

FICHE DEMETER

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

N° DEM 193

Dilaurate de dibutylétain

Attention : substance susceptible d'induire des anomalies génétiques

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 de donnée disponible
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Baisse de la fécondité et de la fertilité (pertes pré-implantatoires), kystes ovariens
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pertes pré-implantatoires, résorptions précoces ; malformations externes et du squelette en absence de toxicité maternelle
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : mortalité, baisse de croissance pondérale
	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

Formule

C₃₂H₆₄O₄Sn

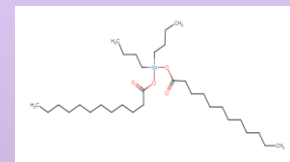
Numéro CAS

77-58-7

Famille chimique

Composés organiques de l'étain

Formule éclatée



Synonymes

-

Names / Synonyms

Dibutyltin dilaurate ; DBTDL

FT INRS

Pas de fiche

Biotox

Pas de fiche

[Glossaire](#)

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Cancérogène	UE : non classée IARC : non évaluée
Classification Mutagène	UE : catégorie 2, H341
Classification Reproduction	UE : catégorie 1B, H360FD
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLEP 8h : 0,1 mg/m ³ (composés organiques de l'étain) (Valeur admise en France, non réglementaire, selon circulaire du ministère chargé du travail de 1984)

CARACTÉRISTIQUES

<p>Propriétés physicochimiques</p> <p>Dibutyltin dilaurate. CLH report. Proposal for Harmonised Classification and Labelling. ECHA, 2014 https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946).</p>	<p>Forme : liquide clair incolore</p>
	<p>Solubilité : peu soluble dans l'eau ($\leq 1,43$ mg/L à 20°C)</p>
	<p>Volatilité : très peu volatil (tension de vapeur : $7,7 \cdot 10^{-6}$ Pa à 25 °C)</p>
	<p>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 631,56 • pKa : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log K_{ow} = 4,44$ à 20°C
	<p>Autre : -</p>
	<p>Facteur de conversion : 1 ppm = 25,8 mg/m³</p>
<p>Toxicocinétique</p> <p>Dibutyltin dilaurate. CLH report. Proposal for Harmonised Classification and Labelling. ECHA, 2014 https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946).</p> <p>RAC Opinion proposing harmonised classification and labeling at EU level of Dibutyltin dilaurate. Adopted 05 June 2015. ECHA, 2015 https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946).</p> <p>Annex 2 Response to comments document (RCOM) to the Opinion proposing harmonised classification and labeling at EU level of Dibutyltin dilaurate. Adopted 05 June 2015. ECHA, 2015 https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946).</p> <p>Moser VC, McGee JK, Ehman KD - Concentration and persistence of tin in rat brain and blood following dibutyltin exposure during development. <i>J Toxicol Environ Health A</i>. 2009 ; 72 (1) : 47-52.</p>	<p>Voies d'exposition : cutanée et respiratoire sous forme d'aérosols ou de vapeurs</p> <p>Métabolisme : aucune information chez l'humain n'a été identifiée. Le dilaurate de dibutylétain est absorbé par voie orale chez le rat, mais l'absorption n'a pas été quantifiée. Son absorption par voies inhalatoire et cutanée sous forme non métabolisée est probable.</p> <p>Des études réalisées en milieu acide, destinées à simuler les réactions de métabolisation dans le système gastrique, ont permis d'observer une hydrolyse rapide du dilaurate de dibutylétain (DBTDL) en dichlorure de dibutylétain (DBTC) (le sel de chlorure du dibutylétain) (87,8 % en 2 heures). En conséquence de quoi, le DBTC et autres composés d'hydrolyse du dibutylétain peuvent être pris en considération pour la classification du DBTDL par voie orale.</p> <p>En cas d'exposition par voie respiratoire (aérosol), on ne peut pas exclure l'absorption directe d'une fraction de l'aérosol par voie orale et son hydrolyse en DBTC dans l'estomac.</p> <p>En ce qui concerne le DBTC, sa demi-vie dans le foie, les reins et le sang est de 3 à 5 jours chez le rat (Ishizaka et al., 1989). Néanmoins, l'hydrolyse peut être variable selon les solvants utilisés ; une étude par gavage chez la souris a mis en évidence de grandes quantités de DBTC non métabolisées dans les fèces, mais chez les rongeurs le pH gastrique (environ 4) et bien supérieur à celui de l'homme (pH 1 à 2).</p> <p>Son passage placentaire et sa présence dans le lait maternel chez la femme ne sont pas documentés. Toutefois, chez le rat, au cours d'une exposition maternelle au dichlorure de dibutylétain (DBTC), de l'étain a été dosé chez les fœtus, alors que le passage dans le lait maternel semble limité (Moser et al., 2009).</p>
<p>Indices biologiques d'exposition</p>	<p>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^{ère} page. Dans le cas contraire, les indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.</p>

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines

Synthèse des données humaines

Les effets de l'exposition au dilaurate de dibutylétain sur la reproduction ou le développement ne sont pas documentés chez l'humain.

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
	-

Principales données animales

Synthèse des données animales (fertilité)

Les effets du dilaurate de dibutylétain sur la fertilité n'ont pas été étudiés. Néanmoins, le dichlorure de dibutylétain, son métabolite principal formé après une exposition par voie orale, atteint la fécondité et la fertilité chez la rate. Les effets du dichlorure de dibutylétain sur l'appareil reproducteur mâle ont été trop peu étudiés pour permettre une évaluation.

Synthèse des données animales (développement)

Le dilaurate de dibutylétain est fœtotoxique et tératogène chez le rat. Par ailleurs, son métabolite actif, le dichlorure de dibutylétain est embryotoxique, fœtotoxique et tératogène chez le rat. Une exposition au dichlorure de dibutylétain entraîne une diminution des taux de progestérone sérique, conduisant à une embryolétalité chez la souris et le rat (non observée chez le singe).

Références bibliographiques	Protocole								
Dibutyltin dilaurate. CLH report. Proposal for Harmonised Classification and Labelling. ECHA, 2014 (https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946).	<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								
RAC Opinion proposing harmonised classification and labeling at EU level for Dibutyltin dilaurate. Adopted 05 June 2015. ECHA, 2015 (https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946).	<p>Les données expérimentales <i>in vitro</i> ayant montré que le dilaurate de dibutylétain (DBTDL) peut s'hydrolyser dans l'estomac en dibutylétain (DBT) avec formation de dichlorure de dibutylétain (DBTC), les études sur le DBTC ont été prises en considération dans le cadre de l'examen du dossier de classification du DBTDL relatif aux effets sur la reproduction.</p> <p>Effets du dilaurate de dibutylétain sur la fertilité (DBTDL) :</p> <p>Concernant le DBTDL, aucune étude sur la fertilité n'est disponible. Une étude de fertilité réalisée avec le DBTC, étude de référence retenue dans le cadre de la classification du DBTC, a été incluse dans le dossier de l'ECHA (CLH report du DBTDL) (Ema et al., 2000).</p> <p>Etude sur la fertilité du DBTC :</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>Méthode</th> <th>Résultats</th> <th>Remarques</th> <th>Réf.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Etude sur la fertilité réalisée avec des groupes de 16 à 19 rats Wistar / intubation gastrique de DBTC (0 - 3,8 - 7,6 et 15,2 mg/kg/j) pendant la gestation (J0 à J3) ou (J4 à J7).</td> <td>NOAEL fertilité : 3,8 mg/kg/j basé sur l'↗ du nombre de femelles non gestantes, la ↘ du nombre d'implantations par femelle et l'↗ des pertes pré-implantatoires par</td> <td>Etude non réglementaire, non BPL, mais de qualité satisfaisante. Pureté : 97 %</td> <td>Ema et al., 2000</td> </tr> </tbody> </table>	Méthode	Résultats	Remarques	Réf.	Etude sur la fertilité réalisée avec des groupes de 16 à 19 rats Wistar / intubation gastrique de DBTC (0 - 3,8 - 7,6 et 15,2 mg/kg/j) pendant la gestation (J0 à J3) ou (J4 à J7).	NOAEL fertilité : 3,8 mg/kg/j basé sur l'↗ du nombre de femelles non gestantes, la ↘ du nombre d'implantations par femelle et l'↗ des pertes pré-implantatoires par	Etude non réglementaire, non BPL, mais de qualité satisfaisante. Pureté : 97 %	Ema et al., 2000
Méthode	Résultats	Remarques	Réf.						
Etude sur la fertilité réalisée avec des groupes de 16 à 19 rats Wistar / intubation gastrique de DBTC (0 - 3,8 - 7,6 et 15,2 mg/kg/j) pendant la gestation (J0 à J3) ou (J4 à J7).	NOAEL fertilité : 3,8 mg/kg/j basé sur l'↗ du nombre de femelles non gestantes, la ↘ du nombre d'implantations par femelle et l'↗ des pertes pré-implantatoires par	Etude non réglementaire, non BPL, mais de qualité satisfaisante. Pureté : 97 %	Ema et al., 2000						

	<p>comparaison au groupe témoin.</p> <p>Toxicité systémique observée uniquement dans le groupe exposé à la plus forte dose (baisse du poids du corps).</p>		
<p>Il ne s'agit ni d'une étude BPL, ni d'une étude réglementaire OCDE, mais elle a été considérée comme de qualité suffisante pour la classification du DBTC et du DBTDL. Dans cette étude, 87 % des femelles n'ont pas été gestantes à la plus forte dose, et 31,3 % à la dose intermédiaire de 7,6 mg/kg/j (exposition de J0 à J3). De plus, pour cette même période d'exposition, le nombre d'implantations par femelle a été plus faible et l'incidence des pertes pré-implantatoires plus élevée dans les groupes exposés à 7,6 et 15,2 mg/kg/j que celle du groupe témoin (ainsi que chez les témoins appariés sur la nourriture).</p> <p>Chez les femelles exposées du 4 au 7^{ème} jour de gestation, une baisse significative de la croissance pondérale (ajustée) a été décrite dans le groupe exposé à la plus forte dose, en cohérence avec une diminution de la prise de nourriture. Dans ce groupe, 87,5 % des femelles ont présenté des résorptions totales précoces, augmentation nettement significative par comparaison au groupe témoin et témoin apparié sur la nourriture. Le nombre de résorptions et de fœtus morts par portée a également significativement augmenté dans les groupes exposés aux deux plus fortes doses par comparaison aux témoins appariés ou non sur la nourriture. A partir de ces résultats, un NOAEL pour la fertilité de 3,8 mg/kg/j a été déterminé pour les femelles (Ema et al., 2000).</p> <p>L'étude de référence d'Ema et al., 2000 examinée dans le cadre de la classification du DBTC sur la fertilité a montré que la plupart des femelles accouplées n'ont pas été gravides. Le nombre d'implantations par femelle était également plus faible que celui des témoins et l'incidence des pertes pré-implantatoires supérieures à celle des témoins. Une forte incidence du nombre de résorptions totales a également été observée.</p> <p>L'examen des effets sur la fertilité a également été complété par les résultats d'une étude combinée de toxicité sur la reproduction et le développement du DBTC (étude de screening) chez le rat, ajoutée ultérieurement au dossier (consultation publique) (Waalkens-Berendsen, 2003). Dans cette étude, les mâles et femelles (rats Wistar) ont reçu des doses d'environ 0 - 0,3 à 0,4 - 1,7 à 2,4 - 6,2 à 15,4 mg/kg/j de DBTC (variations entre les mâles et femelles et selon les phases de gestation) (0, 5, 30 et 200 mg/kg de DBTC dans les aliments) (pureté 98,57 %) (protocole OCDE 421). Les résultats ont notamment montré une augmentation de l'incidence de kystes ovariens chez les femelles les plus exposées (6,2 à 15,4 mg/kg/j). De plus une augmentation du nombre de pertes post-implantatoires, une réduction du nombre de petits vivants et une baisse de l'indice de gestation ont été décrites dans ce même groupe. A noter, qu'une déplétion lymphocytaire de modérée à sévère dans le thymus a été retenue comme étant l'effet le plus sensible chez les mères exposées aux deux plus fortes doses (LOAEL d'environ 2 mg/kg/j).</p> <p>Le DBTC est un métabolite rapidement formé dans l'estomac (faible pH) par hydrolyse acide du DBTDL administré par voie orale. De plus, des effets similaires sur le développement ont été observés avec le DBTDL et le DBTC dans l'étude de Noda (décrite dans la partie développement), ce qui vient conforter l'hypothèse de l'hydrolyse du DBTDL et que le métabolite actif est le DBTC. Ces observations justifient que le DBTDL ait la même classification que le DBTC. Par conséquent, une classification dans la catégorie 1B (H360F) a été proposée pour la fertilité.</p>			
<p>Références bibliographiques</p> <p>Dibutyltin dilaurate. CLH report. Proposal for Harmonised Classification and Labelling. ECHA, 2014 https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946.</p>	<p>Protocole</p> <p><i>Étude</i> : - <i>Voie d'exposition</i> : - <i>Animal</i> : - <i>Sexe</i> : - <i>Substance</i> : -</p> <p><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> : -</p> <p>Description des principaux effets observés</p> <p>Effets du dilaurate de dibutylétain sur le développement : pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment (formation de DBTC par hydrolyse acide du DBTDL), les études réalisées sur les deux substances ont été examinées dans le cadre des effets du DBTDL sur le développement.</p>		

Méthode	Résultats	Remarques	Réf.
Etudes sur le développement réalisées avec le DBTDL et DBTC			
Etude sur le développement réalisée chez le rat Wistar (n=10) / voie orale 50,5 mg/kg/j de DBTDL ; 24,3 mg/kg/j de DBTC ou 103,6 mg/kg/j de 3-OH-DBTDL au 8 ^{ème} jour de gestation; sacrifice au 20 ^{ème} jour de gestation.	NOAEL maternel : 50,5 (DBTDL) ; 24,3 (DBTC) et 103,6 (3OH-DBTDL) mg/kg/j, basé sur l'absence de toxicité maternelle. NOAEL fœtal : < 50,5 (DBTDL) ; 24,3 (DBTC) mg/kg/j basé sur l'absence significative de l'incidence des malformations externes et du squelette. Le 3OH-DBTDL s'est avéré moins nocif, mais des malformations ont également été observées (plus forte dose des 3 composés testés) (LOAEL : 103,6 mg/kg/j).	Etude non réglementaire, non BPL. Nombre d'animaux et de doses inférieur à la norme OCDE 414 ; cependant l'étude est de qualité satisfaisante. Pureté de la substance non précisée.	Noda et al., 1993
Etudes sur le développement réalisées avec le DBTC			
Etude sur le développement réalisée avec des groupes de 10 à 12 rats Wistar / gavage de 0 - 2,5 - 5 - 7,5 et 10 mg/kg/j du 7 au 15 ^{ème} jour de gestation.	NOAEL maternel : 5 mg/kg/j basé sur l'absence de mortalité. NOAEL fœtal : 2,5 mg/kg/j basé sur l'absence des malformations.	Etude non réglementaire, non BPL. Nombre d'animaux par groupe inférieur à celui recommandé dans les lignes directrices de l'OCDE. Pureté de la substance non précisée.	Ema et al., 1991
Etude sur le développement sur des rates Wistar en gestation exposées par gavage au DBTC. Protocole 1 (3 jours d'exposition) : 20 mg/kg/j (36-133 portées) J7-J9 ; J10-J12 ou J13-J15. Protocole 2 (1 jour d'exposition) : 20 ou 40 mg/kg/j (11 portées) traitées à J6, J7, J8 ou J9. Les femelles ont été sacrifiées à J20.	Protocole 1 : effet tératogène (malformations) dans le groupe traité de J7 à J9, mais pas dans les groupes traités J10-J12 et J13-J15. Egalement augmentation du nombre de résorptions/portée et nombre de fœtus morts dans groupe exposé J7-J9. Protocole 2 : augmentation des malformations fœtales chez les femelles exposées à J7 ou J8 aux deux doses de 20 et 40 mg/kg/j. Plus forte augmentation dans le groupe traité à J8. Pas d'effet sur les femelles traitées à J6 ou J9. Egalement augmentation du nombre de résorptions/portée, alors que le nombre de fœtus diminue dans les groupes exposés à J7 et J8. NOAEL < 20 mg/kg de DBTC basé sur les malformations fœtales et baisse de la fertilité. La	Etude non réglementaire, non BPL. Pureté de la substance non précisée.	Ema et al., 1992

	période sensible au DBTC commence à J7 et est maximum à J8. L'incidence des malformations est proportionnelle à la dose.		
Etude sur le développement réalisée sur des rates Wistar en gestation. Traitement au DBTC par gavage (10 ou 15 mg/kg/j) du 7 au 8 ^{ème} jour de gestation.	Aux deux doses de 10 ou 15 mg/kg/j, le traitement a entraîné l'absence des pertes post-implantatoires (léthalité embryonnaire) et des malformations fœtales en présence d'une toxicité maternelle (baisse de croissance pondérale).	Etude non réglementaire, non BPL. Pureté de la substance non précisée.	Ema et al., 1995.
Etude sur le développement réalisée sur des rates Wistar en gestation. Traitement au DBTC par gavage (50 ou 100 mg/kg/j) du 13 au 15 ^{ème} jour de gestation.	Les résultats suggèrent que le DBTC administré à la fin de l'organogénèse n'a pas d'effet tératogène à des doses toxiques pour les mères (baisse de croissance pondérale). Une forte incidence du nombre de pertes post-implantatoires/portée a été observée.	Etude non réglementaire, non BPL. Pureté de la substance non précisée.	Ema et al., 1996.

En ce qui concerne les effets sur le développement, l'étude de Noda et al., 1993 est la seule étude ayant examiné les effets du DBTDL. Dans cette étude, de nombreux composés du di-n-butylétain ont été testés et les effets du DBTDL sur le développement ont pu être comparés à ceux du DBTC. L'étude de Noda n'est ni BPL, ni une étude réglementaire OCDE, mais la qualité du protocole est suffisante pour la classification du DBTDL. C'est également ce qui a été conclu par le comité technique de classification et d'étiquetage du bureau européen des produits chimiques (ECB) en 2006. Seule une dose a été testée (50,5 mg/kg/j de DBTDL au 8^{ème} jour de gestation). Aucune toxicité maternelle n'a été observée, mais une plus forte incidence des malformations externe et du squelette (respectivement 30,6 % et 28,1 %) a été observée sur les fœtus par comparaison au groupe témoin. Les effets observés avec les autres composés du di-n-butylétain (di-n-butyl diacétate, -dichlorure, -maléate et-oxyde) ont été identiques aux effets observés sur le développement avec le DBTDL.

Dans l'étude d'Ema et al., 1991 (exposition de 0 - 2,5 - 5 - 7,5 et 10 mg/kg/j de DBTC du 7 au 15^{ème} jour de gestation), les effets sur le développement du DBTC ont été examinés et les résultats confirment ceux de l'étude de Noda et al., 1993. Les malformations fœtales étaient similaires aux effets observés dans les autres études sur le développement (principalement fentes labiales, ankyloglossie) et ont été observées à la dose de 5 mg/kg/j en absence de toxicité maternelle à cette dose.

D'après les malformations fœtales similaires observées après l'exposition aux DBTDL, DBTM (maléate de di-butylétain), DBTO (oxyde de di-butylétain), DBT (2-EHMA) (mono-n-butylétain tris(2-éthylhexylmercaptoacetate)) et DBTC (dichlorure de dibutylétain), on considère que c'est le composé di-n-butylétain, formé par dégradation de ces substances dans l'estomac, qui est la substance active plutôt que le groupe anionique. L'hydroxy-DBTDL (ou le produit d'hydrolyse attendu dans l'estomac l'OH-DBTC) n'est pas la substance responsable des effets tératogènes (Noda et al., 1993). Ces observations justifient que le DBTDL ait la même classification que le DBTC (DEM 194) qui est classé Repr. 1B (H360D).

Revue des études publiées après la classification du DBTC :

Plusieurs études ont été publiées entre 2003 et 2009 par l'équipe d'Ema et collaborateurs. Les études confirment les précédents résultats. De plus, ces études ont eu pour objectif d'examiner les mécanismes conduisant aux pertes embryonnaires et à la létalité observées lors de l'exposition au DBTC. Dans les études sur les rongeurs, le DBTC a diminué la concentration sérique de progestérone et le poids de l'utérus chez les mères. L'administration de progestérone en plus du DBTC a inversé la suppression de la décidualisation utérine chez le rat (Harazono et Ema, 2003) et s'est avérée efficace, au moins en partie, contre les échecs d'implantations induits par le DBTC (Ema et al., 2003). De faibles concentrations sériques de progestérone ont également été observées chez les souris exposées au DBTC. Le moment de l'exposition a également semblé intervenir sur les échecs précoces de gestation. Le DBTC nuit à la fois sur la phase précoce et le déroulement de la gestation lorsqu'il est administré au début de la gestation chez la souris et la diminution de la progestérone sérique a été évoqué par les auteurs comme étant le mécanisme conduisant à l'arrêt de la gestation (Ema et al., 2007). Deux études ont également été réalisées sur des singes cynomolgus où le DBTC a entraîné des effets embryolétaux, mais aucun effet tératogène.

Autres données pertinentes

Aucune étude *in vitro* ou *in vivo* sur cellules germinales n'est disponible. Cependant, l'exposition par gavage au DBTDL chez le rat a entraîné *in vivo* l'augmentation des lésions de l'ADN de cellules isolées du cortex cérébral (Jin, 2012). Par ailleurs, le DBTDL étant hydrolysé en DBTC dans l'estomac, les études de mutagenèse sur le DBTC ont été prises en considération. Pour le DBTC, on dispose de plusieurs études *in vitro* et *in vivo* aux résultats contrastés, mais la majorité est positive. De plus, la substance est suspectée de provoquer des mutations dans les cellules germinales (DEM 194, DBTC) (Annex 1 Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of Dibutyltin dilaurate. Adopted 05 June 2015. ECHA, 2015 (<https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946>)). Par analogie à son métabolite actif principal une classification Muta.2 (H341) a été proposée (CLH report, 2014).

COMMENTAIRES

- Chez l'Homme, les effets du dilaurate de dibutylétain sur la reproduction ou le développement n'ont pas été étudiés.
- Après examen du rapport réalisé par l'état membre rapporteur du dossier et la consultation publique, le RAC confirme qu'aucune étude spécifique sur la fertilité n'a été réalisée avec le DBTDL et que l'étude sur la fertilité du DBTC chez le rat (Ema et al., 2000) a été incluse au dossier (RAC, Opinion, 5 June 2015). Les résultats ont montré une atteinte à la fois des étapes de fertilisation et d'implantation chez les femelles traitées de 3,8 à 15,2 mg/kg/j dans la phase précoce de gestation (GD 0-3), de même que des résorptions totales pour une exposition du 4 au 7^{ème} jour de gestation (15,2 mg/kg/j). En complément des données du CLH report, le RAC a évalué la toxicité générale de l'étude et a conclu que les effets sur la reproduction n'étaient pas liés à une conséquence non-spécifique de la toxicité parentale.

Une autre étude combinée de toxicité sur la reproduction et le développement du DBTC (étude de screening) chez le rat a été ajoutée au dossier (Waalkens-Berendsen, 2003) suite à la consultation publique. Une augmentation de l'incidence de kystes ovariens a été observée chez les femelles exposées par voie alimentaire à une dose de 6,2 à 15,4 mg/kg/j. De plus, une augmentation du nombre de pertes post-implantatoires, une réduction du nombre de petits vivants et une baisse de l'indice de gestation ont été décrites. Le RAC a considéré ces effets comme étant pertinents vis-à-vis de la classification du DBTC pour la fertilité, bien qu'il ait reconnu que certains de ces effets pouvaient également être liés à une toxicité sur le développement. A noter que dans les rapports de l'ECHA et avis du RAC, aucune étude de toxicité par inhalation ou voie cutanée n'a été mentionnée avec le DBTC.

- Etant donné que :
 - 1) la toxicité fœtale (malformations externes et du squelette) observée dans le cadre de l'étude de référence a été considérée comme étant liée au traitement (dose unique de 50,5 mg/kg/j au 8^{ème} jour de gestation) (Noda et al., 1993) ;
 - 2) les effets sur les fœtus sont observés en absence de toxicité maternelle ;
 - 3) il n'y pas de raison de penser que ces effets ne soient pas pertinents chez l'humain, le RAC considère que l'exposition au DBTDL entraîne clairement des effets sur le développement. De plus, les études d'Ema et al., 1991 et Waalkens-Berendsen, 2003 réalisées avec le DBTC ont également clairement montré des effets sur le développement (pertes post-implantatoires, mortalité embryonnaire et fœtale, baisse de poids des fœtus, effets malformatifs). Concernant les effets tératogènes, plusieurs travaux réalisés par la même équipe ont permis de préciser que la fenêtre sensible d'exposition au DBTC se situait entre le 7 et 8^{ème} jour de gestation chez le rat. Néanmoins des malformations de même types (préférentiellement de la sphère oro-faciale) ont été observées au 9^{ème} jour de gestation.
- Etant donné que le DBTDL est, au moins partiellement hydrolysé dans l'estomac après une exposition par voie orale ou inhalatoire (aérosol déposé au niveau trachéobronchique et secondairement dégluti) en DBTC, le RAC est d'avis que les données sur le DBTC (produit d'hydrolyse du DBTDL) soient incluses pour la classification du DBTDL relative aux effets sur le développement.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le dilaurate de dibutylétain n'a pas été testé conformément aux règles actuellement considérées comme optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité féminine et masculine. Cependant, une baisse de la fécondité et de la fertilité a été mise en évidence chez des rates traitées par voie orale avec son métabolite principal, le dichlorure de dibutylétain. Par ailleurs, en Europe, cette substance est classée dans la catégorie 1B des agents toxiques pour la fertilité et dans la catégorie 2 des agents mutagènes pour les cellules germinales. Dans tous les cas, il est nécessaire de substituer ce produit, ou de travailler en vase clos. 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 sans dépasser la VLEP 8h. On évitera notamment les contacts cutanés avec le produit.

Chez l'homme comme chez la femme, 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. Dans tous les cas, il est conseillé de ne pas commencer une grossesse dans les trois mois suivant une exposition accidentelle.

Exposition durant la grossesse

Le dilaurate de dibutylétain n'a pas été testé conformément aux règles actuellement considérées comme adéquates afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte du développement embryonnaire et fetal (études non réglementaires et non conformes aux bonnes pratiques de laboratoires). Cependant, des effets embryotoxiques, fœtotoxiques et tératogènes (préférentiellement de la sphère oro-faciale) ont été mis en évidence chez le rat.

En Europe, le dilaurate de dibutylétain est classé dans la catégorie 1B des agents toxiques pour le développement et dans la catégorie 2 des agents mutagènes pour les cellules germinales. Du fait de cette classification, l'exposition professionnelle au dilaurate de dibutylétain est réglementairement interdite pour les femmes enceintes déclarées. Il est donc nécessaire de substituer ce produit ou, en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos.

Si malgré tout, une exposition se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

Exposition durant l'allaitement

Du fait de la classification du dilaurate de dibutylétain dans la catégorie 1B des agents toxiques pour la reproduction, il est interdit d'affecter ou de maintenir les femmes allaitant à des postes exposant à cette substance.

Si malgré tout une exposition devait se produire, une consultation auprès d'un pédiatre serait conseillée, en lui signalant cette exposition.

Ce produit est classé toxique pour la reproduction de catégorie 1B dans l'Union Européenne (substances présumées toxiques pour la reproduction humaine). Il est 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).

Par ailleurs, les femmes enceintes et les femmes allaitant ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents chimiques qui satisfont aux critères de classification pour la toxicité pour la reproduction de catégorie 1A, 1B, ou catégorie supplémentaire des effets sur ou *via* l'allaitement (art. D. 4152-10 du Code du travail). Cette obligation ne s'applique cependant que lorsque la femme s'est déclarée enceinte.