

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 069

# Phosphate de tributyle

### Formule

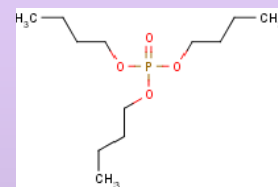
C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>P

### Numéro CAS

126-73-8

### Famille chimique


### Formule éclatée





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


	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet
Fertilité femme	Données insuffisantes	Pas d'effet
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Données insuffisantes	Embryotoxicité : variations squelettiques en présence d'une toxicité maternelle
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas d'effet
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse de croissance pondérale en présence d'une toxicité maternelle
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas d'effet

### Légende

 Pas d'effet

 Pas d'évaluation possible

 Preuves limitées d'un effet

 Preuves suffisantes d'un effet

### Synonymes

Phosphate de tri-n-butyle ; TBP

### Names / Synonyms

Tributyl Phosphate

### FT INRS

N° 231

[www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox)

## CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Mutagène</b>	UE : non classé (ATP avril 2004, test <i>in vitro</i> négatif sur cellules CHO).
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : cancérogène cat. 3, R40 (ATP avril 2004). IARC : non classé. EPA : non classé.
<b>Classification Reproduction</b>	UE : non classé (29 ATP Avril 2004).
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VME = 0,2 ppm (2,5 mg/m <sup>3</sup> ).

### Biotox

Pas de fiche

### [Glossaire](#)

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physiques</b>	<b>Forme</b> : liquide visqueux pratiquement incolore.
	<b>Solubilité</b> : peu soluble dans l'eau, mais miscible à la plupart des solvants organiques et aux huiles minérales.
	<b>Volatilité</b> : très peu volatil (0,8 Pa à 20 °C).
	<b>Autre</b> : inodore.
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 11 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique et métabolisme</b>	<b>Voies d'expositions</b> : respiratoire, percutanée et digestive.
	<b>Métabolisme</b> : facilement absorbé par voie digestive, cutanée et respiratoire (aérosols, poussières). Après absorption orale chez le rat, le Phosphate de Tributyle se distribue dans le tube digestif, le foie et les reins. Il est oxydé pour former des phosphates hydroxybutylés. Les principaux métabolites, l'hydrogénophosphate de dibutyle, le dihydrogénophosphate de butyle, le phosphate de butyle et de bis(3-hydroxybutyle) sont majoritairement excrétés dans les urines. Pas de donnée sur le passage placentaire du Phosphate de Tributyle.
<b>Indices biologiques d'exposition</b>	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 <sup>ère</sup> page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

## DANGERS POUR LA REPRODUCTION

<b>Principales données humaines</b>	Pas de donnée.
-------------------------------------	----------------

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>Tyl RW, Gerhart JM, Myers CB, Marr MC et al. - Two-generation reproductive toxicity study of dietary tributyl phosphate in CD rats. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1997 ; 40 (1) : 90-100.</p>	<p><i>Etude</i> : reproduction sur 2 générations</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (nourriture)</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : mâle/femelle</p> <p><i>Substance</i> : Phosphate de Tributyle (99 %)</p> <p><i>Doses</i> : 200 ppm (21 à 10 mg/kg/j mâles ; 21 à 12 mg/kg/j femelles F0 et F1), 700 (72 à 36 mg/kg/j mâles ; 70 à 41 mg/kg/j femelles F0 et F1) et 3 000 ppm (264-160 mg/kg/j mâles, 178 à 316 mg/kg/j femelles F0 et F1)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : ad libitum</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : 10 semaines avant et 3 semaines pendant l'accouplement, la gestation et la lactation (1<sup>ère</sup> gén.). 11 semaines avant l'accouplement (2<sup>ème</sup> gén.)</p> <p><i>BPL</i> : oui</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
<b>Description des principaux effets observés</b>	
<p>Une toxicité parentale a été décrite chez les animaux des deux générations exposés aux deux plus fortes doses.</p> <p>À 3 000 ppm, une baisse importante et persistante de la croissance pondérale des mâles et des femelles a été observée, y compris au cours de la période de pré-accouplement. Chez les femelles, cette baisse de poids a persisté au cours des périodes de gestation et de lactation chez les deux générations F0 et F1. La baisse de consommation de nourriture a surtout été marquée chez les femelles F1 au cours de la gestation. L'examen anatomopathologique des animaux n'a pas révélé de lésions importantes, mais les analyses histologiques ont mis en évidence une hyperplasie de l'épithélium vésical chez les mâles et les femelles F0 et F1, une hyperplasie de l'épithélium pelvien chez les mâles F0 et F1, et enfin une hypertrophie centrolobulaire hépatique chez les femelles F0 et F1.</p> <p>À 700 ppm, la baisse de croissance pondérale était visible uniquement chez les femelles F1 (dès la période de pré-accouplement jusqu'à la fin de la lactation). Des lésions histologiques de l'appareil urinaire ont également été observées chez les mâles et femelles des deux générations. Les femelles F0 et F1 ont également développé une hypertrophie centrolobulaire hépatique, alors que les mâles ne présentaient pas les lésions rénales décrites chez les animaux exposés à 3 000 ppm.</p> <p>À 200 ppm, seules des pertes de poids passagères, non significatives ont été observées. Les analyses histologiques ont également mis en évidence une hyperplasie des voies urinaires chez les mâles F0 et F1, et les femelles F0 uniquement. Aucune lésion hépatique ou rénale n'a été décrite.</p> <p>Le traitement aux différentes doses testées n'a eu aucune incidence sur les indices de reproduction, incluant les indices d'accouplement, de fertilité ou les paramètres de la gestation. Les analyses histologiques n'ont révélé aucune lésion des organes reproducteurs des mâles ou des femelles F0 et F1.</p> <p>L'exposition <i>in utero</i> au Phosphate de Tributyle n'a eu aucune incidence sur la taille et le nombre de petits vivants par portée, sur le rapport des sexes, ou sur la mortalité pré- ou post-natale des petits de première ou seconde génération. Néanmoins, le poids des petits F1 et F2 exposés <i>in utero</i> à 3 000 ppm était significativement plus faible que celui des animaux du groupe témoin. À la dose intermédiaire, seuls les petits F2 ont montré une baisse de poids significative uniquement entre le 1<sup>er</sup> et 21<sup>ème</sup> jour post-natal. Au cours de la lactation, le traitement n'a eu aucun effet clinique sur les petits. Les analyses histologiques n'ont mis en évidence aucune anomalie chez les petits examinés à la fin du sevrage.</p> <p>La DMENO pour la toxicité parentale est de 200 ppm. La DSENO pour la reproduction est de 3 000 ppm et de 200 ppm pour la toxicité post-natale (en présence d'une toxicité maternelle).</p>	

<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Schroeder, R.E., Gerhart, J.M. and Kneiss, J. (1991). Developmental Toxicity studies of Tributyl Phosphate (TBP) in the Rat and Rabbit. Teratology 43, 455. In: Tributyl phosphate. SIDS Initial Assessment Report for 12 <sup>th</sup> SIAM. (Paris, France June 2001). Paris : OECD ; 2003 : 338 p.	<i>Etude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : Phosphate de Tributyle	<i>Doses</i> : 188, 375 et 750 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>À la plus forte dose, 7 des 24 femelles n'ont pas survécu au traitement. Par ailleurs, une baisse de croissance pondérale des femelles gravides était visible dans tous les groupes exposés en fin de traitement. Une augmentation du poids relatif du foie a également été observée chez toutes les femelles traitées.</p> <p>Une augmentation de l'incidence du nombre de variations squelettiques (par fœtus et par portée) a été observée dans tous les groupes traités. Dans le groupe le plus exposé, les fœtus ont présenté un retard significativement plus important du développement, ainsi qu'une baisse de poids par comparaison aux animaux du groupe témoin.</p> <p>Dans les groupes exposés à 188 et 375 mg/kg/j, les auteurs considèrent que les retards sur le développement sont peu différents de ceux observés chez les animaux non traités ou chez les témoins historiques.</p> <p>La DMENO sur le développement est de 188 mg/kg/j.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Biodynamic Inc., Project N° 89-3537, January 24 (1991) (at the request of Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.). In: Tributyl phosphate. In: IUCLID Dataset. European Commission - European Chemicals Bureau, 2000 ( <a href="http://ecb.jrc.ec.europa.eu/">http://ecb.jrc.ec.europa.eu/</a> ).	<i>Etude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : lapin <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : Phosphate de Tributyle	<i>Doses</i> : 50, 150 et 400 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j18 <i>BPL</i> : oui <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 4
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Un cas de mortalité accidentelle est survenu dans le groupe le plus exposé. Une baisse passagère du poids des femelles gravides (entre les 6 et 9<sup>èmes</sup> jours) a été notée.</p> <p>Dans les deux autres groupes, aucun signe clinique ou baisse de poids liée au traitement n'a été décrit.</p> <p>Une augmentation non significative du nombre des résorptions et du taux des résorptions/implantations a été observée à la plus forte dose testée. Aucune toxicité embryonnaire, notamment tératogène, ou fœtale n'a été observée.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle est de 150 mg/kg/j et de 400 mg/kg/j .pour les effets tératogènes et le développement.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Biodynamic Inc., Project N° 89-3537, January 24 (1991) (at the request of Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.). In: Tributyl phosphate. In: IUCLID Dataset. European Commission - European Chemicals Bureau, 2000 ( <a href="http://ecb.jrc.ec.europa.eu/">http://ecb.jrc.ec.europa.eu/</a> ).	<i>Etude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : lapin <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : Phosphate de Tributyle	<i>Doses</i> : 50, 250, 412, 775, 1 137 et 1 500 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j18 <i>BPL</i> : oui <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 4
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Toutes les femelles exposées à partir de 775 mg/kg/j de Phosphate de Tributyle n'ont pas survécu au traitement. 1 cas de décès est également survenu dans chacun des groupes d'exposition à 412 et 250 mg/kg/j, marqué dans les deux cas par une forte perte de poids. Aucune toxicité maternelle n'a été décrite dans le groupe le moins exposé.</p> <p>Aucune toxicité fœtale n'a été mise évidence. L'augmentation non significative de l'incidence du taux des résorptions observée dans les groupes exposés entre 50 et 412 mg/kg/j n'a pas semblé être consécutive au traitement (pas d'effet dépendant de la dose).</p> <p>La DSENO sur le développement est de 412 mg/kg/j.</p>	

<b>Autres données pertinentes</b>	Absence.
-----------------------------------	----------

- **Dossier classification UE (Déc 1999, publié en 2004) :**  
**Toxicité sur la reproduction :** dans l'étude sur deux générations réalisée selon les « Bonnes Pratiques de Laboratoires » (BPL), la baisse de poids des petits est considérée comme étant secondaire à la toxicité parentale. L'étude n'a mis en évidence aucun effet du Phosphate de Tributyle sur la fertilité. Les résultats de l'étude ne justifient donc pas une classification vis-à-vis de la reproduction.

**Toxicité sur le développement :** deux études réalisées sous BPL ont été conduites chez l'animal. Chez le rat, des variations squelettiques ont été observées à des doses (188 à 750 mg/kg) qui ont entraîné une baisse de gain pondéral des femelles gestantes, allant dans les cas extrêmes jusqu'au décès de l'animal. Aucun autre effet sur le développement n'a été observé.

Chez le lapin, l'augmentation discrète du taux des résorptions observée à 400 mg/kg est considérée comme étant secondaire à la toxicité maternelle. À cette dose, 1 des 18 femelles n'a pas survécu, et les autres femelles ont réagi au traitement par une baisse de croissance pondérale pendant la phase d'exposition (6 au 9<sup>ème</sup> jour de gestation). Aucun effet sur le développement n'a été observé aux plus faibles doses.

Dans l'ensemble, les données ne justifient pas une classification vis-à-vis de la reproduction. (Tributyl phosphate Classification and labelling of dangerous substances. Brussels: Commission of the European Communities ; 1999 (non publié).

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Le tri-n-butylphosphate a été testé selon une étude adéquate de bonne qualité (étude de deux générations chez le rat). Aucun signal d'alerte n'a été détecté.

En cas de difficultés à procréer, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner ce produit.

### Exposition durant la grossesse

Le tri-n-butylphosphate a été testé selon des règles actuellement considérées comme optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Aucun signal d'alerte n'a été détecté.

On peut donc considérer qu'en cas d'exposition n'entraînant pas de signe de toxicité chez la mère, le risque d'effet sur l'embryon est peu probable. Il n'y a donc pas de précaution spécifique à l'état de grossesse à prendre avec ce produit.

### Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme. Chez l'animal, l'étude sur 2 générations n'a pas montré d'impact sur les petits lors de la lactation. L'exposition devra être inférieure à la VLEP. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition, procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R. 4412-5 du Code du Travail). Il prend en compte entre autres « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail). En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

## RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) Tri-n-butylphosphate (août 2006, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>ECB</b> Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
<b>IUCLID</b>	18/02/2000
<b>Étiquetage</b>	U051 (01/12/1999)
<b>NTP CERHR</b>	Aucun
<b>NTP Organ systems toxicity abstracts</b>	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
<b>INRS</b>	FT 231 (1997)
<b>TOXNET</b>	
HSDB	23/06/2005
IRIS	Aucun
GENE-TOX	Aucun
CCRIS	28/03/2001
<b>Bases de données bibliographiques</b>	Février 2009
INRS-Biblio	
DART	
Toxline	
Medline	
Reprotox	
CISME (CD docis)	
<b>Ouvrages spécifiques reproduction</b>	
Shepard et Thomas	Aucun
Lewis	Aucun
Frazier et Hage	Aucun

Seules les recherches dans les bases de données bibliographiques (INRS-Biblio, Dart, Toxline, Medline) et dans les dossiers d'expertise (ECB, CERHR, NTP, ATSDR, Dossier étiquetage européen) ont été réactualisées en février 2009 et les articles apportant des informations nouvelles pris en compte dans la rédaction de la fiche.