

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Rince-bouche PrG•U•M® Paroex®
Gluconate de chlorhexidine à 0,12 %

Gluconate de chlorhexidine USP, 0,12 %

Rince-bouche antigingivite

Sunstar Americas, Inc.
515, Governors Road
Guelph, Ontario
N1K 1C7

Date de révision :
13 juin 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 173508

RINCE-BOUCHE G•U•M® Paroex® (gluconate de chlorhexidine à 0,12 %)

Rince-bouche antigingivite

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE

CLINIQUE :

Le rince-bouche GUM Paroex (gluconate de chlorhexidine à 0,12 %) exerce une activité antimicrobienne lorsqu'il est utilisé pour le rinçage de la bouche, et son effet se maintient entre les séances de rinçage. Dans un échantillon microbiologique de plaque dentaire, une réduction générale de 54 à 97 % du nombre de bactéries aérobiques et anaérobiques a été observée au cours d'une période d'utilisation clinique de six mois. Le rinçage de la bouche par le gluconate de chlorhexidine inhibe l'accumulation et la maturation de la plaque dentaire en diminuant le nombre de certains microbes tenus pour des pathogènes gingivaux, ce qui atténue la gingivite^{1,4,5}. Le gluconate de chlorhexidine exerce une activité antimicrobienne pendant le rinçage et au cours des heures suivantes.

Aucun changement significatif en lien avec la sensibilité bactérienne ou la prolifération d'organismes potentiellement opportuns ni aucune autre altération indésirable de la flore microbienne n'ont été observés après six mois d'utilisation du gluconate de chlorhexidine. Trois mois après l'arrêt du traitement, le nombre de bactéries présentes dans la plaque dentaire était revenu aux valeurs observées avant le traitement, et la sensibilité des bactéries de la plaque au gluconate de chlorhexidine était demeurée inchangée.

Des études menées auprès de sujets humains et d'animaux ont démontré que toute forme de gluconate de chlorhexidine est faiblement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Le gluconate de chlorhexidine est principalement évacué par les selles (environ 90 %). Une quantité inférieure à 1 % du produit pharmaceutique ingéré par les sujets de ces études a été évacuée par les urines.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE :

L'utilisation du rince-bouche GUM Paroex (gluconate de chlorhexidine à 0,12 %) est indiquée dans le cadre d'un programme clinique de traitement de la gingivite d'intensité modérée à grave ainsi que pour la maîtrise du saignement et de l'inflammation des gencives entre les visites dentaires. Les patients souffrant de gingivite et de parodontite concomitantes doivent lire la section intitulée

PRÉCAUTIONS.

CONTRE-INDICATIONS :

L'utilisation du rince-bouche GUM Paroex (gluconate de chlorhexidine à 0,12 %) est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue au gluconate de chlorhexidine ou à l'un de ses ingrédients.

MISES EN GARDE :

GROSSESSE :

Des études ont été menées sur les effets du gluconate de chlorhexidine sur la reproduction et la fertilité. Aucune preuve d'altération de la fécondité n'a été recueillie chez des rats mâles et femelles ayant reçu des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour; aucune preuve d'effet nocif à l'égard du fœtus n'a été observée chez des rates et des lapines ayant reçu des doses de 300 mg/kg/jour et de 40 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses sont 100, 300 et 40 fois supérieures à celle à laquelle une personne ingérant 30 mL (2 doses) de gluconate de chlorhexidine à 0,12 % par jour serait exposée. Puisqu'aucune étude contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes, les risques éventuels pour le fœtus doivent être soupesés avec les bienfaits du produit.

ALLAITEMENT :

On ignore si le médicament est éliminé dans le lait maternel. Dans les études sur la parturition et la lactation chez les rates, aucune preuve n'a permis de conclure à des complications de la parturition ou à des effets toxiques chez des rats allaités. Le gluconate de chlorhexidine à 0,12 % avait été administré à leurs mères à des doses 100 fois supérieures à celle à laquelle un patient serait exposé s'il ingérait la dose quotidienne totale recommandée.

ENFANTS :

Puisque l'innocuité et l'efficacité du gluconate de chlorhexidine n'ont pas encore été parfaitement établies chez les enfants, les risques éventuels doivent être soupesés avec les bienfaits du produit chez cette population.

PRÉCAUTIONS :

1. Chez les patients souffrant de gingivite et de parodontite concomitantes, l'absence d'inflammation gingivale à la suite d'un traitement par le gluconate de chlorhexidine à 0,12 % n'indique pas nécessairement l'absence de parodontite sous-jacente. Un traitement adéquat de la parodontite est donc indiqué.

2. Le gluconate de chlorhexidine peut tacher certaines surfaces orales telles que la pellicule protectrice à la surface des dents, les restaurations dentaires et le dos de

la langue. Les taches paraissent plus prononcées chez les patients présentant des accumulations de plaque non délogée plus importantes. Les taches laissées par le gluconate de chlorhexidine ne nuisent pas à la santé gingivale ni n'endommagent les autres tissus buccaux. Les taches peuvent être éliminées de la plupart des surfaces dentaires au moyen des techniques prophylactiques professionnelles habituelles. Dans certains cas, il faut accorder davantage de temps à la prophylaxie. Il faut faire preuve de discernement chez les patients dont les surfaces radiculaires sont exposées ou dont les restaurations antérieures présentent des surfaces ou des rebords rugueux. Dans les cas où les taches naturelles ne peuvent être éliminées de ces surfaces au moyen d'une prophylaxie dentaire, le traitement par le rince-bouche GUM Paroex doit être exclu chez les patients pour qui une décoloration permanente s'avère inacceptable. Les taches localisées dans ces zones peuvent être difficiles à faire disparaître au moyen de la prophylaxie dentaire et nécessiter, en de rares occasions, le remplacement des restaurations.

3. Quelques patients peuvent présenter une altération de leur perception du goût au cours du traitement par le rince-bouche GUM Paroex. La plupart des patients s'accommodent de cet effet au fur et à mesure que le traitement par le gluconate de chlorhexidine se poursuit. Selon les rapports de pharmacovigilance, de rares cas d'altération permanente du goût à la suite de l'utilisation du gluconate de chlorhexidine ont été signalés depuis la commercialisation du produit.

4. Pour une efficacité maximale, le patient doit éviter de se rincer la bouche (avec de l'eau ou un autre rince-bouche), de se brosser les dents, de manger ou de boire pendant environ 30 minutes après l'utilisation du gluconate de chlorhexidine.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES :

Aucune réaction générale grave liée à l'utilisation du gluconate de chlorhexidine à 0,12 % n'a été observée lors des essais cliniques. Toutefois, certaines réactions indésirables ont été signalées dans les études sur des rince-bouches contenant du gluconate de chlorhexidine. Les effets secondaires le plus fréquemment associés aux rince-bouches contenant du gluconate de chlorhexidine sont les suivants : 1) une quantité plus importante de taches sur les surfaces buccales; 2) une augmentation du tartre supragingival; et 3) une altération de la perception du goût à laquelle la plupart des patients s'habituent (voir la section **PRÉCAUTIONS**).

Une irritation épithéliale et une desquamation superficielle de la muqueuse buccale ont été notées dans des études sur le gluconate de chlorhexidine à 0,12 % menées auprès d'enfants; ces effets se sont révélés réversibles après l'arrêt du traitement.

Peu de cas d'enflure de la glande parotide ou d'inflammation des glandes salivaires ont été signalés chez les patients utilisant le gluconate de chlorhexidine. Des irritations buccales et des symptômes locaux de type allergique ont été signalés spontanément comme effets secondaires associés à l'utilisation d'un rince-bouche contenant du gluconate de chlorhexidine.

Les effets secondaires affectant la muqueuse buccale ci-énumérés ont été signalés au cours d'essais cliniques contrôlés par placebo menés auprès d'adultes : ulcère aphteux, gingivite nettement apparente, traumatisme, ulcération, érythème, desquamation, langue saburrale, kératinisation, état tigré de la langue, mucocèle et frein de la langue raccourci. Chacun de ces effets s'est produit à une fréquence inférieure à 1 %.

Dans les rapports de pharmacovigilance, les symptômes touchant la muqueuse buccale le plus fréquemment signalés par des patients traités par le gluconate de chlorhexidine étaient la stomatite, la gingivite, la glossite, l'ulcération, la sécheresse buccale, l'hypoesthésie, l'œdème lingual et la paresthésie.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes.

- En visitant le www.santecanada.gc.ca/medeffet
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE :

L'ingestion de 30 ou de 60 mL du rince-bouche GUM Paroex (gluconate de chlorhexidine à 0,12 %) par un jeune enfant (poids corporel égal ou inférieur à 10 kg) peut entraîner un trouble gastrique, notamment des nausées. En cas d'ingestion de plus de 120 mL du rince-bouche GUM Paroex par un jeune enfant, il est recommandé de recourir à des soins médicaux.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :

Le traitement par le rince-bouche GUM Paroex (gluconate de chlorhexidine à 0,12 %) doit être amorcé immédiatement à la suite d'une prophylaxie dentaire. Les patients utilisant le rince-bouche GUM Paroex doivent être réexaminés et subir une prophylaxie en profondeur à intervalles maximaux de six mois; au besoin, les patients doivent être dirigés en parodontie. Il est recommandé d'effectuer un rinçage buccal d'une durée de 30 secondes 2 fois par jour, matin et soir, après le brossage des dents. La posologie habituelle du rince-bouche GUM Paroex est de 15 mL (mesure inscrite dans le gobelet doseur ou 1 cuillerée à soupe) non dilués. Le rince-bouche GUM Paroex ne doit pas être ingéré et doit être expectoré après le rinçage. Il est recommandé d'éviter de se rincer la bouche (avec de l'eau ou un autre rince-bouche), de se brosser les dents, de manger ou de boire dans les 30 minutes suivant l'utilisation du rince-bouche GUM Paroex.

La durée initiale suggérée du traitement est de trois mois; au terme de cette étape, les patients doivent être rappelés pour examen. À la visite de suivi, le professionnel en soins dentaires doit :

- évaluer les progrès, faire disparaître toute tache apparente et renforcer les techniques de soins à domicile;
- suspendre le traitement par le rince-bouche GUM Paroex si l'inflammation gingivale et les saignements sont maîtrisés; puis fixer une visite de suivi dans les trois mois qui suivent afin d'évaluer la santé des gencives;
- si l'inflammation gingivale ou les saignements persistent, recommander la poursuite du traitement par le rince-bouche GUM Paroex pendant trois mois supplémentaires et fixer une visite de suivi dans les trois mois suivants aux fins de réexamen;
- vérifier la présence de signes d'irritation épithéliale, de desquamation ou de parotidite.

Le modèle d'évaluation présenté au tableau suivant peut être utilisé afin d'évaluer la gravité de la gingivite.

Loe et Silness INDICE GINGIVAL (IG)

| Grade | Description |
|-------|--|
| 1 | Gencives normales , sans inflammation, sans décoloration et sans saignement |
| 2 | Inflammation légère , faible décoloration et légères modifications de la surface gingivale. Aucun saignement. |
| 3 | Inflammation modérée , érythème, enflure et saignement à l'examen ou à l'application d'une pression |
| 4 | Inflammation grave , enflure et érythème graves, tendance aux hémorragies spontanées, ulcération à un certain degré |

L'oubli occasionnel d'une dose peut être ignoré lorsque le patient respecte avec régularité la posologie prescrite.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES : SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE :

Dénomination commune :

Gluconate de chlorhexidine (USAN)

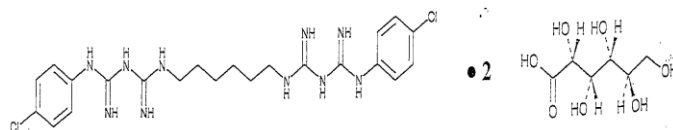
Dénomination chimique :

1,1'-hexaméthylène bis [5- (p-chlorophényle) biguanide] di-D-gluconate

Formule moléculaire :

$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O_7$

Structure :



Poids moléculaire :

897,76 g/mol

Description :

Le gluconate de chlorhexidine possède un caractère basique et existe sous forme dicationique au pH physiologique. Les deux charges positives protoniques se localisent en quelque sorte sur la portion biguanide de la molécule. Pour ces deux charges, la valeur de pKa signalée⁶ s'établit à $10,78 \pm 0,06$. Le sel de gluconate est soluble en excès de 70 % (m/v) dans l'eau à une température de 20 °C.

En concentration variant de 19 à 21 % m/v, la solution de gluconate de chlorhexidine a un aspect variant d'incolore à jaune clair (pharmacopée des États-Unis).

COMPOSITION :

Le rince-bouche GUM Paroex contient du gluconate de chlorhexidine à 0,12 % dans une base composée d'eau, de propylène glycol, de glycérine, d'huile de ricin hydrogénée polyoxyl 40, d'arôme de menthe, d'acésulfame de potassium, de rouge allura et de fuchsine acide D et d'hydroxyde de sodium ou d'acide chlorhydrique (ajoutés au besoin pour ajuster le pH).

CONSERVATION ET STABILITÉ :

Conserver à température ambiante contrôlée (25 °C, une température variant entre 15° et 30 °C pouvant être permise à l'occasion).

INCOMPATIBILITÉS :

Le rince-bouche GUM Paroex ne doit être mélangé à aucun autre produit ni dilué avec quelque liquide que ce soit.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES :

Aucune.

FORME POSOLOGIQUE DU PRODUIT :

Le rince-bouche GUM Paroex (gluconate de chlorhexidine à 0,12 %) est offert sous forme de liquide rose :

- dans une bouteille de plastique ambre de 118 mL surmontée d'une fermeture de protection à l'épreuve des enfants;
- dans une bouteille de plastique ambre de 473 mL surmontée d'une fermeture de protection à l'épreuve des enfants et d'un gobelet doseur.

Conserver à température ambiante contrôlée (25 °C, une température variant entre 15° et 30 °C pouvant être permise à l'occasion).

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU CONSOMMATEUR :

(Notice proposée à l'intention des patients insérée dans l'emballage ou apposée sur la bouteille)

« À QUOI S'ATTENDRE LORSQUE L'ON UTILISE LE RINCE-BOUCHE GUM PAROEX » :

Votre dentiste vous a prescrit le rince-bouche GUM Paroex pour le traitement de votre gingivite, notamment pour atténuer la rougeur et l'enflure de vos gencives, et

pour vous aider également à maîtriser tout saignement de gencives. Utilisez le rince-bouche GUM Paroex régulièrement, selon les recommandations de votre dentiste, en plus de brosser vos dents et d'utiliser la soie dentaire quotidiennement. N'avalez pas le rince-bouche GUM Paroex.

Le rince-bouche GUM Paroex peut causer une décoloration dentaire ou accroître la formation de tartre, particulièrement dans les endroits où la plaque dentaire est plus difficile à déloger au moyen du seul brossage de dents normal. Il est important d'effectuer un nettoyage de dents rigoureux et de visiter votre dentiste au moins tous les six mois, ou plus fréquemment si votre dentiste vous le conseille.

- Les taches et le tartre peuvent être éliminés par votre dentiste ou votre hygiéniste dentaire. Le rince-bouche GUM Paroex peut tacher en permanence certaines obturations de vos dents avant. Afin de réduire au minimum la décoloration, il est recommandé de vous brosser les dents et d'utiliser la soie dentaire quotidiennement en portant une attention particulière aux zones laissant paraître un début de décoloration. Dans certains cas, la décoloration peut être permanente.
- Le rince-bouche GUM Paroex ne doit pas être utilisé par les personnes présentant une sensibilité au gluconate de chlorhexidine.
- Chez certains patients, le rince-bouche GUM Paroex peut sembler amer et altérer le goût des aliments et des boissons. Dans la plupart des cas, cette sensation s'atténue avec l'utilisation continue du rince-bouche GUM Paroex. Afin d'éviter l'interférence gustative, rincez votre bouche avec le rince-bouche GUM Paroex après les repas. Ne rincez pas votre bouche avec de l'eau ou un autre rince-bouche immédiatement après avoir utilisé le rince-bouche GUM Paroex.
- Pour une efficacité maximale, évitez de rincer votre bouche, de brosser vos dents, de manger ou de boire pendant environ 30 minutes après avoir utilisé le rince-bouche GUM Paroex.

Si vous avez des questions ou des commentaires au sujet du rince-bouche GUM Paroex, veuillez communiquer avec votre dentiste ou votre pharmacien.

PHARMACOLOGIE :
ESSAIS CLINIQUES CHEZ DES SUJETS
HUMAINS :

L'efficacité du gluconate de chlorhexidine à 0,12 % dans le traitement et la prévention de la gingivite a été démontrée par trois essais cliniques pivots et de nombreuses études à l'appui. Les résultats de ces essais cliniques pivots sont résumés dans le tableau suivant.

| Lieu de l'étude | Durée de l'étude | N ^{bre} de patients | Âge | Sexe | Schéma posologique | Réductions* | | |
|-----------------|------------------|------------------------------|-------|------------------|--|-------------------------------------|---|---------------------|
| | | | | | | Score à l'indice de plaque dentaire | Score à l'indice d'inflammation gingivale | Zones de saignement |
| San Antonio TX | 3 mois | 597 | 18-60 | Hommes et femmes | Selon les directives sur l'emballage : 15 mL 2 fois par jour | 36,1 % | 27,8-45,8 % | 48,4 % |
| Northfield, NJ | 6 mois | 430 | 18-60 | | | 60,9 % | 33,5-45,4 % | 41,6-52,2 % |
| London, ON | 2 ans | 456 | 18-72 | | | 34,6-56,4 % | 39,6 % | 50,3 % |

* Les résultats contenus dans le tableau sont ceux de l'examen final effectué au terme de l'utilisation du produit à l'étude. Les données sont exprimées en pourcentages de réduction ajustés en fonction de la covariance par rapport au placebo; en cas d'examen par plus d'un chercheur, la plage de valeurs a été reportée. Toutes les diminutions différaient significativement de celles enregistrées chez les patients assignés au placebo ($p < 0,05$; test de Wilcoxon non paramétrique en séries appariées).

Les résultats de ces études démontrent que le gluconate de chlorhexidine est efficace pour réduire l'accumulation de plaque dentaire et diminuer l'incidence et la gravité de la gingivite. En outre, le gluconate de chlorhexidine réduit le nombre de zones de saignement.

MICROBIOLOGIE :

***In vitro* :**

Étant donné son mode d'action non spécifique, la chlorhexidine possède un vaste champ d'action antimicrobien contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives. Une étude *in vitro* sur les effets microbicides du rince-bouche contenant du gluconate de chlorhexidine à 0,12 % à la suite d'une période d'exposition de 30 secondes a révélé une réduction supérieure à 99,9 % des microorganismes suivants : *Actinomyces viscosus*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Neisseria sicca*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Veillonella parvula*.

In vivo :

Afin d'évaluer l'efficacité *in vivo* du gluconate de chlorhexidine, diverses bactéries de la flore microbienne de la plaque ont été mises à l'essai chez des sujets ayant utilisé soit le gluconate de chlorhexidine, soit un placebo. Pendant les six mois d'utilisation du gluconate de chlorhexidine^{2,3}, les sujets ont présenté une diminution de 54 à 97 % de l'accumulation globale de streptocoques et d'*Actinomyces* sur leurs dents. Aucune bactérie de type *Neisseria* et *Fusobacteria* n'a pas été détectée chez plus de la moitié des sujets ayant été soumis aux essais. Le nombre d'organismes levuriformes et d'entérobactériacées à Gram-négatif n'a pas fluctué. Aucune altération indésirable de la flore microbienne n'a été constatée. Trois mois après l'arrêt du traitement, les diminutions observées pendant la période d'utilisation du rince-bouche s'étaient estompées, indiquant l'absence d'effets différés. Selon l'interprétation des chercheurs, les résultats indiquent que l'utilisation du gluconate de chlorhexidine a uniquement abaissé le nombre de microbes dans la plaque, sans influencer sur la sensibilité bactérienne. Une autre étude a été menée en vue de déterminer si une résistance à la chlorhexidine susceptible de limiter l'efficacité du produit pouvait se produire et, dans l'affirmative, si cette résistance se dissipait ou disparaissait avec l'arrêt du traitement. La concentration minimale inhibitrice (CIM) de la chlorhexidine a été déterminée à partir d'isolats de bactéries streptocoques et actinomycètes prélevés au cours des six mois d'utilisation du rince-bouche et des trois mois ayant suivi l'arrêt du traitement. La variation de la sensibilité bactérienne à la suite de l'exposition à la chlorhexidine s'est révélée légère et sporadique; trois mois après l'arrêt du traitement, les données de sensibilité bactérienne étaient revenues aux valeurs enregistrées avant le traitement.

Ces résultats confirment que le gluconate de chlorhexidine n'influe pas significativement sur la résistance des bactéries de la plaque et qu'il n'altère pas de façon marquée la flore de la plaque dentaire.

Pharmacodynamie

Deux études cliniques ont examiné la relation dose-réponse du gluconate de chlorhexidine et confirmé les résultats des études précédemment réalisées auprès d'animaux. Une étude à court terme a démontré l'équivalence de l'efficacité en matière de réduction de la plaque, des solutions de gluconate de chlorhexidine à 0,10 et à 0,20 %; la solution à 0,05 % s'est quant à elle révélée moins efficace. Dans une étude de trois mois, l'efficacité antigingivale de rince-bouches contenant une

concentration de 0,12 % et de 0,20 % de gluconate de chlorhexidine s'est avérée équivalente. Toutefois, dans les deux études, la décoloration des dents et de la langue s'est accentuée de pair avec l'augmentation de la concentration de chlorhexidine.

En conséquence, la concentration de gluconate de chlorhexidine a été établie à 0,12 % afin d'optimiser l'efficacité du produit tout en réduisant au minimum ses effets secondaires.

Les effets de la durée et de la fréquence du rinçage sur la formation de la plaque dentaire de même que sur la décoloration des dents et de la langue ont été examinés dans une autre étude de 88 jours. Les données ont révélé que des séances de rinçage plus courtes et plus fréquentes (c.-à-d. 2 x 30 secondes) procuraient une efficacité optimale comparativement à des séances plus longues et moins fréquentes (c.-à-d. 1 x 60 secondes).

Pharmacocinétique**1. Rétention/désorption orale**

Environ 30 % de la quantité de chlorhexidine contenue dans le rince-bouche a été retenue dans la cavité orale après le rinçage de la bouche. La quantité retenue était directement liée à la teneur posologique, avec des quantités moyennes de 6,3 mg et de 2,7 mg de chlorhexidine retenues dans la bouche après une seule utilisation de rince-bouches contenant du gluconate de chlorhexidine à 0,12 % et à 0,06 %, respectivement. La vitesse de désorption de la chlorhexidine par les surfaces orales était similaire pour les deux traitements. Dans le cas des rinçages effectués matin et soir, il s'est avéré que l'exposition préalable à un rince-bouche contenant de la chlorhexidine produisait peu d'effet sur la rétention subséquente de chlorhexidine.

2. Ingestion/absorption/élimination

Le produit GUM Paroex (gluconate de chlorhexidine à 0,12 %) doit être utilisé par voie topique, comme rince-bouche, et ne doit pas être ingéré. Des études ont été menées afin d'étudier la voie métabolique suivie par le produit en cas d'ingestion orale.

Des études menées chez l'humain à l'aide de marqueurs radiologiques ont indiqué que le gluconate de chlorhexidine est absorbé en faible quantité par le tractus gastro-intestinal. Cette constatation corrobore les résultats des études réalisées auprès d'animaux. Chez cinq volontaires sains, le temps de transit gastro-intestinal a varié de 31 à 53 heures selon les marqueurs radioopaques. Les selles étaient la principale voie d'élimination de la chlorhexidine (environ 90 %). La concentration plasmatique maximale moyenne de la

chlorhexidine s'établissait à 0,206 µg/g; elle était atteinte 30 minutes après l'ingestion d'une dose de 300 mg du médicament. La chlorhexidine n'était pas détectable dans le plasma 12 heures après son ingestion. Les échantillons d'urine contenaient entre 0,5 % et 1 % de la dose de gluconate de chlorhexidine ¹⁴C administrée aux participants de l'étude.

TOXICOLOGIE :

- **Études de toxicité aiguë**

La dose létale moyenne (DL₅₀) de gluconate de chlorhexidine administré par voie orale est estimée à 1,476 g/kg chez le rat et à 0,1122 g/kg chez le lapin. La DL₅₀ par voie orale de la préparation du rince-bouche est estimée à > 20 g/kg chez le rat.

- **Études de toxicité subchronique et chronique**

L'accumulation de macrophages spumeux dans les nœuds lymphoïdes mésentériques du rat constitue la seule observation constante des huit études de toxicité subchronique et chronique. Des échantillons représentatifs des lésions ont été évalués par deux pathologistes indépendants. Ces derniers ont conclu que les lésions n'étaient pas le résultat d'un effet toxique significatif. Cette conclusion est étayée par les faits suivants : 1) les macrophages ne contenaient aucune bactérie, indiquant qu'aucune modification significative de la flore intestinale ne s'était produite; 2) la réaction ne s'est pas accompagnée d'une augmentation de la morbidité ou de la mortalité; 3) la réaction ne s'aggravait pas au fil de l'exposition continue à la chlorhexidine; 4) la réaction s'est révélée réversible une fois l'administration de la chlorhexidine interrompue.

Reproduction et tératologie

Aucun effet indésirable lié à la reproduction ou à la tératologie n'a été observé chez le rat ou le lapin dans les études sur la préparation du rince-bouche.

L'effet du gluconate de chlorhexidine sur les divers aspects du processus de reproduction a été évalué en utilisant le rat et le lapin à titre de modèles. Un effet embryotoxique apparent a été observé chez des lapines ayant reçu une dose quotidienne de 40 mg/kg de chlorhexidine sous forme de gavage et chez des rates ayant ingéré une dose de 300 mg/kg de chlorhexidine dans leur ration alimentaire quotidienne. Ces doses sont environ 140 fois et 1040 fois supérieures, respectivement, à la quantité estimative de gluconate de chlorhexidine contenue dans la dose quotidienne recommandée.

Carcinogénèse

Aucun signe de cancérogénicité n'a été décelé dans deux études menées auprès de rats ayant reçu la chlorhexidine dans leur eau d'abreuvement. Ces études se sont échelonnées sur deux années; des doses de chlorhexidine allant jusqu'à 200 mg/kg/jour ont été administrées aux spécimens étudiés.

Mutagénicité

Aucun signe de mutagénicité n'a été observé lorsque le gluconate de chlorhexidine a été évalué au moyen du test du gène létal dominant chez la souris et du test du micronoyau chez le hamster. Les études de mutagénicité menées à l'aide du système de cellules bactériennes, avec ou sans activation métabolique, ont produit des résultats contradictoires, un phénomène inattendu pour un médicament exerçant une activité antibactérienne. Alors que Suessmuth et coll. (1979) et Ackerman-Schmidt et coll. (1982) ont obtenu des résultats positifs, Evans et coll. (1978) et Sakagami et coll. (1988) n'ont décelé aucun signe de génotoxicité associée à la chlorhexidine. La signification clinique de ces résultats demeure incertaine.

Hypersensibilité immédiate

Divers schémas d'administration ont été éprouvés en vue d'induire et de provoquer une hypersensibilité immédiate au gluconate de chlorhexidine chez le cochon d'Inde, le lapin, le rat et l'humain. Aucun signe d'hypersensibilité immédiate n'a été observé dans l'un ou l'autre des tests effectués.

Autres études

La dose émétique, l'irritation potentielle et la sensibilisation active potentielle du gluconate de chlorhexidine à 0,12 % ont également été déterminées. La dose émétique moyenne du gluconate de chlorhexidine est d'environ 13,4 mL/kg (test effectué par voie orale chez le chien). Le gluconate de chlorhexidine ne provoque qu'une légère irritation oculaire (test effectué chez le lapin) et n'occasionne aucune irritation de la muqueuse buccale (test effectué chez le chien). De plus, le rince-bouche n'induit aucune sensibilisation de contact différée.

RÉFÉRENCES

1. Grossman E, Reiter G, Sturzenberger OP, De la Rosa M, Dickinson TD, Ferretti G.A, Ludlam GE, Meckel AH. Six-month study of the effects of a chlorhexidine mouth rinse on gingivitis in adults. *J Periodont Res* 1986;21(Suppl. 16):33-43.
2. Briner WW, Grossman E, Buckner RY, Rebitski GF, Sox TE, Setser RE, Ebert ML. Effect of chlorhexidine gluconate mouthrinse on plaque bacteria. *J Periodont Res* 1986;21(Suppl. 16):44-52.
3. Briner WW, Grossman E, Buckner RY, Rebitski GF, Sox TE, Setser RE, Ebert ML. Assessment of susceptibility of plaque bacteria to chlorhexidine after six months' oral use. *J Periodont Res* 1986;21(Suppl. 16):53-9.
4. Loe H, Rindom-Schiott C, Glavind L, Karring T. Two years' oral use of chlorhexidine in man: I. General design and clinical effects. *J Periodont Res* 1976;11: 35-144.
5. Rindom Schiott C, Briner W.W, Loe H. Two years' oral use of chlorhexidine in man: II. The effect on the salivary bacterial flora. *J Periodont Res* 1976;11:145- 52.
6. Warner VD, Lunch DM, Kim KH, Grunewald GL. Quantitative Structure – Activity Relationships for Biguanides, Carbamimidates and Bisbiguanides as Inhibitors of *Streptococcus Mutans*. *J Med Chem* 1978;22(4):359-66.
7. Suessmuth R, Lingens F, Ackermann B. Mutagenic effect of 1,1'-Hexamethylene-Bis ((5-p-Chlorophenyl)-Biguanide). *Chem Biol Interact* 1979;28(2-3):249-58.
8. Achermann-Schmidt B, Suessmuth R, Lingens F. Effects of 1,1'-Hexamethylene-Bis ([5-p-Chlorophenyl]-Biguanide) on the genome and on the synthesis of nucleic acid and proteins in the bacterial cells. *Chem Biol Interact* 1982;40(1):85-96.
9. Evans RT, Baker PJ, Coburn RA, Genco RJ, Paigen BJ. Evaluation of chlorhexidine, Tribromsalan and a limited series of alkyl bis biguanides in an in-vitro mutagenicity assay. *J Dent Res* 1978;57:290
10. Monographie du RINCE-BOUCHE PERIDEX® (gluconate de chlorhexidine à 0,12 %). Compagnie 3M Canada. Date de préparation : 12 décembre 2007.