

FICHE DEMETER

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

N° DEM 081

Formule

C₁₃H₁₃N₃

Numéro CAS

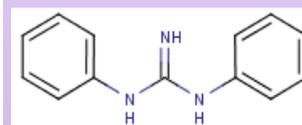
102-06-7

1,3-Diphénylguanidine

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

Famille chimique

Formule éclatée



	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Baisse de la motilité et la quantité du sperme, anomalies morphologiques des spermatozoïdes, baisse du poids des testicules, atteinte de la spermatogénèse, baisse de fertilité
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Augmentation du cycle œstral
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet en absence de toxicité maternelle, non tératogène
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas d'effet en absence de toxicité maternelle
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

Synonymes

DPG

Names / Synonyms

1,3-Diphenyl-guanidine

FT INRS

Pas de fiche

Biotox

Pas de fiche

Légende



Pas d'effet



Pas d'évaluation possible



Preuves limitées d'un effet



Preuves suffisantes d'un effet

Glossaire

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : Catégorie 3 (R62) risque possible d'altération de la fertilité (25 ^{ème} ATP Décembre 1998).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	ACGH-TWA = 5 mg/m ³

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : aiguilles cristallines incolores ou poudre blanche.
	Solubilité : peu soluble dans l'eau (très alcalin), soluble dans l'alcool et l'éther.
	Volatilité : modérément volatil (0,17 kPa à 20 °C).
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait :
	<ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 211,26 g • Pka : 10,12 à 25 °C • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{OW}) : -
	Autre : -
	Facteur de conversion : 1 ppm = 4,10 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : respiratoire, digestive et percutanée.
	<p>Métabolisme : facilement absorbé par voie digestive, faiblement par voie cutanée (environ 10 % chez le rat). Son absorption par inhalation n'a pas été quantifiée.</p> <p>Après absorption la DPG se distribue rapidement dans tout l'organisme. On la retrouve en particulier au niveau du foie, des reins, des intestins. Après absorption orale, la quasi totalité de la DPG est éliminée sous forme inchangée ou sous forme de métabolites aussi bien dans les urines que dans les fèces. Les principaux métabolites identifiés sont la N-(4-hydroxyphenyl)-N'-phenylguanidine (4HPG), la N,N'-bis-(pentafluorophenyl)-guanidine (BPG) et la N'-hydroxy-N,N'-bis-(pentafluorophenyl)-guanidine (HBPG).</p> <p>Sa présence dans le lait maternel n'est pas documentée.</p>
Indices biologiques d'exposition	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.

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines	
Références bibliographiques	Résultats
Titova EY – Gig. Tr. Sostoyanie Spetsificheskikh Funkts. Rab. Neftekhim Khim. Prom-sti., 67, 1974. In: N,N'-diphenyl-Guanidine. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities ; 1996 (non publié).	Une perturbation du métabolisme des hormones stéroïdiennes entraînant des aménorrhées a été décrite chez des femmes employées dans l'industrie du caoutchouc (Titova, 1974 ; Dossier classif., 1995) (Étude non disponible).
Synthèse des données humaines	
Aucune donnée fiable ne permet d'évaluer les effets du 1,3-diphénylguanidine sur la reproduction ou le développement.	

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
Irwin RD - 1,3-Diphenylguanidine (CAS N° 102-06-7) administered in feed to F344/N Rats and B6C3F ₁ Mice. Technical Report Series N°42. National Toxicology Program, 1995 http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/ST_rpts/tox042.pdf .	<i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (90 jours) <i>Doses</i> : 250, 500, 750, 1 500 et 3 000 ppm (environ 16, 32, 49, 95 et 181 mg/kg/j) <i>Voie d'exposition</i> : orale (nourriture) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>Sexe</i> : mâle/femelle <i>BPL</i> : nd <i>Substance</i> : DPG (98,9 %) <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	Description des principaux effets observés L'exposition à la plus forte dose a entraîné une forte mortalité aussi bien chez les mâles que chez les femelles (6 mâles sur 10, et la totalité des femelles). Chez les femelles, une hypoplasie utérine a été observée à partir de 750 ppm, ainsi qu'un allongement du cycle œstral. Chez les mâles une diminution de la motilité des spermatozoïdes a uniquement été observée dans le groupe exposé à 1 500 ppm. La diminution de la spermatogenèse et des glandes annexes (prostate, hypospermie) occasionnellement observée dans le groupe exposé à 3 000 ppm est considérée comme secondaire au mauvais état général des animaux. La DSENO sur la fertilité des mâles et des femelles est de 500 ppm.
Références bibliographiques	Protocole
Irwin RD - 1,3-Diphenylguanidine (CAS N° 102-06-7) administered in feed to F344/N Rats and B6C3F ₁ Mice. Technical Report Series N°42. National Toxicology Program, 1995 http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/ST_rpts/tox042.pdf .	<i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (90 jours) <i>Doses</i> : 250, 500, 750, 1 500 et 3 000 ppm (18, 38, 57, 115, 231 mg/kg/j) <i>Voie d'exposition</i> : orale (nourriture) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Animal</i> : souris <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>Sexe</i> : mâle/femelle <i>BPL</i> : nd <i>Substance</i> : DPG (98,9 %) <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	Description des principaux effets observés Malgré l'absence de mortalité, une forte toxicité a été observée chez les animaux exposés à la plus forte dose (anomalie de posture, forte perte de gain pondéral (de l'ordre de 20 %), alopecie).

	<p>Un allongement du cycle œstral a été observé chez les femelles exposées à 3 000 ppm, de même qu'une diminution de la motilité des spermatozoïdes et l'augmentation du nombre des spermatides au niveau des testicules.</p> <p>La DSENO sur la fertilité des mâles et des femelles est de 1 500 ppm.</p>
Références bibliographiques	Protocole
Bempong MA, Hall EV - Reproductive toxicology of 1,3-diphenylguanidine: analysis of induced sperm abnormalities in mice and hamsters and reproductive consequences in mice. <i>J Toxicol Envir Health.</i> 1983 ; 11 (4-6) : 869-78.	<p><i>Étude</i> : fertilité (15 semaines) <i>Doses</i> : 4 et 8 mg/kg/j</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson) <i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Animal</i> : souris <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>Sexe</i> : mâle <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : DPG (préparation dans une solution de 0,025 % d'acide acétique) <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p style="text-align:right"><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>Après 85 jours de traitement, une augmentation significative des anomalies morphologiques des spermatozoïdes, respectivement 42 et 75 % aux doses de 4 et 8 mg/kg/j, a été observée (versus 3,5 % chez les témoins).</p> <p>Les auteurs ont par ailleurs décrit une baisse de la numération des spermatozoïdes et du poids des testicules d'intensité croissante en fonction de la dose et de la durée du traitement. De plus, la présence croissante dans le temps de cellules germinales au niveau de l'épididyme a été observée, jusqu'à atteindre à la plus forte dose un nombre supérieur à celui des spermatozoïdes.</p> <p>Les examens histologiques ont également révélé la présence de tubes séminifères irréguliers, ainsi que l'absence d'une membrane basale bien délimitée.</p>
Références bibliographiques	Protocole
Bempong MA, Hall EV - Reproductive toxicology of 1,3-diphenylguanidine: analysis of induced sperm abnormalities in mice and hamsters and reproductive consequences in mice. <i>J Toxicol Envir Health.</i> 1983 ; 11 (4-6) : 869-78.	<p><i>Étude</i> : fertilité (15 semaines) <i>Doses</i> : 4 et 8 mg/kg/j</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson) <i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Animal</i> : hamster <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>Sexe</i> : mâle <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : DPG (préparation dans une solution de 0,025 % d'acide acétique) <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p style="text-align:right"><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>Les anomalies morphologiques du sperme des animaux exposés à 4 ou 8 mg/kg/j ont fluctué irrégulièrement entre les 30 et 75 premiers jours du traitement au DPG. Ensuite, l'augmentation des anomalies morphologiques s'est révélée plus constante, fonction de la dose, jusqu'à la fin du traitement.</p> <p>Aucune autre donnée n'est mentionnée dans l'article.</p>
Synthèse des données animales vis-à-vis de la fertilité	
<p>Les effets du 1,3-phénylguanidine sur la fertilité n'ont pas été testés chez l'animal (pas d'étude de reproduction). La 1,3-diphénylguanidine a un effet sur l'appareil reproducteur des mâles (atteinte testiculaire et tératospermie) et des femelles (un effet ovarien et utérin indirect évoqué).</p> <p>La 1,3-diphénylguanidine est classée toxique pour la reproduction de catégorie 3 pour la fertilité (R62).</p>	
Références bibliographiques	Protocole
Yasuda Y, Tanimura T - Effect of diphenylguanidine on development of mouse fetuses. <i>J Environ Pathol Toxicol.</i> 1980 ; 4 (1) : 451-56.	<p><i>Étude</i> : développement pré-natal <i>Doses</i> : 0,25 ; 1 ; 4 et 10 mg/kg/j</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Animal</i> : souris <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j1-j21</p> <p><i>Sexe</i> : femelle <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : DPG <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p style="text-align:right"><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>Aucune toxicité maternelle n'a été observée dans le groupe d'animaux traités (croissance pondérale comparable à celle du groupe témoin).</p> <p>Le traitement n'a entraîné aucun effet sur le nombre des fœtus morts, sur la taille des portées ou le rapport des sexes. Cependant, une diminution significative du nombre des implantations a été observée chez les femelles exposées à la plus forte dose. Un retard d'ossification du talus a été observé</p>

uniquement dans le groupe d'exposition à 4 mg/kg, sans qu'une relation effet-dose n'ait pu être établie. D'autres anomalies (polydactylie), considérées comme étant spontanées, ont sporadiquement été observées.

Les auteurs ont conclu que la 1,3-diphénylguanidine n'avait pas d'effet sur le développement fœtal jusqu'à une dose de 4 mg/kg/j (DSENO).

Références bibliographiques	Protocole
Monsanto, A Range-Finding Teratology study in Rats with DPG (1985). EPA-Bericht: Microfiche N° 526392-2, Document 89-910000162 (1991). In: 1,3-Diphenylguanidine. In: IUCLID Dataset. European Commission - European Chemicals Bureau, 2000 (http://ecb.jrc.ec.europa.eu/).	<p><i>Étude</i> : développement pré-natal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DPG</p> <p><i>Doses</i> : 10, 50, 100, 150 et 200 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 4</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>Le fort taux de mortalité maternelle n'a pas permis l'examen des fœtus à partir des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg/j (5 femelles/groupe).</p> <p>Aux deux plus faibles doses, le traitement n'a eu aucun effet sur le nombre d'implantations et de pertes post-implantatoires, ou sur le nombre de fœtus viables.</p> <p>La DSENO sur le développement est de 50 mg/kg/j.</p>

Références bibliographiques	Protocole
Monsato, Monsanto material safety data: DPG accelerator. Monsanto Compagny, St. Louis, Missouri, 1986. In: 1,3-Diphenylguanidine. In: IUCLID Dataset. European Commission - European Chemicals Bureau, 2000 (http://ecb.jrc.ec.europa.eu/).	<p><i>Étude</i> : développement pré-natal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DPG</p> <p><i>Doses</i> : 5, 25 et 50 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 4</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>La plus forte dose a entraîné une sévère toxicité maternelle (épuisement, ataxie, état léthargique et une baisse de la croissance pondérale) (25 animaux/groupe), associée à une toxicité fœtale (réduction du poids des fœtus, augmentation des pertes post-implantatoires et présence d'anomalies du développement). Le traitement n'a entraîné aucun effet tératogène, quelque soit la dose d'exposition.</p> <p>La dose sans effet sur le développement est de 25 mg/kg/j (DSENO).</p>

Synthèse des données animales vis-à-vis du développement

Administré pendant la gestation, la 1,3-diphénylguanidine est fœtotoxique à des doses toxiques pour les mères. Elle n'est pas tératogène.

Autres données pertinentes	En raison de l'ensemble des résultats obtenus <i>in vitro</i> , la 1,3-diphénylguanidine n'a pas été classée parmi les substances mutagènes.
-----------------------------------	--

COMMENTAIRES

- La littérature ne dispose d'aucune donnée chez l'homme sur la reproduction ou le développement.
- Les résultats de l'étude de Bempong, confortés par ceux du NTP (études de toxicité à doses répétées chez le rat, la souris et le hamster), justifient une classification Catégorie 3, R62. Les études concernant la femelle sont ambiguës.
- La DPG ne semble pas avoir d'effet sur le développement embryonnaire ou fœtal chez l'animal aux doses n'entraînant pas de toxicité maternelle. Ces données ne permettent pas de classer la substance pour ses effets sur le développement.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

La 1,3-diphénylguanidine a été testée selon des études adéquates de bonne qualité chez les rongeurs. Les résultats de ces études sont généralement concordants et relatent des anomalies de nombre, de morphologie et de motilité des spermatozoïdes, des anomalies morphologiques testiculaires, ainsi que des perturbations endocriniennes chez les femelles avec allongement du cycle œstral. Une étude de fiabilité douteuse rapportent des aménorrhées plus fréquentes chez des femmes professionnellement exposées. Une étude de développement prénatal de bonne qualité signale une diminution significative des implantations chez les femelles exposées.

L'ensemble de ces données doit être considéré comme un signal d'alerte fort d'atteinte à la fertilité masculine et féminine. Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, il faudra évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à la VLEP. Dans tous les cas, une recherche de substitution de cette substance est nécessaire. Les contacts cutanés seront également évités.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée, fournissant au spécialiste toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

La 1,3-diphénylguanidine a été testée dans plusieurs études chez le rongeur. Une étude de bonne qualité scientifique met en évidence des retards d'ossification, sans qu'un effet-dose puisse être retenu, et une étude moins fiable sur le plan méthodologique relate des pertes post-implantatoires et anomalies du développement.

Les études ont montré des effets, qui peuvent être considérés comme des signaux d'alerte douteux. Du fait de signaux d'alerte bien que douteux, nous proposons de prendre une marge de sécurité supplémentaire et de considérer que la valeur moyenne d'exposition atmosphérique ou l'indice biologique d'exposition à ne pas dépasser est égale au dixième de la valeur officielle (VLEP et/ou VLB).

Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée 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, on évitera d'exposer une femme allaitant. Si malgré tout une exposition s'était produite, il est conseillé d'orienter l'enfant vers une consultation pédiatrique et bien entendu d'arrêter l'allaitement.

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

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

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) 1,3-diphénylguanidine (2007, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
IUCLID	18/02/2000
Etiquetage	W035 (10/1996)
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
TOXNET	
HSDB	05/02/2005
GENE-TOX	Aucun
CCRIS	12/01/2003
IRIS	Aucun
Toxline	3 références
Bases de données bibliographiques	Février 2009
INRS-Biblio	
DART	
Medline	
Reprotox	
CISME (CD docis)	
Ouvrages spécifiques reproduction	
Shepard et Thomas	Aucun
Lewis	1991
Frazier et Hage	Aucun

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