

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 194

### Dichlorure 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 <sup>er</sup> 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 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> 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

$C_8H_{18}Cl_2Sn$

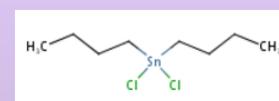
#### Numéro CAS

683-18-1

#### Famille chimique

Composés organiques de l'étain

#### Formule éclatée



#### Synonymes

-

#### Names / Synonyms

Dibutyltin dichloride;  
DBTC

#### 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 <sup>3</sup> (composés organiques de l'étain) (valeur admise en France, non réglementaire, selon circulaire du ministère chargé du travail de 1984) Valeur en Allemagne (AGS) : 0,009 mg/m <sup>3</sup> (0,0018 ppm) pour la fraction inhalable et les vapeurs sur 8h de travail

## CARACTÉRISTIQUES

<p><b>Propriétés physicochimiques</b></p> <p>Dibutyltin dichloride. Substances of Very High Concern (SVHC). Annex XV dossier. Proposal for identification of a substance as a CMR cat 1A or 1B, PBT, vPvB or a substance of an equivalent level of concern. ECHA, 2012 (<a href="https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.94">https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.94</a>).</p> <p>Di-n-butyltin dichloride. In: HSDB. US NLM, 2010 (<a href="https://toxnet.nlm.nih.gov/">https://toxnet.nlm.nih.gov/</a>).</p>	<p><b>Forme</b> : solide cristallin blanc</p> <p><b>Solubilité</b> : peu soluble dans l'eau (320 mg/L à 20°C), soluble dans les éthers, alcools et le benzène.</p> <p><b>Volatilité</b> : très peu volatil (tension de vapeur : 0,06 Pa à 20 °C)</p> <p><b>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moléculaire : 303,85</li> <li>• pKa : -</li> <li>• Liaison protéine : -</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (<math>K_{ow}</math>) : <math>\log K_{ow} = 0,97</math> à <math>1,89</math> (valeur estimée) selon les sources</li> </ul> <p><b>Autre</b> : utilisé dans l'industrie sous forme liquide, essentiellement comme intermédiaire de synthèse.</p> <p><b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 12,43 mg/m<sup>3</sup></p>
<p><b>Toxicocinétique</b></p> <p>Dibutyltin dilaurate. CLH report. Proposal for Harmonised Classification and Labelling. ECHA, 2014 (<a href="https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946">https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946</a>).</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 (<a href="https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946">https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946</a>).</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><b>Voies d'exposition</b> : cutanée et respiratoire sous forme d'aérosols ou de vapeurs</p> <p><b>Métabolisme</b> : aucune information chez l'humain n'a été identifiée. Les études chez le rat permettent de conclure à une absorption par voie orale, mais elle n'a pas été quantifiée. Son absorption par voies inhalatoire et cutanée est probable.</p> <p>Concernant son métabolisme, les seules données proviennent d'une étude chez le rat réalisée par voie intrapéritonéale (dose unique de 4 mg/kg de DBTC) (Ishizaka et al., 1989). Après 6 heures, on le retrouve principalement dans le foie, les reins et la rate, son accumulation au niveau du cerveau étant plus lente. Après 3 jours, les concentrations dans le cerveau sont maximales et atteignent 1/5 des concentrations observées dans le foie ou les reins. Sa demi-vie dans le foie, les reins et le sang est de 3 à 5 jours chez le rat. Les métabolites identifiés sont le dichlorure de 3-hydroxydibutylétain, le dichlorure de 4-hydroxydibutylétain et le trichlorure de butylétain. Le DBTC et le dichlorure de 3-hydroxydibutylétain sont excrétés dans la bile et pourraient être impliqués dans les lésions du foie et des voies biliaires.</p> <p>Son passage placentaire et sa présence dans le lait maternel chez la femme ne sont pas documentés.</p> <p>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><b>Indices biologiques d'exposition</b></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<sup>ère</sup> 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 dichlorure 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>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)

Le dichlorure de dibutylétain atteint la fécondité et la fertilité chez la rate (NOAEL de 3,8 mg/kg/j). Les effets sur l'appareil reproducteur des mâles ont été trop peu étudiés (pas d'évaluation possible).

#### Synthèse des données animales (développement)

Le dichlorure de dibutylétain est embryotoxique, fœtotoxique et tératogène chez le rat (NOAEL de 2,5 mg/kg/j) et embryolétal chez le singe. Une diminution des taux de progestérone sérique conduisant à une embryolétalité est observée 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 ( <a href="https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946">https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946</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> : -								
Annex 1 Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of Dibutyltin dilaurate. Adopted 05 June 2015. ECHA, 2015 ( <a href="https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946">https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946</a> ).	Description des principaux effets observés								
	<b>Effets du dichlorate de dibutylétain sur la fertilité (DBTC) :</b> L'étude de fertilité réalisée par Ema et al., (2000) est l'étude de référence retenue dans le cadre de la classification du DBTC. Il 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.  Etude sur la fertilité :								
	<table border="1"> <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 ↗ du nombre de femelles non gestantes, ↘ du nombre d'implantations par femelle et ↗ pertes pré-implantatoires par comparaison au groupe témoin. Toxicité systémique observée uniquement dans le groupe exposé à la plus forte dose (↘ poids du corps).</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 ↗ du nombre de femelles non gestantes, ↘ du nombre d'implantations par femelle et ↗ pertes pré-implantatoires par comparaison au groupe témoin. Toxicité systémique observée uniquement dans le groupe exposé à la plus forte dose (↘ poids du corps).	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 ↗ du nombre de femelles non gestantes, ↘ du nombre d'implantations par femelle et ↗ pertes pré-implantatoires par comparaison au groupe témoin. Toxicité systémique observée uniquement dans le groupe exposé à la plus forte dose (↘ poids du corps).	Etude non réglementaire, non BPL, mais de qualité satisfaisante.  Pureté : 97 %	Ema et al., 2000						

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 (femelles exposées de J0 à J3). De plus pour la 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).

Chez les femelles exposées du 4 au 7<sup>ème</sup> 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).

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.

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).

<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>										
Annex 1 Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of Dibutyltin dilaurate. Adopted 05 June 2015. ECHA, 2015 <a href="https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946">https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.946</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> : -									
	<b>Description des principaux effets observés</b>										
	Effets du dichlorure de dibutylétain sur le développement (DBTC) : principales études ayant recherché les fenêtres les plus sensibles à l'exposition au DBTC										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="754 1529 1066 1574">Méthode</th> <th data-bbox="754 1585 1066 1630">Résultats</th> <th data-bbox="754 1641 1066 1686">Remarques</th> <th data-bbox="754 1697 1066 1742">Réf.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="754 1585 1066 2072">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<sup>ème</sup> jour de gestation; sacrifice au 20<sup>ème</sup> jour de gestation.</td> <td data-bbox="754 1585 1066 2072">NOAEL maternel : 50,5 (DBTDL) ; 24,3 (DBTC) et 103,6 (3-OH-DBTDL) mg/kg/j, basé sur l'absence de toxicité maternelle.  NOAEL fœtal : &lt; 50,5 (DBTDL) ; 24,3 (DBTC) mg/kg/j basé sur l'absence significative de l'incidence des malformations externes et du squelette. Le 3-OH-DBTDL s'est avéré moins nocif, mais des malformations ont également été observées</td> <td data-bbox="754 1585 1066 2072">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</td> <td data-bbox="754 1585 1066 2072">Noda et al., 1993</td> </tr> </tbody> </table>	Méthode	Résultats	Remarques	Réf.	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 <sup>ème</sup> jour de gestation; sacrifice au 20 <sup>ème</sup> jour de gestation.	NOAEL maternel : 50,5 (DBTDL) ; 24,3 (DBTC) et 103,6 (3-OH-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 3-OH-DBTDL s'est avéré moins nocif, mais des malformations ont également été observées	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		
Méthode	Résultats	Remarques	Réf.								
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 <sup>ème</sup> jour de gestation; sacrifice au 20 <sup>ème</sup> jour de gestation.	NOAEL maternel : 50,5 (DBTDL) ; 24,3 (DBTC) et 103,6 (3-OH-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 3-OH-DBTDL s'est avéré moins nocif, mais des malformations ont également été observées	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								

	(plus forte dose des 3 composés testés) (LOAEL : 103,6 mg/kg/j).		
Etude sur le développement réalisée avec des groupes de 10 à 12 rats Wistar / gavage de 0 - 2,5 - 5 et 10 mg/kg/j du 7 au 15 <sup>ème</sup> jour de gestation.	NOAEL maternel : 5 mg/kg/j basé sur $\nearrow$ de la mortalité.  NOAEL fœtal : 2,5 mg/kg/j basé sur $\nearrow$ 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 non dans les groupes traités J10-J12 et J13-J15. Egalement $\nearrow$ nombre des résorptions/portée et du nombre de fœtus morts dans groupe exposé J7-J9.  Protocole 2 : $\nearrow$ 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 $\nearrow$ du nombre de résorptions/portée, alors que le nombre de fœtus $\searrow$ 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 période sensible au DBTC commence à J7 et est maximum à J8. L'incidence des malformations est proportionnelle à la dose.	Etude non réglementaire, non BPL. Pureté de la substance non précisée.	Ema et al., 1992
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 <sup>ème</sup> jour de gestation.	Aux deux doses de 10 ou 15 mg/kg/j, le traitement a entraîné $\nearrow$ 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	Les résultats suggèrent que le DBTC administré à la fin de l'organogénèse n'a pas d'effet tératogène à des	Etude non réglementaire, non BPL. Pureté de la substance non précisée.	Ema et al., 1996.

100 mg/kg/j) du 13 au 15 <sup>ème</sup> jour de gestation.	doses toxiques pour les mères (baisse de croissance pondérale). Une forte incidence du nombre de pertes post-implantatoires/portée a été observée.		
--	--	--	--

Dans les études réalisées par Ema et ses collaborateurs (Ema et al., 1992, 1995 et 1996) les résultats ont montré que les expositions entre les 7 et 8<sup>ème</sup> jours de gestation entraînaient une augmentation de l'incidence des malformations (principalement fentes labiales, ankyloglossies) comparables à celles précédemment observées dans d'autres études sur le développement avec le DBTC et le DBTDL (Noda et al., 1993 ; Ema et al., 1991). Les effets tératogènes sont plus marqués au 8<sup>ème</sup> jour de gestation, alors qu'ils n'apparaissent pas lorsque les femelles sont exposées au 6<sup>ème</sup> ou au 9<sup>ème</sup> jour de gestation, ou encore plus tard au cours de la gestation. La létalité embryonnaire a été observée sur une plage d'exposition plus étendue : du 6 au 15<sup>ème</sup> jour de gestation. Pour conclure, les effets tératogènes du DBTC sont observés lorsque l'exposition se déroule entre les 7<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup> jours de gestation. La fenêtre la plus sensible se situant au 8<sup>ème</sup> jour, alors que l'embryolétalité a été observée à toutes les étapes du développement testées.

#### **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. Néanmoins, les études sur le métabolisme ont montré que le DBTC pouvait atteindre plusieurs organes par l'intermédiaire de la circulation systémique et qu'il était donc possible d'envisager qu'il atteigne les testicules ou les ovaires.

Un essai *in vivo* de mutation sur des cellules somatiques de mammifères a donné un résultat positif (étude BPL), ainsi que plusieurs tests *in vitro* de mutagénicité/génotoxicité. La substance est donc suspectée de provoquer des mutations dans les cellules germinales (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>)).

Une diminution du taux de progestérone sérique est observée chez la souris conduisant à l'arrêt de la gestation. (Ema M, Fujii S, Ikka T, Matsumoto M et al. - Early pregnancy failure induced by dibutyltin dichloride in mice. *Environ Toxicol.* 2007 ; 22 (1) :44-52). Cet effet n'est pas observé chez le singe. (Ema M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A et al. - Developmental toxicity of dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys. *Reprod Toxicol.* 2007 ; 23 (1) : 12-19).

## COMMENTAIRES

- Chez l'humain, les effets du dichlorure de dibutylétain (DBTC) sur la reproduction ou le développement n'ont pas été étudiés.
- Les effets du DBTC sur la fertilité ont été examinés principalement à partir d'une étude réalisée chez le rat (Ema et al., 2000). (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>)). 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<sup>ème</sup> 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 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 (ex : diminution du nombre de petits vivants) 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.
- Les effets du DBTC sur le développement ont été examinés à partir de plusieurs études réalisées chez le rat par la même équipe (Ema et al., 1991, 1992, 1995 et 1995). Des pertes post-implantatoires, une mortalité embryonnaire et fœtale, des effets malformatifs et une baisse de poids des fœtus sont parmi les effets les plus fréquemment observés. Ces travaux ont également contribué à déterminer que, concernant l'effet tératogène, la fenêtre sensible d'exposition se situait aux 7 et 8<sup>ème</sup> jours de la gestation. Néanmoins des malformations de même types (préférentiellement de la sphère oro-faciale) ont été observées au 9<sup>ème</sup> jour de gestation.  
Des études complémentaires réalisées entre 2003 et 2008 ont notamment permis d'observer les effets embryolétaux du DBTC également chez le singe. Le mécanisme proposé pour expliquer l'embryolétalité est la baisse de progestérone sérique chez les mères. Cette baisse des taux de progestérone sérique n'a toutefois été constatée que chez les rongeurs (pas chez le singe).
- Le DBTC a été classé dans la catégorie Repr. 1B (H360FD) pour la fertilité et le développement en 2008 (Repr. Cat 2 ; R60-61 ancienne directive 67/548/CEE).

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Le dichlorure 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 fertilité a été mise en évidence chez des rates traitées par voie orale.

Par ailleurs, en Europe, cette substance est classée réglementairement 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 dichlorure 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 fœtal (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 ainsi qu'une diminution des taux de progestérone sérique conduisant à une embryolétalité chez la souris et le rat.

En Europe, cette substance est classée réglementairement 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 dichlorure 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 dichlorure de dibutylétain dans la catégorie 1B des substances 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 cancérigènes, 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 cancérigènes, 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 cancérigène, 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.