

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-CHLORHEXIDINE
(gluconate de chlorhexidine)
Rince-bouche USP, 0,12 %

ANTINGIVITE

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :
17 août 2017

N° de contrôle de la présentation : 206688

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-CHLORHEXIDINE
(gluconate de chlorhexidine)
Rince-bouche USP, 0,12 %

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le rince-bouche au gluconate de chlorhexidine fournit une activité antimicrobienne lors des rinçages oraux, laquelle se maintient entre les rinçages. Des échantillonnages microbiologiques de plaque ont montré une réduction générale de la numération des bactéries aérobies et anaérobies allant de 54 à 97 % durant une utilisation clinique de six mois. Le rinçage avec le rince-bouche au gluconate de chlorhexidine inhibe l'accumulation et la maturation de la plaque en réduisant la quantité de certains microbes considérés comme des pathogènes gingivaux, réduisant ainsi la gingivite^{1,4 et 5}. Le rince-bouche au gluconate de chlorhexidine fournit une activité antimicrobienne pendant le rinçage et plusieurs heures par la suite.

Aucun changement significatif dans la sensibilité des bactéries ou la prolifération d'organismes potentiellement opportunistes ni d'autres changements indésirables dans la flore microbienne orale n'ont été observés à la suite de l'utilisation du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine pendant six mois. Le nombre de bactéries dans la plaque dentaire s'est rétabli au niveau connu en période de prétraitement et la sensibilité au gluconate de chlorhexidine des bactéries se trouvant dans la plaque est demeurée inchangée trois mois après l'arrêt de l'utilisation du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine.

Des études menées sur des sujets humains et des animaux démontrent que le gluconate de chlorhexidine ingéré est très peu absorbé par le tractus gastro-intestinal. L'excrétion du gluconate de chlorhexidine se fait principalement dans les fèces (environ 90 %). Moins de 1 % de la quantité de gluconate de chlorhexidine ingérée par ces sujets a été excrétée dans l'urine.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le rince-bouche APO-CHLORHEXIDINE (gluconate de chlorhexidine) USP est indiqué pour une utilisation dans le cadre d'un programme de traitement professionnel d'une gingivite modérée à

grave et pour la prise en charge de l'inflammation et des saignements gingivaux connexes entre les visites chez le dentiste. Voir la section PRÉCAUTIONS pour les patients présentant une gingivite et une parodontite concomitante.

CONTRE-INDICATIONS

Le rince-bouche APO-CHLORHEXIDINE (gluconate de chlorhexidine) USP ne doit pas être utilisé par des personnes qui sont hypersensibles au gluconate de chlorhexidine ou aux autres ingrédients de la préparation.

MISES EN GARDE

Utilisation pendant la grossesse

Des études sur la reproduction et la fertilité ont été menées avec le gluconate de chlorhexidine. On n'a observé aucun signe d'altération de la fertilité chez les rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour et aucune preuve d'effets néfastes pour le fœtus n'a été observée chez les rats et les lapins à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour et 40 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses sont environ 100, 300 et 40 fois supérieures à celles qui résulteraient de l'ingestion par une personne de 30 ml (2 gobelets) de rince-bouche au gluconate de chlorhexidine par jour. Les avantages de l'utilisation du médicament chez les femmes enceintes doivent être pesés contre les risques possibles pour le fœtus étant donné qu'aucune étude contrôlée sur les femmes enceintes n'a été réalisée.

Mères qui allaitent

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Dans des études portant sur la parturition et la lactation chez le rat, aucune preuve ne permet de conclure à un effet nuisible à la parturition ou à une toxicité chez des ratons allaités lorsque le gluconate de chlorhexidine est administré aux mères à des doses plus de 100 fois plus élevées que la dose quotidienne entière du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine à 0,12 % recommandée à un patient.

Utilisation chez les enfants

Étant donné que l'innocuité et l'efficacité du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine chez les enfants n'ont pas encore été totalement établies, les avantages de son utilisation doivent être pesés contre les risques possibles.

PRÉCAUTIONS

1. L'absence d'inflammation gingivale après un traitement par le rince-bouche au gluconate de chlorhexidine peut ne pas être représentative de l'absence de parodontite sous-jacente chez les patients présentant une gingivite et une parodontite concomitante. Un traitement approprié de la parodontite est donc indiqué.
2. Le rince-bouche au gluconate de chlorhexidine peut tacher les surfaces orales comme le film présent sur les surfaces dentaires, les restaurations et le dos de la langue. La couleur sera plus prononcée chez les patients présentant une plus forte accumulation de plaque non enlevée. La coloration résultant de l'utilisation du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine ne porte pas atteinte à la santé des gencives ou des autres tissus buccaux. Ces taches peuvent être enlevées de la plupart des surfaces dentaires au moyen de techniques prophylactiques professionnelles classiques. Un délai supplémentaire peut être requis pour accomplir la prophylaxie. Le discernement devra être de mise pour traiter les patients dont les surfaces radiculaires de la dent sont exposées ou ayant eu des restaurations antérieures présentant des surfaces ou des rebords rugueux. Si les taches naturelles ne peuvent pas être enlevées de ces surfaces par une prophylaxie dentaire, les patients doivent être exclus du traitement par le rince-bouche au gluconate de chlorhexidine si le risque de décoloration permanente est inacceptable. Les taches présentes dans ces zones peuvent être difficiles à éliminer par prophylaxie dentaire et le remplacement de ces restaurations peut être nécessaire en de rares occasions.
3. Un petit nombre de patients pourraient éprouver une altération de la perception du goût pendant le traitement par le rince-bouche au gluconate de chlorhexidine. La plupart de ces patients s'habituent à cet effet avec l'utilisation continue du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine. De rares cas d'altération permanente du goût à la suite de l'utilisation de gluconate de chlorhexidine à 0,12 % ont été rapportés lors de la pharmacovigilance 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 et de manger ou de boire pendant environ 30 minutes après l'utilisation du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aucune réaction systémique grave liée à l'utilisation du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine n'a été observée lors d'essais cliniques. Certains effets indésirables ont cependant été rapportés lors d'études sur le rince-bouche au gluconate de chlorhexidine ou d'autres rince-bouches contenant de la chlorhexidine. Les effets secondaires les plus courants associés aux rince-bouches au gluconate de chlorhexidine sont 1) une augmentation de la coloration des surfaces orales, 2) une augmentation du tartre supragingival, 3) une altération de la perception du goût à laquelle la plupart des patients s'habituent (voir PRÉCAUTIONS). Une irritation épithéliale et une desquamation superficielle de la muqueuse buccale qui étaient réversibles à l'arrêt du traitement ont été notées dans des études sur des enfants utilisant du gluconate de chlorhexidine à 0,12 %.

Il y a eu de rares cas de gonflement de la glande parotide et d'inflammation des glandes salivaires chez des patients utilisant du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine.

Des irritations de la région buccale et des symptômes locaux de type allergique ont été rapportés spontanément comme effets secondaires associés à l'utilisation d'un rince-bouche au gluconate de chlorhexidine.

Les effets secondaires suivants touchant la muqueuse buccale ont été signalés au cours d'essais cliniques contrôlés par placebo et menés auprès d'adultes : ulcères aphteux, gingivites nettement apparentes, traumatismes, ulcérations, érythème, desquamation, langue saburrale, kératinisation, état tigré de la langue, mucocèle et ankyloglossie. Chacun de ces effets s'est produit à une fréquence inférieure à 1,0 %.

La stomatite, la gingivite, la glossite, les ulcères, la sécheresse de la bouche, l'hypoesthésie, l'œdème lingual et la paresthésie sont au nombre des symptômes associés au rince-bouche au gluconate de chlorhexidine et touchant la muqueuse buccale qui sont le plus fréquemment rapportés dans les rapports de pharmacovigilance.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

L'ingestion de 30 ou 60 ml de rince-bouche au gluconate de chlorhexidine par un petit enfant (10 kg ou moins de poids corporel) peut entraîner des troubles gastriques, y compris des nausées, ou des signes d'intoxication alcoolique. Des soins médicaux doivent être obtenus si une quantité supérieure à 120 ml de rince-bouche au gluconate de chlorhexidine est ingérée par un petit enfant ou si des signes d'intoxication alcoolique apparaissent.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Un traitement à base du rince-bouche APO-CHLORHEXIDINE (gluconate de chlorhexidine) USP doit être instauré immédiatement après une prophylaxie dentaire. Les patients qui utilisent le rince-bouche au gluconate de chlorhexidine doivent être réévalués et recevoir une prophylaxie approfondie à des intervalles ne dépassant pas six mois; ils devraient être dirigés pour une consultation parodontale au besoin.

L'utilisation recommandée est un rinçage oral de 30 secondes deux fois par jour (matin et soir) après le brossage des dents. La posologie habituelle est de 15 ml (marquée sur le gobelet) de rince-bouche au gluconate de chlorhexidine non dilué. Le rince-bouche au gluconate de chlorhexidine n'est pas destiné à l'ingestion et doit être craché après le rinçage. Le rinçage de la bouche (avec de l'eau ou un autre rince-bouche), le brossage des dents ou l'ingestion de nourriture ou de boisson doit être évité pendant environ 30 minutes après l'utilisation du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine.

Le traitement initial proposé est de trois mois, après quoi les patients doivent être rappelés pour une évaluation. Au moment de la visite de rappel, le professionnel des soins dentaires devrait :

- Évaluer les progrès, enlever toute tache et renforcer les bonnes techniques de soins à domicile.
- Si l'inflammation et les saignements gingivaux sont maîtrisés, interrompre le traitement à base du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine et rappeler le patient dans trois mois pour évaluer sa santé gingivale.

- Si l'inflammation et les saignements gingivaux persistent, poursuivre le traitement à base de chlorhexidine pour trois mois supplémentaires et planifier un rappel dans trois mois pour une évaluation.
- Évaluer la présence d'irritation épithéliale, de desquamation et de parotidite.

Le barème d'évaluation suivant est généralement accepté et peut être utile pour l'évaluation de la gravité de la gingivite.

| INDICE GINGIVAL (IG) de Loe and Silness | |
|--|--|
| Grade | Description |
| 1 | Gencive normale , pas d'inflammation, pas de décoloration, pas de saignement. |
| 2 | Inflammation légère , faible décoloration et modification légère de la surface gingivale. Aucun saignement. |
| 3 | Inflammation modérée , érythème, gonflement, saignement au toucher ou lorsqu'une pression est appliquée. |
| 4 | Inflammation grave , érythème et gonflement graves, tendance à l'hémorragie spontanée, présence d'ulcères. |

Une dose oubliée occasionnelle peut être ignorée si le patient respecte généralement la posologie prescrite.

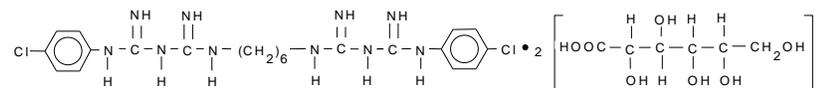
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Gluconate de chlorhexidine

Nom chimique : di-D-gluconate de N,N'-bis(4-chlorophényl)-3,12-diimino-2,4,11,13-tétraazatétradécanediimidamide
gluconate

Formule développée :



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

Poids moléculaire : 897,77g/mol

Description :

La chlorhexidine présente un caractère basique et existe sous sa forme di-cationique au pH physiologique. Les deux charges positives protoniques sont quelque peu localisées sur la partie biguanide de la molécule. Les deux pKa sont signalés comme étant égaux à $10,78 \pm 0,06$. Le sel de gluconate est soluble à plus de 70 % (p/v) dans l'eau à 20 °C.

À une concentration de 19 à 21 % p/v, la solution de gluconate de chlorhexidine est d'une couleur incolore à jaune paille et est inodore à presque inodore.

COMPOSITION

Le rince-bouche APO-CHLORHEXIDINE (gluconate de chlorhexidine) USP contient une concentration de 0,12 % de chlorhexidine gluconate et les ingrédients non médicinaux suivants : alcool, AD&C bleu n° 1, glycérine, arôme naturel de menthe fraîche, PEG-40 diisostéarate de sorbitane, eau purifiée, saccharine sodique.

STABILITÉ ET L'ENTREPOSAGE

Conserver à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C (59 °F et 86 °F) dans les contenants hermétiques et protéger de la lumière.

Incompatibilités

La chlorhexidine ne doit pas être mélangée ni diluée avec tout autre produit.

Directives particulières

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES

Le rince-bouche APO-CHLORHEXIDINE (gluconate de chlorhexidine) USP à 0,12 % est offert sous forme de liquide bleuté dans des bouteilles de plastique ambre de 475 ml munies d'un capuchon à l'épreuve des enfants et d'un gobelet doseur.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

(Encart ou étiquette proposés)

À QUOI S'ATTENDRE LORS DE L'UTILISATION D'APO-CHLORHEXIDINE

Votre dentiste vous a prescrit le rince-bouche APO-CHLORHEXIDINE pour traiter votre gingivite – c'est-à-dire pour aider à réduire la rougeur et le gonflement de vos gencives et pour vous aider à maîtriser les saignements de vos gencives. Utilisez APO-CHLORHEXIDINE régulièrement et tel que prescrit par votre dentiste en plus des brossages et de l'utilisation quotidienne de la soie dentaire. N'avez pas APO-CHLORHEXIDINE.

APO-CHLORHEXIDINE peut causer une certaine décoloration des dents ou des augmentations de la formation de tartre (calcul), en particulier dans les zones où la plaque est plus difficile à enlever avec un brossage normal seulement. Il est important de nettoyer vos dents en profondeur et de voir votre dentiste au moins tous les six mois ou plus fréquemment s'il le conseille.

- Les taches et le tartre peuvent tous deux être éliminés par votre dentiste ou votre hygiéniste. APO-CHLORHEXIDINE peut causer une décoloration permanente de certains plombages des dents avant. Vous devez vous brosser les dents et passer la soie dentaire quotidiennement en insistant sur les zones qui commencent à se décolorer afin de minimiser la décoloration. La décoloration peut être permanente dans certains cas.
- APO-CHLORHEXIDINE ne doit pas être utilisé par des personnes qui présentent une sensibilité au gluconate de chlorhexidine.
- APO-CHLORHEXIDINE peut avoir un goût amer pour certains patients et il peut altérer le goût des aliments et des boissons. Cet effet devient moins perceptible dans la plupart des cas avec une utilisation continue d'APO-CHLORHEXIDINE. Rincez-vous la bouche avec APO-CHLORHEXIDINE après les repas pour éviter les altérations de goût. Ne vous rincez pas la

bouche avec de l'eau ou d'autres rince-bouches immédiatement après le rinçage avec APO-CHLORHEXIDINE.

- Pour une efficacité maximale, évitez de vous rincer la bouche, de vous brosser les dents et de manger ou de boire pendant environ 30 minutes après l'utilisation d'APO-CHLORHEXIDINE.

Communiquez avec votre dentiste ou votre pharmacien si vous avez des questions ou des commentaires au sujet d'APO-CHLORHEXIDINE.

PHARMACOLOGIE

Essais cliniques sur des humains

L'efficacité du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine dans le cadre du traitement et de la prévention de la gingivite a été démontrée par trois essais cliniques pivots et plusieurs études à l'appui. Les études cliniques pivots sont résumées dans le tableau ci-dessous :

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

* Les résultats présentés sont ceux obtenus à l'examen final à l'arrêt de l'utilisation du produit testé. Les données sont exprimées comme pourcentage de réduction ajusté pour la covariance p/r au placebo; une plage est reportée lorsqu'il y a duplication des comparateurs. Toutes les données relatives aux diminutions étaient significativement différentes de celles obtenues avec l'utilisation d'un placebo ($p < 0,05$; test non paramétrique pour des données appariées de Wilcoxon).

MICROBIOLOGIE

In vitro

Étant donné son mode d'action non spécifique, la chlorhexidine possède un vaste champ d'activité antimicrobienne contre les bactéries gram positif et gram négatif. Une étude *in vitro* portant sur les effets microbicides d'un rince-bouche au gluconate de chlorhexidine suivant une période d'exposition de 30 secondes a montré 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*, *Veillonella parvula*.

In vivo

Diverses bactéries de la flore microbienne de la plaque ont été analysées chez des sujets qui avaient utilisé soit du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine, soit un placebo, et ce, afin de déterminer l'efficacité du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine *in vivo*.

Pendant six mois^{2 et 3} d'utilisation du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine, les sujets ont présenté des réductions dans la charge totale par dent de streptocoques et d'actinomycètes allant de 54 % à 97 %. Les bactéries *Neisseria* et les bacilles fusiformes n'ont pas été détectés chez plus de la moitié des sujets testés. Aucun changement dans le nombre d'organismes levuriformes et d'entérobactéries gram négatif n'a été observé. Aucune modification indésirable de la flore microbienne orale n'a été constatée. Les réductions observées lors des rinçages de la bouche se sont estompées trois mois après l'arrêt du traitement, indiquant ainsi l'absence d'effets « résiduels ». Les résultats ont été interprétés comme indiquant que l'utilisation du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine était associée uniquement à une diminution du nombre de microbes dans la plaque et ne causait pas de changement de la sensibilité bactérienne.

Une autre étude a été menée en vue d'examiner si des modifications susceptibles de limiter l'efficacité du rince-bouche s'étaient produites en réaction à la chlorhexidine; le cas échéant, on a tenté d'établir si les modifications s'estompaient ou disparaissaient après l'arrêt de l'utilisation du rince-bouche. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour la chlorhexidine ont été évaluées sur des isolats de streptocoques et d'actinomycètes obtenus des patients pendant les six mois au cours desquels ils ont utilisé le rince-bouche et les trois mois qui ont suivi l'arrêt du traitement. Les changements dans la sensibilité bactérienne dus à l'exposition au rince-bouche au gluconate de chlorhexidine étaient légers et sporadiques; la sensibilité est retournée aux valeurs préthérapeutiques trois mois après l'arrêt de l'utilisation du produit. Ces résultats confirment que l'utilisation du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine n'entraîne pas de changements significatifs dans la résistance de la plaque bactérienne et ne provoque pas de changements significatifs dans la flore de la plaque.

Pharmacodynamie

Deux études cliniques ont examiné les relations dose-réponse et ont confirmé les études animales antérieures. Une étude à court terme a démontré une efficacité équivalente, en termes de réduction de la plaque, des solutions de gluconate de chlorhexidine à 0,10 % et à 0,20 %,

alors qu'une solution de gluconate de chlorhexidine à 0,05 % s'est avérée moins efficace. Une efficacité antigingivale équivalente fut obtenue avec des rince-bouches contenant des concentrations de 0,12 % et de 0,20 % de gluconate de chlorhexidine lors d'une étude de trois mois. La décoloration des dents et de la langue a toutefois augmenté avec la concentration de chlorhexidine dans les deux études. La concentration de gluconate de chlorhexidine du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine a donc été fixée à 0,12 % afin d'optimiser l'efficacité tout en minimisant les effets secondaires.

L'effet de la durée et de la fréquence des rinçages sur la formation de la plaque et la décoloration des dents et de la langue a été examiné lors d'une autre étude de 88 jours. Les données ont démontré que des rinçages courts, mais plus fréquents (soit 2 x 30 secondes) procuraient une efficacité optimale par rapport à des rinçages plus longs, mais moins fréquents (soit 1 x 60 secondes).

Pharmacocinétique

1) Rétention/désorption orale

Environ 30 % de la chlorhexidine présente dans le rince-bouche est retenue dans la cavité buccale après le rinçage. La quantité retenue était directement liée à la concentration du médicament, avec des quantités moyennes de 6,3 mg et de 2,7 mg de chlorhexidine étant retenues oralement après une seule utilisation d'un rince-bouche contenant du gluconate de chlorhexidine à des concentrations de 0,12 % et 0,06 %, respectivement. Le taux de libération de la chlorhexidine des surfaces orales était similaire pour les deux traitements. Selon les rinçages effectués le matin et le soir, il a été observé qu'une exposition préalable à un rince-bouche contenant de la chlorhexidine produisait peu d'effet sur la rétention subséquente de la chlorhexidine.

2) Ingestion, absorption et excrétion

Le rince-bouche au gluconate de chlorhexidine à 0,12 % doit être utilisé en application topique comme rince-bouche et ne doit pas être ingéré. Des études ont été réalisées afin d'étudier sa voie métabolique en cas d'ingestion par voie orale.

Des études chez l'humain utilisant des marqueurs radiologiques ont indiqué que le gluconate de chlorhexidine est très peu absorbé par le tractus gastro-intestinal. Ces résultats concordent avec les conclusions provenant des études menées chez les animaux. Le temps de transit gastro-intestinal chez cinq volontaires en bonne santé de sexe masculin était de 31 à 53 heures, comme cela a été indiqué par les marqueurs radio-opaques. La

principale voie d'excrétion de la chlorhexidine était dans les fèces (environ 90 %). La concentration plasmatique maximale moyenne de chlorhexidine était de 0,206 µg/g et elle a été 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 l'ingestion. Des échantillons d'urine contenaient de 0,5 à 1 % de la dose de ¹⁴C-gluconate de chlorhexidine administrée aux sujets de l'étude.

TOXICOLOGIE

Essais portant sur la toxicité aiguë

La DL₅₀ orale du gluconate de chlorhexidine a été estimée à 1,476 g/kg chez le rat et à 0,1122 g/kg chez le lapin. La DL₅₀ orale de la préparation de rince-bouche a été estimée à > 20 g/kg chez le rat.

Études de toxicité chronique et subchronique

La seule conclusion constamment observée dans huit études de toxicité subchronique et chronique était l'accumulation de macrophages spumeux dans les ganglions lymphatiques mésentériques de rats. Des échantillons représentatifs de ces lésions ont été évalués par deux pathologistes indépendants. Ils ont conclu que les lésions ne représentaient pas un effet toxique significatif. Cette conclusion est étayée par les faits suivants :

- 1) Les macrophages ne contiennent pas de bactéries, ce qui indique qu'aucun changement significatif dans la flore intestinale n'a eu lieu.
- 2) La réaction n'est pas associée à une morbidité ou une mortalité accrue.
- 3) La réaction ne devient pas de plus en plus grave avec une exposition continue à la chlorhexidine.
- 4) La réaction est réversible après l'interruption de l'administration de chlorhexidine.

Reproduction et tératologie

Aucun effet indésirable sur la reproduction ou tératologique pour les rats ou les lapins n'a été observé lors des études menées avec la préparation de rince-bouche.

L'effet du gluconate de chlorhexidine sur divers aspects des processus de la reproduction a été évalué en utilisant à la fois le rat et le lapin comme modèle. Un effet embryotoxique apparent a été observé chez des lapins ayant reçu une dose quotidienne de 40 mg/kg de chlorhexidine par

gavage et chez des rats ayant ingéré une dose de 300 mg/kg de chlorhexidine par le biais de leur alimentation quotidienne. Ces doses sont, respectivement, environ 140 et 1 040 fois l'ingestion journalière qui est estimée pour la prise de la dose recommandée du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine.

Cancérogénicité

Aucune preuve de cancérogénicité n'a été rapportée dans deux études chez le rat au cours desquelles de la chlorhexidine était administrée dans leur eau de boisson. Les études ont duré deux ans et la chlorhexidine y a été administrée à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour.

Mutagénicité

Aucun signe de mutagénicité n'a été observé lorsque le gluconate de chlorhexidine a été évalué par un test de létalité dominante chez la souris et un test du micronoyau chez les hamsters.

Les études de mutagénicité menées en utilisant le système de la cellule bactérienne, avec ou sans activation métabolique, ont donné des résultats contradictoires qui sont inattendus avec des médicaments ayant une activité antibactérienne. Alors que Suessmuth et ses collaborateurs (1979) ainsi que Ackerman-Schmidt et ses collaborateurs (1982) ont obtenu des résultats positifs, Evans et ses collaborateurs (1978) ainsi que Sakagami et ses collaborateurs (1988) n'ont trouvé aucune preuve de la génotoxicité de la chlorhexidine. La signification clinique de ces résultats n'est pas claire.

Hypersensibilité immédiate

Une variété de traitements ont été utilisés pour tenter d'induire et de susciter une hypersensibilité immédiate au gluconate de chlorhexidine chez les cobayes, les lapins, les rats et l'homme. Aucune preuve d'hypersensibilité immédiate n'a été observée dans aucun des tests.

Autres études

La dose émétique, le potentiel d'irritation et le potentiel de sensibilisation ont également été déterminés pour le rince-bouche au gluconate de chlorhexidine. La DE_{50} de la dose émétique du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine, qui correspond à environ 13,4 ml/kg (dose testée chez le chien par voie orale), ne s'avère que légèrement irritante au niveau des yeux (dose testée chez le lapin), et n'occasionne aucune irritation de la muqueuse buccale (dose testée chez le chien). En outre, le rince-bouche ne provoque pas de sensibilisation de contact retardée.

RÉFÉRENCES

1. Grossman, E., Reiter, G., Sturzenberger, O.P., De la Rosa, M., Dickinson, T.D., Ferretti, G.A., Ludlam, G.E. et Meckel, A.H., « Six-month study of the effects of a chlorhexidine mouth rinse on gingivitis in adults », *J. Periodont. Res.*, vol. 21 (suppl. 16), 1986, pp. 33 à 43.
2. Briner, W.W., Grossman, E., Buckner, R.Y., Rebitski, G.F., Sox, T.E., Setser, R.E. et Ebert, M.L., « Effect of chlorhexidine gluconate mouthrinse on plaque bacteria », *J. Periodont. Res.*, vol. 21 (suppl. 16), 1986, pp. 44 à 52.
3. Briner, W.W., Grossman, E., Buckner, R.Y., Rebitski, G.F., Sox, T.E., Setser, R.E. et Ebert, M.L., Assessment of susceptibility of plaque bacteria to chlorhexidine after six months' oral use », *J. Periodont. Res.*, vol. 21 (suppl. 16), 1986, pp. 53 à 59.
4. Loe, H., Rindom-Schiott, C., Glavind, L. et Karring, T., « Two years' oral use of chlorhexidine in man: I. General design and clinical effects », *J. Periodont. Res.*, vol. 11, 1976, pp. 135 à 144.
5. Rindom Schiott, C., Briner, W.W. et Loe, H., « Two Years Oral Use of Chlorhexidine In Man. II. The effect on the Salivary Bacterial Flora », *J. Periodont. Res.*, vol. 11, 1976, pp. 145 à 152.
6. Warner, V.D., Lunch, D.M., Kim, K.H. et Grunewald, G.L., « Quantitative Structure – Activity Relationships for Biguanides, Carbamimidates and Bisbiguanides as Inhibitors of *Streptococcus Mutans* », *J. Moyen Chem.*, vol. 22, n° 4, 1978, pp. 359 à 366.
7. Suessmuth, R., Lingens, F. et Ackermann, B., « Mutagenic effect of 1,1'-Hexamethylene-Bis ((5-p-Chlorophenyl)-Biguanide) », *Chem-Biol. Interact.*, vol. 28, n° 2-3, 1979, pp. 249 à 258.
8. Achermann-Schmidt, B., Suessmuth, R et 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.*, vol. 40, n° 1, 1982, pp. 85 à 96.

9. Evans, R.T., Baker, P.J., Coburn, R.A., Genco, R.J. et Paigen, B.J., « Evaluation of chlorhexidine, Tribromsalan and a limited series of alkyl bis biguanides in an in-vitro mutagenicity assay », J. Dent. Res., vol. 57, 1978, p. 290.

10. Monographie de produit. Rince-bouche Peridex (gluconate de chlorhexidine à 0,12 %), Rince-bouche antigingivite. 3M Canada Company, 12 decembre 2007, No de contrôle de la présentation : 118710.