faible lors d'un mouvement passif comparativement à ceux ayant reçu le placebo (Newnham 1994).

Le bore et les symptômes de la ménopause

Les données relatives à la modification de l'apport en bore et au 17 β -œstradiol sérique sont également intéressantes. Tel que mentionné plus haut, une étude a montré que la carence en bore avait fait baisser considérablement les taux de 17 β -œstradiol chez des femmes post-ménopausées qui ne suivaient pas d'œstrogénothérapie (Nielsen *et coll.* 1987). Les résultats d'une des études prévoyant l'administration d'un régime alimentaire fournissant un apport suffisant en cuivre et en magnésium sont quelque peu contradictoires. Dans un premier temps, les femmes qui suivaient une œstrogénothérapie ont affiché des taux plus élevés de 17 β -œstradiol et de cuivre

plasmatique comparativement à celles qui ne prenaient pas d'œstrogène. Les niveaux de ces paramètres étaient significativement plus élevés pendant l'administration d'un supplément de bore, mais seulement chez les femmes qui suivaient une œstrogénothérapie. De plus, bien que les concentrations sériques de céruloplasmine immunoréactive et de triglycérides se soit avérées plus élevées chez les sujets qui prenaient de l'œstrogène, la réplétion en bore a augmenté le taux de ces deux paramètres chez tous les sujets et pas seulement chez ceux qui suivaient une œstrogénothérapie. Ces observations donnent à penser que le bore non seulement stimule, mais imite certains effets de l'œstrogène. Puisqu'il a été montré que le bore avec des effets œstrogéniques et puisque l'œstrogène est connu pour avoir un effet sur le calcium, on a avancé l'idée que le bore agissait sur le métabolisme du calcium selon des processus similaires (Nielsen *et coll.* 1992). Naghii et Samman (1997) ont aussi démontré une augmentation significative en concentrations de plasma œstradiol résultant de l'administration d'un supplément en bore à une dose de 10 mg/jour pendant 4 semaines. Selon eux, cela pourrait représenter un rôle bénéfique potentiel pour le bore dans le traitement de l'athérosclérose.

Étant donné qu'il a été montré que le bore avait des effets similaires à ceux de l'œstrogène, Nielson et Penland (1999) ont mené une étude croisée en double aveugle chez 43 femmes périménopausées pour déterminer si l'administration d'un supplément de bore à raison de 2,5 mg/jour permettait d'atténuer les symptômes de la ménopause, notamment les sueurs nocturnes et les bouffées vasomotrices. Cependant, cela ne fut pas le cas puisqu'un nombre significatif de femmes (46%) a signalé une intensification et une fréquence accrue des bouffées vasomotrices et des sueurs nocturnes pendant l'administration du supplément de bore comparativement au placebo. Certaines femmes (22%) ont signalé une atténuation des symptômes et d'autres (33%) ont dit n'avoir constaté aucun changement. D'après les auteurs de l'étude, il se pourrait que le bore agisse à la manière des modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques qui peuvent avoir un effet sur certains changements survenant pendant la ménopause, comme la déperdition osseuse, mais non sur d'autres (Nielsen et Penland 1999).

Rôle protecteur possible contre le cancer de la prostate

Les données préliminaires d'études menées sur des cultures cellulaires, chez l'animal et chez l'homme suggèrent que le bore pourrait avoir un effet protecteur contre le cancer de la prostate. Une analyse cas-témoins transversale basée sur les données de la troisième National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) a révélé qu'un apport alimentaire accru en bore était associé à une diminution du risque de cancer de la prostate selon une relation dose-réponse. Le risque relatif ajusté était de 0,46 (IC à 95%: 0,21 - 0,98) pour le quartile supérieur de l'apport en bore comparativement au quartile inférieur (valeur *p* pour la tendance = 0,0525) (Cui *et coll.* 2004). Une étude menée sur des souris nues ayant subi une greffe de cellules

humaines provenant d'un adénocarcinome de la prostate (cellules LNCaP) vient corroborer les résultats de l'analyse cas-témoins. Dans cette étude, l'administration d'un supplément de bore s'est révélée réduire le taux sérique d'antigène prostatique spécifique (APS) ainsi que la taille de la tumeur et l'expression de l'IGF-1, un facteur trophique intervenant dans la croissance tumorale (Gallardo-Williams *et coll.* 2004). Une autre étude a montré que l'acide borique inhibait la prolifération de certaines lignées de cellules prostatiques cancéreuses humaines (Barranco et Eckhert 2004).

Effets positifs possibles du bore sur le développement embryonnaire précoce

Il a été montré que la carence en bore avait des effets délétères sur l'embryon de la grenouille (Fort *et coll.* 1998 et 1999) et du poisson zèbre (Rowe et Eckhert 1999). Il a également été montré que le bore stimulait la croissance embryonnaire et larvaire chez la truite (Eckhert 1998). Les résultats d'une série d'études *in vivo* et *in vitro* menées chez le rongeur indiquent que la carence en bore nuit au développement embryonnaire précoce. Comparativement aux femelles ayant reçu une alimentation procurant un apport suffisant en bore, celles qui ont reçu une alimentation pauvre en bore ont présenté un nombre nettement inférieur de nidations, un taux plus faible de formation de blastocystes, un nombre de blastocystes inférieur et un nombre plus élevé d'embryons dégénérés. Il convient néanmoins de noter que l'une de ces études a montré qu'une forte consommation de bore (>2 000 µM) pouvait nuire à la différenciation et à la prolifération des cellules embryonnaires chez la souris (Lanoue *et coll.* 1998).

Ces études donnent à penser que le bore est peut-être essentiel à la fonction reproductrice et au développement. Or, les études sur la carence en bore n'ont révélé aucun effet similaire dans les modèles de rongeurs ou d'animaux d'espèces supérieures. De plus, les données provenant de ces études ne peuvent pas être considérées comme source de preuves des bienfaits possibles de l'administration d'un supplément de bore en l'absence de carence.

Effets positifs possibles sur la fonction cérébrale et la performance cognitive

Plusieurs études ont montré invariablement que la carence en bore chez le rat et chez l'humain entraînait des effets indésirables touchant l'électrophysiologie cérébrale (Penland 1998) et se traduisait chez l'humain par une dégradation de la performance dans l'exécution de tâches nécessitant la coordination des yeux et des mains ou sollicitant l'attention et la mémoire à court terme (Penland 1994 et 1998). Il a également été montré que chez l'humain, un régime alimentaire appauvri en bore pouvait réduire la performance dans l'exécution de tâches mesurant la dextérité manuelle, la perception et la mémoire à long terme (Penland 1994). Une fois encore, il est important de noter que l'administration d'un supplément de bore chez les personnes qui ne présentent pas

de carence n'aura pas nécessairement de bienfaits sur les structures et les fonctions affectées par la carence.

TOXICITÉ DU BORE

Données sur la toxicité du bore recueillies chez l'animal

D'après les estimations, la dose susceptible d'entraîner une intoxication aiguë mortelle chez l'animal se situe entre 400 et 900 mg d'équivalents de bore par kilogramme de poids corporel (EGVM 2003).

Les voies reproductrices semblent être systématiquement affectées en cas d'exposition à de fortes doses d'acide borique/de borax chez toutes les espèces. Les effets sur l'appareil reproducteur rapportés chez le chien, le rat, la souris et le lapin comprennent l'atrophie testiculaire, l'inhibition de la spermatogenèse, la perte des cellules germinales et les changements dans la morphologie des spermatozoïdes épидидymaires. L'accouplement croisé chez la souris a révélé un effet qui touchait principalement le mâle, mais l'accouplement croisé chez le rat a mis en évidence les signes d'un effet potentiel sur la femelle/la progéniture, en plus de l'effet sur le mâle. L'absence de données relatives aux effets sur les ovaires empêche de tirer des conclusions définitives sur la sensibilité des femelles à l'exposition au bore.

Les effets sur le développement sont la diminution du poids fœtal à des doses qui ne sont pas toxiques pour la mère, l'augmentation des malformations cardiovasculaires chez le fœtus, les malformations squelettiques, telles que la fissure sternale, les malformations du système nerveux central, telles que l'hypertrophie des ventricules latéraux du cerveau, l'hydrocéphalie et l'augmentation des résorptions fœtales. Des examens portant sur la toxicologie du bore ont été publiés par l'Environmental Protection Agency des États-Unis (USEPA-IRIS 2004) et avant elle, par Santé Canada (1991).

Tel que décrit dans le tableau 1 ci-dessous, la concentration minimale avec effet nocif observé (CMENO) et la concentration sans effet nocif observable (CSENO) au regard de la toxicité sur la reproduction et le développement chez le rat, la souris et le lapin va de 13 à 79 mg/kg pc/jour et de 9,6 à 58,5 mg/kg pc/jour, respectivement (Price *et coll.* 1996a et 1996b; Ku *et coll.* 1993; Heindel *et coll.* 1992; Lee *et coll.* 1978; Weir et Fisher 1972). Un apport de 263 à 776 mg/kg pc/jour a augmenté la mortalité chez la souris (Heindel *et coll.* 1992). Des doses de bore égales ou supérieures à 25,3 mg/kg pc/jour ont entraîné des effets rénaux, notamment une diminution ou une augmentation de la taille des reins et une dilatation tubulaire chez le rat, la souris et le chien (données tirées de Pahl *et coll.* 2005).

Tableau 1. Concentrations minimales avec effet nocif observé (CMENO) et concentrations sans effet nocif observable (CSENO) du bore sur la reproduction et le développement.

Espèces	CMENO (mg/kg pc/jour)	CSENO (mg/kg pc/jour)	Effets indésirables	Référence
Souris	79	43	Effets sur le développement	Heindel <i>et coll.</i> 1992
Rat	26	-	Légère inhibition de la libération des spermatozoïdes	Ku <i>et coll.</i> 1993
	52	26	Atrophie testiculaire	
Rat	50	25	Aplasie germinale avec atteinte tubulaire	Lee <i>et coll.</i> 1979
Rat	13,3	9,6	Réduction du poids corporel fœtal	Price <i>et coll.</i> 1996a
Rat	25	12,9	Effets sur le développement (côte courte XIII)	Price <i>et coll.</i> 1996a (phase II)
Lapin	43,8	21,9	Malformations fœtales	Price <i>et coll.</i> 1996b
Rat	58,5	17,5	Diminution du poids des testicules, atrophie testiculaire, augmentation du poids du cerveau/de la thyroïde	Weir et Fisher 1972
Chien	29,0	8,75	Atrophie testiculaire	Weir et Fisher 1972 EGVM 2003 évaluation de l'étude de Weir et Fisher ARLA 2003 analyse de données non publiées de Weir et Fisher
		4,4		
		3,6		

Dans une étude utilisant des rats Sprague-Dawley, Price et ses collaborateurs (1996a) ont conclu que la CSENO du bore était de 9,6 mg/kg pc/jour pour les effets sur le fœtus. Ils ont fait remarquer que la toxicité pour le développement survenait à des concentrations plus basses que les effets sur la mère, qui se sont limités à une augmentation du poids relatif des reins avec l'administration d'acide borique à 0,2% (25,3 mg de bore/kg pc/jour) (Price *et coll.* 1996a). Il s'agit d'une étude dont le compte rendu est bien détaillé et utilisée par de nombreuses autorités internationales (R.-U., OMS, ANREF) pour calculer la limite supérieure sécuritaire de l'apport en bore. Dans la phase II de l'étude susmentionnée (Price *et coll.* 1996a), les femelles étaient autorisées à mettre bas et à élever leur portée jusqu'au jour 21 après la mise bas. Aucun effet sur le poids corporel de la progéniture n'a été observé du jour 0 à 21 de la période postnatale; aucune variation squelettique liée au traitement n'a été observée au jour 21 de la période postnatale, tandis que la fréquence des malformations squelettiques mineures des côtes n'est demeurée élevée qu'à la dose la plus forte (25,3 mg/kg pc/jour). Dans la phase II de cette étude, la CSENO et la CMENO étaient respectivement de 12,9 et 25,3 mg de bore/kg pc/jour. Il convient néanmoins de noter que le développement testiculaire, un critère de jugement primaire important, n'a pas été évalué.

Une étude menée par Weir et Fisher (1972) a fait état d'une CSENO de 8,75 mg/kg pc/jour et d'une CMENO de 29 mg/kg pc/jour pour les effets testiculaires chez le chien. Cette étude présente néanmoins de nombreuses limites et n'est pas considérée comme étant une étude essentielle à l'établissement des doses de référence par la plupart des autorités, et ce, pour les raisons suivantes:

- la CSENO et la CMENO sont tirées de deux études différentes n'ayant pas la même durée. De plus, la concentration minimale avec effet nocif observé était plus de deux fois supérieure à la concentration sans effet nocif observable
- la taille de l'échantillon était trop faible. Chaque groupe comptait seulement 4 animaux expérimentaux et deux animaux témoins
- des lésions testiculaires ont été observées chez un des quatre animaux témoins et les résultats histopathologiques ont été considérés comme étant "non induits par le composé".

Il est important de noter que l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada a été en mesure de réaliser une analyse des études originales menées par Weir et Fisher sur l'acide borique et le borax chez le chien. Contrairement à ce qui a été rapporté par Weir et Fisher, l'ARLA a fait savoir que son analyse avait révélé que des effets testiculaires avaient été observés chez le chien dans les groupes ayant reçu de fortes doses (8,8 et 9,4 mg/kg), des doses intermédiaires (3,0 et 3,6 mg/kg) et de faibles doses (1,4 mg et 1,6 mg/kg) de bore. De plus, les études de 90 jours menées sur l'acide borique et le borax chez le chien, dont

les résultats ont également été rapportés dans l'article de Weir et Fisher paru en 1972, font état d'une diminution du poids absolu et du poids testiculaire à des doses de 4,2 mg/kg et de 0,4 mg/kg, respectivement. On est en droit de se poser certaines questions relativement à la signification clinique et statistique de ces résultats, puisque ces études comprenaient des calendriers de mise à mort irréguliers, des doses variables entre les études et des différences au niveau de l'apport réel des composés à l'étude. Les relations doses-effets potentielles observées dans chacune de ces études de deux ans auraient dû être évaluées chez un chien de manière individuelle et les groupes traités des deux études de deux ans menées chez le chien ne pouvaient pas être combinés. Aucun changement histopathologique, pondéral ou pathologique marqué n'a été observé au niveau des testicules des chiens qui ont reçu de l'acide borique ou du borax à raison d'une dose légère, modérée ou élevée pendant un an, bien que le faible nombre d'animaux (1 mâle/groupe) ayant fait l'objet d'évaluations pathologiques limite la capacité de tirer des conclusions définitives sur la toxicité testiculaire possible ou autre toxicité de l'acide borique ou du borax expérimental après un an d'administration chez le chien (aucune analyse des spermatozoïdes n'a été réalisée). Les artéfacts histologiques dus à l'utilisation de formaline ont affecté les résultats de plusieurs évaluations microscopiques, tandis que certains des résultats ont été interprétés comme des événements imprévus et spontanés, sans lien avec la substance étudiée.

Les auteurs de l'étude originale, Weir et Fisher (1972), ont rapporté que la substance étudiée ne semblait avoir aucun effet sur tous les paramètres évalués. L'évaluation des données originales non publiées réalisées par l'ARLA conclut que les résultats pathologiques obtenus chez un des deux chiens mâles auxquels on avait administré 9,4 mg/kg d'acide borique et chez un des deux chiens mâles auxquels on avait administré 8,0 mg/kg de borax pourraient être des effets indésirables de la substance étudiée sur les testicules canins. Étant donné qu'il est possible que les effets secondaires observés aient été liés au traitement, il est nécessaire de mener d'autres études pour mieux comprendre les effets du bore sur les organes reproducteurs des animaux mâles et femelles.

En résumé, les doses élevées de bore ont été associées avec une toxicité sur le système reproducteur des animaux de laboratoire, avec des effets caractéristiques sur les testicules. Une relation dose-réponse manifeste a été mise en évidence. D'après l'EGVM (2003), même si l'étude de Weir et Fisher s'est traduite par une réduction de la CSENO à 4,4 mg/kg pc/jour, le nombre d'animaux à l'étude était faible et les différences de concentration entre les études étaient telles que la dose la plus faible à laquelle des effets indésirables ont été observés était dix fois plus élevée que la concentration sans effet nocif observable. Considérant les données dans leur globalité, l'EGVM conclut que l'apport le plus élevé sans effets indésirables significatifs (la CSENO) est de 9,6 mg/kg pc/jour sur la base de l'étude de Price et ses collaborateurs (1996a), une décision appuyée par la plupart des autres autorités.

Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé chez les rats et les souris exposés à des composés du bore par voie orale (Dieter 1994). Aucun signe de génotoxicité n'a été observé lors des épreuves de dépistage *in vitro* de mutations cellulaires chez les mammifères (Weir et Fisher 1972; Benson *et coll.* 1984; National Toxicology Program 1987). Rien ne permet d'établir un lien entre le cancer et l'exposition au bore chez l'humain non plus. Toutefois, les données disponibles sont jugées insuffisantes pour évaluer avec précision le potentiel carcinogénique du bore chez l'humain (USEPA-IRIS 2004).

Toxicité aiguë chez l'humain

Les données sur la toxicité du bore chez l'humain sont limitées. Le bore a été utilisé dans le traitement du paludisme, des infections urinaires, de la pleurésie exsudative et plus récemment, dans la thérapie par capture de neutrons par le bore pour les tumeurs cérébrales à des doses comprises entre 25 et 35 mg/kg pc/jour (USEPA-IRIS 2004). Le bore a également été utilisé dans le traitement de l'épilepsie à des doses comprises entre 2,5 et 24,8 mg/kg pc/jour pendant des périodes de plusieurs années. Les symptômes observés chez les patients ayant reçu une dose de bore de 5 mg/kg pc/jour comprennent la dermatite, l'alopecie, l'anorexie et l'indigestion. L'arrêt du traitement s'est traduit par la disparition de ces symptômes, sans séquelles (Culver et Hubbard 1996).

Les données relatives aux empoisonnements accidentels indiquent que chez l'humain, la dose d'acide borique susceptible d'entraîner une intoxication aiguë mortelle est de 2 à 3 g chez le nourrisson, 5 à 6 g chez l'enfant et 15 à 20 g chez l'adulte (par exemple, ceci serait équivalent à 2,6 à 3,5 g de bore élémentaire chez l'adulte) (Dixon *et coll.* 1976; Siegel et Wason 1986; EGVM 2003; USEPA-IRIS 2004). Toutefois, dans un examen portant sur 748 cas d'ingestion d'acide borique, Litovitz et ses collaborateurs (1988) ont observé une toxicité aiguë minimale sinon nulle à ces concentrations, tandis que d'autres auteurs ont signalé une variabilité élevée de la toxicité aiguë d'un individu à l'autre (EGVM 2003).

Les données probantes indiquent que la toxicité aiguë est linéaire puisque des apports en bore similaires administrés à des nourrissons (quantités calculées selon le poids corporel) produisent les mêmes effets que chez les adultes (Culver et Hubbard 1996). Les symptômes cliniques de l'empoisonnement aigu par le bore sont les nausées, les vomissements, la diarrhée, la céphalée, les éruptions cutanées, la desquamation et la stimulation du système nerveux central suivie d'une dépression, d'une ataxie et de convulsions. On pense que le décès survient en l'espace d'environ cinq jours suite à une défaillance circulatoire (Santé Canada 1991; Ellenhorn 1997; EGVM 2003). Dans certains cas, l'empoisonnement aigu au bore s'est également traduit par des symptômes rénaux allant de changements légers dans la fonction urinaire, notamment

la présence de sédiments cellulaires et la protéinurie tubulaire, à l'oligurie, l'anurie et l'azotémie (Pahl *et coll.* 2005).

Toxicité chronique chez l'humain

Un examen récent des articles publiés a révélé que même si l'exposition importante à de fortes doses de bore (350 à 7 000 mg) entraînait des symptômes de toxicité rénale, l'exposition chronique à des doses non mortelles d'acide borique ne semblait pas occasionner de symptômes rénaux chez l'humain (Pahl *et coll.* 2005).

Le seuil de toxicité chronique du bore chez l'humain n'est pas connu, mais certaines données donnent à penser qu'il est relativement élevé. Une étude a révélé que les concentrations de bore dans l'eau dans différentes régions de la province du Kutahya en Turquie allaient de 2,05 à 29 mg/L, avec une valeur moyenne de $10,20 \pm 4,08$ mg/L. Malgré un tel niveau d'exposition, les auteurs n'ont rapporté aucune toxicité observable chez les résidents de ces régions. Ils concluent leur argumentation en affirmant que "l'exposition chronique au bore n'a pas d'effets toxiques importants parce qu'aucune augmentation clairement établie du taux de maladie n'a été observée parmi les habitants de ces régions" (Cöl et Cöl 2003). De plus, aucune différence n'a été mise en évidence au niveau des taux de fécondité chez les villageois de deux régions turques où les concentrations de bore dans l'eau potable se situent entre 2,05 et 29 mg/L et 0,03 et 0,4 mg/L (Sayli *et coll.* 1998). La faiblesse de ce genre d'études épidémiologiques tient dans le fait qu'elles sont observationnelles, de sorte qu'il peut y avoir des facteurs de confusion, et que les analyses de laboratoire pour les pathologies non manifestes n'ont pas été réalisées. Elles contribuent toutefois à déterminer si l'exposition chronique au bore à ces concentrations a des effets indésirables cliniquement significatifs sur les paramètres étudiés.

En ce qui concerne la toxicité sur le système reproducteur observée chez les animaux, on ne dispose que de données limitées sur les symptômes manifestes de cette toxicité chez les humains sujets à une exposition professionnelle chronique (principalement par inhalation). Une étude de petite envergure menée chez des ouvriers russes exposés pendant dix ans ou plus à de fortes quantités de sels boriques sous la forme de vapeurs et d'aérosols ($22-80$ mg/m³) dans le secteur de l'exploitation minière du borax et dans la production de borates et d'acide borique indiquent une faible numération de spermatozoïdes, une réduction de leur motilité, un changement dans la composition du fluide séminal et une baisse de la fonction sexuelle. Toutefois, les autres études menées à la suite de ce premier rapport ont mis en évidence un taux de naissances normalisé beaucoup plus élevé que prévu chez les hommes exposés au bore de par leur profession. Ces données indiquent qu'il n'existe aucune toxicité sur le système reproducteur cliniquement pertinente, bien que le taux de naissances soit un outil de mesure moins sensible que les analyses histopathologiques directes sur les effets

testiculaires. Aucune corrélation n'a été établie entre le taux d'exposition au bore et une baisse du taux de naissances vivantes parmi les femmes exposées au bore dans le contexte professionnel. Bref, l'exposition aux borates ne s'est pas avérée avoir un effet nocif sur la fécondité dans ces populations. Une autre étude menée chez des femmes exposées à des substances chimiques, et notamment au bore utilisé pour fabriquer des semi-conducteurs, n'a révélé aucun lien positif significatif entre le niveau d'exposition au bore et le risque d'avortement spontané. Toutefois, compte tenu des limites de ces études, les données disponibles chez l'humain sont insuffisantes pour déterminer si le bore a des effets toxiques sur la reproduction (USEPA-IRIS 2004).

En ce qui concerne les relevés de réactions indésirables chez l'humain, le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) contient neuf rapports de cas signalés entre le 1^{er} janvier 1997 et le 20 février 2007 associés à un produit multivitamines-multiminéraux qui contient seulement 160 µg de bore par gélule. Les relevés de réactions indésirables ne sont pas imputables au bore en tant que tel, mais liés à une aggravation de symptômes chez les patients suspendant la prise des médicaments d'ordonnance ou prenant le produit parallèlement à la poursuite des médicaments d'ordonnance sans consulter un professionnel de la santé.

Le résumé du PCSEIM repose sur les renseignements contenus dans les relevés de réactions indésirables transmis par les professionnels de la santé et par des particuliers directement à Santé Canada ou par le biais des détenteurs des licences de commercialisation. Chaque rapport représente le soupçon, l'avis ou l'observation de celui qui en est l'auteur. Le PCSEIM est un système de signalement spontané qui permet de déceler les signes d'un problème d'innocuité possible associé à un produit de santé pendant la période qui suit sa commercialisation. Ces données ont principalement été recueillies grâce à un système de surveillance spontanée dans lequel les réactions indésirables à des produits de santé sont rapportées sur une base volontaire. Le signalement des réactions indésirables est sous-optimal à la fois avec les systèmes de surveillance spontanés volontaires et obligatoires. Le nombre de rapports de cas ne devrait pas être utilisé pour déterminer l'incidence d'une réaction ou estimer le risque associé à un produit en particulier car ni le nombre total de réactions survenues, ni le nombre de patients exposés au produit de santé ne sont connus. Compte tenu des multiples facteurs qui influencent le signalement des réactions indésirables, il est impossible d'établir des comparaisons quantitatives entre les produits de santé à partir de ces données. Le temps écoulé depuis la commercialisation du médicament, la part de marché, la taille et le niveau de l'équipe de vente, la publicité faite autour d'une réaction indésirable et les mesures prises par les autorités de réglementation sont quelques-uns de ces facteurs. Dans certains cas, les données cliniques rapportées sont lacunaires et il est impossible de dire avec certitude si les produits de santé sont responsables des réactions signalées. Une réaction donnée peut être due à un processus pathologique sous-jacent ou à un autre facteur concomitant.

Compte tenu du signalement sous-optimal notoire des réactions indésirables et de la nature possible des effets indésirables associés à la surexposition au bore, l'absence de relevés de réactions indésirables ne peut pas être utilisée en tant que telle pour établir de manière certaine que le bore est sans danger.

LIMITES POSOLOGIQUES DU BORE DANS LES PRODUITS DE SANTÉ NATURELS À ADMINISTRATION ORALE

Doses de référence du bore

Les valeurs des doses de référence (DRf) ou de l'apport quotidien admissible du bore en tant que contaminant ou que minéral alimentaire ont été déterminées par une série d'organismes canadiens et internationaux. La plupart des calculs reposent sur la CSENO de 9,6 mg de bore/kg pc/jour pour les effets sur le fœtus dans une étude utilisant des rats Sprague-Dawley, mais les calculs de l'USEPA-IRIS et de l'IEHR reposent sur la dose de référence de 10,3 mg de bore/kg pc/jour pour la diminution du poids corporel fœtal d'Allen *et coll.* (1996). Les coefficients d'incertitude (CI) utilisés pour rendre compte de la variabilité entre les espèces et à l'intérieur d'une même espèce ainsi que d'autres facteurs vont de 22 à 1 000. Les résultats obtenus par différentes autorités sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2. Calculs de la dose de référence du bore à administration orale.

Autorité	CSENO (mg de bore/kg pc/jour)	CI	DRf (mg de bore/kg pc/jour)
OMS-PISSC (1998)	9,6	25	0,40
IOM-ANREF (2001)	9,6	30	0,32
USEPA-IRIS (2004)	10,3	66	0,20
IEHR (1997)	10,3	30	0,34
ECETOC (1995)	9,6	30	0,32
EGVM (2003)	9,6	60	0,16
Murray (1995)	9,6	32	0,30
Murray et Anderson (2001)	9,6	22-44	0,44-0,22
PMRA (2003)	9,6	1 000	0,01

Bore - Apport alimentaire de référence au Canada et aux États-Unis

Santé Canada a travaillé avec le Comité consultatif d'experts sur les apports nutritionnels de référence et avec le Food and Nutrition Board de l'Institute of Medicine des États-Unis, sous la supervision des National Academies des États-Unis, pour établir les apports nutritionnels de référence (ANREF). Les ANREF remplacent les apports nutritionnels recommandés et les recommandations en matière de nutrition au Canada.

Les ANREF tiennent compte de l'état actuel des connaissances scientifiques relativement aux besoins en nutriments. Le Bureau de la politique et de la promotion de la nutrition (BPPN) utilise les ANREF pour s'assurer que les recommandations alimentaires à l'intention des Canadiens et des Canadiennes, comme le Guide alimentaire canadien pour bien manger, soient fondées sur des preuves scientifiques. Les ANREF sont également utilisés pour évaluer les apports nutritionnels des Canadiennes et des Canadiens.

Même si le bore est un élément essentiel pour les végétaux, sa fonction biologique chez l'humain n'est pas clairement élucidée. Par conséquent, l'Institute of Medicine (2001) n'a pu en établir le besoin moyen estimatif, l'apport nutritionnel recommandé ou l'apport suffisant.

Cinq groupes de spécialistes qui ont évalué le risque que représente le bore pour l'humain ont tous utilisé la CSENO de Price et ses collaborateurs (1996a), soit 9,6 mg de bore/kg pc/jour, et un CI allant de 25 à 60. L'Institute of Medicine (2001) a conclu que les données n'étaient pas suffisantes pour justifier l'abaissement du degré d'incertitude nécessaire pour extrapoler les résultats obtenus chez les animaux expérimentaux aux humains du 10 qui est souvent utilisé pour les substances chimiques non essentielles. Sur la base des similitudes attendues au niveau de la pharmacocinétique chez les humains, un CI de 3 a été choisi pour la variabilité entre les espèces. La dose de référence a été calculée comme suit:

$$9,6 \text{ mg/kg pc/jour} / 30 = 0,32 \text{ mg/kg pc/jour.}$$

L'apport maximal tolérable (AMT) pour les nourrissons n'a pu être déterminé en raison de la rareté des données sur les effets indésirables dans ce groupe d'âge et les inquiétudes quant à la capacité des nourrissons à tolérer des quantités excessives. Par conséquent, il a été décidé que la seule source de bore chez les nourrissons devait être l'alimentation et les préparations, et ce, pour prévenir les apports élevés. Compte tenu de l'absence de rapport sur la toxicité du bore à faible dose chez les enfants et les adolescents, l'AMT chez les enfants et les adolescents a été extrapolé à partir de celui établi pour les adultes et ajusté en fonction du poids corporel.

AMT du bore selon l'ANREF:

Adultes (≥ 19 ans)	20 mg/jour
Adolescents (14-18 ans)	17 mg/jour
Enfants (9-13 ans)	11 mg/jour
Enfants (4-8 ans)	6 mg/jour
Enfants (1-3 ans)	3 mg/jour

Étant donné qu'aucun cas de toxicité lié au bore n'a été rapporté chez les femmes qui allaitent, l'AMT pour les femmes enceintes et les femmes qui allaitent est le même que celui pour les femmes qui ne sont pas enceintes et qui n'allaitent pas, soit 17 mg/jour et 20 mg/jour pour les femmes de 14 à 18 ans et de 19 et plus, respectivement.

Autres décisions de Santé Canada relativement à la teneur en bore

En ce qui concerne les aliments au Canada, la Division de l'évaluation du danger des produits chimiques pour la santé de la Direction des aliments de Santé Canada considère l'apport quotidien admissible en bore de 0,4 mg/kg pc/jour établi par le Programme international sur la sécurité des substances chimiques de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS-PISSC) (1998) valide pour la population générale pour ce qui est de l'évaluation du risque de contamination d'un produit alimentaire.

Pour les produits thérapeutiques, il existe actuellement trois suppléments de minéraux à prise orale contenant du bore et destinés à la consommation humaine, homologués selon la Base de données sur les produits pharmaceutiques. Centrum 8401 (DIN 02254565) est un complexe multivitamines-multiminéraux qui fournit 150 µg de bore provenant du borate de calcium, du borate de magnésium et du borate de sodium, tous sous la forme d'oxyde de magnésium, inscrit à titre de produit en vente libre. Centrum 8400 (DIN 02254530) qui fournit 150 µg de bore et Centrum 8285 (DIN 02243704) qui en fournit 70 µg sont tous deux des complexes multivitamines-multiminéraux délivrés sur ordonnance. En effet, ces produits sont inscrits à titre de médicament délivré sur ordonnance puisqu'ils contiennent également de la vitamine K1.

De plus, la Base de données sur les produits pharmaceutiques compte 40 autres produits qui contiennent du bore:

- 5 anti-infectieux ophtalmiques en vente libre (liquides et poudres);
- 3 poudres anti-infectieuses pour application topique en vente libre;
- 1 solution antifongique pour application topique en vente libre;
- 1 rince-bouche/bain de bouche pour usage professionnel (68,6% d'acide borique);

- 24 médicaments homéopathiques (oral 1X: 5 produits, 2X (1C): 2 produits, 3X: 4 produits, 4X (4D): 2 produits, 5CH: 1 produit, 12X (6CH): 4 produits, 8C: 1 produit, 30X: 3 produits, 6K: 1 produit; topique 12X: 1 produit);
- 1 médicament dérivé du borate pour administration intraveineuse délivré sur ordonnance;
- 2 produits anti-infectieux ophtalmiques à usage vétérinaire en vente libre;
- 1 produit anti-infectieux vétérinaire pour application topique délivré sur ordonnance;
- 2 agents désinfectants de surface.

Les formes posologiques comprennent des solutions, poudres, gouttes, globules, granules, billes, comprimés, gelées et aérosols. Les voies d'administration sont topiques, sublinguales, orales et ophtalmiques.

L'acide borique figure également sur la Liste critique des ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite dans les cosmétiques de Santé Canada de mai 2005. Autrement dit, le bore est un ingrédient dont l'utilisation est restreinte dans les cosmétiques. Les qualificatifs pour l'acide borique et ses sels sont les suivants:

- La concentration maximale permise est de 5% à condition qu'une mise en garde du type suivant apparaisse sur l'étiquette:
"Ne pas utiliser sur de la peau éraflée ou abrasée. Ne doit pas être utilisé par des enfants de moins de trois ans".
- La mise en garde n'est pas requise lorsque l'acide borique est utilisé comme correcteur d'acidité, à des teneurs inférieures à 0,1%.

Si un cosmétique contient un ingrédient qui figure sur la Liste critique, il se peut qu'on avise le fabricant:

- d'enlever la substance de la formulation;
- de réduire la concentration de l'ingrédient à un niveau acceptable;
- d'envisager de commercialiser le produit comme un médicament, assorti des allégations appropriées, et de présenter une demande d'identification numérique de médicament (DIN);
- de prouver l'innocuité du produit pour l'usage qu'on entend en faire;
- de confirmer que le produit est étiqueté selon les exigences;
- de confirmer que le produit est vendu dans un emballage de sécurité pour enfants.

Teneurs limites en bore des produits à administration orale dans d'autres pays

États-Unis : D'après les apports nutritionnels de référence, les produits contenant du bore considérés comme des suppléments nutritionnels au sens de la réglementation peuvent fournir jusqu'à 20 mg de bore élémentaire par jour (IOM 2001). En vertu de la Dietary Supplements Health and Education Act de 1994 (DSHEA), ces produits ne doivent être soumis à aucun examen obligatoire avant leur commercialisation, mais les publicités et les étiquettes ne peuvent contenir aucune allégation selon laquelle ils traitent des maladies.

La dose de référence de 12 mg/jour de l'USEPA-IRIS a été obtenue en appliquant un coefficient d'incertitude de 66 et selon une dose de référence de 10,3 mg/kg pc/jour (Allen *et coll.* 1996, USEPA-IRIS 2004). Cette dose de référence cadre avec la recommandation voulant qu'un apport en bore de 10 mg/jour n'est pas trop élevé, tandis qu'un apport de 50 mg/jour pourrait être excessif. Étant donné que le bore semble avoir une certaine valeur nutritionnelle, Nielsen (1992) a également recommandé un apport quotidien total de 1 mg pour éviter la carence en ce nutriment. La dose de référence devrait procurer une marge d'innocuité suffisante vers le bas comme vers le haut (USEPA-IRIS 2004). USEPA-IRIS a déclaré que "la fiabilité des principales études menées sur le développement est élevée; il s'agissait d'études bien conçues, qui ont examiné des critères de développement pertinents sur de grands nombres d'animaux. Des effets sur le développement similaires ont été observés chez le rat, la souris et le lapin. La fiabilité de la base de données est élevée en raison de l'existence de plusieurs études subchroniques, ainsi que de données adéquates sur la toxicité pour la reproduction et le développement. La fiabilité de la dose de référence est donc également élevée".

Australie : La Therapeutic Goods Administration (TGA) a homologué 14 suppléments en vente libre contenant une dose maximale de bore de 3 mg/jour, principalement en association avec le calcium, le magnésium et la vitamine D dans des produits utilisés pour traiter les symptômes de l'ostéoporose et favoriser la reminéralisation osseuse et la réparation des tissus conjonctifs. Les produits autorisés font l'objet d'allégations spécifiques relatives à la structure et à la fonction, telles que:

- "Le bore est important pour le métabolisme osseux et la calcification des os. Il exerce une influence sur le taux de phosphore, de magnésium et de calcium";
- "Le bore et la vitamine D facilitent l'utilisation du calcium";
- "Le bore est un oligo-élément qui participe à l'absorption efficace du calcium dans l'organisme";
- "Calcium, en association avec des minéraux comme le bore et le magnésium, pour une minéralisation osseuse optimale".

Aucune mise en garde spécifique relative au bore ne figure sur l'étiquette de ces produits, mis à part le fait qu'ils sont réservés aux adultes (Australian Register of Therapeutic Goods URL: <http://www.tga.gov.au/docs/html/artg.htm>; publicités sur les sites Web australien des produits autorisés cité dans le registre; communication personnelle de la DPSN avec le TGA, février 2007).

Union européenne : La European Food Safety Authority (2004) a fixé l'AMT à 10 mg/personne/jour pour les adultes et considère, sur la base de leur innocuité, que l'acide borique et le borate de sodium peuvent être utilisés dans les aliments visant des fins nutritionnelles précises, dans les suppléments nutritionnels et dans les aliments destinés à la population générale, dans la mesure où l'AMT n'est pas dépassé.

Royaume-Uni : Le bore est présent dans plusieurs suppléments renfermant plusieurs vitamines et minéraux à des concentrations allant jusqu'à 10 mg, mais non dans les médicaments homologués au Royaume-Uni (EFSA 2004). La limite supérieure de la teneur jugée propre à la consommation quotidienne pendant une vie entière a été établie à 9,6 mg pour un adulte de 60 kg sur la base d'une CSENO de 9,6 mg/kg pc/jour (Price *et coll.* 1996a), selon un facteur de variabilité entre les espèces (CI) x10 et un facteur de variabilité entre les individus chez l'humain x6 (EGVM 2003). L'apport maximal estimatif était de 14 mg/jour, incluant le percentile 97,5 pour les aliments (2,6 mg/jour), pour l'eau (0,6 mg/jour) (OMS-PISSC 1998), pour les suppléments (10 mg/jour) et pour les produits cosmétiques et de consommation (0,47 mg/jour). Récemment, le Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (2004) a établi les valeurs limites de la teneur maximale admissible du bore entre 3 et 10 mg/personne/jour, selon la catégorie d'âge (EFSA 2004). Ils affirment que bien que l'apport en bore de source alimentaire et hydrique dans l'UE soit inférieur à l'AMT, la consommation de certains suppléments contenant du bore (jusqu'à 10 mg/jour) peut entraîner un dépassement de l'AMT. Par conséquent, les valeurs de l'apport provenant de l'alimentation, de l'eau et des produits de consommation (jusqu'à 3,7 mg de bore/jour d'après les estimations) ont été soustraites pour obtenir une limite recommandée de 6 mg/jour pour l'apport provenant de suppléments (EGVM 2003).

Singapour : La recommandation de l'EGVM (2003) a été adoptée (communication personnelle de la DPSN avec les autorités sanitaires de Singapour, février 2007).

Suisse : En 1994, les autorités suisses ont mis en question le rapport risque/bienfait du bore et de ses sels. Aucun supplément de vitamines et de minéraux homologué en Suisse et offert en vente libre ne contient du bore (communication personnelle de la DPSN avec Swissmedic, février 2007).

Organisation mondiale de la Santé : Dans son Programme international sur la sécurité des substances chimiques (1998), l'OMS recommande un apport admissible de 0,4 mg/kg pc/jour chez l'humain, ce qui équivaut à 28 mg/jour chez un humain adulte de 70 kg. Cet apport admissible est basé sur la CSENO de 9,6 mg/kg pc/jour de l'étude menée sur le développement chez le rat (Price *et coll.* 1996a) et sur un CI total de 25. Le CI pour la variabilité entre les espèces a été réduit à cause des similitudes pharmacocinétiques entre le rat et l'humain. Les recommandations relatives à la manière d'appliquer cet apport admissible sont les suivantes:

- Les valeurs guides pour l'eau et les aliments doivent être basées sur l'apport admissible indiqué dans le présent document;
- Dans l'application de l'apport admissible, il faut tenir compte du fait que le bore peut avoir un effet physiologiquement bénéfique pour l'humain;
- Dans l'application des normes, on tiendra compte du fait que le bore est essentiel pour certains composants de l'environnement (par exemple, le bore est un micronutriment essentiel pour les plantes supérieures);
- Les suppléments alimentaires qui dépassent l'apport admissible sont à éviter.

Établissement des doses limites de bore dans les produits de santé naturels à administration orale

Aucune nouvelle étude de toxicité n'a été publiée depuis que les valeurs de l'AMT/ANREF ont été établies, mais la disponibilité récente de données toxicologiques non publiées qui auraient pu ne pas être à la disposition de Santé Canada et de l'Institute of Medicine lorsqu'ils ont fixé les AMT, justifie la révision des limites réglementaires de la dose de bore autorisée dans les produits de santé naturels à administration orale.

La DPSN a eu recours à une méthode utilisant les coefficients d'incertitude pour évaluer le risque, et non à une méthode reposant strictement sur le rapport risque/avantage, en raison des difficultés pour établir de manière quantitative les concentrations auxquelles les bienfaits spécifiques du bore sont manifestes, malgré les données des études sur la carence selon lesquelles le bore joue un rôle bénéfique dans la physiologie humaine. Étant donné que le bore est un oligo-élément qui peut être présent dans les suppléments à base de multivitamines-multiminéraux à prise quotidienne ou dans certains produits thérapeutiques spécifiques à condition que des données concluantes accompagnent la demande d'homologation du produit, la NHPD a fixé une dose de référence chronique minimale et une dose thérapeutique maximale, ajustées pour prendre en considération l'apport quotidien acceptable et toutes deux calculées sur la base de la même étude phare (Price *et coll.* 1996a) utilisée par toutes les autres autorités de réglementation internationales réputées.

Une dose de référence chronique est une estimation d'une exposition orale quotidienne de manière chronique (jusqu'à une vie entière) pour une population d'humains (incluant les sous groupes sensibles) telle qu'elle pourrait être sans risques appréciables d'effets délétères au cours d'une vie entière. Un apport quotidien acceptable est défini comme une quantité d'un produit chimique à laquelle une personne peut être exposée quotidiennement pendant une longue période (habituellement une vie entière) sans souffrir d'effets délétères (USEPA-IRIS 2007).

La DPSN a utilisé le même CI de 1 000 que celui utilisé par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire pour fixer la dose de référence chronique du bore en tant qu'oligo-élément sans allégation spécifique relative à la santé, mais en tant qu'ingrédient médicinal de produits de santé naturels de multivitamines-multiminéraux à prise quotidienne. Ce CI comprend le facteur d'innocuité par défaut x10 pour la variabilité entre les espèces et le facteur d'innocuité par défaut x10 pour la variabilité au sein d'une même espèce, plus un facteur d'innocuité x10 pour les toxicités éventuelles pour le développement du fœtus et les fonctions reproductrices mâle et femelle. Ce CI par défaut est utilisé comme valeur maximale pour le scénario le plus défavorable puisque les produits de santé naturels de multivitamines-multiminéraux sont consommés sur une base quotidienne pendant de nombreuses années. Il s'agit d'une approche très prudente d'atténuation des risques et toutes les autres autorités internationales ayant établi des seuils de tolérance ou des apports admissibles ont choisi de revoir le CI à la baisse en réduisant le facteur pour la variabilité entre les espèces ou le facteur pour la variabilité au sein d'une même espèce sur la base de preuves attestant de similitudes pharmacocinétiques.

La dose de référence de la DPSN pour le bore se calcule de la manière suivante:

$$9,6 \text{ mg/kg pc/jour/CI de } 1\ 000 = 0,01 \text{ mg/kg pc/jour} \times 70 \text{ kg (poids corporel de référence)} = 0,7 \text{ mg/jour.}$$

Les produits de santé naturels multivitamines-multiminéraux renfermant du bore en tant qu'oligo-élément peuvent porter des allégations relatives à la santé dans la mesure où elles sont générales (p. ex., pour le maintien d'une bonne santé) ou des allégations plus spécifiques relativement à d'autres ingrédients médicinaux. Toutefois, aucune allégation relative à la santé spécifiquement associée à la teneur en bore ne sera autorisée tant que des données précises à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité du bore ne seront pas disponibles. Ces produits devront également porter la mention "réservés aux adultes". Les produits qui contiennent moins de 700 µg/jour de bore ne devront néanmoins porter aucune autre mise en garde.

Étant donné que la Therapeutic Goods Administration de l'Australie a autorisé les allégations relatives à la santé se rapportant à la minéralisation osseuse sur l'étiquette

des produits de santé à base de bore, la DPSN s'attend à ce que ceux qui présentent des demandes de licence de mise en marché soumettent des données justifiant la présence de telles allégations sur l'étiquette des produits de santé naturels commercialisés au Canada. Pour fixer la dose maximale sécuritaire pour ces produits thérapeutiques, la DPSN a calculé l'apport quotidien admissible pour toutes les sources de bore, en se basant sur une CSENO de 9,6 mg/kg pc/jour et un CI de 100, lequel comprend le facteur d'innocuité par défaut pour la variation entre espèces x10, le facteur d'innocuité par défaut pour la variation au sein d'une même espèce x10, mais aucun autre facteur d'innocuité x10 puisque ces produits sont destinés à des adultes d'un certain âge. Il est à noter qu'au regard de l'atténuation du risque, le CI de 100 demeure nettement plus prudent que celui utilisé par les autres autorités internationales pour fixer l'apport limite en bore. Si l'on considère le poids corporel de référence, soit 70 kg, l'apport quotidien admissible est le suivant:

$$9,6 \text{ mg/kg pc/jour} / 100 = 0,096 \text{ mg/kg pc/jour} \times 70 \text{ kg (poids corporel de référence)} = 6,72 \text{ mg/jour.}$$

La dose maximale admissible (en l'absence de nouvelles données montrant de manière concluante l'innocuité d'une dose plus forte) de bore dans les produits de santé naturels à administration orale destinés à un adulte canadien de 70 kg doit tenir compte de l'apport en bore provenant de l'eau et des aliments (tel que recommandé par l'EGVM 2003). La dose maximale admissible est donc calculée en retranchant le 95^e percentile de l'apport alimentaire (2,5 mg/jour) et hydrique (0,86 mg/jour) de l'apport quotidien admissible:

$$6,72 \text{ mg/jour} - 2,5 \text{ mg/jour} - 0,86 \text{ mg/jour} = 3,36 \text{ mg/jour.}$$

Cette valeur est très proche de la dose maximale autorisée dans les produits de santé par la Therapeutic Goods Administration de l'Australie, l'autorité dont le cadre de réglementation ressemble le plus à celui du Canada.

À la dose maximale admissible de 3,36 mg dans les produits de santé naturels à administration orale et à vocation thérapeutique, les conditions d'utilisation suivantes s'appliquent:

- Aucune allégation relative à la santé associée à la teneur en bore en l'absence de données précises relatives à l'innocuité et à l'efficacité;
- Produit réservé exclusivement aux adultes;
- Produit contre-indiqué chez les femmes enceintes et qui allaitent;
- Avis recommandant de consulter un professionnel de la santé avant de prendre le produit en cas de cancer dépendant des œstrogènes. Cet avis de mise en garde est requis non pas sur la base de preuve confirmant un quelconque risque pour ces

consommateurs, mais parce qu'un tel risque est théoriquement possible et que Santé Canada a choisi une approche prudente malgré le fait que la dose maximale soit établie à un taux équivalent à l'apport quotidien moyen de bore se trouvant naturellement dans l'alimentation et l'eau.

Veillez noter que les doses maximales autorisées dans les produits de santé naturels ne sont pas des apports recommandés. Le but de ces doses limites est d'atténuer les risques de toxicité éventuels. Un produit de santé naturel dont la quantité de bore par dose unitaire est égale ou inférieure à ce maximum ne recevra pas automatiquement l'autorisation de mise en marché. Il incombe à celui qui présente la demande d'homologation de prouver l'innocuité, l'efficacité et la qualité de chaque produit en particulier, à l'aide de données cliniques et scientifiques suffisamment convaincantes.

Les produits de santé naturels non conformes (non homologués) qui contiennent du bore sont rangés dans la catégorie des produits de première priorité en vue de l'homologation (Santé Canada 2006). Autrement dit, les produits de santé naturels contenant du bore pour lesquels aucune demande d'homologation n'a été présentée à la DPSN avant le 1er juin 2004 sont sujets à une mesure ciblée d'application de la conformité par l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments, conformément à sa Politique de conformité et d'application (POL-0001) (Santé Canada 2005).

RÉFÉRENCES

- Allen BC, Strong PL, Price CJ, Hubbard SA, Datson GP. 1996. Benchmark dose analysis of developmental toxicity in rats exposed to boric acid. *Fund. Appl. Toxicol.* 32:194-204.
- ARLA : Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. 2003. Réévaluation de la toxicologie du bore élémentaire. Note de service interne de Santé Canada de Lauri Stachiw à Connie Moase. Août 2003, mise à jour en septembre 2004.
- Armstrong TA, Spears JW, Crenshwa TD, Nielsen FH. 2000. Boron supplementation of a semipurified diet for weanling pigs improves feed efficiency and bone strength characteristics and alters plasma lipid metabolites. *J. Nutr.* 130:2575-2581.
- Barranco WT, Eckhert CD. 2004. Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation. *Cancer Lett.* 8; 216(1):21-29.
- Benderdour M, Bui-Van T, Dicko A, Belleville F. 1998. In vivo and in vitro effects of boron and boronated compounds. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 12:2-7.
- Benson WH, Berge WJ, Dorough HW. 1984. Absence of mutagenic activity of sodium borate (borax) and boric acid in the salmonella preincubation test. *Environ. Toxicol. Chem.* 3:209.
- Chapin RE, Ku WW, Kenney MA, McCoy H, Gladen B, Wine RN, Wilson R, Elwell MR. 1997. The effects of dietary boron on bone strength in rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 35:205-215.
- Cöl M, Cöl C. 2003. Environmental boron contamination in waters of Hisarcik area in the Kutahya Province of Turkey. *Food. Chem. Toxicol.* 41:1417-1420.
- Coughlin JR, Nielsen FH. 1999. Advances in boron essentiality research: Symposium summary. Dans : *New Aspects of Trace Element Research*, Abdulla M, Bost M, Gamon S, Arnaud P, Chazot G (éds.). Smith-Gordon, London, pp. 33-41.
- Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, Rainey C, Marshall J, De Kernion JB, Eckhert CD. 2004. Dietary boron intake and prostate cancer risk. *Oncol. Rep.* 11:887-892.
- Culver BD, Hubbard SA. 1996. Inorganic boron health effects in humans: an aid to risk assessment and clinical judgement. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 9:175-184.

- Devirian TA, Volpe SL. 2003. The physiological effects of dietary boron. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 43(2):219-31.
- Dieter MP. 1994. Toxicity and carcinogenicity studies of boric acid in male and female B6C3F1 mice. *Environ. Health Perspect.* 1994 Nov; 102(suppl. 7):93-97.
- Dixon RL, Lee IP, Sherins RJ. 1976. Methods to assess reproductive effects of environmental chemicals: Studies of cadmium and boron administered orally. *Environ. Health Perspect.* 13:59.
- ECETOC : European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. 1994. Reproductive and general toxicology of some inorganic borates and risk assessment for human beings. Rapport technique n° 65. Bruxelles : European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals.
- Eckhert CD. 1998. Boron stimulated embryonic trout growth. *J. Nutr.* 128:2488-2493.
- EFSA : European Food Safety Authority. 2004. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Boron (Sodium Borate and Boric Acid). 80:1-22.
- EGVM : Expert Group on Vitamins and Minerals. 2003. Safe upper levels for vitamins and minerals. Food Standards Agency. Royaume-Uni URL : <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/vitmin2003.pdf>, site consulté le 05 février 2007.
- Ellenhorn MJ. 1997. *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnoses and Treatment of Human Poisoning* 2^e éd. Baltimore MD : Williams & Wilkins.
- Fang W, Wu P, Hu R, Huang Z. 2003. Environmental Se-Mo-B deficiency and its possible effects on crops and Keshan-Beck disease (KBD) in the Chousang area, Yao County, Shaanxi Province, China. *Environ. Geochem. Health* 25:267-80.
- Fort DJ, Propst TL, Stover EL, Strong PL, Murray FJ. 1998. Adverse reproductive and developmental effects in *Xenopus* from insufficient boron. *Biol. Trace Elem. Res.* 66:237-259.
- Fort DJ, Stover EL, Strong PL, Murray FJ, Keen CL. 1999. Chronic feeding of a low boron diet adversely affects reproduction and development in *Xenopus laevis*. *J. Nutr.* 129:2055-2060.

- Gallardo-Williams MT, Chapin RE, King PE, Moser GJ, Goldsworthy TL, Morrison JP, Maronpot RR. 2004. Boron supplementation inhibits the growth and local expression of IGF-1 in Human Prostate Adenocarcinoma (LNCaP) tumors in nude mice. *Toxicol. Pathol.* 32:73-78.
- Hamilton EI, Minski MJ. 1973. Abundance of the chemical elements in man's diet and possible relations with environmental factors. *Sci. Total Environ.* 1:375.
- Heindel JJ, Price CJ, Field EA, Marr MC, Myers CB, Morrissey RE, Schwetz BA. 1992. Developmental toxicity of boric acid in mice and rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 18:266-77.
- Hunt CD. 1996. Biochemical effects of physiological amounts of dietary boron. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 9:185-213.
- Hunt CD, Friel JK, Johnson LK. 2004. Boron concentrations in milk from mothers of full-term and premature infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 80:1327-1333.
- Hunt CD, Meacham SL. 2001. Aluminum, boron, calcium, copper, iron, magnesium, manganese, molybdenum, phosphorus, potassium, sodium, and zinc: concentrations in common western foods and estimated daily intakes by infants; toddlers; and male and female adolescents, adults, and seniors in the United States. *J. Am. Diet. Assoc.* 101:1058-1060.
- IEHR : Institute for Evaluating Health Risks. 1997. An assessment of boric acid and borax using the IEHR evaluative process for assessing human developmental and reproductive toxicity of agents. *Reprod. Toxicol.* 11:123-160.
- IOM : Institute of Medicine. 2001. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC : National Academy Press.
- Jansen JA, Andersen J, Schou JS. 1984a. Boric acid single dose pharmacokinetics after intravenous administration to man. *Arch. Toxicol.* 55:64-67.
- Jansen JA, Schou JS, Aggerbeck A. 1984b. Gastro-intestinal absorption and in vitro release of boric acid from water-emulsifying ointments. *Food. Chem. Toxicol.* 22:49-53.
- Ku WW, Chapin RE, Wine RN. 1993. Testicular toxicity of boric acid relationship of dose to lesion development and recovery in the F344 rat. *Reprod. Toxicol.* 7:305-319.

- Lanoue L, Taubeneck MW, Muniz J, Hanna LA, Strong PL, Murray FJ, Nielsen FH, Hunt CD, Keen CL. 1998. Assessing the effects of low boron diets on embryonic and fetal development in rodents using in vitro and in vivo model systems. *Biol. Trace Elem. Res.* 66:271-298.
- Lee IP, Sherins RJ, Dixon RL. 1978. Evidence of germinal aplasia in male rats by environmental exposure to boron. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45:577.
- Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Oderda GM, Schmitz BF. 1988. Clinical manifestations of toxicity in a series of 784 boric acid ingestions. *Am. J. Emerg. Med.* 6:209-213.
- Miljkovic D, Miljkovic N, McCarty MF. 2004 Up-regulatory impact of boron on vitamin D function -- does it reflect inhibition of 24-hydroxylase? *Med. Hypoth.* 63(6):1054-1056.
- Moore JA, and Expert Scientific Committee. 1997. An assessment of boric acid and borax using the IEHR evaluative process for assessing human developmental and reproductive toxicity of agents. *Reprod. Toxicol.* 11:123-160.
- Mortier R, Vandecasteele C, Hoste J, den Hartog F. 1986. Determination of boron in magnesium oxide by charged particle activation analysis. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 105(1):47-56.
- Murray FJ. 1995. A human health risk assessment of boron (boric acid and borax) in drinking water. *Res. Tox. Pharm.* 22:221-230.
- Murray FJ. 1998. A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and human. *Biol. Trace Elem. Res.* 66:331-341.
- Murray FJ, Anderson ME. 2001. Data-derived uncertainty factors: boric acid (BA) as a case study. *Hum. Ecol. Risk Assess.* 7(1):125-138.
- Naghii MR, Samman S. 1997. The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Biol. Trace Elem. Res.* 56: 273-286.
- National Toxicology Program. 1987. Toxicology and carcinogenesis studies of boric acid (CAS No. 10043-35-3) in B6C3F1 mice (feed studies). NTP Technical Report Series No. 324, Research Triangle Park, NC. URL : http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr324.pdf, site consulté le 24 avril 2006.

- Newnham RE. 1991. Agricultural practices affect arthritis. *Nutr. Health* 7(2):89-100.
- Newnham RE. 1994. Essentiality of boron for healthy bones and joints. *Environ. Health Perspect.* 102(suppl. 7):83-85.
- Nielsen FH. 1986. Other elements. Dans : Trace elements in human and animal nutrition. Vol. 2. 5^e édition. Mertz W (éd.). Academic Press, Orlando, Floride 415.
- Nielsen. 1989. Dietary boron affects variables associated with copper metabolism in humans. "6th international Trace Element symposium, 1989 AS, B, Br, Co, Cr, F, Fe, Mn, Ni, Sb, Sc, Si, Sn and other trace elements" Jena : Friedrich-Schiller-Universität, pp.1106-1111.
- Nielsen FH. 1992. Facts and fallacies about boron. *Nutr. Today* 27:6-12.
- Nielsen FH. 1994. Biochemical and physiologic consequences of boron deprivation in humans. *Environ. Health Perspect.* 102 (suppl. 7): 59-63.
- Nielsen FH. 1998. The justification for providing dietary guidance for the nutritional intake of boron. *Biol. Trace Elem. Res.* 66:319-330.
- Nielsen FH. 2004a. Dietary fat composition modifies the effect of boron on bone characteristics and plasma lipids in rats. *Biofactors* 20:161-171.
- Nielsen FH. 2004b. The alteration of magnesium, calcium and phosphorus metabolism by dietary magnesium deprivation in postmenopausal women is not affected by dietary boron deprivation. *Magnesium Res.* 17(3):197-210.
- Nielsen FH, Gallagher SK, Johnson LK, Nielsen EJ. 1992. Boron enhances and mimics some effects of estrogen therapy in postmenopausal women. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 5:237-246.
- Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, Hunt JR. 1987. Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. *FASEB J.* 1:394-397.
- Nielsen FH, Mullen LM, Gallagher SK. 1990. Effect of boron depletion and repletion on blood indicators of calcium status in humans fed a magnesium–low diet. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 3:45-54.
- Nielsen FH, Mullen LM, Nielsen EJ. 1991. Dietary boron affects blood cell counts and haemoglobin concentrations in humans. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 4:211-213.

- Nielsen FH, Penland JG. 1999. Boron supplementation of peri-menopausal women affects boron metabolism and indices associated with macromineral metabolism, hormonal status and immune function. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 12:251-261.
- OMS-PISSC 1998. Programme des Nations Unies pour l'environnement / Organisation internationale du Travail / Organisation mondiale de la Santé. Programme international sur la sécurité des substances chimiques. Critères d'hygiène de l'environnement 204, Bore. URL : <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc204.htm#PartNumber:1>, site consulté le 19 janvier 2005.
- Pahl MV, Culver BD, Strong PL, Murray FJ, Vaziri ND. 2001. The effect of pregnancy on renal clearance of boron in humans: a study based on normal dietary intake of boron. *Toxicol. Sci.* 60:252-256.
- Pahl M, Culver D, Vaziri ND. 2005. Boron and the Kidney. *J. Ren. Nutr.* 15:362-370.
- Peng X, Lingxia Z, Schrauzer GN, Xiong G. 2000. Selenium, boron, and germanium deficiency in the etiology of Kashin-Beck disease. *Biol. Trace Elem. Res.* 77:193-197.
- Penland JG. 1994. Dietary boron, brain function, and cognitive performance. *Environ. Health Perspect.* 102(suppl. 7):65-72.
- Penland JG. 1998. The importance of boron nutrition for brain and psychological function. *Biol. Trace Elem. Res.* 66:299-317.
- PQ Corporation. 2007. Magnesium Sulfate – Products and Specifications. URL : <http://www.pqcorp.com/productlines/MagnesiumSulfateSpecs.asp>, site consulté le 24 février 2007.
- Price CJ, Marr MC, Myers CB, Seely JC, Heindel JJ, Schwartz A. 1996b. Developmental toxicity of boric acid in rabbits. *Fund. Appl. Toxicol.* 34:176-187.
- Price CJ, Strong PL, Marr MC, Myers CB, Murray FJ. 1996a. Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation. *Fund. Appl. Toxicol.* 32:179-193.
- Rainey CJ, Nyquist LA, Christensen RE, Strong PL, Culver BD, Coughlin JR. 1999. Daily boron intake from the American diet. *J. Am. Diet. Assn.* 99(3):335-340.

- Rohm et Haas. 2007. Brine: boron removal from $MgCl_2$ and NaCl. URL : <http://www.rohmhaas.com/ionexchange/IP/boron.html>, site consulté le 24 février 2007.
- Rowe RI, Eckhert CD. 1999. Boron is required for zebrafish embryogenesis. *J. Exp. Biol.* 202:1649-1654.
- Samman S, Naghii MR, Lyons Wall PM, Verus AP. 1998. The nutritional and metabolic effects of boron in humans and animals. *Biol. Trace Elem. Res.* 66:227-235.
- Santé Canada. 1991. Boron. Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Programme de la sécurité des milieux, Bureau de la qualité de l'eau et de la santé. URL : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/water-eau/doc-sup-appui/boron-bore/boron-bore_e.pdf, site consulté le 09 avril 2007, 7 pp.
- Santé Canada. 2005. Direction générale des produits de santé et des aliments, Politique de conformité et d'application, POL-0001, Version 2. URL : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/pol/pol_1_e.html, site consulté le 24 avril 2006.
- Santé Canada. 2006. Politique de conformité concernant les produits de santé naturels. URL : http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/pol/compli-conform/complian-conform_pol_e.html, site consulté le 24 avril 2006.
- Sayli BS, Tuccar E, Elhan AH. 1998. An assessment of fertility in boron-exposed Turkish subpopulations. *Reprod. Toxicol.* 12:297-304.
- Schou RS, Jansen JA, Aggerbeck B. 1984. Human pharmacokinetics and safety of boric acid. *Arch. Toxicol.* (suppl. 7):232-235.
- Siegel E, Wason S. 1986. Boric acid toxicity. *Pediatr. Clin. North Am.* 33:363.
- USEPA-IRIS : United States Environmental Protection Agency – Integrated Risk Information System. 2004. Toxicological review of boron and compounds. U.S. Environmental Protection Agency. URL : <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0410-tr.pdf>, site consulté le 09 avril 2007.
- USEPA-IRIS : United States Environmental Protection Agency – Integrated Risk Information System. 2007. Glossary of IRIS Terms. URL : <http://www.epa.gov/iris/gloss8.htm> site consulté le 21 juin 2007.

Usuda K, Kono K, Iguchi K, Nishiura K, Miyata K, Shimahara M, Konda T, Hashiguchi N, Senda J. 1996. Hemodialysis effect on serum boron level in the patients with long term hemodialysis. *Sci. Total Environ.* 193:283-290.

Weir RJ, Fisher RS. 1972. Toxicologic studies on borax and boric acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23(3):351-64.

WHO-ICPS 1998. United Nations Environment Programme/ International Labour Organisation/ World Health Organization. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 204. Boron. URL : <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc204.htm#PartNumber:1>, site consulté le 19 janvier 2005.

Zittermann A. 2003. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr.* 89(5):552-72.

Zook EG, Lehmann J. 1965. Total diet study. Content of ten minerals-aluminum, calcium, phosphorus, sodium, potassium, boron, copper, iron, manganese and magnesium. *J. Assoc. Off. Agric. Chem.* 48:850.