

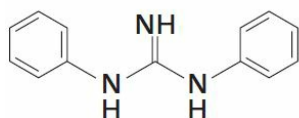
# 1,3-Diphénylguanidine

Fiche toxicologique n°308

## Généralités

Edition \_\_\_\_\_ 2015

Formule :



## Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>	Nom <b>1,3-Diphénylguanidine</b>
	Numéro CAS <b>102-06-7</b>
	Numéro CE <b>203-002-1</b>
	Numéro index <b>612-149-00-4</b>
	Synonymes <b>DPG (nom générique) , N,N'-diphénylguanidine</b>

## Etiquette



1,3-Diphénylguanidine

### Danger

- H302 - Nocif en cas d'ingestion
- H315 - Provoque une irritation cutanée
- H319 - Provoque une sévère irritation des yeux
- H335 - Peut irriter les voies respiratoires
- H361f - Susceptible de nuire à la fertilité
- H411 - Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

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

203-002-1

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

**ATTENTION : pour les mentions de danger H302 et H361, se reporter à la section "Réglementation".**

## Caractéristiques

## Utilisations

- Accélérateur de vulcanisation du caoutchouc.
- Intermédiaire de synthèse.

## Propriétés physiques

[1 à 4]

La 1,3-diphénylguanidine (DPG) est un solide sous forme de poudre cristalline blanche, avec une très légère odeur. Elle est peu soluble dans l'eau (environ 1 mg/L à 25 °C), soluble dans l'éthanol, le chloroforme, le toluène et très soluble dans l'éther éthylique.

Nom Substance	Détails
1,3-Diphénylguanidine	N° CAS <b>102-06-7</b>
	Etat Physique <b>Solide</b>
	Masse molaire <b>211,27</b>
	Point de fusion <b>150 °C</b>
	Point d'ébullition <b>Décomposition à partir de 170 °C</b>
	Densité <b>1,13</b>
	Pression de vapeur <b><math>5,33 \cdot 10^{-4}</math> Pa à 25 °C</b>
	Point d'éclair <b>&gt; 157 °C</b>
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow) <b>2,89 (estimé)</b>

## Propriétés chimiques

[4 à 6]

Selon les procédés d'utilisation de la DPG, des produits de dégradation tels que l'aniline peuvent se former.

Par ailleurs, les solutions contenant de la DPG sont fortement alcalines.

Des produits de décomposition dangereux se forment en cas de feu, tels que du monoxyde ou dioxyde de carbone, oxydes d'azote.

## VLEP et mesurages

### Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Aucune VLEP française, européenne ou américaine n'a été spécifiquement établie pour la DPG.

### Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

Aucune méthode validée n'est actuellement disponible pour la mesure de la diphénylguanidine dans l'air des lieux de travail.

## Incendie - Explosion

[5, 7 à 9]

La 1,3-diphénylguanidine est une poudre combustible dont les poussières peuvent former avec l'air un mélange explosif. À l'état liquide, la substance peut émettre suffisamment de vapeurs pour s'enflammer (point d'éclair à partir de 157 °C).

En cas d'incendie dans lequel serait impliquée la substance 1,3-diphénylguanidine sous forme solide, les agents d'extinction préconisés sont l'eau pulvérisée avec additif et les mousses. Éviter le dioxyde de carbone, les poudres et l'eau en jet bâton pouvant remettre en suspension la poudre et créer une explosion.

En cas d'incendie dans lequel serait impliquée la substance 1,3-diphénylguanidine sous forme liquide, les agents d'extinction sont préférentiellement les agents chimiques, l'eau pulvérisée avec additif, le dioxyde de carbone et les mousses.

Les intervenants qualifiés seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons de protection.

## Pathologie - Toxicologie

### Toxicocinétique - Métabolisme

[10 à 15]

*La 1,3-diphénylguanidine (DPG) est facilement absorbée par voie orale, elle est rapidement distribuée dans l'organisme. Elle subit une métabolisation puis est excrétée par les urines et les fèces sous forme inchangée ou métabolisée.*

### Chez l'animal

Après une administration par voie orale (doses de 320 à 32 000 µg/kg pc) chez le rat, la DPG est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal et se distribue dans l'ensemble des tissus, avec une concentration plus élevée dans le foie. La DPG est ensuite métabolisée de façon intensive en trois métabolites majeurs et deux métabolites mineurs (métabolites non identifiés), puis excrétée en quantités quasi équivalentes dans l'urine et les fèces. 75 % de la DPG sont détectés dans la bile 6 heures après l'administration, témoignant de l'existence d'un cycle entéro-hépatique.

L'absorption, la répartition et l'excrétion de la DPG sont très peu affectées par la voie d'administration chez les rats (voie orale ou intraveineuse). Aucune accumulation dans les tissus n'a été constatée chez les lapins.

L'absorption de la DPG par voie cutanée est faible chez les rats (10 % d'absorption dans une période de 120 heures, soit environ 0,08 % par heure). Après absorption, la DPG se distribue immédiatement dans l'ensemble de l'organisme et est éliminée principalement dans les urines et les fèces.

## Toxicité expérimentale

### Toxicité aiguë

[12, 13]

**La DPG provoque une toxicité modérée par ingestion. Elle n'est pas irritante par voie cutanée mais provoque une sévère irritation oculaire chez le lapin. La DPG ne présente pas de propriété sensibilisante pour la peau chez le cobaye.**

#### Toxicité systémique

Après une administration orale unique, la DPG présente une toxicité modérée avec une DL50 chez le rat (mâle et femelle) de 109 mg/kg pc. Les symptômes observés sont de type neurologique et l'examen post-mortem révèle une coloration foncée au niveau du foie et une irritation sévère du tractus gastro-intestinal.

La DPG présente une faible toxicité par voie cutanée, la DL50 chez le rat étant supérieure à 2 000 mg/kg pc puisqu'aucun décès n'est observé à cette dose après une application topique sous occlusion pendant 24 heures. Les signes cliniques observés se limitent à une irritation cutanée transitoire au site d'application.

Il n'existe pas de donnée sur la toxicité aiguë par inhalation de la DPG.

#### Irritation

La DPG est sévèrement irritante pour les yeux chez le lapin.

Concernant l'irritation cutanée, elle n'est pas irritante dans deux études réalisées chez le lapin.

#### Sensibilisation

Dans un test de sensibilisation utilisant la méthode de maximisation de Magnusson-Kligman, la DPG ne présente pas de propriété sensibilisante pour la peau chez le cobaye.

### Toxicité subchronique, chronique

[12 à 15]

**Lors des études de toxicité subchronique de la DPG par voie orale, les principaux effets observés sont une diminution importante du gain de poids et de la prise alimentaire. Les doses les plus fortes de DPG entraînent une mortalité élevée des animaux, les femelles étant plus sensibles que les mâles. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité chronique de la DPG.**

Diverses études sur la toxicité à court et moyen termes par voie orale sont disponibles pour la DPG (études de 14, 28 ou 90 jours). Des effets similaires sont identifiés chez le rat et la souris, à type de forte réduction du gain de poids et de la prise alimentaire.

Dans une étude préliminaire de toxicité répétée chez le rat (14 jours), la DPG administrée par gavage aux doses de 0, 30, 60 et 75 mg/kg pc/j provoque un taux de mortalité de 50 % et 83 % aux deux plus fortes doses. La dose de 30 mg/kg pc/j est bien tolérée chez les mâles alors que les femelles présentent à cette dose une perte de poids et une réduction de la prise alimentaire. Aucune lésion n'est décelée lors de l'examen macroscopique. La dose minimale ayant un effet néfaste observé est de 30 mg/kg pc/j.

Dans une autre étude préliminaire de toxicité répétée chez le rat et la souris (14 jours), la DPG a été administrée dans l'alimentation à des mâles et femelles aux doses de 0, 250, 500, 750, 1 500 et 3 000 ppm (soit 22,5 - 44,5 - 64,5 - 124 et 183 mg/kg pc/j chez le rat et 51, 102, 141, 285 et 632 mg/kg pc/j chez la souris). Les trois plus fortes doses provoquent une réduction de la prise alimentaire et des gains de poids chez les rats ; une réduction des gains de poids est observée chez les souris femelles à la plus forte dose. Aucune mortalité n'est observée au cours de l'étude, ni aucune anomalie lors de l'examen macroscopique chez tous les animaux.

Dans une étude sur la toxicité répétée (28 jours), l'administration par gavage de DPG aux doses de 0, 10, 30 et 90 mg/kg pc/j provoque chez le rat des effets aux deux plus fortes doses. Le taux de mortalité est de 10 % pour les mâles et 70 % pour les femelles à la dose de 90 mg/kg pc/j, dose proche de la DL50 aiguë de 107 mg/kg pc déterminée chez le rat. À cette dose, les animaux présentent une réduction des gains de poids et de la prise alimentaire. À la dose de 30 mg/kg pc/j, une réduction de la glycémie (dans les deux sexes) et une augmentation de la numération plaquettaire (chez les femelles seulement) sont observées. La dose sans effet néfaste observé est de 10 mg/kg pc/j.

Dans une étude sur la toxicité répétée (90 jours), la DPG administrée à des rats dans l'alimentation aux doses de 0, 250, 500, 750, 1 500 et 3 000 ppm (soit 0 - 17 - 32 - 49,5 - 97,5 et 182,5 mg/kg pc/j), provoque un taux de mortalité de 60 % pour les mâles et 100 % pour les femelles exposés à la plus forte dose de DPG. En raison de la faible appétence pour l'aliment traité par la DPG, la consommation alimentaire et les gains de poids sont réduits chez les animaux traités à partir de 49,5 mg/kg pc/j par rapport aux animaux témoins (perte de poids de 21 % chez les mâles et 14 % chez les femelles par rapport aux témoins à 97,5 mg/kg pc/j). Des modifications des paramètres hématologiques et biochimiques sont observées chez les animaux exposés aux deux doses les plus élevées (97,5 et 182,5 mg/kg pc/j), mais celles-ci pourraient être liées à l'amaigrissement important des animaux. Une augmentation des leucocytes et des lymphocytes (femelle), des phosphatases alcalines (mâle et femelle) et des acides biliaires (mâle) est également observée à partir de la dose la plus faible (17 mg/kg pc/j) avec une relation dose-réponse. Cependant, la pertinence biologique de ces effets observés aux faibles doses est discutable. Les auteurs de l'étude considèrent que la dose sans effet néfaste observé est de 17 mg/kg pc/j.

Dans la même étude, la DPG a été également administrée pendant 90 jours à des souris aux doses de 0, 250, 500, 750, 1 500 et 3 000 ppm (soit 0 - 42 - 84 - 127,5 - 258 et 517 mg/kg pc/j). Une réduction des gains de poids sans modification de la prise alimentaire est observée chez les animaux exposés à partir de 127,5 mg/kg pc/j de DPG. Les réductions du poids des organes se produisant à partir de 258 mg/kg pc/j sont corrélées à la diminution du poids corporel des animaux. Aucune modification des paramètres hématologiques ou biochimiques n'est observée. La dose sans effet néfaste observé est de 84 mg/kg pc/j.

Dans une étude sur la toxicité répétée (90 jours) chez le rat, l'administration dans l'alimentation de DPG (0, 4, 11 et 37 mg/kg pc/j) provoque une réduction marquée des gains de poids et de la prise alimentaire chez les animaux traités à la plus forte dose (mâle et femelle). Aucune augmentation de la mortalité n'est observée chez les animaux exposés à la DPG. Sur la base de la réduction des gains de poids à 37 mg/kg pc/j, liée à la faible appétence pour l'aliment traité avec la DPG, la dose sans effet néfaste observé est de 11 mg/kg pc/j.

Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité chronique de la DPG.

## Effets ototoxiques

## Effets génotoxiques

[12 à 15]

**Au regard des tests réalisés in vitro et in vivo, il existe des incertitudes concernant le potentiel génotoxique de la DPG. La DPG fait actuellement l'objet d'une évaluation dans le cadre du règlement REACH et des tests complémentaires devront être fournis afin de pouvoir conclure sur son potentiel génotoxique**

### In vitro

Des résultats négatifs sont obtenus dans deux tests de mutation génique sur bactéries (*Salmonella typhimurium* souches TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 et *E. Coli* WP2 uvr A) avec et sans activation métabolique.

Dans un troisième test de mutation génique sur bactéries (*Salmonella typhimurium* souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537), la DPG provoque une faible augmentation du nombre de révertants après activation métabolique (S9 de hamster) sur les souches TA98 et TA100. Dans la même étude, une réponse équivoque est également obtenue avec la souche TA1537 en présence d'activation métabolique (S9 de rat) ; en absence d'activation métabolique, des résultats négatifs sont observés sur toutes les souches.

Sur cellules de mammifères (cellules CHL/IU), la DPG n'induit pas d'augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques en présence ou en absence d'activation métabolique. Dans un test de mutation génique sur cellules de lymphome de souris, la DPG n'induit pas de mutation dans le locus TK des cellules L5178Y TK+/- lorsqu'elle est testée en présence ou en absence d'activation métabolique.

### In vivo

Le potentiel clastogène de la DPG a été testé dans un test des micronoyaux sur le sang périphérique chez la souris après administration via l'alimentation de 250, 500, 750, 1 500 et 3 000 ppm de DPG pendant 90 jours. Aucun effet n'est observé chez les mâles. Cependant, chez les femelles, une augmentation significative de la fréquence des micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques est observée dans le groupe de souris exposées à la dose intermédiaire de DPG (750 ppm soit 127,5 mg/kg pc/j).

### Conclusion

Le potentiel génotoxique de la DPG a été évalué dans des études *in vitro* et *in vivo*. Bien que les résultats de ces tests soient majoritairement négatifs, des résultats positifs ou équivoques ont été observés dans certains de ces tests.

Des incertitudes subsistent en ce qui concerne le potentiel génotoxique de la DPG. De ce fait, dans le cadre du règlement REACH, la DPG fait l'objet actuellement d'une évaluation complémentaire par la France en tant qu'Autorité compétente, concernant ce point spécifique.

## Effets cancérogènes

Aucune donnée n'est disponible concernant le potentiel cancérogène de la DPG.

## Effets sur la reproduction

[14, 15, 17 à 19]

**Dans une étude récente de reproduction sur une génération, la DPG n'induit pas de modifications des paramètres de la reproduction à des doses n'entraînant pas de restriction alimentaire. Des effets sur la fertilité (mobilité spermatique et prolongement du cycle œstral) sont observés chez le rat et la souris à des doses entraînant une perte de poids importante, mais ces effets pourraient être secondaires au mauvais état général des animaux. Par ailleurs, des effets sur les paramètres spermatiques et la fertilité sont observés dans des études plus anciennes et réalisées avec des lots de DPG de faible pureté.**

**Dans les études de toxicité pour le développement, la DPG administrée pendant la gestation est fœtotoxique, avec principalement des retards d'ossification à des doses toxiques pour les mères. Elle n'est pas tératogène.**

### Fertilité

Dans une étude de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement, la DPG est administrée aux doses de 0, 5, 15 et 25 mg/kg pc/j à des rats mâles et femelles par gavage quatre semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement et la gestation et jusqu'à quatre jours *post-partum*. Chez les parents, une réduction du gain de poids moyen non corrélé à une réduction de la prise alimentaire est observée chez les rats mâles traités par la plus forte dose. À cette dose, les rats femelles présentent une consommation alimentaire réduite durant la gestation et la lactation, sans impact sur leur gain de poids. Aucun effet n'est observé sur l'accouplement, la fertilité, la gestation ou la parturition, quelle que soit la dose de DPG. De même, aucun effet n'est observé sur les paramètres spermatiques, le poids des organes, l'examen macroscopique et microscopique *post-mortem*. Chez la descendance, les gains de poids sont diminués durant la période de lactation chez les animaux (mâle et femelle) exposés à la plus forte dose.

Les doses sans effet néfaste observé de 15 mg/kg pc/j pour la toxicité parentale et la toxicité sur le développement et de 25 mg/kg pc/j pour la toxicité sur la reproduction, aucun effet n'étant observé sur les paramètres de la reproduction.

Dans une étude de reproduction, la DPG est administrée par gavage aux doses de 0 - 0,06 - 0,25 - 1 - 4 et 16 mg/kg pc/j à des souris mâles pendant 8 semaines avant la période d'accouplement. Chez les animaux exposés à la plus forte dose, le seul effet observé consiste en une légère augmentation statistiquement significative (5 % versus 2 % chez les témoins) du nombre de spermatozoïdes avec une tête normale mais une queue repliée ; l'examen microscopique des testicules ne montre aucun effet imputable à la DPG.

À la fin de l'étude de toxicité répétée de 90 jours du NTP citée plus haut, un examen de la cytologie vaginale et de la mobilité spermatique a été réalisé. Ainsi, il a été indiqué que la consommation alimentaire et les gains de poids sont très fortement réduits chez les rats traités aux deux plus fortes doses de DPG. Chez les souris, ce sont uniquement les gains de poids qui sont réduits de façon importante aux deux plus fortes doses de DPG. Par ailleurs, toutes les femelles rat exposées à la plus forte dose de DPG (182,5 mg/kg pc/j) sont mortes durant l'étude.

Chez le rat, l'évaluation des paramètres de reproduction des femelles a révélé une hypoplasie et une hypotrophie de l'endomètre utérin et un allongement du cycle œstral (à 49,5 et 97,5 mg/kg pc/j). Une diminution significative de la mobilité des spermatozoïdes est observée chez les mâles (à 97,5 mg/kg pc/j ; il est à noter que la dose supérieure de 182,5 mg/kg pc/j n'a pas été testée pour ce paramètre). Une perte des fonctions sécrétrices de la prostate et des vésicules séminales, une réduction du poids absolu de la prostate, des vésicules séminales et des testicules, ainsi qu'une diminution de la spermatogenèse (hypospermie épидидymaire) sont observées à la dose la plus élevée (182,5 mg/kg pc/j).

Chez la souris, un allongement du cycle œstral est observé chez les femelles, ainsi qu'une diminution de la mobilité des spermatozoïdes et une augmentation du nombre de têtes spermatisques dans les testicules chez les mâles à 517 mg/kg pc/j.

Après administration dans l'eau de boisson pendant 15 semaines, les effets de la DPG aux doses de 0, 4 ou 8 mg/kg pc/j ont été analysés sur la cytologie spermatique, le développement testiculaire et la fertilité chez la souris et le hamster. Dans cette étude datant de 1983, le degré de pureté de la DPG n'est pas reporté mais est probablement faible (selon la correspondance de l'auteur). Les deux doses de DPG testées (4 et 8 mg/kg pc/j) induisent une augmentation de l'incidence des anomalies des spermatozoïdes en fonction de la dose et de la durée d'exposition, à la fois chez les souris et les hamsters, à partir de la 4<sup>e</sup> semaine. De plus, une diminution du nombre de spermatozoïdes et du poids des testicules est également observée chez les souris mâles, à partir de la 5<sup>e</sup> semaine d'exposition. Un examen histologique des testicules des souris exposées a révélé la présence de canalicules séminifères de forme irrégulière ainsi qu'une réduction du nombre de spermatides et de spermatozoïdes dans les canalicules. Lorsque, dans le cadre de cette étude, des souris mâles ont été accouplées avec des femelles non exposées, une diminution des indices de fertilité et du nombre d'implants par gestation, ainsi qu'une augmentation de la mortalité fœtale sont observées.

### Développement

Dans une étude de développement prénatal chez le rat, la DPG est administrée par gavage à des femelles gestantes durant la période d'organogénèse (jours 6 à 15) aux doses de 0, 5, 25 et 50 mg/kg pc/j. À la plus forte dose testée de 50 mg/kg pc/j, la DPG provoque une sévère toxicité maternelle (épuisement, ataxie, état léthargique et baisse de la croissance pondérale) associée à une embryofœtotoxicité (légère augmentation des pertes post-implantatoires, diminution du poids fœtal, retard d'ossification et augmentation des variations fœtales). La dose sans effet néfaste observé pour la toxicité maternelle et de 5 mg/kg pc/j et la dose sans effet néfaste observé pour la toxicité fœtale est de 25 mg/kg pc/j.

Dans une étude de développement prénatal chez la souris, la DPG est administrée par gavage à des femelles gestantes durant la période d'organogénèse (jours 0 à 18) aux doses de 0,25, 1, 4 et 10 mg/kg pc/j. Aucune toxicité maternelle n'est observée dans le groupe d'animaux traités. Le traitement n'entraîne aucun effet sur le nombre de fœtus morts, sur la taille des portées ou le rapport des sexes. Cependant, une diminution significative du nombre des implantations est observée chez les femelles exposées à la plus forte dose de DPG. Un retard d'ossification du talus est observé uniquement dans le groupe exposé à 4 mg/kg pc/j de DPG, sans qu'une relation effet-dose ne puisse être établie. D'autres anomalies (polydactylie), considérées comme spontanées, sont sporadiquement observées. La dose sans effet néfaste observé pour la toxicité maternelle est supérieure à 10 mg/kg pc/j et la dose sans effet néfaste observé pour la toxicité fœtale est de 4 mg/kg pc/jour.

### Toxicité sur l'Homme

**Des tests épicutanés positifs à la 1,3-diphénylguanidine (DPG) sont occasionnellement décrits chez des patients atteints de dermatite de contact, chez lesquels une intolérance au caoutchouc est souvent également présente.**

**Chez des personnes exposées à la DPG dans leur milieu de travail, des études anciennes et de faible fiabilité décrivent également des irritations au niveau des yeux et des muqueuses, des douleurs gastriques ou biliaires et des perturbations du métabolisme hépatique.**

**Les seuls résultats de toxicité chronique disponibles sont issus d'études faiblement documentées, pour lesquelles la validité ne peut être établie de façon formelle faute d'informations suffisantes concernant les groupes contrôles, les niveaux d'exposition ou la possible co-exposition à d'autres substances.**

### Toxicité aiguë

[12, 13, 20 à 32]

Des réactions d'irritation cutanée après une application de patch-tests avec de la DPG (à 70 % dans de la vaseline) ont été observées chez 19 volontaires sur 49.

Des patch-tests (ou tests épicutanés) positifs à la DPG (à des concentrations allant de 0,01 à 2,1 % dans de la vaseline, paraffine ou éthanol, pour les études dont ces informations sont disponibles) sont retrouvés chez 0,03 à 12 % des patients venus consulter pour une dermatite de contact (études explorant chacune de 5 à 1 600 patients). Les principales sources de contact avec la DPG citées dans cette vingtaine d'études sont : les chaussures, les articles vestimentaires, les vêtements de protection caoutchoutés et autres articles en caoutchouc (notamment des gants ou des pièces en caoutchouc de machines à traire).

Deux publications plus récentes rapportent des observations de sensibilisation cutanée aux allergènes des gants médicaux en caoutchouc synthétique chez le personnel soignant. Des patch-tests positifs aux gants médicaux en caoutchouc synthétique et à un ou plusieurs additifs de vulcanisation (dont la DPG, concentration non précisée) sont observés chez le personnel de bloc opératoire.

Par ailleurs, une analyse des données de tests épicutanés du Réseau informatisé des cliniques allemandes dermatologiques (IVDK) sur la période de 2002-2010 montre que la sensibilisation aux additifs du caoutchouc (thiurames, dithiocarbamates, mercaptobenzothiazoles et DPG) est fréquente avec une prévalence des tests épicutanés positifs à la DPG (à 1 % dans la vaseline) de 3 % chez tous les sujets et de 2,1 % chez les personnels de santé ; celle aux thiurames restant la plus élevée (13 % chez tous les sujets).

Un patch-test positif avec de la DPG à 1 % dans de la vaseline est observé chez un employé de la production de pneus présentant des symptômes de rhinite allergique rythmés par le travail.

Chez des personnes atteintes de dermatites de contact (sans plus de précision) sélectionnées à partir de fichiers issus de l'Université de Dermatologie clinique de Séville, une sensibilisation cutanée à la DPG (confirmée par des patch-tests, à des concentrations en DPG non précisées) significativement plus élevée est observée chez des travailleurs agricoles après comparaison avec un groupe contrôle de patients exerçant d'autres professions (12 % contre 5 %). Les auteurs de cette étude attribuent ce résultat à une possible sensibilisation croisée avec des pesticides dérivés de guanidine ou présentant une structure chimique similaire (par exemple les cyanamides).

### Toxicité chronique

Dans une étude de cohorte menée auprès de travailleurs âgés de 29 à 58 ans exposés lors de la production à la DPG et à d'autres produits chimiques, sur une période de 3 à 15 ans (aucune autre information disponible), près de 30 % des sujets font état de plusieurs symptômes, notamment des plaintes au niveau de l'estomac ou de la vésicule biliaire, des dermatites, une modification des seuils d'irritabilité nerveuse ou musculaire, quelques perturbations du métabolisme hépatique (augmentation des concentrations de bilirubine) et une modification du bilan protéique. Cependant, en raison d'une co-exposition à d'autres substances chimiques et du manque de données quantitatives sur les niveaux d'exposition, l'étude n'est pas assez complète pour apprécier les effets sur la santé liés à la DPG.

À la suite d'une exposition professionnelle cutanée et inhalatoire accidentelle à la DPG, en raison de mesures de sécurité insuffisantes, les symptômes suivants sont rapportés par les travailleurs : douleur des paupières et rougeur au niveau des yeux, goût amer et douleur au niveau de l'œsophage. Cependant, aucune autre information n'est disponible dans cette étude relativement ancienne.

## Effets génotoxiques

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

## Effets cancérogènes

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

## Effets sur la reproduction

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

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

## Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 1<sup>er</sup> trimestre 2015.

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

## Sécurité et santé au travail

### Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

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

### Aération et assainissement des locaux

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

### Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail.
- Articles R. 557-1-1 à R. 557-5-5 et R. 557-7-1 à R. 557-7-9 du Code de l'environnement (produits et équipements à risques).

### Maladies à caractère professionnel

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

### Travaux interdits

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

### Entreprises extérieures

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

## Classification et étiquetage

### a) **substance** 1,3-diphénylguanidine :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 modifié du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage de la 1,3-diphénylguanidine, harmonisés selon les deux systèmes (règlement CLP et directive 67/548/CEE), figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
  - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 ; H 302 (\*)
  - Irritation cutanée, catégorie 2 ; H 315
  - Irritation oculaire, catégorie 2 ; H 319
  - Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 3 : Irritation des voies respiratoires ; H 335
  - Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H 361f (\*\*\*)
  - Dangers pour le milieu aquatique - Danger chronique, catégorie 2

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

(\*\*\*) La classification de ces substances fait état d'effets sur la fertilité (« F » ou « f ») ou sur le développement (« D » ou « d »). Sauf preuves du contraire, les effets sur la fertilité ou sur le développement non mentionnés dans ces classifications ne peuvent néanmoins pas être exclus.

- selon la directive 67/548/CEE
  - Repro. Cat 3 ; R 62
  - Nocif ; R 22
  - Irritant ; R 36/37/39
  - Dangereux pour l'environnement ; R 51-53

b) **mélanges** (préparations) contenant de la 1,3-diphényl-guanidine :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

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

## Protection de la population

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

## Protection de l'environnement

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

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

## Transport

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

## Recommandations

### Au point de vue technique

#### Stockage

- Stocker la 1,3-diphénylguanidine dans des locaux frais, bien ventilés. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, de toute source d'ignition (étincelles, flammes nues, rayons solaires...) et ne pas fumer. Tenir à l'écart des produits oxydants. Le sol de ces locaux sera incombustible, imperméable et sera réalisé de façon à permettre le lavage et l'évacuation contrôlée des eaux de nettoyage.
- Conserver de préférence la substance dans son emballage d'origine soigneusement fermé et correctement étiqueté. Si le transvasement ne peut être évité, reproduire l'étiquette sur le nouvel emballage.

#### Manipulation

Les prescriptions relatives aux locaux de stockage sont applicables aux ateliers où est manipulé la DPG. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par la substance, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Entreposer dans les locaux de travail des quantités ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Ne pas fumer, boire ou manger sur les lieux de travail.
- Mettre le matériel électrique et non électrique en conformité avec la réglementation en vigueur concernant les explosions.
- Éviter l'inhalation de poussières. Éviter la mise en suspension du produit lorsque c'est possible. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des émissions à leur source ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire de type P2. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.
- Éviter tout contact avec le produit. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection, des gants (caoutchouc ou néoprène) [33] et des appareils de protection respiratoire et des lunettes de sécurité. Ces équipements seront maintenus en bon état et nettoyés après usage.
- Prévoir l'installation de douches et de fontaines oculaires.
- Les appareils servant à l'application du produit seront vidés et nettoyés sur les lieux de travail.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans les cuves contenant ou ayant contenu de la 1,3-diphénylguanidine sans prendre les précautions d'usage [34].
- Éliminer les dépôts de produits par aspiration. Proscrire le balai et la soufflette (pistolet à air comprimé).
- Contenir et collecter le produit répandu très rapidement - en évitant de générer des poussières - et le mettre dans un conteneur pour l'élimination.
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par la 1,3-diphénylguanidine.
- Conserver les déchets, y compris les emballages vides et les eaux de nettoyage du matériel, dans des récipients spécialement prévus à cet effet, convenablement étiquetés. Éliminer les déchets dans les conditions autorisées par la réglementation.

### Au point de vue médical

- À l'embauchage et lors des examens périodiques, rechercher plus particulièrement des atteintes cutanées et oculaires. Il appartiendra au médecin du travail, en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition, de juger de l'opportunité d'effectuer des examens complémentaires.

- Du fait des résultats de certaines études animales, des difficultés de conception seront systématiquement recherchées durant les visites par l'interrogatoire. On évitera l'exposition des femmes enceintes ou désireuses de débuter une grossesse. Si possible, on substituera le produit, sinon on évitera notamment toute activité particulièrement polluante (pulvérisation, travail en local fermé). En cas d'exposition en début de grossesse, on informera le spécialiste qui suit la patiente pour une surveillance.
- Lors d'accidents aigus, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin, du centre antipoison régional ou de services de secours médicalisés d'urgence.
- En cas de projection oculaire, laver immédiatement à l'eau pendant 15 minutes en écartant bien les paupières. Quel que soit l'état initial, adresser systématiquement le sujet chez un ophtalmologiste.
- En cas de contact cutané, laver immédiatement et abondamment à l'eau pendant 15 minutes, en retirant s'il y a lieu les vêtements souillés ; ceux-ci ne seront pas réutilisés avant d'être décontaminés. Lorsque la zone contaminée est étendue et/ou s'il apparaît des lésions cutanées, il est nécessaire de consulter un médecin.
- En cas d'inhalation massive de vapeurs ou d'aérosols, retirer le sujet de la zone polluée (après avoir pris les précautions nécessaires pour les intervenants).
- En cas d'ingestion accidentelle, ne pas faire boire et ne pas tenter de provoquer des vomissements.
- Dans les deux cas précédents, placer la victime en position latérale de sécurité si elle est inconsciente ; même si son état est initialement satisfaisant, transférer en milieu hospitalier pour un bilan des lésions, une surveillance et un traitement symptomatiques.

## Bibliographie

- 1 | 1,3-diphénylguanidine. In : Lewis - Hawley's condensed chemical dictionary. 14<sup>th</sup> edition, pp. 1-1223.
- 2 | 1,3-diphénylguanidine. In : Sax's - Dangerous properties. 11<sup>th</sup> Ed. Consultation du CDrom.
- 3 | 1,3-diphénylguanidine. In : Portail des substances chimiques, INERIS ( [www.ineris.fr/substances/fr/](http://www.ineris.fr/substances/fr/) ).
- 4 | 1,3-diphénylguanidine. In : HSDB, 2011 ( [www.toxnet.nlm.nih.gov/](http://www.toxnet.nlm.nih.gov/) ).
- 5 | 1,3-diphénylguanidine. In : Gestis-databank on hazardous substances. BGIA, 2013 ( [www.dguv.de/ifa/gestis-database/index.jsp](http://www.dguv.de/ifa/gestis-database/index.jsp) ).
- 6 | 1,3-diphénylguanidine. In : Fiche de données de sécurité. Carlo Erba. Date de révision : 18/06/2014.
- 7 | Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX). Guide méthodologique ED 945. INRS, 2011 ( [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr) ).
- 8 | Évaluation du risque incendie dans l'entreprise. Guide méthodologique ED 970. INRS, 2012 ( [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr) ).
- 9 | Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes. Brochure ED 6054. INRS, 2014 ( [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr) ).
- 10 | Ioannou YM, Matthews HB - Absorption, distribution and excretion of 1,3-diphenylguanidine in the male F344 rat. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1984 ; 4 : 22-29.
- 11 | Shah PV, Sumler MR, Ioannou YM, Fisher HL, Hall LL - Dermal absorption and disposition of 1,3-diphenylguanidine in rats. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1985 ; 15 : 623-633.
- 12 | ECHA website ( [www.apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9877a14e-89ce-6031-e044-00144f67d031/DISS-9877a14e-89ce-6031-e044-00144f67d031.html](http://www.apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9877a14e-89ce-6031-e044-00144f67d031/DISS-9877a14e-89ce-6031-e044-00144f67d031_DISS-9877a14e-89ce-6031-e044-00144f67d031.html) <sup>1</sup> ).
- 13 | SIDS Initial Assessment Report (SIARs) for SIAM 14. Paris, France, 26-28 March 2002 : 1,3-Diphenylguanidine, CAS 102-06-7.
- 14 | [NTP] National Toxicology Program. NTP Technical report on toxicity studies of 1,3-diphenylguanidine (CAS No. 102-06-7) administered in feed to F344/N rats and B6C3F1 mice. Research Triangle Park (NC) : US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. NTP Technical Report 42. 1995. NIH Publication No. 95-3933.
- 15 | ECHA. Decision on substance evaluation pursuant to article 46(1) of regulation (EC) N° 1907/2006 for 1,3-diphenylguanidine, CAS N° 102-06-7. Helsinki, 26.02.2014 ( [www.echa.europa.eu/documents/10162/9801478/sev1\\_203-002-1\\_dec\\_final\\_public\\_en.pdf](http://www.echa.europa.eu/documents/10162/9801478/sev1_203-002-1_dec_final_public_en.pdf) <sup>2</sup> ).
- 16 | Murata K, Kakamu S, Iga T, Mukai D, Hasegawa K, Ohashi N - Twenty- eight day repeated dose oral toxicity test of 1,3-diphenylguanidine in rats. *Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals.* 2001 ; 8 : 397-400 et 403-417.
- 17 | Koëter HBWM, Régnier JF, Van Marwijk MW - Effect of oral administration of 1,3-diphenylguanidine on sperm morphology and male fertility in mice. *Toxicology.* 1992 ; 71 : 173-179.
- 18 | Bempong MA, Hall EV - Reproductive toxicology of 1,3-diphenylguanidine : analysis of induced sperm abnormalities in mice and hamsters and reproductive consequences in mice. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1983 ; 11 : 869-878.
- 19 | Yasuda Y, Tanimura T - Effect of diphenylguanidine on development of mouse fetuses. *J Environ Pathol Toxicol.* 1980 ; 4 : 451-456.
- 20 | Liden C - Occupational dermatoses at a film laboratory. Follow-up after modernization. *Contact Dermatitis.* 1989 ; 20 : 191-200.
- 21 | Susitaival P, Husman L, Hollmen A, Horsmanheimo M, Husman K, Hannuksela M - Hand eczema in Finnish farmers. A questionnaire-based clinical study. *Contact Dermatitis.* 1995 ; 32 : 150-155.
- 22 | Mancuso G, Reggiani M, Berdondini RM - Occupational dermatitis in shoemakers. *Contact Dermatitis.* 1996 ; 34 : 17-22.
- 23 | Nettis E, Assennato G, Ferrannini A, Tursi A - Type I allergy to natural rubber latex and type IV allergy to rubber chemicals in health care workers with glove-related skin symptoms. *Clin. Exp. Allergy.* 2002a ; 32 : 441-447.
- 24 | Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, Ferrannini A, Tursi A - Occupational irritant and allergic contact dermatitis among healthcare workers. *Contact Dermatitis.* 2002b ; 46 : 101-107.
- 25 | Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, Ferrannini A, Tursi A - Latex hypersensitivity : relationship with positive prick test and patch test responses among hairdressers. *Allergy.* 2003 ; 58 : 57-61.
- 26 | Trattner A, Farchi Y, David M - Shoe contact dermatitis in Israel. *Am. J. Contact Dermatitis.* 2003 ; 14 : 12-14.
- 27 | Comfere NI, Davis MD, Fett DD - Patch-test reactions to thioureas are frequently relevant. *Dermatitis.* 2005 ; 16 : 121.
- 28 | Holden CR, Gawkrödger DJ - 10 years' experience of patch testing with a shoe series in 230 patients : which allergens are important ? *Contact Dermatitis.* 2005 ; 53 : 37.



- 29 | Pontèn A, Hamnerius N, Bruze M et al. - Occupational allergic contact dermatitis caused by sterile non-latex protective gloves : clinical investigation and chemical analysis. *Contact Dermatitis*. 2013 ; 68 : 103-110.
- 30 | Baeck M, Cawet B, Tennstedt D, Goossens A - Allergic contact dermatitis caused by latex (natural rubber) free gloves in healthcare workers. *Contact Dermatitis*. 2013 ; 68(1) : 54-55.
- 31 | Geier J, Lessmann H, Mahler V et al. - Occupational contact allergy caused by rubber gloves. Nothing has changed. *Contact Dermatitis*. 2012 ; 67(3) : 149-156.
- 32 | Crépy MN - Dermatitis de contact professionnelles chez les personnels de santé. Fiche d'allergologie-dermatologie professionnelle TA88. Documents pour le médecin du travail N° 125. Paris, INRS, 2011.
- 33 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP - Quick selection guide to chemical protective clothing. 6<sup>th</sup> ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 260 p.
- 34 | Cuves et réservoirs. Recommandation CNAMTS R 435. Paris, INRS, 2008 ( [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr)).
- <sup>1</sup> [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-%209877a14e-89ce-6031-e044-00144f67d031/DISS-9877a14e-89ce-6031-%20e044-00144f67d031\\_DISS-9877a14e-89ce-6031-e044-00144f67d031.html](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-%209877a14e-89ce-6031-e044-00144f67d031/DISS-9877a14e-89ce-6031-%20e044-00144f67d031_DISS-9877a14e-89ce-6031-e044-00144f67d031.html)
- <sup>2</sup> [http://www.echa.europa.eu/documents/10162/9801478/sev1\\_203-002-1\\_dec\\_final\\_public\\_en.pdf](http://www.echa.europa.eu/documents/10162/9801478/sev1_203-002-1_dec_final_public_en.pdf)