

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 16 janvier 2014

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**relatif à l'examen de la nécessité de réviser la classification pour la toxicité aiguë
du dichlorure et du dihydroxyde de nickel**

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

Dans le cadre du protocole d'accord signé entre l'Anses et ses tutelles, l'Anses a été sollicitée le 17 avril 2013 par la Direction Générale du Travail pour la réalisation de l'expertise suivante : examen de la nécessité de réviser la classification pour la toxicité aiguë du dichlorure et du dihydroxyde de nickel.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

De nombreux composés du nickel font l'objet au niveau européen d'un classement européen harmonisé selon le règlement (UE) n°1272/2008 dit CLP¹ relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.

En particulier, le dichlorure de nickel et le dihydroxyde de nickel sont classés pour de nombreuses classes de danger dont la toxicité aiguë par voie orale (cf. table ci-dessous, classement complet en Annexe I).

¹ Classification, Labelling and Packaging

| N° Index | Nom chimique | No EC | No CAS | Classification harmonisée pour la toxicité aiguë par voie orale |
|--------------|-----------------------|-----------|------------|-----------------------------------------------------------------|
| 028-011-00-6 | Dichlorure de nickel | 231-743-0 | 7718-54-9 | Acute Tox 3 – H301*: Toxique en cas d'ingestion |
| 028-008-00-X | Dihydroxyde de nickel | 235-008-5 | 12054-48-7 | Acute Tox 4 – H302* : Nocif en cas d'ingestion |

* classification minimale selon le CLP, obtenue après conversion automatique du classement existant dans la Directive 67/548/CEE

Pour le dichlorure de nickel, il est noté que le numéro EC figurant dans l'annexe VI du règlement CLP correspond à la forme générale du dichlorure de nickel et concerne donc la forme anhydre ainsi que les différentes formes hydratées du dichlorure de nickel (EU RAR 2008). Des formes dihydratées et hexahydratées sont en particulier décrites dans les dossiers d'enregistrement.

Le règlement CLP prévoit par ailleurs dans son article 37(6) que les fabricants, importateurs et utilisateurs en aval qui disposent de nouvelles informations susceptibles d'entraîner une modification d'une classification harmonisée soumettent une proposition de révision de la classification aux autorités compétentes de l'un des Etats membres.

La Direction Générale du Travail (DGT) a ainsi reçu une demande de révision de la classification pour la toxicité aiguë par voie orale pour le dichlorure et le dihydroxyde de nickel. Cette demande² s'appuie sur de nouvelles études expérimentales de toxicité aiguë par voie orale et de nouvelles études de bio-accessibilité *in vitro* et demande :

- une révision du classement du dichlorure de nickel de la catégorie 3 à la catégorie 4 pour sa toxicité aiguë par voie orale.
- un déclassement du dihydroxyde de nickel pour sa toxicité aiguë par voie orale.

Sur la base des éléments fournis par l'industrie, la DGT a demandé à l'Anses :

- d'évaluer la pertinence des nouvelles études présentées dans les propositions de révision de classification de l'industrie ;
- de déterminer si elles sont de nature à remettre en cause le classement actuel de ces deux composés du nickel pour la toxicité aiguë par voie orale.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

En réponse à la demande, seule la propriété de toxicité aiguë par voie orale pour laquelle le classement est remis en question par l'industrie a été évaluée en détail pour chacun de ces deux composés. En lien avec cette propriété, les informations pertinentes sur la biodisponibilité par voie orale des deux composés du nickel ont été consultées. Les données sur les autres propriétés toxicologiques n'ont pas fait l'objet d'une analyse détaillée ou de recommandations spécifiques.

L'expertise a consisté dans un premier temps à réunir les informations pertinentes pour l'analyse. En particulier, les documents suivants ont été consultés pour chacun des deux sels :

² Documents de l'industrie transmis à l'Anses par la DGT dans le courrier électronique du 16 avril 2013.

- Les documents et les études ayant justifié l'adoption du classement existant, lorsqu'ils ont pu être localisés.
- Le rapport de classification et d'étiquetage harmonisés transmis par l'industrie.
- Le dossier d'enregistrement du déclarant principal dans REACH disponible en juillet 2013.

L'ensemble des éléments disponibles ont ensuite été analysés pour conclure sur la nécessité de réviser le classement pour la toxicité aiguë de ces deux composés.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

3.1 Dichlorure de nickel (NiCl₂)

3.1.1 Données ayant justifié le classement existant pour la toxicité aiguë par voie orale

Aucune information n'a été retrouvée sur les données qui ont été utilisées dans une 1^{ère} proposition de classification norvégienne soumise en 1995 et qui proposait un classement pour la toxicité aiguë par voie orale T ; R25³ selon la Directive 67/548/CEE⁴. Ce classement est applicable lorsque la DL₅₀⁵ est entre 25 et 200 mg/kg et équivalent au classement minimal⁶ Acute Tox 3 – H301⁷ selon le règlement CLP. Le classement pour cette propriété avait été soutenu en septembre 1996 par le groupe technique dédié mais cette proposition n'avait pas abouti à une décision réglementaire.

Le dichlorure de nickel a par ailleurs fait l'objet d'une évaluation des risques européenne (EU RAR 2008) et d'une nouvelle proposition de classification (Danish EPA, 2004a) en parallèle à cette évaluation soumise en 2004.

Cette proposition de classification est basée sur les études de toxicité par voie orale d'**Itskova et al. (1969)** et de **FDRL (1983a)** et conclut que la DL₅₀ du dichlorure de nickel est comprise entre 175 et 535 mg NiCl₂·6H₂O/kg.

Sur la base de ces données, le classement T ; R25 du dichlorure de nickel a été introduit dans l'annexe I de la Directive 67/548/CEE par sa 30^{ème} Adaptation au Progrès Technique (APT)⁸. Ce classement, équivalent au classement minimal⁴ Acute Tox 3 H301 selon le règlement CLP n'a pas été modifié depuis.

³ Toxique en cas d'ingestion.

⁴ Directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

⁵ Dose létale pour 50% des animaux

⁶ Mentionné comme minimal par le règlement CLP car il a été obtenu par conversion automatique du classement existant préalablement selon la Directive 67/548/CEE

⁷ Toxique en cas d'ingestion.

⁸ Directive 2008/58/CE de la Commission du 21 août 2008 portant trentième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

3.1.2 Données soumises par l'industrie et présentes dans les dossiers d'enregistrement

La demande de révision du classement s'appuie sur une étude de toxicité aiguë par voie orale additionnelle (**EPSL 2010**, publiée dans Henderson *et al.* 2012b), en plus de l'étude FDRL (1983a) précédemment citée.

Le dossier d'enregistrement du dichlorure de nickel mentionne aussi l'étude de **Schafer et al. (1985)**.

La demande de révision du classement s'appuie également sur des considérations relatives à la biodisponibilité du dichlorure de nickel. La quantité d'ion nickel libérée *in vitro* après incubation de la substance dans différents liquides physiologiques synthétiques pendant quelques heures a été mesurée et comparée à celle libérée à partir d'autres composés du nickel (Henderson *et al.* 2012a).

3.1.3 Analyse des études de toxicité aiguë par voie orale

Le détail de l'analyse de l'ensemble des études de toxicité aiguë par voie orale disponibles est présenté en annexe 2.

Toutes ont été réalisées avec de l'hexahydrate de dichlorure de nickel ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, CAS : 7791-20-0). Les études FDRL (1983a) et EPSL (2010) sont jugées de bonne qualité alors que l'étude de Schafer *et al.* (1985) ne suit pas les recommandations des lignes directrices et que d'importantes incertitudes ne permettent pas d'évaluer la fiabilité de l'étude d'Itskova *et al.* (1969).

Les résultats des deux études de bonne qualité sont résumés dans le tableau ci-dessous.

| Etude | Espèce | DL ₅₀ (en $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) |
|-----------------------------|--------|------------------------------------------------------------------|
| FDRL 1983a | Rat | Mâles : 210 mg/kg Femelles : 175 mg/kg |
| EPSL 2010 (Henderson 2012b) | Rat | Femelles : 500 mg/kg |

Le règlement CLP fixe le classement pour la toxicité aiguë par voie orale qui doit s'appliquer à une substance en fonction de sa DL₅₀ par voie orale :

| Catégorie | Acute Tox 1 | Acute Tox 2 | Acute Tox 3 | Acute Tox 4 |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| DL ₅₀ (mg/kg) | ≤ 5 | 5-50 | 50-300 | 300-2000 |

Alors que les résultats de l'étude EPSL (2010) correspondent à un classement en catégorie 4, ceux de l'étude FDRL (1983a) sont en accord avec le classement Acute Tox 3 existant.

Les deux études ont été réalisées sur la même souche de rat, avec le même véhicule (eau), le même mode d'administration par gavage et des puretés comparables. Seules des femelles ont été testées dans l'étude EPSL (2010) mais les données précédentes ne montrent pas de variation importante de la toxicité aiguë entre les sexes. Des protocoles différents ont été utilisés dans ces deux études, la plus récente utilisant la méthode de l'ajustement des doses développée pour réduire le nombre d'animaux nécessaires. Un nombre plus faible d'animaux a donc été testé dans cette étude (11 femelles contre 25 dans FDRL 1983) qui présente une puissance statistique moindre. Cependant, les

intervalles de confiance de ces deux études ne se recoupent pas et la différence de sensibilité des deux études ne semble pas être à l'origine de la variation observée. La différence de résultat entre les deux études n'est donc pas expliquée.

Le guide sur l'application des critères CLP⁹ précise que par défaut, la classification est basée sur la DL₅₀ disponible la plus basse (section 3.1.2.3.2). En l'absence d'éléments indiquant une pertinence plus importante de l'une de ces deux études de bonne qualité, l'étude la plus sensible (FDRL 1983a) doit donc être retenue pour la classification.

3.1.4 Analyse de l'argumentaire sur la bio-accessibilité de la substance

Puisque des données de toxicité aiguë par voie orale de bonne qualité existent et sont directement interprétables en termes de classification, les données de bio-accessibilité *in vitro* de la substance ne sont pas considérées comme fondamentales pour la conclusion. Par ailleurs, les données disponibles de bio-accessibilité (Henderson *et al.* 2012a) et de toxico-cinétique par voie orale (Ishimatsu *et al.* 1995) indiquent que la bio-accessibilité et le comportement toxicocinétique du dichlorure de nickel hexahydraté sont comparables à ceux du sulfate de nickel. L'étude Henderson *et al.* (2012a) mentionne une DL₅₀ de 362 mg/kg pour le sulfate de nickel dihydraté et une valeur DL₅₀ de 275 mg/kg est rapportée comme base à la classification Xn ; R22¹⁰ qui a été retenue selon la Directive 67/548/CEE (Danish EPA, 2004b).

Ces données confirment que la toxicité aiguë par voie orale du dichlorure et celle du sulfate de nickel sont comparables. Le sulfate de nickel a un classement harmonisé minimal Acute Tox 4 (obtenu par conversion du classement Xn ; R22 selon la Directive 67/548/CEE). Les données justifient un classement Acute Tox 3 qui n'est pas en contradiction avec le classement Acute Tox 3 recommandé pour le dichlorure.

3.1.5 Conclusion sur la classification

Sur cette base, le classement Acute Tox 3 existant du dichlorure de nickel est jugé approprié en lien avec les résultats de l'étude FDRL (1983a).

Les données de toxicité aiguë par voie orale ont toutes été réalisées avec la forme hexahydratée. En considérant que la toxicité est attribuable à l'entité dichlorure de nickel présente et en tenant compte de la différence de poids moléculaire des différentes formes anhydre et hydratées, la classification Acute Tox 3 est pertinente pour l'ensemble des formes identifiées. Elle est donc applicable au numéro EC 231-743-0 (forme générale du dichlorure de nickel).

⁹ Guidance on the application of the CLP criteria. Version 3.0. ECHA. November 2012

¹⁰ Nocif en cas d'ingestion.

3.2 Dihydroxyde de nickel (Ni(OH)₂)

3.2.1 Données ayant justifié le classement existant pour la toxicité aiguë par voie orale

Aucune information n'a été retrouvée sur les données qui ont été utilisées dans la proposition de classification initiale allemande ayant abouti au classement Xn ; R22 pour la toxicité aiguë par voie orale dans la 15^{ème} APT de la Directive 67/548/CEE. Ce classement est applicable lorsque la DL₅₀ est entre 200 et 2000 mg/kg et équivalent au classement minimal¹¹ Acute Tox 4 – H302¹² selon le règlement CLP.

Une nouvelle proposition de classification (Danish EPA, 2004c) soumise en 2004 par le Danemark se base sur une étude de toxicité par voie orale pour maintenir ce classement : l'étude **FDRL (1983b)** rapporte une DL₅₀ du dihydroxyde de nickel comprise entre 1500 et 1700 mg Ni(OH)₂/kg.

Sur la base de ces données, le classement Xn ; R22 du dihydroxyde de nickel a été maintenu dans l'annexe I de la Directive 67/548/CEE par sa 31^{ème} APT. Ce classement n'a pas été modifié depuis.

3.2.2 Données soumises par l'industrie et présentes dans le dossier d'enregistrement

La demande de révision du classement s'appuie sur une étude de toxicité aiguë par voie orale additionnelle (**EPSL 2009**, publiée dans Henderson *et al.* 2012b), en plus de l'étude FDRL (1983b) précédemment citée.

Le dossier d'enregistrement du dihydroxyde de nickel ne mentionne pas d'étude additionnelle.

La demande de révision du classement s'appuie également sur des considérations relatives à la bio-accessibilité du dihydroxyde de nickel. La quantité d'ion nickel libérée *in vitro* après incubation de la substance dans différents liquides physiologiques synthétiques pendant quelques heures a été mesurée et comparée à celle libérée à partir d'autres composés du nickel (Henderson *et al.* 2012a).

3.2.3 Analyse des études de toxicité aiguë par voie orale

Le détail de l'analyse de l'ensemble des études disponibles est présenté en annexe 3.

Les études FDRL (1983b) et EPSL (2009) sont jugées de bonne qualité et les résultats de ces deux études sont résumés dans le tableau ci-dessous.

| Etude | Espèce | DL ₅₀ (en Ni(OH) ₂) |
|------------|--------|---------------------------------------------|
| FDRL 1983b | Rat | Mâles : 1515 mg/kg Femelles : 1565 mg/kg |
| EPSL 2009 | Rat | Femelles : 5000 mg/kg |

¹¹ Mentionné comme minimal par le CLP car il a été obtenu par conversion automatique du classement existant préalablement selon la Directive 67/548/CEE

¹² Nocif en cas d'ingestion.

Alors que les résultats de l'étude EPSL (2009) ne justifient pas de classement, ceux de l'étude FDRL (1983b) sont en accord avec le classement Acute Tox 4 existant.

Les deux études ont été réalisées sur la même souche de rat, avec le même véhicule (eau) et le même mode d'administration par gavage. Comme pour le dichlorure, le plus faible nombre d'animaux testés (7 femelles contre 25 dans FDRL 1983) et la réalisation du test sur des femelles uniquement dans l'étude EPSL (2009) n'expliquent pas la différence observée entre les résultats.

Une différence entre les deux études est mise en avant dans Henderson *et al.* (2012b) concernant la pureté de la substance testée. Le contenu en nickel dans l'étude FDRL (1983b) est de 61% (m/m) et de 54% dans l'étude de EPSL (2009). Compte-tenu de la formule chimique de l'hydroxyde de nickel, un contenu en nickel de 64% est attendu pour la substance pure à 100%. Sur la base du contenu en nickel, les puretés correspondantes sont donc de 96% pour l'étude FDRL et de 85% pour l'étude EPSL (2009), ce qui est contradictoire avec la pureté de >99% annoncée dans cette dernière étude. La plus faible pureté de la substance testée dans l'étude EPSL (2009) peut expliquer en partie pourquoi une DL₅₀ plus élevée est obtenue même si elle ne semble pas suffisante pour expliquer l'importante différence qui existe entre les deux résultats.

L'étude la plus sensible et réalisée sur la substance avec le plus fort contenu en nickel (FDRL 1983b) est donc retenue pour la classification.

3.2.4 Analyse de l'argumentaire sur la bio-accessibilité de la substance

Puisque des données de toxicité aiguë par voie orale de bonne qualité existent et sont directement interprétables en termes de classification, les données de bio-accessibilité *in vitro* de la substance ne sont pas considérées comme fondamentales pour la conclusion. Par ailleurs, les données de bio-accessibilité disponibles (Henderson 2012a) indiquent que la quantité de nickel libérée à partir de dihydroxyde de nickel dans un liquide gastrique synthétique après 2 heures d'incubation (143 mg Ni/g) est comparable à celle libérée par le sulfamate de nickel tétrahydraté (148 mg Ni/g) et par le sous-sulfure de nickel (158 mg Ni/g). Les DL₅₀ orales rapportées pour ces substances (qui n'ont pas de classement harmonisé pour la toxicité aiguë par voie orale) sont de 1098 mg/kg et > 11000 mg/kg, respectivement. Ces deux valeurs sont très différentes et encadrent celles obtenues avec le dihydroxyde. Elles ne permettent donc pas d'écarter la DL₅₀ de 1515 mg/kg du dihydroxyde de nickel rapportée dans l'étude FDRL (1983b).

3.2.5 Conclusion sur la classification

En conclusion, le classement Acute Tox 4 existant du dihydroxyde de nickel est jugé approprié en lien avec les résultats de l'étude FDRL (1983b).

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail estime que les nouvelles données examinées ne permettent pas de réviser la classification harmonisée actuelle du dichlorure et du dihydroxyde de nickel pour leur toxicité aiguë par voie orale.

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Dichlorure de nickel, CAS 7718-54-9, dihydroxyde de nickel, CAS 12054-48-7, classification, CLP, toxicité aiguë par voie orale

BIBLIOGRAPHIE

Danish EPA (2004a). Classification and labeling of dangerous substances. Nickel dichloride. Document ECBI/69/04. Date: 16 April 2004.

Danish EPA (2004b). Classification and labeling of dangerous substances. Nickel sulphate. Document ECBI/67/04. Date: 16 April 2004.

Danish EPA (2004c). Revision of six entries in Annex I for nickel compounds in Einecs: additional Danish proposals. Document ECBI/96/04. Date: 9 July 2004.

EPSL (Eurofins Product Safety Laboratories; 2010). Acute oral toxicity up and down procedure in rats. Testing laboratory: Eurofins Product Safety Laboratories (EPSL); Dayton, New Jersey, USA. Owner company: Nickel REACH Consortia Members. Study number: 28479. Report date: 2010-01-12.

EPSL (Eurofins Product Safety Labs; 2009). Acute oral toxicity up and down procedure in rats. Testing laboratory: Eurofins Product Safety Laboratories (EPSL). Report no.: 27725. Owner company: Nickel REACH Consortia Members. Report date: 2009-08-05.

EU RAR 2008. European Union Risk assessment Report. Nickel dichloride. Human health part : Final version. March 2008.

FDRL (Food & Drug Research Laboratories; 1983a). Acute oral LD50 study in rats (OECD). Test Article 83-0435 (Nickel Chloride). Testing laboratory: Food & Drug Research Laboratories, Inc. (FDRL). Report no.: FDRL Study No. 7684A. Owner company: Nickel Producers Environmental Research Association (NiPERA), Inc.

FDRL (Food & Drug Research Laboratories, Inc.; 1983b). Acute Oral LD50 Study in Rats. Study No. 7702C Nickel Hydroxide. FDRL, Waverly, New York.

Henderson RG, Cappellini D, Seilkop SK, Bates HK and Oller AR. (2012a). Oral bioaccessibility testing and readacross hazard assessment of nickel compounds. *Regul Toxicol and Pharmacol.* doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.02.005.

Henderson RG, Durando J, Oller A, Merkel DJ, Marone PA, and Bates HK. (2012b). Acute oral toxicity of nickel compounds. *Regul Toxicol and Pharmacol.* Feb 8. [Epub ahead of print]. doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.02.002.

Ishimatsu S, Kawamoto T, Matsuno K, and Kodama Y. (1995). Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration. *Biol. Trace Elements Res.* 49(1):43-52.

Itskova AI, Elakhovskaya NP, Kolbasova OV et al. (1969). The toxicity of soluble nickel compounds taken by mouth. *Farmakol Toxikol.* 32:102-105.

Reagan EL. (1996). Acute oral LD₅₀ study in rats with nickel hydroxide. *Journal of the American College of Toxicology;* 11:684.

Schafer EW Jr, Bowles WA Jr. Acute oral toxicity and repellency of 933 chemicals to house and deer mice. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1985 Jan;14(1):111-29.

ANNEXE(S)

Annexe 1 – Classement harmonisé du dichlorure et du dihydroxyde de nickel

| N° Index | Nom chimique | No EC | No CAS | Classification |
|--------------|-----------------------|-----------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 028-008-00-X | Dihydroxyde de nickel | 235-008-5 | 12054-48-7 | Acute Tox 4 – H302* Skin Irrit. 2 – H315 Skin Sens. 1 – H317 Acute Tox 4 – H332* Resp. Sens. 1 – H334 Muta. 2 – H341 Carc 1A – H350i Repr. 1B – H360D STOT RE 1 – H372 Aquatic Acute 1 – H400 Aquatic Chronic 1 – H410 |
| 028-011-00-6 | Dichlorure de nickel | 231-743-0 | 7718-54-9 | Acute Tox 3 – H301* Skin Irrit. 2 – H315** Skin Sens. 1 – H317** Acute Tox 3 – H331* Resp. Sens. 1 – H334 Muta. 2 – H341 Carc 1A – H350i Repr. 1B – H360D STOT RE 1 – H372** Aquatic Acute 1 – H400 Aquatic Chronic 1 – H410 |

* classification minimale

** des limites de concentration s'appliquent pour ces classes de danger

Avis de l'Anses
n° 2013-RE-0005

Annexe 2 – Dichlorure de nickel - Synthèse des études de toxicité aiguë par voie orale

| Référence | Espèce | Substance testée | Doses | DL ₅₀ (en NiCl ₂ hexahydrate) | Résultats | Commentaires et indice de fiabilité (score Klimisch) |
|--------------|----------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Itskova 1969 | Rat | - | - | Mâles : 432 mg/kg Femelles : 535 mg/kg | DL ₅₀ de 105 mg Ni/kg chez les mâles et 130 mg Ni/kg chez les femelles. | Aucune information complémentaire disponible sur les conditions de l'étude, la forme de la substance testée et les résultats. Indice de fiabilité : 4 (fiabilité non attribuable) |
| FDRL 1983a | Rat Sprague-Dawley (5/sexe/dose) | NiCl ₂ 6H ₂ O (98,8%) | 50, 98, 194, 381, and 750 mg/kg Gavage Véhicule: eau | Mâles : 210 mg/kg Femelles : 175 mg/kg | Mortalité: 50 mg/kg: 0/5 mâles; 0/5 femelles 98 mg/kg: 0/5 mâles; 0/5 femelles 194 mg/kg: 3/5 mâles; 4/5 femelles (morts avant le jour 2) 381 mg/kg: 4/5 mâles; 5/5 femelles (morts le jour 1) 750 mg/kg: 5/5 mâles; 5/5 femelles (morts le jour 1) Les signes cliniques suivants ont été observés : diminution d'activité et salivation à partir de 98 mg/kg, ataxie, membres enflés à partir de 194 mg/kg. Augmentation du poids corporel chez les rats survivants. Aucune lésion observée à l'autopsie. DL ₅₀ : Mâles : 210 mg/kg [95%CI : 159-261] Femelles : 175 mg/kg [95%CI : 131-219] | Etude BPL et similaire à la ligne directrice OCDE 401. Déviations : conditions environnementales pas rapportées et volumes d'administration non précisés. Ces déviations ne remettent pas en cause la validité des résultats de l'étude. Indice de fiabilité 2 (fiable avec restriction). |

Avis de l'Anses
n° 2013-RE-0005

| Référence | Espèce | Substance testée | Doses | DL ₅₀ (en NiCl ₂ hexahydrate) | Résultats | Commentaires et indice de fiabilité (score Klimisch) |
|-----------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EPSL 2010 (Henderson 2012b) | Rats Sprague-Dawley (1-3 femelles/dose) | NiCl ₂ 6H ₂ O (>97%) | 159, 200, 250, 320, 400, 500, 630 et 2000 mg/kg Gavage Véhicule: eau | Femelles : 500 mg/kg | <p>Mortalité: 159 mg/kg: 0/1 animal 200 mg/kg: 0/1 animal 250 mg/kg: 0/1 animal 320 mg/kg: 0/1 animal 400 mg/kg: 0/2 animaux 500 mg/kg: 2/3 animaux (morts dans les 2h suivant l'administration) 630 mg/kg: 1/1 animal (mort dans les 24h suivant l'administration) 2000 mg/kg: 1/1 animal (mort dans l'heure suivant l'administration)</p> <p>Les signes cliniques suivants ont été observés: pilo-érection transitoire à 250 mg/kg, hypoactivité et posture anormale à partir de 500 mg/kg</p> <p>Pas d'effet sur le poids corporel des animaux survivants.</p> <p>Décoloration et rougeur des intestins sont observés à l'autopsie à partir de 500 mg/kg.</p> <p>DL₅₀ : Femelles : 500 mg/kg [95%CI : 397-642]</p> | <p>Etude BPL et conforme à la ligne directrice OCDE 425 (méthode de l'ajustement des doses).</p> <p>Indice de fiabilité 1 (fiable sans restriction).</p> |
| Schafer 1985 | Souris sylvestre (type sauvage) (5 souris) | NiCl ₂ 6H ₂ O (pureté non précisée) | Dose variable pour chaque animal et non précisée | 888 mg/kg | Vingt-cinq graines de blé traitées avec la substance à 2% en poids ont été proposées chaque jour pendant trois jours aux animaux en plus de la nourriture de laboratoire classique. Sur la base du nombre de graines consommées et de la mortalité, une dose moyenne ingérée n'ayant pas tué plus de 50% des animaux a été calculée et est de 888 mg/kg/d. | <p>Cette étude n'est pas réalisée selon un protocole classique, en particulier en lien avec le mode et la durée d'administration qui ne sont pas conformes avec les lignes directrices actuelles. Des incertitudes existent sur la dose administrée qui varie pour chaque animal et la fiabilité du résultat.</p> <p>Indice de fiabilité : 3 (non fiable)</p> |

- : pas de données

Avis de l'Anses
n° 2013-RE-0005

Annexe 3 – Dihydroxyde de nickel - Synthèse des études de toxicité aiguë par voie orale

| Référence | Espèce | Substance testée | Doses | DL ₅₀ (en Ni(OH) ₂) | Résultats | Commentaires et indice de fiabilité (score Klimisch) |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FDRL 1983a (publié dans Reagan 1996) | Rat Sprague-Dawley (5/sexe/dose) | Ni(OH) ₂ (pureté non précisée; taux de nickel de 61% cité dans Henders on 2012b, correspondant à une pureté de 96%) | 1000, 1495, 2236, 3344, and 5000 mg/kg Gavage Véhicule: eau | Mâles : 1515 mg/kg Femelles : 1565 mg/kg | Mortalité: 1000 mg/kg: 1/5 mâles; 0/5 femelles 1495 mg/kg: 3/5 mâles; 4/5 femelles 2236 mg/kg: 3/5 mâles; 3/5 femelles 3344 mg/kg: 5/5 mâles; 5/5 femelles 5000 mg/kg: 5/5 mâles; 5/5 femelles La mortalité est intervenue dans les 7 jours suivant l'exposition. Les signes cliniques suivants ont été observés : léthargie, diarrhée, démarche instable, fèces et urine sanguinolents. Augmentation du poids corporel chez les rats survivants. Présence de fluide rouge dans l'intestin de 15 des animaux morts mais aucune lésion observée à l'autopsie. DL ₅₀ : Mâles : 1515 mg/kg [95%CI : 790-2168] Femelles : 1565 mg/kg [95%CI : 943-2155] | Etude BPL et similaire à la ligne directrice OCDE 401. Déviations : pas de déviations identifiées dans le résumé dans le dossier d'enregistrement mais certaines informations comme les conditions environnementales et les volumes d'administration ne sont pas précisées. Ces déviations ne remettent pas en cause la validité des résultats de l'étude. Indice de fiabilité 2 (fiable avec restriction). |

Avis de l'Anses
n° 2013-RE-0005

| Référence | Espèce | Substance testée | Doses | DL ₅₀ (en Ni(OH) ₂) | Résultats | Commentaires et indice de fiabilité (score Klimisch) |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EPSL 2009 (publiée dans Henderson et al. 2012b) | Rats Sprague-Dawley (1-3 femelles/dose) | Ni(OH) ₂ (>99% annoncé, contenu en nickel mesuré de 54% correspondant à une pureté de 85%) | 3200, 4000, 5000, 6300 mg/kg Gavage Véhicule: eau | Femelles : 5000 mg/kg | Mortalité: 3200 mg/kg: 0/1 animal 4000 mg/kg: 0/1 animal 5000 mg/kg: 2/3 animaux (morts dans les 4 jours suivant l'administration) 6300 mg/kg: 2/2 animaux (morts dans les 4 jours suivant l'administration) Les signes cliniques suivants ont été observés: hypoactivité, selles molles, coloration anogénitale et volume fécal réduit à partir de 5000 mg/kg chez les animaux décédés dans l'étude. Pas d'effet sur le poids corporel des animaux survivants. Décoloration des intestins et/ou du foie observée à l'autopsie des animaux morts. DL ₅₀ : Femelles : 5000 mg/kg [95%CI : 3390-5800] | Etude BPL et conforme à la ligne directrice OCDE 425 (méthode de l'ajustement des doses). Déviations : aucune déviation n'est signalée mais le contenu en nickel mesuré (54%) n'est pas en accord avec la pureté >99% annoncée et introduit un doute sur la pureté de la substance utilisée. Indice de fiabilité 2 (fiable avec restriction). |