

Avis

Notre référence : 16-100030-245

L'adoption pour l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (l'ICH) ligne directrice : Q3D : Directive concernant les impuretés élémentaires

Santé Canada a le plaisir d'annoncer l'adoption de cette ligne directrice de l'ICH Q3D : Directive concernant les impuretés élémentaires.

Cette ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec cette d'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Santé Canada.

Santé Canada est conscient que la portée et l'objet de ses lignes directrices actuelles peuvent ne pas toujours correspondre en totalité à ceux des lignes directrices de l'ICH qui sont introduites dans le cadre de l'engagement du Santé Canada envers l'harmonisation à l'échelle internationale et le Processus de l'ICH. Dans de tels cas, les lignes directrices de l'ICH adoptées par du Santé Canada auront préséance.

Santé Canada a pris l'engagement d'éliminer ces incohérences par la mise en oeuvre d'un plan de travail graduel qui examinera l'impact lié à l'adoption des lignes directrices de l'ICH. Ce processus aboutira à la modification ou, si les révisions à apporter sont trop nombreuses, au retrait de certaines lignes directrices du Santé Canada.

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site web de Santé Canada (<http://web.hc-sc.gc.ca/index-fra.php>).

Si vous avez des questions ou commentaires concernant cette ligne directrice, veuillez communiquer avec :

Bureau des sciences pharmaceutiques (BSP)
Courriel : bps_enquiries_enquetes_bsp@hc-sc.gc.ca
Téléphone : 613-941-3184
Télécopieur : 613-941-0571



LIGNE DIRECTRICE

Directive concernant les impuretés élémentaires
ICH thème Q3D

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2016/01/29
Date mis en vigueur	2016/01/29

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant considérablement les facteurs de risque pour la santé de la population canadienne tout en maximalisant la sûreté que procure le système de réglementation des produits de santé et des aliments; et • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains et en leur fournissant les renseignements nécessaires pour qu'ils prennent des décisions éclairées quant à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et de aliments</i></p>
--	--

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2016

also available in English under the following Title: Q3D: Guideline for Elemental Impurities

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec la lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables à Santé Canada.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Ce document doit accompagner cet avis et les sections appropriées des autres lignes directrices concernées.

Historique du document

Code	Historique	Date
Q3D	Approbation par le Comité directeur à l'étape 2a.	6 juin 2013
Q3D	Approbation par le Comité directeur à l'étape 2b et diffusion aux fins de consultation publique.	6 juin 2013
Q3D	Rectificatifs apportés après la signature : <ul style="list-style-type: none">• tableau 4.1 : les éléments W et Al ont été supprimés de la liste des impuretés élémentaires incluses respectivement dans les groupes 2B et 3;• tableau A.2.1 : l'élément Ni est passé du groupe 2 au groupe 3.	14 juin 2013
Q3D	Modifications mineures d'ordre rédactionnel après la signature : suppression des références à l'annexe 5 (aux pages i et 13); suppression du texte superflu (page 4); changement de l'option 2 pour l'option 2a (page 10); insertion du texte omis à la rubrique Toxicité limitant l'innocuité (page 35); suppression du texte superflu en double (page 41); remplacement des références aux « métaux » dans le texte et au « métal » dans le titre du tableau A.4.7 par « éléments » (page 73); et suppression de l'entête du tableau A.4.10 (page 75).	26 juillet 2013
Q3D	Ajout de numéros de ligne pour faciliter la formulation de commentaires par les parties prenantes.	30 septembre 2013
Q3D	Approbation par le Comité directeur à l'étape 4 et adoption recommandée aux organismes de réglementation de l'ICH.	12 novembre 2014

Version la plus récente de l'étape 4

Code	Historique	Date
Q3D	Rectifications à corriger : le facteur modificatif figurant dans le texte de l'évaluation de l'innocuité du sélénium (qui a passé de 10 à 2, conformément à la section 3.1); et deux références, pour des raisons d'uniformité, dans l'évaluation de l'innocuité du baryum (référence supprimée) et du vanadium (référence révisée).	16 décembre 2014

***Avis juridique :** Le présent document est protégé par le droit d'auteur et peut être utilisé, reproduit, intégré à d'autres documents, adapté, modifié, traduit ou distribué sous licence publique, à condition que le droit d'auteur de la Conférence internationale d'harmonisation (ICH) relatif au document soit mentionné en tout temps. Dans tous les cas d'adaptation, de modification ou de traduction du document, les mesures raisonnables doivent être prises en vue d'indiquer, de délimiter ou de mentionner clairement que des modifications ont été apportées au document original ou que les changements sont fondés sur ce document. On doit éviter de donner l'impression que l'adaptation, la modification ou la traduction du document original a été ratifiée ou commanditée par l'ICH.*

Le document est fourni « tel quel », sans garantie aucune. Dans aucun cas l'ICH ou les auteurs du document original ne doivent être tenus responsables, relativement à toute réclamation ou obligation ou tous dommages découlant de l'utilisation du document.

Les permissions susmentionnées ne s'appliquent pas au contenu fourni par un tiers. Par conséquent, la permission de reproduire des documents pour lesquels les droits d'auteur sont conférés à un tiers doit être obtenue du titulaire du droit d'auteur.

Table des matières

1. INTRODUCTION	1
2. PORTÉE	1
3. ÉVALUATION DE L'INNOCUITÉ DES IMPURETÉS ÉLÉMENTAIRES POTENTIELLES	2
3.1 Principes de l'évaluation de l'innocuité des impuretés élémentaires pour les voies d'administration orale, parentérale et par inhalation	2
3.2 Autres voies d'administration	3
3.3 Justification des concentrations d'impuretés élémentaires supérieures à une exposition journalière admissible (EJA) établie	4
3.4 Produits parentéraux	5
4. CLASSIFICATION DES ÉLÉMENTS	6
5. ÉVALUATION DES RISQUES ET CONTRÔLE DES IMPURETÉS ÉLÉMENTAIRES ...	7
5.1 Principes généraux	8
5.2 Sources potentielles des impuretés élémentaires	8
5.3 Détection des impuretés élémentaires potentielles	9
5.4 Recommandations concernant les éléments à prendre en compte dans l'évaluation des risques	11
5.5 Évaluation	12
5.6 Résumé du processus d'évaluation des risques	13
5.7 Considérations particulières concernant les produits issus de la biotechnologie	14
6. CONTRÔLE DES IMPURETÉS ÉLÉMENTAIRES	15
7. CONVERSION ENTRE LES EJA ET LES LIMITES DE CONCENTRATION	16
8. SPÉCIATION ET AUTRES CONSIDÉRATIONS	18
9. MÉTHODES D'ANALYSE	19
10. GESTION DU CYCLE DE VIE	19
GLOSSAIRE	21
RÉFÉRENCES	26
ANNEXE 1 : MÉTHODE POUR ÉTABLIR DES LIMITES D'EXPOSITION	27
ANNEXE 2 : EJA ÉTABLIES POUR LES IMPURETÉS ÉLÉMENTAIRES	31
ANNEXE 3 : ÉVALUATIONS INDIVIDUELLES DE L'INNOCUITÉ	33
ANNEXE 4 : EXEMPLES ILLUSTRATIFS	94

1. INTRODUCTION

Les impuretés élémentaires présentes dans les produits pharmaceutiques peuvent provenir de plusieurs sources; il peut s'agir de catalyseurs résiduels ajoutés intentionnellement au cours de la synthèse, ou elles peuvent exister sous forme d'impuretés [par exemple (p. ex.), à la suite d'interactions avec l'équipement de transformation ou le contenant et dispositif de fermeture, ou parce qu'elles sont présentes dans les composants du produit pharmaceutique]. Comme les impuretés élémentaires n'apportent aucun bienfait thérapeutique au patient, leur concentration dans le produit pharmaceutique doit être contrôlée afin qu'elle reste dans des limites acceptables. La présente directive est divisée en trois parties : l'évaluation des données sur la toxicité des impuretés élémentaires potentielles; l'établissement d'une exposition journalière admissible (EJA) pour chaque élément dont la toxicité est préoccupante; et l'adoption d'une approche fondée sur les risques pour contrôler les impuretés élémentaires présentes dans les produits pharmaceutiques. Les requérants ne sont pas tenus de réduire les limites en fonction de la capacité du procédé, à condition que les impuretés élémentaires présentes dans les produits pharmaceutiques ne dépassent pas les EJA. On considère que les EJA établies dans la présente directive protègent la santé publique de toutes les populations de patients. Dans certains cas, des concentrations d'impuretés élémentaires plus faibles peuvent être justifiées lorsque l'on a démontré que les concentrations inférieures au seuil de toxicité ont une incidence sur d'autres caractéristiques de qualité du produit pharmaceutique (p. ex., une dégradation de la substance pharmaceutique catalysée par un élément). En outre, d'autres limites pourraient devoir être envisagées du point de vue de la qualité pharmaceutique pour les éléments dont les EJA sont élevées, et il faut alors consulter d'autres lignes directrices (p. ex., la directive Q3A de l'ICH).

La présente directive propose un processus d'évaluation et de contrôle des impuretés élémentaires présentes dans les produits pharmaceutiques au moyen des principes de gestion des risques décrits dans la directive Q9 de l'ICH. Ce processus offre une plateforme pour l'élaboration d'une stratégie de contrôle axée sur les risques visant à limiter la présence d'impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques.

2. PORTÉE

La directive vise les nouveaux produits pharmaceutiques finis (selon la définition figurant dans les directives Q6A et Q6B de l'ICH) et les nouveaux produits pharmaceutiques qui contiennent des substances pharmaceutiques existantes. Les produits pharmaceutiques qui contiennent des protéines et des polypeptides purifiés (y compris les protéines et les polypeptides d'origine recombinante ou non recombinante), leurs dérivés et les produits dont ils sont des composants (p. ex., les conjugués) sont visés par la présente directive, tout comme les produits pharmaceutiques qui contiennent des polypeptides, des polynucléotides et des oligosaccharides produits de manière synthétique.

La présente directive ne vise pas les produits à base de plantes médicinales, les produits radiopharmaceutiques, les vaccins, les métabolites cellulaires, les produits de l'ADN, les extraits d'allergène, les cellules, le sang total, les composants cellulaires du sang ou les dérivés sanguins, y compris le plasma et les dérivés plasmatiques, les solutions de dialyse qui ne sont pas destinées à la circulation systémique et les éléments intentionnellement inclus dans le produit pharmaceutique à des fins thérapeutiques. La présente directive ne vise pas non plus les produits à base de gènes (thérapie génique), de cellules (thérapie cellulaire) et de tissus (ingénierie tissulaire). Dans certaines régions, ces produits s'appellent médicaments de thérapie innovante.

La présente directive ne vise pas non plus les produits pharmaceutiques utilisés durant les essais cliniques. Les principes figurant dans la présente directive peuvent être utiles pour évaluer les impuretés élémentaires qui peuvent être présentes dans un nouveau produit pharmaceutique au fur et à mesure de la mise au point du procédé de commercialisation.

On ne prévoit pas l'application de la directive Q3D aux produits existants moins de 36 mois après la publication de la directive par l'ICH.

3. ÉVALUATION DE L'INNOCUITÉ DES IMPURETÉS ÉLÉMENTAIRES POTENTIELLES

3.1 Principes de l'évaluation de l'innocuité des impuretés élémentaires pour les voies d'administration orale, parentérale et par inhalation

La méthode utilisée pour établir l'EJA de chaque impureté élémentaire est expliquée en détail à l'annexe 1. Les éléments inclus dans la présente directive ont été évalués en examinant les données accessibles au grand public figurant dans les revues scientifiques, les rapports et les études de recherche du gouvernement, les normes réglementaires internationales (visant les produits pharmaceutiques) et les documents d'orientation, ainsi que les rapports de recherche et d'évaluation des autorités réglementaires. Ce processus suit les principes décrits dans la directive Q3C de l'ICH, intitulé Directive sur les solvants résiduels. Les renseignements existants ont été examinés afin d'établir les EJA pour les voies orale, parentérale et par inhalation. Par souci de commodité, les EJA visant les produits pharmaceutiques qui sont présentées au tableau A.2.1 de l'annexe 2 ont été arrondies à 1 ou 2 chiffres significatifs.

Un résumé de l'évaluation de l'innocuité, qui mentionne l'étude décisive pour l'établissement de l'EJA de chaque élément, figure à l'annexe 3. Les données concernant l'iridium, l'osmium, le rhodium et le ruthénium ne sont pas suffisantes pour établir les EJA par n'importe quelle voie d'administration. Les EJA de ces éléments ont été établies sur la base de leur similarité avec le palladium.

Les facteurs pris en compte dans l'évaluation de l'innocuité visant à établir les EJA sont énumérés ci-après par ordre approximatif de pertinence :

- l'état d'oxydation probable de l'élément présent dans le produit pharmaceutique;
- les données sur l'exposition humaine et l'innocuité, lorsqu'elles apportaient des renseignements pertinents;
- l'étude sur les animaux la plus pertinente;
- la voie d'administration;
- le ou les paramètres pertinents.

Il existe des normes relatives aux doses journalières d'exposition dans les aliments, dans l'eau et l'air, de même que d'exposition professionnelle pour quelques-unes des impuretés élémentaires. Le cas échéant, ces normes ont été prises en compte dans l'évaluation de l'innocuité et l'établissement des EJA.

L'étude sur les animaux menée sur la période la plus longue a généralement servi à établir l'EJA. Lorsque l'on a jugé qu'une étude sur les animaux menée sur une période plus courte était la plus pertinente, la justification d'un tel choix a été incluse dans l'évaluation de l'innocuité individuelle.

On a accordé la préférence aux études sur l'inhalation menées au moyen de sels solubles (le cas échéant) par rapport aux études qui utilisaient des particules pour évaluer l'innocuité par inhalation et calculer les EJA par inhalation. Selon les données existantes, les EJA par inhalation étaient basées soit sur la toxicité locale (appareil respiratoire), soit sur la toxicité systémique. Les doses ont été normalisées à une exposition de 24 heures et de 7 jours pour les EJA établies pour l'administration par inhalation (et pour les voies orale ou parentérale, le cas échéant).

Lorsqu'il n'existait aucune donnée ou lorsque les données existantes n'étaient pas jugées suffisantes pour évaluer l'innocuité pour l'administration par voie parentérale ou par inhalation, on a utilisé des facteurs modificatifs basés sur la biodisponibilité orale pour calculer l'EJA à partir de l'EJA par voie orale :

- biodisponibilité orale < 1 % : diviser par un facteur modificatif de 100;
- biodisponibilité orale \geq 1 % et < 50 % : diviser par un facteur modificatif de 10;
- biodisponibilité orale \geq 50 % et < 90 % : diviser par un facteur modificatif de 2;
- biodisponibilité orale \geq 90 % : diviser par un facteur modificatif de 1.

Lorsqu'il n'existait aucune donnée sur la biodisponibilité orale ou sur les limites d'exposition professionnelle par inhalation, on a utilisé une EJA calculée en fonction de l'EJA par voie orale divisée par un facteur modificatif de 100 (référence 1).

3.2 Autres voies d'administration

On a établi des EJA pour l'administration par voie orale ou parentérale et par inhalation. Lorsqu'il est nécessaire d'obtenir des EJA pour d'autres voies d'administration, les concepts

décrits dans la présente directive peuvent servir à les calculer. Une évaluation peut soit augmenter, soit diminuer une EJA établie. Le processus de calcul de l'EJA pour une autre voie d'administration peut comprendre les étapes suivantes :

- prendre l'EJA pour voie orale figurant à l'annexe 3 comme point de départ pour établir l'EJA propre à une voie d'administration. Selon une évaluation scientifique, les EJA pour la voie parentérale et pour l'inhalation pourraient être des points de départ plus appropriés;
- évaluer s'il est prévu que l'impureté élémentaire ait des effets localisés lorsqu'elle est administrée par la voie d'administration prévue :
 - si l'on s'attend à des effets localisés, évaluer si une modification vers une EJA établie est nécessaire;
 - examiner les doses ou les expositions auxquelles ces effets devraient se produire par rapport à l'effet indésirable utilisé pour déterminer une EJA établie;
 - si l'on ne s'attend pas à des effets localisés, il n'est pas nécessaire de procéder à une modification vers une EJA établie;
- dans la mesure du possible, évaluer la biodisponibilité de l'élément pour la voie d'administration prévue et la comparer à celle de l'EJA établie :
 - lorsque l'on observe une différence, on peut appliquer un facteur de correction à l'EJA établie. Par exemple, lorsque l'on ne s'attend à aucun effet localisé, si la biodisponibilité orale d'un élément est de 50 % et sa biodisponibilité par la voie prévue est de 10 %, on peut appliquer un facteur de correction de 5;
- si une EJA proposée pour une nouvelle voie d'administration est supérieure à une EJA établie, on pourrait devoir tenir compte des caractéristiques de qualité.

3.3 Justification des concentrations d'impuretés élémentaires supérieures à une exposition journalière admissible (EJA) établie

Dans certains cas, des concentrations d'impuretés élémentaires supérieures à une EJA établie (voir le tableau A.2.1) peuvent être admissibles. Ces cas peuvent comprendre, sans toutefois s'y limiter, les situations suivantes :

- l'administration intermittente;
- l'administration à court terme (c'est-à-dire 30 jours ou moins);
- des indications précises (p. ex., potentiellement mortel, besoins médicaux non satisfaits, maladies rares).

Quelques exemples de justification de la concentration accrue d'une impureté élémentaire en utilisant une approche de sous-facteur d'un facteur modificatif (réf. 2 et 3) figurent ci-après. D'autres approches peuvent également permettre de justifier une concentration accrue. Toute concentration proposée supérieure à une EJA établie doit être justifiée au cas par cas.

Exemple 1 : l'élément X est présent dans un produit pharmaceutique administré par voie orale. On détermine une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 1,1 milligramme/kilogramme/jour (mg/kg/j), tirée de la monographie de l'élément X figurant à l'annexe 3. On établit les facteurs modificatifs respectifs F1 à F5 à 5, 10, 5, 1 et 1. Selon l'approche standard relative aux facteurs modificatifs décrite à l'annexe 1, l'EJA est calculée comme suit :

$$\text{EJA} = 1,1 \text{ mg/kg/j} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 220 \text{ microgramme } (\mu\text{g})/\text{jour}$$

Le facteur modificatif F2 (valeur par défaut = 10) peut être subdivisé en deux sous-facteurs, un pour la toxicocinétique et un pour la toxicodynamie, chacun dans une fourchette de 1 à 3,16. Sur la base de la demi-vie du plasma de 5 jours, on pourrait faire baisser le facteur d'ajustement de la toxicocinétique à 1,58 pour une administration hebdomadaire (~1 demi-vie) et à 1 pour une administration mensuelle (~5 demi-vies). En utilisant l'approche par le sous-facteur de F2, on peut calculer la concentration proposée de l'élément X administré une fois par semaine comme suit :

$$\text{Concentration proposée} = 1,1 \text{ mg/kg/j} \times 50 \text{ kg} / 5 \times (1,6 \times 3,16) \times 5 \times 1 \times 1 = 440 \mu\text{g/jour}$$

Par souci de commodité, cette valeur est arrondie à 400 $\mu\text{g/jour}$.

Exemple 2 : l'approche du facteur d'ajustement de la toxicocinétique peut également convenir aux impuretés élémentaires qui n'ont pas été préparées selon l'approche du facteur modificatif. Un niveau de risque minimal (NRM) de 0,02 mg/kg/jour pour l'élément Z a été utilisé pour calculer l'AJE par voie orale. Selon les sources documentaires, la demi-vie du plasma a été établie à 4 jours. Cet élément est une impureté présente dans un produit pharmaceutique administré par voie orale une fois toutes les trois semaines (~ 5 demi-vies). Selon les principes de la cinétique de premier ordre, l'AJE établie de 1 000 $\mu\text{g/jour}$ est modifiée comme suit :

$$\text{Concentration proposée} = 0,02 \text{ mg/kg/j} \times 50 \text{ kg} / 1/3,16 = 3,16 \text{ mg/jour}$$

Par souci de commodité, cette valeur est arrondie à 3 000 $\mu\text{g/jour}$.

3.4 Produits parentéraux

On peut utiliser le volume quotidien maximal pour calculer les concentrations admissibles à partir des EJA pour les produits pharmaceutiques parentéraux dont le volume quotidien maximal ne dépasse pas 2 litres. Lorsque le volume quotidien indiqué sur l'étiquette ou établi dans la pratique clinique peut dépasser 2 litres (p. ex., solution saline, dextrose, nutrition parentérale totale, solutions d'irrigation), on peut utiliser un volume de 2 litres pour calculer les concentrations admissibles à partir des EJA. (référence 4)

4. CLASSIFICATION DES ÉLÉMENTS

Les éléments inclus dans la présente directive ont été répartis en trois groupes en fonction de leur toxicité (EJA) et de la probabilité de leur présence dans les produits pharmaceutiques. La probabilité de la présence est établie à partir de plusieurs facteurs, notamment la probabilité de l'utilisation dans les procédés pharmaceutiques, la probabilité d'être une impureté co-isolée en compagnie d'autres impuretés élémentaires dans les substances utilisées dans les procédés pharmaceutiques, ainsi que l'abondance naturelle observée et la distribution de l'élément dans l'environnement. Aux fins de la présente directive, un élément de faible abondance naturelle fait référence à un élément dont l'abondance naturelle déclarée est ≤ 1 atome/ 10^6 atomes de silicium (référence 5). Le système de classification vise à être axé sur l'évaluation des risques pour les éléments les plus toxiques, mais également associés à une probabilité raisonnable d'être présents dans les produits pharmaceutiques (voir le tableau 5.1). Les groupes d'impuretés élémentaires sont décrits ci-après.

Groupe 1 : Les éléments As, Cd, Hg et Pb sont des substances toxiques pour l'homme dont l'utilisation dans la fabrication des produits pharmaceutiques est limitée ou nulle. Leur présence dans les produits pharmaceutiques provient généralement de substances couramment utilisées (p. ex., les excipients provenant de l'extraction minière). En raison de la nature unique de ces quatre éléments, toutes les sources potentielles d'impuretés élémentaires et toutes les voies d'administration doivent être évaluées pour les détecter au cours de l'évaluation des risques. Les résultats de l'évaluation des risques définissent les composants qui peuvent devoir faire l'objet de contrôles supplémentaires pouvant inclure, dans certains cas, une analyse des éléments du groupe 1. On ne s'attend pas à ce que tous les composants doivent subir une analyse des impuretés élémentaires du groupe 1; l'analyse ne doit être effectuée que lorsque l'évaluation des risques indique qu'il s'agit de la mesure de contrôle appropriée permettant de s'assurer que l'EJA sera respectée.

Groupe 2 : Les éléments de ce groupe sont généralement considérés comme étant des substances toxiques pour l'homme qui dépendent de la voie d'administration. Les éléments du groupe 2 sont eux-mêmes répartis en sous-groupes 2A et 2B en fonction de la probabilité relative de leur présence dans les produits pharmaceutiques.

- Les éléments du **groupe 2A** ont une probabilité relativement élevée d'être présents dans les produits pharmaceutiques; par conséquent, l'évaluation des risques doit être effectuée pour toutes les sources d'impuretés élémentaires potentielles et toutes les voies d'administration (comme indiqué). Les éléments qui appartiennent au groupe 2A sont les éléments Co, Ni et V.
- Les éléments du **groupe 2B** affichent une probabilité réduite d'être présents dans les produits pharmaceutiques par rapport à leur faible abondance et à leur faible potentiel d'être co-isolés en compagnie d'autres substances. Par conséquent, on peut les exclure de l'évaluation des risques, à moins qu'ils ne soient intentionnellement ajoutés au cours de la

fabrication des substances pharmaceutiques, des excipients ou d'autres composants des produits pharmaceutiques. Les impuretés élémentaires du groupe 2B comprennent les éléments Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se et Tl.

Groupe 3 : Les éléments de ce groupe affichent des toxicités relativement faibles par la voie d'administration orale (EJA élevées, en général > 500 µg/jour), mais il faut en tenir compte dans l'évaluation des risques pour l'administration par inhalation et par voie parentérale. Il n'est pas nécessaire de tenir compte de ces éléments au cours de l'évaluation des risques pour l'administration par voie orale, à moins qu'ils ne soient intentionnellement ajoutés. Dans le cas des produits administrés par voie parentérale ou par inhalation, il faut évaluer le potentiel d'inclusion de ces impuretés élémentaires au cours de l'évaluation des risques, à moins que l'EJA propre à la voie d'administration soit supérieure à 500 µg/jour. Les éléments Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb et Sn font partie de ce groupe.

Autres éléments : Certaines impuretés élémentaires, pour lesquelles aucune EJA n'a été établie en raison de leur faible toxicité inhérente ou des différences entre les règlements régionaux, ne sont pas abordées dans la présente directive. Si ces impuretés élémentaires sont présentes ou incluses dans les produits pharmaceutiques, elles sont abordées dans d'autres directives ou d'autres pratiques et règlements régionaux qui visent certains éléments particuliers (p. ex., l'élément Al en présence d'insuffisance rénale, les éléments Mn et Zn en présence d'insuffisance hépatique) ou certains facteurs de qualité (p. ex., la présence d'impuretés de l'élément W dans les protéines thérapeutiques) du produit pharmaceutique final. Voici quelques-uns des éléments considérés : Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W et Zn.

5. ÉVALUATION DES RISQUES ET CONTRÔLE DES IMPURETÉS ÉLÉMENTAIRES

Il convient de tenir compte des principes de gestion des risques liés à la qualité décrits dans la directive Q9 de l'ICH lorsque l'on met au point les mesures de contrôle des impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques. L'évaluation des risques doit reposer sur des connaissances et des principes scientifiques. Elle doit établir un lien avec les considérations en matière d'innocuité pour les patients et comprendre le produit et son procédé de fabrication (directives Q8 et Q11 de l'ICH). Par conséquent, dans le cas des impuretés élémentaires, l'évaluation des risques du produit est donc axée sur l'évaluation des concentrations des impuretés élémentaires dans un produit pharmaceutique par rapport aux EJA indiquées dans la présente directive. Les renseignements utilisés dans cette évaluation des risques comprennent, sans toutefois s'y limiter, les données générées par le requérant, les renseignements fournis par les fabricants de la substance pharmaceutique ou de l'excipient ou les données tirées de la documentation publiée.

Le requérant doit documenter l'évaluation des risques et les approches de contrôle de façon appropriée. La charge de travail et le niveau de formalité de l'évaluation des risques doivent être

proportionnels au niveau de risque. Il n'est pas toujours approprié ni toujours nécessaire d'avoir recours à un processus de gestion des risques officiel (qui utilise des outils reconnus et des procédures officielles, p. ex., des procédures opérationnelles normalisées). L'utilisation de processus de gestion des risques informels (qui utilisent des outils empiriques ou des procédures internes) peut également être jugée acceptable. Les outils qui peuvent servir à l'évaluation des risques sont décrits dans les directives Q8 et Q9 de l'ICH et ne sont pas abordés dans la présente directive.

5.1 Principes généraux

Aux fins de la présente directive, le processus d'évaluation des risques peut être décrit en trois étapes :

- reconnaître les sources connues et potentielles d'impuretés élémentaires qui peuvent se retrouver dans un produit pharmaceutique;
- évaluer la présence d'une impureté élémentaire donnée dans le produit pharmaceutique en déterminant la concentration observée ou prévue de l'impureté et en la comparant avec l'EJA établie;
- résumer et consigner l'évaluation des risques. Déterminer si les mesures de contrôle intégrées au processus sont suffisantes ou définir les mesures de contrôles supplémentaires à envisager pour limiter la présence des impuretés élémentaires dans le produit pharmaceutique.

Dans bien des cas, ces étapes sont effectuées simultanément. Les résultats de l'évaluation des risques peuvent découler d'itérations permettant d'élaborer une approche définitive qui vise à s'assurer que les impuretés élémentaires potentielles ne dépassent pas l'EJA.

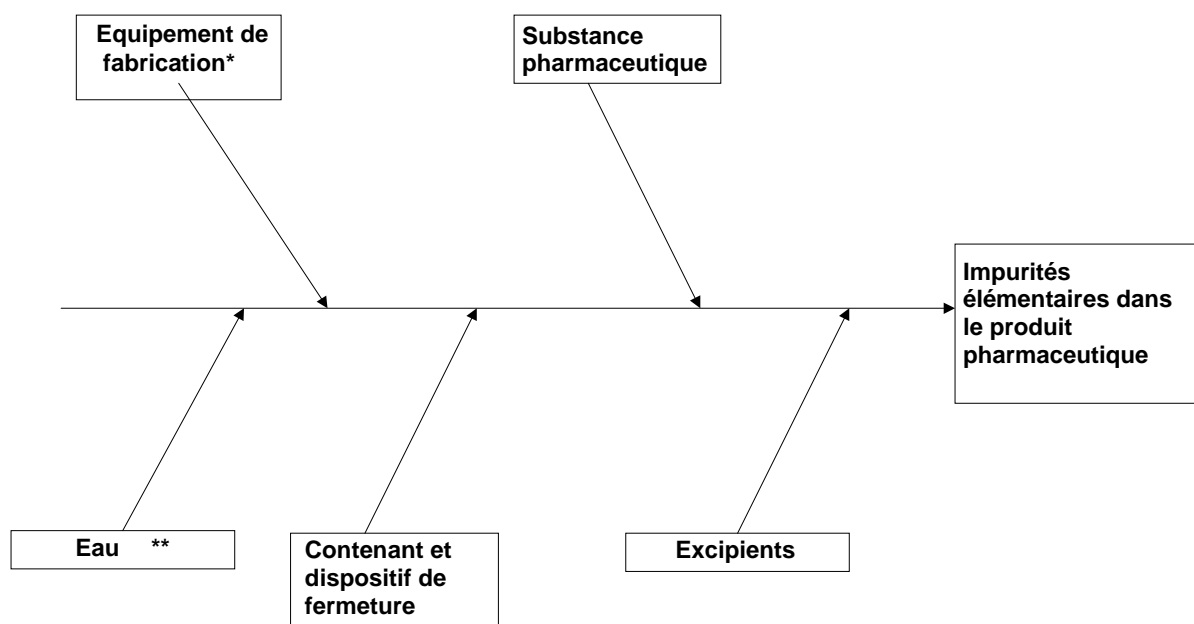
5.2 Sources potentielles des impuretés élémentaires

Lorsque l'on examine la production de produits pharmaceutiques, on observe des catégories larges de sources potentielles d'impuretés élémentaires :

- les impuretés résiduelles découlant d'éléments intentionnellement ajoutés (p. ex., des catalyseurs) dans la formation de la substance pharmaceutique, des excipients ou des autres composants du produit pharmaceutique. L'évaluation des risques portant sur la substance pharmaceutique doit aborder le potentiel d'inclusion des impuretés élémentaires dans le produit pharmaceutique;
- les impuretés élémentaires qui ne sont pas intentionnellement ajoutées et qui peuvent être présentes dans la substance pharmaceutique, l'eau ou les excipients utilisés dans la préparation du produit pharmaceutique;
- les impuretés élémentaires qui peuvent être introduites dans la substance ou le produit pharmaceutique par l'équipement de fabrication;

- les impuretés élémentaires qui peuvent s'infiltrer dans la substance et le produit pharmaceutique à partir du contenant et dispositif de fermeture.

Le diagramme suivant illustre les substances, l'équipement et les composants généralement utilisés dans la production d'un produit pharmaceutique. Chacune des sources potentielles susmentionnées, individuellement ou en combinaison, peut introduire des impuretés élémentaires dans le produit pharmaceutique. Au cours de l'évaluation des risques, il faut tenir compte des contributions potentielles de chacune de ces sources pour déterminer l'apport général d'impuretés élémentaires au produit pharmaceutique.



* Il est possible de réduire le risque d'inclusion des impuretés élémentaires grâce à la compréhension du procédé, au choix de l'équipement, à la qualification de l'équipement et aux procédés conformes aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).

** Il est possible de réduire le risque d'inclusion des impuretés élémentaires provenant de l'eau en respectant les exigences officinales (p. ex., Pharmacopée européenne, Pharmacopée japonaise, US Pharmacopeial Convention) concernant la qualité de l'eau, s'il l'on utilise de l'eau purifiée ou de l'eau pour injection dans le ou les procédés de fabrication.

5.3 Détection des impuretés élémentaires potentielles

Impuretés élémentaires potentielles dérivées de catalyseurs et de réactifs inorganiques intentionnellement ajoutés : Si un élément figurant au tableau 5.1 est intentionnellement ajouté, il doit être pris en compte dans l'évaluation des risques. Dans cette catégorie, l'identité des

impuretés potentielles est connue, et les techniques de contrôle des impuretés élémentaires sont facilement caractérisées et définies.

Impuretés élémentaires potentielles qui peuvent être présentes dans les substances pharmaceutiques ou les excipients : Même si certaines impuretés élémentaires ne sont pas intentionnellement ajoutées, elles peuvent être présentes dans certaines substances pharmaceutiques ou certains excipients. L'évaluation des risques doit rendre compte de l'inclusion potentielle de ces éléments dans le produit pharmaceutique.

L'évaluation des risques portant sur la voie d'administration orale doit étudier l'inclusion potentielle d'impuretés élémentaires du groupe 1 et du groupe 2A dans le produit pharmaceutique. L'évaluation des risques portant sur l'administration par voie parentérale et par inhalation doit étudier l'inclusion potentielle d'impuretés élémentaires du groupe 1, du groupe 2A et du groupe 3 dans le produit pharmaceutique, comme l'indique le tableau 5.1.

Impuretés élémentaires potentielles dérivées de l'équipement de fabrication : L'apport d'impuretés élémentaires provenant de cette source peut être limité, et le sous-ensemble d'impuretés élémentaires dont il faut tenir compte dans l'évaluation des risques dépend de l'équipement de fabrication utilisé dans la production du produit pharmaceutique. Les connaissances sur les procédés, le choix de l'équipement, la qualification de l'équipement et les contrôles conformes aux BPF permettent de s'assurer que l'apport provenant de l'équipement de fabrication reste faible. Il convient d'évaluer les impuretés élémentaires préoccupantes précises en fonction des connaissances sur la composition des composants de l'équipement de fabrication qui entrent en contact avec les composants du produit pharmaceutique. L'évaluation des risques portant sur cette source d'impuretés élémentaires peut être utilisée pour de nombreux produits pharmaceutiques qui utilisent les mêmes processus et procédés de transformation.

En général, les procédés qui servent à préparer une substance thérapeutique donnée sont considérablement plus agressifs du point de vue du potentiel de lessivage ou d'extraction d'impuretés élémentaires à partir de l'équipement de fabrication que les procédés utilisés pour préparer le produit pharmaceutique. L'apport d'impuretés élémentaires provenant de l'équipement de fabrication des produits pharmaceutiques devrait être inférieur à l'apport observé dans la substance pharmaceutique. Cependant, lorsque cela n'est pas le cas d'après les connaissances ou la compréhension au sujet du procédé, le requérant doit tenir compte de l'incorporation potentielle d'impuretés élémentaires provenant de l'équipement de fabrication des produits pharmaceutiques dans l'évaluation des risques (p. ex., extrusion d'adhésifs thermofusibles).

Impuretés élémentaires infiltrées en provenance du contenant et du dispositif de fermeture : La détection des impuretés élémentaires potentielles qui peuvent être introduites par le contenant et le dispositif de fermeture doit reposer sur une compréhension scientifique des interactions probables entre un type de produit pharmaceutique donné et son emballage.

Lorsqu'un examen des matières de fabrication montre que le contenant et le dispositif de fermeture ne contiennent pas d'impuretés élémentaires, il n'est pas nécessaire d'effectuer une évaluation des risques supplémentaire. On reconnaît que la probabilité de lessivage d'éléments dans les formes posologiques solides est minime et qu'elle n'a pas à être prise en compte de manière plus poussée dans l'évaluation des risques. Dans le cas des formes posologiques liquides et semi-solides, la probabilité de lessivage d'impuretés élémentaires en provenance du contenant et dispositif de fermeture au cours de la durée de conservation du produit est plus élevée. Il convient de mener des études afin de comprendre les éléments qui pourraient s'infiltrer à partir du contenant et du dispositif de fermeture (après le lavage, la stérilisation, l'irradiation, etc.). Cette source d'impuretés élémentaires est généralement prise en compte au cours de l'évaluation du contenant et du dispositif de fermeture du produit pharmaceutique.

Les facteurs à considérer (pour les formes posologiques liquides et semi-solides) comprennent, sans toutefois s'y limiter :

- le caractère hydrophile/hydrophobe;
- la teneur en ions;
- le pH;
- la température (température froide p/r à température ambiante et conditions de transformation);
- la surface de contact;
- la composition du contenant ou du composant;
- la stérilisation en stade terminal;
- le processus de conditionnement;
- la stérilisation des composants;
- la durée de l'entreposage.

5.4 Recommandations concernant les éléments à prendre en compte dans l'évaluation des risques

Le tableau suivant comprend les recommandations relatives à l'inclusion des impuretés élémentaires dans l'évaluation des risques. Ce tableau peut être appliqué à toutes les sources d'impuretés élémentaires présentes dans le produit pharmaceutique.

Tableau 5.1 : Éléments à prendre en compte dans l'évaluation des risques

Élément	Groupe	Ajout intentionnel (toutes les voies d'administration)	Ajout non intentionnel		
			Orale	Parentérale	Inhalation
Cd	1	oui	oui	oui	oui
Pb	1	oui	oui	oui	oui
As	1	oui	oui	oui	oui
Hg	1	oui	oui	oui	oui
Co	2A	oui	oui	oui	oui
V	2A	oui	oui	oui	oui
Ni	2A	oui	oui	oui	oui
Tl	2B	oui	non	non	non
Au	2B	oui	non	non	non
Pd	2B	oui	non	non	non
Ir	2B	oui	non	non	non
Os	2B	oui	non	non	non
Rh	2B	oui	non	non	non
Ru	2B	oui	non	non	non
Se	2B	oui	non	non	non
Ag	2B	oui	non	non	non
Pt	2B	oui	non	non	non
Li	3	oui	non	oui	oui
Sb	3	oui	non	oui	oui
Ba	3	oui	non	non	oui
Mo	3	oui	non	non	oui
Cu	3	oui	non	oui	oui
Sn	3	oui	non	non	oui
Cr	3	oui	non	non	oui

5.5 Évaluation

Deux résultats possibles peuvent découler du processus de détection des impuretés élémentaires potentielles :

- 1) Le processus d'évaluation des risques ne décèle aucune impureté élémentaire potentielle. Il faut consigner la conclusion de l'évaluation des risques, de même que les renseignements et données à l'appui.
- 2) Le processus d'évaluation des risques décèle une ou plusieurs impuretés élémentaires potentielles. Pour chaque impureté élémentaire décelée au cours du processus, l'évaluation

des risques doit examiner la présence de sources multiples de l'impureté élémentaire décelée et indiquer la conclusion de l'évaluation et les renseignements à l'appui.

L'évaluation des risques réalisée par le requérant peut être facilitée par des renseignements concernant les impuretés élémentaires potentielles provenant des fournisseurs des substances pharmaceutiques, des excipients, des contenants et des dispositifs de fermeture ainsi que de l'équipement de fabrication. Les données à l'appui de cette évaluation des risques peuvent provenir de différentes sources qui comprennent, sans toutefois s'y limiter :

- les connaissances préalables;
- la documentation publiée;
- les données générées par des procédés similaires :
- les renseignements ou les données provenant des fournisseurs;
- les essais auxquels ont été soumis les composants du produit pharmaceutique;
- les essais auxquels a été soumis le produit pharmaceutique.

Au cours de l'évaluation des risques, plusieurs facteurs peuvent influencer sur la concentration des impuretés potentielles dans le produit pharmaceutique et doivent être pris en compte. Ces facteurs comprennent, sans toutefois s'y limiter :

- l'efficacité de l'élimination des impuretés élémentaires au cours de la transformation de second cycle;
- l'abondance naturelle des éléments (particulièrement importante pour les catégories d'éléments qui ne sont pas intentionnellement ajoutés);
- les connaissances préalables concernant les fourchettes de concentration des impuretés élémentaires provenant de certaines sources précises;
- la composition du produit pharmaceutique.

5.6 Résumé du processus d'évaluation des risques

On peut résumer l'évaluation des risques par l'examen des données pertinentes propres au produit ou aux composants, alliées aux renseignements et aux connaissances acquises au sujet des produits ou des procédés, en vue de repérer les impuretés élémentaires probables importantes dont la présence pourrait être observée dans le produit pharmaceutique.

Le résumé doit tenir compte de l'importance de la concentration de l'impureté élémentaire observée ou prévue par rapport à son EJA. Pour mesurer l'importance de la concentration de l'impureté élémentaire observée, on définit le seuil de contrôle par la concentration correspondant à 30 % de l'EJA établie dans le produit pharmaceutique. Le seuil de contrôle peut servir à déterminer si des contrôles supplémentaires sont nécessaires.

Si l'on s'attend à ce que la concentration totale de l'impureté élémentaire présente dans le produit pharmaceutique en provenance de toutes les sources soit constamment inférieure à 30 % de l'EJA, il n'est pas nécessaire d'effectuer des contrôles supplémentaires, à condition que le requérant ait adéquatement évalué les données et qu'il démontre des contrôles adéquats à l'égard des impuretés élémentaires.

Si l'évaluation des risques ne montre pas que la concentration de l'impureté élémentaire est constamment inférieure au seuil de contrôle, il faut établir des contrôles afin de s'assurer que cette concentration ne dépasse pas l'EJA dans le produit pharmaceutique (voir la section 6).

Il faut tenir compte de la variabilité de la concentration d'une impureté élémentaire dans l'application du seuil de contrôle aux produits pharmaceutiques. Les sources de variabilité peuvent comprendre :

- la variabilité de la méthode analytique;
- la variabilité de la concentration de l'impureté élémentaire dans certaines sources précises;
- la variabilité de la concentration de l'impureté élémentaire dans le produit pharmaceutique.

Au moment de la présentation, en l'absence de toute autre justification, il est possible d'établir la concentration et la variabilité d'une impureté élémentaire en fournissant les données provenant de trois (3) lots représentatifs à l'échelle de la production ou de six (6) lots représentatifs à l'échelle du pilote du ou des composants ou du produit pharmaceutique. Il se peut que des données supplémentaires soient nécessaires pour appliquer le seuil de contrôle de certains composants à variabilité inhérente (p. ex., les excipients provenant de l'extraction minière).

Il existe de nombreuses méthodes acceptables pour résumer et consigner l'évaluation des risques, notamment les tableaux et les résumés écrits des considérations et des conclusions de l'évaluation. Le résumé doit indiquer le nom des impuretés élémentaires, leurs sources et les contrôles et critères d'acceptation, selon les besoins.

5.7 Considérations particulières concernant les produits issus de la biotechnologie

On considère que les risques de présence, dans les produits issus de la biotechnologie, d'impuretés élémentaires à des concentrations qui soulèvent des préoccupations en matière d'innocuité au stade de la substance pharmaceutique sont faibles. Les raisons principales en sont les suivantes : a) les éléments ne sont généralement pas utilisés comme catalyseurs ou réactifs dans la fabrication des produits biotechnologiques; b) les éléments sont ajoutés à l'état de trace dans les apports de milieux au cours des procédés de culture cellulaire, sans accumulation, et subissent une dilution ou une élimination considérable au cours de la transformation de second cycle; c) les procédés de purification typiques utilisés dans la fabrication biotechnologique, comme l'extraction, les étapes de chromatographie et la dialyse ou l'ultrafiltration-diafiltration (UF/DF), ont la capacité de purifier les éléments introduits aux étapes de la culture cellulaire ou

de la fermentation ou par contact avec l'équipement de fabrication et de les ramener à des concentrations négligeables. Par conséquent, il n'est généralement pas nécessaire de procéder à des contrôles spéciaux des impuretés élémentaires jusqu'à la phase de la substance pharmaceutique biotechnologique. Lorsque la substance pharmaceutique issue de la biotechnologie contient des structures synthétiques (comme des conjugués anticorps-médicaments), il faut évaluer des contrôles appropriés des impuretés élémentaires dans le composant à la petite molécule.

Cependant, les sources potentielles d'impuretés élémentaires incluses dans la fabrication du produit pharmaceutique (p. ex., les excipients) et les autres sources environnementales doivent être prises en compte dans le cas des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie. Il convient d'évaluer la contribution de ces sources au produit fini, car elles sont habituellement introduites dans la fabrication du produit pharmaceutique à une étape du procédé qui n'est généralement pas suivie par une élimination des impuretés élémentaires. Les facteurs de risques dont il faut tenir compte dans cette évaluation doivent comprendre le type des excipients utilisés, les conditions de transformation et leur sensibilité à la contamination par les facteurs du milieu (p. ex., zones contrôlées pour la fabrication stérile et utilisation d'eau purifiée) et la fréquence posologique globale.

6. CONTRÔLE DES IMPURETÉS ÉLÉMENTAIRES

Le contrôle des impuretés élémentaires est l'une des parties de la stratégie de contrôle globale d'un produit pharmaceutique qui permet de s'assurer que les impuretés élémentaires ne dépassent pas les EJA. Lorsque la concentration d'une impureté élémentaire peut dépasser le seuil de contrôle, il faut mettre en œuvre des mesures supplémentaires pour faire en sorte que la concentration ne dépasse pas l'EJA. Les méthodes qu'un requérant peut adopter comprennent, sans toutefois s'y limiter :

- une modification des étapes du procédé de fabrication qui ramène les impuretés élémentaires sous le seuil de contrôle au moyen d'étapes de purification spécifiques ou non spécifiques;
- la mise en œuvre de contrôles en cours de fabrication ou en amont en vue de maintenir la concentration de l'impureté élémentaire sous le seuil de contrôle dans le produit pharmaceutique;
- l'établissement de limites de spécification pour les excipients ou les substances (p. ex., les produits intermédiaires synthétiques);
- l'établissement de limites de spécification pour la substance pharmaceutique;
- l'établissement de limites de spécification pour le produit pharmaceutique;
- la sélection de contenants et de dispositifs de fermeture appropriés.

Des essais périodiques peuvent être réalisés sur les impuretés élémentaires conformément aux principes décrits dans la directive Q6A de l'ICH.

Les renseignements sur le contrôle des impuretés élémentaires fournis dans une présentation réglementaire comprennent, sans toutefois s'y limiter, un résumé de l'évaluation des risques, les données appropriées nécessaires et une description des contrôles établis pour limiter les impuretés élémentaires.

7. CONVERSION ENTRE LES EJA ET LES LIMITES DE CONCENTRATION

Les EJA, exprimées en microgrammes par jour ($\mu\text{g}/\text{jour}$), indiquées dans le présent document soulignent la quantité maximale admissible de chaque élément qui peut être contenue dans la dose journalière maximale d'un produit pharmaceutique. Comme les EJA ne rendent compte que de l'exposition totale à un produit pharmaceutique, il est utile de les convertir en concentrations pour évaluer les impuretés élémentaires présentes dans les produits pharmaceutiques ou leurs composants. Les options mentionnées dans la présente section décrivent quelques-unes des méthodes acceptables pour établir les concentrations d'impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques ou leurs composants qui font en sorte que le produit pharmaceutique ne dépasse pas les EJA. Le requérant peut choisir n'importe quelle option, pour autant que les concentrations admissibles qui en résultent fassent en sorte que le produit pharmaceutique ne dépasse pas les EJA. Pour choisir une option donnée, le requérant doit connaître ou supposer la dose journalière du produit pharmaceutique. Les limites de concentration admissibles peuvent servir :

- d'outil dans l'évaluation des risques pour comparer les concentrations observées ou prévues et les EJA;
- dans les discussions avec les fournisseurs, à contribuer à établir des contrôles en amont qui font en sorte que le produit ne dépasse pas l'EJA;
- à établir des cibles de concentration pendant la mise au point de contrôles en cours de fabrication sur les impuretés élémentaires;
- à transmettre l'information concernant les contrôles des impuretés élémentaires dans les présentations réglementaires.

Comme l'indique la section 5.2, il existe de nombreuses sources d'impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques. Lorsque l'on suit l'une quelconque des options décrites ci-après, il faut tenir compte des impuretés élémentaires provenant des contenants et des dispositifs de fermeture ainsi que de l'équipement de fabrication avant de calculer la concentration maximale admissible dans les autres composants (excipients et substances pharmaceutiques). Si l'on détermine au cours de l'évaluation des risques que les contenants et dispositifs de fermeture et l'équipement de fabrication n'apportent aucune contribution à la concentration des impuretés élémentaires dans le produit pharmaceutique, il n'est pas nécessaire d'en tenir compte. En présence de contributions provenant des contenants et des dispositifs de fermeture et de l'équipement de fabrication, il est possible de rendre compte de ces contributions en soustrayant la dose journalière estimée provenant de ces sources de l'EJA avant de calculer la concentration admissible dans les excipients et la substance pharmaceutique.

Option 1 : Limites des concentrations admissibles communes des éléments dans les composants des produits pharmaceutiques dont la dose journalière est inférieure ou égale à 10 grammes

Cette option ne veut pas laisser entendre que tous les éléments sont présents à la même concentration; elle fournit plutôt une méthode de calcul simplifiée.

L'option part de l'hypothèse que la dose journalière (quantité) du produit pharmaceutique est inférieure ou égale à 10 grammes et que les impuretés élémentaires décelées au cours de l'évaluation des risques (les éléments cibles) sont présentes dans tous les composants du produit pharmaceutique. Au moyen de l'équation 1 ci-dessous et d'une dose journalière de 10 grammes du produit pharmaceutique, cette option permet de calculer une concentration admissible commune des éléments cibles pour chaque composant du médicament. Cette méthode permet de déterminer, pour chaque élément cible, une concentration maximale commune fixe en microgrammes par gramme de chaque composant. Les concentrations admissibles sont indiquées au tableau A.2.2, à l'annexe 2.

$$\text{Concentration}(\mu\text{g} / \text{g}) = \frac{\text{EJA}(\mu\text{g} / \text{day})}{\text{dose journalière du produit pharmaceutique}(\text{g} / \text{jour})} \quad (1)$$

Si la concentration de tous les éléments cibles décelés au cours de l'évaluation des risques ne dépasse pas la concentration de l'option 1 dans tous les composants d'un produit pharmaceutique, il est possible d'utiliser tous ces composants dans n'importe quelle proportion dans le produit pharmaceutique. Un exemple d'utilisation de cette option figure au tableau A.4.2, à l'annexe 4. Si les concentrations admissibles figurant au tableau A.2.2 de l'annexe 2 ne sont pas appliquées, il faut suivre l'option 2a, 2b ou 3.

Option 2a : Limites des concentrations admissibles communes dans les composants d'un produit pharmaceutique dont la dose journalière est définie

Cette option est similaire à l'option 1, sauf qu'elle ne suppose pas une dose journalière du médicament de 10 grammes. La concentration admissible commune de chaque élément est déterminée au moyen de l'équation 1 et de la dose journalière maximale réelle.

Cette méthode permet de déterminer, pour chaque élément cible, une concentration maximale commune fixe en microgrammes par gramme de chaque composant en fonction de la dose journalière réelle fournie. Un exemple d'utilisation de cette option figure au tableau A.4.3, à l'annexe 4.

Si la concentration de tous les éléments cibles décelés au cours de l'évaluation des risques ne dépasse pas la concentration de l'option 2a dans tous les composants d'un produit pharmaceutique, il est possible d'utiliser tous ces composants dans n'importe quelle proportion dans le produit pharmaceutique.

Option 2b : Limites des concentrations admissibles dans les composants individuels d'un produit dont la dose journalière est définie

Cette option nécessite des renseignements supplémentaires que le requérant peut obtenir concernant la présence potentielle d'impuretés élémentaires précises dans certains composants précis du produit pharmaceutique. Le requérant peut établir les concentrations admissibles en fonction de la répartition des éléments dans les composants (p. ex., des concentrations plus élevées dans les composants où se trouve un élément donné). Il est possible de calculer la masse maximale prévue de chaque impureté élémentaire qui pourrait être présente dans les composants du produit pharmaceutique final en multipliant la masse de chaque substance qui compose le produit par la concentration admissible établie par le requérant pour chaque substance et en additionnant tous les composants du produit pharmaceutique, comme le décrit l'équation 2. La masse totale de l'impureté élémentaire présente dans le produit pharmaceutique doit respecter les EJA indiquées au tableau A.2.1 de l'annexe 2, à moins d'une justification contraire conforme aux autres sections pertinentes de la présente directive. Si l'évaluation des risques a permis de déterminer qu'un élément donné n'est pas une impureté potentielle dans un composant précis, il n'est pas nécessaire d'établir un résultat quantitatif pour l'élément donné dans le composant en question. Cette méthode permet à la concentration maximale admissible d'un élément dans certains composants du produit pharmaceutique d'être plus élevée que les limites de l'option 1 ou de l'option 2a; ce qu'il faut ensuite compenser en réduisant les concentrations admissibles dans les autres composants du produit pharmaceutique. L'équation 2 peut servir à montrer que les limites propres aux composants pour chaque élément garantissent le respect de l'EJA dans chaque composant du produit pharmaceutique.

$$EJA(\mu\text{g} / \text{jour}) \geq \sum_{k=1}^N C_k \cdot M_k \quad (2)$$

- k = indice pour chacun des composants N du produit pharmaceutique
C_k = concentration admissible de l'impureté élémentaire dans le composant k (µg/g)
M_k = masse du composant k dans la dose journalière maximale du produit pharmaceutique (g)

Un exemple d'utilisation de cette option figure aux tableaux A.4.4 – A.4.5, à l'annexe 4.

Option 3 : Analyse du produit fini

On peut mesurer la concentration de chaque élément dans le produit pharmaceutique final. L'équation 1 peut servir à calculer la concentration maximale admissible de l'impureté élémentaire au moyen de la dose journalière totale maximale du produit pharmaceutique. Un exemple d'utilisation de cette option figure au tableau A.4.6, à l'annexe 4.

8. SPÉCIATION ET AUTRES CONSIDÉRATIONS

Par spéciation, on entend la répartition des éléments parmi les espèces chimiques, y compris la composition isotopique, l'état électronique ou l'état d'oxydation et la structure complexe ou

moléculaire. Lorsque l'on connaît la toxicité des différentes espèces d'un même élément, l'EJA a été établie au moyen des renseignements sur la toxicité de l'espèce qui devrait se trouver dans le produit pharmaceutique.

Lorsque l'évaluation des risques fait appel à des mesures des impuretés élémentaires, on peut utiliser les concentrations totales des impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques pour évaluer la conformité avec les EJA. Le requérant n'est pas tenu de fournir des données sur la spéciation; cependant, ces données pourraient servir à justifier des concentrations plus faibles ou plus élevées lorsque les espèces décelées sont respectivement plus ou moins toxiques que les espèces utilisées dans les monographies figurant à l'annexe 3.

Lorsque l'évaluation des risques fait appel aux concentrations totales des impuretés élémentaires dans les composants, le requérant n'est pas tenu de fournir des données sur la libération d'une impureté élémentaire à partir du composant dans lequel elle se trouve. Cependant, ces données pourraient servir à justifier des concentrations supérieures à celles qui sont basées sur la teneur totale en impuretés élémentaires du produit pharmaceutique.

9. MÉTHODES D'ANALYSE

Il convient de déterminer les impuretés élémentaires selon des méthodes appropriées qui conviennent à leur usage prévu. À moins d'une justification contraire, l'essai doit être spécifique à chaque impureté élémentaire pour laquelle l'évaluation des risques indique qu'un contrôle est nécessaire. Il convient de suivre les méthodes décrites dans les pharmacopées ou d'autres méthodes convenables pour déterminer les concentrations des impuretés élémentaires.

10. GESTION DU CYCLE DE VIE

Les systèmes de qualité et les responsabilités de gestion décrits dans la directive Q10 de l'ICH sont destinés à encourager l'utilisation d'approches scientifiques axées sur les risques à chaque étape du cycle de vie, favorisant ainsi une amélioration continue tout au long du cycle de vie du produit. Les connaissances du produit et des procédés doivent être gérées à partir de l'élaboration, tout au long de la vie commerciale du produit et jusqu'à l'interruption de fabrication du produit.

Les connaissances obtenues au cours de la mise au point d'un produit, alliées à l'expérience et aux données accumulées au cours de la fabrication commerciale, peuvent servir à améliorer encore la compréhension des procédés et leur performance. Ces améliorations peuvent renforcer les contrôles sur les impuretés élémentaires. Il est établi que les données existantes sur les impuretés élémentaires concernant certains composants sont dans une certaine mesure limitées à la date de publication de la présente directive, ce qui peut orienter le requérant vers un ensemble de contrôles spécifique. Si des données supplémentaires voient le jour, elles pourraient entraîner une modification des contrôles.

Si les changements apportés aux produits pharmaceutiques ou à ses composants peuvent modifier la teneur en impuretés élémentaires du produit pharmaceutique, il convient de réexaminer l'évaluation des risques, y compris les contrôles établis concernant les impuretés élémentaires. De tels changements pourraient comprendre, sans toutefois s'y limiter, des modifications des voies synthétiques, des fournisseurs d'excipients, des matières premières, des procédés, de l'équipement, des contenants et des dispositifs de fermeture ou des installations. Tous les changements sont assujettis à un mécanisme interne de gestion du changement (directive Q10 de l'ICH) et, au besoin, aux exigences réglementaires régionales appropriées.

GLOSSAIRE

Acceptation des risques : Décision d'accepter des risques. (Guide ISO 73)

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

Analyse des risques : Estimation des risques associés aux dangers établis. (directive Q9 de l'ICH)

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

CCE : Commission des communautés européennes.

CFR : Code of Federal Regulations (code des règlements fédéraux). (États-Unis)

CHE : Critères d'hygiène de l'environnement. (PISC, OMS)

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer.

Contenant et dispositif de fermeture : Somme des composants de conditionnement qui, ensemble, contiennent et protègent la forme posologique. Elle comprend les composants de conditionnement primaires et les composants de conditionnement secondaires, si ces derniers visent à apporter une protection supplémentaire au produit pharmaceutique. Un système de conditionnement est équivalent à un contenant et à un dispositif de fermeture. (directive Q1A de l'ICH)

CSEO : Concentration sans effet observable : dose la plus élevée d'une substance à laquelle aucune augmentation significative de la fréquence ou de la gravité des effets n'est observée chez les humains ou animaux exposés.

CSLEP : Comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques de l'Union européenne.

Cycle de vie du produit : Toutes les phases de la vie d'un produit, depuis sa mise au point initiale et sa commercialisation jusqu'à son interruption. (directive Q9 de l'ICH)

Détermination des risques : Utilisation systématique des données en vue de déterminer les sources potentielles des effets nuisibles (dangers) qui se rapportent à la question sur les risques ou à la description du problème. (directive Q9 de l'ICH)

DMENO : Dose minimale avec effet nocif observé : concentration ou quantité d'une substance *la dose* la plus faible, établie par expérience ou observation, qui cause sur la morphologie, la

capacité fonctionnelle, la croissance, le développement ou la durée de vie d'un organisme *cible* un *effet indésirable* qui permet de le distinguer des organismes normaux (témoin) de la même espèce et de la même souche dans certaines conditions d'*exposition* bien définies. (UICPA)

DMEO : Dose minimale avec effet observé : dose la plus faible d'une substance dans une étude ou un groupe d'études qui produit une augmentation significative de la fréquence ou de la gravité des effets chez les humains ou animaux exposés.

Dose journalière : Masse totale du produit pharmaceutique consommée par jour par le patient.

DSENO : Dose sans effet nocif observé : Concentration ou quantité d'une substance *la plus élevée*, établie par l'expérience ou l'observation, qui ne cause aucune altération nuisible de la morphologie, de la capacité fonctionnelle, de la croissance, du développement ou de la durée de vie de l'organisme *cible* dans des conditions d'*exposition* bien définies.

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments.

EJA : Exposition journalière admissible : apport maximal acceptable d'une impureté élémentaire par jour dans les produits pharmaceutiques.

EU SEG : Groupe d'experts scientifiques de l'Union européenne.

Évaluation de l'innocuité : Approche qui met l'accent sur la compréhension et l'évaluation scientifiques des dangers chimiques, sur les expositions aux produits chimiques et, finalement, sur les risques qui y sont associés. Ce terme est souvent utilisé comme synonyme de l'évaluation des risques (et l'est dans la présente directrice). (Réf. 2)

Évaluation des risques : Processus systématique d'organisation des données en vue d'étayer une décision portant sur les risques, à prendre dans le cadre d'un processus de gestion des risques. L'évaluation des risques consiste à repérer les dangers puis à analyser et à évaluer les risques associés à l'exposition à ces dangers. (directive Q9 de l'ICH)

Facteur de sécurité : Facteur composite (réducteur) appliqué par les experts en évaluation des risques à la DSENO ou à un autre point de référence, comme la dose repère ou la limite de confiance inférieure de la dose repère, pour calculer une dose de référence jugée sécuritaire ou sans risque appréciable, comme une dose journalière admissible ou une dose journalière tolérable (la DSENO ou l'autre point de référence est divisé par le facteur de sécurité pour calculer la dose de référence). La valeur du facteur de sécurité dépend de la nature de l'effet toxique, de la taille et du type de la population à protéger et de la qualité des renseignements toxicologiques existants. Voir les termes apparentés facteur d'évaluation et facteur d'incertitude. (Réf. 2)

Facteur modificatif : Facteur individuel déterminé par un toxicologue par jugement professionnel, appliqué à des données d'épreuves biologiques pour rapprocher ces données à l'innocuité chez les humains. (directive Q3C de l'ICH) (voir le terme apparenté facteur de sécurité)

FRU : Facteur de risque unitaire.

Gestion des risques liés à la qualité : Processus systématique d'évaluation, de contrôle, de communication et d'examen des risques liés à la qualité du produit pharmaceutique tout au long de son cycle de vie. (directive Q9 de l'ICH)

Gestion des risques : Application systématique des politiques, des procédures et des pratiques en matière de gestion de la qualité aux tâches d'évaluation, de contrôle, de communication et d'examen des risques. (directive Q9 de l'ICH)

Gestion du changement : Approche systématique pour proposer, évaluer, approuver, mettre en œuvre et examiner les changements. (directive Q10 de l'ICH)

Gravité : Mesure des conséquences possibles d'un danger. (directive Q9 de l'ICH)

Innocuité : Certitude pratique selon laquelle aucun effet indésirable ne découlera de l'exposition à un agent dans des circonstances bien définies. (Réf. 2)

IRIS : Integrated Risk Identification System, United States Environmental Protection Agency.

LQ : Limite de quantification : limite de dosage d'une méthode d'analyse individuelle correspondant à la plus faible quantité de substance analysée que la méthode permet de doser avec un degré acceptable de précision et d'exactitude. La limite de quantification est un paramètre des analyses quantitatives des composés présents en faibles quantités dans les matrices d'échantillon; elle est plus particulièrement utilisée dans le dosage des impuretés et (ou) des produits de dégradation. (directive Q2 de l'ICH)

Maîtrise des risques : Mesures qui mettent en œuvre les décisions en matière de gestion des risques. (Guide ISO 73)

MPT : Moyenne pondérée dans le temps : selon la définition de l'ACGIH, *concentration moyenne pondérée dans le temps* pendant une journée de travail conventionnelle de 8 heures et une semaine de travail de 40 heures. (UICPA)

NAS : National Academy of Science. (États-Unis)

NRM : Niveau de risque minimal : estimation de l'exposition humaine quotidienne à une substance dangereuse qui ne devrait pas poser de risque appréciable. (ATSDR)

NTP : National Toxicology Program. (États-Unis)

OEHHA : Office of Environmental Health Hazard Assessment. (Californie, États-Unis)

OMS : Organisation mondiale de la Santé.

OSHA : Occupational Safety and Health Administration. (États-Unis)

PEL : Limite d'exposition admissible.

PISC : Programme international sur la sécurité des substances chimiques.

Produits à base de plantes médicinales : Produits médicinaux contenant exclusivement des ingrédients actifs d'origine végétale ou une préparation médicinale à base de plantes. Dans certaines cultures, des substances inorganiques ou d'origine animale peuvent aussi être présentes.

Qualité : Degré auquel un ensemble de propriétés inhérentes d'un produit, d'un système ou d'un procédé remplit certaines exigences (voir la définition particulière de la *qualité* des substances pharmaceutiques et des produits pharmaceutiques dans la directive Q6A de l'ICH). (directive Q9 de l'ICH)

RCIERC : Résumés succincts internationaux sur l'évaluation des risques chimiques. (OMS)

Risque unitaire par inhalation : Limite supérieure du risque de cancer excédentaire sur toute la durée de la vie estimée résulter d'une exposition continue à un agent à une concentration de 1 µg/L dans l'eau ou de 1 µg/m³ dans l'air. L'interprétation du risque unitaire par inhalation serait la suivante : si le risque unitaire = 2×10^{-6} par µg/L, 2 cas de cancer excédentaires (estimation de la limite supérieure) devraient se manifester par tranche de 1 000 000 habitants exposés quotidiennement pendant toute la vie à une dose de 1 µg de la substance chimique dans 1 litre d'eau potable. (US EPA)

Risque : Combinaison de la probabilité de survenue d'un effet nuisible et de la gravité de cet effet nuisible. (Guide ISO/CEI 51, directive Q9 de l'ICH)

Seuil de contrôle : Limite appliquée au cours de l'évaluation des impuretés élémentaires afin de déterminer si des contrôles supplémentaires sont nécessaires afin de s'assurer que l'EJA n'est pas dépassée dans le produit pharmaceutique. La limite est établie à 30 % de l'EJA de l'impureté élémentaire particulière à l'examen.

Stratégie de contrôle : Ensemble planifié de contrôles issus de la compréhension actuelle des produits et procédés qui garantit le rendement des procédés et la qualité du produit. Les contrôles peuvent comprendre des paramètres et des caractéristiques liés aux matières et aux composants de la substance pharmaceutique et du produit pharmaceutique, aux conditions d'exploitation de l'installation et de l'équipement, aux contrôles en cours de fabrication, aux spécifications relatives au produit fini, ainsi qu'aux méthodes connexes et à la fréquence de surveillance et de contrôle. (directive Q10 de l'ICH)

Système de qualité : Somme de tous les aspects d'un système qui met en œuvre la politique sur la qualité et s'assure que les objectifs de qualité sont atteints. (directive Q10 de l'ICH)

UICPA : Union internationale de chimie pure et appliquée.

US DoL : United States Department of Labor.

US EPA : United States Environmental Protection Agency.

VLE : Valeur limite d'exposition : concentration dans l'air à laquelle on estime que la plupart des travailleurs peuvent être exposés chaque jour sans subir d'effet indésirable [c'est-à-dire (c.-à-d.), en fait, le seuil entre les concentrations sécuritaires et les concentrations dangereuses]. Les valeurs ont été établies (et sont révisées chaque année) par l'ACGIH et représentent des concentrations pondérées dans le temps (MPT) sur une journée de travail de 7 à 8 heures et une semaine de travail de 40 heures; elles sont donc liées aux effets chroniques. (UICPA)

VLEP : Valeur limite d'exposition professionnelle.

RÉFÉRENCES

1. Ball, D., Blanchard, J., Jacobson-Kram, D., McClellan, R., McGovern, T., Norwood, D.L., *et al.* Development of safety qualification thresholds and their use in orally inhaled and nasal drug product evaluation. *Toxicol Sci* 2007; 97(2):226-36.
2. PISSC. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food, chapter 5: dose-response assessment and derivation of health based guidance values. Environmental Health Criteria 240, Table 5.5. Programme international sur la sécurité des substances chimiques. Organisation mondiale de la Santé, Genève. 2009.
3. USEPA. 0410 Boron and Compounds. Integrated Risk Management System (IRIS). 2004.
4. Holliday, M.A., Segar, W.E. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957; 19:823-32.
5. Haxel, G.B., Hedrick, J.B., Orris, G.J. Rare earth elements-critical resources for high technology. US Geological Survey 2005; Fact Sheet 087-02.

ANNEXE 1 : MÉTHODE POUR ÉTABLIR DES LIMITES D'EXPOSITION

Les niveaux d'exposition acceptables des impuretés élémentaires pour la plupart des éléments figurant dans la présente directive ont été établis en calculant les valeurs de l'EJA conformément aux méthodes d'établissement des limites d'exposition dans les produits pharmaceutiques (réf. 1) et à la méthode adoptée par le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISC) pour évaluer le risque posé par les substances chimiques pour la santé humaine (réf. 2). Ces méthodes sont similaires à celles qu'utilisent l'Integrated Risk Information System de l'Environmental Protection Agency des États-Unis, la Food and Drug Administration (US FDA) des États-Unis (réf. 3) et d'autres organismes. On indique ici la méthode pour permettre de mieux comprendre l'origine des valeurs d'EJA. Lorsqu'un niveau de risque minimal a servi à établir l'EJA, aucun autre facteur modificatif n'a été utilisé, car ces facteurs sont incorporés dans le calcul du niveau de risque minimal. L'EJA des éléments cancérigènes a été établie à l'aide de facteurs de risques unitaires selon un niveau de risque de 1:100000; ils sont décrits dans les monographies individuelles figurant à l'annexe 3. On a calculé certaines EJA par inhalation à l'aide des limites d'exposition professionnelle, en appliquant des facteurs modificatifs et en tenant compte de tous les effets spécifiques sur l'appareil respiratoire.

On obtient l'EJA à partir de la concentration sans effet observé (CSEO) ou de la concentration minimale avec effet observé (CMEO) obtenue dans le cadre des études les plus pertinentes menées sur des animaux à l'aide de l'équation suivante :

$$EJA = CSEO \times \text{facteur pondéral} / [F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5] \quad (A.1.1)$$

Il est préférable de calculer l'EJA à partir de la CSEO. Si on n'obtient aucune CSEO, on peut utiliser la CMEO. Les facteurs modificatifs proposés dans la présente directive sont du même type que les « facteurs d'incertitude » utilisés dans les critères d'hygiène de l'environnement (réf. 2) et les « facteurs modificatifs » ou « facteurs de sécurité » utilisés dans Pharmacopeial Forum.

Les facteurs modificatifs sont les suivants :

F1 = Facteur tenant compte de l'extrapolation des données entre espèces différentes.

F1 = 1 pour les données humaines

F1 = 5 pour l'extrapolation des données sur le rat aux humains.

F1 = 12 pour l'extrapolation des données sur la souris aux humains.

F1 = 2 pour l'extrapolation des données sur le chien aux humains.

F1 = 2,5 pour l'extrapolation des données sur le lapin aux humains.

F1 = 3 pour l'extrapolation des données sur le singe aux humains.

F1 = 10 pour l'extrapolation des données sur d'autres espèces animales aux humains.

F1 tient compte des ratios comparatifs surface/masse corporelle de l'espèce concernée et des humains. On calcule la surface corporelle (S) à l'aide de l'équation suivante :

$$S = kM^{0,67} \quad (A.1.2)$$

où M = masse corporelle et la constante k est égale à 10. Les masses corporelles utilisées dans l'équation A.1.2 sont celles qui figurent dans le tableau A.1.1.

F2 = Facteur de 10 pour tenir compte de la variabilité entre les individus.

Un facteur de 10 est généralement utilisé pour toutes les impuretés élémentaires, et ce dernier est toujours utilisé dans la présente directive.

F3 = Facteur variable pour tenir compte des études de toxicité avec exposition à court terme.

F3 = 1 pour les études qui durent au moins une demi-vie (1 an pour les rongeurs ou les lapins; 7 ans pour les chats, les chiens et les singes).

F3 = 1 pour les études de reproduction s'étendant sur toute la période d'organogénèse.

F3 = 2 pour les études de 6 mois chez des rongeurs, ou les études de 3,5 ans chez d'autres espèces animales.

F3 = 5 pour les études de 3 mois chez des rongeurs, ou les études de 2 ans chez d'autres espèces animales.

F3 = 10 pour les études de plus courte durée.

Dans tous les cas, le facteur le plus élevé a été utilisé pour les études intermédiaires menées entre deux périodes définies, p. ex., un facteur de 2 pour une étude de 9 mois chez des rongeurs.

F4 = Facteur à appliquer dans les cas de toxicité élevée, p. ex., cancérogénicité, neurotoxicité ou tératogénicité non génotoxique. Dans les études de toxicité pour la reproduction, les facteurs suivants sont utilisés :

F4 = 1 pour une toxicité fœtale associée à une toxicité maternelle.

F4 = 5 pour une toxicité fœtale non associée à une toxicité maternelle.

F4 = 5 pour un effet tératogène avec toxicité maternelle.

F4 = 10 pour un effet tératogène sans toxicité maternelle.

F5 = Facteur variable qui peut être appliqué si la CSEO n'a pas été établie.

F5 = 1 pour une CSEO.

F5 = de 1 à 5 pour une DSENO.

F5 = de 5 à 10 pour une DMEO.

F5 = 10 pour une dose minimale avec effet nocif observé (DMENO).

On a utilisé la DSENO pour établir l'EJA par voie orale pour la plupart des éléments, à l'aide d'un F5 de 1, car les études n'examinaient pas la différence entre la DSENO et la DSEO, et les toxicités n'étaient pas jugées « indésirables » à la dose sélectionnée pour déterminer l'EJA.

Le facteur pondéral suppose une masse corporelle arbitraire de 50 kilogrammes (kg) pour un humain adulte des deux sexes. Cette masse corporelle relativement basse fournit un facteur de sécurité additionnel comparé aux masses standard de 60 ou de 70 kg qui sont souvent utilisées dans ce type de calcul. Certains patients peuvent peser moins de 50 kg, mais on considère que ces patients sont pris en compte du fait de l'utilisation de facteurs de sécurité intégrés et d'études sur l'exposition à vie dans le calcul d'une EJA. On considère que les enfants représentent la

population la plus sensible au plomb, et on a utilisé les données provenant de cette population pour établir l'EJA. Par conséquent, on juge que les EJA sont appropriées pour les produits pharmaceutiques destinés aux enfants.

Pour illustrer l'application de l'équation A.1.1, examinons une étude sur la toxicité du cobalt chez des volontaires humains, résumée dans Tvermoes (réf. 4). La DSENO pour la polyglobulie est de 1 mg/jour. Dans cette étude, on calcule l'EJA du cobalt comme suit :

$$EJA = 1 \text{ mg/jour} / [1 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1] = 0,05 \text{ mg/jour} = 50 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

Dans cet exemple,

F1 = 1 pour l'étude chez les humains

F2 = 10 pour tenir compte des différences entre plusieurs humains

F3 = 2 parce que la durée de l'étude était de 90 jours

F4 = 1 parce qu'aucune toxicité importante n'a été observée

F5 = 1 parce qu'on a utilisé une DSENO

Tableau A.1.1 : Valeurs utilisées pour les calculs dans le présent document

Poids corporel d'un rat	425 g	Volume respiratoire d'une souris	43 L/jour
Poids corporel d'une rate gravide	330 g	Volume respiratoire d'un lapin	1 440 L/jour
Poids corporel d'une souris	28 g	Volume respiratoire d'un cobaye	430 L/jour
Poids corporel d'une souris gravide	30 g	Volume respiratoire d'un humain	28 800 L/jour
Poids corporel d'un cobaye	500 g	Volume respiratoire d'un chien	9 000 L/jour
Poids corporel d'un singe rhésus	2,5 kg	Volume respiratoire d'un singe	1 150 L/jour
Poids corporel d'un lapin (gravide ou non)	4 kg	Consommation d'eau d'une souris	5 mL/jour
Poids corporel d'un chien beagle	11,5 kg	Consommation d'eau d'un rat	30 mL/jour
Volume respiratoire d'un rat	290 L/jour	Consommation d'aliments d'un rat	30 g/jour

Références

1. United States Pharmacopeial Convention, Pharmacopeial Forum, Nov-Dec 1989.
2. PISSC. Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-based Exposure Limits, Environmental Health Criteria 170. Programme international sur la sécurité des substances chimiques. Organisation mondiale de la Santé, Genève. 1994.

3. USFDA, Guidance for Industry and Other Stakeholders: Toxicological Principles for the Safety Assessment of Food Ingredients (Redbook 2000). Accès : <http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm2006826.htm>.
4. Tvermoes, B.E., Unice, K.M., Paustenbach, D.J., Finley, B.L., Otani, J.M., Galbraith, D.A. Effects and blood concentrations of cobalt after ingestion of 1 mg/d by human volunteers for 90 d. *Am J Clin Nutr* 2014; 99:632-46.

ANNEXE 2 : EJA ÉTABLIES POUR LES IMPURETÉS ÉLÉMENTAIRES

Tableau A.2.1 : Expositions journalières admissibles pour les impuretés élémentaires¹

Élément	Groupe ²	EJA par voie orale µg/jour	EJA par voie parentérale, µg/jour	EJA par inhalation, µg/jour
Cd	1	5	2	2
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1 200	90	20
Ba	3	1 400	700	300
Mo	3	3 000	1 500	10
Cu	3	3 000	300	30
Sn	3	6 000	600	60
Cr	3	11 000	1 100	3

¹ Les EJA du présent tableau (µg/jour) ont été établies en fonction des données sur l'innocuité décrites dans les monographies figurant à l'annexe 3 et visent les nouveaux produits pharmaceutiques. Les EJA indiquées dans les monographies ne sont pas arrondies. Par souci de commodité, les EJA du présent tableau ont été arrondies à 1 ou 2 chiffres significatifs. Les EJA inférieures à 10 affichent 1 chiffre significatif et sont arrondies à l'unité la plus proche. Les EJA supérieures à 10 sont arrondies à 1 ou 2 chiffres significatifs, selon le cas. Les principes appliqués pour arrondir les chiffres du présent tableau s'appliquent à toutes les EJA calculées pour les autres voies d'administration.

² La classification est conforme à la description qui en est faite à la section 4.

Tableau A.2.2 : Concentrations admissibles des impuretés élémentaires pour l'option 1

Les valeurs indiquées dans ce tableau représentent les concentrations admissibles en microgrammes par gramme d'impureté élémentaire dans les produits pharmaceutiques, les substances pharmaceutiques et les excipients. Ces limites de concentration sont prévues pour être utilisées avec l'option 1 pour évaluer la teneur en impuretés élémentaires des produits pharmaceutiques dont la dose journalière est inférieure ou égale à 10 grammes par jour. Les chiffres du présent tableau sont basés sur le tableau A.2.1.

Élément	Groupe	Concentration par voie orale µg/g	Concentration par voie parentérale µg/g	Concentration par inhalation µg/g
Cd	1	0,5	0,2	0,2
Pb	1	0,5	0,5	0,5
As	1	1,5	1,5	0,2
Hg	1	3	0,3	0,1
Co	2A	5	0,5	0,3
V	2A	10	1	0,1
Ni	2A	20	2	0,5
Tl	2B	0,8	0,8	0,8
Au	2B	10	10	0,1
Pd	2B	10	1	0,1
Ir	2B	10	1	0,1
Os	2B	10	1	0,1
Rh	2B	10	1	0,1
Ru	2B	10	1	0,1
Se	2B	15	8	13
Ag	2B	15	1	0,7
Pt	2B	10	1	0,1
Li	3	55	25	2,5
Sb	3	120	9	2
Ba	3	140	70	30
Mo	3	300	150	1
Cu	3	300	30	3
Sn	3	600	60	6
Cr	3	1 100	110	0,3

ANNEXE 3 : ÉVALUATIONS INDIVIDUELLES DE L'INNOCUITÉ

ANTIMOINE

Résumé de l'EJA pour l'antimoine

Antimoine (Sb)			
	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	1 200	94	22

Introduction

L'antimoine (Sb) est un élément non métallique blanc argenté qui existe à l'état naturel et qui est utilisé dans divers procédés de fabrication. On trouve de petites quantités d'antimoine dans la croûte terrestre. Cet élément existe aux états d'oxydation +3 et +5. L'antimoine métallique et quelques composés trivalents de l'antimoine jouent le rôle le plus important dans le potentiel d'exposition et la toxicité. Certains produits antimoniés, comme le tartrate d'antimoine et de potassium, sont utilisés en médecine comme antiparasitaires. Le trioxyde de di-antimoine est utilisé comme catalyseur (p. ex., dans la fabrication du poly(éthylène téréphtalate) [PET] utilisé pour les composants des contenants et des dispositifs de fermeture). L'antimoine n'est pas essentiel sur le plan nutritionnel, et on ne lui connaît aucune fonction métabolique (ATSDR, 1992). L'antimoine et le trioxyde de diantimoine affichent une faible solubilité dans l'eau, alors que le tartrate d'antimoine et de potassium est hydrosoluble (OMS, 2003).

Toxicité limitant l'innocuité

Le tartrate d'antimoine et de potassium ne s'est pas montré mutagène chez *Salmonella* en présence ou en l'absence de S9 (NTP, 1992). Un examen des données de génotoxicité a donné des résultats contradictoires, même s'il semble que Sb(+3) serait clastogène (OMS, 2003). On considère que les études existantes ne conviennent pas pour évaluer le risque de cancérogénicité par voie orale (Lynch *et al.*, 1999). Chez les humains et les animaux, le tractus gastro-intestinal semble être l'organe cible principal après l'exposition par voie orale, qui peut entraîner une irritation, de la diarrhée et des vomissements. L'antimoine est mal absorbé après l'administration par voie orale (NTP, 1992). Les études subchroniques chez les rats ont donné comme paramètres les plus sensibles une diminution du poids corporel moyen et des effets nocifs constatés sur le foie. L'inhalation de concentrations élevées d'antimoine sur une longue période peut causer des effets respiratoires indésirables chez les humains et les animaux, y compris une cancérogénicité. Dans une étude sur la cancérogénicité par inhalation menée par Newton *et al.* (1994), des rats ont été exposés au trioxyde de diantimoine pendant 12 mois, suivis d'une période d'observation de 12 mois. On a observé des néoplasmes à une incidence comparable dans tous les groupes. Les auteurs ont conclu que Sb₂O₃ n'est pas cancérogène et suggèrent que dans les études antérieures, qui avaient donné des résultats de cancérogénicité positifs, les tumeurs auraient pu découler d'une surcharge de particules insolubles (Newton *et al.*, 1994; OMS, 2003).

EJA – Exposition par voie orale

Il y a peu de données sur l'exposition à l'antimoine par voie orale chez les souris et les rats (Schroeder *et al.*, 1968; Schroeder *et al.*, 1970; Poon *et al.*, 1998). Le National Toxicology Program (NTP) a mené une étude de 14 jours chez les rats et les souris, dans le cadre de laquelle le tartrate d'antimoine et de potassium était administré dans l'eau d'abreuvement. Cette étude a établi que le tartrate d'antimoine et de potassium est relativement non toxique par cette voie d'administration (NTP, 1992). Dans une réévaluation des données de l'étude de Poon *et al.* (1998), Lynch *et al.* ont conclu que la DSENO tirée d'une étude de 90 jours portant sur l'administration d'une dose de 0,5 à 500 ppm dans l'eau d'abreuvement à des rats était de 50 ppm, en fonction du poids corporel moyen réduit et de la consommation alimentaire réduite à la dose la plus élevée (Lynch *et al.*, 1999). Cette constatation correspond aux rapports antérieurs de l'étude de Schroeder *et al.* (1970). Par conséquent, on a déterminé l'EJA par voie orale en fonction de la DSENO la plus faible, c'est-à-dire 50 ppm (qui équivaut à 6,0 mg de Sb/kg/jour).

En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par voie orale comme suit :

$$\text{EJA} = 6\,000 \mu\text{g/kg/jour} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 1\,200 \mu\text{g/jour}$$

EJA – Exposition par voie parentérale

Les effets nocifs constatés sur le foie (inflammation de la capsule de Glisson, nécrose des cellules hépatiques et dégénération du foie) étaient les paramètres les plus sensibles chez les rats après une administration par voie intrapéritonéale répétée. Par conséquent, on a déterminé l'EJA par voie parentérale en fonction de la DSENO la plus faible, c'est-à-dire 30 mg de tartrate d'antimoine et de potassium/kg/jour (qui équivaut à 1,1 mg/kg/jour de Sb). Cette valeur provient d'une étude de 90 jours chez les rats (en fonction des effets nocifs constatés sur le foie à une dose de 6 mg/kg chez les rats mâles exposés au tartrate d'antimoine et de potassium par injection intrapéritonéale) [NTP, 1992]. On n'a observé aucun effet systémique à cette dose.

En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1) et après correction d'une posologie de 3 jours par semaine à une posologie continue (facteur de 3/7), on calcule l'EJA par voie parentérale comme suit :

$$\text{EJA} = 1\,100 \mu\text{g/kg/jour} \times 3/7 \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 94 \mu\text{g/jour}$$

EJA – Exposition par inhalation

Des études d'inhalation subchronique et chronique chez les rats ont été effectuées. Dans toutes ces études, les effets observés sur le poumon étaient cohérents. À partir des données d'une étude d'inhalation de 13 semaines chez les rats effectuée à l'aide de poussière de trioxyde de diantimoine à des niveaux d'exposition de 0,25, 1,08, 4,92 et 23,46 mg/m³, (Newton *et al.*, 1994), on a utilisé une DSNEO de 1,08 mg/m³ pour déterminer l'EJA par inhalation (~83 % Sb). Aux doses plus élevées, on a observé une augmentation du poids moyen absolu et relatif des

poumons, résultat absent de l'étude d'oncogénicité d'une année effectuée à l'aide de niveaux d'exposition de 0,06, 0,51 et 4,5 mg/m³. On n'a observé aucune cancérogénicité dans cette étude. On n'a constaté aucun effet indésirable sur l'hématologie ou la chimie clinique dans l'une ou l'autre de ces études.

En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par inhalation comme suit :

$$\text{Pour la posologie continue} = \frac{0,9 \text{ mg/m}^3 \times 6 \text{ h/jour} \times 5 \text{ jour/sem.}}{24 \text{ h/jour} \times 7 \text{ jour/sem.}} = \frac{0,16 \text{ mg/m}^3}{1\,000 \text{ L/m}^3} = 0,00016 \text{ mg/L}$$

$$\text{Dose journalière} = \frac{0,00016 \text{ mg/L} \times 290 \text{ L/jour}}{0,425 \text{ kg p.c.}} = 0,11 \text{ mg/kg/jour}$$

$$\text{EJA} = 0,11 \text{ mg/kg/jour} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 0,022 \text{ mg/jour} = 22 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

Références

ATSDR. Toxicological profile for antimony and compounds. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1992.

Lynch, B.S., Capen, C.C., Nestmann, E.R., Veenstra, G., Deyo, J.A. Review of subchronic/chronic toxicity of antimony potassium tartrate. *Reg Toxicol Pharmacol* 1999; 30(1):9-17.

Newton, P.E., Bolte, H.F., Daly, I.W., Pillsbury, B.D., Terrill, J.B., Drew, R.T., *et al.* Subchronic and chronic inhalation toxicity of antimony trioxide in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1994; 22:561-76.

NTP. Technical report on toxicity studies of antimony potassium tartrate in F344/N rats and B6C3F₁ mice (drinking water and intraperitoneal injection studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 1992; NTP Toxicity Report Series No. 11.

Poon, R., Chu, I., Lecavalier, P., Valli, V.E., Foster, W., Gupta, S., *et al.* Effects of antimony on rats following 90-day exposure *via* drinking water. *Food Chem Toxicol* 1998; 36:20-35.

Schroeder, H.A., Mitchner, M., Nasor, A.P., Balassa, J.J., Kanisawa, M. Zirconium, niobium, antimony and fluorine in mice: effects on growth, survival and tissue levels. *J Nutr* 1968; 95:95-101.

Schroeder, H.A., Mitchner, M., Nasor, A.P. Zirconium, niobium, antimony, vanadium and lead in rats: life term studies. *J. Nutr* 1970; 100(1):59-68.

OMS. Antimony in drinking-water. Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. Organisation mondiale de la Santé, Genève. 2003.
WHO/SDE/WSH/03.04/74.

ARSENIC

Résumé de l'EJA pour l'arsenic

Arsenic (As)			
	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	15	15	1,9

Introduction

L'arsenic (As) est omniprésent dans l'environnement et se trouve dans les aliments, le sol, l'eau potable et l'air. L'arsenic inorganique est présent sous forme trivalente (p. ex., trioxyde de diarsenic, arsénite de sodium) ou pentavalente (p. ex., arséniate de sodium, pentaoxyde de diarsenic, acide arsénique). L'arsenic n'a aucune fonction biologique utile connue chez les humains ou les organismes mammifères. La présente évaluation met l'accent sur l'arsenic inorganique, car cette forme est la plus pertinente pour les produits pharmaceutiques.

Toxicité limitant l'innocuité

L'arsenic inorganique s'est révélé génotoxique, mais pas mutagène; il compte parmi les substances cancérigènes chez les humains (groupe 1; CIRC, 2012).

En raison de leur nature omniprésente et de leur profit de toxicité, l'arsenic et ses composés ont fait l'objet de nombreuses évaluations des risques basé sur des approches de réponse à une dose linéaire sans seuil (Meharg et Raab, 2010).

Dans la plupart des cas, les effets de l'arsenic chez les humains n'ont pas été reproduits chez les animaux, de sorte que les évaluations des risques reposent fortement sur les données épidémiologiques provenant de populations exposées à des concentrations élevées (Schuhmacher-Wolz *et al.*, 2009). Chez les humains, on a relié des effets cancérigènes et non cancérigènes à l'exposition à l'arsenic. On a établi des liens entre l'exposition orale et les cancers de la peau, du foie, du poumon, du rein et de la vessie. L'exposition par inhalation est associée à des signes d'augmentation du risque de cancer du poumon (ATSDR, 2007; CIRC, 2012; EFSA, 2009; OMS, 2011; US EPA, 2010).

La peau (dépigmentation, kératose palmoplantaire) et le tractus gastro-intestinal (p. ex., nausées) semblent être les cibles les plus sensibles des effets indésirables non cancérigènes après ingestion orale, alors que des affections vasculaires, des effets sur la reproduction et des effets neurologiques sont également signalés comme paramètres non cancérigènes (CIRC, 2012; Schuhmacher-Wolz *et al.*, 2009; US EPA, 2007). Les études sur l'exposition orale suggèrent que des lésions cutanées peuvent apparaître à des concentrations supérieures à 0,02 mg d'As/kg/jour; on n'a généralement observé aucun effet à des concentrations de 0,0004 à 0,01 mg d'As/kg/jour (ATSDR, 2007). Les données épidémiologiques ne suffisent pas pour établir une DMEO ou une CSEO pour les autres paramètres. Les régions d'hyperkératose peuvent évoluer en cancers de la peau (ATSDR, 2007) et pourraient être considérées comme prédictives de

cancers cutanés et internes, ainsi que des effets nocifs non cancérogènes sur la santé à long terme (Chen *et al.*, 2005; Hsu *et al.*, 2013; Ahsan et Steinmaus, 2013).

Les études portant sur de grandes populations (~40 000) exposées à des concentrations d'arsenic dans l'eau de puits supérieures ou égales à 1 000 µg/L à Taipei, au sud-est de la Chine, ont formé la base des évaluations des risques de cancer de la peau et, plus récemment, de cancer de la vessie et du poumon (US EPA, 2010). De récentes méta-analyses sur le risque de cancer ont indiqué l'absence de tout risque supplémentaire de cancer de la vessie en cas d'exposition à de faibles doses (< 100 à 200 µg/L) (Chu et Crawford-Brown, 2006, 2007; Mink *et al.*, 2008). Ces résultats concordent avec les travaux de Schuhmacher-Wolz *et al.*, (2009).

La US EPA a établi un risque unitaire par inhalation pour le cancer de 0,0043 par µg/m³ en fonction des données provenant de deux fonderies américaines (US EPA, 2007). La Texas Commission on Environmental Quality a mis à jour le facteur de risque unitaire (FRU) de la US EPA, incorporant des années de suivi supplémentaires aux données de la US EPA et des données additionnelles sur les travailleurs provenant du Royaume-Uni et de la Suède. La Commission a calculé un FRU de 0,0015 par µg/m³. Ce FRU se traduit par une concentration atmosphérique de 0,067 µg/m³ à un risque de surmortalité par le cancer du poumon de 1 sur 100 000 (Erraguntla *et al.*, 2012).

EJA – Exposition par voie orale

L'EJA par voie orale est basée sur les effets chroniques de l'arsenic sur la peau et établit la limite à 15 µg/jour, en fonction du niveau de risque minimal de l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) et de la limite de la US EPA de 0,0003 mg/kg/jour (ATSDR, 2007; US EPA 2007; EFSA, 2009). L'EJA calculée en fonction du niveau de risque minimal de l'ATSDR correspond aux normes pour l'eau potable (OMS, 2011).

$$\text{EJA} = 0,0003 \text{ mg/kg/jour} \times 50 \text{ kg} = 0,015 \text{ mg/jour} = 15 \text{ µg/jour}$$

Aucun facteur modificatif n'a été appliqué, car ces facteurs sont incorporés au calcul du niveau de risque minimal.

EJA – Exposition par voie parentérale

La biodisponibilité orale de l'arsenic est ~95 %. Les preuves les plus directes proviennent d'une étude qui évaluait l'élimination de l'arsenic sur 6 jours chez des humains en bonne santé recevant de l'eau tirée d'un site d'échantillonnage à haute teneur en arsenic (l'espèce d'arsenic n'était pas précisée) et dans laquelle on a signalé une absorption d'environ 95 % (Zheng *et al.*, 2002). Par conséquent, l'EJA est identique à l'EJA par voie orale.

$$\text{EJA} = 15 \text{ µg/jour}$$

EJA – Exposition par inhalation

On a signalé une augmentation du risque de cancer du poumon et d'autres troubles respiratoires à la suite de l'exposition par inhalation de travailleurs en milieu professionnel. L'utilisation du paramètre du cancer pour l'exposition par inhalation dans l'établissement de l'EJA s'explique par le manque relatif de données sur l'extrapolation linéaire de la dose par rapport à la voie orale. Aucun facteur modificatif n'est nécessaire, car les FRU ont été déterminés pour la protection du grand public. Selon l'évaluation effectuée par Erraguntla *et al.* (2012), en fonction du risque de 1:100.000, l'EJA par inhalation est la suivante :

$$\text{EJA} = 0,067 \mu\text{g}/\text{m}^3 / 1\,000 \text{ L}/\text{m}^3 \times 28\,800 \text{ L}/\text{jour} = 1,9 \mu\text{g}/\text{jour}$$

Aucun facteur modificatif n'a été appliqué, car l'EJA est basée sur un FRU calculé à partir du modèle des risques relatifs multipliés décrit par Erraguntla *et al.* (2012).

Références

Ahsan, H., Steinmaus, C. Invited commentary: use of arsenical skin lesions to predict risk of internal cancer-implications for prevention and future research. *Am J Epidemiol* 2013; 177:213-6.

ATSDR. Toxicological profile for arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2007.

Chen, C.J., Hsu, L.I., Wang, C.H., Shih, W.L., Hsu, Y.H., Tseng, M.P., *et al.* Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility of arsenic-induced health hazards in Taiwan. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 206:198-206.

Chu, H.A., Crawford-Brown, D.J. Inorganic arsenic in drinking water and bladder cancer: a metaanalysis for dose-response assessment. *Int J Environ Res Public Health* 2006; 3:316-22.

Chu, H.A., Crawford-Brown, D.J. Inorganic arsenic in drinking water and bladder cancer: a metaanalysis for dose-response assessment. *Int J Environ Res Public Health* 2006; 3:316-22.

Erraguntla, N.K., Sielken, R.L. Jr, Valdez-Flores, C., Grant, R.L. An updated inhalation unit risk factor for arsenic and inorganic arsenic compounds based on a combined analysis of epidemiology studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012; 64:329-41.

EU EFSA. Scientific opinion on arsenic in food. European Food Safety Authority. *EFSA Journal* 2009; 7(10):1351.

Hsu, L.I., Chen, G.S., Lee, C.H., Yang, T.Y., Chen, Y.H., Wang, Y.H., *et al.* Use of arsenic-induced palmoplantar hyperkeratosis and skin cancers to predict risk of subsequent internal malignancy. *Am J Epidemiol* 2013; 173:202-12.

CIRC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Centre International de Recherche sur le Cancer, Organisation mondiale de la Santé, Lyon. 2012; 100C.

Meharg, A.A., Raab, A. Getting to the bottom of arsenic standards and guidelines. *Environ Sci Technol* 2010; 44:4395-9.

Mink, P.J., Alexander, D.D., Barraj, L.M., Kelsh, M.A., Tsuji, J.S. Low-level arsenic exposure in drinking water and bladder cancer: a review and meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 58:299-310.

Schuhmacher-Wolz, U., Dieter, H.H., Klein, D., Schneider, K. Oral exposure to inorganic arsenic: and evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. *Crit Rev Toxicol* 2009; 39:271-98.

USEPA. Arsenic, inorganic (CASRN 7440-38-2). Integrated Risk Information System (IRIS). 1998.

USEPA. Inorganic arsenic. TEACH Chemical Summary. 2007.

USEPA. Toxicological review of inorganic arsenic (CAS No. 7440-38-2). In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). 2010.

OMS. Arsenic in drinking-water. Background document of development of WHO Guidelines for Drinking-water quality. Organisation mondiale de la Santé, Genève. 2011.
WHO/SDE/WSH/03.04/75/Rev/1.

Zheng, Y., Wu, J., Ng, J.C., Wang, G., Lian, W. The absorption and excretion of fluoride and arsenic in humans. *Toxicol Lett* 2002; 133:77-82.

BARYUM

Résumé de l'EJA pour le baryum

Baryum (Ba)			
	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	1 460	730	343

Introduction

Le baryum est un métal terreux alcalin doux blanc argenté et dense qui s'oxyde facilement à l'air humide et réagit avec l'eau. L'ion Ba(2+) et les composés hydrosolubles du baryum (chlorure, nitrate, hydroxyde) sont toxiques. Les composés insolubles du baryum, comme le sulfate de baryum, ne génèrent pas d'ions libres Ba(2+) dans le tractus gastro-intestinal et ne sont donc généralement pas toxiques pour les humains. Le baryum n'est pas essentiel sur le plan nutritionnel, et on ne lui connaît aucune fonction métabolique. Le sulfate de baryum peut s'utiliser de plusieurs façons, par exemple comme substance de contraste radiologique, comme colorant dans la peinture et la fabrication du verre et d'autres produits (ATSDR, 2007).

Toxicité limitant l'innocuité

Chez les animaux et les humains, le rein semble être la cible la plus sensible à la toxicité qui découle d'une ingestion répétée de sels de baryum solubles. Les études chroniques sur les rongeurs appuient les données montrant une association entre l'exposition au baryum et la toxicité rénale (NTP, 1994). Les lésions étaient caractérisées par une dilatation des tubules, une atrophie des tubules rénaux, une régénération des cellules tubulaires, la formation d'un cylindre hyalin, une fibrose interstitielle multifocale et la présence de cristaux, principalement dans la lumière des tubules rénaux. On a caractérisé ces changements comme étant morphologiquement distincts des lésions rénales dégénératives spontanées couramment observées chez les souris vieillissantes. Les effets sur la tension artérielle pourraient représenter le paramètre le plus sensible observé chez les humains après une exposition environnementale (OMS, 2004). Une exposition répétée à l'oxyde de baryum par inhalation peut causer une bronchite, notamment la toux, des mucosités ou un essoufflement (CICAD, 2001).

EJA – Exposition par voie orale

Dans le cadre d'une évaluation effectuée dans deux villes de l'Illinois, on n'a constaté aucune différence significative de tension artérielle ou de prévalence des maladies cardiovasculaires ou rénales entre les populations qui buvaient de l'eau dont la teneur moyenne en baryum était de 7,3 mg/L et de 0,1 mg/L (OMS, 2004). Selon la DSENO de 7,3 mg/L obtenue à partir de cette étude et un apport d'eau estimatif de 2 L/jour, on peut calculer l'EJA par voie orale comme suit :

$$\text{EJA} = 14,6 \text{ mg/jour} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 1,46 \text{ mg/jour} = 1\ 460 \text{ µg/jour}$$

EJA – Exposition par voie parentérale

On n'a trouvé aucune donnée pertinente sur l'exposition par voie parentérale aux composés du baryum. On estime que la biodisponibilité du baryum est de 20 % chez les adultes et de 60 % chez les nouveau-nés (ATSDR, 2007). Par conséquent, on a calculé l'EJA par voie parentérale en divisant l'EJA par voie orale par un facteur modificatif de 2 (comme le décrit la section 3.1).

$$\text{EJA} = 1\,460 \mu\text{g/jour} \times 2 = 730 \mu\text{g/jour}$$

EJA – Exposition par inhalation

On n'a trouvé aucune donnée pertinente sur l'exposition par inhalation aux composés du baryum. Le United States Department of Labor (US DoL, 2013) a signalé une moyenne pondérée dans le temps (MPT) de 0,5 mg/m³ basée sur les sels de baryum solubles.

En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par inhalation comme suit :

$$\text{Pour la posologie continue} = \frac{500 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 8 \text{ h/jour} \times 5 \text{ joursem.}}{24 \text{ h/jour} \times 7 \text{ jour/sem.}} = \frac{119 \mu\text{g}/\text{m}^3}{1\,000 \text{ L}/\text{m}^3} = 0,119 \mu\text{g/L}$$

$$\text{Dose journalière} = \frac{0,119 \mu\text{g/L} \times 28\,800 \text{ L}}{50 \text{ kg}} = 68,6 \mu\text{g/kg}$$

$$\text{EJA} = 68,6 \mu\text{g/kg} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 343 \mu\text{g/jour}$$

Références

ATSDR. Toxicological profile for barium and barium compounds. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2007.

Commission interaméricaine de lutte contre l'abus des drogues. Barium and barium compounds. Résumé succinct international sur l'évaluation des risques chimiques 33. Organisation mondiale de la Santé, Genève. 2001.

NTP. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of barium chloride dihydrate (CAS No. 10326-27-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 1994; NTP TR 432.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

OMS. Barium in drinking-water: Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. Organisation mondiale de la Santé, Genève. 2004.
WHO/SDE/WSH/03.04/76.

CADMIUM

Résumé de l'EJA pour le cadmium

Cadmium (Cd)	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	5,0	1,7	1,7

Introduction

Le cadmium (Cd) est un métal de transition dont l'isotope existant à l'état naturel le plus abondant n'est pas radioactif. Il se trouve à l'état naturel sous forme minérale; pour les utilisations commerciales, on l'obtient principalement à partir du minerai de cadmium (ATSDR, 2012). Le cadmium existe sous forme de sel à l'état d'oxydation +2 seulement. Certains sels de cadmium, comme le chlorure de cadmium, le sulfate de cadmium et le nitrate de cadmium, sont hydrosolubles; d'autres sels insolubles peuvent devenir plus solubles par interaction avec des acides, la lumière ou l'oxygène. Le cadmium, l'oxyde de cadmium et les sels de cadmium sur substrat de borosilicate servent de catalyseurs dans la synthèse organique. L'alliage argent cadmium est utilisé dans l'hydrogénation sélective des composés carbonylés.

Toxicité limitant l'innocuité

Le cadmium s'est révélé génotoxique, mais pas mutagène; il compte parmi les substances cancérigènes pour les humains (groupe 1; CIRC, 2012). Le cadmium et les composés du cadmium causent le cancer du poumon. En outre, on a observé des associations positives entre l'exposition au cadmium et à ses composés et le cancer du rein et de la prostate.

La toxicité rénale est un paramètre sensible pour l'exposition par voie orale au cadmium et aux sels de cadmium (Buchet *et al.*, 1990). À des niveaux d'exposition similaires, on observe des effets sur le squelette et les reins qui représentent un marqueur sensible de l'exposition au cadmium (ATSDR, 2012).

Les preuves provenant de nombreuses études épidémiologiques évaluant l'exposition par inhalation au cadmium dans le milieu professionnel et dans l'environnement ont montré une corrélation entre l'augmentation du risque de cancer (principalement du poumon) et l'exposition par inhalation au cadmium (CIRC, 2012; NTP, 1995). La US EPA a calculé un risque unitaire par inhalation de 0,0018/µg/m³ (1992).

EJA – Exposition par voie orale

La toxicité rénale est un paramètre sensible pour l'exposition par voie orale au cadmium et aux sels de cadmium (Buchet *et al.*, 1990). À des niveaux d'exposition similaires, on observe des effets sur le squelette et les reins qui représentent un marqueur sensible de l'exposition au cadmium (ATSDR, 2012). Plusieurs études sur l'exposition au cadmium par voie orale chez les rats et les souris n'ont montré aucune preuve de cancérigénicité. Par conséquent, le paramètre de la toxicité rénale a servi à établir l'EJA par voie orale pour le cadmium; conformément aux

recommandations de l'ATSDR, le niveau de risque minimal de 0,1 µg/kg pour l'exposition chronique permet d'établir l'EJA par voie orale. Cela correspond à la limite de l'OMS dans l'eau potable de 0,003 mg/L/jour (OMS, 2011).

$$\text{EJA} = 0,1 \text{ µg/kg/jour} \times 50 \text{ kg} = 5,0 \text{ µg/jour}$$

Aucun facteur modificatif n'a été appliqué, car ces facteurs sont incorporés au calcul du niveau de risque minimal.

EJA – Exposition par voie parentérale

Une étude de 12 semaines portant sur des rats recevant des injections sous-cutanées quotidiennes de 0,6 mg/kg de Cd 5 jours par semaine a révélé des dommages rénaux à la semaine 7 et par la suite (Prozialeck *et al.*, 2009). Une dose unique était utilisée dans cette étude. La DMENO tirée de cette étude est de 0,6 mg/kg en fonction de la diminution du poids corporel, de l'augmentation du volume urinaire et des biomarqueurs urinaires constatés à cette dose. Cette étude a servi à établir l'EJA par voie parentérale. Dans une étude à dose unique distincte, au cours de laquelle des rats ont reçu une dose chlorure de cadmium de 0, 1, 2, 4, 8, 16 ou 32 µmol/kg par voie sous-cutanée, on a observé des sarcomes au site d'injection aux deux doses les plus élevées à la fin de la période d'observation de 72 semaines (Waalkes *et al.*, 1999). On ne sait pas exactement si les granulomes qui se trouvent aux points d'injection accumulent au fil du temps une quantité non précisée de la dose de cadmium administrée au site d'injection. Ce phénomène pourrait réduire la dose de cadmium effectivement administrée par voie parentérale par rapport à la dose de cadmium administrée par voie parentérale calculée. En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1) et après correction d'une posologie de 5 jours par semaine à 7 jours par semaine (facteur de 5/7), on calcule l'EJA par voie parentérale comme suit :

$$\text{EJA} = 0,6 \text{ mg/kg} \times 5/7 \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 5 \times 10 = 1,7 \text{ µg/jour}$$

Le choix d'un facteur de 5 pour F4 s'explique par la cancérogénicité du cadmium en cas d'administration par inhalation et par l'observation de granulomes en cas d'administration sous-cutanée. On ne connaît pas exactement la pertinence de ces constatations. Le choix d'un facteur de 10 pour F5 découle de l'utilisation d'une DMENO pour établir l'EJA.

EJA – Exposition par inhalation

Selon le risque unitaire par inhalation de 0,0018/µg/m³ calculé pour le cadmium et un niveau de risque de 1:100000, on peut calculer l'EJA par inhalation comme suit :

$$\text{EJA par inhalation} = \frac{1 \times 10^{-5}}{1,8 \times 10^{-3}/\mu\text{g}/\text{m}^3} = 5,55 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$$

$$\text{EJA} = 0,056 \mu\text{g}/\text{m}^3 / 1\,000 \text{ L}/\text{m}^3 \times 28\,800 \text{ L}/\text{jour} = 1,7 \mu\text{g}/\text{jour}$$

On n'utilise aucun facteur modificatif pour ajuster une EJA calculée selon l'approche du risque unitaire.

Références

ATSDR. Toxicological profile of cadmium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2012.

Buchet, J.P., Lauwerys, R., Roels, H., Bernard, A., Bruaux, P., Claeys, F., *et al.* Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 1990; 336:699-702.

CIRC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Centre International de Recherche sur le Cancer, Organisation mondiale de la Santé, Lyon. 2012; 100C.

NTP. Technical report on toxicity studies of cadmium oxide (CAS No. 1306-19-0) administered by inhalation to F344/N Rats and B6C3F₁ mice. National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 1995.

Prozialeck, W.C., Edwards, J.R., Vaidya, V.S., Bonventre, J.V. Preclinical evaluation of novel urinary biomarkers of cadmium nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 238:301-305.

USEPA. Cadmium. Integrated Risk Information System (IRIS). 1992.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

Waalkes, M.P., Anver, M., Diwan, B.A. Carcinogenic effects of cadmium in the Noble (NBL/Cr) rat: induction of pituitary, testicular, and injection site tumors and intraepithelial proliferative lesions of the dorsolateral prostate. *Toxicol Sci* 1999; 52:154-161.

OMS. Cadmium in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality. Organisation mondiale de la Santé. 2011; WHO/SDE/WSH/03.04/80/Rev/1.

CHROME

Résumé de l'EJA pour le chrome

Chrome (Cr)			
	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	10 700	1 070	2,9

Introduction

Le chrome (Cr) est présent à divers états d'oxydation, dont les plus importants sont Cr(0) (dans l'acier inoxydable), Cr(2+), Cr(3+) et Cr(6+). Cr(2+) s'oxyde facilement et sert d'agent réducteur dans la synthèse chimique. Cr(6+) est un puissant oxydant; ses oxyanions les mieux connus sont le chromate, CrO_4^{2-} , et le dichromate, $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$. Cr(3+), la forme la plus abondante dans l'environnement, est un élément essentiel qui joue un rôle dans le métabolisme du glucose. Une carence en chrome peut entraîner des changements dans le métabolisme du glucose et des lipides et peut être associée au diabète apparaissant à l'âge adulte, aux maladies cardiovasculaires et aux troubles du système nerveux (Anderson, 1993, 1995). Les sources de chrome dans les produits pharmaceutiques peuvent comprendre les colorants, le lessivage provenant de l'équipement ou des contenants et des dispositifs de fermeture et les catalyseurs. Sauf lorsque le chrome est utilisé comme catalyseur, l'apport de chrome provenant des produits pharmaceutiques prend la forme de chrome métallique (Cr[0]) ou de Cr(3+) plutôt que de Cr(6+), qui est plus toxique; par conséquent, pour les produits pharmaceutiques, cette évaluation de l'innocuité est basée sur la toxicité connue de Cr(3+), et Cr(6+) est exclu de cette évaluation. Si Cr(6+) est utilisé comme catalyseur, l'évaluation doit incorporer cette forme. Le chrome présent sous forme de colorant (p. ex., oxyde de chrome vert, hydroxyde de chrome vert) est ajouté intentionnellement et n'entre donc pas dans la portée du présent document d'orientation.

Toxicité limitant l'innocuité

Les rats qui ont reçu une alimentation contenant jusqu'à 5 % de Cr_2O_3 (équivalant à 1 468 mg de Cr/kg/jour) pendant toute la vie n'ont manifesté aucun effet indésirable. Dans une étude plus récente sur l'exposition alimentaire chez les rats (Anderson *et al.*, 1997), on n'a détecté aucun effet indésirable à une dose de 15 mg de Cr(3+)/kg/jour. On n'a relevé aucune toxicité spécifique pour certains organes cibles à la suite de l'apport oral de chrome. En général, un apport oral de 1,5 mg/kg/jour de Cr(3+) (US EPA, 1998) ne devrait pas être associé à des effets nocifs pour la santé.

Les données ont été examinées afin de déterminer les toxicités limitant l'innocuité en fonction des voies d'administration.

EJA – Exposition par voie orale

Les études du NTP sur deux ans (2010) portant sur la cancérogénicité du picolinate de Cr(3+) administré dans l'alimentation des rats et des souris à des doses de 2 000, 10 000 et 50 000 ppm ont fourni les données d'innocuité les plus pertinentes pour le chrome présent dans les produits

pharmaceutiques. La DSENO correspondait à la faible dose de 90 mg/kg de picolinate de Cr(3+) [pourcentage de poids de 11,9; 10,7 mg/kg/jour de Cr(3+)] administrée aux rats, selon l'augmentation de l'incidence des adénomes de la glande préputiale chez les rats mâles à une dose de 460 mg/kg. Cette constatation ne dépendait pas de la dose, et les auteurs l'ont jugée équivoque. On n'a pas observé cette constatation chez les souris mâles ou leurs homologues femelles de l'une ou l'autre espèce (glandes clitoridiennes). En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par voie orale comme suit :

$$\text{EJA} = 10,7 \text{ mg/kg/jour} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 10,7 \text{ mg/jour}$$

EJA – Exposition par voie parentérale

La recommandation concernant l'administration nutritionnelle intraveineuse de Cr(3+) varie selon le groupe d'âge entre 0,05 µg/kg/jour chez les prématurés et 15 µg/kg chez les adultes (Moukazel, 2009). On ne dispose pas de données suffisantes pour évaluer si le dépassement de ces doses quotidiennes recommandées peut mener à des réactions indésirables, par exemple dans le rein, en particulier chez les nouveau-nés et les prématurés.

L'examen de l'innocuité du chrome n'a pas permis de relever des évaluations pertinentes à partir desquelles calculer l'EJA pour les voies d'exposition parentérales. Selon la biodisponibilité orale d'environ 10 % du chrome et de ses composés inorganiques (ATSDR, 2012), on a calculé l'EJA par voie parentérale en divisant l'EJA par voie orale par un facteur modificatif de 10 (comme le décrit la section 3.1). L'EJA recommandée du chrome pour l'exposition par voie parentérale est la suivante :

$$\text{EJA} = 10\,700 \text{ µg/jour} / 10 = 1\,070 \text{ µg/jour}$$

EJA – Exposition par inhalation

L'étude de Derelenko *et al.* (1999) portait sur l'inhalation de particules de sulfate de Cr(3+) pendant une période de 13 semaines (6 h/jour et 5 jours par semaine); les effets prédominants observés comprenaient l'inflammation chronique des voies respiratoires (infiltration mononucléaire, matière particulaire) et l'épaississement local des parois alvéolaires. On a observé cet effet à toutes les doses. La DMENO est de 17 mg/m³ (3 mg Cr(3+)/m³). On a remarqué une absence de toxicité systémique dans le cadre d'une étude de 13 semaines sur l'exposition de rats qui recevaient du Cr(3+) soluble ou insoluble par inhalation. En fonction de ces données, le niveau de risque minimal par inhalation de 0,1 µg/m³ a servi à établir l'EJA (ATSDR, 2012).

$$\text{EJA} = 0,0001 \text{ mg/m}^3 / 1\,000 \text{ m}^3/\text{L} \times 28\,800 \text{ L/jour} = 2,9 \text{ µg/jour}$$

Aucun facteur modificatif n'a été appliqué, car ces facteurs sont incorporés au calcul du niveau de risque minimal.

Références

Anderson, R.A. Recent advances in the clinical and biochemical effects of chromium deficiency. *Prog Clin Biol Res* 1993; 380:221-34.

Anderson, R.A. Chromium and parenteral nutrition. *Nutr* 1995; 11(1 suppl.):83-6.

ATSDR. Toxicological profile of chromium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2012.

Derelanko, M.J., Rinehart, W.E., Hilaski, R.J., Thompson, R.B., Löser, E. Thirteen week subchronic rat inhalation toxicity study with a recovery phase of trivalent chromium compounds, chromic oxide, and basic chromium sulfate. *Toxicol Sci* 1999; 52:278-88.

Glaser, U., Hochrainer, D., Klöppel, H., Oldiges, H. Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium (VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats. *Toxicology* 1986; 42(2-3):219-32.

Moukarzel, A. Chromium in parenteral nutrition: too little or too much. *Gastroenterology* 2009; 137:S18-S28.

NTP. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of chromium picolinate monohydrate (CAS NO. 27882-76-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 2010; NTP TR 556.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

US EPA. Chromium (III), insoluble salts. Integrated Risk Information System (IRIS). 1998.

COBALT

Résumé de l'EJA pour le cobalt

Cobalt (Co)	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	50	5,0	2,9

Introduction

Le cobalt (Co) est un élément présent à l'état naturel, souvent combiné avec d'autres éléments comme l'oxygène, le soufre et l'arsenic. Le cobalt joue un rôle essentiel dans le corps humain, car il fait partie de la vitamine B12 et fait office de coenzyme pour différentes enzymes indispensables à la synthèse de l'hémoglobine et à la prévention de l'anémie pernicieuse. Une personne ordinaire reçoit environ 11 µg/jour de Co dans son alimentation (ATSDR, 2004). L'apport nutritionnel recommandé de vitamine B12 se situe entre 0,7 et 2,4 µg/jour (NAS, 2010), ce qui correspond à une fourchette de 0,03 à 0,1 µg de cobalt. On n'a relevé aucune fonction biologique essentielle du cobalt inorganique dans le corps humain. Les composés du cobalt (p. ex., octaonate de cobalt) font office de catalyseurs dans l'hydrogénation sélective.

Toxicité limitant l'innocuité

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, 2006) a conclu que le sulfate de cobalt et les autres sels solubles de Co(2+) sont des substances cancérogènes potentielles pour les humains (groupe 2B). Les données indiquent que l'emplacement des tumeurs se limite au poumon chez les rats et les humains. Le cobalt a affiché des caractéristiques mutagènes *in vitro*, mais aucune caractéristique clastogène *in vivo*. Le NTP a conclu à des preuves évidentes de cancérogénicité chez les souris et les rats mâles et femelles (NTP, 2013). Les études de cancérogénicité par inhalation menées sur les humains ne sont pas concluantes, et aucune classification de la cancérogénicité n'a été effectuée (US EPA, 2000). On considère que la polyglobulie est la constatation la plus sensible à la suite de l'exposition répétée par voie orale chez les humains (ATSDR, 2004). On a associé l'exposition des humains au cobalt par inhalation à une maladie respiratoire grave et évolutive appelée pneumoconiose au métal dur, ainsi qu'à l'asthme et à la dermatite de contact (ATSDR, 2004; CIRC, 2006).

EJA – Exposition par voie orale

L'EJA par voie orale est basée sur les données existantes concernant les humains. La polyglobulie était un paramètre sensible chez les humains après une exposition par voie orale répétée à 150 mg de chlorure de cobalt pendant 22 jours (~1 mg/kg/jour de Co; OMS, 2006; ATSDR, 2004). On n'a pas observé de polyglobulie ni d'autres effets dans le cadre d'une étude portant sur 10 volontaires humains (5 hommes et 5 femmes) qui ont ingéré 1 mg/jour de Co sous forme de CoCl₂ pendant 88 à 90 jours (Tvermoe *et al.*, 2014). Une DSENO de 1 mg/jour a servi à déterminer l'EJA par voie orale. En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par voie orale comme suit :

$$\text{EJA} = 1 \text{ mg/jour} / 1 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1 = 0,05 \text{ mg/jour} = 50 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

Le choix d'un facteur de 2 pour F3 découle de l'utilisation d'une étude à court terme menée sur les humains pour établir l'EJA.

EJA – Exposition par voie parentérale

On n'a trouvé aucune donnée pertinente sur l'exposition par voie parentérale aux composés du cobalt. La biodisponibilité orale du cobalt et de ses composés inorganiques va de 18 à 97 % (ATSDR, 2004). Pour tenir compte de la faible biodisponibilité orale, on a calculé l'EJA par voie parentérale en divisant l'EJA par voie orale par un facteur modificatif de 10 (comme le décrit la section 3.1). L'EJA du cobalt pour l'exposition par voie parentérale est la suivante :

$$\text{EJA} = 50 \text{ } \mu\text{g/jour} / 10 = 5,0 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

EJA – Exposition par inhalation

Le sulfate de cobalt et d'autres sels solubles de Co(2+) sont des substances potentiellement cancérigènes pour les humains (groupe 2B) qui peuvent provoquer des tumeurs au poumon.

La pneumoconiose, l'asthme et la dermatite de contact étaient les principaux effets non cancérigènes chez les humains découlant d'une inhalation chronique. On a considéré que l'approche par le niveau de risque minimal était acceptable pour le cobalt, car les données sont jugées fiables et il n'existe aucune donnée concernant la cancérigénicité du sulfate de cobalt chez les humains. La meilleure estimation du risque de cancer chez les humains est approximativement identique à l'EJA calculée au moyen du niveau de risque minimal (OMS, 2006). Le niveau de risque minimal par inhalation chronique de 0,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ a servi à calculer l'EJA par inhalation (ATSDR, 2004).

$$\text{EJA} = 0,0001 \text{ mg/ m}^3 / 1 \text{ 000 m}^3/\text{L} \times 28 \text{ 800 L/jour} = 2,9 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

Aucun facteur modificatif n'a été appliqué, car ces facteurs sont incorporés au calcul du niveau de risque minimal.

Références

ATSDR. Toxicological profile for cobalt. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2004.

CIRC. Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. Centre International de Recherche sur le Cancer, Organisation mondiale de la Santé, Lyon. 2003; 86. [mis à jour 2006].

NAS.IOM. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: RDA and AI for vitamins and elements. Institute of Medicine National Academies. Summary Tables, 2010. Accès : <http://fnic.nal.usda.gov/dietary-guidance/dietary-reference-intakes/dri-tables> [consulté le 27 mai 2014].

NTP. Technical report on the toxicology studies of cobalt metal (CAS No. 7440-48-4) in F344/N rats and B6C3F1/N mice and toxicology and carcinogenesis studies of cobalt metal in F344/NTac rats and B6C3F1/N mice (inhalation studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 2013; NTP TR 581.

Tvermoes, B.E., Unice, K.M., Paustenbach, D.J., Finley, B.L., Otani, J.M., Galbraith, D.A. Effects and blood concentrations of cobalt after ingestion of 1 mg/day by human volunteers for 90 d. *Am J Clin Nutr* 2014; 99:632-646.

US EPA. Cobalt compounds: technology transfer network air toxics web site: Hazard summary. 2000. Accès : <http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/cobalt.html> [consulté le 23 avril 2014].

OMS. Cobalt and inorganic cobalt compounds. Résumé succinct international sur l'évaluation des risques chimiques. Programme inter-organisations pour la gestion rationnelle des produits chimiques. Organisation mondiale de la Santé. 2006; 69.

CUIVRE

Résumé de l'EJA pour le cuivre

Cuivre (Cu)			
	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	3 400	340	34

Introduction

Le cuivre (Cu) est un élément du groupe 11 de la première série de transition dont les deux principaux états d'oxydation sont Cu(1+) et Cu(2+). Il s'agit d'un élément trace essentiel chez les animaux et les humains. Le cuivre joue un rôle vital dans plusieurs systèmes enzymatiques essentiels; il est étroitement lié à l'hématopoïèse normale et au métabolisme cellulaire. Les composés du cuivre (p. ex., le chromite de cuivre bivalent) font office de catalyseurs dans les réactions d'hydrogénolyse et de décarboxylation.

Toxicité limitant l'innocuité

Un examen général des données d'innocuité pertinentes chez les animaux et les humains indique que le cuivre peut produire des effets indésirables dans le tractus gastro-intestinal, le foie et le rein après ingestion de doses toxiques (Araya *et al.*, 2003).

EJA – Exposition par voie orale

Des études portant sur le sulfate de cuivre et le 8-quinolinolate de cuivre ont été menées chez les souris, les rats et les chiens (PISC, 1998). Parmi ces espèces, on a déterminé que les rats étaient les plus sensibles aux effets sur le foie et le rein. Dans une étude de 13 semaines au cours de laquelle des rats ont reçu entre 500 et 8 000 ppm de sulfate de cuivre(II) pentahydrate dans l'alimentation, la CSEO pour l'hyperplasie et l'hyperkératose de la muqueuse du pré-estomac était de 1 000 ppm. On a observé une toxicité hépatique et rénale à partir de doses supérieures ou égales à 2 000 ppm. La CSEO était de 1 000 ppm, ce qui équivaut à 64 mg/kg/jour de CuSO₄ (17 mg/kg/jour de Cu). (Hébert *et al.*, 1993; PISC, 1998). En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par voie orale comme suit :

$$\text{EJA} = 17 \text{ mg/kg/jour} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 3\,400 \text{ µg/jour}$$

EJA – Exposition par voie parentérale

L'examen de l'innocuité du cuivre n'a pas permis de relever des évaluations pertinentes à partir desquelles calculer l'EJA pour les voies d'exposition parentérales. L'appareil digestif humain peut absorber entre 30 et 40 % du cuivre ingéré dans les régimes alimentaires typiques consommés dans les pays industrialisés (Wapnir, 1998). Selon la biodisponibilité orale limitée de 30 à 40 % du cuivre et des sels de cuivre inorganiques, on a calculé l'EJA par voie parentérale en divisant l'EJA par voie orale par un facteur modificatif de 10 (comme le décrit la section 3.1). L'EJA recommandée du cuivre pour l'exposition par voie parentérale est la suivante :

$$\text{EJA} = 3\,400 \mu\text{g/jour} / 10 = 340 \mu\text{g/jour}$$

EJA – Exposition par inhalation

On a jugé les données existantes sur la toxicité du cuivre inhalé inadéquates pour le calcul du niveau de risque minimal par inhalation de courte durée, de durée intermédiaire ou chronique (ATSD, 2004). On a calculé l'EJA par inhalation en divisant l'EJA par voie orale par un facteur modificatif de 100 (comme le décrit la section 3.1).

$$\text{EJA} = 3\,400 \mu\text{g/jour} / 100 = 34 \mu\text{g/jour}$$

Références

Araya, M., Olivares, M., Pizarro, F., González, M., Speisky, H., Uauy, R. Gastrointestinal symptoms and blood indicators of copper load in apparently healthy adults undergoing controlled copper exposure. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(3):646-50.

ATSDR. Profile for copper. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2004.

Hébert, C.D., Elwell, M.R., Travlos, G.S., Fitz, C.J., Bucher, J.R. Subchronic toxicity of cupric sulfate administered in drinking water and feed to rats and mice. *Fundam Appl Toxicol* 1993; 21:461-475.

PISSC. Copper. Environmental Health Criteria 200. Programme international sur la sécurité des substances chimiques. Organisation mondiale de la Santé, Genève. 1998.

Wapnir, R.A. Copper absorption and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(suppl):1054S-60S.

OR

Résumé de l'EJA pour l'or

Or (Au)	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	134	134	1,3

Introduction

L'or (Au) existe sous forme métallique et aux états d'oxydation allant de +1 à +5, les formes les plus courantes étant la forme monovalente et la forme trivalente. L'or élémentaire est mal absorbé; par conséquent, on ne le considère pas comme étant biologiquement actif. L'or fait office de catalyseur dans la synthèse organique sur un substrat ou dans des complexes comme le trichlorure d'or et L-Au⁺ (où L est un phosphane, un phosphite ou un arsane; Telles, 1998). La seule source d'or dans les produits pharmaceutiques provient de son utilisation à titre de catalyseur. Les sels Au(1+) sont utilisés à des fins thérapeutiques.

Toxicité limitant l'innocuité

La majeure partie des connaissances au sujet de la toxicité de l'or provient des usages thérapeutiques de cet élément. Les thérapies qui existent à l'heure actuelle utilisent des sels d'or de la forme monovalente Au(1+) avec un ligand de sulfure (Au-S), mais l'or métallique a également été étudié. On n'a constaté aucune toxicité chez 10 patients à qui l'on a administré de l'or métallique colloïdal (or monoatomique) à une dose de 30 mg/jour pendant une semaine, suivie par une dose de 60 mg/jour pendant la deuxième semaine, ou vice versa. Les patients ont poursuivi l'essai clinique pendant 2 années supplémentaires, à raison d'une dose de 30 mg/jour. On n'a constaté aucun signe de cytotoxicité hématologique, rénale ou hépatique, mais on a remarqué certaines améliorations des symptômes cliniques de la polyarthrite rhumatoïde et des paramètres des cytokines (Abraham et Himmel, 1997).

Il existe des données à long terme sur les composés de l'or chez les animaux et les humains. Les toxicités comprennent des lésions rénales chez les rats qui ont reçu des composés de l'or par injection (Payne et Saunders, 1978) et chez les humains (Lee *et al.*, 1965), de même qu'une toxicité gastro-intestinale chez les chiens (Payne et Arena, 1978). Cependant, ces études ont été menées sur l'or monovalent (Au[1+]) ou des formes d'or qui ne sont pas présentes sous forme d'impuretés pharmaceutiques; par conséquent, on considère qu'elles ne sont pas suffisamment pertinentes pour calculer une EJA de l'or dans les produits pharmaceutiques.

Il n'existe aucune étude toxicologique pertinente chez les humains ou les animaux portant sur l'administration par voie orale d'une forme d'or susceptible de se trouver dans un produit pharmaceutique qui permettrait d'établir une EJA de l'or par voie orale. On estime que la forme Au(3+), utilisée en catalyse, par exemple sous forme de trichlorure d'or, est la plus toxique. Il n'existe que des données limitées sur les complexes Au(3+). Dans une étude, le composé Au(3+) appelé [Au(en)Cl₂]Cl (ion dichloro(éthylènediamine d'or³⁺)) a causé des changements

histologiques minimales dans le rein et le foie des rats, et n'a entraîné aucune nécrose tubulaire rénale à une dose de 32,2 mg/kg chez les souris qui ont reçu le composé par voie intrapéritonéale pendant 14 jours (Ahmed *et al.*, 2012).

EJA – Exposition par voie orale

La toxicité rénale est le paramètre significatif sur le plan toxicologique pour les expositions à l'or. On a jugé que l'étude portant sur les souris qui ont reçu Au(3+) par voie intrapéritonéale était acceptable pour établir l'EJA par voie orale, car le paramètre rénal de la toxicité est un paramètre sensible de la toxicité de l'or. En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par voie orale comme suit :

$$\text{EJA} = 32,2 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / 12 \times 10 \times 10 \times 1 \times 10 = 134 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

Le choix d'un facteur de 10 pour F5 s'explique par l'utilisation de la DMENO pour établir l'EJA et par le fait que l'évaluation toxicologique était incomplète.

EJA – Exposition par voie parentérale

Chez les humains, des injections intramusculaires de 50 mg d'aurothiomalate de sodium ont entraîné une biodisponibilité de > 95 % (Blocka *et al.*, 1986). Chez les lapins, environ 70 % de l'aurothiomalate de sodium était absorbé après une injection intramusculaire de 2/mg/kg (Melethil et Schoepp, 1987). Du fait de la biodisponibilité élevée et étant donné qu'une étude d'administration par voie intrapéritonéale a servi à établir l'EJA par voie orale, l'EJA par voie parentérale lui est égale.

$$\text{EJA} = 134 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

EJA – Exposition par inhalation

En l'absence de données pertinentes sur l'administration par inhalation et par voie parentérale, y compris la toxicité tissulaire locale potentielle des effets de l'or dans les poumons, on a calculé l'EJA par voie parentérale en divisant l'EJA par voie orale par un facteur modificatif de 100 (comme le décrit la section 3.1).

$$\text{EJA} = 134 \text{ } \mu\text{g/jour} / 100 = 1,34 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

Références

Abraham, G.E., Himmel, P.B. Management of rheumatoid arthritis: rationale for the use of colloidal metallic gold. *J Nutr Environ Med* 1997; 7:295-305.

Ahmed, A., Al Tamimi, D.M., Isab, A.A., Alkhawajah, A.M.M., Shawarby, M.A. Histological changes in kidney and liver of rats due to gold (III) compound [Au(en)Cl₂]Cl. *PLoS ONE* 2012; 7(12):1-11.

Blocka, K.L., Paulus, H.E., Furst, D.E. Clinical pharmacokinetics of oral and injectable gold compounds. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11:133-43.

Lee, J.C., Dushkin, M., Eyring, E.J., Engleman, E.P., Hopper, J. Jr. Renal Lesions Associated with Gold Therapy: Light and Electron Microscopic Studies. *Arthr Rheum* 1965; 8(5):1-13.

Melethil, S., Schoepp, D. Pharmacokinetics of gold sodium thiomalate in rabbits. *Pharm Res* 1987; 4(4):332-6.

Payne, B.J., Arena, E. The subacute and chronic toxicity of SK&F 36914 and SK&F D-39162 in dogs. *Vet Pathol* 1978; 15(suppl 5): 9-12.

Payne, B.J., Saunders, L.Z. Heavy metal nephropathy of rodents. *Vet Pathol* 1978; 15(suppl 5):51-87.

Telles, J.H., Brode, S., Chabanas, M. Cationic gold (I) complexes: highly efficient catalysts for the addition of alcohols to alkynes. *Angew Chem Int Ed* 1998; 37:1415-18.

PLOMB

Résumé de l'EJA pour le plomb

Plomb (Pb)	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA ($\mu\text{g}/\text{jour}$)	5,0	5,0	5,0

Introduction

Le plomb (Pb) est présent sous forme organique et inorganique. Les composés du plomb, généralement bivalents, comprennent les sels hydrosolubles comme le diacétate de plomb, ainsi que les sels insolubles comme les oxydes de plomb(II). Les composés organiques du plomb comprennent le plomb tétraméthyle et le plomb tétraéthyle, qui sont des additifs pour l'essence. Les composés organiques du plomb subissent une dégradation relativement rapide dans l'atmosphère et forment des composés inorganiques du plomb persistants dans l'eau et le sol. Le plomb n'a aucune fonction biologique connue chez les humains ou les organismes mammifères (ATSDR, 2007).

Toxicité limitant l'innocuité

Chez les humains et les animaux, l'exposition au plomb peut entraîner des effets sur la santé neurologique, génésique, développementale, immunitaire, cardiovasculaire et rénale. En général, la sensibilité à la toxicité du plomb est supérieure en cas d'exposition in utero et plus élevée chez les enfants que chez les adultes. On a fixé une concentration sanguine cible de 1 à 2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ et on a obtenu une EJA à l'aide de programmes de modélisation (US EPA, 2009) qui tenaient supposaient une biodisponibilité de 100 % sans aucune autre exposition. C'est pour cette raison que les EJA sont identiques, quelle que soit la voie d'administration.

EJA – Exposition par voie orale

On considère que les effets indésirables neurocomportementaux sont les paramètres les plus sensibles et les plus pertinents chez les humains à la suite d'une exposition par voie orale. Les données provenant des études épidémiologiques indiquent qu'une plombémie $< 5 \mu\text{g}/\text{dL}$ peut être associée à des déficiences neurocomportementales chez les enfants (NTP, 2011).

Selon le modèle de la US EPA (Integrated Exposure Uptake Biokinetic (IEUBK) Model, 1994) [absorption de 100 %, aucune autre source de plomb], un apport par voie orale de 5 $\mu\text{g}/\text{jour}$ se traduit par une concentration sanguine de 1 à 2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ chez les enfants âgés de 0 à 7 ans (de 0 à 82 mois) [US EPA, 2007, 2009].

EJA = 5,0 $\mu\text{g}/\text{jour}$

EJA – Exposition par voie parentérale

Les effets oraux du plomb sont basés sur les concentrations sanguines. Par conséquent, l'EJA par voie parentérale est identique à l'EJA par voie orale.

EJA = 5,0 µg/jour

EJA – Exposition par inhalation

Les effets oraux du plomb sont basés sur les concentrations sanguines. Par conséquent, l'EJA par inhalation est identique à l'EJA par voie orale.

EJA = 5,0 µg/jour

Références

ATSDR. Toxicological profile for lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2007.

NTP. Monograph on health effects of low-level lead. National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services. 2012.

US EPA. User's Guide for the Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Lead in Children (IEUBK) Windows. 2007.

US EPA. Integrated Exposure Uptake Biokinetic (IEUBK) Model for Lead. 1994. Accès : <http://www.epa.gov/superfund/health/contaminants/lead/products.htm> [mis à jour en 2009; consulté le 25 mars 2014].

LITHIUM

Résumé de l'EJA pour le lithium

Lithium (Li)	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	560	280	25

Introduction

Le lithium (Li) est un métal courant présent dans les tissus des plantes et des animaux. On utilise le lithium comme catalyseur, seul ou en association avec d'autres métaux. Les composés du lithium (p. ex., le tétrahydroaluminat de lithium) servent de réactifs dans la synthèse organique. Sous forme de sel, le lithium n'est courant qu'à l'état d'oxydation +1.

Toxicité limitant l'innocuité

Le lithium est utilisé comme agent thérapeutique chez les humains; il existe de nombreuses données sur l'administration des sels de lithium pour le traitement de la manie, du trouble bipolaire et de la dépression unipolaire récurrente. Le traitement par les sels de lithium nécessite de fréquents contrôles par le médecin traitant, y compris des mesures de la concentration de lithium. On a établi la fourchette thérapeutique du lithium entre 0,6 et 1 mmol/L dans le sérum, selon la formulation administrée (Grandjean et Aubry, 2009). La marge thérapeutique est étroite, et une toxicité au lithium peut se produire aux expositions thérapeutiques. Le traitement par le lithium chez les humains est principalement associé à un risque accru de réduction de la capacité de concentration de l'urine, d'hyperthyroïdie, d'hyperparathyroïdie et de prise de poids (McKnight *et al.*, 2012). La posologie recommandée habituelle est de 300 à 600 mg trois à quatre fois par jour (US FDA, 2011). Les données ont été examinées afin de déterminer les toxicités limitant l'innocuité en fonction des voies d'administration.

EJA – Exposition par voie orale

L'expérience du lithium chez les humains a servi de point de départ pour la présente EJA. Lorsque l'on utilise la dose unique par voie orale la plus faible pour les humains de 300 mg de carbonate de lithium (56 mg Li), on calcule l'EJA par voie orale comme suit :

$$EJA = 56 \text{ mg/jour} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10 = 0,56 \text{ mg/jour} = 560 \text{ µg/jour}$$

Le choix d'un facteur de 10 pour F5 découle de l'utilisation d'une DMENO (un tiers de la dose quotidienne recommandée) pour établir l'EJA.

EJA – Exposition par voie parentérale

Il n'existe aucune donnée adéquate pour établir une EJA par voie parentérale. Cependant, selon une biodisponibilité orale de 85 % (Grandjean et Aubry, 2009), on a calculé l'EJA par voie parentérale en divisant l'EJA par voie orale par un facteur modificatif de 2 (comme le décrit la section 3.1).

$$\text{EJA} = 560 \mu\text{g/jour} / 2 = 280 \mu\text{g/jour}$$

EJA – Exposition par inhalation

Des lapins ont été exposés au chlorure de lithium à des doses de 0,6 et 1,9 mg/m³ pendant 4 à 8 semaines, 5 jours par semaine pendant 6 heures par jour (Johansson *et al.*, 1988). On a étudié leurs poumons par microscopie photonique et électronique en mettant l'accent sur les changements inflammatoires. On n'a signalé aucun effet significatif, de sorte que l'on a utilisé la dose la plus élevée pour établir l'EJA. En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par inhalation comme suit :

$$\text{Pour la posologie continue} = \frac{1,9 \text{ mg/m}^3 \times 6 \text{ h/jour} \times 5 \text{ jour/sem.}}{24 \text{ h/jour} \times 7 \text{ jour/sem.}} = \frac{0,34 \text{ mg/m}^3}{1\,000 \text{ L/m}^3} = 0,00034 \text{ mg/L}$$

$$\text{Dose journalière} = \frac{0,00034 \text{ mg/L} \times 1\,440 \text{ L/jour}}{4 \text{ kg}} = 122,04 \mu\text{g/kg/jour}$$

$$\text{EJA} = 122,04 \mu\text{g/kg/jour} \times 50 \text{ kg} / 2,5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1 = 25 \mu\text{g/jour}$$

Références

Grandjean, E.M., Aubry, J.M. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs* 2009; 23(4):331-49.

Johansson, A., Camner, P., Curstedt, T., Jarstrand, C., Robertson, B., Urban, T. Rabbit lung after inhalation of lithium chloride. *J Appl Toxicol* 1988; 8:373-5.

McKnight, R.F., Adida, M., Budge, K., Stockton, S., Goodwin, G.M., Geddes, J.R. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:721-728.

US FDA. Lithium carbonate product label, 2011. Disponible à l'adresse : drugs@fda. [consulté le 1^{er} mai 2014].

MERCURE

Résumé de l'EJA pour le mercure

Mercurure (Hg)	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	30	3,0	1,2

Introduction

Le mercure (Hg) est largement répandu dans l'environnement dans le monde entier. Le mercure prend trois formes différentes : le mercure élémentaire, le mercure inorganique ou le mercure organique. La forme de mercure résiduel la plus susceptible de se trouver dans les produits pharmaceutiques est la forme inorganique. Par conséquent, la présente évaluation de l'innocuité repose sur les données toxicologiques pertinentes sur le mercure élémentaire ou inorganique. La présente évaluation de l'innocuité et les EJA calculées ne visent pas le mercure organique.

Toxicité limitant l'innocuité

Il n'existe aucune donnée indiquant que le mercure inorganique est carcinogène chez les humains. Les animaux de laboratoire manifestent des signes limités de cancérogénicité liée au dichlorure de mercure. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a conclu que les composés du mercure inorganique font partie des substances impossibles à classer quant à leur cancérogénicité chez les humains (groupe 3; CIRC, 1997).

Les composés du mercure inorganique affichent une biodisponibilité orale considérablement inférieure à celle du mercure organique et provoquent différents effets toxicologiques, notamment des effets neurologiques, corrosifs, hématopoïétiques et rénaux, ainsi qu'une maladie cutanée (acrodynie). La toxicité limitant l'innocuité pour le mercure inorganique et les sels correspond à la toxicité rénale. On a signalé une absorption directe par le cerveau par la voie neurale olfactive (Shimada *et al.*, 2005).

EJA – Exposition par voie orale

Le NTP a mené des études bien conçues sur le HgCl₂ chez les rats et les souris, d'une durée allant jusqu'à 2 ans. On a sélectionné l'étude de gavage de 6 mois chez les rats, car elle contient une évaluation plus détaillée de la pathologie clinique et une gamme de doses plus large (de 0,312 à 5 mg/kg de HgCl₂ 5 jours par semaine) que l'étude de 2 ans. Le poids absolu et relatif des reins (par rapport au poids corporel) a augmenté par rapport au poids initial de 0,625 mg/kg. On a remarqué certains changements dans les paramètres de la chimie clinique (diminution de la créatinine, du potassium, de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase) chez les mâles, et ce, à toutes les doses. Les constatations ne semblaient pas dépendre de la dose. On a noté une augmentation de l'incidence et de la gravité (minime à légère) de la néphropathie avec la dose de 0,625 mg de HgCl₂. Dans une évaluation du Comité d'experts de la réunion conjointe de l'OMS et de la FAO sur les additifs alimentaires (JECFA) [JECFA, 2011], on a calculé une limite de confiance inférieure de la dose repère₁₀ de 0,06 mg/kg/jour d'Hg (ajusté par rapport à la

posologie de 5 jours/semaine) en fonction des effets indésirables sur les reins (augmentation du poids) tirés de l'étude de 6 mois sur les rats (NTP, 1993). À l'aide des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par voie orale comme suit :

$$\text{EJA} = 0,06 \text{ mg/kg/jour} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1 = 0,03 \text{ mg/jour} = 30 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

On a fixé F4 à 1, car on n'a pas considéré que les constatations des études de 6 mois et de 2 ans étaient significatives à la dose la plus faible, et F5 à 1, car on peut considérer que la limite de confiance inférieure de la dose repère₁₀ est une DSENO (Sargent *et al.*, 2013).

EJA – Exposition par voie parentérale

Les études sur les animaux indiquent que la biodisponibilité orale du mercure inorganique se trouve entre 10 et 30 % (ATSDR, 1999). Par conséquent, on a calculé l'EJA par voie parentérale en divisant l'EJA par voie orale par un facteur modificatif de 10 (comme le décrit la section 3.1).
 $\text{EJA} = 30 \text{ } \mu\text{g/jour} / 10 = 3,0 \text{ } \mu\text{g/jour}$

EJA – Exposition par inhalation

On considère que les effets neurocomportementaux sont le paramètre le plus sensible à la suite de l'exposition par inhalation chez les humains, comme le montrent les études sur l'exposition professionnelle à une fourchette de concentrations atmosphériques moyennes pondérées dans le temps de 14 à 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (US EPA, 1995; CSLEP, 2007). La présence d'effets neurocomportementaux à la suite d'expositions à de faibles concentrations de mercure (14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) chez les dentistes (Ngim *et al.*, 1992) indique qu'il faut considérer la moyenne pondérée dans le temps comme une DMENO. En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par inhalation selon l'exposition par inhalation à long terme à la vapeur de mercure élémentaire :

$$\text{Pour la posologie continue} = \frac{14 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 8 \text{ h/jour} \times 6 \text{ joursem.}}{24 \text{ h/jour} \times 7 \text{ jour/sem.}} = \frac{4 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3}{1 \text{ 000 L}/\text{m}^3} = 0,004 \text{ } \mu\text{g/L}$$

$$\text{Dose journalière} = \frac{0,004 \text{ } \mu\text{g/L} \times 28 \text{ 800 L}}{50 \text{ kg}} = 2,30 \text{ } \mu\text{g/kg}$$

$$\text{EJA} = 2,30 \text{ } \mu\text{g/kg} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10 = 1,2 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

Le choix d'un facteur de 10 pour F5 découle de l'utilisation d'une DMENO pour établir l'EJA et de la possibilité d'un transfert direct du mercure au cerveau par la voie neurale olfactive.

Références

ATSDR. Toxicological profile for mercury. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1999.

SCOEL de la Commission européenne. Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for elemental mercury and inorganic divalent mercury compounds. Comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle de la Commission européenne. 2007; SCOEL/SUM/84.

CIRC. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Centre International de Recherche sur le Cancer, Organisation mondiale de la Santé, Lyon. 1993; 58 [mis à jour en 1997].

JECFA. Safety evaluation of certain contaminants in food. WHO Food Additive Series 63. Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires. Rome, 2011.

Ngim, C.H., Foo, S.C., Boey, K.W., Jeyaratnam, J. Chronic neurobehavioural effects of elemental mercury in dentists. *Br J Ind Med* 1992; 49(11):782-90.

NTP. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of mercuric chloride (CAS No. 7487-94-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 1993; NTP TR 408.

Sargent, E.V., Faria, E., Pfister, T., Sussman, R.G. Guidance on the establishment of daily exposure limits (ADE) to support risk-based manufacture of pharmaceutical products. *Reg Toxicol Pharmacol* 2013; 65:242-250.

Shimada, A., Nagayama, Y., Morita, T., *et al.* Localization and role of metallothioneins in the olfactory pathway after exposure to mercury vapor. *Exp Toxicol Pathol* 2005; 57:117-125.

US EPA. Mercuric chloride (HgCl₂) (CASRN 7487-94-7). Integrated Risk Information System (IRIS). 1995.

MOLYBDÈNE

Résumé de l'EJA pour le molybdène

Molybdène (Mo)			
	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	3 400	1 700	11

Introduction

Les principaux états d'oxydation de Mo sont +4 et +6; leurs formes les plus courantes sont des oxyanions. La forme prédominante de Mo présente dans le sol et les eaux naturelles est le molybdate, MoO_4^{2-} , qui forme des composés solubles avec les divers cations, notamment K^+ , NH_4^+ et Ca^{2+} . Le Mo existe dans le sol sous diverses formes, à des concentrations de 0,1 à 10 mg/kg. Le MoO_2 et le MoS_2 sont insolubles dans l'eau. Cet élément est largement répandu dans les légumes, les produits laitiers et la viande. Les associations de Mo (p. ex., Bi-Mo, Fe-Mo, oxyde de molybdène et les complexes Mo) servent de catalyseurs dans la synthèse organique.

Le molybdène est un élément essentiel dont les apports maximaux se trouvent dans une fourchette de 100 à 600 µg/jour, des nouveau-nés aux adultes (Comité scientifique de l'alimentation humaine de la Commission européenne, 2000). La carence en molybdène est caractérisée par l'héméralopie, les nausées, la désorientation, le coma, la tachycardie et la tachypnée, elle est associée à diverses anomalies biochimiques, notamment une concentration plasmatique élevée de méthionine. En outre, on a signalé une concentration sérique presque indétectable d'acide urique chez un patient qui recevait une nutrition parentérale totale (Abumrad *et al.*, 1981).

Toxicité limitant l'innocuité

Le molybdène sous forme de trioxyde n'était pas mutagène (NTP, 1997), et une évaluation du Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) a conclu que le molybdène n'est pas génotoxique (RIVM, 2001). Ni le CIRC ni la US EPA n'ont évalué la cancérogénicité. Le molybdène administré par voie orale affiche une faible toxicité. On constate certains signes de cancérogénicité chez les souris lorsque le molybdène est administré par inhalation. On a jugé que les effets cancérogènes possibles sont le paramètre le plus pertinent sur le plan toxicologique pour cette voie d'exposition.

EJA – Exposition par voie orale

Une étude toxicologique de 90 jours conforme aux bonnes pratiques de travail en laboratoire portant sur la toxicité du molybdate de sodium déshydraté administré dans l'alimentation des rats a montré des effets à une dose de 60 mg/kg/jour de Mo, notamment des effets sur le poids corporel, la prise de poids, l'efficacité de la conversion alimentaire, le poids de certains organes (absolu et relatif par rapport au poids corporel) et l'histopathologie rénale (légère hyperplasie diffuse dans les tubules proximaux chez 2 femelles) [Murray *et al.*, 2014]. On n'a constaté

aucun effet indésirable après une période de rétablissement de 60 jours, à l'exception d'un poids corporel réduit chez les rats mâles. On n'a remarqué aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs, le cycle œstral ou les paramètres du sperme. Les auteurs ont conclu que la DMENO pour cette étude était de 17 mg/kg/jour de Mo. On n'a observé aucune toxicité liée au traitement à cette dose. Selon les facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), l'EJA par voie orale est la suivante :

$$\text{EJA} = 17 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 3,4 \text{ mg/jour} = 3\,400 \text{ }\mu\text{g/jour}$$

EJA – Exposition par voie parentérale

Dans l'étude de Vyskocil et Viau (1999), on a signalé que la biodisponibilité orale chez les humains allait de 28 à 77 %. Turnland *et al.* (2005) signale que l'absorption du molybdène atteignait environ 90 % chez les hommes en bonne santé. Par conséquent, on divise l'EJA par voie parentérale par un facteur modificatif de 2 (comme le décrit la section 3.1).

$$\text{EJA} = 3\,400 \text{ }\mu\text{g/jour} / 2 = 1\,700 \text{ }\mu\text{g/jour}$$

EJA – Exposition par inhalation

Le trioxyde de molybdène inhalé était cancérigène chez les souris mâles et femelles (NTP, 1997), et le poids de la preuve laisse entendre que le molybdate de calcium et le molybdate de zinc pourraient être cancérigènes chez les humains (NAS, 2000). On a effectué une modélisation à l'aide des données sur l'incidence des adénomes et des carcinomes (combinés) chez les souris femelles (3/50, 6/50, 8/49 et 15/49 respectivement pour les groupes exposés à 0, 10, 30 et 100 mg/m³) afin de déterminer une extrapolation linéaire; le risque unitaire de cancer du poumon est inférieur à $2,6 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ (NAS, 2000). Selon un niveau de risque de 1:100000, on calcule l'EJA par inhalation comme suit :

$$\text{EJA par inhalation} = \frac{1 \times 10^{-5}}{2,6 \times 10^{-5} / \mu\text{g}/\text{m}^3} = 0,38 \text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$$

$$\text{EJA} = 0,38 \text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3 / 1\,000 \text{ L}/\text{m}^3 \times 28\,800 \text{ L}/\text{jour} = 10,9 \text{ }\mu\text{g}/\text{jour}$$

On n'utilise aucun facteur modificatif pour ajuster une EJA calculée selon l'approche du risque unitaire.

Références

Abumrad, N.N., Schneider, A.J., Steel, D., Rogers, L.S. Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. *Am J Clin Nutr* 1981; 34(11):2551-9.

Comité scientifique de l'alimentation humaine de la Commission européenne. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of molybdenum. Comité scientifique de l'alimentation humaine de la Commission européenne, 2000.

Accès : ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80h_en.pdf [consulté le 21 mars 2014].

Miller, R.F., Price, N.O., Engel, R.W. Added dietary inorganic sulfate and its effect upon rats fed molybdenum. *J Nutr* 1956; 60(4):539-47.

Murray, F.J., Sullivan, F.M., Tiwary, A.K., Carey, S. 90-Day subchronic toxicity study of sodium molybdate dihydrate in rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.09.003> [consulté le 29 septembre 2014].

NAS. Toxicological risks of selected flame-retardant chemicals: Subcommittee on Flame-Retardant Chemicals, Committee on Toxicology, Board on Environmental Studies and Toxicology, National Academy of Sciences National Research Council. 2000. Accès : <http://www.nap.edu/catalog/9841.html> [consulté le 21 mars 2014].

NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of molybdenum trioxide (CAS No. 1313-27-5) in F344 rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 1997.

RIVM. RIVM Report 711701025: Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. Ruksinstuut Voor Volksgezondheid En Milieu (Institut national néerlandais de la santé publique et de l'environnement). 2001.

Turnland, J.R., Keyes, W.R., Peiffer, G.L. Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:790-796.

Vyskocil, A., Viau, C. Assessment of molybdenum toxicity in humans. *J Appl Toxicol* 1999; 19:185-192.

NICKEL

Résumé de l'EJA pour le nickel

Nickel (Ni)	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	220	22	6,0

Introduction

Le nickel (Ni) est un élément du groupe 10 de la première série de transition. Même si le nickel peut exister aux états d'oxydation 0, +1, +2 et +3, son principal état d'oxydation est +2. Le nickel est un métal qui existe à l'état naturel sous diverses formes minérales. En général, les composés du nickel sont regroupés en fonction de leur solubilité dans l'eau; les formes les plus hydrosolubles, notamment le chlorure de nickel, le sulfate de nickel et le nitrate de nickel, ont tendance à être plus toxiques que les formes moins solubles, comme l'oxyde de nickel et le sous-sulfure de nickel (ATSDR, 2005). Le nickel n'est pas essentiel sur le plan nutritionnel chez les humains, mais une carence en nickel peut causer des effets indésirables chez les animaux. Le nickel, sous forme d'alliages NI-AL, sert de catalyseur dans les réactions d'hydrogénation. L'acier inoxydable, qui peut être utilisé dans les composants des aérosols-doseurs, est un alliage à base de fer qui contient du chrome et peut également contenir < 1 à 38 % de nickel sous forme d'oxyde (Stockmann-Juvala *et al.*, 2013; NTP, 2006). La dose journalière de nickel va de 100 à 300 µg/jour (US EPA, 1996).

Toxicité limitant l'innocuité

Le nickel est génotoxique, mais pas mutagène (CIRC, 2012). On n'a constaté aucun signe de cancérogénicité des sels de Ni après l'administration par voie orale (Heim *et al.*, 2007). Selon le type de sel, on a observé une augmentation des tumeurs dans certaines études sur l'inhalation par les rongeurs (ATSDR, 2005; EFSA, 2005). La US EPA a conclu à des preuves suffisantes de cancérogénicité de la poussière produite par les raffineries de nickel (US EPA, 2012). Contrairement à la poussière produite par les raffineries de nickel, on n'a découvert aucune augmentation significative du risque de cancer chez les travailleurs des installations de production d'alliages de nickel ou d'acier inoxydable (ATSDR, 2005). Combinant toutes les formes du nickel, le CIRC (2012) a classé le nickel comme une substance cancérogène pour les humains (groupe 1).

Chez les humains et les animaux, l'ingestion de grandes quantités de nickel peut entraîner des douleurs d'estomac, une perte de poids corporel et des effets indésirables sur le sang et le rein. En général, les humains deviennent sensibilisés au nickel après un contact prolongé avec la peau. Les données recueillies sur les humains montrent qu'une contamination par voie orale à une dose unique de nickel administrée dans l'eau potable peut provoquer une dermatite chez les personnes sensibilisées au nickel (Nielsen *et al.*, 1999). Les personnes hypersensibles au nickel n'ont pas été prises en compte dans le calcul de la dose de référence orale (US EPA, 1996) des sels de nickel solubles. Une inhalation chronique peut produire des changements indésirables, comme

une inflammation des poumons et de la cavité nasale chez les humains et les animaux; les soudeurs au nickel et les travailleurs en fonderie ont signalé des bronchites, de l'emphysème, de la fibrose et des troubles de la fonction pulmonaire (ATSDR, 2005). Les lésions inflammatoires du poumon qui sont apparues chez des rats ayant reçu la substance soluble NiSO₄ étaient similaires sur le plan qualitatif, mais moins graves que celles qui sont apparues chez les rats ayant reçu la substance insoluble NiO (Benson, 1995). La toxicité du nickel semble supérieure pour les formes solubles, qui sont plus rapidement absorbées par le poumon (Schaumlöffel, 2012).

EJA – Exposition par voie orale

Dans une étude de 2 ans sur la cancérogénicité chez les rats ayant reçu du sulfate de nickel hexahydraté à des doses de 10, 30 ou 50 mg/kg/jour, on n'a observé aucune tumeur liée au traitement. On a constaté une relation exposition-effet significative dans la mortalité chez les femelles au cours des semaines 0 à 105 à toutes les doses, et une diminution du poids corporel liée à la dose chez les deux sexes à la semaine 103, qui est devenue significative dans les groupes à 30 et à 50 mg/kg/jour (Heim *et al.*, 2007). En utilisant la DMENO de 10 mg/kg/jour (2,2 mg/kg/jour de Ni) et en tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués à l'annexe 1), l'EJA par voie orale est la suivante :

$$\text{EJA} = 2,2 \text{ mg/kg/jour} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10 = 0,22 \text{ mg/jour} = 220 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

Le choix d'un facteur de 10 pour F5 découle de l'utilisation d'une DMENO pour établir l'EJA.

EJA – Exposition par voie parentérale

Une étude menée chez les humains portant sur un isotope stable du nickel a permis d'estimer qu'entre 29 et 40 % du marqueur ingéré étaient absorbés (en fonction des données sur l'excrétion par voie fécale) [Patriarca *et al.*, 1997]. Dans une autre étude évaluant les effets des aliments sur l'absorption du nickel, entre 2 et 23 % d'une dose administrée étaient absorbés (Nielsen *et al.*, 1999). Par conséquent, selon la biodisponibilité orale limitée du nickel et de ses composés hydrosolubles, on a calculé l'EJA par voie parentérale en divisant l'EJA par voie orale par un facteur modificatif de 10 (comme le décrit la section 3.1).

$$\text{EJA} = 220 \text{ } \mu\text{g/jour} / 10 = 22 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

EJA – Exposition par inhalation

Pour calculer l'EJA par inhalation, on a sélectionné une forme pertinente de nickel parmi les données existantes. Dans les études de 2 ans sur l'oxyde de nickel, on n'a observé aucune tumeur chez les hamsters (Wehner *et al.*, 1984) ou les souris (NTP, 2006). On a constaté quelques signes de cancérogénicité chez les rats (NTP, 2006), mais aucun signe de cancérogénicité en cas d'inhalation du nickel métallique (Oller *et al.*, 2008). On a jugé que l'approche par les facteurs modificatifs était acceptable pour le nickel, car les formes et les concentrations susceptibles d'être présentes dans les produits pharmaceutiques à prendre par

inhalation n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqué à l'annexe 1), on calcule l'EJA par inhalation en fonction de la DMENO tirée de l'étude sur les rats de 0,5 mg/m³/jour de Ni.

Pour la posologie continue = $\frac{0,5 \text{ mg/m}^3 \times 6 \text{ h/jour} \times 5 \text{ jour/sem.}}{24 \text{ h/jour} \times 7 \text{ jours/sem.}} = \frac{0,089 \text{ mg/m}^3}{1 \text{ 000 L/m}^3} = 0,000089 \text{ mg/L}$

Dose journalière = $\frac{0,000089 \text{ mg/L} \times 290 \text{ L/jour}}{0,425 \text{ kg p.c.}} = 0,060 \text{ mg/kg}$

EJA = 0,060 mg/kg x 50 kg / 5 x 10 x 1 x 10 x 1 = 6,0 µg/jour

Le choix d'un facteur de 10 pour F4 s'explique par l'accumulation potentielle des formes relativement insolubles de Ni dans les poumons et l'observation d'une inflammation dans les poumons à l'histopathologie après inhalation de toutes les formes de Ni.

Références

ATSDR. Toxicological profile for nickel. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2005.

Benson, J., Chang, I.-Y., Cheny, Y.S., Hahn, F.F., Kennedy, C.H., *et al.* *Fundam Appl Toxicol* 1995; 28:232-244.

Autorité européenne de sécurité des aliments de l'Union européenne. 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 nickel. Autorité européenne de sécurité des aliments. *EFSA Journal* 2005; 146:1-21.

Haney, J.Y., McCant, D.D., Sielken, R.L., Valdez-Flores, C., Grant, R.L. Development of a unit risk factor for nickel and inorganic nickel compounds based on an updated carcinogenicity toxicity assessment. *Reg Toxicol Pharmacol* 2012; 62:191-201.

Heim, K.E., Bates, H.K., Rush, R.E., Oller, A.R. Oral carcinogenicity study with nickel sulphate hexahydrate in Fischer 344 rats. *Toxicol Sci* 2007; 224:126-37.

CIRC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Centre International de Recherche sur le Cancer, Organisation mondiale de la Santé, Lyon. 2012; 100C.

Nielsen, G.D., Søderberg, U., Jørgensen, P.J., Templeton, D.M., Rasmussen, S.N., Andersen, K.E., *et al.* Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 154:67-75.

NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide (CAS NO. 1313-99-1) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (inhalation studies). National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services. 2006; Technical Report Series No. 451.

Oller, A.R., Kirkpatrick, D.T., Radovsky, A., Bates, H.K. Inhalation carcinogenicity study with nickel metal powder in Wistar rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 233:262-75.

Ottolenghi, A.D., Haseman, J.K., Payne, W.W., Falk, H.L., MacFarland, H.N. Inhalation studies of nickel sulfide in pulmonary carcinogenesis of rats. *J Natl Cancer Inst* 1974; 54:1165-72.

Patriarca, M., Lyon, T.D., Fell, G.S. Nickel metabolism in humans investigated with an oral stable isotope. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:616-21.

Schaumlöffel, D. Nickel species: analysis and toxic effects. *J Trace Elements Med Biol* 2012; 26:1-6.

Stockmann-Juvala, H., Hedberg, Y., Dhinsa, N.K., Griffiths, D.R., Brooks, P.N., *et al.* Inhalation toxicity of 316L stainless steel powder in relation to bioaccessibility. *Human Exp Toxicol* 2013; 32(11):1137-1154.

US EPA. Nickel, soluble salts (CASRN various). Integrated Risk Information System (IRIS). 1996.

US EPA. Nickel refinery dust (no CASRN). Integrated Risk Information System (IRIS). 2012.

Wehner, A.P., Dagle, G.E., Busch, R.H. Pathogenicity of inhaled nickel compounds in hamsters. *IARC Sci Publ* 1984; (53):143-51.

PALLADIUM

Résumé de l'EJA pour le palladium

Palladium (Pd)	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	100	10	1,0

Introduction

Le palladium (Pd) est un élément métallique ductile blanc acier qui ressemble aux autres métaux du groupe du platine et au nickel et existe en leur compagnie. On le trouve à trois états : Pd(0) (métallique), Pd(2+) et Pd(4+). Il peut former des composés organométalliques, dont seuls quelques-uns ont trouvé un usage industriel. Le palladium (sur divers substrats) sert de catalyseur dans les réactions d'hydrogénation. Le palladium métallique est stable dans l'air et résiste aux attaques de la plupart des réactifs, sauf l'acide nitrochlorhydrique et l'acide nitrique.

Toxicité limitant l'innocuité

Dans une étude de 90 jours chez les rats mâles qui ont reçu des doses de 10, 100 et 250 ng/mL de palladium dans l'eau potable, on a constaté que le palladium s'accumule dans les reins, mais pas dans le foie, les poumons, la rate ou les os. L'élimination se produisait principalement par voie fécale (Iavicoli *et al.*, 2010). Plusieurs tests de mutagénicité *in vitro* portant sur différents composés du palladium dans des cellules de bactéries ou de mammifères (test d'Ames sur *Salmonella typhimurium*; chromotest SOS sur *Escherichia coli*; test du micronoyau sur des lymphocytes humains) ont donné des résultats négatifs (PISC, 2002; Kielhorn *et al.*, 2002). Les données ont été examinées afin de déterminer les toxicités limitant l'innocuité en fonction des voies d'administration.

EJA – Exposition par voie orale

Plusieurs études de longue durée chez les animaux ont été menées pour étudier la toxicité et la cancérogénicité des sels de palladium. Cependant, jusqu'à ce jour, aucune de ces études n'a été exécutée conformément aux lignes directrices actuelles concernant les études toxicologiques. Les données existantes laissent entendre que les DMENO potentielles pour le palladium se trouvent dans une fourchette de 0,8 à 1,5 mg/kg. Une étude sur toute la vie chez des souris à qui l'on a administré du chlorure de Pd(2+) dans l'eau d'abreuvement à une dose d'environ 1,2 mg/kg/jour de Pd a permis de constater une incidence significativement plus élevée d'amylose dans plusieurs organes internes des mâles et des femelles et une croissance réprimée chez les mâles, mais pas chez les femelles (Schroeder et Mitchener, 1971; PISC, 2002). Cette étude contenait également un signal qui laissait entendre un paramètre carcinogène possible; cependant, la méthodologie de l'étude (dose unique, regroupement des taux de tumeurs chez les animaux mâles et femelles et augmentation significative de l'âge des animaux traités par rapport à celui des animaux témoins) limitait l'utilité des données pour l'évaluation du potentiel cancérogène. En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par voie orale selon la DMEO de 1,2 mg/kg/jour.

$$\text{EJA} = 1,2 \text{ mg/kg/jour} \times 50 \text{ kg} / 12 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5 = 0,1 \text{ mg/jour} = 100 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

Le choix d'un facteur de 5 pour F5 découle de l'utilisation d'une DME0 pour calculer l'EJA.

EJA – Exposition par voie parentérale

L'examen de l'innocuité du palladium n'a pas permis de relever des évaluations pertinentes à partir desquelles calculer l'EJA pour les voies d'exposition parentérales. Le chlorure de Pd(2+) (PdCl₂) était mal absorbé par le tube digestif (< 0,5 % de la dose orale initiale chez les rats adultes ou environ 5 % chez les rats qui têtent après 3 ou 4 jours). L'absorption ou la rétention chez les rats adultes était plus élevée à la suite d'une exposition intratrachéale ou intraveineuse, entraînant respectivement une charge corporelle totale de 5 % ou de 20 % de la dose administrée 40 jours après l'administration (PISC, 2002). Selon la biodisponibilité orale limitée du palladium, on a calculé l'EJA par voie parentérale en divisant l'EJA par voie orale par un facteur modificatif de 10 (comme le décrit la section 3.1).

$$\text{EJA} = 100 \text{ } \mu\text{g/jour} / 10 = 10 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

EJA – Exposition par inhalation

Il n'existe aucune donnée adéquate sur l'inhalation du Pd. Par conséquent, on a calculé l'EJA par inhalation en divisant l'EJA par voie orale par un facteur modificatif de 100 (comme le décrit la section 3.1).

$$\text{EJA} = 100 \text{ } \mu\text{g/jour} / 100 = 1,0 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

Références

Iavicoli, I., Bocca, B., Fontana, L., Caimi, S., Bergamaschi, A., Alimonti, A. Distribution and elimination of palladium in rats after 90-day oral administration. *Toxicol Ind Health* 2010; 26.

PISSC. Palladium. Environmental Health Criteria 226. Programme international sur la sécurité des substances chimiques. Organisation mondiale de la Santé, Genève. 2002.

Kielhorn, J., Melder, C., Keller, D., Mangelsdorf, I. Palladium – a review of exposure and effects to human health. *Int J Hyg Environ Health* 2002; 205:417-432.

Schroeder, H.A., Mitchener, M. Scandium, chromium (VI), gallium, yttrium, rhodium, palladium, indium in mice: Effects on growth and life span. *J Nutr* 1971; 101:1431-8.

PLATINE

Résumé de l'EJA pour le platine

Platine (Pt)	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	108	10,8	1,4

Introduction

Le platine (Pt) est un élément du groupe 8 de la troisième série de transition. C'est le plus important des six éléments les plus lourds du groupe 8, appelés collectivement les « métaux du groupe du platine » ou les « platinoïdes », qui comprennent le palladium, l'osmium, le rhodium, le ruthénium et l'iridium. Le platine métallique s'est révélé catalyser de nombreuses réactions d'oxydoréduction et de décomposition; il est principalement utilisé dans le milieu industriel comme catalyseur. Des complexes du platine affichant toute une gamme d'états d'oxydation sont connus, même si les principaux états d'oxydation sont +2 et +4. Pt(2+) forme un ion aqueux à quatre liaisons de coordination $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$. Les catalyseurs Pt IV les plus courants sont les sels de chloroplatinate, comme les tétrachloroplatinates et les hexachloroplatinates.

Toxicité limitant l'innocuité

Il n'existe aucune donnée expérimentale sur la cancérogénicité du platine et de ses composés susceptibles d'être présents dans les produits pharmaceutiques sous forme d'impuretés, et les données toxicologiques sont limitées (US EPA, 2009).

Les sels de platine chlorés sont responsables de l'hypersensibilité liée au platine et représentent une importante préoccupation pour la santé en milieu professionnel (US EPA, 2009).

L'hypersensibilité semble être le paramètre le plus sensible de l'exposition au chloroplatinate, à tout le moins par inhalation. Les signes comprennent l'urticaire, la dermatite de contact de la peau et les troubles respiratoires allant des éternuements, de l'essoufflement et de la cyanose à l'asthme grave (PISC, 1991). La réduction de l'exposition s'est révélée efficace pour faire disparaître les symptômes (Merget *et al.*, 2001). Les complexes neutres et ceux qui ne comprennent pas de ligands halogénés ne semblent pas allergènes (US EPA, 2009; CSLEP, 2011). Le risque d'hypersensibilité semble être lié à la dose sensibilisante et à la dose et durée de l'exposition (PISC, 1991; US EPA, 2009; Arts *et al.*, 2006), ainsi qu'au tabagisme (US EPA, 2009; Merget *et al.*, 2000; Caverley *et al.*, 1995). Les données ont été examinées afin de déterminer les toxicités limitant l'innocuité en fonction des voies d'administration.

EJA – Exposition par voie orale

Dans une étude sur les rats mâles à qui l'on a administré PtCl_2 (relativement insoluble) et PtCl_4 (soluble) dans l'alimentation pendant 4 semaines, on n'a observé aucun effet sur les paramètres de la chimie hématologique et clinique pour PtCl_2 . La créatinine plasmatique a augmenté, et on a observé une réduction des paramètres liés aux hématocrites et aux érythrocytes chez les animaux ayant reçu dans l'alimentation une dose de 50 mg/kg de Pt pendant quatre semaines

sous la forme de PtCl₄, la dose la plus élevée testée. Les concentrations de platine ont augmenté dans les tissus des animaux ayant reçu l'un ou l'autre des composés, en particulier dans le rein (Reichlmayr-Lais *et al.*, 1992). On a utilisé cette étude pour déterminer l'EJA, car on a observé une toxicité liée aux composés du platine dans le rein, qui était le principal site d'accumulation dans cette étude. En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par voie orale selon la DMENO d'une alimentation de 10 mg/kg/jour (4,1 mg de Pt ingérés pendant 28 jours; 0,146 mg/jour). Le poids corporel des rats était de 35 g au début de l'étude, et la prise de poids moyenne sur toute la durée de l'étude était de 235 g. On a utilisé un poids corporel moyen de 135 g dans les calculs.

$$0,146 \text{ mg/jour} / 0,135 \text{ kg} = 1,08 \text{ mg/kg/jour}$$

$$\text{EJA} = 1,08 \text{ mg/kg/jour} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1 = 108 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

EJA – Exposition par voie parentérale

L'examen de l'innocuité du platine a relevé des évaluations limitées de la toxicité des sels de platine pour les voies d'administration parentérales. L'absorption orale des sels de platine est très faible chez les rats (< 1 % en administration par gavage); elle est plus élevée chez les humains (entre 42 et 60 % de Pt alimentaire; US EPA, 2009). Par conséquent, on divise l'EJA par voie orale par un facteur de 10 (comme le décrit la section 3.1) pour obtenir l'EJA par voie parentérale.

$$\text{EJA} = 108 \text{ } \mu\text{g/jour} / 10 = 10,8 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

EJA – Exposition par inhalation

Comme les chloroplatinates sont utilisés dans les convertisseurs catalytiques, de nombreuses études ont été menées sur les animaux (Biagini *et al.*, 1983) et sur les humains (Pepys *et al.*, 1972; Pickering 1972; Merget *et al.*, 2000; Cristaudo *et al.*, 2007). La US EPA (1977; 2009) et le Comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques de l'Union européenne (CSLEP, 2011) ont également examiné l'innocuité des chloroplatinates en fonction de la sensibilisation. Le Comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques de l'Union européenne (CSLEP) a conclu que la base de données ne permet pas d'établir une limite d'exposition professionnelle pour les sels de platine solubles. Le US DoL (2013) a établi une limite d'exposition professionnelle pour les sels de platine solubles de 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par inhalation comme suit :

$$\text{Pour la posologie continue} = \frac{2 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 8 \text{ h/jour} \times 5 \text{ jour/sem.}}{24 \text{ h/jour} \times 7 \text{ jours/sem.}} = \frac{0,48 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3}{1 \text{ 000 m}^3/\text{L}} = 0,00048 \text{ } \mu\text{g/L}$$

$$\text{Dose journalière} = \frac{0,00048 \text{ } \mu\text{g/L} \times 28 \text{ 800 L/jour}}{50 \text{ kg}} = 0,27 \text{ } \mu\text{g/kg/jour}$$

$$\text{EJA} = 0,27 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 1,4 \mu\text{g}/\text{jour}$$

Références

Arts, J.H.E., Mommers, C., de Heer, C. Dose-response relationships and threshold levels in skin and respiratory allergy. *Crit Rev Toxicol* 2006; 36:219-51.

Biagini, R.E., Moorman, W.J., Smith, R.J., Lewis, T.R., Bernstein, I.L. Pulmonary hyperreactivity in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) from nose-only inhalation exposure to disodium hexachloroplatinate, Na_2PtCl_6 . *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 69:377-84.

Caverley, A.E., Rees, D., Dowdeswell, R.J., Linnett, P.J., Kielkowski, D. Platinum salt sensitivity in refinery workers: incidence and effects of smoking and exposure. *Int J Occup Environ Med* 1995; 52:661-66.

Cristaudo, A., Picardo, M., Petrucci, F., Forte, G., Violante, N., Senofonte, O., *et al.* Clinical and allergological biomonitoring of occupational hypersensitivity to platinum group elements. *Anal Lett* 2007; 40:3343-59.

SCOEL de la Commission européenne. Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for platinum and platinum compounds. Comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle de la Commission européenne. 2011; SCOEL/SUM/150.

PISSC. Platinum. Environmental Health Criteria 125. Programme international sur la sécurité des substances chimiques. Organisation mondiale de la Santé, Genève. 1991.

Merget, R., Kulzer, R., Dierkes-Globisch, A., Breitstadt, R., Gebler, A., Kniffka, A., Artelt, S., Koenig, H.P., Alt, F., Vormberg, R., Baur, X., Schultze-Werninghaus, G. Exposure-effect relationship of platinum salt allergy in a catalyst production plant: conclusions from a 5-year prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:364-370.

Merget, R., Caspari, C., Kulzer, S.A., Dierkes-Globisch, R., Kniffka, A., Degens, P., *et al.* Effectiveness of a medical surveillance program for the prevention of occupational asthma caused by platinum salts: a nested case control study. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:707-12.

Pepys, J., Pickering, C.A.C., Hughes, E.G. Asthma due to inhaled chemical agents--complex salts of platinum. *Clin Exp Allergy* 1972; 2:391-96.

Pickering, C.A.C. Inhalation tests with chemical allergens: complex salts of platinum. *Proc R Soc Med* 1972; 65:2-4.

Reichlmayr-Lais, A.M., Kirchgessner, M., Bader, R. Dose-response relationships of alimentary PtCl₂ and PtCl₄ in growing rats. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1992; 6(3):183-7.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

US EPA. Platinum-group metals. Environmental Health Effects Research Series 1977; EPA-600/1-77-040.

US EPA. Toxicological review of halogenated platinum salts and platinum compounds. In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). 2009. EPA/635/R-08/018

Éléments du groupe du platine

Résumé de l'EJA pour les éléments du groupe du platine

Iridium (Ir), osmium (Os), rhodium (Rh), ruthénium (Ru)			
	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	100	10	1,0

Introduction

Les données toxicologiques existantes sont limitées pour les éléments du groupe du platine (ÉGP) autres que le platine et, dans une moindre mesure, le palladium. L'exposition en milieu professionnel aux ÉGP peut causer une hypersensibilité accompagnée de symptômes respiratoires et d'une dermatite de contact (Goossens *et al.*, 2011). Les toxicités aiguës (DL₅₀) sont connues pour quelques-uns des éléments du groupe du platine, mais ces données ne suffisaient pas à établir une EJA; il n'existe aucune étude toxicologique de longue durée. Le RuO₄ semble être un agent oxydant plus puissant que le OsO₄, à tout le moins lorsqu'il est utilisé pour fixer des tissus (Gaylarde et Sarkany, 1968; Swartzendruber *et al.*, 1995). Il semble que les sels solubles des ÉGP soient plus toxiques que le métal (Wiseman et Zereini, 2009).

Au vu du manque de données sur la toxicité des ÉPG, les EJA par toutes les voies d'administration sont basées sur les EJA du palladium plutôt que sur celles du platine, conformément à une approche prudente. Les renseignements limités sur l'innocuité des ÉPG sont décrits ci-après.

Évaluation de l'innocuité

Il n'existe que très peu de données publiées sur l'innocuité de l'iridium, de l'osmium, du rhodium et du ruthénium.

- Iridium
 - L'iridium a provoqué des cassures simple brin de l'ADN dans les fibroblastes des rats, mesurées par le test des comètes, dans lequel les fibroblastes ont été incubés avec de l'hydrate de chlorure Ir(3+) pendant 24 heures. On n'a observé aucune cassure de brin après une incubation de 2 heures (Iavicoli *et al.*, 2012).
 - On a administré à des groupes de rats Wistar de l'hydrate de chlorure Ir(3+) dans l'eau d'abreuvement (0, 0,019, 0,19, 1,9, 9,5 et 19 µg/jour d'Ir) pendant 90 jours pour évaluer la néphrotoxicité (Iavicoli *et al.*, 2011). Même si la dose de 0,19 µg/jour était associée à certains signes de toxicité rénale, cette étude n'était pas adéquate pour établir une EJA par voie orale.
- Osmium
 - Le tétraoxyde d'osmium n'est pas très soluble dans l'eau (Luttrell et Giles, 2007). L'osmium métallique n'est pas toxique (McLaughlin *et al.*, 1946).

- On a utilisé le tétraoxyde d'osmium comme traitement de l'arthrite. Sous forme de vapeur, l' OsO_4 peut provoquer de graves lésions oculaires, une irritation des yeux, du nez et de la gorge, ainsi que des lésions aux bronches, aux poumons, à la peau, au foie et aux reins (USDoL, 1978; Luttrell et Giles, 2007).
- La moyenne pondérée dans le temps de la limite d'exposition admissible (LEA) pour le tétraoxyde d'osmium (sous forme d'osmium) est de $0,002 \text{ mg/m}^3$ (USDoL, 2013).
- Rhodium
 - Les sels de Rh (K_2RhCl_5 , $(\text{NH}_4)_3\text{RhCl}_6$) étaient génotoxiques dans *Salmonella typhimurium* (Bünger *et al.*, 1996). Dans ce dosage, le rhodium était similaire au palladium du point de vue de la cytotoxicité et de la génotoxicité, et bien moins toxique que le platine. Le rhodium a provoqué des cassures simple brin de l'ADN dans les fibroblastes des rats, mesurées par le test des comètes, dans lequel les fibroblastes ont été incubés avec de l'hydrate de chlorure $\text{Rh}(3+)$ pendant 2 à 24 heures (Iavicoli *et al.*, 2012). Le RhCl_3 était génotoxique dans un dosage des micronoyaux des lymphocytes humains et augmentait la migration de l'ADN (test des comètes) dans les leucocytes (Migliore *et al.*, 2002).
 - Dans une épreuve biologique de la cancérogénicité sur toute la vie chez des souris auxquelles on a administré du trichlorure de rhodium, on a observé une incidence de tumeurs plus élevée chez les animaux traités que chez les animaux témoins à une dose de 5 ppm dans l'eau d'abreuvement. Les données sur les tumeurs étaient trop limitées pour pouvoir tirer une conclusion sur la cancérogénicité, comme c'est le cas pour le palladium (Schroeder et Mitchener, 1971).
 - La moyenne pondérée dans le temps de la limite d'exposition admissible de la vapeur métallique et des composés insolubles du rhodium (sous forme de Rh) est de $0,1 \text{ mg/m}^3$. La moyenne pondérée dans le temps de la limite d'exposition admissible des composés solubles de Rh est de $0,001 \text{ mg/m}^3$ (USDoL, 2013).
- Ruthénium
 - Plusieurs complexes de Ru provoquent des réactions génotoxiques *in vitro* dans les souches de *Salmonella typhimurium* TA98 et TA100 (Monti-Bragadin *et al.*, 1975; Yasbin *et al.*, 1980; Benkli *et al.*, 2009).
 - L'absorption orale de Ru est faible (environ 4 %); la demi-vie d'une dose parentérale est d'environ 200 jours. Les composés du ruthénium ingérés s'accumulent dans les os (Furchner *et al.*, 1971).

Références

Benkli, K., Tunali, Y., Cantürk, S., Artagan, O., Alanyali, F. Cytotoxic and genotoxic effects of $[\text{Ru}(\text{phi})_3]^{2+}$ evaluated by Ames/Salmonella and MTT methods. *Europ J Medic Chem* 2009; 44:2601-5.

Bünger, J., Stork, J., Stalder, K. Cyto- and genotoxic effects of coordination complexes of platinum, palladium and rhodium *in vitro*. *Int Arch Occup Environ Health* 1996; 69(1):33-8.

Furchner, J.E., Richmond, C.R., Drake, G.A. Comparative Metabolism of Radionuclides in Mammals - VII. Retention of ¹⁰⁶Ru in the Mouse, Rat, Monkey and Dog. *Health Physics* 1971; 21(3):355-65.

Gaylarde, P., Sarkany, I. Ruthenium tetroxide for fixing and staining cytoplasmic membranes. *Science* 1968; 161(3846):1157-8.

Goossens, A., Cattaert, N., Nemery, B., Boey, L., De Graef, E. Occupational allergic contact dermatitis caused by rhodium solutions. *Contact dermatitis* 2011; 64:158-61.

Iavicoli, I., Fontana, L., Marinaccio, A., Calabrese, E.J., Alimonti, M., Pino, A., *et al.* The effects of iridium on the renal function of female Wistar rats. *Ecotoxicol Environ Safety* 2011; 74:1795-9.

Iavicoli, I., Cufino, V., Corbi, M., Goracci, M., Caredda, E., Cittadini, A., *et al.* Rhodium and iridium salts inhibit proliferation and induce DNA damage in rat fibroblasts *in vitro*. *Toxicol in vitro* 2012; 26(6):963-9.

Luttrell, W.E., Giles, C.B. Toxic tips: Osmium tetroxide. *J Chemical Health Safety* 2007; Sept/Oct:40-1.

McLaughlin, A.I.G., Milton, R., Perry, K.M.A. Toxic manifestations of osmium tetroxide. *Brit J Ind Med* 1946; 3:183-6.

Migliore, L., Frenzilli, G., Nesti, C., Fortaner, S., Sabbioni, E. Cytogenic and oxidative damage induced in human lymphocytes by platinum, rhodium and palladium compounds. *Mutagenesis* 2002; 17:411-7.

Monti-Bragadin, C., Tamaro, M., Banfi, E. Mtuagenic activity of platinum and tuthenium complexes. *Chem Biol Interact* 1975; 11:469-72.

Schroeder, H.A., Mitchener, M. Scandium, chromium (VI), gallium, yttrium, rhodium, palladium, indium in mice: Effects on growth and life span. *J Nutr* 1971; 101:1431-8.

Swartzendruber, D.C., Burnett, I.H., Wertz, P.W., Madison, K.C., Squier, C.A. Osmium tetroxide and ruthenium tetroxide are complementary reagents for the preparation of epidermal samples for transmission electron microscopy. *J Invest Dermatol* 1995; 104(3):417-20.

US DoL (OHSA). Occupational health guideline for osmium tetroxide. U.S. Department of Labor. 1978.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

Wiseman, C.L.S., Sereini, F. Airborne particulate matter, platinum group elements and human health: A review of recent evidence. *Sci Total Environ* 2009; 407:2493-500.

Yasbin, R.E., Matthews, C.R., Clarke, M.J. Mutagenic and toxic effects of ruthenium. *Chem Biol Interact* 1980;31:355-65.

SÉLÉNIUM

Résumé de l'EJA pour le sélénium

Sélénium (Se)			
	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	170	85	135

Introduction

Le sélénium est présent dans la croûte terrestre, souvent en association avec les substances minérales contenant du soufre. Il peut prendre quatre états d'oxydation (-2, 0, +4, +6) et existe dans de nombreuses formes, notamment le sélénium élémentaire, les sélérites et les séléniates. Le sélénium est un élément trace essentiel pour de nombreuses espèces, y compris les humains. Il est incorporé aux protéines par l'intermédiaire d'un ARNt séléncystéine spécifique. Le sélénium sert de catalyseur dans la fabrication du caoutchouc. Les catalyseurs Ru-Se sont utilisés dans la réduction de l'oxygène. Les réactifs d'aryl-et d'alkyl-sélénium ont diverses utilisations dans la synthèse organique.

Toxicité limitant l'innocuité

Le CIRC (1987) a classé le sélénium comme composé du groupe 3 (inclassifiable quant à la carcinogenèse). Le seul composé du sélénium qui s'est révélé être cancérigène chez les animaux est le sulfure de sélénium (NTP, 1980). Selon la US EPA, le sulfure de sélénium se trouve dans le groupe B2 (cancérigènes probables pour les humains) [US EPA, 2002]. Les autres composés du sélénium sont classés dans le groupe D, inclassifiables quant à la cancérigénicité chez les humains.

La toxicité la plus significative observée à la suite d'une exposition excessive au Se chez les humains est la sélénose, principalement caractérisée par des effets dermiques et neurologiques, notamment une démarche instable et une paralysie (ATSDR, 2003). L'exposition à des concentrations excessives de sélénium dans l'alimentation suscite quelques préoccupations; pour limiter l'exposition totale au Se, diverses organisations ont établi une limite admissible supérieure de 400 µg/jour (OMS, 2011). Les études sur l'exposition professionnelle décrivent des effets respiratoires comme l'irritation du nez, des voies respiratoires et des poumons, un bronchospasme et la toux à la suite d'une exposition chronique au bioxyde de sélénium ou au sélénium élémentaire sous forme de poussière. On a observé chez les animaux qui ont inhalé des doses élevées de vapeur ou de poussière de sélénium élémentaire des symptômes respiratoires similaires à ceux qui ont été signalés chez les humains exposés en milieu professionnel; les études menées sur les animaux portant sur une exposition aiguë par inhalation à la vapeur ou à la poussière de séléniure d'hydrogène ou de sélénium élémentaire ont signalé une dégénération hépatocellulaire et une atrophie du foie. On ne connaît pas avec certitude l'absorption après une exposition par inhalation (ATSDR, 2003).

EJA – Exposition par voie orale

Dans une étude sur la cancérogénicité du sulfure de sélénium chez les rats, la DMENO pour le carcinome hépatocellulaire était de 3 mg/kg/jour (1,7 mg/kg/jour de Se) [NTP, 1980]. Même si les données sont insuffisantes pour évaluer la cancérogénicité des autres formes du sélénium, et même si l'on a remis en question la pertinence des tumeurs du foie chez les rongeurs pour les humains (CIRC, 1999), cette étude est la meilleure qui existe. Certaines données chez les humains existent, mais elles ne portent que sur un nombre limité de sujets (ATSDR, 2003). L'EJA calculée s'harmonise avec le niveau de risque minimal de 5 µg/kg/jour pour le Se (ATSDR, 2003). En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par voie orale comme suit :

$$\text{EJA} = 1,7 \text{ mg/kg/jour} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1 = 170 \text{ µg/jour}$$

Le choix d'un facteur de 10 pour F4 découle du risque de sélérose.

EJA – Exposition par voie parentérale

Les études menées chez les humains et les animaux de laboratoire indiquent que, lorsqu'ils sont ingérés, plusieurs composés du sélénium, notamment le sélénite, le séléniate et la sélénométhionine, sont facilement absorbés, souvent dans une proportion supérieure à 80 % de la dose administrée (ATSDR, 2003). Selon la biodisponibilité orale d'environ 80 %, on a calculé l'EJA par voie parentérale en divisant l'EJA par voie orale par un facteur modificatif de 2 (comme le décrit la section 3.1).

$$\text{EJA} = 170 \text{ µg/jour} / 2 = 85 \text{ µg/jour}$$

EJA – Exposition par inhalation

Les paramètres respiratoires sont les marqueurs les plus sensibles pour l'exposition par inhalation dans les études sur l'exposition professionnelle. Selon les limites d'exposition professionnelle, la moyenne pondérée dans le temps établie pour l'exposition au sélénium est de 0,2 mg/m³ (US DoL, 2013) et de 0,07 selon le Groupe d'experts scientifiques de l'Union européenne (EU SEG, 1992). Cependant, les limites d'exposition professionnelle du Comité scientifique de l'Union européenne sont basées sur le sélénure d'hydrogène, une forme qui n'est pas susceptible d'être présente dans les produits à inhaler. Par conséquent, en utilisant les limites d'exposition professionnelle calculée par le US DoL et en tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par inhalation comme suit :

$$\text{Pour la posologie continue} = \frac{0,2 \text{ mg/m}^3 \times 8 \text{ h/jour} \times 5 \text{ jour/sem.}}{24 \text{ h/jour} \times 7 \text{ jour/sem.}} = \frac{0,048 \text{ mg/m}^3}{1\,000 \text{ L/m}^3} = 0,000048 \text{ mg/L}$$

$$\text{Dose journalière} = \frac{0,000048 \text{ mg/L} \times 28\,800 \text{ L}}{50 \text{ kg}} = 0,027 \text{ mg/kg}$$

$$EJA = 0,027 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 0,135 \text{ mg/jour} = 135 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

Références

ATSDR. Toxicological profile for selenium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2003.

EUSEG. Recommendation from the Scientific Expert Group on Occupation Exposure Limits for Hydrogen selenide. European Union Scientific Expert Group. 1992; SEG/SUM/22C.

CIRC. Overall evaluations of carcinogenicity: An update of IARC monographs volumes 1 to 42. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Centre international de Recherche sur le Cancer, Organisation mondiale de la Santé, Lyon. 1987; suppl. 7.

CIRC. Some aziridines, N-, S- and O-mustards and selenium. Summary of data reported and evaluation. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Centre International de Recherche sur le Cancer, Organisation mondiale de la Santé, Lyon. 1999.

NTP. Bioassay of selenium sulfide (gavage) for possible carcinogenicity. National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services. 1980; Technical Report Series No 194.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

US EPA. Selenium and compounds (CAS No. 7782-49-2). Integrated Risk Information System (IRIS). 2002.

OMS. Selenium in Drinking-water; Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Organisation mondiale de la Santé, Genève. 2011.
WHO/HSE/WSH/10.01/14

ARGENT

Résumé de l'EJA pour l'argent

Argent (Ag)	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	167	14	7,0

Introduction

L'argent (Ag) est présent dans les composés de l'argent principalement à l'état d'oxydation +1 et, moins fréquemment, à l'état d'oxydation +2. L'argent existe à l'état naturel principalement sous forme d'oxydes très insolubles et immobiles, de sulfures et de certains sels. Les composés de l'argent les plus importants présents dans l'eau potable sont le nitrate d'argent et le chlorure d'argent. La plupart des aliments contiennent des traces d'argent de l'ordre de 10 à 100 µg/kg. L'argent n'est pas essentiel sur le plan nutritionnel, et on ne lui connaît aucune fonction métabolique. Il sert de catalyseur dans l'oxydation de l'éthylène à l'oxyde d'éthylène. L'alliage argent-cadmium est utilisé dans l'hydrogénation sélective des composés carbonylés non saturés. L'oxyde d'argent sert d'agent oxydant doux dans la synthèse organique.

Toxicité limitant l'innocuité

L'argent n'est pas mutagène. Les études de toxicité menées sur les animaux et les études sur l'exposition professionnelle chez les humains n'ont pas fourni des preuves de cancérogénicité suffisantes. Selon ces données, l'argent ne devrait pas être cancérogène chez les humains (ATSDR, 1990).

L'argyrie semble être l'effet clinique le plus sensible en réaction à la consommation d'Ag par les humains. Des pastilles d'acétate d'argent sont utilisées dans la désaccoutumance au tabac (Hymowitz et Eckholdt, 1996). L'argyrie, une décoloration bleu-gris permanente de la peau, est provoquée par le dépôt d'Ag dans le derme, allié à une production de mélanine induite par l'argent. L'inhalation de concentrations élevées d'argent peut entraîner une irritation des poumons et de la gorge et des douleurs d'estomac (ATSDR, 1990).

EJA – Exposition par voie orale

On a ajouté du nitrate d'argent à 0,015 % à l'eau d'abreuvement de souris femelles (0,9 g/souris; 32,14 mg/kg de nitrate d'argent; 64 % d'argent) pendant 125 jours pour examiner l'activité neurocomportementale des animaux en fonction de la neurotoxicité potentielle de l'argent (Rungby et Danscher, 1984). Les animaux traités étaient hypoactifs par rapport aux témoins; on n'a remarqué aucun autre signe clinique. Dans une étude distincte, on a constaté la présence d'argent dans le cerveau à la suite d'une injection de 1 mg/kg de lactate d'argent par voie intrapéritonéale à des souris (Rungby et Danscher, 1983). L'EJA par voie orale correspond à la dose de référence de 5 µg/kg/jour (US EPA, 2003). En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par voie orale comme suit :

$$\text{EJA} = 20 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / 12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 10 = 167 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

Le choix d'un facteur de 10 pour F5 découle de l'utilisation de la DMENO pour établir l'EJA, car un petit nombre de paramètres toxicologiques ont été examinés.

EJA – Exposition par voie parentérale

La US EPA (2003) a déterminé une DMENO de 0,014 mg/kg/jour d'Ag à l'aide des données à long terme (de 2 à 9 ans) sur l'administration intraveineuse chez les humains, en fonction de l'argyrie apparaissant à la suite de l'administration de médicaments à base d'argent colloïdal et organique. En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par voie parentérale comme suit :

$$\text{EJA} = 0,014 \text{ mg/kg/jour} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5 = 14 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

Le choix d'un facteur de 5 pour F5 découle de l'adéquation de la constatation d'argyrie avec une DMEO, puisque l'on ne considère pas que l'accumulation d'argent dans la peau est nocive.

EJA – Exposition par inhalation

L'irritation des poumons et de la gorge et les douleurs d'estomac étaient les principaux effets chez les humains après l'inhalation de concentrations élevées d'Ag. À l'aide d'une valeur limite d'exposition (VLE) de 0,01 mg/m³ pour l'argent métallique et les composés solubles (US DoL, 2013), et en tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par inhalation comme suit :

$$\text{Pour la posologie continue} = \frac{0,01 \text{ mg/m}^3 \times 8 \text{ h/jour} \times 5 \text{ j/sem.}}{24 \text{ h/jour} \times 7 \text{ jour/sem.}} = \frac{0,0024 \text{ mg/m}^3}{1\,000 \text{ L/m}^3} = 0,00000238 \text{ mg/L}$$

$$\text{Dose journalière} = \frac{0,0000024 \text{ mg/L} \times 28\,800 \text{ L/jour}}{50 \text{ kg}} = 0,0014 \text{ mg/kg/jour}$$

$$\text{EJA} = 0,0014 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 0,007 \text{ mg/jour} = 7,0 \text{ } \mu\text{g/jour}$$

Références

ATSDR. Toxicological Profile for Silver. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1990.

Hymowitz, N., Eckholt, H. Effects of a 2.5-mg silver acetate lozenge on initial and long-term smoking cessation. *Prev Med* 1996; 25:537-46.

Rungby, J., Danscher, G. Hypoactivity in silver exposed mice. *Acta Pharmacol Toxicol* 1984; 55:398-401.

Rungby, J., Danscher, G. Localization of exogenous silver in brain and spinal cord of silver exposed rats. *Acta Neuropathol* 1983; 60(1-2):92-8.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

US EPA. Silver (CASRN 7440-22-4). Integrated Risk Information System (IRIS). 2003.

THALLIUM

Résumé de l'EJA pour le thallium

Thallium (Tl)			
	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	8,0	8,0	8,0

Introduction

Le thallium (Tl) pur est un métal bleu-blanc. Il existe principalement à deux états d'oxydation : +1 et +3. Le rayon ionique et la charge électrique du thallium monovalent sont similaires à ceux du potassium (K⁺), ce qui contribue à sa nature toxique. Bon nombre des sels de thallium sont solubles dans l'eau, à l'exception de l'oxyde Tl(3+) insoluble. Le sulfate de thallium est utilisé en médecine, principalement comme agent dépilatoire, mais également pour traiter des infections comme les maladies vénériennes, la teigne de la crête, le typhus, la tuberculose et la malaria. Les sels Tl(3+) sont utilisés dans la synthèse organique. Le thallium n'est pas essentiel sur le plan nutritionnel, et on ne lui connaît aucune fonction métabolique (ATSDR, 1992).

Toxicité limitant l'innocuité

Chez les humains et les animaux, la peau, en particulier les follicules pileux, semble être la cible de toxicité la plus sensible à la suite d'une exposition orale répétée au thallium (US EPA, 1992; US EPA, 2009). Les sels hydrosolubles (sulfate, acétate ou carbonate) affichent une toxicité plus élevée que les autres formes (Moore *et al.*, 1993).

EJA – Exposition par voie orale

Le principal organe cible de l'exposition orale au thallium chez les humains et les animaux semble être la peau, en particulier les follicules pileux, comme l'indique une étude de 90 jours sur la toxicité du sulfate de thallium chez les rats. On a défini la DSENO à 0,04 mg/kg de Tl en fonction d'une augmentation de l'incidence de l'alopecie aux doses plus élevées (OEHHA, 1999; US EPA, 2009). Par conséquent, une DSENO de 0,04 mg/kg de Tl chez les rats a servi à déterminer l'EJA par voie orale.

En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par voie orale comme suit :

$$EJA = 0,04 \text{ mg/kg/jour} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 0,008 \text{ mg/jour} = 8,0 \text{ µg/jour}$$

EJA – Exposition par voie parentérale

On n'a trouvé aucune donnée pertinente sur l'exposition par voie parentérale aux composés du thallium. La biodisponibilité des sels de thallium solubles est élevée (> 80 %) [US EPA, 2009]. Par conséquent, l'EJA par voie parentérale est identique à l'EJA par voie orale.

$$EJA = 8,0 \text{ µg/jour}$$

EJA – Exposition par inhalation

On n'a trouvé aucune donnée pertinente sur l'exposition par inhalation aux composés du thallium. La US EPA a conclu que les renseignements sur la toxicité par inhalation du thallium ne suffisaient pas pour calculer une concentration de référence par inhalation. Les études sur l'épidémiologie en milieu professionnel portant sur les possibles expositions par inhalation au thallium étaient limitées et peu concluantes (US EPA, 2009). L'alopécie est la principale toxicité relevée chez les humains et les animaux, et on considère que l'absorption et la toxicité par inhalation sont élevées (PISC, 1996). On peut s'attendre à des constatations similaires pour l'exposition au Tl par les voies d'administration orale et respiratoire. C'est pour cette raison que l'on établit l'EJA par inhalation à la même valeur que l'EJA par voie parentérale.

EJA = 8,0 µg/jour

Références

ATSDR. Toxicological profile for thallium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1992.

PISSC. Thallium and thallium salts: health and safety guide. Programme international sur la sécurité des substances chimiques. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 1996. Health and Safety Guide No. 102.

Moore, D., House, I., Dixon, A. Thallium poisoning. *Br Med J* 1993; 306:1527-9.

OEHHA. Public health goal for thallium in drinking water. Office of Environmental Health Hazard Assessment, Berkeley et Sacramento, Californie. 1999.

US EPA. Drinking water criteria document for thallium. Health and Ecological Criteria Division; Office of Science and Technology; Office of Water; U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1992.

US EPA. Toxicological review of thallium and compounds (CAS No. 7440-28-0). Integrated Risk Information System (IRIS). 2009. EPA/635/R-08/001F

ÉTAIN

Résumé de l'EJA pour l'étain

Étain (Sn)	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	6 400	640	64

Introduction

L'étain (Sn) est un métal blanc argenté qui existe aux états d'oxydation +2 et +4. Les composés inorganiques les plus importants de l'étain sont ses oxydes, ses chlorures, ses fluorures et les stannates et stannites de sodium halogénés. L'étain est présent dans certains suppléments multivitamines et compléments alimentaires minéraux (à des concentrations allant jusqu'à 10 µg de Sn par comprimé). L'étain pourrait être essentiel sur le plan nutritionnel pour certains animaux, mais il ne s'est pas révélé essentiel chez les humains. Le chlorure d'étain(2+) sert d'agent réducteur, ainsi que de stabilisant pour le polychlorure de vinyle (PVC). La présente évaluation de l'innocuité met l'accent sur l'étain inorganique; l'étain inorganique étant plus fréquemment présent, cette espèce est plus pertinente que les composés de l'étain organique sous l'angle des impuretés métalliques présentes dans les produits pharmaceutiques.

Toxicité limitant l'innocuité

On n'a relevé aucune indication de génotoxicité ou de cancérogénicité *in vivo* pour l'étain et les sels d'étain. Dans plusieurs études menées chez les rats, la diminution de l'hémoglobine comme signe précurseur de l'anémie était le paramètre le plus sensible. En général, dans les dosages *in vitro*, l'étain et les sels d'étain n'étaient pas mutagènes, mais certaines formes ont donné des résultats positifs pour les lésions chromosomiques (CICAD, 2005). Le chlorure stanneux n'était pas cancérogène dans un dosage de 2 ans chez les souris ou les rats (NTP, 1982).

EJA – Exposition par voie orale

L'anémie était le paramètre le plus sensible chez les rats après une administration orale répétée. Par conséquent, on a déterminé l'EJA par voie orale en fonction de la DSENO la plus faible, c'est-à-dire 150 ppm (qui équivaut à 32 mg/kg/jour de Sn; ATSDR, 2005). Cette valeur provient d'une étude de 90 jours chez les rats et est basée sur l'apparition de signes d'anémie à la dose de 500 ppm chez les rats exposés au chlorure stanneux dans l'alimentation (de Groot *et al.*, 1973). On a considéré que cette étude était plus pertinente que l'étude du (NTP, 1982) pour déterminer l'EJA par voie orale, car, dans l'étude d'établissement des valeurs de dosage du NTP de 13 semaines, l'évaluation toxicologique était plus limitée (p. ex., aucune chimie clinique, y compris les effets sur l'hémoglobine) que dans l'étude menée par de Groot *et al.* En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par voie orale comme suit :

$$\text{EJA} = 32 \text{ mg/kg/jour} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 6,4 \text{ mg/jour} = 6\,400 \text{ µg/jour}$$

EJA – Exposition par voie parentérale

L'examen de l'innocuité de l'étain n'a pas permis de relever des évaluations pertinentes à partir desquelles calculer l'EJA pour les voies d'exposition parentérales. Selon la biodisponibilité orale d'environ 5 % de l'étain et de ses composés inorganiques (ATSDR, 2005), on a calculé l'EJA par voie parentérale en divisant l'EJA par voie orale par un facteur modificatif de 10 (comme le décrit la section 3.1).

$$\text{EJA} = 6\,400 \mu\text{g/jour} / 10 = 640 \mu\text{g/jour}$$

EJA – Exposition par inhalation

L'examen de l'innocuité de l'étain n'a pas permis de relever des évaluations pertinentes de l'étain inorganique à partir desquelles calculer l'EJA pour les voies d'exposition par inhalation. Même s'il existe une VLE pour l'étain (2 mg/m^3 ; US DoL, 2013), les données ne suffisent pas pour établir un niveau de risque minimal (ATSDR 2005; CSLEP, 2003). Par conséquent, on calcule l'EJA de l'étain en utilisant un facteur de 10 pour convertir l'EJA par voie orale en EJA par inhalation (comme le décrit la section 3.1).

$$\text{EJA} = 6\,400 \mu\text{g/jour} / 100 = 64 \mu\text{g/jour}$$

Références

ATSDR. Toxicological profile for tin and tin compounds. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2005.

Commission interaméricaine de lutte contre l'abus des drogues. Tin and inorganic compounds. Résumé succinct international sur l'évaluation des risques chimiques. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2005. Document 65.

De Groot, A.P., Feron, V., Til, H. Short-term toxicity studies on some salts and oxides of tin in rats. *Food Cos Toxicol* 1973; 11:19-30.

SCOEL de la Commission européenne. Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for tin and inorganic tin compounds. SCOEL de la Commission européenne. 2003; SCOEL/SUM/97.

NTP. Technical report on the carcinogenesis bioassay of stannous chloride (CAS NO. 7772-99-8) in F344/N and B6C3F₁/N mice (feed study). National Toxicology Program. U.S. Department of Health and Human Services. 1982; Technical Report Series No. 231.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

VANADIUM

Résumé de l'EJA pour le vanadium

Vanadium (V)	Orale	Parentérale	Inhalation
EJA (µg/jour)	120	12	1,2

Introduction

Le vanadium est présent sous forme de microélément dans la croûte terrestre et peut exister à divers états d'oxydation (-1, 0, +2, +3, +4 et +5). Le V est également présent à l'état de trace dans la plupart des organismes biologiques, ses principaux ions étant le vanadate, VO_3^- et le vanadyle, VO_2^+ . Le tractus gastro-intestinal absorbe mal le vanadium. On estime que l'apport alimentaire total de vanadium chez les humains se situe entre 10 et 60 µg/jour. L'apport provenant de l'eau potable dépend de la source d'eau; les estimations vont jusqu'à 140 µg/jour. Les populations humaines affichent des concentrations sériques de vanadium variables, la limite supérieure de la fourchette normale étant de 2 µg/L. Malgré l'omniprésence du vanadium dans le corps, on n'a pas établi de rôle biologique essentiel pour cet élément chez les humains.

Toxicité limitant l'innocuité

Le vanadium est génotoxique, mais pas mutagène (ATSDR, 2012). Le pentoxyde de vanadium est classé comme un cancérigène possible chez les humains (groupe 2B; CIRC, 2012).

EJA – Exposition par voie orale

À la suite de l'administration orale aux animaux et aux humains, le tractus gastro-intestinal, le système cardiovasculaire et le système hématologique sont les principales cibles de toxicité. L'étude la plus appropriée pour évaluer la toxicité du vanadium par administration orale a été menée chez des humains exposés au vanadium pendant 12 semaines. Au cours de cette étude, on n'a observé aucune altération significative des paramètres hématologiques, de la fonction hépatique (mesurée par les enzymes sériques), des concentrations de cholestérol et de triglycérides, de la fonction rénale (mesurée par l'azote uréique du sang), du poids corporel ou de la tension artérielle chez les sujets à qui l'on a administré 0,12 ou 0,19 mg de vanadium par capsule sous forme de tartrate de vanadyle d'ammonium ou de sulfate de vanadyle pendant 6 à 12 semaines (ATSDR, 2012). On a utilisé la DSENO par voie orale de 0,12 mg/kg/jour de vanadium pour les effets hématologiques et les effets sur la tension artérielle pour calculer l'EJA par voie orale. En tenant compte des facteurs modificatifs (F1 à F5, indiqués dans l'annexe 1), on calcule l'EJA par voie orale comme suit :

$$\text{EJA} = 0,12 \text{ mg/kg/jour} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 0,12 \text{ mg/jour} = 120 \text{ µg/jour}$$

EJA – Exposition par voie parentérale

L'examen de l'innocuité du vanadium n'a pas permis de relever des évaluations pertinentes à partir desquelles calculer l'EJA pour les voies d'exposition parentérales. Selon la

biodisponibilité orale approximative de < 1 à 10 % du vanadium et de ses composés inorganiques (ATSDR, 2012), on a calculé l'EJA par voie parentérale en divisant l'EJA par voie orale par un facteur modificatif de 10 (comme le décrit la section 3.1).

$$\text{EJA} = 120 \mu\text{g/jour} / 10 = 12 \mu\text{g/jour}$$

EJA – Exposition par inhalation

On a tenu compte d'une étude de 2 ans sur l'exposition par inhalation chronique chez les rats pour établir l'EJA par inhalation du vanadium. Dans cette étude, on a observé des effets cancérogènes à la plus faible dose testée, 0,5 mg/m³ de pentoxyde de vanadium (Ress *et al.*, 2003). Le pentoxyde de vanadium est une substance caustique que l'on ne considère pas comme étant présente dans les produits pharmaceutiques. Par conséquent, on a calculé l'EJA par inhalation du vanadium en divisant l'EJA par voie orale par un facteur modificatif de 100 (comme le décrit la section 3.1).

$$\text{EJA} = 120 \mu\text{g/jour} / 100 = 1,2 \mu\text{g/jour}$$

Références

ATSDR. Toxicological profile for vanadium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2012.

CIRC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Centre International de Recherche sur le Cancer, Organisation mondiale de la Santé, Lyon. 2012; 100C.

Ress, N.B., Chou, B.J., Renne, R.A., Dill, J.A., Miller, R.A., Roycroft, J.H., *et al.* Carcinogenicity of inhaled vanadium pentoxide in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 2003; 74(2):287-96.

ANNEXE 4 : EXEMPLES ILLUSTRATIFS

Exemples de conversion des EJA en concentrations admissibles d'impuretés élémentaires

Option 1 : Limites des concentrations admissibles communes des impuretés élémentaires dans les composants des produits pharmaceutiques dont la dose journalière est inférieure ou égale à 10 grammes.

Dans cet exemple, prenons un produit pharmaceutique solide administré par voie orale dont la dose journalière maximale est de 2,5 grammes et qui contient 9 composants (1 substance pharmaceutique et 8 excipients, voir le tableau A.4.1). Comme ce produit pharmaceutique ne dépasse pas la dose journalière maximale de 10 g, on peut utiliser les concentrations figurant au tableau A.2.2. Comme l'option 1 comprend une concentration admissible commune, la formulation peut préciser n'importe quelle proportion pour les 9 composants. La synthèse de la substance pharmaceutique utilise le Pd et le Ni comme catalyseurs; les éléments Pb, As, Cd, Hg et V sont également préoccupants selon l'évaluation des risques. La dose journalière maximale de chaque impureté élémentaire du produit pharmaceutique est indiquée au tableau A.4.2, en supposant que chaque impureté élémentaire est présente à la concentration donnée au tableau A.2.2. On détermine la dose journalière potentielle maximale d'une impureté élémentaire en prenant la dose journalière réelle du produit pharmaceutique et la limite de concentration de l'impureté élémentaire figurant au tableau A.2.2 (concentration multipliée par la dose journalière réelle du produit pharmaceutique de 2,5 grammes). La dose journalière maximale indiquée pour chaque impureté élémentaire n'est pas la somme des valeurs figurant dans les colonnes individuelles du tableau A.4.2.

Ce calcul démontre qu'aucune impureté élémentaire ne dépasse son EJA. Par conséquent, si ces concentrations ne sont pas dépassées pour chaque composant, il est garanti que le produit pharmaceutique ne dépasse pas l'EJA de chaque impureté élémentaire décelée.

Tableau A.4.1 : Dose journalière maximale des composants du produit pharmaceutique

Composant	Dose journalière (g)
Substance pharmaceutique	0,200
Cellulose microcristalline (CMC)	1,100
Lactose	0,450
Phosphate de calcium	0,350
Crospovidone	0,265
Stéarate de magnésium	0,035
Hydroxypropylméthyl cellulose (HPMC)	0,060
Dioxyde de titane	0,025
Oxyde de fer(II)	0,015
Produit pharmaceutique	2,500

Tableau A.4.2 : Concentrations admissibles tirées du tableau A.2.2 (en supposant des concentrations uniformes et une dose journalière de 10 grammes)

Composant	Concentration maximale admissible (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Substance pharmaceutique	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
CMC	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Lactose	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Phosphate de calcium	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Crospovidone	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Stéarate de magnésium	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
HPMC	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Dioxyde de titane	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Oxyde de fer(II)	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Dose journalière maximale (µg)	1,25	3,75	1,25	7,5	25	25	50
EJA (µg)	5	15	5	30	100	100	200

Option 2a : Limites des concentrations admissibles communes dans les composants d'un produit pharmaceutique dont la dose journalière est définie.

Dans cet exemple, prenons le même produit pharmaceutique solide administré par voie orale dont la dose journalière maximale est de 2,5 grammes et qui contient 9 composants (1 substance pharmaceutique et 8 excipients, voir le tableau A.4.1) que celui que nous avons utilisé pour l'option 1. Comme l'option 2a comprend une concentration admissible commune, la formulation peut préciser n'importe quelle proportion pour les 9 composants. La synthèse de la substance pharmaceutique utilise le Pd et le Ni comme catalyseurs; les éléments Pb, As, Cd, Hg et V sont également préoccupants selon l'évaluation des risques. On peut calculer la concentration maximale de chaque impureté élémentaire décelée au cours de l'évaluation des risques à l'aide des EJA figurant au tableau A.2.1 et de l'équation 1.

On détermine la dose journalière potentielle maximale d'une impureté élémentaire en prenant la dose journalière réelle du produit pharmaceutique et la limite de concentration de l'impureté élémentaire figurant au tableau A.4.3 (concentration multipliée par la dose journalière réelle du produit pharmaceutique de 2,5 grammes). La dose journalière maximale indiquée pour chaque impureté élémentaire n'est pas la somme des valeurs figurant dans les colonnes individuelles du tableau A.4.3.

Ce calcul démontre également qu'aucune impureté élémentaire ne dépasse son EJA. Par conséquent, si ces concentrations ne sont pas dépassées pour chaque composant, il est garanti que le produit pharmaceutique ne dépasse pas l'EJA de chaque impureté élémentaire décelée.

L'augmentation du facteur de 4 dans l'option 2a pour la concentration admissible observée lorsque l'on compare les limites de concentration de l'option 1 et de l'option 2a s'explique par l'utilisation d'une masse respective de 10 grammes et de 2,5 grammes comme dose journalière du produit pharmaceutique.

Tableau A.4.3 : Calcul des concentrations maximales admissibles en supposant des concentrations uniformes dans un produit dont la dose journalière est bien définie

Composant	Concentration maximale admissible (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Substance pharmaceutique	2	6	2	12	40	40	80
CMC	2	6	2	12	40	40	80
Lactose	2	6	2	12	40	40	80
Phosphate de calcium	2	6	2	12	40	40	80
Crospovidone	2	6	2	12	40	40	80
Stéarate de magnésium	2	6	2	12	40	40	80
HPMC	2	6	2	12	40	40	80
Dioxyde de titane	2	6	2	12	40	40	80
Oxyde de fer(II)	2	6	2	12	40	40	80
Dose journalière maximale (µg)	5	15	5	30	100	100	200
EJA (µg)	5	15	5	30	100	100	200

Option 2b : Limites des concentrations admissibles des impuretés élémentaires dans les composants d'un produit pharmaceutique dont la dose journalière est bien définie.

Dans cet exemple, prenons le même produit pharmaceutique solide administré par voie orale dont la dose journalière maximale est de 2,5 grammes et qui contient 9 composants (1 substance pharmaceutique et 8 excipients, voir le tableau A.4.1) que celui que nous avons utilisé pour l'option 1 et l'option 2a. La synthèse de la substance pharmaceutique utilise le Pd et le Ni comme catalyseurs; les éléments Pb, As, Cd, Hg et V sont également préoccupants selon l'évaluation des risques. Pour utiliser l'option 2b, on tient compte de la composition du produit pharmaceutique et des connaissances supplémentaires sur la teneur de chaque impureté

élémentaire dans les composants du produit pharmaceutique. Le tableau suivant montre des données illustratives sur les impuretés élémentaires qui peuvent être calculées à partir des sources décrites à la section 5.5 :

Tableau A.4.4 : Concentrations des impuretés élémentaires (µg/g) dans les composants

Composant	Concentration (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Substance pharmaceutique	< LQ	0,5	< LQ	< LQ	20	< LQ	50
CMC	0,1	0,1	0,1	0,1	*	< LQ	< LQ
Lactose	0,1	0,1	0,1	0,1	*	< LQ	< LQ
Phosphate de calcium	1	1	1	1	*	10	5
Crospovidone	0,1	0,1	0,1	0,1	*	< LQ	< LQ
Stéarate de magnésium	0,5	0,5	0,5	0,5	*	< LQ	0,5
HPMC	0,1	0,1	0,1	0,1	*	< LQ	< LQ
Dioxyde de titane	20	1	1	1	*	1	< LQ
Oxyde de fer(II)	10	10	10	10	*	2 000	50

* = L'évaluation des risques a déterminé que le Pd n'est pas une impureté élémentaire potentielle; on n'a obtenu aucun résultat quantitatif.

À l'aide des données présentées au tableau A.4.4, on peut évaluer différentes séries de concentrations potentielles pour chaque impureté élémentaire dans chaque composant. Un exemple de série de concentrations figure au tableau A.4.5. Dans ce cas, on a attribué une concentration élevée en plomb au dioxyde de titane, et l'EJA ne serait pas dépassée en raison de la faible proportion de cette composant dans le produit pharmaceutique et des faibles concentrations de plomb dans les autres composants. À l'aide de ces concentrations et de la composition proportionnelle des composants (tableau A.4.1), on peut déterminer les concentrations des impuretés élémentaires dans le produit pharmaceutique à l'aide de l'équation 2 et les comparer à l'EJA établie. Les concentrations données au tableau A.4.5 ne conviennent qu'aux proportions de composants indiquées au tableau A.4.1.

Tableau A.4.5 : Exemple de concentrations potentielles des impuretés élémentaires dans les composants

Composant	Concentration potentielle (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Substance pharmaceutique	< LQ	5	< LQ	< LQ	500	< LQ	750
CMC	0,5	5	1	5	*	< LQ	< LQ
Lactose	0,5	5	1	5	*	< LQ	< LQ
Phosphate de calcium	5	5	5	35	*	70	80
Crospovidone	0,5	5	1	5	*	< LQ	< LQ
Stéarate de magnésium	5	10	5	125	*	< LQ	100
HPMC	2,5	5	1	5	*	< LQ	< LQ
Dioxyde de titane	50	40	10	35	*	20	< LQ
Oxyde de fer(II)	50	100	50	200	*	5 000	1 200

* L'évaluation des risques a déterminé que le Pd n'est pas une impureté élémentaire potentielle; on n'a obtenu aucun résultat quantitatif.

Option 3 : Analyse du produit fini.

Dans cet exemple, prenons le même produit pharmaceutique solide administré par voie orale dont la dose journalière maximale est de 2,5 grammes et qui contient 9 composants (1 substance pharmaceutique et 8 excipients) que celui que nous avons utilisé pour l'option 1, 2a et 2b. La synthèse de la substance pharmaceutique utilise le Pd et le Ni comme catalyseurs; les éléments Pb, As, Cd, Hg et V sont également préoccupants selon l'évaluation des risques. On peut calculer la concentration maximale de chaque impureté élémentaire dans le produit pharmaceutique à l'aide de la dose journalière du produit pharmaceutique et de l'EJA de l'impureté élémentaire, au moyen de l'équation 1. La masse totale de chaque impureté élémentaire ne devrait pas dépasser l'EJA.

Tableau A.4.6 : Calcul des concentrations pour le produit fini

	Dose journalière (g)	Concentration maximale admissible (µg/g)						
		Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Produit pharmaceutique	2,5	2	6	2	12	40	40	80
Dose journalière maximale (µg)		5	15	5	30	100	100	200

Exemple illustratif – Évaluation des impuretés élémentaires

L'exemple suivant vise à illustrer une évaluation des risques liés aux impuretés élémentaires. Il n'est fourni qu'à titre d'illustration et ne représente pas la seule manière de documenter l'évaluation. Il existe de nombreuses manières différentes de gérer le processus d'évaluation des risques et sa documentation.

Cet exemple s'appuie sur le produit pharmaceutique administré par voie orale décrit à l'annexe 4. Prenons un produit pharmaceutique solide administré par voie orale dont la dose journalière maximale est de 2,5 grammes et qui contient 9 composants (1 substance pharmaceutique et 8 excipients). La synthèse de la substance pharmaceutique utilise les catalyseurs Pd et Ni.

Le requérant effectue une évaluation des risques en commençant par relever les impuretés élémentaires potentielles en suivant le processus décrit à la section 5. Comme le requérant ne dispose que de données historiques limitées sur les excipients utilisés dans le produit pharmaceutique, il détermine que les éléments du groupe 1 (As, Cd, Hg, Pb) passeront par la phase d'évaluation. Le tableau ci-après montre un résumé des constatations à l'issue de la phase de détection de l'évaluation.

Tableau A.4.7 : Détection des impuretés élémentaires potentielles

Composant	Impuretés élémentaires potentielles			
	Intentionnellement ajouté	Impuretés élémentaires potentielles dont l'abondance est relativement élevée ou impuretés dans les excipients	Impuretés élémentaires potentielles provenant de l'équipement de fabrication	Impuretés élémentaires potentielles provenant du contenant et dispositif de fermeture
Substance pharmaceutique	Pd, Ni	As	Ni	Aucun
CMC	Aucun	As, Cd, Hg, Pb	Aucun	Aucun
Lactose	Aucun	As, Cd, Hg, Pb	Aucun	Aucun
Phosphate de calcium	Aucun	As, Cd, Hg, Pb	V, Ni	Aucun
Crospovidone	Aucun	As, Cd, Hg, Pb	Aucun	Aucun
Stéarate de magnésium	Aucun	As, Cd, Hg, Pb	Ni	Aucun
HPMC	Aucun	As, Cd, Hg, Pb	Aucun	Aucun
Dioxyde de titane	Aucun	As, Cd, Hg, Pb	V	Aucun
Oxyde de fer(II)	Aucun	As, Cd, Hg, Pb	V, Ni	Aucun

L'évaluation a détecté sept impuretés élémentaires potentielles qui nécessitent une évaluation plus poussée. Parmi les éléments détectés, trois se trouvent dans plusieurs composants. Le requérant poursuit l'évaluation des risques en recueillant des informations auprès des fournisseurs, dans la documentation publiée et dans les données existantes. Les données sur chaque composant tirées du processus d'évaluation des risques figurent ci-dessous dans le tableau A.4.8. On calcule les masses quotidiennes totales des impuretés élémentaires en multipliant la dose journalière du composant et la concentration.

Tableau A.4.8 : Évaluation des impuretés élémentaires - Évaluation de la contribution quotidienne à la masse totale des impuretés élémentaires dans le produit pharmaceutique

Composant	Dose journalière (g)	Concentration mesurée (µg/g)							Masse quotidienne totale de l'impureté élémentaire (µg)						
		Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Substance pharmaceutique	0,2	< LQ	0,5	< LQ	< LQ	20	< LQ	50	0	0,1	0	0	4	0	10
CMC	1,1	0,1	0,1	0,1	0,1	*	< LQ	< LQ	0,11	0,11	0,11	0,11	0	0	0
Lactose	0,45	0,1	0,1	0,1	0,1	*	< LQ	< LQ	0,045	0,045	0,045	0,045	0	0	0
Phosphate de calcium	0,35	1	1	1	1	*	10	5	0,35	0,35	0,35	0,35	0	3,5	1,75
Crospovidone	0,265	0,1	0,1	0,1	0,1	*	< LQ	< LQ	0,0265	0,0265	0,0265	0,0265	0	0	0
Stéarate de magnésium	0,035	0,5	0,5	0,5	0,5	*	< LQ	0,5	0,0175	0,0175	0,0175	0,0175	0	0	0,0175
HPMC	0,06	0,1	0,1	0,1	0,1	*	< LQ	< LQ	0,006	0,006	0,006	0,006	0	0	0
Dioxyde de titane	0,025	20	1	1	1	*	1	< LQ	0,5	0,025	0,025	0,025	0	0,025	0
Oxyde de fer(II)	0,015	10	10	10	10	*	400	50	0,15	0,15	0,15	0,15	0	6	0,75
TOTAL	2,5 g	–	–	–	–	–	–	–	1,2 µg	0,8 µg	0,7 µg	0,7 µg	4 µg	9,5 µg	12,5 µg

* L'évaluation des risques a déterminé que le Pd n'est pas une impureté élémentaire potentielle; on n'a obtenu aucun résultat quantitatif.

L'étape suivante de l'évaluation des risques consiste à comparer les concentrations mesurées ou prévues dans le produit pharmaceutique avec le seuil de contrôle, à l'aide des renseignements figurant au tableau A.4.8, et de déterminer les mesures appropriées à prendre.

Tableau A.4.9 : Exemple d'évaluation - Description des saisies de données

Colonne 1 :	Examiner si des éléments ont été intentionnellement ajoutés au cours de la production des composants du produit pharmaceutique (la source principale est la substance pharmaceutique). Consigner les éléments utilisés en vue d'un examen ultérieur au cours de l'évaluation.
Colonne 2 :	Décélérer toute impureté ou tout élément potentiel associé aux excipients utilisés dans la préparation du produit pharmaceutique. Consigner la ou les sources en vue d'un examen ultérieur au cours de l'évaluation.
Colonne 3 :	Détecter toute impureté élémentaire dont on connaît ou prévoit le lessivage à partir de l'équipement de fabrication. Consigner les impuretés élémentaires spécifiques en vue d'un examen ultérieur au cours de l'évaluation.
Colonne 4 :	Détecter toute impureté élémentaire dont on connaît ou prévoit le lessivage à partir du contenant et dispositif de fermeture. Consigner les impuretés élémentaires spécifiques en vue d'un examen ultérieur au cours de l'évaluation.
Colonne 5 :	Calculer la contribution totale de l'impureté élémentaire potentielle en additionnant les contributions de tous les composants du produit pharmaceutique.
Colonne 6 :	Évaluer la variabilité de la concentration de l'impureté élémentaire dans les composants.
Colonne 7 :	Saisir le seuil de contrôle de chaque impureté élémentaire potentielle décelée. Si la variabilité est connue et se trouve dans des limites acceptables, on peut appliquer le seuil de contrôle (30 % de l'EJA) à chaque impureté élémentaire.
Colonne 8 :	Décrire la mesure prise – aucune mesure si la valeur de la colonne 5 est inférieure ou égale au seuil de contrôle (colonne 7). Définir l'élément de contrôle si la variabilité de la substance est élevée ou si le seuil de contrôle est dépassé.

	1	2	3	4	5	6	7	8
Élément	Intentionnellement ajouté (en cas d'utilisation dans le procédé)	Impuretés élémentaires dont l'abondance est relativement élevée ou impuretés dans les excipients	Équipement de fabrication	Lessivé à partir du contenant et dispositif de fermeture	Total des contributions d'impuretés élémentaires µg/	Variabilité admissible de la contribution des impuretés élémentaires	Seuil de contrôle	Mesure
As	Non	Impureté observée dans tous les excipients et la substance pharmaceutique	Non	Non	0,8	oui	4,5	Aucun contrôle supplémentaire n'est nécessaire
Cd	Non	Impureté observée dans tous les excipients	Non	Non	0,7	oui	1,5	Aucun contrôle supplémentaire n'est nécessaire
Hg	Non	Impureté observée dans tous les excipients	Non	Non	0,7	oui	9	Aucun contrôle supplémentaire n'est nécessaire
Pb	Non	Impureté observée dans tous les excipients	Non	Non	1,2	oui	1,5	Aucun contrôle supplémentaire n'est nécessaire
Pd	Catalyseur d'ingrédient pharmaceutique actif	Non	Non	Non	4,0	oui	30	Aucun contrôle supplémentaire n'est

								nécessaire
Ni	Catalyseur d'ingrédient pharmaceutique actif	Observé dans 3 excipients	Non	Non	12,5	oui	60	Aucun contrôle supplémentaire n'est nécessaire
V	Non	Observé dans 3 excipients	Non	Non	9,5	oui	30	Aucun contrôle supplémentaire n'est nécessaire