

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 187

### Formule

InP

### Numéro CAS

22398-80-7

### Famille chimique

Métaux

### Formule élatée



### Synonymes

-

### Names / Synonyms

*Indium phosphide,  
Indium  
monophosphide,  
phosphinidyneindium*

### FT INRS

Pas de fiche

### Biotox

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

### Glossaire

## Phosphure d'indium (forme micrométrique)

### 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	Atrophie des testicules et baisse de la réserve épидидymaire, anomalies histologiques de l'épithélium séminifère
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Atrophie des ovaires et de l'utérus en présence d'une toxicité systémique
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : données insuffisantes
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : données insuffisantes
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

#### Légende



Pas d'effet



Pas d'évaluation possible



Preuves limitées d'un effet



Preuves suffisantes d'un effet

### CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Cancérogène</b>	UE : catégorie 1B, H350 IARC : groupe 2A, probablement cancérogène pour l'homme
<b>Classification Mutagène</b>	UE : non classée
<b>Classification Reproduction</b>	UE : catégorie 2, H361f ; susceptible de nuire à la fertilité
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	TLV-TWA (ACGIH, 2008) = 0,1 mg/m <sup>3</sup> (Indium et ses composés)

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme :</b> poudre métallique de couleur gris argenté.
	<b>Solubilité :</b> insoluble dans l'eau, peu soluble dans les acides.
	<b>Volatilité :</b> -
	<b>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moléculaire : 145,8 (densité relative de 4,8 g/cm<sup>3</sup>)</li> <li>• pKa : -</li> <li>• Liaison protéine : -</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (K<sub>ow</sub>) : log K<sub>ow</sub> = -</li> </ul>
	<b>Autre :</b> -
	<b>Facteur de conversion :</b> 1 ppm = 5,96 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b> Hoet P – Indium et composés. Encyclopédie médico-chirurgicale. Pathologie professionnelle et de l'environnement 16-002-I-10. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2010 : 4 p.  Annex 1. Background document to the opinion of the committee for risk assessment on a proposal for harmonised classification and labeling of indium phosphide. ECHA, 2010 <a href="https://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling/-/substance-rev/2046/term?viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=244-959-5&amp;viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet DISS=true">https://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling/-/substance-rev/2046/term?viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=244-959-5&amp;viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet DISS=true</a> .	<b>Voies d'exposition :</b> essentiellement respiratoire (sous forme de particules)
	<b>Métabolisme :</b> Il n'y a pas de donnée disponible chez l'homme. L'absorption des particules de phosphure d'indium par voie respiratoire a été étudiée chez l'animal (rat, souris, hamster). La fraction absorbée et la clairance pulmonaire varient d'une espèce à l'autre et dépendent de nombreux paramètres (taille des particules, concentration et durée d'exposition, mode d'administration, surcharge pulmonaire, etc.). Les autres voies d'exposition n'ont pas été étudiées. Par inhalation et/ou instillation intratrachéale, les particules de phosphure d'indium s'accumulent dans les poumons proportionnellement à la durée d'exposition et la concentration. La demi-vie de rétention pulmonaire des particules de diamètre aérodynamique moyen de 1,2 µm est d'environ 200 jours chez le rat (inhalation pendant 14 semaines aux concentrations de 1, 3, 10, 30 ou 100 mg/m <sup>3</sup> , 5 jours/semaine). Le phosphure d'indium atteint la circulation générale (ordre de grandeur très inférieur à la concentration pulmonaire), les concentrations sériques augmentant avec le niveau d'exposition : un état d'équilibre semble être atteint au bout de 16 semaines (0,3 ± 0,05 µg In/g sérum). Chez le rat, la présence de phosphure d'indium a pu être observée dans les testicules où il s'accumule (concentrations supérieures à celles observées au niveau sérique) : 0,91 ± 0,08 µg In/g testicule après 96 jours d'exposition et 2,15 ± 0,2 µg In/g testicule plus de 100 jours après l'arrêt de l'exposition). Il est éliminé dans les urines. Sa cinétique d'élimination n'est pas documentée. Sa présence dans le lait maternel et son passage transplacentaire ne sont pas documentés.
<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

Principales données humaines	
Références bibliographiques	Protocole
	<i>Étude</i> : - <i>Population</i> : -  <i>Groupes de comparaison</i> : - <i>Répondants (%)</i> : - <i>Mesure des expositions</i> : -
	<i>Choix de l'effet analysé</i> : -  <i>Puissance</i> : -  <i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : -
	Résultats
	-
Synthèse des données humaines	
Aucune étude sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée.	

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
Annex 1. Background document to the opinion of the committee for risk assessment on a proposal for harmonised classification and labeling of indium phosphide. ECHA, 2010 <a href="https://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling/-/substance-rev/2046/term?viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=244-959-5&amp;viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet DISS=rue">https://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling/-/substance-rev/2046/term?viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=244-959-5&amp;viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet DISS=rue</a> .  Indium and indium compounds. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. Publication no. 2012/17, Health Council of the Netherlands, 2012 <a href="https://www.gezondheidsraad.nl/en/task-and-procedure/areas-of-activity/healthy-working-conditions/indium-and-indium-compounds">https://www.gezondheidsraad.nl/en/task-and-procedure/areas-of-activity/healthy-working-conditions/indium-and-indium-compounds</a> .	<i>Étude</i> : -  <i>Voie d'exposition</i> : - <i>Animal</i> : - <i>Sexe</i> : - <i>Substance</i> : -  <i>Doses</i> : -  <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -  <i>BPL</i> : -  <i>Méthode OCDE</i> : -  <i>Cotation Klimisch</i> : -
	Description des principaux effets observés
	<p>Les effets du phosphore d'indium sur l'appareil reproducteur des mâles (diminution du poids absolu et relatif des testicules et de l'épididyme, diminution du compte spermatique et lésions des tubes séminifères) ont été observés chez le hamster dans une étude par instillation intratrachéale de 3 mg/kg deux fois/semaine, pendant 8 semaines (Yamazaki et al., 2000 ; Omura et al., 2000). À noter dans cette étude que la capacité de reproduction des animaux n'a pas été évaluée et qu'une seule dose a été testée.</p> <p>Le rapport du RAC souligne également que les effets du phosphore d'indium sur la baisse de poids des animaux sont rapportés de manière confuse dans les deux articles, les valeurs variant de l'un à l'autre (diminution de 6 % 16 semaines après l'arrêt de l'exposition à 13 % sur une période décrite comme étant longue après l'arrêt de l'exposition, ou encore diminution de 10 à 20 % respectivement 8 et 64 semaines après l'arrêt de l'exposition). Les animaux ont clairement présenté une toxicité pulmonaire, mais il est difficile d'évaluer leur état de santé général dans la mesure où aucun signe de toxicité systémique n'a été observé.</p> <p>Les effets décrits sur l'appareil reproducteur des mâles chez le hamster sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- baisse du compte spermatique (10 %) à la fin de la période d'exposition et réduite de 60 % (valeur maximale) 64 semaines après l'arrêt de l'exposition ;</li> <li>- diminution du poids des testicules et de l'épididyme (maximum 40 %) plus marquée que la perte de poids des animaux ;</li> <li>- lésions histologiques des testicules (d'une vacuolisation de l'épithélium jusqu'à une atrophie des tubes séminifères) ;</li> <li>- persistance des effets observés sur une longue période de 88 semaines après l'arrêt de l'exposition.</li> </ul>

	<p>Cette étude met clairement en évidence les effets du phosphore d'indium sur l'appareil reproducteur des mâles. Rien n'indique dans cette étude, malgré les effets sur le poids des animaux, que les effets sur l'appareil reproducteur des mâles soient secondaires à une toxicité générale. Il est également à noter que le niveau d'exposition est faible, équivalent à une exposition de 8 semaines à une concentration inférieure à 1 mg/m<sup>3</sup>.</p> <p>Par inhalation, des effets sur l'appareil reproducteur des mâles et des femelles ont également été observés chez le rat et la souris, mais uniquement à des concentrations entraînant une sévère toxicité générale (exposition à 1, 3, 10, 30 ou 100 mg/m<sup>3</sup>, 5 jours/semaine pendant 14 semaines) (voir rubrique « commentaires »). Les études sur 14 semaines ont notamment permis d'observer chez les femelles à la plus forte dose de 100 mg/m<sup>3</sup> chez le rat et la souris, ainsi qu'à la dose intermédiaire de 30 mg/m<sup>3</sup> chez la souris, une atrophie des ovaires et de l'utérus. Aucun effet n'a été rapporté dans une étude de 2 ans où l'exposition n'a pas dépassé 0,03 mg/m<sup>3</sup> (NTP, 2001).</p> <p>Une étude de toxicocinétique a montré que le phosphore d'indium peut s'accumuler au niveau des testicules après une exposition par inhalation. L'accumulation probable dans d'autres espèces soulève une préoccupation relative à la présence de fortes concentrations de phosphore d'indium testiculaires lors d'une exposition chronique.</p> <p>Dans la mesure où l'on ne dispose pas d'information sur la toxicité testiculaire chez l'Homme permettant des comparaisons selon les espèces, le RAC juge prudent de considérer que l'Homme puisse être aussi sensible que le hamster.</p>
--	--

### Synthèse des données animales (fertilité)

Quelle que soit l'espèce considérée, la capacité de reproduction n'a pas été étudiée (mâle et femelle). Le phosphore d'indium entraîne une toxicité testiculaire marquée (hamster) (LOAEL de 3 mg/kg par voie intratrachéale, 2 instillations/semaine, pendant 8 semaines). Chez le rat et la souris, les effets sur l'appareil reproducteur des mâles (NOAEL de 1 mg/m<sup>3</sup> chez le rat et 3 mg/m<sup>3</sup> chez la souris par inhalation, 14 semaines) et des femelles (NOAEL de 30 mg/m<sup>3</sup> chez le rat et 10 mg/m<sup>3</sup> chez la souris par inhalation, 14 semaines) semblent être secondaires à la toxicité générale.

Références bibliographiques	Protocole
<p>Annex 1. Background document to the opinion of the committee for risk assessment on a proposal for harmonised classification and labeling of indium phosphide. ECHA, 2010 (<a href="https://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling/-/substance-rev/2046/term?viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=244-959-5&amp;viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet DISS=rue">https://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling/-/substance-rev/2046/term?viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=244-959-5&amp;viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet DISS=rue</a>).</p> <p>Indium and indium compounds. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. Publication no. 2012/17, Health Council of the Netherlands, 2012 (<a href="https://www.gezondheidsraad.nl/en/task-and-procedure/areas-of-activity/healthy-working-conditions/indium-and-indium-compounds">https://www.gezondheidsraad.nl/en/task-and-procedure/areas-of-activity/healthy-working-conditions/indium-and-indium-compounds</a>).</p>	<p><i>Étude</i> : -</p> <p><i>Doses</i> : -</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : -</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Animal</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>Sexe</i> : -</p> <p><i>BPL</i> : -</p> <p><i>Substance</i> : -</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : -</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : -</p> <p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Deux études sur le développement ont été réalisées, l'une chez le rat (du 4<sup>ème</sup> au 19<sup>ème</sup> jour de gestation) et l'autre chez la souris (du 4<sup>ème</sup> au 17<sup>ème</sup> jour), les femelles ayant été exposées par inhalation à différentes concentrations de 0, 1, 10 ou 100 mg/m<sup>3</sup> (NTP, 2001).</p> <p>Chez le rat, aucune toxicité maternelle n'a été observée en dehors de l'augmentation dose-dépendante du poids des poumons. Aucune toxicité embryonnaire ou fœtale, aucune malformation ou anomalie des autres paramètres du développement n'a été notée.</p> <p>Chez la souris, une mortalité prématurée, baisse de poids (bien que non significative), apathie et difficultés respiratoires ont été décrites dans le groupe exposé à 100 mg/m<sup>3</sup> de phosphore d'indium. Une augmentation du poids des poumons a été observée dans tous les groupes exposés. Dans le groupe exposé à la plus forte concentration, quelques fœtus ont présenté des hémorragies rénales, mais aucune toxicité fœtale, aucune malformation ou autre effet sur le développement n'a été attribué au traitement. Bien que la concentration de l'indium plasmatique n'ait pas été mentionnée dans ces études, il est possible que l'absence d'effet soit le résultat d'une faible exposition systémique à l'indium par inhalation. De plus, le phosphore d'indium présente une faible solubilité dans les milieux synthétiques simulant les milieux biologiques. Si les effets toxiques de l'indium sont provoqués uniquement par les ions libres d'indium, ceci expliquerait l'absence d'effet sur le développement observée après l'administration de phosphore d'indium. Ces deux théories sont renforcées par le fait qu'en dehors de l'augmentation du poids du poumon, aucune toxicité maternelle n'a été observée chez le rat, et uniquement à la plus forte dose chez la souris. Néanmoins, des effets sur la fertilité associés à une toxicité générale forte ont été observés dans des études par inhalation (rat, souris) à des doses similaires.</p>

### Synthèse des données animales (développement)

Les données publiées ne permettent pas d'évaluer les effets sur le développement du phosphore d'indium (les raisons évoquées pour expliquer l'absence d'effet après exposition par inhalation étant peu claires). Aucune étude sur le développement postnatal n'est disponible.

**Autres données  
pertinentes**

Les effets mutagènes n'ont pas été testés sur cellules germinales.

- Les effets du phosphore d'indium sur la reproduction ou le développement n'ont pas été étudiés chez l'Homme, aussi bien en milieu professionnel que dans le cadre d'expositions environnementales.
- Aucune étude de reproduction sur 1 ou plusieurs générations n'a été réalisée avec le phosphore d'indium. Néanmoins, 2 études de toxicité à doses répétées (14 semaines à 0, 1, 3, 10, 30 et 100 mg/m<sup>3</sup>) rat/souris, 21 semaines chez le rat et la souris (0,03, 0,1 et 0,3 mg/m<sup>3</sup>) et 2 études de cancérogénèse (2 ans à 0,03 mg/m<sup>3</sup>) par inhalation (même diamètre aérodynamique moyen des particules de 1,2 µm pour toutes les études par inhalation), ainsi qu'une étude par instillation intratrachéale (3 mg/kg, 2 fois/semaine pendant 8 semaines, diamètre aérodynamique moyen de 1,06 µm) chez le hamster ont examiné les organes de la reproduction des mâles et des femelles. Aux doses testées, les études de 21 semaines et de cancérogénèse n'ont pas montré d'effet sur le système génital des mâles et des femelles (chez le rat et la souris). En revanche, les études de 14 semaines ont notamment permis d'observer chez les femelles à la plus forte dose de 100 mg/m<sup>3</sup> chez le rat et la souris, ainsi qu'à la dose intermédiaire de 30 mg/m<sup>3</sup> chez la souris, une atrophie des ovaires et de l'utérus. Chez les mâles, la toxicité testiculaire a été marquée par une dégénérescence des cellules germinales, une atrophie de la prostate et des vésicules séminales dans le groupe exposé à 100 mg/m<sup>3</sup> (rat), ainsi qu'à partir de 3 mg/m<sup>3</sup> chez le rat et 10 mg/m<sup>3</sup> chez la souris par une diminution significative (p<0,05) du poids relatif des testicules. Dans l'étude par voie intratrachéale chez le hamster, il existe une toxicité testiculaire marquée chez les mâles, à priori non liée à la toxicité générale, contrairement aux études par inhalation de 14 semaines chez le rat et la souris, où les effets sur la fertilité sont indissociables de la toxicité générale (chez le rat : baisse de poids significatif de tous les mâles traités et des femelles exposées à 100 mg/m<sup>3</sup>, mortalité entre 7 et 11 semaines de toutes les souris exposées à 100 mg/m<sup>3</sup>, baisse de poids significative à partir de 3 mg/m<sup>3</sup> chez les mâles et 10 mg/m<sup>3</sup> chez les femelles). Sur la base de la toxicité testiculaire, le phosphore d'indium a été classé dans la catégorie 2 des substances toxiques pour la reproduction, H361f (Susceptible de nuire à la fertilité).
- Seules deux études sur le développement ont été conduites par le NTP, l'une chez le rat (du 4<sup>ème</sup> au 19<sup>ème</sup> jour de gestation), l'autre chez la souris (du 4<sup>ème</sup> au 17<sup>ème</sup> jour de gestation) aux doses de 0, 1, 10 et 100 mg/m<sup>3</sup> de phosphore d'indium. L'absence d'effet (absence de toxicité systémique ou absence d'effet sur le développement) dans ces études demande à être confirmé par des études complémentaires. Les données sont jugées insuffisantes pour évaluer les effets sur le développement.

## Fertilité

Les effets du phosphore d'indium ont été étudiés dans des études considérées comme non adéquates afin de détecter des signaux d'alerte d'atteinte de la fertilité féminine et masculine. Une atteinte de l'appareil reproducteur mâle a été mise en évidence chez le hamster dans une étude sur 8 semaines par instillation intratrachéale, ce qui a entraîné le classement de cette substance dans la catégorie 2 de toxicité pour la reproduction au niveau de l'Union européenne (H361f Susceptible de nuire à la fertilité). Par ailleurs, une atteinte de l'appareil reproducteur des mâles et des femelles a été observée chez le rat et la souris dans une étude par inhalation sur 14 semaines, mais en présence d'une toxicité systémique marquée. Malgré l'absence d'étude sur plusieurs générations et d'évaluation de la capacité de reproduction, ces effets sont à considérer comme des signaux d'alerte sérieux.

Dans tous les cas, il est nécessaire de substituer ce produit, ou de travailler en vase clos, compte tenu du classement du phosphore d'indium dans la catégorie 1B de cancérogénicité. En cas d'impossibilité, il faudra évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, il est nécessaire d'évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Toutes les mesures doivent être prises pour limiter les expositions au niveau le plus bas possible.

Dans les 2 sexes, des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire lors des visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

## Exposition durant la grossesse

Deux études de développement prénatal ont été conduites et n'ont montré aucun effet du phosphore d'indium sur le développement. Néanmoins ces études n'ont pas été considérées comme optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Par ailleurs, compte tenu du fait que le Conseil Néerlandais de la Santé a recommandé le classement d'un autre composé de l'indium, le chlorure d'indium, dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction (H360D Peut nuire au fœtus), et qu'en Europe, le phosphore d'indium est classé dans la catégorie 1B de cancérogénicité, on évitera d'exposer à cette substance, une femme enceinte.

Dans tous les cas, il est nécessaire de substituer ce produit, ou de travailler en vase clos. Si malgré tout une exposition durant la grossesse se produisait, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

## Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons connaissance d'aucune étude conduite chez l'Homme ou chez l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, et compte tenu de la classification du phosphore d'indium dans la catégorie 1B de cancérogénicité, on évitera d'exposer une femme allaitant. Si une exposition devait se produire, une consultation auprès d'un pédiatre serait conseillée, en lui signalant cette exposition.

Ce produit est classé cancérogène de catégorie 1B dans l'Union Européenne (substances présumées cancérogènes pour l'homme), il est donc concerné par les dispositions réglementaires particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. La réglementation précise notamment que l'employeur est tenu, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, d'évaluer la nature, le degré et la durée de l'exposition des travailleurs (art. R. 4412-61 du Code du travail).

Il est également tenu de réduire l'utilisation de tout agent cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction sur le lieu de travail lorsqu'elle est susceptible de conduire à une exposition, notamment en le remplaçant, dans la mesure où cela est techniquement possible (art. R. 4412-66 du Code du travail).