

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

COLGATE TOTAL SANTÉ AMÉLIORÉE DENTS SENSIBLES

Dentifrice au triclosan, fluorure de sodium, et dioxyde de silicium contenant 0,3 % de triclosan, 0,243 % de fluorure de sodium et 5 % de dioxyde de silicium

Anticarie – Antiplaque – Antigingivite – Antitartre – Anti-sensibilité

Colgate-Palmolive Canada Inc.
Two Morneau Sobeco Centre, 6th Floor
895 Don Mills Road
Toronto (Ontario)
M3C 1W3

Date de révision :
29 août 2011

Numéro de contrôle : 142198

Table des matières

PARTIE I : INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RÉSUMÉ DE L'INFORMATION SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS D'EMPLOI ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS	3
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	4
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
SURDOSAGE.....	4
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	5
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	9
INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRE.....	9
PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	10
DONNÉES PHARMACEUTIQUES	10
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	11
MICROBIOLOGIE	14
TOXICOLOGIE.....	14
ÉTUDES ANTI-INFLAMMATOIRES IN VITRO	18
RÉFÉRENCES.....	19
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21

COLGATE TOTAL SANTÉ AMÉLIORÉE DENTS SENSIBLES
Dentifrice au triclosan, fluorure de sodium et dioxyde de silicium

PARTIE I : INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DE L'INFORMATION SUR LE PRODUIT (MODULE 2, SECTION 2,3.P.1)

Voie d'administration	Présentation / Concentrations	Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents
Dentaire	Pâte dentifrice 0,243 % fluorure de sodium, 0,3 % triclosan 5 % dioxyde de silicium	Aucun <i>Se reporter à la section Présentations, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS D'EMPLOI ET USAGE CLINIQUE

Le dentifrice Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles est indiqué dans :

- La prévention des caries
- La prévention de la plaque dentaire
- La prévention de la gingivite
- La prévention du tartre
- Réduction de l'hypersensibilité de la dentine (*MODULE 2, Section 2.7.3, page 1-098*)

Personnes âgées :

Pas de problèmes particuliers identifiés par rapport à un dentifrice standard.

Population pédiatrique (< 12 ans) :

Considérant que les enfants de moins de 12 ans ne présentent habituellement pas de problèmes de plaque dentaire, de gingivite ou de tartre, ce produit n'est pas recommandé pour les enfants avant l'âge de 12 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Le dentifrice COLGATE TOTAL SANTÉ AMÉLIORÉE DENTS SENSIBLES contient les ingrédients standard d'un dentifrice plus du triclosan, du fluorure et 5 % de dioxyde de silicium. Les personnes ayant une sensibilité connue à l'un de ces ingrédients doivent éviter d'utiliser le produit.

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

Aucun avertissement ou précaution n'est requis pour ce produit.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Un très petit nombre de plaintes de consommateurs a été reçu à propos des produits ayant une formulation similaire, qu'ils soient commercialisés au Canada ou dans d'autres pays (des dentifrices contenant du triclosan sont utilisés depuis 1985 et sont actuellement commercialisés dans de nombreux pays à travers le monde). L'expérience après mise en marché révèle l'absence de réactions indésirables autres que celles habituelles pour des dentifrices. Il n'y a pas eu d'incident de réactions graves inattendues ou d'effets indésirables attribuables à un dentifrice contenant du triclosan/fluorure de sodium. La fréquence des plaintes est très faible et comparable à celles des dentifrices au fluorure ne contenant pas de triclosan. Les principales causes de plaintes concernaient une exfoliation, une légère irritation de la muqueuse et des effets transitoires sur le goût. Aucun essai clinique et aucune des études de préférence des consommateurs, au cours desquels environ 16 000 personnes ont été exposées à un dentifrice contenant du triclosan n'a fourni d'indications sur la survenue d'événements indésirables.

Effets indésirables du médicament après la commercialisation

Aucun signalé

Interactions médicamenteuses

Aucune connue

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour adultes et enfants âgés de plus de 12 ans : Déposer un ruban de dentifrice sur la tête de la brosse à dents; se brosser les dents au moins deux fois par jour. L'utilisation du dentifrice Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles doit se faire en association avec un protocole de soins dentaires incluant un examen par un professionnel au moins tous les six mois et l'utilisation régulière de la soie dentaire.

SURDOSAGE

Les effets aigus d'un surdosage en dentifrice Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles seraient ceux habituellement observés avec la majorité des dentifrices commercialisés et se manifesteraient principalement par de légers troubles digestifs. Les jeunes enfants seraient plus sensibles à ces effets. Ces effets ne seraient observés qu'en cas d'ingestion d'au moins un tube entier de pâte dentifrice et seraient principalement causés par les ingrédients de base du dentifrice ou le fluorure. Aucun effet aigu ne serait attendu de la faible dose de triclosan. Le traitement devrait comprendre l'absorption d'une grande quantité d'eau et un traitement symptomatique, le cas échéant. Même dans les cas extrêmes d'exposition prolongée, des effets indésirables liés au triclosan ne devraient pas être attendus compte tenu de la grande marge de sécurité constatée au cours des études chez l'animal. Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles contient 1 100 ppm de fluorure.

<p>Pour prendre en charge un surdosage présumé de médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région.</p>
--

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Des études cliniques ont été menées sur Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles et sur les autres dentifrices Colgate Total qui confirment l'efficacité du produit. L'efficacité a été démontrée dans neuf études bien contrôlées qui ont montré une diminution statistiquement significative après six à sept mois d'utilisation de la plaque supragingivale et des indices de gingivite dans le groupe utilisant le dentifrice au triclosan par rapport au groupe utilisant le dentifrice avec placebo, telle que mesurée par l'indice gingival de Loe et Silness (modifié par Mandel-Chilton) et l'indice de plaque dentaire de Quigley et Hein (modifié par Turesky). Par rapport au groupe utilisant le dentifrice avec placebo, les diminutions moyennes du pourcentage de l'indice gingival moyen, de l'indice de sévérité gingivale moyenne, de l'indice moyen de plaques et de l'indice de sévérité moyenne des plaques ont été respectivement de 24 % (écart : 20 % - 32 %), 64 % (écart : 48 % - 88 %), 26 % (écart : 12 % - 59 %) et 47 % (écart : 19 % - 98 %). Chez chaque sujet, l'indice de sévérité des plaques était calculé en divisant le nombre total de surfaces dentaires cotées à 3, 4 ou 5 en termes de formation de plaque, sur une échelle de 0 à 5, par le nombre total de surfaces dentaires cotées dans toute la bouche. De même, l'indice de sévérité gingivale a été calculé pour chaque sujet en divisant le nombre total de sites de gingivite dont la surface était cotée 2 ou 3 sur une échelle de 0 à 3, par le nombre total de sites cotés pour la gingivite dans toute la bouche (nombre total de dents cotées multiplié par 6 sites par dent). Les baisses véritables de ces scores dans les neuf études ont été assez variables pour le score de l'indice moyen de sévérité des plaques : 18,6 %, 19,3 %, 27,1 %, 29,2 %, 50,8 %, 59,2 %, 60,2 %, 73,7 % et 97,7 %; et moins pour l'indice moyen de sévérité gingivale (47,6 %, 57,1 %, 57,1 %, 57,5 %, 60,0 %, 64,5 %, 73,6 %, 75,1 % et 87,6 %). (**MODULE 2, Section 2.7.3, page 1-095**)

La diminution d'hypersensibilité de la dentine a été démontrée dans deux études cliniques de huit semaines. Les deux études ont montré des baisses significatives de l'hypersensibilité de la dentine, mesurée à la fois par une projection d'air et la sensibilité au toucher, aux deux échéances de mesure de 4 et 8 semaines, par rapport à un placebo.

(**MODULE 2, Section 2.7.3, page 1-098**)

Tableau 1. Résumé de la sensibilité à la projection d'air par visite - Population en intention de traiter

	Étude					
	CRO-0207-TOT-SEN-BU			CRO-0208-TOT-SEN-PR		
	Test	Placebo	Valeur de P	Test	Placebo	Valeur de P
Valeurs de référence à l'inclusion						
N	90	90		314	312	
Moyenne	2,63	2,53	0,0740	2,57	2,61	0,1024
Visite à 4 semaines						
N	90	90		314	312	
Moyenne	1,63	2,05	<0,0001	1,61	2,18	<0,0001
Modification par rapport à l'inclusion Pendant le traitement	-0,99	-0,48		-	-0,44	
Valeur de P	<0,00	<0,0001		0,96	<0,0001	
				<0,001		
Visite à 8 semaines						

N	90	90		314	312	
Moyenne	1,13	1,61	<0,0001	0,94	1,84	<0,0001
Modification par rapport à l'inclusion	-1,50	-0,93		-	-0,77	
Pendant le traitement				1,63		
Valeur de P	<0,001	<0,0001		<0,001	<0,0001	

Tableau 2. Résumé des stimulations tactiles par visite - Population en intention de traiter

	Étude					
	CRO-0207-TOT-SEN-BU			CRO-0208-TOT-SEN-PR		
	Test	Placebo	Valeur de P	Test	Placebo	Valeur de P
Valeurs de référence à l'inclusion						
N	90	90		314	312	
Moyenne	17,39	18,39	0,4397	10,99	11,14	0,6346
Visite à 4 semaines						
N	90	90		314	312	
Moyenne	33,06	27,22	<0,0001	19,81	13,94	<0,0001
Modification par rapport à l'inclusion	15,67	8,83		8,82	2,80	
Pendant le traitement				<0,0001		
Valeur de P	<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001	
Visite à 8 semaines						
N	90	90		314	312	
Moyenne	39,94	32,39	<0,0001	31,18	17,04	<0,0001
Modification par rapport à l'inclusion	22,56	14,00		20,19	5,90	
Pendant le traitement				<0,0001		
Valeur de P	<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001	

Les recommandations de l'American Dental Association (Association dentaire américaine) (Produits pour le traitement de la sensibilité excessive de la dentine, mai 1998) exigent une différence statistiquement significative d'au moins 20 % en faveur du produit testé par rapport au placebo pour au moins l'un des indices de sensibilité. Quand ces critères ont été appliqués aux résultats des études CRO-0207-TOT-SEN-BU et CRO-0208-TOT-SEN-PR, il a été montré que le traitement testé répondait à toutes les exigences d'efficacité de l'ADA dans les deux études (voir le tableau 36).

Tableau 3. Critères de l'ADA pour l'ampleur de l'amélioration

	CRO-0207-TOT-SEN-BU		CRO-0208-TOT-SEN-PR	
	Projection d'air	Toucher	Projection d'air	Toucher
Différence significative *	OUI	OUI	OUI	OUI
% Différence entre le produit testé et le contrôle **	29,8 %	23,3 %	48,9 %	83 %

* Signification statistique indiquée par la valeur P du traitement <0,05 dans l'analyse de score ANCOVA post traitement.

** Pourcentage de différence basé sur la différence des scores moyens à huit semaines pour la population en intention de traiter.

En outre, 44 études supplémentaires, ayant inclus plus de 7 700 sujets dans les groupes de traitement triclosan, ont été menées en étudiant les paramètres suivants : efficacité anticarie : 9 études (n = 4 517); pharmacologie clinique : 3 études (n = 36); plaque/gingivite : 9 études (n = 522); effets à court terme (moins de 2 semaines) sur la plaque dentaire : 11 études (n = 236); tartre : 4 études (n = 458); et innocuité pour l'homme : 9 études (n = 2 211).

Les études sur les caries ont démontré que le triclosan ne perturbe pas l'action cariostatique du fluorure. Quatre études sur la formation du tartre ont démontré l'efficacité antitartre du dentifrice Colgate Total, avec une réduction du pourcentage moyen des scores de tartre de 35 % par rapport au dentifrice placebo après 12 semaines/3 mois d'utilisation, calculée d'après les baisses de 54,7 %, 23,1 %, 26,3 % et 35,6 % dans les études individuelles. Une de ces études a décrit une réduction de 36 % à 6 mois, comparativement à la réduction du tartre de 26,3 % à 12 semaines. Des études in vitro et in vivo ont montré que le triclosan/copolymère de Gantrez copolymère inhibait la croissance des cristaux, procurant ainsi une action antitartre.

La capacité de Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles à réduire la plaque dentaire et la gingivite dans les zones situées entre les dents a été étudiée. Dans deux études à long terme, la plaque dentaire et la gingivite ont été mesurées sur des sites interproximaux (c'est-à-dire les sites disto- et mésiofaciaux, et les sites disto- et mésiolinguaux des dents qui sont habituellement évalués dans les études de ce type); ces sites ont présenté une réduction significative de l'indice gingival moyen et de l'indice de plaque moyen, par rapport à l'utilisation du dentifrice placebo. Ces études montrent que Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles a également une action antibactérienne en aidant à réduire la plaque dentaire et la gingivite dans les zones situées entre les dents.

Les études cliniques ont montré que douze heures après l'utilisation de Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles, les concentrations de triclosan mesurées dans la plaque étaient supérieures aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la plupart des espèces bactériennes présentes et que la viabilité des bactéries présentes dans la plaque dentaire était réduite de jusqu'à environ 50 %. Ces études ont indiqué que Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles procure une protection antibactérienne pouvant atteindre 12 heures, contribuant à protéger contre les bactéries associées à la formation de la plaque et à la gingivite. Lorsqu'il est utilisé de façon régulière, deux fois par jour comme recommandé, Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles devrait procurer une action bactérienne sur la totalité du nyctémère.

Pharmacocinétique

Les principaux métabolites du triclosan sont des conjugués glucuronides et sulfates. La formation de métabolites éther ou phénols ne survient que lorsque des doses orales extrêmement élevées sont administrées (par exemple, 500 mg/kg à des rats). La formation de ces métabolites mineurs est susceptible de survenir à la suite de la saturation des voies principales de conjugaison et reflète la surcharge métabolique en présence d'une dose exagérée. La création potentielle d'espèces réactives de triclosan (c'est-à-dire d'oxydes arènes et/ou de radicaux libres) par le cytochrome P450 n'a pas été démontrée dans des systèmes in vitro sensibles capables de détecter les effets de telles molécules.

Les profils pharmacocinétique et métabolique du triclosan sont spécifiques de l'espèce. Le triclosan subit un métabolisme de premier passage dans toutes les espèces. La circulation entérohépatique est marquée chez le rat (environ 28 %) mais des données probantes suggèrent que cela a également lieu chez l'homme, quoiqu'à un degré nettement moindre. La voie d'élimination principale chez l'homme, le singe, le lapin et le cobaye est la voie rénale avec des conjugués (principalement les glucuronides) détectables dans l'urine; l'élimination par voie digestive est secondaire. À l'opposé, l'élimination dans les selles est la voie principale chez le chien et le rat. Chez l'homme, la demi-vie est d'environ 15 heures.

L'ingestion de 0,75 g d'un dentifrice, deux fois par jour, contenant 0,2 % de triclosan (3 mg de triclosan par jour) pendant 12 semaines et un brossage normal avec le même dentifrice deux fois par jour a entraîné des concentrations sanguines moyennes de, respectivement, 82,9 ng/mL (valeurs moyennes : 39,9 à 123,1 ng/mL) et 22,6 (ng/mL) (valeurs moyennes : 11 à 33 ng/mL). Dans les deux cas, les concentrations à la phase de stabilisation (phase de plateau) ont été atteintes après 14 jours. La concentration maximum atteinte par l'un des sujets de chaque groupe a été, respectivement, de 180 ng/mL et 44,3 ng/mL. Dans les deux cas, les concentrations sanguines ont chuté rapidement après la fin de l'exposition et il n'y a eu aucun signe de stockage significatif.

Au cours de l'étude avec brossage des dents d'une durée de 3 mois, la quantité moyenne de dentifrice utilisé quotidiennement était de 2,46 g (1,8 à 3,8 g) indiquant que 4,92 mg étaient disponibles pour être absorbés. Il a été calculé à partir de la production urinaire (0,32 mg/24 h, en moyenne; écart : 0,16 à 0,53 mg) qu'environ 15 % du triclosan mis dans la bouche au cours d'un brossage normal, soit 0,7 à 0,8 mg/jour, étaient absorbés. En se basant sur l'absorption estimée de dentifrice, l'absorption moyenne et au 95^e percentile de triclosan associées à l'utilisation de Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles sont estimées à, respectivement, 0,0034 et 0,006 mg/kg/jour pour des adultes et 0,075 et 0,205 mg/kg/jour pour des enfants de 2 à 4 ans. Dans les conditions d'utilisation proposées, les marges de sécurité estimées sont de 5 000 à 8 824 pour les adultes et de 146 à 400 pour les enfants.

Des études antérieures avaient suggéré qu'il pouvait y avoir des différences ethniques liées possiblement aux capacités différentes des voies métaboliques des sulfates et du glucuronide pour inactiver le triclosan (cette dernière voie métabolique étant déficitaire chez les Noirs). La concentration plasmatique la plus élevée enregistrée chez l'homme l'a été chez un sujet noir (4 000 ng/mL [parties par milliard]). Cette valeur est 10 fois plus faible que les concentrations associées à la dose d'exposition la plus élevée sans effet indésirable (NOAEL) de 26,3 mg/mL au cours d'une étude de toxicité chez le rat, une espèce plus sensible aux effets toxiques du triclosan que l'homme. Dans les conditions normales d'utilisation, rien ne permet de suggérer que la conjugaison en glucuronide se sature et devienne, par conséquent, incapable de détoxifier le composé.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante (15 °C – 30 °C).

INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRE

Il y a aucune instruction de manipulation particulière.

PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT (MODULE 1, Section 1.2.1)

Le dentifrice Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles est disponible sous forme de pâte blanche dans des tubes de 85 mL, 125 mL, et 170 mL.

Le produit contient les ingrédients actifs suivants : fluorure de sodium 0,243 %, triclosan 0,3 %, dioxyde de silicium 5 %.

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants :

Eau, silice hydratée, glycérine, sorbitol, sodium lauryl sulfate, copolymère PVM/MA, carboxyméthylcellulose sodique, arôme, hydroxyde de sodium, saccharine sodique, iota-carraghénane, propylène glycol, dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

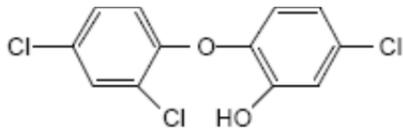
Substance pharmaceutique

Triclosan

Nom de spécialité ou nom courant : Triclosan (USAN 1992)

Nom(s) chimique(s) : 5-chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy)phénol; ou 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphényl éther

Formule développée :



Masse moléculaire : 289,5

Aspect physique : Poudre blanche à blanc cassé

Solubilité : 2,0 mg/L dans de l'eau

Point de fusion : 55-60 °C

Fluorure de sodium

Nom de spécialité ou nom courant : Fluorure de sodium (USAN 1992)

Nom(s) chimique(s) : Fluorure de sodium

Formule développée : NaF

Masse moléculaire : 41,99

Aspect physique : Poudre blanche

Solubilité : 4,0 g/100 mL dans de l'eau

Point de fusion : 993 °C

dioxyde de silicium (Module 2, Section 2.3.S.1)

Nom de spécialité ou nom courant : Dioxyde de silicium

Nom(s) chimique(s) : Dioxyde de silicium

Formule développée : SiO₂

Masse moléculaire : 60

Aspect physique : Poudre blanche

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, se dissout dans l'acide fluorhydrique et des solutions très chaudes d'hydroxydes alcalins

Taille moyenne des particules : 3 – 5 µm

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Absorption, distribution et élimination du triclosan

De nombreuses études ont été réalisées chez l'homme, les primates, les chiens, les lapins, les cobayes, les souris et les rats pour évaluer les taux sanguins de triclosan et/ou de ses conjugués glucuronides et sulfates. Quand des concentrations plasmatiques ou sanguines ont été détectées, le triclosan était principalement sous forme de conjugués glucuronides et sulfates. D'une manière générale, chez l'homme, les primates, les lapins et les cobayes, le triclosan est principalement excrété par voie rénale, essentiellement sous forme de glucuronide. On estime que la voie d'élimination secondaire est digestive, via les selles. La plus grande quantité est retrouvée dans les selles chez les rats et les chiens. Globalement, le sort du triclosan dépend de l'espèce.

Comparaison de la pharmacocinétique du triclosan selon les espèces et la dose/voie d'administration.

Espèce	Voie d'administration	t(max) (heure)	t(1/2) (heure)	Urine (% de la dose)	Selles (% de la dose)
Homme	Voie orale	2-8	9-147	44-87	11-34
	Toxicité dermique	4-8	17	1-47	0,4-2
Singe	I.V.	---	10	65	21
	Voie orale	12-24	---	58	25
Chien	Dermique	15 jours	---	Majeure	Secondaire
	Voie orale	2-8	---	8-12	68-71
Lapin	I.V.	1-2	---	13-18	67-70
	Voie orale	---	---	60-74	16-22
Cobaye	Dermique	---	15	1-53	>1-38
	IP	---	13	62	14
Rat	Voie orale	0,5-3	6-65	0,2-17	57-91
	Dermique	6	14-50	1-28	22-89
	I.V.	0,5	9	9	18
	Intravag.	2-4	---	14	26
	IP	---	18	8	80

Au cours d'études cliniques avec un dentifrice contenant du triclosan aux concentrations de 0,2 %, 0,3 % ou 0,6 %, les concentrations sanguines étaient comprises entre 15 et 25 parties par milliard. Chez l'homme, les concentrations sanguines de triclosan semblent avoir atteint l'état d'équilibre au 7^e jour suivant un brossage normal des dents avec 1 gramme de dentifrice, deux fois par jour, mais il n'a pas été possible de le déterminer avec précision. Le triclosan est rapidement absorbé dans le sang et métabolisé en conjugués glucuronides et sulfates en concentrations à peu près égales. Au cours d'une étude de 21 jours, la concentration sanguine totale moyenne de triclosan 4 heures après administration a été comprise entre 150 et 174 parties par milliard chez les sujets recevant du triclosan (4 mg/jour) contenu dans une solution aqueuse. La quantité totale moyenne de triclosan excrétée dans l'urine était 41 % à 71 % de la dose quotidienne, retrouvée principalement sous forme de conjugué glucuronide. En cas de brossage des dents deux fois par jour avec un dentifrice contenant 2 mg de triclosan, la concentration sanguine était comprise entre 15 et 21 parties par milliard.

Quatre études pharmacocinétiques cliniques ont été menées avec administration orale de triclosan ou de ¹⁴C-triclosan. Les doses administrées au cours de ces études étaient de 5, 25, 100 ou 200 mg de triclosan. Le triclosan a été absorbé dans le sang et le pic de concentration plasmatique est apparu 2 à 8 heures après la prise. Les concentrations plasmatiques moyennes ont été de 0,025, 0,47, 1,73 et 10,5 ppm pour, respectivement, les doses de 5, 25, 100 et 200 mg. Le t_{1/2} moyen des concentrations plasmatiques était de 52, 30 et 11 heures pour, respectivement, les doses de 5, 25 et 100 mg avec d'importantes variations intra- et interindividuelles allant de 9 à 147 heures. Un sujet avait reçu une dose de 200 mg et le t_{1/2} sanguin a été 15,6 heures. Sur une période de 48 heures, 56 %, 50 % et 44 % de la dose ont été excrétés dans les urines après, respectivement, des doses de 5, 25 et 100-mg. Chez les sujets recevant 200 mg de triclosan pendant une période de 6 jours, 57,1 % de la dose ont été éliminés dans l'urine et 33,5 % dans les selles. Dans deux autres études au cours desquelles un sujet par étude a reçu 200 mg de ¹⁴C-triclosan, 74 % et 87 % de la dose ont été excrétées dans les urines, principalement sous forme de glucuronide, et 11 % de la dose ont été retrouvés dans les selles, principalement sous forme de triclosan libre. L'excrétion urinaire totale de triclosan est comprise entre 44 % et 87 % de la dose administrée. La quantité totale de conjugué excrété dans les 48 heures varie de 25 % à 90 %, certains sujets présentant des pics secondaires distincts sur la courbe de concentration plasmatique, indiquant l'existence d'un cycle entéro-hépatique. Les reins sont la voie principale d'élimination du produit. Associé au contenu fécal (34 %), il apparaît que la totalité du triclosan est éliminée sans indication ou signes de rétention du triclosan dans l'organisme.

Études d'innocuité et d'efficacité cliniques

Des études cliniques adaptées et bien contrôlées ont démontré l'efficacité des dentifrices contenant du triclosan (0,3 %) grâce à des diminutions plus importantes de la gingivite et de la plaque dentaire supragingivale dans les groupes de traitement comparés aux groupes placebo. Les études ont duré au moins six mois et les résultats obtenus ont été comparables lorsque des protocoles similaires ont été utilisés, respectant les recommandations établies par la FDA des États-Unis et l'American Dental Association (Association dentaire américaine). Dans chaque étude, les résultats ont montré que le dentifrice au triclosan procurait de façon constante des baisses très statistiquement significatives de la gingivite et de la plaque dentaire tout en apportant des données probantes substantielles sur l'incidence extrêmement faible d'événements indésirables associés à l'utilisation du dentifrice. Ces événements étaient des types fréquemment associés aux ingrédients inactifs.

Les études d'innocuité et d'efficacité cliniques ont été menées avec différentes formulations de dentifrices contenant jusqu'à 0,6 % de triclosan.

Aucun événement indésirable cliniquement significatif n'a été attribué au triclosan. Aucun résultat significatif n'a été décrit dans deux de ces études ayant comporté des évaluations de la chimie clinique (SGOT, SPGT, phosphatase alcaline, bilirubine et autres tests standards) en comparant les valeurs initiales à la ligne de base avec les valeurs à la fin de l'étude. Les modifications dans les valeurs hématologiques et de l'analyse d'urine ont été également jugées sans particularités. De plus, une étude clinique d'une durée de 3 ans, ayant inclus plus de 1 000 sujets utilisant du dentifrice au triclosan 0,3 % n'a signalé aucun événement indésirable lié au traitement ou de modifications des valeurs de chimie clinique, d'hématologie ou d'analyse d'urine dans un rapport intérimaire à un an.

Les concentrations sanguines moyennes de triclosan chez l'homme étaient voisines de 25 parties par milliard avec l'utilisation de dentifrices contenant du triclosan à 0,6 % pendant une période pouvant atteindre 12 semaines. Une étude d'un an a été menée chez le babouin qui métabolise le triclosan d'une façon comparable à l'homme; les animaux ont reçu une dose orale de 300 mg de triclosan par kilo de poids corporel et par jour : les concentrations sanguines observées ont été de 100 parties par million sans effets indésirables associés. Dans les conditions d'utilisation proposées, les expositions moyennes estimées et du 95^e percentile supérieur d'un humain adulte sont 8824 et 5000 fois inférieures au niveau sans effet nocif observé (NOAEL) chez les babouins (30 mg/kg/jour); dans le cas d'enfants, les valeurs correspondantes sont, respectivement, de 400 et 146.

Il a été montré que les concentrations sanguines de triclosan liées à l'utilisation d'un dentifrice étaient généralement inférieures à celles résultant de l'utilisation de savons contenant du triclosan. Au cours des études cliniques avec des dentifrices contenant du triclosan, les concentrations plasmatiques moyennes ont été de 28 à 50 parties par milliard, avec des concentrations maximum allant de 55 à 293 parties par milliard. L'utilisation de savons contenant du triclosan entraîne des concentrations plasmatiques moyennes comprises entre 10 et 3 627 parties par milliard avec des concentrations maximum comprises entre 168 et 4 000 parties par milliard. Il a été estimé que l'exposition humaine la plus probable et la limite supérieure d'exposition par exposition dermique (c'est-à-dire shampoings, savons, déodorants, etc.) sont, respectivement de 0,13 et 0,048 mg/kg/jour.

Études chez l'animal

Après administration par voie orale chez les singes, la concentration sanguine maximum est atteinte en 12 à 24 heures. Après un an d'administration à la dose de 30 à 300 mg/kg, les concentrations plasmatiques de triclosan atteignaient 206 ppm à la dose de 300 mg/kg et étaient proportionnelles à la dose administrée. Chez le chien, environ 70 % d'une dose orale sont éliminés dans les selles, principalement sous forme inchangée de triclosan et l'excrétion urinaire ne représente que 8 à 12 % de la dose. Le pic de la concentration sanguine survient entre 2 et 8 heures après la prise orale, avec des concentrations sanguines maximum comprises entre 4 et 9 ppm. Chez le lapin, après des administrations par voie orale (5 à 50 mg/kg) et par voie dermique (0,3 à 11 mg/kg), le triclosan est principalement excrété dans les urines, avec une élimination secondaire dans les selles. Chez des cobayes ayant reçu une administration intrapéritonéale, l'élimination se fait par excrétion urinaire, principalement sous forme de glucuronides, représentant 62 % de la dose. L'élimination dans les selles représente 14 % de la dose sur une période de 3 jours. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) calculée à partir de ces données est des 13 heures.

Quand il a été administré par voie orale ou intravaginale à des rats, le triclosan a été rapidement absorbé dans le sang avec une première C_{max} apparaissant environ au bout de 3 heures et une demi-vie biologique allant de 6 à 65 heures; le triclosan a été principalement excrété sous forme libre dans les selles. L'aire sous la courbe (ASC) plasmatique du conjugué sulfate est environ le double de celle du glucuronide. Après administration par voie intraveineuse de triclosan à des rats porteurs de fistules biliaires, 73 % de la dose ont été éliminés dans la bile.

Ce résultat associé aux deux pics de concentrations plasmatiques observés après administration orale suggère l'existence d'un niveau de circulation entéro-hépatique assez considérable chez le rat. Après 14 jours consécutifs d'administration par voie orale, la rétention du triclosan dans l'organisme est très faible, et il n'y a aucune preuve d'accumulation. Les concentrations de triclosan dans le sang, le foie et les reins des rats, au cours d'une étude sur deux ans, sont proportionnelles à la quantité de produit administré dans la nourriture. Les taux sanguins associés à une hépatotoxicité étaient de 88,6 ppm.

MICROBIOLOGIE

Les résultats des études antibactériennes in vitro avec le triclosan montrent que ce dernier, solubilisé dans du sodium lauryl sulfate, a inhibé la croissance d'organismes responsables de la plaque dentaire, *B. gingivalis*, *B. intermedius*, *A. actinomycetemcomitans*, *S. mutans*, *S. sanguis*, *A. viscosus* et *A. naeslundii* à des doses respectives de 2,5, 2,5, 5, 5, 2, 5 et 1 µg/mL. Le PVM/MA n'a aucune activité antibactérienne, mais est ajouté à la formulation pour améliorer l'administration et la rétention du triclosan. Des tests ont confirmé que le triclosan dans le dentifrice Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles est un composé antibactérien à large spectre, un agent actif à la fois contre les germes aérobies et anaérobies Gram-négatif, ainsi que contre les bactéries Gram-positif de la cavité buccale impliquées dans les maladies périodontales. L'étude des échantillons de la flore microbienne buccale au cours des essais cliniques menés avec des dentifrices contenant du triclosan pendant des durées pouvant atteindre 6 mois et une très vaste utilisation de ces produits au niveau mondial par tous les segments de la population a montré que le triclosan n'était pas associé à des changements nuisibles de la flore microbienne buccale et qu'il n'y avait aucune donnée probante indiquant l'émergence d'espèces résistantes au triclosan.

TOXICOLOGIE

Toxicologie

Toxicité orale

L'administration aiguë par voie orale, dermique, sous-cutanée et intraveineuse de triclosan à des souris, des rats, des lapins et des chiens a montré qu'il n'y avait pas de substance toxique aiguë. Les DL50 aiguës par voie orale ont été comprises entre 580 mg/kg (rats nouveau-nés) et >5 000 mg/kg pour les chiens adultes. Des produits pour bain de bouche et un dentifrice contenant du triclosan ont également été appliqués sur les dents et les gencives de chiens. Aucun effet indésirable, local gingival ou systémique, n'a été observé. Aucun signe d'effets indésirables locaux ou systémiques n'a été observé après la poursuite des traitements quotidiens pendant une durée pouvant atteindre 13 semaines. Il est donc possible d'en conclure que les bains de bouche et les dentifrices contenant du triclosan ne sont pas nocifs.

Dermique

De nombreuses formulations de produits dermatologiques contenant du triclosan ont été testées chez l'homme au moyen de dispositifs de tests RIPT et de timbres épidermiques Prophetic (Prophetic patch tests); elles ont aussi fait l'objet d'évaluations de la mortalité d'origine dermique et de l'irritation dermique chez des lapins. Le test par timbre épidermique « prophétique » chez l'homme consiste en l'application pendant 24 heures d'une solution ou d'une pâte sur la peau de volontaires; le test par Repeat Insult Patch Test (RIPT - timbre épidermique avec lésion répétée) ont été utilisés pour étudier le risque de sensibilisation cutanée. Au moins 100 sujets ont reçu chacun des RIPT et 50 sujets ont participé à une étude avec le test épidermique prophétique. Aucun signe d'induction d'une sensibilisation cutanée n'a été constaté. Le triclosan n'a pas été un agent sensibilisateur, phototoxique ou photosensibilisant de la peau au cours des études chez l'homme.

Les tests d'irritation cutanée et de mortalité aiguës d'origine dermique chez le lapin ont également indiqué le faible niveau de toxicité dermique et de risque d'irritation dermique concernant ces produits. En résumé, les résultats indiquent que les produits contenant du triclosan ne sont pas toxiques par voie dermique. Aucun des produits évalués ne s'est avéré un irritant sévère. En fait, la plupart d'entre eux n'entraînent que des effets minimes indiquant que le triclosan n'est pas un irritant dermique aux concentrations utilisées.

Toxicité subaiguë et subchronique

Les études menées sur des rats, des lapins, des chiens de race beagle, et des babouins sont résumées dans les tableaux ci-dessous. La durée de ces études a été de 3 jours à 1 an et il y a eu de multiples évaluations des matériaux de tests. Dans la plupart d'entre elles, des analyses hématologiques, de chimie sanguine, d'urine, ainsi que des études tissulaires macro et microscopiques sont été réalisées. Plusieurs études dermiques ont indiqué l'absence de toxicité.

Administration subaiguë et subchronique à des rats

Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Durée (sem.)	Effet
Intubation orale	100, 300, 1 000, 2 000	2	Diminution de la prise de poids à 1 000 mg/kg, mortalité à 3 000 mg/kg
Intubation orale	50, 100, 200, 500, 1 000	4	Pas de constatations pathologiques
Régime	12,5, 25, 62,5, 125	13	Pas de constatations pathologiques
Intubation orale	125, 250, 500, 1 000	12	Toxicité chez les mâles à 500 mg/kg, Néphropathies et altérations hépatiques à 1000 mg/kg
Intubation orale	50, 125, 315	13	Modifications hépatiques, du thymus et des reins à 125 mg/kg
Régime oral	50, 150, 300	13	Modifications hépatiques et hématopoïétiques à 150 mg/kg et 300 mg/kg chez les mâles

Administration subchronique à des lapins.

Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Durée (sem.)	Effet
Intubation orale	3, 30, 150	13	Mortalité et modifications hématologiques à 30 et 150 mg/kg
Régime	12,5, 25, 62,5, 125	13	Pas de symptômes apparents ou de modifications pathologiques
Dermique	150	2	Légère irritation de la peau; pas d'autre toxicité
Dermique	100	0,43	Pas de toxicité systémique
Dermique	3, 15, 30 dans du propylène glycol	13	Irritation cutanée à 15 et 30 mg/kg

Administration subaiguë et subchronique à des chiens.

Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Durée (sem.)	Effet
Régime (chiens âgés de 8 mois)	5, 12,5, 25	13	Pas de symptômes ou de pathologie
Capsules	12,5, 25, 50, 100	13	Modifications hépatiques, morphologiques et fonctionnelles à 25, 50, et 100 mg/kg
Capsules (chiens âgés de 5 mois)	25, 50, 100, 200	13	Modifications hépatiques, morphologiques et fonctionnelles; dysfonctionnement rénal et hématopoïétique à 100 et 200 mg/kg
Dermique (chiots âgés de 11 jours)	0,1 % dans une solution savonneuse à 4,9 %	3	Pas de signes de toxicité

Administration subaiguë et subchronique à des babouins.

Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Durée (sem.)	Effet
Capsules orales	1, 10, 30, 100	4	Pas de toxicité
Capsules orales	3	13	Pas de toxicité
Capsules orales	30, 100, 300	52	Vomissements, diarrhée à 100 et 300 mg/kg; aucune constatation pathologique

L'administration par voie orale du triclosan a été faite par intubation (pour les rats et les lapins), sous forme de capsules gélatineuses (chiens et babouins) ou dans l'alimentation (rats, lapins et chiens). D'une manière générale, la toxicité a été plus évidente après intubation orale ou après administration de capsules qu'en cas de mélange du triclosan dans la nourriture. L'application dermique n'a pas déclenché de toxicité systémique.

Triclosan dans les produits ou formulations - Toxicité orale

Des études avec deux dentifrices contenant 0,3 % de triclosan ont été menées pour Colgate Palmolive Company. Une étude de toxicité orale de 90 jours chez des rats a étudié les effets de l'ingestion par voie orale de doses pouvant atteindre 12 mg/kg de triclosan dans la base de dentifrice (environ 100 fois l'exposition humaine attendue avec une utilisation 2 fois par jour). Les paramètres mesurés ont inclus des observations cliniques, la consommation d'eau et de nourriture, le poids corporel et le poids des organes, la chimie clinique, l'hématologie, ainsi que l'histologie macro et microscopique. Aucun effet lié au traitement n'a été mis en évidence avec les dentifrices contenant du triclosan. De plus, l'irritation de la muqueuse buccale par des dentifrices contenant 0,3 % de triclosan a été examinée par rapport à des dentifrices placebo et des produits du commerce. Le dentifrice a été appliqué quotidiennement sur la muqueuse buccale des rats pendant 28 jours et un examen macroscopique et microscopique des tissus de la bouche a été réalisé. L'irritation buccale induite par le produit de test a été équivalente à celle du dentifrice de contrôle.

Toxicité chronique/Oncogénicité

Une étude d'une durée de deux ans sur des rats Sprague-Dawley n'a montré aucun effet significatif sur la mortalité liée au produit. Aucune preuve de carcinogénicité n'a été observée. Les animaux dans les groupes recevant les doses les plus élevées avaient un poids moyen moindre que les animaux témoins. Il y a eu quelques baisses liées à la dose du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, en particulier chez les femelles. Il semble y avoir eu un allongement du temps de coagulation chez les mâles. La chimie sanguine a fait apparaître des modifications liées à la dose pour les enzymes hépatiques, la fraction protéique, l'urée sanguine, la bilirubine, les triglycérides et le glucose.

Le foie a été le principal organe cible, comme l'ont démontré les lésions microscopiques liées au produit chez les mâles des groupes recevant les doses les plus fortes. Ces lésions consistaient en une hypertrophie centrolobulaire des hépatocytes et la présence d'inclusions hépatocytaires. Cette étude montre un niveau sans effet nocif observé (NOAEL) pour le rat de 50 mg/kg/jour. La détermination chimique du triclosan et de ses conjugués glucuronides et sulfates dans le sang, le foie et les rats des animaux au cours de l'étude de deux ans a montré que la quantité détectée était, en général, proportionnelle à la quantité de produit contenue dans la nourriture.

Les concentrations totales de triclosan dans les reins et le foie des animaux mâles sont proportionnelles à la dose et il n'y a pas eu d'accumulation de triclosan dans les tissus entre le premier dosage à 3 mois et le dernier dosage à 24 mois. Dans la mesure où des lésions hépatiques ont été observées chez les rats recevant 150 mg/kg de triclosan et que la dose de 50 mg/kg a semblé être la concentration sans effet observé (NOEL), et que les concentrations correspondantes de triclosan dans le sang étaient, respectivement, de 88,6 et 26,3 ppm, on peut supposer que ces concentrations seuils peuvent servir d'indicateurs de toxicité lors de l'étude des effets du triclosan au cours d'études cliniques chez l'homme.

Au cours d'une étude d'innocuité, aucun effet lié au traitement n'a été observé chez des singes rhésus nouveau-nés baignés quotidiennement pendant 5 minutes chaque jour, pendant 90 jours, dans une solution contenant 15 mL de savon liquide avec 0,1 % de triclosan, indiquant que les nouveau-nés ne sont pas hypersensibles à des effets indésirables au triclosan. L'utilisation de tels savons chez des patients atteints de leucémie et recevant une chimiothérapie (dose quotidienne estimée de 50 mg) n'a pas fait apparaître d'augmentation de la sensibilité au triclosan. Ces études indiquent que ni des sujets très jeunes, ni des patients en mauvais état général ne semblent présenter d'augmentation de la sensibilité à des effets indésirables associés au triclosan.

Mutagénicité

Dix-huit tests ont été menés pour évaluer le potentiel mutagène du triclosan et seize tests n'ont montré aucune mutagénicité. Sur les deux tests positifs, l'un a montré une réponse faible qui, après contrôle, s'est avérée non mutagène. L'autre test, un spot test pour mammifères de Fahrig, a été gravement insuffisant. Quand l'étude a été répétée, les résultats ont montré que le triclosan n'est pas mutagène.

Procréation et tératologie

Des études de tératologie et de reproduction ont été menées sur des rats, des souris ou des lapins par Ciba-Geigy; elles sont décrites dans le fichier principal du produit MF-7338. Ces études ont indiqué que le triclosan n'était pas tératogène et qu'il n'était pas une toxine pour la reproduction. L'étude sur la reproduction a été une évaluation sur deux générations de rats recevant de 15 à 150 mg/kg/jour de triclosan. Cette étude identifie un niveau sans effet nocif observé (NOAEL) de 150 mg/kg/jour pour les capacités de reproduction des adultes et un niveau sans effet nocif observé (NOAEL) de 50 mg/kg/jour pour les effets sur la descendance. Dans la mesure où les études sur le développement n'ont pas été menées selon des critères d'évaluation actuellement acceptables, elles ont été recommencées selon des plans d'étude conformes aux meilleures normes actuelles. Dans la première de ces études, les souris ont reçu du triclosan dans leur alimentation (10 à 350 mg/kg/jour) du 6^e au 15^e jour de gestation. Cette étude a déterminé un niveau sans effet nocif observé (NOAEL) de 25 mg/kg/jour pour la toxicité maternelle et fœtale sans signes de tératogénèse.

Dans la deuxième étude, une étude de tératologie sur le rat (Segment II), les animaux ont reçu 15 à 150 mg/kg/jour de triclosan du 6^e au 15^e jour de gestation. Il n'y a pas eu de signes de tératogénicité pour aucun niveau de dose, bien qu'il y ait eu des observations de toxicité légère pour la mère et le fœtus aux doses les plus élevées. Les niveaux sans effet nocif observé (NOAEL) pour la toxicité maternelle et la toxicité fœtale ont été de 50 mg/kg/jour. La survenue d'effets possibles sur le développement a également été évaluée chez les lapins. Les animaux ont reçu des doses de 15 à 150 mg/kg/jour de triclosan du 6^e au 18^e jour de gestation. Une toxicité maternelle n'a été observée qu'aux doses les plus élevées et aucune toxicité n'a été observée pour les fœtus. Cette étude fournit des niveaux sans effet nocif observé de 50 mg/kg/jour pour la toxicité maternelle et de 150 mg/kg/jour pour les effets sur le développement.

ÉTUDES ANTI-INFLAMMATOIRES IN VITRO

Il a été généralement supposé que l'effet du triclosan contenu dans Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles sur l'inflammation gingivale était dû à son action antimicrobienne et l'action qui en résultait sur la plaque dentaire. Plusieurs études in vitro sur des fibroblastes de gencives humaines ont montré que le triclosan inhibe la formation des médiateurs de l'inflammation gingivale comme l'IL-1 β et le PGE₂. Ceci peut être un mode d'action potentiel quand le triclosan est utilisé dans un dentifrice, en plus de son action antibactérienne. Toutefois, des études supplémentaires sur la formation des médiateurs de l'inflammation dans les cellules mononuclées du sang ainsi que d'autres études cliniques sur l'effet du triclosan sur les taux d'IL-1 β et de PGE₂ dans la salive de la gouttière gingivale sont nécessaires pour soutenir cette hypothèse.

RÉFÉRENCES

1. Miller TL, Lorusso DJ and Deinzer ML: *The Acute Toxicity of Nonachloropredioxin and 3- 4-hydroxynonachlorodiphenyl Ether in Mice*. J. Toxicol. Envir. Health, 10: 699-707, 1982.
2. *Report on the Use of Triclosan/Copolymer Dentifrices in the Control of Plaque and Gingivitis*, American Journal of Dentistry Volume 2, Special Issue, September 1989, pp. 181-240, and references contained therein.
3. *Proceedings of the Symposium "Recent Advances in Dentifrice and Mouthrinse Technology for the Prevention of Oral Diseases"*, American Journal of Dentistry, Volume 3, numéro spécial, septembre 1990, pp. S1-S72, et les références qui y figurent.
4. Ciba-Geigy Product Master File MF-7338. Dyestuffs and Chemicals Division, Ciba-Geigy Corporation, P.O. Box 18300, Greensboro, NC 27419.
5. Garcia-Godoy F, Garcia-Godoy F, DeVizio W, Volpe AR, Ferlauto RJ, Miller JM: *Effect of a Triclosan/Copolymer/Fluoride Dentifrice on Plaque formation and Gingivitis: A 7-Month Clinical Study*. Am J Dent 3:S15-S26, 1990.
6. Cubells AB, Dalmau LB, Petrone ME, Chaknis P, Volpe AR: *The Effect of a Triclosan/Copolymer/Fluoride Dentifrice on Plaque Formation and Gingivitis: A Six-Month Clinical Study*. J Clin Dent 2:63-69, 1991.
7. Deasy MJ, Singh SM, Rustogi KN, Petrone DM, Battista G, Petrone ME, Volpe AR: *Effect of a Dentifrice Containing Triclosan and A Copolymer on Plaque Formation and Gingivitis*. Clin Prevent Dent 13: 12-19, 1991.
8. Mankodi S, Walker C. Conforti N, DeVizio W, McCool JJ, Volpe AR: *Clinical Effect of a Triclosan-Containing Dentifrice on Plaque and Gingivitis: A Six Month Study*. Clin Prevent Dent 14: 4-10, 1992.
9. Bolden TE, Zambon JJ, Sowinski J, Ayad F, McCool JJ, Volpe AR, DeVizio W: *The Clinical Effect of a Dentifrice Containing Triclosan and A Copolymer in a Sodium Fluoride/Silica Base on Plaque Formation and Gingivitis: A Six-Month Clinical Study*. J Clin Dent 3: 125-131, 1992.
10. Denepitiya JL, Fine D, Singh S, Devizio W, Volpe AR, Person P: *Effect upon plaque formation and gingivitis of a triclosan/copolymer/fluoride dentifrice: A six 6-month clinical study*. Am J Dent 1992; 5:307-311

11. Volpe AR, Petrone ME, Devizio W, Davies RM: *A Review of Plaque, Gingivitis, Calculus and Caries Clinical Efficacy Studies with A Dentifrice Containing Triclosan and PVM/MA Copolymer*. J Clin Dent 4:31-41, 1993.
12. Gaffar A, Scherl D, Afflito J, Coleman EJ, *The effect of triclosan on the mediators of gingival inflammation*, J Clin Periodontol 1995; 22: 480-484
13. Modeer T, Bengtsson A, Rolla F, *Triclosan reduces prostaglandin biosynthesis in human gingival fibroblasts challenged with interleukin-1 in vitro*, J Clin Periodontol 1996; 23: 927-933
14. Mustafa M, Wondimu B, Ibrahim M, Modeer T, *Effect of triclosan on interleukin-1 β production in human gingival fibroblasts challenged with tumor necrosis factor α* , Eur J Oral Sci 1998; 106: 637-643
15. *A Thirteen Week Oral Toxicity Study in Rats Via Gastric Intubation with Active Materials A(37935) and B(37928)*. 21 mai, 1990, Colgate Palmolive Company (disponible sur demande)
16. *A Segment II Teratology Study in Rats with Irgacare MP*, Projet 91-3665, 16 avril 1992. Colgate Palmolive Company (disponible sur demande)
17. *A Segment II Teratology Study in Rabbits with Irgacare MP*, Projet 91-3666, 16 avril 1992, Colgate Palmolive Company (disponible sur demande)
18. *Triclosan (Irgasan DP 300) Soap Bar Plateau Plasma Levels in Man*, 27 avril 1977, Ciba-Geigy Corporation (disponible sur demande)
19. *90-Day Bathing Study of Newborn Rhesus Monkeys with Triclosan Soap Solution*, 26 avril 1979, Ciba-Geigy Corporation (disponible sur demande)
20. *Reporty of the Expert Panel on the Safety of Triclosan in Toothpaste and Oral Rinse Products*. 1991, Colgate Palmolive Company (disponible sur demande)
21. Yau ET, Green JD, *FAT 80'013: 2-Year Oral Administration to Rats*, 28 avril 1986, Ciba-Geigy Corporation (disponible sur demande)

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

**COLGATE TOTAL SANTÉ AMÉLIORÉE DENTS
SENSIBLES**

Dentifrice au triclosan, fluorure de sodium et dioxyde de silicium

Cette notice est la Partie III d'une « Monographie du produit » en trois parties publiée lorsque la vente du dentifrice Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles a été autorisée au Canada; elle est destinée spécifiquement aux consommateurs. Cette notice n'est qu'un résumé et ne vous dira pas tout sur le dentifrice Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les cas dans lesquels ce médicament est utilisé :

- La prévention des caries
- La prévention de la plaque dentaire
- La prévention de la gingivite
- La prévention du tartre
- La diminution de la sensibilité excessive de la dentine

Effets de ce médicament :

Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles contient du triclosan, du fluorure de sodium et du dioxyde de silicium. Le triclosan est une substance antibactérienne à large spectre qui tue les bactéries présentes dans la plaque dentaire et susceptible d'entraîner gingivite et formation de tartre. Le fluorure de sodium contribue à rendre les dents plus résistantes aux caries en renforçant les dents grâce à un processus de reminéralisation. Le dioxyde de silicium colmate les tubules ouverts dans les dents pour diminuer la sensibilité.

Quand est-il déconseillé d'utiliser ce produit :

Le dentifrice Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles contient les ingrédients d'un dentifrice standard plus du triclosan et du fluorure. Les personnes ayant une sensibilité connue à l'un de ces ingrédients doivent éviter d'utiliser le produit.

Quels sont les ingrédients médicinaux :

Fluorure de sodium, triclosan, dioxyde de silicium

Quels sont les ingrédients non médicinaux importants :

Eau, silice hydratée, glycérine, sorbitol, sodium lauryl sulfate, copolymère PVM/MA, carboxyméthylcellulose sodique, arôme, hydroxyde de sodium, saccharine sodique, iota-carraghénane, propylène glycol, dioxyde de titane

Présentations disponibles :

Le dentifrice Colgate Total Advanced Health Sensitive est disponible sous forme de pâte dans des tubes de 85 mL, 125 mL et 170 mL.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Pour adultes et enfants âgés de plus de 12 ans : Déposer un ruban de dentifrice sur la tête de la brosse à dents; se brosser les dents au moins deux fois par jour. Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles doit être utilisé dans le cadre d'un plan de santé buccale qui inclut l'utilisation régulière de la soie dentaire et un contrôle dentaire tous les 6 mois.

Surdosage :

En cas d'ingestion d'un tube complet de dentifrice, le patient pourrait présenter quelques légers troubles digestifs. Le traitement devrait comprendre l'absorption d'une grande quantité d'eau et un traitement symptomatique, le cas échéant.

En cas de surdosage médicamenteux accidentel, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Aucun effet indésirable significatif. Comme avec tous les dentifrices, une irritation minime de la bouche est possible, provoquée par une sensibilité aux ingrédients standard des dentifrices. Si cela survient, cesser d'utiliser le dentifrice.

Pour tout effet inattendu pendant l'utilisation du dentifrice Colgate Total Santé améliorée Dents sensibles, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conserver à température ambiante (15 °C – 30 °C).

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable suspectée associée à l'utilisation de produits de santé au programme de pharmacovigilance Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **Signalement en ligne à l'adresse**
www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- **Appeler gratuitement le 1-866-234-2345**
- **Remplir un formulaire de déclaration Canada Vigilance et :**
 - l'envoyer en télécopie au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - postez-le à l'adresse :

**Programme Canada
Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

Des étiquettes de port payé, le formulaire de déclaration à Canada Vigilance et les recommandations pour la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site web MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Dans le cas où vous auriez besoin d'information concernant la prise en charge des effets indésirables, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES

Vous pouvez obtenir ce document ainsi que la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de santé en communiquant avec le commanditaire, Colgate-Palmolive Canada Inc., au :
1-800-268-6757

Cette notice a été préparée par Colgate-Palmolive Canada Inc.
Dernière révision : 25 août 2011