

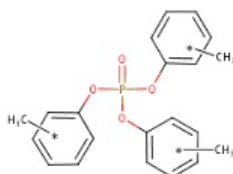
Phosphate de tritolyle

Fiche toxicologique n°44

Généralités

Edition _____ 2014

Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C ₂₁ H ₂₁ O ₄ P	Nom Phosphate de tri-o-tolyle
	Numéro CAS 78-30-8
	Numéro CE 201-103-5
	Numéro index 015-015-00-8
	Synonymes Phosphate de tri- o-crésyle
C ₂₁ H ₂₁ O ₄ P	Nom Phosphate de tri-m-tolyle
	Numéro CAS 563-04-2
	Numéro CE 209-241-8
	Numéro index
	Synonymes Phosphate de tri- m-crésyle
C ₂₁ H ₂₁ O ₄ P	Nom Phosphate de tri-p-tolyle
	Numéro CAS 78-32-0
	Numéro CE 201-105-6
	Numéro index 015-016-00-3
	Synonymes Phosphate de tri- p-crésyle
C ₂₁ H ₂₁ O ₄ P	Nom Mélange d'isomères
	Numéro CAS 1330-78-5
	Numéro CE 215-548-8
	Numéro index
	Synonymes Phosphate de tricrésyle

Etiquette



Phosphate de tri-o-tolye

Danger

- H370 - Risque avéré d'effets graves pour les organes
- H411 - Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.

201-103-5

015-015-00-8 : phosphate de tritolye
(o-o-o-, o-o-m-, o-o-p-, o-m-m-, o-m-p-, o-p-p-)



Danger

H370 - Risque avéré d'effets graves pour les organes

H411 - Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

015-016-00-3 : phosphate de tritolye
(m-m-m-, m-m-p-, m-p-p-, p-p-p-)



Attention

H302 - Nocif en cas d'ingestion

H312 - Nocif par contact cutané

H411 - Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour les mentions de danger H302, H312 et H370, se reporter à la section "Réglementation".

Caractéristiques

Utilisations

[1, 4 à 6]

Le phosphate de tritolye est principalement utilisé dans les applications suivantes :

- retardateur de flammes pour plastiques,
- plastifiant pour polystyrène, chlorure de polyvinyle, nitrocellulose...,
- additif de certains lubrifiants résistants au feu (extrême pression, anti-usure),
- fluide hydraulique,
- additif pour essences et diesels.

Propriétés physiques

[1 à 6]

Le phosphate de tritolye habituellement commercialisé contient un mélange des trois isomères (ortho, méta et para), la teneur en isomère ortho étant souvent réduite au maximum (inférieure à 0,5 %) du fait de sa toxicité.

Ce produit se présente sous la forme d'un liquide huileux, incolore à jaune pâle, très peu volatil et possédant une légère odeur aromatique.

Il est pratiquement insoluble dans l'eau (solubilité inférieure à 10 mg/L à 25 °C) mais soluble dans de nombreux solvants organiques (éthanol, oxyde de diéthyle, toluène, tétrachlorure de carbone, benzène.).

Nom Substance	Détails

Isomère ortho	Etat Physique	Liquide
	Aspect	Incolore à jaune pâle
	Odeur - Limite olfactive	Légère odeur aromatique
	Masse molaire	368,36
	Point de fusion	11 °C
	Point d'ébullition	410 °C (101,3 kPa)
	Densité	1,196
	Densité gaz / vapeur	12,7
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	6,34 (estimation)
Isomère méta	Etat Physique	Cire
	Aspect	Incolore
	Odeur - Limite olfactive	légère odeur aromatique
	Masse molaire	368,36
	Point de fusion	25,5 °C
	Point d'ébullition	260 °C (2 kPa)
	Densité	1,15
	Densité gaz / vapeur	
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	6,34 (estimation)
Isomère para	Etat Physique	solide cristallin
	Aspect	incolore
	Odeur - Limite olfactive	légère odeur aromatique
	Masse molaire	368,36
	Point de fusion	77 °C
	Point d'ébullition	244 °C (467 Pa)
	Densité	1,247
	Densité gaz / vapeur	
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	6,34 (estimation)

À 25 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 15,07 mg/m³.

Propriétés chimiques

[1 à 3]

Le phosphate de tritolye est un produit relativement stable ; toutefois, sous l'action de la chaleur et à des températures relativement élevées, le produit se décompose avec émission d'oxydes de phosphore.

Le phosphate de tritolye peut réagir vivement avec les oxydants forts.

0.0.1. Récipients de stockage

Le stockage du phosphate de tritolye s'effectue généralement dans des récipients métalliques galvanisés ou en bouteilles de verre protégées par une enveloppe métallique correctement ajustée pour les plus petites quantités [1].

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans l'air des lieux de travail ont été établies pour le phosphate de tri- o-tolye.

Substance	Pays	VLEP 8h (mg/m ³)
Phosphate de tri-o-tolye	France (VLEP indicative - 1987)	0,1
Phosphate de tri-o-tolye	États-Unis (ACGIH - 1960)	0,1

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

Une méthode partiellement validée a été proposée pour le prélèvement et le dosage de la substance dans l'air :

- prélèvement au travers d'une cassette porte-filtre 3 pièces, de diamètre 37 mm, contenant une membrane en esters de cellulose sur un tampon en cellulose ;
- désorption par 10 mL d'éther diéthylique et dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection thermoionique [9].

L'évaluation de la méthode pourra être complétée selon les exigences de la norme NF EN 482 [10].

Incendie - Explosion

[11 à 13]

Dans les conditions normales d'utilisation, le phosphate de tritolye est un liquide très peu inflammable (point d'éclair en coupelle fermée supérieur à 225 °C et température d'auto-inflammation supérieure à 400 °C). Il n'en reste pas moins combustible et peut s'enflammer s'il est porté au-delà de son point d'éclair.

Les agents d'extinction préconisés sont prioritairement l'eau pulvérisée avec additif, les poudres chimiques et les mousses spéciales. Le dioxyde de carbone peut également être utilisé pour éteindre un feu où le phosphate de tritolye est impliqué.

En raison de la toxicité des fumées émises (oxydes de phosphore et de carbone), les intervenants qualifiés seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[4, 5]

Les études menées sur certains isomères indiquent que le phosphate de tritolye est absorbé par les voies orale et cutanée. Il est distribué dans tout l'organisme, principalement dans les tissus adipeux. Plusieurs voies métaboliques ont été identifiées, générant des métabolites toxiques pour le système nerveux. C'est un inhibiteur faible des cholinestérases. Il est éliminé dans les urines et les fèces.

Chez l'animal

Absorption

Le phosphate de tri- o-tolye (TOCP) est absorbé par les voies orale et cutanée, mais aucune donnée quantitative n'a été déterminée. L'absorption du phosphate de tri- p-tolye (TPCP) est partielle au niveau de l'intestin de rats, la plupart de la radioactivité administrée étant retrouvée dans les fèces sous forme inchangée. Quel que soit l'isomère considéré, aucune information n'est disponible par inhalation.

Distribution

Le TCPCP absorbé est distribué dans tout l'organisme, avec des concentrations supérieures dans les tissus adipeux, le foie et les reins de rats.

Métabolisme

Trois voies principales de métabolisation ont été identifiées pour le TOCP :

- l'hydroxylation d'un ou plusieurs groupements méthyles en hydroxyméthyles,
- la suppression d'un ou plusieurs noyaux aromatiques (déarylation),
- l'oxydation des groupements hydroxyméthyles.

Chez le rat et la souris, l'hydroxylation du TOCP génère un métabolite neurotoxique, inhibiteur d'estérases, dont les cholinestérases : il s'agit de l' o-tolylphosphate de saligénine cyclique.

Excrétion

À la suite de l'administration d'une dose unique de TCPCP à des rats, entre 76 et 90 % de la radioactivité initiale sont éliminés dans les urines et dans les fèces, en 24 heures ; une très faible quantité est détectée dans l'air expiré.

Surveillance biologique de l'exposition

Étant donné la bonne pénétration cutanée du TOCP, la mise en place d'une surveillance biologique est intéressante.

Les activités des cholinestérases plasmatiques et intraérythrocytaires sont les indicateurs utilisés pour la surveillance des travailleurs exposés aux substances inhibitrices des cholinestérases. Utilisées comme test de dépistage, elles témoignent des effets des expositions cumulées des semaines précédentes ou d'une surexposition aiguë.

Le dosage de la butyrylcholinestérase plasmatique (BuChE ou cholinestérase plasmatique ou pseudocholinestérase) est souvent préféré pour des raisons techniques mais ce paramètre est cependant moins spécifique que l'activité de l'acétylcholinestérase érythrocytaire (AChE).

La corrélation entre baisse des cholinestérases et effets toxiques n'est pas toujours bonne car ces derniers dépendent de l'importance de la chute des cholinestérases, mais aussi de la rapidité de cette chute.

Des valeurs biologiques de référence en population professionnellement exposée ont été établies pour les cholinestérases intraérythrocytaires (Voir § Recommandations : au point de vue médical).

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

De nombreuses études expérimentales sont disponibles et mettent en évidence une forte variabilité inter-espèce, les souris et les rats étant les moins sensibles au phosphate de tritolyte. À la suite d'une intoxication aiguë, les symptômes d'une intoxication aux organophosphorés sont observés, l'isomère ortho est le plus toxique. Le mélange d'isomères est légèrement irritant pour la peau et ne provoque pas d'irritation oculaire. En ce qui concerne la sensibilisation, les résultats disponibles sont équivoques et ne permettent pas de conclure.

Par voie orale, les DL50 du mélange d'isomères sont comprises entre 5 190 et plus de 20 000 mg/kg chez le rat ; chez la souris, une DL50 de 3900 mg/kg a été déterminée. Concernant le TOCP, les DL50 chez le rat sont comprises entre 1160 et 8400 mg/kg. Aucune DL50 n'est disponible pour les autres isomères [4, 6].

Par inhalation, une concentration de 11 mg/L pendant 1 heure n'entraîne aucune mortalité chez les rats exposés ; seule une irritation pulmonaire est rapportée [5].

Par voie cutanée, une DL50 de 3 700 mg/kg a été déterminée chez des lapins, après une exposition à 0,5 mL de mélange d'isomères pendant 24 heures sous pansement occlusif [5].

Une neuropathie retardée aux organophosphorés (OPIDN) est mise en évidence, à la suite d'expositions au TOCP, chez de nombreuses espèces dont le rat, avec démyélinisation de la moelle épinière, du cervelet et axonopathie distale (neuropathie dite « dying-back ») [4, 15]. Les effets neurotoxiques sont consécutifs à l'inhibition irréversible de systèmes enzymatiques présents dans le système nerveux central, principalement l'estérase neurotoxique. Chez le rat, une dose unique de 290 à 3 480 mg/kg de TOCP inhibe fortement l'activité de cette enzyme dans la moelle épinière (> 72 % d'inhibition) et dans le cerveau (> 66 % d'inhibition), provoquant des dommages sévères de la moelle épinière chez plus de 90 % des animaux exposés [16].

Irritation, sensibilisation [5]

Le mélange d'isomères est à l'origine d'une légère irritation cutanée (0,5 mL sous pansement occlusif pendant 24 heures) et ne provoque pas d'irritation oculaire à la suite de l'instillation de 0,1 mL pendant 24 heures.

Un essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (LLNA) a été réalisé pour évaluer le potentiel sensibilisant. Des indices de stimulation supérieurs à 3 (limite pour classer une substance comme sensibilisant cutané) ont été calculés. Toutefois, aucune relation dose réponse n'étant observée, les auteurs de l'étude soulignent le caractère équivoque de la réponse obtenue et ne peuvent conclure sur le potentiel sensibilisant du phosphate de tritolyte (mélange d'isomères).

Toxicité subchronique, chronique

L'administration répétée de phosphate de tritolyte en mélange est à l'origine d'effets au niveau des systèmes lymphatique, gastro-intestinal et neurologique. Les plus fortes doses entraînent la mort des animaux exposés.

Des souris ont été exposées à 0 - 0,437 - 0,875 - 1,75 - 3,5 ou 7 % d'un mélange des trois isomères dans la nourriture, pendant 14 jours, dans le cadre d'une pré-étude destinée à déterminer les doses d'une étude principale. Aucun signe de toxicité n'est observé jusqu'à 0,875 % ; par contre, tous les animaux exposés aux doses supérieures présentent une piloérection, des tremblements, des diarrhées, et meurent avant la fin de l'étude [17]. Administré à de fortes doses (1450 - 2900 ou 5800 mg/kg pc/j) pendant 16 jours, chez des rats et des souris, par gavage, le mélange entraîne des nécroses au niveau des ganglions lymphatiques de la mâchoire, de la rate et du thymus et, aux doses inférieures, une diminution de la force de préhension des pattes arrières dès 360 mg/kg pc/j [18].

À la suite de l'administration d'un mélange d'isomères méta et para (respectivement 60 - 65 % et 35 - 40 %), à des rats, pendant 3 mois, aucun effet n'est rapporté, même à la plus forte dose testée (1000 mg/kg pc/j) [4]. Des rats exposés à 5000 mg/kg dans la nourriture, pendant 9 semaines, présentent une augmentation du poids moyen du foie ; à l'autopsie, une augmentation de la taille des hépatocytes est observée, ainsi qu'une vacuolisation du cytoplasme et une augmentation du nombre de cellules binucléées. De plus, quelques paramètres de biochimie clinique sont augmentés comme les protéines totales, l'urée ou le cholestérol [19].

Au cours d'une étude de 13 semaines, des rats et des souris ont été exposés à un mélange de phosphate de tritolyte (comprenant 21 % isomère méta et 4 % isomère para), administré par gavage ou dans la nourriture : les principaux résultats sont présentés dans le tableau II ci-dessous [18].

Des effets neurotoxiques apparaissent à la suite d'expositions répétées au TOCP. Ainsi, après exposition à 150 ou 300 mg/kg/j de TOCP, par gavage pendant 14 jours, les effets dose dépendants suivants sont rapportés : inhibition des activités de l'estérase neurotoxique dans l'hippocampe et des acétylcholinestérases, diminution de la force de préhension, axonopathie et dégénérescence des fibres nerveuses au niveau de la moelle épinière et des nerfs périphériques [20].

	GAVAGE		NOURRITURE	
	Doses (mg/kg pc/j)	Effets	Doses (mg/kg pc/j)	Effets
RATS	Dès 50	Vacuolisation cytoplasmique dans le cortex des glandes surrénales (♂♀) Hypertrophie des cellules interstitielles ovariennes	Dès 55/65	Vacuolisation cytoplasmique dans le cortex des glandes surrénales (♂♀) Hypertrophie des cellules interstitielles ovariennes et inflammation de l'interstitium
	100	-	120/120	-
	Dès 200	Diminution du poids corporel (♂)	220/230	-
	Dès 400	Atrophie des tubules séminifères	Dès 430/430	Œdème rénal et nécrose des papilles rénales (♀)

	800	-	Dès 750/770	Hypertrophie de l'hypophyse (♂)
SOURIS	Dès 50	Vacuolisation cytoplasmique dans le cortex des glandes surrénales (♂♀) Hypertrophie des cellules interstitielles ovariennes	45/65	-
	Dès 100	Dégénérescence de la moelle épinière cervicale (♂♀)	110/130	Vacuolisation cytoplasmique dans le cortex des glandes surrénales (♂♀) Hyperplasie de la vésicule biliaire (♂)
	Dès 200	Diminution du poids corporel (♂) Diminution de la force de préhension des pattes arrière (♂) Dégénérescence du nerf sciatique (♂)	180/230	Hyperplasie de la vésicule biliaire (♀) Dégénérescence axonale (♀)
	Dès 400	Diminution du poids corporel (♀) Dégénérescence du nerf sciatique (♀)	380/530	Dégénérescence axonale (♂)

Tableau II. Principaux effets rapportés dans l'étude du NTP, chez le rat et la souris (« - » signifiant « aucun effet rapporté ») [18]

Effets ototoxiques

Effets génotoxiques

[18]

Le phosphate de tritolyte ne montre pas de potentiel génotoxique.

Un test d'Ames a été réalisé : il ne montre pas d'effet mutagène. De même, le phosphate de tritolyte n'induit aucune aberration chromosomique ou échange de chromatides sœurs dans les cellules ovariennes de hamster, avec ou sans activation métabolique.

Effets cancérogènes

[18]

Le phosphate de tritolyte ne présente pas de potentiel cancérogène.

Chez des rats et des souris, l'administration de 14 et 32 mg/kg pc/j de TOCP, en mélange alimentaire pendant 2 ans, ne met pas en évidence d'effet cancérogène.

Effets sur la reproduction

L'administration de phosphate de tritolyte à des rongeurs, sous forme de mélange, est à l'origine d'une toxicité testiculaire importante et irréversible. Chez les femelles, une inflammation et une hypertrophie des cellules interstitielles ovariennes sont rapportées.

En ce qui concerne le développement, une diminution du poids fœtal et un retard d'ossification sont rapportés chez les nouveau-nés, en présence de toxicité maternelle modérée.

Fertilité

Des rats ont été exposés à 10 - 25 - 50 - 75 ou 100 mg de TOCP/kg de nourriture pendant 63 jours. Dès 25 mg/kg, des effets sur les testicules et les spermatozoïdes sont observés : diminution de la motilité et de la densité spermatique, augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux, augmentation du nombre de cellules germinales immatures et de cellules géantes multinucléées [21]. Chez des rats exposés à 150 mg/kg pc/j, la toxicité testiculaire apparaît 10 jours après le début de l'exposition et est irréversible [22].

Chez la souris, des effets similaires ont été observés. À la suite d'une exposition à 100 mg/kg pc/j de TOCP pendant 14 jours, une diminution de la densité spermatique dans l'épididyme et une inhibition de l'activité de l'estérase neurotoxique dans les testicules sont rapportées ; la sévérité de ces effets augmente de manière dose dépendante (200 ou 400 mg/kg pc/j). À partir de 200 mg/kg pc/j, la structure histologique des tubules séminifères est perturbée : l'épithélium germinale est détruit et le nombre de cellules germinales diminue [23].

Les études réalisées sur le mélange d'isomères confirment les effets sur la reproduction, chez le rat et la souris. Ainsi, des rats mâles ont été exposés quotidiennement à 0 - 100 ou 200 mg/kg pc, par gavage pendant 56 jours, et les femelles à 0 - 200 ou 400 mg/kg pc, 14 jours avant l'accouplement et jusqu'à la lactation (mélange contenant moins de 9 % de TOCP). Chez les mâles, une diminution de la motilité spermatique et de leur concentration et une hypospermie ont été rapportées, de même qu'une augmentation dépendante de la dose du nombre de spermatozoïdes anormaux. Les autopsies ont révélé une nécrose et dégénérescence au niveau des testicules et l'apparition de granulomes dans les tubules séminifères. Le nombre de nouveau-nés vivants diminue avec la dose et à la plus forte dose testée, une diminution de la taille des portées est observée. Au niveau histologique, les ovaires présentent une altération des cellules interstitielles et une augmentation du nombre de follicules et de corps jaune [24]. Des souris ont été exposées à 0 - 0,5 - 1 ou 2 g/kg de mélange d'isomères dans l'aliment (20 % isomère méta, 4 % isomère para et moins de 0,1 % isomère ortho), pendant 98 jours. Le nombre de portées et de nouveau-nés vivants, ainsi que leur poids, diminue chez les animaux exposés à la plus forte dose. Chez les parents, les mâles présentent une atrophie des tubules séminifères et une diminution du poids des testicules et de l'épididyme ; aucun effet n'est rapporté chez les mères [17].

Développement

Des rats ont été exposés à 87,5 - 175 ou 350 mg/kg pc/j de TOCP, du 6^e au 18^e jour de gestation. Aucune toxicité ou mortalité n'a été rapportée pour les deux plus faibles doses, en revanche une forte mortalité maternelle a été observée à 350 mg/kg pc/j. Chez les fœtus, les taux de malformations trop faibles n'ont pas permis la réalisation de tests statistiques (5 fœtus sur 566 examinés présentaient des malformations majeures) ; les fréquences de variations squelettiques ou viscérales ne sont pas différentes entre les groupes traités et les témoins [25].

À la suite d'une exposition par gavage à 20 - 100 - 400 ou 750 mg/kg pc/j du mélange d'isomères, pendant toute la gestation, les femelles rats présentent une augmentation de la salivation à 100 mg/kg pc/j et, aux plus fortes doses, une dégradation de l'état général et une diminution du poids corporel. Une diminution du poids fœtal est rapportée pour toutes les doses, ainsi qu'un retard d'ossification à 750 mg/kg pc/j [5].

Toxicité sur l'Homme

Le phosphate de tritolyte peut provoquer des intoxications aiguës et chroniques sévères. Elles se manifestent principalement par des troubles digestifs et surtout par une neuropathie retardée, incomplètement réversible dans certains cas. Le phosphate de tri-ortho-tolyte est l'isomère le plus actif, il est inhibiteur des cholinestérases.

Toxicité aiguë

[1, 27]

L'intoxication aiguë peut survenir par ingestion ou contact cutané avec le phosphate de tritolyte, mais l'inhalation d'aérosols est néanmoins possible, bien que la substance soit peu volatile. Ces effets ont été mis sur le compte du seul TOCP, mais il semble que les mélanges contenant les divers isomères soient aussi sinon plus neurotoxiques. Les manifestations pathologiques aboutissent à un tableau de neuropathie d'apparition progressive et retardée. Elles évoluent habituellement en trois phases : troubles gastro-intestinaux persistant pendant quelques jours ; puis, après un intervalle libre asymptomatique d'une durée de 8 à 35 jours, apparition de signes d'irritation évoquant une infection ORL (rhinite, pharyngite, conjonctivite) apyrétique ; enfin, surviennent progressivement des paresthésies et une paralysie flasque des membres inférieurs. La neuropathie périphérique se généralise en 4 ou 5 jours aux membres supérieurs.

L'évolution est variable. Dans les cas favorables, elle aboutit à la guérison après deux ou trois mois. Dans certains cas, une atteinte spastique des membres inférieurs succède à la paralysie flasque, elle s'accompagne d'une atrophie musculaire mais pas de perturbations neurosensorielles.

Toxicité chronique

[26 à 28]

Les études relatant des intoxications chroniques en milieu professionnel sont rares, certaines montrent une diminution des cholinestérases sanguines, plus spécifiquement avec le TOCP, sans relation avec les signes digestifs ou neurologiques mineurs observés. Plusieurs cas de neuropathies périphériques flasques ont été décrits chez des salariés exposés à des mélanges de phosphates de triaryles présents dans des matériaux caoutchoutés ou des ciments, la plupart des cas étaient progressivement réversibles. Cependant, du fait de coexpositions à d'autres neurotoxiques, la responsabilité du seul phosphate de tritolyte ne peut être affirmée. Il s'agit de plus de descriptions déjà anciennes avec des conditions de travail médiocres.

Effets génotoxiques

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date d'édition de cette fiche toxicologique.

Effets cancérogènes

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date d'édition de cette fiche toxicologique.

Effets sur la reproduction

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date d'édition de cette fiche toxicologique.

Cohérence des réponses biologiques chez l'homme et l'animal

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 4^e trimestre 2014

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Circulaire du 13 mai 1987 modifiant la circulaire du ministère du Travail du 19 juillet 1982 (non parues au JO).

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 34.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.

Classification et étiquetage

a) **substances** phosphate de tritolyle et isomères :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 modifié du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du phosphate de tritolyle, harmonisés selon les deux systèmes (règlement CLP et directive 67/548/CEE), figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Phosphate de tritolyle (o-o-o, o-o-m, o-o-p, o-m-m, o-m-p, o-p-p)

- Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 1 ; H 370 (**)
- Dangers pour le milieu aquatique - Danger chronique, catégorie 2 ; H 411

Phosphate de tritolyle (m-m-m, m-m-p, m-p-p, p-p-p)

- Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 4 (*) ; H 312
- Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 (*) ; H 302
- Dangers pour le milieu aquatique - Danger chronique, catégorie 2 ; H 411

(*) Cette classification est considérée comme une classification minimale. La classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient.

(**) Selon les règles de classification préexistante, la classification s'appliquait pour une voie d'exposition donnée uniquement dans les cas où il existait des données justifiant la classification en fonction de cette voie. Le règlement CLP prévoit que la voie d'exposition ne doit être indiquée dans la mention de danger que s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie ne peut conduire au même danger. Faute d'informations sur les voies d'exposition non classées (absence de données ou absence d'effet), la classification préexistante a été convertie en classification CLP, mais sans précision de voie d'exposition.

Cependant, certains fournisseurs proposent, pour le mélange d'isomères, l'auto-classification suivante :

- Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H 361
- Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H 317
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition répétée, catégorie 2 ; H 373
- Dangers pour le milieu aquatique - Danger aigu, catégorie 1 ; H 400
- Dangers pour le milieu aquatique - Danger chronique, catégorie 1 ; H 410

Pour plus d'informations, se reporter au site de l'ECHA (echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database¹)

¹ <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/%20cl-inventory-database>

- selon la directive 67/548/CEE

Phosphate de tritolyle (o-o-o, o-o-m, o-o-p, o-m-m, o-m-p, o-p-p)

- Toxique ; R 39/23/24/25
- Dangereux pour l'environnement ; R 51-53

Phosphate de tritolyle (m-m-m, m-m-p, m-p-p, p-p-p)

- Nocif ; R 21/22
- Dangereux pour l'environnement ; R 51-53

b) **mélanges** (préparations) contenant du phosphate de tritolyle et isomères :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Des limites spécifiques de concentration quant à la toxicité spécifique pour certains organes cibles ont été fixées pour la substance phosphate de tri-o-tolyle.

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de sa toxicité, des mesures strictes de prévention et de protection s'imposent lors du stockage et de la manipulation du phosphate de tritolyle.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker le phosphate de tritolyle dans des locaux frais et bien ventilés. Tenir à l'écart de la chaleur et de toute source d'ignition (étincelles, flammes, rayons solaires...) et ne pas fumer. Tenir également à l'écart des produits incompatibles (oxydants forts...).
- Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera une cuvette de rétention, afin qu'en cas de déversement accidentel, le liquide ne puisse se répandre au dehors.
- Maintenir les récipients soigneusement fermés et étiquetés. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisé le phosphate de tritolyle. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit relativement faibles et de toute manière ne dépassant pas celles nécessaires au travail à réaliser.
- Prévenir toute inhalation de vapeurs. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des émissions à leur source ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire. Leur choix dépend des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type AP3 lors de la manipulation de la substance. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire isolant autonome est nécessaire.
- Éviter tout contact de produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail, gants imperméables (de type caoutchouc butyle, alcool polyvinyle (PVAL), polychlorure de vinyle (PVC), Viton ® [30, 31]) et lunettes de sécurité. Ces équipements seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Ne pas fumer, boire ou manger dans les ateliers.
- Contrôler fréquemment et régulièrement la présence de phosphate de tritolyle dans l'air des lieux de travail (voir le chapitre « Méthode de détection et de détermination dans l'air »).
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du phosphate de tritolyle sans prendre les précautions d'usage [32].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le phosphate de tritolyle.
- En cas de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit après l'avoir recouvert de matériau absorbant inerte (sable, terre de diatomée, vermiculite) et laver la surface ayant été contaminée à l'eau. Si le déversement est important, aérer la zone et faire évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation.

Au point de vue médical

- À l'embauchage et lors des examens périodiques, rechercher plus particulièrement des atteintes neurologiques et rénales.
- Surveillance biologique : Le dosage de l'acétylcholinestérase intraérythrocytaire (AChE) est le meilleur indicateur de l'inhibition de l'acétylcholinestérase dans les hématies, mais aussi un bon indice de l'activité cholinestérasique des autres tissus (notamment nerveux) et le meilleur reflet des effets sur la santé. Du fait des grandes variabilités intra-individuelles de l'AChE et de la BuChE et inter-individuelles de la BuChE, il est souhaitable de déterminer la valeur de référence avant toute exposition (ou au moins après 3 semaines et au mieux 6 semaines de non-exposition) de l'activité cholinestérasique. Seule une réduction d'au moins 30 % de l'activité cholinestérasique moyenne par rapport au niveau de base peut être considérée comme significative, en l'absence de signe clinique. L'ACGIH retient la réduction de l'activité cholinestérasique intraérythrocytaire à 70 % de la valeur de référence individuelle comme BEI (Biological Exposure Index).
- Lors d'accidents aigus, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin ou du centre antipoison régional ou de services de secours médicalisés d'urgence.
- En cas de contact cutané, laver immédiatement et abondamment à l'eau pendant 15 minutes, en retirant s'il y a lieu les vêtements souillés ; ceux-ci ne seront pas réutilisés avant d'être décontaminés. Lorsque la zone contaminée est étendue, il est nécessaire de consulter un médecin ou de faire transférer en milieu hospitalier.
- En cas de projection oculaire, laver immédiatement à l'eau pendant 10 à 15 minutes en écartant bien les paupières. En cas d'apparition d'une gêne visuelle, adresser le sujet chez un ophtalmologiste.
- En cas d'inhalation massive de vapeurs ou d'aérosols, retirer le sujet de la zone polluée (après avoir pris les précautions nécessaires pour les intervenants) et le faire transférer en milieu hospitalier. En attendant les secours, déshabiller la victime et commencer une décontamination cutanée et oculaire soignée. Pratiquer, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation.
- En cas d'ingestion accidentelle, ne pas faire boire et ne pas tenter de provoquer des vomissements ; faire transférer rapidement en milieu hospitalier, si possible par une ambulance médicalisée, pour un traitement symptomatique et une surveillance prolongée.

Bibliographie

- 1 | Tricresyl phosphate, Tri-o-cresyl phosphate, Tri-m-cresyl phosphate, Tri-p-cresyl phosphate. In : HSDB. NLM, 2013 (www.toxnet.nlm.nih.gov).

- 2 | Tri-o-tolyl phosphate. Fiche IPCS. ICSC 0961, 2008 (www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html).
- 3 | o,o,o-Tricresylphosphate. In : Gestis-databank on hazardous substances. BGI A, 2014 (www.dguv.de/ifa/gestis-database/index.jsp).
- 4 | Tricresyl phosphate. Environmental Health Criteria 110. IPCS, WHO. 1990 (www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc110.htm).
- 5 | Tris(methylphenyl) phosphate. Dossier d'enregistrement REACH (echa.europa.eu).
- 6 | Environmental risk evaluation report : Tricresyl phosphate (CAS n° 133078-5). Environment Agency, UK, 08/2009 (www.gov.uk/government/publications/environmental-risk-evaluation-reports).
- 7 | Phosphate de tri-o-crésyle. Aide mémoire technique « Les valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques ». ED 984. INRS (www.inrs.fr).
- 8 | Triorthocresyl phosphate. In : Documentation of the TLVs® and BEIs® with worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH, CD-ROM, 2014.
- 9 | Triorthocresyl Phosphate. Method 5037. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th edition, NIOSH, 1994 (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 10 | Exposition sur les lieux de travail. Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques. Norme NF EN 482 (X 43-277). La Plaine Saint Denis : AFNOR : 2012.
- 11 | Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX). Guide méthodologique ED 945. INRS ; 2011 (www.inrs.fr).
- 12 | Évaluation du risque incendie dans l'entreprise. Guide méthodologique ED 970. INRS ; 2012 (www.inrs.fr).
- 13 | Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes. Brochure ED 6054. INRS ; 2014 (www.inrs.fr).
- 14 | Organophosphorés. In : BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques. INRS, 2013 (www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/biotox.html).
- 15 | Veronesi B - A rodent-model of organophosphorus-induced delayed neuropathy : distribution of central (spinal cord) and peripheral nerve damage. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1984 ; 10(6) : 357-368.
- 16 | Padilla S et Veronesi B - The relationship between neurological damage and neurotoxic esterase inhibition in rats acutely exposed to tri-ortho-cresyl phosphate. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1985 ; 78(1) : 78-87.
- 17 | Chapin RE, George JD et Lamb JC - Reproductive toxicity of tricresyl phosphate in a continuous breeding protocol in Swiss (CD-1) mice. *Fundam Appl Toxicol*. 1988 ; 10 : 344-354.
- 18 | Tricresyl phosphate. Toxicology and carcinogenesis studies of tricresyl phosphate (CAS NO 1330-78-5) in F344/N and B6C3F1 mice (gavage and free studies). Technical Report Series 433. National Toxicology Program ; 1994.
- 19 | Oishi S et Hiraga K - Toxicity of several phosphoric acid esters in rats. *Toxicol Lett*. 1982 ; 13 : 29-34.
- 20 | Jortner BS, Hancock SK, Hinckley J et al.- Neuropathological studies of rats following multiple exposure to Tri-ortho-tolyl phosphate, Chlorpyrifos and stress. *Toxicol Pathol*. 2005 ; 33 : 378-385.
- 21 | Somkuti SG, Lapadula DM, Chapin RE et al. - Reproductive tract lesions resulting from subchronic administration (63 days) of tri-o-cresyl phosphate in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1987a ; 89 : 49-63.
- 22 | Somkuti SG, Lapadula DM, Chapin RE et al. - Time course of the tri-o-cresyl phosphate-induced testicular lesion in F-344 rats : enzymatic, hormonal, and sperm parameter studies. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1987b ; 89 : 64-72.
- 23 | Chen JX, Xu LL, Mei JH et al. - Involvement of neuropathy target esterase in tri-ortho-cresyl phosphate-induced testicular spermatogenesis failure and growth inhibition of spermatogonial stem cells in mice. *Toxicol Lett*. 2012 ; 211 : 54-61.
- 24 | Carlton BD, Hasaran AH, Mezza LE et Smith MK - Examination of the reproductive effects of tricresyl phosphate administered to Long-Evans rats. *Toxicol*. 1987 ; 46 : 321-328.
- 25 | Tocco DR, Randall JL, York RG et Smith MK - Evaluation of the teratogenic effects of tri-ortho-cresyl phosphate in the Long-Evans hooded rat. *Fundam Appl Toxicol*. 1987 ; 8(3) : 291-297.
- 26 | Triorthocresyl phosphate. 2001. In : Documentation of the threshold limit values and biological exposures indices. Cincinnati : ACGIH ; 2014 : CD-Rom ACGIH.
- 27 | Bisesi M, S. Aryl phosphate. In : Bingham E, Cohns B, Powell CH (Eds) - Patty's toxicology. 5th ed. Vol. 6. New York : John Wiley and Sons ; 2001 : 962-968, 1312.
- 28 | Hunter D, Perry KMA et Evans B - Toxic polyneuritis arising during the manufacture of tricresyl phosphate. *Br J Ind Med*. 1944(1) : 227-231.
- 29 | Acetylcholinesterase inhibiting pesticides. ACGIH. CD-Rom, 2011.
- 30 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP - Quick selection guide to chemical protective clothing. 6th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 260 p.
- 31 | Phosphate de tritolyle (mélange d'isomères). ProtecPo Logiciel de présélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 (protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp).
- 32 | Cuves et réservoirs. Recommandation CNAMTS R 435. Paris : INRS ; 2008 (www.inrs.fr).

Historique des révisions

HISTORIQUE DES RÉVISIONS DE LA FICHE TOXICOLOGIQUE	
1 ^{re} édition	1987
2 ^e édition (mise à jour partielle)	1997
■ Étiquette	
■ Réglementation	

3^e édition (mise à jour complète)

2014