
MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr PERIOGARD^{MC} SANS ALCOOL

Rince-bouche au gluconate de chlorhexidine à 0,12 % p/p, USP

Rince-bouche contre la gingivite

Colgate-Palmolive Canada Inc.
Toronto, Ontario M3C 1W3
N° de contrôle : 218608

Date de révision :
8 mars 2019
Date d'approbation
précédente :
19 décembre 2017

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrPERIOGARD^{MC} SANS ALCOOL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Rince-bouche contre la gingivite

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

PrPERIOGARD^{MC} SANS ALCOOL (rince-bouche au gluconate de chlorhexidine à 0,12 %, USP) exerce pendant le rinçage de la bouche une activité antimicrobienne qui se poursuit entre les rinçages. Une réduction de 54 à 97 % de la numération des bactéries appartenant à certaines des espèces évaluées, dont certaines étaient aérobies et d'autres anaérobies, a été observée sur des échantillons microbiologiques de plaque en 6 mois d'utilisation d'un rince-bouche à la chlorhexidine. L'activité de la chlorhexidine dans la cavité buccale est potentialisée par la fixation du composé à la plaque, à la pellicule salivaire, à la muqueuse et aux structures dures de la cavité buccale. Cette fixation peut se traduire par une libération continue pendant 24 heures.

L'utilisation d'un rince-bouche au gluconate de chlorhexidine à 0,12 % dans le cadre d'une étude clinique de 6 mois n'a entraîné aucune modification significative de la résistance bactérienne ou de la prolifération de microorganismes potentiellement opportunistes, ni aucun autre changement indésirable dans l'écosystème microbien buccal. Trois mois après l'arrêt du traitement par un rince-bouche au gluconate de chlorhexidine à 0,12 %, la numération bactérienne dans la plaque est revenue à son niveau initial. La résistance au gluconate de chlorhexidine des bactéries présentes dans la plaque était quant à elle égale à celle observée avant le traitement.

Les études menées chez l'être humain et l'animal montrent que l'absorption du gluconate de chlorhexidine dans le tractus gastro-intestinal est faible. Le gluconate de chlorhexidine est surtout excrété dans les fèces (environ 90 %). Moins de 1 % du gluconate de chlorhexidine ingéré par les sujets ayant pris part à ces études a été éliminé dans les urines.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

PERIOGARD SANS ALCOOL est indiqué dans le traitement de la gingivite modérée à grave, dans le cadre d'un programme de soins professionnels, et dans la prise en charge de l'inflammation et des saignements gingivaux associés à la gingivite, entre les visites chez le dentiste. Voir la section PRÉCAUTIONS dans le cas des patients atteints à la fois de gingivite et de parodontite.

CONTRE-INDICATIONS

Les personnes que l'on sait hypersensibles au gluconate de chlorhexidine ou aux autres ingrédients entrant dans la préparation ne doivent pas utiliser PERIOGARD SANS ALCOOL (voir Composition).

MISES EN GARDE

Utilisation pendant la grossesse

Des études précliniques ont été menées sur le gluconate de chlorhexidine dans le but d'évaluer ses effets sur la reproduction et la fécondité. Aucun signe de toxicité fœtale n'a été observé chez le rat et le lapin à des doses maximales de 300 et de 40 mg/kg/jour, respectivement. Aucune altération de la fécondité n'a été observée chez le rat à une dose maximale de 100 mg/kg/jour. Ces doses sont environ 40, 100 et 300 fois plus élevées que celle qui résulterait de l'ingestion de 30 mL de PERIOGARD SANS ALCOOL par jour. Étant donné qu'aucune étude contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte, les bienfaits de l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte doivent l'emporter sur les risques possibles pour le fœtus.

Utilisation pendant l'allaitement

On ignore si la substance médicamenteuse est excrétée dans le lait maternel. La prudence est donc de mise lorsque PERIOGARD SANS ALCOOL est prescrit à une femme qui allaite.

Des études cliniques menées sur la mise bas et l'allaitement dans lesquelles du gluconate de chlorhexidine a été administré à des rates à des doses plus de 100 fois supérieures à celle qui résulterait de l'ingestion de 30 mL de PERIOGARD SANS ALCOOL par jour par un être humain n'ont mis en évidence aucune anomalie dans le déroulement de la mise bas ni aucun effet toxique sur les ratons allaités.

Utilisation chez l'enfant

L'efficacité et l'innocuité cliniques de PERIOGARD SANS ALCOOL n'ont pas été établies chez l'enfant. Les bienfaits de son utilisation doivent donc l'emporter sur les risques possibles.

PRÉCAUTIONS

1. La présence ou l'absence d'une inflammation gingivale après le traitement par PERIOGARD SANS ALCOOL chez les patients atteints à la fois d'une gingivite et d'une parodontite ne doit pas être considérée comme un indicateur de parodontite sous-jacente.
2. PERIOGARD SANS ALCOOL peut tacher certaines surfaces buccales telles que la surface des dents, les restaurations dentaires et le dos de la langue. La dyschromie dentaire (modification de la couleur normale des dents) n'est pas toujours visible; elle est plus marquée chez les patients présentant une accumulation de plaque plus importante. La dyschromie causée par PERIOGARD SANS ALCOOL est sans danger pour les gencives et les autres tissus buccaux. Les techniques prophylactiques classiques permettent d'éliminer les taches de la plupart des surfaces dentaires.
3. La prudence est de mise lorsque l'on prescrit ce produit à des patients ayant subi des restaurations sur la face antérieure des dents, en présence de crêtes ou de surfaces rugueuses. Les patients dont les taches formées naturellement ne peuvent être éliminées de ces surfaces à l'aide d'un traitement dentaire prophylactique et pour lesquels le risque de coloration permanente est inacceptable

ne doivent pas utiliser PERIOGARD SANS ALCOOL. Les taches apparaissant à ces endroits peuvent être difficiles à éliminer à l'aide d'un traitement dentaire prophylactique et peuvent exiger le remplacement de ces restaurations dans certains cas.

4. Il est possible que certains patients présentent une altération du goût pendant le traitement par un rince-bouche au gluconate de chlorhexidine. À la longue, la plupart des patients s'habituent à cet effet du traitement. Les études de pharmacovigilance ont mis en évidence de rares cas d'altération du goût permanente après le traitement par un rince-bouche au gluconate de chlorhexidine.
5. Pour une efficacité maximale, il faut éviter de se rincer la bouche, de boire et de manger pendant environ 30 minutes après l'utilisation de PERIOGARD SANS ALCOOL. Les études de pharmacovigilance ont mis en évidence de rares cas d'altération du goût permanente après le traitement par un rince-bouche au gluconate de chlorhexidine.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires fréquemment associés aux bains de bouche avec une solution de gluconate de chlorhexidine à 0,12 % sont les suivants : (1) accentuation des taches à la surface des dents et des autres structures buccales; (2) augmentation de la formation de tartre; (3) altération du goût (voir PRÉCAUTIONS). L'irritation buccale et des symptômes qui évoquent une allergie locale sont au nombre des effets secondaires associés à l'emploi du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine spontanément signalés. Les effets secondaires qui intéressent la muqueuse buccale signalés pendant les études cliniques contrôlées par placebo menées chez l'adulte sont les suivants : ulcère aphteux, gingivite marquée, lésion, ulcération, érythème, desquamation, langue saburrale, kératinisation, langue géographique, mucocèle et brièveté du frein de la langue. Chacun de ces effets a été observé à une fréquence inférieure à 1,0 %.

Les symptômes intéressant la muqueuse buccale le plus souvent signalés dans les rapports de pharmacovigilance en association avec l'utilisation d'un rince-bouche au gluconate de chlorhexidine sont la stomatite, la gingivite, l'ulcère, la sécheresse buccale, l'hypo-esthésie, l'œdème lingual et la paresthésie.

Une irritation mineure et une desquamation superficielle de la muqueuse buccale ont été observées chez des patients ayant utilisé le rince-bouche au gluconate de chlorhexidine. Des cas d'hypertrophie de la glande parotidienne et d'inflammation des glandes salivaires (sialadénite) ont également été signalés.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE

Les jeunes enfants (poids corporel d'environ 10 kg) qui boiraient 1 à 2 onces (30 à 60 mL) de PERIOGARD SANS ALCOOL risquent de présenter des troubles gastriques et des nausées. Il faut consulter un médecin si l'enfant boit plus de 4 onces (120 mL) de PERIOGARD SANS ALCOOL.

<p>Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.</p>

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le traitement par PERIOGARD SANS ALCOOL doit débuter immédiatement après une intervention dentaire prophylactique. Les patients qui utilisent PERIOGARD SANS ALCOOL doivent être réévalués et se soumettre à une nouvelle intervention prophylactique complète pratiquée par un professionnel au moins tous les 6 mois. Au besoin, les patients doivent être adressés à un parodontiste.

La posologie recommandée s'établit à 2 bains de bouche par jour, de 30 secondes chacun, matin et soir, après le brossage des dents. La dose habituelle est de 1/2 once liquide (marque des 15 mL sur le capuchon/gobelet doseur) de PERIOGARD SANS ALCOOL non dilué. PERIOGARD SANS ALCOOL ne doit pas être ingéré. Le produit doit être recraché après le rince-bouche. Il ne faut pas se rincer la bouche avec de l'eau ou un autre rince-bouche, se brosser les dents ou manger immédiatement après l'utilisation de PERIOGARD SANS ALCOOL.

La durée du traitement initial recommandée est de 3 mois. Le patient doit à nouveau se présenter au cabinet pour se prêter à une évaluation à la fin du traitement de 3 mois. Voici ce que le professionnel des soins dentaires doit envisager de faire au moment de la visite d'évaluation :

- Évaluer les progrès; éliminer les taches, le cas échéant, et insister sur l'importance des bonnes pratiques d'hygiène bucco-dentaire.
- Si l'inflammation et les saignements gingivaux sont maîtrisés, arrêter le traitement par PERIOGARD SANS ALCOOL. Réévaluer la santé gingivale du patient 3 mois plus tard.
- Si l'inflammation et les saignements gingivaux persistent, poursuivre le traitement par PERIOGARD SANS ALCOOL pendant 3 mois de plus. Programmer une autre visite d'évaluation 3 mois plus tard.
- Rechercher les signes d'irritation épithéliale, de desquamation et de parotidite chez le patient traité.

La page suivante contient un système de notation généralement reconnu pour évaluer la gravité de la gingivite.

INDICE GINGIVAL de Løe et Silness

SCORE	DESCRIPTION
1	Gencives NORMALES, pas d'inflammation, de coloration, ni de saignements
2	Inflammation LÉGÈRE, faible changement de couleur, légère altération de la surface gingivale. Aucun saignement.
3	Inflammation MODÉRÉE, érythème, enflure, saignement au sondage ou à l'application d'une pression
4	Inflammation GRAVE, érythème et enflure graves, tendance vers les saignements spontanés, un peu d'ulcération

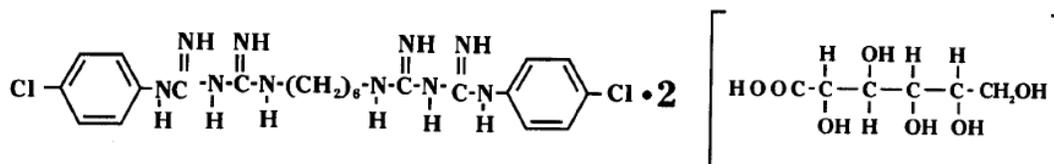
Si le patient se conforme généralement au traitement prescrit, l'omission occasionnelle d'une dose peut être ignorée.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nom propre : gluconate de chlorhexidine (U.S.A.N.)

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

Structure :



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

Masse moléculaire : 897,77

Description

La chlorhexidine est un bisbiguanide cationique habituellement vendu sous forme de sel de gluconate. La substance médicamenteuse est une molécule stable, qui subit un clivage dans un milieu fortement alcalin. La solution contenant entre 19 et 21 % p/v de gluconate de chlorhexidine est incolore à jaune pâle, et est presque inodore (pharmacopée britannique).

Le numéro de registre CAS du gluconate de chlorhexidine est le 18472-51-0. Le gluconate de chlorhexidine est un sel de chlorhexidine et d'acide gluconique.

Composition

PERIOGARD SANS ALCOOL (rinse-bouche au gluconate de chlorhexidine à 0,12 % p/p) est un rinse-bouche contenant 0,12 % de gluconate de chlorhexidine dans une base renfermant les ingrédients suivants : colorant bleu n° 1 de FD&C, arôme, glycérine,

sorbitol, PEG-40 huile de ricin hydrogénée, propylèneglycol, chlorure de cétylpyridinium et eau. PERIOGARD SANS ALCOOL est une solution quasi neutre (pH de 5-7).

Stabilité et recommandations de conservation : Conserver à une température supérieure au point de congélation (15 – 25 °C).

Incompatibilités : Aucune connue.

Consignes particulières : Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES

Le rince-bouche ^{PR}PERIOGARD^{MC} SANS ALCOOL se présente sous la forme d'un liquide bleu clair transparent conditionné dans un flacon en plastique de couleur ambre de 470 mL muni d'un capuchon/gobelet doseur à l'épreuve des enfants.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR (étiquetage du produit)

CE À QUOI IL FAUT S'ATTENDRE QUAND ON UTILISE PERIOGARD SANS ALCOOL

Votre dentiste vous a prescrit ^{Pr}PERIOGARD^{MC} SANS ALCOOL (gluconate de chlorhexidine à 0,12 % p/p) pour traiter votre gingivite, pour aider à réduire la rougeur et l'enflure de vos gencives, et aussi pour vous aider à maîtriser tout saignement des gencives. Utilisez PERIOGARD SANS ALCOOL régulièrement, en suivant les directives de votre dentiste, en plus de vous brosser les dents et de passer la soie dentaire tous les jours. Recrachez après utilisation; le rince-bouche PERIOGARD SANS ALCOOL ne doit pas être avalé.

Le rince-bouche PERIOGARD SANS ALCOOL peut modifier la couleur normale des dents (dyschromie) ou favoriser l'accumulation de tartre, surtout aux endroits où la plaque est plus difficile à éliminer par simple brossage. Il est important de consulter votre dentiste au moins une fois tous les 6 mois (ou plus souvent si nécessaire) afin qu'il élimine taches et tartre.

- Les taches et le tartre peuvent être enlevés par votre dentiste ou votre hygiéniste. Le rince-bouche PERIOGARD SANS ALCOOL modifie de façon permanente la couleur de certains matériaux d'obturation des dents de devant.
- Afin de minimiser ces changements de couleur, vous devez vous brosser les dents et passer la soie dentaire tous les jours en insistant aux endroits qui commencent à changer de couleur.
- Une hypersensibilité locale et des réactions allergiques généralisées ont également été signalées. Le rince-bouche PERIOGARD SANS ALCOOL ne doit pas être utilisé par les personnes qui présentent une hypersensibilité à un ou plusieurs de ses composants.
- Le rince-bouche PERIOGARD SANS ALCOOL peut paraître amer à certains patients et altérer le goût des aliments et des boissons. Dans la plupart des cas, ce désagrément deviendra moins perceptible avec la poursuite du traitement. Dans certains cas, l'altération du goût est permanente.
- Afin d'éviter que le goût des aliments soit altéré, utilisez le rince-bouche PERIOGARD SANS ALCOOL après les repas. Ne vous rincez pas la bouche avec de l'eau ou un autre rince-bouche immédiatement après avoir utilisé le rince-bouche PERIOGARD SANS ALCOOL. Cela accentuera l'arrière-goût amer.

Si vous avez des questions ou des commentaires au sujet de PERIOGARD SANS ALCOOL, communiquez avec votre dentiste ou avec votre pharmacien.

PHARMACOLOGIE

Études cliniques chez l'être humain

L'efficacité du gluconate de chlorhexidine à 0,12 % dans le traitement et la prévention de la gingivite s'appuie sur 3 études cliniques pivots et plusieurs études cliniques de soutien. Le tableau qui suit résume les études cliniques pivots menées sur PERIOGARD (formule originale avec alcool).

ÉTUDES CLINIQUES CHEZ L'ÊTRE HUMAIN

Ville où l'étude a été menée	Durée	N ^{bre} de patients	Âge	Sexe	Traitement	Score à l'indice de plaque dentaire	Score à l'indice gingival	Sites de saignement
San Antonio, Texas	3 mois	597	18 – 60	M et F	Conforme aux instructions figurant sur l'emballage : 15 mL 2 f.p.j.	36,1 %	27,8 – 45,8 %	48,4 %
North Field, New Jersey	6 mois	430	18 – 60	M et F	Conforme aux instructions figurant sur l'emballage : 15 mL 2 f.p.j.	60,9 %	33,5 – 45,4 %	41,6 – 52,2 %
London, Ontario	2 ans	456	18 – 72	M et F	Conforme aux instructions figurant sur l'emballage : 15 mL 2 f.p.j.	34,6 – 56,4 %	36,9 %	50,3 %

* Les résultats présentés dans le tableau qui précède sont les données tirées de l'examen final réalisé après l'utilisation du produit expérimental. Les chiffres sont exprimés en pourcentage de réduction ajusté pour la covariance par rapport au produit placebo utilisé dans le cadre des tests cliniques (les résultats sont présentés sous forme de fourchettes lorsque plusieurs examinateurs ont été utilisés). Les résultats indiquent une différence significative par rapport au placebo pour toutes les réductions ($p < 0,05$: test apparié de Wilcoxon non paramétrique).

Les résultats de ces études indiquent que le gluconate de chlorhexidine à 0,12 % est efficace pour réduire l'accumulation de plaque, l'incidence et la gravité de la gingivite, et le nombre de sites de saignement.

MICROBIOLOGIE

In vitro

La chlorhexidine possède un large spectre d'activité contre les microorganismes Gram positif et Gram négatif. Dans le cadre d'une étude réalisée *in vitro* sur l'effet microbicide, une exposition de 30 secondes à un rinçage-bouche contenant de la chlorhexidine à 0,12 % s'est traduite par une réduction de 99,9 % des micro-organismes suivants : *Actinomyces viscosus*, *Candida albicans*,

Staphylococcus aureus, Streptococcus mutans, Streptococcus sanguis, Fusobacterium nucleatum, Neisseria sicca, Pseudomonas aeruginosa, Veillonella parvula.

In vivo

Les résultats des études *in vivo* indiquent que l'utilisation d'un rince-bouche contenant de la chlorhexidine à 0,12 % est associée à une réduction du nombre de microbes présents dans la plaque sans changement au niveau de la sensibilité bactérienne. Aucun changement significatif au niveau de la sensibilité bactérienne n'a été observé. Aucun changement significatif au niveau de la résistance bactérienne ou de la prolifération de microorganismes potentiellement opportunistes, ni aucun autre changement indésirable dans l'écosystème microbien buccal n'a été observé durant l'étude clinique de 6 mois menée sur la chlorhexidine à 0,12 %. Trois mois après l'arrêt du traitement par le gluconate de chlorhexidine, la numération bactérienne dans la plaque est revenue à son niveau initial. La résistance au gluconate de chlorhexidine des bactéries présentes dans la plaque était quant à elle égale à celle observée avant le traitement.

Les concentrations minimales inhibitrices de la chlorhexidine ont été déterminées à partir d'isolats de bactéries appartenant aux genres *Streptococcus* et *Actinomyces* prélevées chez des patients pendant les 6 mois qu'ils ont utilisé un rince-bouche contenant de la chlorhexidine, puis 3 mois après qu'ils aient cessé d'utiliser le produit. Les changements de la sensibilité bactérienne dus à l'exposition à la chlorhexidine ont été rares et sporadiques. La sensibilité bactérienne est revenue à son niveau initial 3 mois après l'arrêt du traitement.

Pharmacodynamie

Deux études cliniques ont porté sur la relation dose/réponse et confirmé les résultats des études préliminaires menées chez les animaux. Une étude de courte durée a été réalisée avec des solutions de gluconate de chlorhexidine à 0,10 %, à 0,20 % et à 0,05 %. Les résultats de cette étude montrent que les solutions contenant 0,10 % et 0,20 % de chlorhexidine sont aussi efficaces, d'après la mesure de la réduction de la plaque. La solution contenant 0,05 % de chlorhexidine a néanmoins été moins efficace.

Dans une étude de 3 mois sur le traitement de la gingivite, les solutions de gluconate de chlorhexidine à 0,10 % et à 0,20 % se sont avérées être aussi efficaces. La modification de la couleur des dents et de la langue a néanmoins augmenté parallèlement à l'augmentation de la concentration de l'ingrédient actif. La concentration de 0,12 % a par conséquent été retenue pour optimiser l'efficacité tout en minimisant les effets secondaires.

Pharmacocinétique

Rétention dans la cavité buccale/Désorption

D'après des études menées sur un rince-bouche au gluconate de chlorhexidine à 0,12 %, environ 30 % de l'ingrédient actif reste dans la cavité buccale après le rinçage. Après un seul rinçage avec des solutions contenant 0,12 % et 0,06 % de gluconate de chlorhexidine, il est resté en moyenne 6,3 et 2,7 mg (moyenne) de chlorhexidine dans la cavité buccale des sujets.

Ingestion/Absorption/Excrétion

PERIOGARD SANS ALCOOL doit être utilisé exclusivement en rince-bouche topique. Il ne faut pas l'ingérer. Les études menées chez l'être humain et l'animal montrent que l'absorption du gluconate de chlorhexidine dans le tractus gastro-intestinal est faible. Une étude menée auprès de 5 volontaires de sexe masculin en bonne santé indique que la concentration plasmatique moyenne de gluconate de chlorhexidine culmine à 0,206 µg/g chez l'être humain 30 minutes après l'ingestion d'une dose de 300 mg du médicament. La chlorhexidine était indétectable dans le plasma de ces sujets 12 heures après l'ingestion. La chlorhexidine a été principalement excrétée dans les fèces (environ 90 %). Moins de 1 % du gluconate de chlorhexidine ingéré par ces sujets a été éliminé dans les urines.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

La DL₅₀ du gluconate de chlorhexidine administré par voie orale est estimée à 1,476 g/kg chez le rat et à 0,122 g/kg chez le lapin. La DL₅₀ d'un rince-bouche contenant de la chlorhexidine est estimée à plus de 20 g/kg chez le rat.

Études de toxicité chronique et de toxicité subaiguë

L'accumulation de macrophages spumeux dans les ganglions mésentériques des rats est la seule observation qui a été systématiquement faite au cours de 8 études menées sur la toxicité chronique et la toxicité subaiguë. Deux pathologistes indépendants ont examiné des lésions représentatives et, après évaluation, ont conclu que ces lésions n'étaient pas associées à un effet toxique. Leur évaluation repose sur les observations suivantes :

- 1) Les macrophages ne contiennent pas de bactéries, ce qui indique qu'aucun changement majeur ne s'est produit dans la flore intestinale.
- 2) Les réactions ne s'accompagnent pas d'une augmentation de la morbidité ou de la mortalité.
- 3) Les réactions ne s'aggravent pas progressivement au cours d'une exposition prolongée à la substance médicamenteuse.
- 4) La réaction est réversible après l'arrêt du traitement.

Reproduction et tératologie

Aucun signe d'altération de la fertilité n'a été observé chez les rats ou les lapins dans le cadre des études menées sur un rince-bouche contenant de la chlorhexidine. Un effet embryotoxique évident a été observé chez des lapins ayant reçu une dose quotidienne de 40 mg/kg de chlorhexidine par gavage. Un tel effet a également été observé chez des rats ayant ingéré une dose quotidienne de 300 mg/kg de chlorhexidine dans leur nourriture. Ces doses correspondent à environ 140 et 1040 fois celle qui devrait être ingérée quotidiennement à la suite de l'utilisation de la posologie recommandée de PERIOGARD SANS ALCOOL. Étant donné qu'aucune étude contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte, les bienfaits de l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte doivent l'emporter sur les risques possibles pour le fœtus.

Cancérogénicité

Aucun signe de cancérogénicité n'a été rapporté dans 2 études menées chez le rat dans lesquelles de la chlorhexidine a été ajoutée à l'eau de boisson des rongeurs. Chacune de ces études a duré 2 ans. La dose de chlorhexidine administrée dans ces études était de 200 mg/kg/jour.

Mutagénicité

Aucun signe de mutagénicité n'a été observé lorsque la chlorhexidine a été évaluée selon la méthode du test de la létalité dominante chez la souris et selon la méthode du test du micronoyau chez le hamster.

Hypersensibilité immédiate

Des tests ont été menés pour tenter de provoquer ou de déclencher une réaction d'hypersensibilité immédiate au gluconate de chlorhexidine chez le cobaye, le lapin, le rat et l'humain. Aucun signe de telles réactions n'a été observé au cours de l'un ou l'autre de ces tests.

Autres études

La dose émétogène, le pouvoir irritant et le pouvoir sensibilisant du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine à 0,12 % ont été déterminés. La dose émétogène (DE₅₀) est d'environ 13 mL/kg (chiens/produit administré par voie orale). Le rince-bouche est légèrement irritant pour les yeux (lapins), mais pas pour la muqueuse buccale (chiens). En outre, le rince-bouche contenant de la chlorhexidine ne provoque pas de réaction d'hypersensibilité de contact se manifestant de façon retardée.

RÉFÉRENCES

1. Grossman, E., Reiter, G., Sturzenberger, O., De La Rosa, M., Dickinson, T., Flrretti, G., Ludlam, G., Meckel, A.: Six Month Study of the Effects of a Chlorhexidine Mouthrinse on Gingivitis in Adults. *Journal Peridontol Research* 1986, 21 (Supplement 16): 33-43.
2. Briner, W., Grossman, E. Buckner, R., Rebitski, G., Sox, T., Setser, R., Ebert, M.: Effect od Chlorhexidine Gluconate Mouthrinse of Plaque Bacteria. *Journal of Periodontol Research* 1986, 21 (Supplement 16): 33-43.
3. Briner, W., Grossman, E., Buckner, R., Rebitski, G., Sox, T., Setser, R., Ebert, M.: Assessment of Susceptibility of Plaque Bacteria to Chlorhexidine After Six Months' Oral Use. *Journal of Periodontol Research* 1986, 21 (Supplement 16): 53-59.

-
4. Loe, H., Rindom-Schiott, C., Glavind, J., Karring, T.; Two Years Oral Use of Chlorhexidine in Man. I. General Design and Clinical Effects. *Journal of Periodontol Research* 1976, 11: 135-144.
 5. Loe, H., Rindom-Schiött, C., Loe, H.: Two Year Oral Use of Chlorhexidine in Man. II. He Effect on Salivary Bacterial Flora. *Journal of Periodontol Research* 1976, 11: 145-152.
 6. Warner, V., Lynch, D., Kim, K., Grunewald, G.: Quantitative structure-activity relationships for biguanides, carbamimidates, and bisbiguanides as inhibitors of *Streptococcus mutans* No. 6715. *J Med Chem.* 1979 Apr; 22(4):359-66.