

**Ébauche d'évaluation préalable pour le Défi concernant le**

**di(acétate) de chlorhexidine  
(Acétate de chlorhexidine)**

**Numéro de registre du Chemical Abstracts Service  
56-95-1**

**Environnement Canada  
Santé Canada**

**Juillet 2013**

## Sommaire

Conformément à l'article 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) [LCPE (1999)], les ministres de l'Environnement et de la Santé ont procédé à une évaluation préalable du di(acétate) de chlorhexidine dont le numéro de registre du Chemical Abstracts Service<sup>1</sup> est 56-95-1. Cette substance sera appelée par son nom commun, acétate de chlorhexidine, dans la présente évaluation. Une priorité élevée a été accordée à l'évaluation préalable de cette substance inscrite au Défi, dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques, car elle répond aux critères environnementaux de catégorisation relatifs à la persistance, au potentiel de bioaccumulation et à la toxicité intrinsèque pour les organismes non humains et elle semble être commercialisée au Canada.

L'évaluation des risques que présentent l'acétate de chlorhexidine pour la santé humaine n'a pas été jugée comme hautement prioritaire à la lumière des résultats fournis par les outils simples de détermination du risque d'exposition et du risque pour la santé, qui ont été élaborés pour la catégorisation des substances figurant sur la Liste intérieure des substances.

L'acétate de chlorhexidine est une substance organique utilisée principalement comme agent désinfectant ou antibactérien. Cette substance n'est pas présente de façon naturelle dans l'environnement. D'après des enquêtes menées auprès de l'industrie conformément à l'article 71 de la LCPE (1999), l'acétate de chlorhexidine n'a pas été fabriqué au Canada en 2005 ou 2006. Une entreprise a déclaré en avoir importé, au total, 600 kg au pays en 2006.

D'après certaines hypothèses et les profils d'utilisation commerciale, industrielle ou par les consommateurs) qui ont été déclarés, l'acétate de chlorhexidine devrait être rejeté dans les eaux usées (avant traitement; environ 1 % provenant de l'utilisation industrielle), dans les eaux de surface (jusqu'à 43 % provenant des utilisations privées ou commerciales), dans le sol (jusqu'à 43 % par l'intermédiaire de l'épandage de biosolides et de fumier) et par l'élimination des déchets (incinération et enfouissement; environ 10 %). L'acétate de chlorhexidine est un sel qui se dissout dans l'eau pour produire le contre-ion acétate et la chlorhexidine. Cette dernière est une base forte qui devrait se protoner dans l'eau à des pH compris entre 6 et 9, de sorte que presque la totalité de la substance (environ 99 %) se retrouvera avec deux de ses groupes aminés chargés positivement.

Les données expérimentales et estimées laissent entendre que l'acétate de chlorhexidine persiste dans l'eau, le sol et les sédiments. Selon ses propriétés physiques et chimiques, il présente un faible potentiel de bioaccumulation. Les données expérimentales sur la toxicité aiguë de l'acétate de chlorhexidine et de la chlorhexidine permettent de croire que ces substances présentent un potentiel d'effets nocifs aigus chez les organismes aquatiques à des concentrations faibles.

---

<sup>1</sup> Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society, sauf en réponse à des besoins législatifs et/ou aux fins des rapports destinés au gouvernement en vertu d'une loi ou d'une politique administrative.

Aux fins de la présente ébauche d'évaluation préalable, on a choisi le scénario d'exposition réaliste le plus défavorable selon lequel des rejets industriels d'acétate de chlorhexidine ont lieu dans le milieu aquatique à partir d'une usine de traitement des eaux usées. Les niveaux de rejet d'acétate de chlorhexidine et d'exposition à cette substance ont été estimés en fonction des quantités importées en 2006. La concentration environnementale estimée de cette substance dans l'eau était supérieure à la concentration estimée sans effet pour les organismes aquatiques sensibles.

Selon les renseignements écologiques disponibles, il est proposé de conclure que l'acétate de chlorhexidine pénètre dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique. Il est également proposé de conclure que cette substance répond aux critères de persistance, mais pas à ceux de bioaccumulation, énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*.

L'exposition de la population générale dans les milieux naturels devrait être faible, alors que celle par l'alimentation est considérée improbable. L'utilisation de produits contenant de l'acétate de chlorhexidine peut contribuer à l'exposition de la population générale. Aucune preuve de cancérogénicité ou de génotoxicité n'a été observée dans les données dont on dispose à propos des effets sur la santé de l'acétate de chlorhexidine et du gluconate de chlorhexidine, et une approche fondée sur le seuil d'innocuité a été utilisée afin de caractériser les risques pour la santé humaine. Les marges entre la tranche supérieure des estimations de l'exposition provenant des milieux naturels et de l'utilisation de produits de consommation, et les concentrations associées à des effets chez les animaux de laboratoire sont considérées comme adéquates pour tenir compte des incertitudes dans les bases de données concernant les effets sur la santé et l'exposition. D'après les renseignements disponibles en ce qui concerne les considérations se rapportant à la santé humaine, il est proposé de conclure que l'acétate de chlorhexidine ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à constituer pas un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Compte tenu des données disponibles, l'acétate de chlorhexidine satisfait à au moins un des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE (1999).

On envisagera d'inclure cette substance dans la mise à jour de la Liste intérieure des substances. Des activités de recherche et de surveillance viendront, s'il y a lieu, appuyer la vérification des hypothèses formulées au cours de l'évaluation préalable et, le cas échéant, l'efficacité des mesures de contrôle possibles définies à l'étape de la gestion des risques.

## Introduction

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) [LCPE (1999)] (Canada, 1999) exige que les ministres de l'Environnement et de la Santé procèdent à une évaluation préalable des substances qui répondent aux critères de catégorisation énoncés dans la *Loi* afin de déterminer si elles présentent ou sont susceptibles de présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine.

En se fondant sur l'information obtenue dans le cadre de la catégorisation, les ministres ont jugé qu'une attention hautement prioritaire devait être accordée à un certain nombre de substances, à savoir :

- celles qui répondent à tous les critères environnementaux de catégorisation, notamment la persistance (P), le potentiel de bioaccumulation (B) et la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques (Ti), et que l'on croit être commercialisées au Canada;
- celles qui répondent aux critères de catégorisation pour le plus fort risque d'exposition (PFRE) ou qui présentent un risque d'exposition intermédiaire (REI) et qui ont été jugées particulièrement dangereuses pour la santé humaine, compte tenu des classifications qui ont été établies par d'autres organismes nationaux ou internationaux concernant leur cancérogénicité, leur génotoxicité ou leur toxicité pour le développement ou la reproduction.

Le 9 décembre 2006, les ministres ont donc publié un avis d'intention dans la Partie I de la *Gazette du Canada* (Canada, 2006a, 2006b), dans lequel ils priaient l'industrie et les autres parties intéressées de fournir, selon un calendrier déterminé, des renseignements spécifiques qui pourraient servir à étayer l'évaluation des risques, ainsi qu'à développer les meilleures pratiques de gestion des risques et de bonne gestion des produits pour ces substances jugées hautement prioritaires et à élaborer des références.

On a décidé d'accorder une attention hautement prioritaire à l'évaluation des risques pour l'environnement du di(acétate) de chlorhexidine (acétate de chlorhexidine), car cette substance a été jugée persistante, bioaccumulable et intrinsèquement toxique pour les organismes aquatiques, et il semble qu'elle est commercialisée au Canada. Le volet du Défi portant sur cette substance a été publié dans la *Gazette du Canada* le 26 décembre 2009 (Canada, 2009a, 2009b). En même temps a été publié le profil de la substance, qui présentait l'information technique (obtenue avant décembre 2005) sur laquelle a reposé sa catégorisation. Des renseignements relatifs aux propriétés, aux utilisations, à la persistance et au potentiel de bioaccumulation ont été communiqués en réponse au Défi.

Même si l'évaluation des risques que présente l'acétate de chlorhexidine pour l'environnement a été jugée hautement prioritaire, cette substance ne répond pas aux critères de catégorisation pour le PFRE ou le REI, ni aux critères définissant un risque élevé pour la santé humaine, compte tenu du classement attribué par d'autres organismes nationaux ou internationaux quant à sa cancérogénicité, à sa génotoxicité ou à sa toxicité sur le plan du développement ou de la reproduction.

Les évaluations préalables effectuées aux termes de la LCPE (1999) sont centrées sur les renseignements jugés essentiels pour déterminer si une substance répond aux critères énoncés à l'article 64 de la *Loi*. Elles visent à examiner les renseignements scientifiques et à tirer des conclusions fondées sur la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence<sup>2</sup>.

La présente ébauche d'évaluation préalable prend en considération les renseignements sur les propriétés chimiques, les dangers, les utilisations de la substance en question et l'exposition à celle-ci, y compris ceux fournis dans le cadre du Défi. Les données utiles à l'évaluation préalable de cette substance sont tirées de publications originales, de rapports de synthèse et d'évaluation, de rapports de recherche de parties intéressées et d'autres documents consultés au cours de recherches documentaires menées récemment, jusqu'en septembre 2010. Les études importantes ont fait l'objet d'une évaluation critique et ont servi, tout comme les résultats de modélisation, à formuler des conclusions.

Lorsqu'ils étaient disponibles et pertinents, les renseignements contenus dans les évaluations des dangers effectués par d'autres instances ont été utilisés. La présente ébauche d'évaluation préalable ne constitue pas un examen exhaustif ou critique de toutes les données disponibles. On y présente plutôt les études et les sources de données les plus importantes qui appuient la conclusion.

La présente évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement Canada et elle intègre les résultats d'autres programmes exécutés par ces ministères. Les sections portant sur l'écologie ont également fait l'objet d'une étude consignée par des pairs ou d'une consultation de ces derniers. Les approches suivies pour les évaluations préalables dans le cadre du Défi ont été examinées par un groupe indépendant, soit le Groupe consultatif du Défi.

Les principales données et considérations sur lesquelles repose la présente évaluation sont résumées ci-après.

---

<sup>2</sup> La détermination de la conformité à l'un ou plusieurs des critères énoncés à l'article 64 repose sur une évaluation des risques pour l'environnement ou la santé humaine associés aux expositions dans l'environnement en général. Pour les humains, ceci comprend, sans toutefois s'y limiter, les expositions à l'air ambiant, à l'air intérieur, à l'eau potable, aux produits alimentaires et dues à l'utilisation de produits de consommation. Une conclusion tirée pour des substances du Défi relatif au Plan de gestion des produits chimiques dans le cadre de la LCPE (1999) n'est pas pertinente, ni n'empêche une évaluation en fonction des critères de danger stipulés dans le *Règlement sur les produits contrôlés*, qui fait partie du cadre réglementaire applicable au Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail pour les produits destinés à être utilisés au travail. De même, une conclusion basée sur les critères définis à l'article 64 de la LCPE (1999) n'empêche pas la prise de mesures dans le cadre d'autres articles de cette loi ou d'autres lois.

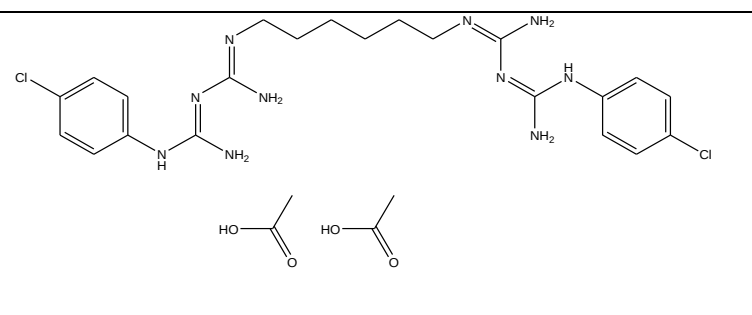
## Identité de la substance

### Nom de la substance

Pour les besoins du présent document, la substance sera appelée « acétate de chlorhexidine ». Des données pertinentes concernant le composé d'origine (chlorhexidine) et ses autres sels (gluconate et chlorhydrate) ont été prises en compte dans la présente évaluation, plus précisément pour la caractérisation des risques inhérents à l'acétate de chlorhexidine, sans toutefois faire l'objet de l'évaluation.

**Tableau 1. Identité de la substance – acétate de chlorhexidine**

|                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS)</b>             | 56-95-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Nom dans la LIS<sup>1</sup></b>                                           | <b>Di(acétate) de chlorhexidine</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Noms relevés dans les National Chemical Inventories (NCI)<sup>2</sup></b> | 2,4,11,13-Tetraazatetradecanediimidamide, N,N"-bis(4-chlorophenyl)-3,12-diimino-, diacetate (ENCS, ASIA-PAC, NZIoC, AICS, SWISS)<br>Di(acétate) de chlorhexidine (EINECS)                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Autres noms</b>                                                           | Diacétate de 1,1'-hexaméthylènebis[5-(4-chlorophényl)biguanide]<br>Diacétate de 1,6-bis(p-chlorophénylbiguanido)hexane<br>Arlacide A<br>Bactigras<br>Diacétate de 1,1'-hexaméthylènebis[5-(p-chlorophényl)-biguanide]<br>Chlorasept 2000<br>Acétate de chlorhexidine<br>Diacétate de chlorhexidine<br>Chlorzoin<br>Dosisepsine<br>EC 40<br>EC 40 (antibactérien)<br>Hibitane<br>Désinfectant liquide Jie-Yin<br>NSC 526936 |
| <b>Groupe chimique (groupe de la LIS)</b>                                    | Produits chimiques organiques définis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Principale classe chimique ou utilisation</b>                             | Composés organiques carbomonocycliques à faible masse moléculaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Principale sous-classe chimique</b>                                       | Guanidines, anilines, amines aromatiques secondaires, amines aliphatiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Formule chimique</b>                                                      | C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>10</sub> ·2(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Structure chimique</b>                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                           |                                                                                                                    |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           |                                  |
| <b>SMILES<sup>3</sup></b> | Acétate de chlorhexidine :<br><chem>c1(Cl)ccc(NC(=N)NC(NCCCCCNC(NC(=N)Nc2ccc(Cl)cc2)=NOC(C)=O)=NOC(C)=O)cc1</chem> |
|                           | Chlorhexidine :<br><chem>Clc1ccc(NC(=N)NC(=N)NCCCCCNC(=N)NC(=N)Nc2ccc(Cl)cc2)cc1*</chem>                           |
| <b>Masse moléculaire</b>  | 625,56 g/mol                                                                                                       |

<sup>1</sup> LIS (Liste intérieure des substances).

<sup>2</sup> National Chemical Inventories (NCI), 2007 : AICS (inventaire des substances chimiques de l'Australie); ASIA-PAC (listes des substances de l'Asie-Pacifique); EINECS (Inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes); ENCS (inventaire des substances chimiques existantes et nouvelles du Japon); NZIoC (inventaire des substances chimiques de la Nouvelle-Zélande); SWISS (liste des toxiques 1 et inventaire des nouvelles substances notifiées de la Suisse).

<sup>3</sup> Simplified Molecular Input Line Entry System. Le code SMILES de la chlorhexidine est utilisé pour la modélisation basée sur les relations structure-activité (RQSA), car seule la forme neutre des produits chimiques est valide comme entrée dans ces modèles.

## Propriétés physiques et chimiques

Le tableau 2 présente les données expérimentales et modélisées des propriétés physiques et chimiques de l'acétate de chlorhexidine qui se rapportent à son devenir dans l'environnement. La Présentation de projet (2010) comportant des données expérimentales sur le coefficient de partage octanol-eau de cette substance a fait l'objet d'une évaluation critique, résumée (sous forme de sommaire de rigueur d'étude) à l'annexe I.

**Tableau 2. Propriétés physiques et chimiques de l'acétate de chlorhexidine**

| Propriété                                                               | Type                                                | Valeur <sup>a</sup>                                        | Descripteur     | Références                   |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------|
| Forme physique                                                          | Poudre blanche pouvant tirer sur le jaune           |                                                            |                 | Chemicaland21, 2010          |
| Point de fusion (°C)                                                    | Expérimental                                        | 154 à 155 <sup>b</sup>                                     |                 | PhysProp, 2006               |
| Masse volumique (kg/m <sup>3</sup> )                                    | Expérimental                                        | $1,2 \times 10^3$<br>(1,2 g/cm <sup>3</sup> )              |                 | USEPA, 1996                  |
| Pression de vapeur (Pa)                                                 | Modélisé (forme neutre)                             | $1,5 \times 10^{-12}$<br>(méthode de Grain modifiée)       | 25 °C           | MPBPVP, 2008                 |
| Constante de la loi de Henry (Pa·m <sup>3</sup> /mol)                   | Modélisé (forme neutre)                             | $1,2 \times 10^{-25}$<br>(méthode fondée sur les liaisons) | 25 °C           | HENRYWIN, 2008               |
|                                                                         | Calculé <sup>c</sup>                                | $2,4 \times 10^{-13}$                                      | 20 à 25 °C      | HENRYWIN, 2008               |
| Log D <sup>d</sup><br>(Coefficient de distribution)<br>(sans dimension) | Expérimental<br>(Log K <sub>oe</sub> ; octanol-eau) | -1,1 <sup>b</sup>                                          | 19 °C<br>pH 6,7 | Présentation de projet, 2010 |
|                                                                         | Modélisé<br>(Log D <sub>oe</sub> ; octanol-eau)     | 1,6                                                        | pH 6 à 9        | ACD/PhysChem Suite, 2009     |



| Propriété                               | Type                                                                                               | Valeur <sup>a</sup>                                                                              | Descripteur                                       | Références                        |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                         | Modélisé<br>(Log D <sub>co</sub> ;<br>carbone<br>organique-eau)                                    | 0,9<br>1,6 à 3,9                                                                                 | pH 6 à 9<br>pH 10 à 14                            | ACD/PhysChem<br>Suite, 2009       |
| Solubilité dans<br>l'eau (mg/L)         | Expérimental                                                                                       | 1,0 × 10 <sup>4</sup><br>6,9 × 10 <sup>3</sup><br>3,6 × 10 <sup>3</sup><br>3,3 × 10 <sup>3</sup> | pH = 4<br>pH = 5<br>pH = 6<br>pH = 7 <sup>b</sup> | Anusavice <i>et al.</i> ,<br>2006 |
|                                         |                                                                                                    | 1,9 × 10 <sup>4</sup>                                                                            | 20 °C<br>(pH inconnu)                             | O'Neil, 2001                      |
| Solubilité dans<br>d'autres<br>solvants | Soluble dans l'alcool, le<br>glycérol, le propylèneglycol, le<br>poly(éthylèneglycol)              |                                                                                                  |                                                   | O'Neil, 2001                      |
|                                         | 6,7 × 10 <sup>4</sup><br>(dans l'éthanol);<br>faiblement soluble dans le<br>glycérol et le propane |                                                                                                  |                                                   | USEPA, 1996                       |

<sup>a</sup> Les valeurs entre parenthèses représentent les valeurs originales rapportées par les auteurs ou estimées par les modèles.

<sup>b</sup> Les valeurs de modélisation ont été choisies à l'aide du programme EPI Suite (2008). Le code SMILES de la chlorhexidine est utilisé pour ce modèle (seule la forme neutre des produits chimiques y étant valide comme entrée), ainsi que les valeurs expérimentales d'hydrosolubilité et de log K<sub>oe</sub> figurant au tableau. Ces entrées d'utilisateur permettent de compenser pour les caractéristiques d'ionisation de cette substance.

<sup>c</sup> La constante de la loi de Henry a été calculée à partir des valeurs modélisées (pression de vapeur) et expérimentales (hydrosolubilité) indiquées, ce qui explique l'écart par rapport à la constante de la loi de Henry modélisée, établie à partir de valeurs d'entrée pour la chlorhexidine (HENRYWIN, 2008).

<sup>d</sup> Le coefficient de distribution ou log D prend en compte la présence de l'espèce ionique; il représente la quantité nette des formes neutres et ioniques qui devraient se répartir dans la phase lipidique ou dans le carbone organique à un pH donné.

Des modèles RQSA ont été utilisés pour produire des données sur la pression de vapeur et la constante de la loi de Henry de l'acétate de chlorhexidine. Ces modèles reposent essentiellement sur des méthodes d'addition de fragments (c'est-à-dire sur la structure d'un produit chimique donné), de sorte que seule la forme neutre (non ionisée) de la substance peut y être entrée (forme SMILES).

L'acétate de chlorhexidine est un sel qui se dissocie dans l'eau pour produire le contre-ion acétate et la chlorhexidine (n° CAS 55-56-1; 505,46 g/mol). La chlorhexidine est une base forte qui devrait s'ioniser dans l'eau en sept étapes, les protons étant attirés par les groupes amines

(ACD/PhysChem Suite, 2009). Par conséquent, on s'attend à ce que la chlorhexidine se protone dans l'eau à des pH compris entre 6 et 9, de sorte que presque la totalité de la substance (environ 99 %) se retrouve avec deux de ses groupes amines chargés positivement. Dans le milieu aquatique, la chlorhexidine se retrouvera en équilibre avec son sel d'acétate et avec le contre-ion acétate.

La nature ionique de l'acétate de chlorhexidine est déterminante dans toute interprétation de ses propriétés physiques et chimiques se rapportant au devenir et au comportement dans l'environnement (voir la section Devenir dans l'environnement pour l'exposé détaillé). Cette substance est hautement soluble dans l'eau (Anusavice *et al.*, 2006; O'Neil, 2001), tout comme son composé d'origine, la chlorhexidine (800 mg/L; O'Neil, 2001). La valeur expérimentale du  $\log K_{oe}$  de l'acétate de chlorhexidine (-1,1) et la valeur prévue de  $\log D_{oe}$  (1,6) représentent les caractéristiques ionisantes de cette substance (bien que la valeur estimée soit supérieure à la valeur observée).

## Sources

L'acétate de chlorhexidine n'est pas présent de façon naturelle dans l'environnement.

Aucune entreprise n'a déclaré qu'elle fabriquait une quantité d'acétate de chlorhexidine supérieure au seuil de 100 kg/an en 2005 ou en 2006 (Environnement Canada, 2006, 2010a). Moins de quatre entreprises ont importé une quantité totale de 100 à 1 000 kg de cette substance au Canada en 2005, et 1 entreprise a déclaré des importations totalisant 600 kg en 2006. Moins de 10 entreprises ont déclaré avoir un intérêt à l'égard de cette substance en 2005.

Au cours du processus d'inscription sur la LIS, la quantité totale déclarée (fabrication, importation ou commercialisation au Canada) pour la substance en 1986 était de 2 200 kg (Environnement Canada, 1988).

L'acétate de chlorhexidine n'a pas été déclaré comme étant une substance produite en grande quantité aux États-Unis (USEPA, 2006). Toutefois, cette substance est employée dans ce pays depuis 1955 comme virucide ou désinfectant de bâtiments agricoles et est présente dans deux produits homologués (contenant chacun 2 % d'acétate de chlorhexidine) utilisés comme virucides ou désinfectants pour le traitement de surface (USEPA, 1996, 2011). L'acétate de chlorhexidine figure à l'Inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes (EINECS) et elle a été déclarée comme étant une substance chimique produite en petite quantité (ESIS c1995-2009), c'est-à-dire que les quantités mises en marché se situent entre 10 et 1 000 tonnes par an par producteur ou importateur. La substance a été utilisée dans certains pays nordiques, à savoir la Suède de 1999 à 2008, la Finlande, de 2001 à 2008, et la Norvège en 2004 (SPIN, 2010).

## Utilisations

La chlorhexidine et ses sels (acétate, gluconate et chlorhydrate) sont des antiseptiques à large spectre utilisés pour stériliser et nettoyer la peau et les mains, pour désinfecter les plaies et, de façon générale, pour lutter contre une panoplie de bactéries et de levures (Chemicaland21, 2010).

Au Canada, l'acétate de chlorhexidine est inscrit dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) en tant qu'ingrédient actif présent dans plus de 30 médicaments (en date d'avril 2011) pour les humains et les animaux ainsi que dans des produits désinfectants pour surfaces dures (BDPP, 2011). Parmi ces produits, trois sont des médicaments à usage humain : pansements de gaze en vente libre pour traiter les lésions cutanées (BDPP, 2011; Smith & Nephew, 2010); aérosol en vente libre pour traiter les brûlures légères et les coups de soleil (BDPP, 2011); vernis protecteur anticarie vendu sous ordonnance (BDPP, 2011; CHX Technologies Inc., 2004). Deux de ces produits sont utilisés comme désinfectant dans des produits de nettoyage pour surface dure, dont l'un est destiné aux installations à usage vétérinaire exclusivement (BDPP, 2011) et l'autre à un système comprenant une vadrouille et un nettoyant pour plancher (BDPP, 2011). Les autres produits sont des médicaments à usage vétérinaire : un produit pour nettoyer les pis des vaches (BDPP, 2011; Westagro Canada, 2009a); un pour le trempage des trayons (BDPP, 2011; Westagro Canada, 2009b); un onguent contre les infections cutanées (BDPP, 2011; Partnar Animal Health, 2010); une solution de rinçage buccal pour les chiens et les chats (BDPP, 2011; Pfizer Canada Inc., 2010). L'acétate de chlorhexidine est inscrit dans la Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels (BDIPSN) comme produit de santé non naturel parce qu'il ne fait pas partie des produits présents naturellement dans l'environnement au titre de l'annexe 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels* (BDIPSN, 2010). La substance n'est pas non plus répertoriée dans la Base de données des produits de santé naturels homologués (BDPSNH); ainsi, aucun des produits de santé naturels actuellement autorisés ne contient cette substance sous la forme d'ingrédient médicinal ou non médicinal (BDPSNH, 2010).

Par contre, l'acétate de chlorhexidine n'est pas inscrit comme additif alimentaire approuvé en vertu du titre 16 du *Règlement sur les aliments et drogues* (Canada, 1978), et il n'a pas non plus été répertorié comme étant utilisé ou présent dans la préparation d'additifs indirects, ni dans les emballages d'aliments (courriel de la Direction des aliments de Santé Canada adressé en novembre 2010 au Bureau de l'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada; source non citée).

En outre, l'acétate de chlorhexidine, qui figure sur la Liste critique des ingrédients, liste administrative de Santé Canada regroupant les ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite dans les produits cosmétiques au Canada, est permis dans les cosmétiques à des concentrations égales ou inférieures à 0,19 % (Santé Canada, 2010a). Un produit cosmétique (un après-rasage) contenant de l'acétate de chlorhexidine est répertorié dans la base de données du Système de déclaration des cosmétiques (SDC, 2010).

Par ailleurs, l'acétate de chlorhexidine ne se trouve pas actuellement au Canada comme produit de formulation des produits antiparasitaires, car il n'est pas inscrit sur la liste de ces produits de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (Santé Canada, 2010b).

De plus, l'acétate de chlorhexidine a également été recensé à titre de composant des solutions de bain de pieds à l'intention des visiteurs d'exploitations agricoles (MAAARO, 2009).

Enfin, cette substance a été utilisée en Finlande et en Suède dans des pesticides non agricoles, des agents de conservation et d'autres produits (non définis) utilisés à des fins sanitaires ou sociales, ainsi que pour la fabrication de produits chimiques. Les profils d'utilisation ont toutefois été déclarés comme étant confidentiels (SPIN, 2010).

## Rejets dans l'environnement

Environnement Canada a développé une méthode pour estimer les pertes d'une substance pendant différentes étapes de son cycle de vie, y compris son devenir dans un produit ou un article fini (Environnement Canada, 2008). Cette méthode comprend une analyse du cycle de vie et un tableur (outil de débit massique) qui intègrent les renseignements sur la fabrication, l'importation et l'utilisation disponibles sur la substance. En commençant avec une masse définie de la substance, on évalue chaque étape du cycle de vie jusqu'à ce que toute la masse ait été comptabilisée. Les facteurs pertinents sont pris en compte, les incertitudes sont reconnues et des hypothèses peuvent être faites pendant chaque étape, selon les renseignements disponibles. Les pertes estimées représentent le bilan massique exhaustif de la substance au cours de son cycle de vie et comprennent les rejets dans les eaux usées et d'autres milieux récepteurs (sol, air), la transformation chimique, le transfert vers des activités de recyclage et le transfert vers des sites d'élimination des déchets (sites d'enfouissement, incinération). Toutefois, à moins de disposer de données précises sur le taux ou le potentiel de rejet de cette substance par les sites d'enfouissement et les incinérateurs, cette méthode ne permet pas de quantifier les rejets dans l'environnement provenant de l'élimination.

En général, les rejets d'une substance dans l'environnement sont dus à différentes pertes de celle-ci pendant sa fabrication, son utilisation industrielle et son utilisation commerciale ou par les consommateurs. Ces pertes peuvent être regroupées en sept types : 1) déversements dans les eaux usées; 2) émissions atmosphériques; 3) pertes dans les terres; 4) transformation chimique; 5) élimination dans des sites d'enfouissement; 6) pertes par incinération; 7) élimination par recyclage (c.-à-d. que le recyclage est considéré comme une perte et n'est plus pris en compte). Ces pertes sont estimées à partir de données tirées d'enquêtes réglementaires, de données provenant de l'industrie et de données publiées par différents organismes. Les pertes par déversement dans les eaux usées font référence au rejet dans des eaux usées brutes avant tout traitement par des réseaux d'assainissement publics ou privés. De la même manière, les pertes par transformation chimique font référence aux modifications de l'identité de la substance qui peuvent survenir au cours des étapes de fabrication, d'utilisation industrielle ou d'utilisation commerciale ou par les consommateurs, mais elles ne comprennent pas celles qui ont lieu pendant les opérations de gestion des déchets telles que l'incinération et le traitement des eaux

usées. Les pertes dans les terres incluent le transfert accidentel ou les fuites dans le sol ou les surfaces pavées ou non pavées pendant l'utilisation de la substance et sa durée de vie utile (p. ex., lors de l'utilisation de machinerie agricole ou d'automobiles). Elles n'incluent toutefois pas les transferts ultérieurs à l'utilisation ou à la durée de vie utile de la substance (p. ex., application sur les terres de biosolides et dépôts atmosphériques).

Les pertes estimées pour l'acétate de chlorhexidine au cours de son cycle de vie (selon un scénario réaliste de la pire éventualité) sont présentées dans le tableau 3 (Environnement Canada, 2010b). Cette substance n'étant pas fabriquée au Canada en quantités supérieures aux seuils de déclaration, les pertes estimées sont donc fondées sur les quantités importées déclarées en 2006.

**Tableau 3. Pertes d'acétate de chlorhexidine estimées durant son cycle de vie au moyen de l'outil de débit massique**

| Type de perte                    | Proportion (%) | Étapes pertinentes du cycle de vie                                           |
|----------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Eaux usées (avant le traitement) | ~ 1            | Utilisation à des fins industrielles                                         |
| Eau de surface                   | Jusqu'à 43     | Utilisation commerciale et par les consommateurs                             |
| Sol                              | Jusqu'à 43     | Utilisation commerciale et par les consommateurs                             |
| Émissions atmosphériques         | 0              |                                                                              |
| Transformation chimique          | 0              |                                                                              |
| Incinération                     | < 1            | Utilisation industrielle et utilisation commerciale ou par les consommateurs |
| Sites d'enfouissement            | 9              | Utilisation industrielle et utilisation commerciale ou par les consommateurs |
| Résidus sur les surfaces dures   | 3              | Utilisation commerciale et par les consommateurs                             |
| Total                            | 100            |                                                                              |

On estime que l'acétate de chlorhexidine est rejeté dans les eaux usées (avant traitement; environ 1 % par les utilisations industrielles), les eaux de surface (jusqu'à 43 % à la suite d'une utilisation commerciale ou par les consommateurs) et le sol (jusqu'à 43 % par l'épandage de biosolides et de fumier) ainsi que pendant l'élimination des déchets (incinération et enfouissement; < 10 %). On estime également que les résidus sur les surfaces dures à la suite d'une utilisation commerciale ou par les consommateurs seraient de 3 %.

Des hypothèses ont été formulées pour estimer les rejets liés à la production de médicaments et de produits vétérinaires (c.-à-d. utilisation industrielle) à partir des processus de fabrication des cosmétiques. Ces hypothèses comprennent également les pertes pendant la manutention des contenants. On estime les rejets de cette substance à environ 6 kg par année dans les eaux usées dans le cadre de la fabrication de médicaments et de produits vétérinaires contenant de l'acétate de chlorhexidine. Étant donné les rejets possibles d'acétate de chlorhexidine dans les eaux usées et selon le degré auquel il peut ensuite se répartir dans les boues pendant le traitement

des effluents, il est aussi possible que cette substance se retrouve dans le sol par suite de l'épandage de biosolides (boues de traitement).

En ce qui concerne notamment les nettoyants antibactériens destinés au bétail (fermes laitières), on suppose que l'acétate de chlorhexidine se retrouve dans les fosses à purin, les lagunes ou les silos avant d'être épandue sur le sol et de se retrouver éventuellement dans les eaux de surface par ruissellement. Selon la formulation et l'utilisation de produits, l'acétate de chlorhexidine, qui est généralement présent dans des produits à une concentration maximale de 0,55 %, pourrait être appliqué sur les vaches dans les fermes de tout le pays en vertu d'une norme de soin préventif contre la mammite. Toutefois, étant donné la très faible concentration d'acétate de chlorhexidine présente dans les produits antibactériens et les quantités limitées utilisées dans les exploitations agricoles du Canada, les pertes subies à l'une ou l'autre de ces exploitations agricoles devraient être inférieures à la quantité estimative rejetée dans un site industriel.

### **Devenir dans l'environnement**

D'après ses propriétés physiques et chimiques (tableau 2), ses caractéristiques ioniques et ses différentes utilisations, les estimations de pertes réalisées par l'outil de débit massique, l'acétate de chlorhexidine devrait se retrouver principalement dans l'eau ou le sol à la suite des rejets dans l'environnement.

S'il est rejeté dans un milieu aquatique, on s'attend à ce que l'acétate de chlorhexidine se retrouve principalement dans la colonne d'eau en raison de sa forte solubilité. Cette substance se dissocie dans l'eau pour produire le contre-ion acétate et de la chlorhexidine, laquelle existe surtout sous sa forme protonée (99 % environ) à des pH normalement observés dans l'environnement (de 6 à 9) et deux de ses groupes amines portent une charge positive. Les caractéristiques d'adsorption étant influencées par la nature ionique de la substance, celle-ci se trouve attirée par les solides en suspension à charge négative (p. ex., les acides humiques et fulviques, les matières argileuses) par interaction électrostatique. L'adsorption aux solides en suspension peut donc entraîner des dépôts dans les matériaux du lit.

De même, si elle est rejetée dans le sol, la substance peut être attirée par des matières organiques, qui ont généralement une charge négative; suivant la teneur en eau et le type de sol, elle sera mobile ou immobile (la mobilité étant moindre dans les sols qui contiennent beaucoup de matières organiques ou argileuses).

L'acétate de chlorhexidine ne devrait pas être rejeté dans l'air si l'on tient compte des utilisations prévues de cette substance ou de ses propriétés physiques et chimiques. Par ailleurs, la pression de vapeur faible, la constante de la loi de Henry non significative et son existence sous une forme protonée dans l'environnement sont tous des facteurs indiquant que la substance devrait peu se volatiliser à partir de la surface de sols secs ou humides, ou de l'eau de surface.

## Persistence et potentiel de bioaccumulation

### Persistence dans l'environnement

Étant donné que l'acétate de chlorhexidine se dissocie dans l'eau pour produire de la chlorhexidine et le contre-ion acétate, les renseignements sur la chlorhexidine sont également pris en compte dans l'évaluation suivante de la persistance et du potentiel de bioaccumulation.

On trouve très peu de données expérimentales pertinentes sur la biodégradation qui permettraient de déterminer la persistance de l'acétate de chlorhexidine; toutefois, des données sur d'autres sels de chlorhexidine ont été étudiées. Une expérience a été menée sur l'élimination dans des boues actives fraîchement recueillies de 50 µg/L de dichlorhydrate de chlorhexidine marqué au carbone 14 (C<sup>14</sup>) (n° CAS 3697-42-5) [Présentation de projet, 2010]. Dans l'essai initial, on a observé une dégradation quasi nulle, apparemment due à l'inefficacité des agents en raison de la très faible exposition environnementale dans la boue activée, comparativement à la concentration d'essai de la substance. Un deuxième essai a donc été réalisé sur des boues activées acclimatées par exposition constante à des eaux usées amendées avec 200 µg/L de dichlorhydrate de chlorhexidine pendant 31 jours. Les deux essais ont été menés conformément à la méthode 314B (détermination des taux de dégradation primaire et finale) de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), les concentrations d'essai étant de 50 µg/L C<sup>14</sup> de dichlorhydrate de chlorhexidine et de 2 500 mg/L de biosolides. Les résultats des deux expériences sur l'élimination n'indiquent aucune dégradation primaire significative du produit à l'essai, mesurée avec la technique de chromatographie liquide à haute performance (CLHP) appliquée aux extraits obtenus par solvant, et aucune augmentation significative du C<sup>14</sup>O<sub>2</sub> ni de la radioactivité non récupérable de la biomasse dans le temps (Présentation de projet, 2010).

Les études qui suivent ont été citées dans la Hazardous Substances Data Bank (HSDB, 1983-2010), sans toutefois y être détaillées. Lors d'un essai en flacon fermé à partir d'un inoculum de boues activées (1,5 mg/L) et de chlorhexidine en concentration de 5,35 ppm, la demande chimique en oxygène (DCO) a été établie à 0 % après 28 jours (De Waart et Van der Most, 1986). Dans un autre essai, de la chlorhexidine marquée au carbone <sup>14</sup> a été mise sous incubateur, à raison de 0,05 ppm dans des boues activées pendant 5 jours; le CO<sub>2</sub> a augmenté de 0,1 %, les résidus non récupérables de 94,3 % (quantité retenue par les boues), et la volatilisation de 0,2 % (Freitag *et al.*, 1982). Aucune dégradation n'a été observée après 21 jours selon la technique de l'OCDE concernant les milieux minimums d'essai pour les détergents, dont l'objet était de déterminer le potentiel de biodégradation de la chlorhexidine (12 ppm) dans des eaux usées (Voets *et al.*, 1976).

Les résultats de deux études plus récentes semblent cependant contredire ceux qui sont exposés ci-dessus. Tanaka *et al.*, (2005, 2006) ont fait état d'un essai ayant montré une dégradation microbienne du gluconate de chlorhexidine (n° CAS 18472-51-0) après application à diverses souches bactériennes en laboratoire. Bien que la dégradation n'ait pas été quantifiée, les auteurs ont indiqué une dégradation « significative » de la chlorhexidine sur une période de 7 jours, d'après les résultats des chromatogrammes obtenus avec la technique de la CLHP. Les résultats pointent vers l'existence possible d'un mécanisme de résistance de certaines souches

bactériennes au contact de désinfectants exposés à la biodégradation. Toutefois, les conditions en milieu naturel peuvent différer grandement de celles qui sont créées en laboratoire (concentrations plus faibles de bactéries, variations de température et autres conditions environnementales), de sorte que la dégradation microbienne n'est pas réputée déterminante pour ce qui est de l'acétate de chlorhexidine en milieu naturel.

La dégradation abiotique ne devrait pas non plus influencer énormément sur le devenir et la persistance de l'acétate de chlorhexidine dans l'environnement. Cette substance ne contient pas de groupement fonctionnel susceptible de s'hydrolyser (HYDROWIN, 2008; tableau 4). Bien qu'on ne s'attende pas à ce que l'acétate de chlorhexidine soit rejeté dans l'air, les réactions avec des radicaux hydroxyles constitueront le plus important processus du devenir dans l'atmosphère (demi-vie estimée de 25 minutes; tableau 4). La substance ne devrait pas réagir de façon appréciable dans l'atmosphère avec d'autres espèces photooxydantes ( $O_3$ , notamment; tableau 4). Elle contient des chromophores absorbants à des longueurs d'onde supérieures à 290 nm, de sorte qu'elle pourrait être sujette à la photolyse directe (Freitag *et al.*, 1985). La substance n'est donc pas considérée comme étant persistante dans l'air.

Malgré le peu de données expérimentales dont on dispose sur la dégradation de l'acétate de chlorhexidine, une méthode du poids de la preuve reposant sur des RQSA (Environnement Canada, 2007) a aussi été utilisée avec les modèles de dégradation présentés au tableau 4 ci-après. Ces modèles, fondés sur la structure chimique, donnent des résultats qui corroborent les données empiriques recensées.

**Tableau 4. Données modélisées sur la dégradation de la chlorhexidine**

| Processus du devenir                 | Modèle et base du modèle                                                                 | Résultat et prévision du modèle                          | Demi-vie extrapolée (jours) |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Dégradation</b>                   |                                                                                          |                                                          |                             |
| Oxydation atmosphérique              | AOPWIN, 2008 <sup>a</sup>                                                                | $t_{1/2} \sim 25$ minutes                                | < 2                         |
| Réaction avec l'ozone                | AOPWIN, 2008 <sup>a</sup>                                                                | s.o. <sup>b</sup>                                        |                             |
| Hydrolyse                            | HYDROWIN, 2008 <sup>a</sup>                                                              | s.o. <sup>b</sup>                                        |                             |
| <b>Biodégradation primaire – eau</b> |                                                                                          |                                                          |                             |
| Biodégradation (aérobie)             | BIOWIN, 2008 <sup>a</sup><br>Sous-modèle 4 : enquête d'expert<br>(résultats qualitatifs) | 2,57 <sup>c</sup><br>« ne se biodégrade pas rapidement » | ≥ 182                       |
| <b>Biodégradation ultime – eau</b>   |                                                                                          |                                                          |                             |
| Biodégradation (aérobie)             | BIOWIN, 2008 <sup>a</sup><br>Sous-modèle 3 : enquête d'expert<br>(résultats qualitatifs) | 1,40 <sup>c</sup><br>« se biodégrade lentement »         | ≥ 182                       |
| Biodégradation (aérobie)             | BIOWIN, 2008 <sup>a</sup><br>Sous-modèle 5 : Probabilité linéaire, MITI                  | -0,73 <sup>d</sup><br>« se biodégrade très lentement »   | ≥ 182                       |
| Biodégradation                       | BIOWIN, 2008 <sup>a</sup>                                                                | 0 <sup>d</sup>                                           | ≥ 182                       |



|                             |                                                                    |                                     |       |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| (aérobie)                   | Sous-modèle 6 :<br>probabilité non linéaire,<br>MITI               | « se biodégrade très<br>lentement » |       |
| Biodégradation<br>(aérobie) | CATABOL, 2004-2008<br>% DBO<br>(demande biochimique en<br>oxygène) | 20<br>« se biodégrade lentement »   | ≥ 182 |

<sup>a</sup> EPI Suite (2008); modèle utilisé avec le code SMILES du tableau 1 pour la chlorhexidine.

<sup>b</sup> Le modèle ne donne pas d'estimation pour ce type de structure.

<sup>c</sup> Le résultat est un score numérique allant de 0 à 5 concernant le taux de biodégradation prédit.

<sup>d</sup> Le résultat s'exprime par un score de probabilité.

Les résultats d'un modèle de biodégradation primaire (sous-modèle BIOWIN 4) et de trois modèles de biodégradation ultime (sous-modèles BIOWIN 3, 5 et 6) indiquent que la biodégradation est lente et que la demi-vie dans l'eau serait supérieure à 182 jours. En outre, les prévisions en matière de dégradation ultime issues du Canadian POPs Model (CPOP, 2008; CATABOL, 2004-2008) indiquent un taux de biodégradation très lent. La cohérence entre les résultats donne à penser que la demi-vie de la chlorhexidine et de l'acétate de chlorhexidine dans l'eau dépasse les 182 jours.

Selon un rapport d'extrapolation de 1:1:4 pour la demi-vie de biodégradation dans l'eau, le sol et les sédiments (Boethling *et al.*, 1995), la demi-vie de biodégradation ultime dans l'eau obtenue avec le modèle est utilisée pour extrapoler les demi-vies dans d'autres milieux. La demi-vie de dégradation ultime dans un sol aérobie devrait également être d'au moins 182 jours et celle dans des sédiments aérobies, d'au moins 365 jours.

À la lumière des données expérimentales et des prévisions sur la chlorhexidine et ses sels, l'acétate de chlorhexidine devrait satisfaire aux critères relatifs à la persistance dans l'eau, le sol et les sédiments (demi-vie ≥ 182 jours dans le sol et l'eau, et ≥ 365 jours dans les sédiments) qui sont énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

### Potentiel de bioaccumulation

On ne dispose d'aucune donnée empirique sur la dégradation de l'acétate de chlorhexidine. La valeur expérimentale du log  $K_{oe}$  de -1,1 (qui est essentiellement une valeur de log  $D_{oe}$  et prend en compte l'espèce ionique à un pH donné) indique que cette substance a un faible potentiel de bioaccumulation.

Dans une étude sur le potentiel de bioconcentration du composé d'origine, la chlorhexidine, menée chez l'ide dorée (*Leuciscus idus melanotus*), les poissons ont été exposés à la substance à raison de 0,05 µg/L pendant trois jours (Freitag *et al.*, 1985). La comparaison entre les concentrations de chlorhexidine mesurées chez les poissons et dans l'eau a donné un facteur de bioconcentration (FBC) de 40, indicatif d'un faible potentiel de bioconcentration. Certes, on dispose de peu de détails sur les méthodes utilisées au cours de l'étude et on s'entend que trois jours ne suffisent pas pour obtenir un état stable; toutefois, les résultats sont conformes

aux attentes si on tient compte de la très faible valeur expérimentale obtenue pour le log  $K_{oe}$  de l'acétate de chlorhexidine.

Étant donné la rareté des données pertinentes sur le FBC de la substance, divers modèles existants ont été appliqués pour prédire le FBC et le facteur de bioaccumulation (FBA), comme le montre le tableau 5.

**Tableau 5. Données modélisées sur la bioaccumulation de l'acétate de chlorhexidine**

| Organisme d'essai | Paramètre | Poids humide en L/kg | Références                                                             |
|-------------------|-----------|----------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Poisson           | FBA       | 1                    | Arnot et Gobas, 2003<br>(niveau trophique intermédiaire d'Arnot-Gobas) |
|                   | FBC       | 1                    |                                                                        |
| Poisson           | FBC       | 4                    | CPOP, 2008                                                             |
| Poisson           | FBC       | 3                    | BCFBAF, 2008                                                           |

Selon le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000), on considère qu'une substance est bioaccumulable lorsque son FBC ou son FBA est supérieur ou égal à 5 000. Or, toutes les estimations du FBC et du FBA de la substance sont nettement inférieures au seuil de 5 000. Le modèle d'Arnot-Gobas (2003) et le modèle BCFBAF (2008) ont été exécutés au moyen de l'application EPI Suite (2008), et des valeurs définies par l'utilisateur ont été entrées dans chacun des modèles pour l'hydrosolubilité et le log  $K_{oe}$  de la chlorhexidine et de l'acétate de chlorhexidine.

La biotransformation n'est pas déterminante si on considère le très faible log  $K_{oe}$  de l'acétate de chlorhexidine. C'est ce qui ressort des résultats du modèle d'Arnot-Gobas, qui indiquent des valeurs de FBA et de FBC similaires sans égard à la biotransformation (EPI Suite, 2008). Des poissons de niveau trophique intermédiaire du modèle d'Arnot-Gobas ont été utilisés pour représenter les sorties globales du modèle, car, comme l'a laissé entendre le développeur du modèle, ces poissons sont plus représentatifs de ceux susceptibles d'être consommés par des piscivores aviaires ou terrestres. De même, la valeur 3 est attribuée par défaut au FBC de tout produit chimique ionique dans le modèle BCFBAF. Les résultats du modèle indiquent que l'acétate de chlorhexidine a un faible potentiel de bioaccumulation chez les poissons. Cette hypothèse est d'ailleurs validée par les propriétés physiques et chimiques de la substance.

Par conséquent, si l'on tient compte des propriétés physiques et chimiques de cette substance (hydrosolubilité élevée, faible valeur expérimentale de log  $K_{oe}$ , valeur prévue de log  $D_{oe}$ , grande molécule), de sa dissociation dans l'eau, des caractéristiques ionisantes de la chlorhexidine ainsi que de l'étude expérimentale sur le FBC, l'acétate de chlorhexidine ne répondrait pas aux critères de bioaccumulation (FBC ou FBA  $\geq 5\,000$ ) énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

## Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

### Évaluation des effets sur l'environnement

#### Dans le milieu aquatique

Diverses études expérimentales ont porté sur les effets de l'acétate de chlorhexidine et de la chlorhexidine sur l'environnement. Étant donné que l'acétate de chlorhexidine se dissocie dans l'eau, et que cette réaction produit la chlorhexidine et le contre-ion acétate, les organismes aquatiques sont exposés à la chlorhexidine. Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau 6a ci-après.

**Tableau 6a. Données empiriques sur la toxicité de l'acétate de chlorhexidine et de la chlorhexidine pour les organismes aquatiques**

| Organisme d'essai                                    | Type d'essai                  | Paramètre                            | Valeur (mg/L) | Références                  |
|------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|---------------|-----------------------------|
| <b>Acétate de chlorhexidine</b>                      |                               |                                      |               |                             |
| Truite arc-en-ciel<br>( <i>Oncorhynchus mykiss</i> ) | Toxicité aiguë<br>(96 heures) | CL <sub>50</sub>                     | 1,9           | Murphy et Smith, 1991a      |
| Crapet arlequin<br>( <i>Lepomis macrochirus</i> )    | Toxicité aiguë<br>(96 heures) | CL <sub>50</sub>                     | 0,6           | Murphy et Smith, 1991b      |
| <i>Daphnia magna</i>                                 | Toxicité aiguë<br>(48 heures) | CE <sub>50</sub><br>(immobilisation) | 0,06          | Murphy et Smith, 1991c      |
| <b>Chlorhexidine</b>                                 |                               |                                      |               |                             |
| Poisson-zèbre<br>( <i>Brachydanio rerio</i> )        | Toxicité aiguë<br>(96 heures) | CL <sub>50</sub>                     | 1,4           | Commission européenne, 2000 |

CL<sub>50</sub> – Concentration d'une substance qu'on estime létale pour 50 % des organismes d'essai

CE<sub>50</sub> – Concentration d'une substance qu'on estime susceptible de causer un certain effet sur 50 % des organismes d'essai

\* Valeur critique de toxicité

Selon les données expérimentales indiquant une toxicité aiguë pour le crapet arlequin (CL<sub>50</sub> = 0,6 mg/L) et *Daphnia magna* (CE<sub>50</sub> = 0,06 mg/L), l'acétate de chlorhexidine devrait être très dangereux pour les organismes aquatiques (CL<sub>50</sub> ou CE<sub>50</sub> aiguës < 1,0 mg/L). Ces données ont été présentées à l'Environmental Protection Agency des États-Unis aux fins du renouvellement de l'homologation de l'acétate de chlorhexidine comme agent pesticide actif (USEPA, 1996); les études originales n'étaient cependant pas accessibles. D'autres données empiriques sur le composé d'origine indiquent que l'exposition à la chlorhexidine aurait des effets toxiques aigus chez le poisson-zèbre à des concentrations de 1,4 mg/L. Le résultat de l'étude sur la toxicité aiguë chez *D. magna* (CE<sub>50</sub> de 0,06 mg/L) a été retenu comme valeur critique de toxicité pour établir la concentration estimée sans effet (CESE), dont il sera question plus loin dans ce rapport. Selon les données empiriques, l'acétate de chlorhexidine et

la chlorhexidine pourraient avoir des effets nocifs sur les organismes aquatiques à de faibles concentrations.

La plupart des données expérimentales disponibles sur l'acétate de chlorhexidine et la chlorhexidine indique que l'acétate de chlorhexidine devrait causer des effets nocifs aigus chez les organismes aquatiques à des concentrations faibles ( $CL_{50}$  aiguë et  $CE_{50}$  aiguë < 1,0 mg/L).

### **Dans d'autres milieux naturels**

Les données recensées à l'égard de la toxicité de l'acétate de chlorhexidine pour les organismes terrestres et des effets de cette substance sur l'environnement sont résumées au tableau 6b ci-dessous. L'évaluation des données sur la toxicologie qui a été réalisée par l'Environmental Protection Agency des États-Unis (USEPA, 1996) conclut que l'acétate de chlorhexidine est toxique à des degrés allant de léger à modéré si elle est inhalée ou administrée par voie orale ou cutanée.

**Tableau 6b. Toxicité de l'acétate de chlorhexidine pour les organismes terrestres**

| Organisme d'essai | Type d'essai                        | Paramètre | Valeur      | Références                    |
|-------------------|-------------------------------------|-----------|-------------|-------------------------------|
| Colin de Virginie | Dose orale aiguë unique (14 jours)  | $DL_{50}$ | 2 013 mg/kg | Campbell <i>et al.</i> , 1991 |
|                   | Dose alimentaire subaiguë (8 jours) | $CL_{50}$ | > 5 620 ppm | Long <i>et al.</i> , 1991a    |
| Canard colvert    | Dose alimentaire subaiguë (8 jours) | $CL_{50}$ | > 5 620 ppm | Long <i>et al.</i> , 1991b    |

$CL_{50}$  – Dose d'une substance qu'on estime létale pour 50 % des organismes d'essai.

$CL_{50}$  – Concentration d'une substance qu'on estime létale pour 50 % des organismes d'essai.

### **Évaluation de l'exposition de l'environnement**

On n'a relevé aucune donnée relative aux concentrations d'acétate de chlorhexidine dans l'eau au Canada, de sorte qu'on a dû estimer ces concentrations environnementales sur la base des renseignements disponibles, y compris les estimations relatives aux quantités de la substance commercialisées, aux taux de rejet et à la taille des plans d'eau récepteurs. La présente évaluation de l'exposition est axée sur le milieu aquatique étant donné que la quantité de la substance que l'on estime rejetée au site industriel est supposée être supérieure à celle qui pourrait être rejetée à la suite d'une utilisation de la substance dans une ferme laitière. Toutefois, compte tenu de la très faible concentration d'acétate de chlorhexidine présente dans des produits antibactériens et les quantités limitées utilisées dans des exploitations agricoles du Canada, les pertes subies à l'une ou l'autre de ces exploitations agricoles devraient être inférieures à la quantité rejetée dans un site industriel.

**Rejets industriels**

Une exposition aquatique à l'acétate de chlorhexidine est attendue si la substance provient d'utilisations industrielles et est rejetée vers une usine de traitement des eaux usées et que cette dernière rejette ses effluents dans un plan d'eau récepteur. La concentration de la substance dans les eaux réceptrices près du point de rejet de l'usine de traitement des eaux usées est utilisée comme concentration environnementale estimée (CEE) pour l'évaluation du risque que présente la substance en milieu aquatique. On peut la calculer à l'aide de l'équation

$$C_{\text{eau-ind}} = \frac{1000 \times Q \times P \times (1 - E)}{N \times D \times F}$$

dans laquelle

|                        |                                                                                     |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| $C_{\text{eau-ind}}$ : | concentration en milieu aquatique résultant de rejets industriels, en mg/L          |
| Q :                    | quantité totale de substance utilisée chaque année sur un site industriel, en kg/an |
| P :                    | perte dans les eaux usées, fraction                                                 |
| E :                    | taux d'élimination de l'usine de traitement des eaux usées, fraction                |
| N :                    | nombre de jours de rejets annuels, en jour/an                                       |
| D :                    | débit de l'effluent de l'usine de traitement des eaux usées, en m <sup>3</sup> /j   |
| F :                    | facteur de dilution dans l'eau réceptrice, sans dimension                           |

Une analyse de l'exposition propre au site a été réalisée pour le milieu aquatique d'un site industriel de l'acétate de chlorhexidine était utilisée pour fabriquer des produits antibactériens à usage vétérinaire (Environnement Canada, 2010c). Le site, où 550 kg de la substance était utilisés par année, a été répertorié par suite d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada, 2010a).

La CEE dans le plan d'eau récepteur a été estimée à partir de la concentration de la substance dans les effluents issus du traitement des eaux usées et de l'application d'un facteur de dilution maximal de 10. La concentration dans les effluents issus du traitement des eaux usées a été estimée à partir d'une fraction de la substance considérée comme sortie de l'installation pour se diriger vers une usine locale de traitement des eaux usées municipales, du taux d'élimination dans l'usine de traitement et du débit de ses effluents. La fraction des pertes dans les eaux usées attribuables à des procédés de production a été estimée à 1 % (nettoyage de contenants de substances chimiques et du matériel de traitement, compte tenu des particularités de chaque installation) pour une période de rejets de 250 jours par année. Le taux d'élimination par une usine locale de traitement des eaux usées est estimé à 54 % par un modèle informatique pour le traitement secondaire (SimpleTreat, 1997).

D'après les hypothèses ci-dessus, la CEE a été estimée à 0,0011 mg/L (Environnement Canada, 2010c).

### **Rejets par les consommateurs**

L'acétate de chlorhexidine se trouve dans plusieurs produits commerciaux et utilisés par les consommateurs, y compris des produits spéciaux et pharmaceutiques destinés à un usage vétérinaire, des pansements et des solutions topiques anti-infectieuses, des désinfectants pour les granges, des nettoyeurs à usage domestique et un produit utilisé exclusivement en dentisterie (voir la section sur les utilisations). Bien que la substance puisse être rejetée dans les usines de traitement des eaux usées municipales en raison de l'utilisation de certains de ces produits de consommation, la majorité de cette substance devrait être envoyée à des sites d'enfouissement. C'est pourquoi un scénario de rejets par les consommateurs n'a pas été élaboré.

### **Caractérisation des risques pour l'environnement**

L'approche suivie dans la présente évaluation écologique préalable consistait à examiner les divers renseignements pertinents et à tirer des conclusions en appliquant la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence requis par la LCPE (1999). Les éléments de preuve pris en compte comprenaient les résultats d'un calcul du quotient de risque prudent ainsi que des renseignements sur la persistance, la bioaccumulation, la toxicité intrinsèque ou l'écotoxicité, les sources et le devenir de la substance dans l'environnement.

L'acétate de chlorhexidine devrait être fortement persistant dans l'eau, le sol et les sédiments, mais il devrait présenter un faible potentiel de bioaccumulation. Compte tenu des quantités de cette substance qui sont importées au Canada et des renseignements disponibles sur ses utilisations, il existe un potentiel de rejet dans l'environnement au Canada. Une fois rejetée dans l'environnement, la substance devrait se retrouver principalement dans l'eau et dans le sol, mais des conditions favorables pourraient faire en sorte qu'elle soit adsorbée sur des solides en suspension et qu'elle forme des dépôts dans des matériaux du lit ou des biosolides. Les données sur la toxicité qui concernent les organismes terrestres indiquent que l'exposition à l'acétate de chlorhexidine pourrait être faiblement toxique pour les espèces aviaires et que, dans le cas des organismes aquatiques, il s'agit d'une substance très toxique.

Une analyse du quotient de risque, intégrant des estimations de l'exposition selon un scénario réaliste de la pire éventualité à des renseignements liés à la toxicité en milieu aquatique, a été réalisée afin de déterminer si la substance pourrait avoir des effets nocifs sur l'environnement au Canada. Le scénario industriel propre au site a donné une CEE de 0,0011 mg/L. La concentration estimée sans effet (CESE) de l'acétate de chlorhexidine a été établie à partir de la valeur de toxicité aiguë (CE<sub>50</sub> de 0,06 mg/L, soit la valeur expérimentale valide la plus sensible) pour *Daphnia magna*, en divisant cette valeur par un facteur d'évaluation de 100 (pour tenir compte des variations de sensibilité interspécifiques et intraspécifiques, pour estimer la concentration sans effet à long terme et pour faire des extrapolations sur le terrain à partir de données de laboratoire). Ces calculs ont permis d'obtenir une CESE de 0,0006 µg/L et un quotient de risque (CEE/CESE) de 2.

Vu la toxicité intrinsèque de la substance, sa persistance dans l'eau, le sol et les sédiments, et le quotient de risque indicatif d'un potentiel de risque, il est établi qu'elle pourrait s'avérer nocive pour les organismes aquatiques.

### **Incertitudes dans l'évaluation des risques pour l'environnement**

Une étude empirique corrobore l'évaluation proposée aux présentes concernant le potentiel de bioaccumulation de l'acétate de chlorhexidine. Cette évaluation tient également compte d'une interprétation des propriétés physiques et chimiques (l'hydrosolubilité et le log D), ainsi que des résultats des modélisations. Bien qu'il subsiste toujours un certain degré d'incertitude dans les estimations, on estime que les modèles utilisés sont relativement fiables. D'ailleurs, les résultats confirment les postulats fondés sur les propriétés physiques et chimiques de l'acétate de chlorhexidine concernant son faible potentiel de bioaccumulation.

Des études ont été menées sur la toxicité de l'acétate de chlorhexidine et de la chlorhexidine (produit de la dissociation dans l'eau qui constitue la principale source de préoccupation) pour les organismes aquatiques. Un facteur d'évaluation a été appliqué pour tenir compte des incertitudes supplémentaires découlant des variations interspécifiques et intraspécifiques quant à la sensibilité, pour estimer la concentration sans effet à long terme et pour faire des extrapolations sur le terrain à partir des données de laboratoire. Étant donné la possibilité que cette substance se répartisse dans les sédiments ou les boues pendant le traitement des eaux usées (et qu'elle soit éventuellement appliquée sur les terres en tant qu'amendement de sol), l'importance du sol et des sédiments comme milieux d'exposition n'est pas bien définie par les données disponibles sur les effets.

Aucune donnée (p. ex., données de surveillance) n'a été recensée concernant les concentrations d'acétate de chlorhexidine dans l'environnement au Canada. C'est pourquoi il a fallu estimer les concentrations dans l'eau à partir des quantités commercialisées de la substance, des taux estimés de rejets et de la taille des plans d'eau récepteurs. L'estimation quantitative du risque a été établie à partir des concentrations estimées dans l'eau à proximité d'une source ponctuelle de rejets industriels. Les rejets à partir des sites d'enfouissement est probable, quoique difficilement quantifiable. On peut cependant penser que le scénario des rejets industriels constitue un scénario réaliste d'exposition de la pire éventualité.

## Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

### Évaluation de l'exposition

#### *Milieux naturels*

Aucune donnée empirique sur les concentrations d'acétate de chlorhexidine dans les milieux naturels ou le régime alimentaire au Canada ou ailleurs n'a été relevée. Au Canada, rien dans les profils d'utilisation actuels ne permet de déduire que l'acétate de chlorhexidine pourrait se retrouver dans le régime alimentaire. Le modèle ChemCAN (version 6.00), un modèle de fugacité de niveau III propre au Canada, a été utilisé pour estimer les concentrations potentielles d'acétate de chlorhexidine dans divers milieux naturels (ChemCAN, 2003). Ce modèle permet d'estimer l'exposition potentielle de la population aux concentrations dans l'environnement, ce qui le distingue des modèles fondés sur des sources ponctuelles utilisés dans l'évaluation écologique.

D'après les renseignements fournis en réponse à l'avis publié au titre de l'article 71 de la LCPE (1999), la quantité totale de la substance sur le marché allait de 100 à 1 000 kg en 2006 (Environnement Canada, 2010a). Les pourcentages de pertes prévues grâce à l'outil de débit massique (voir le tableau 3) ont été appliqués à la valeur supérieure de la plage des quantités (1 000 kg) d'acétate de chlorhexidine présentes sur le marché au Canada en 2006. Selon les résultats, les quantités de rejets annuels sont estimées de manière prudente à environ 440 kg dans l'eau par suite du rejet dans les eaux usées, et à 520 kg dans le sol en raison des pertes dans les terres et de l'élimination sur les sites d'enfouissement (en supposant que tout le produit chimique s'infiltrerait dans le sol, soit le scénario le plus défavorable).

Les concentrations environnementales estimées (CEE) sont indiquées à l'annexe II. La tranche supérieure des estimations prudentes de l'absorption quotidienne d'acétate de chlorhexidine par la population générale au Canada, calculée à partir des CEE (voir l'annexe III), permet d'estimer que l'absorption maximale totale, par toutes les voies d'exposition dans les milieux naturels, est de 0,054 µg/kg p.c. (kilogramme de poids corporel) par jour chez les nourrissons nourris au lait maternisé (0 à 6 mois), concentration obtenue principalement à partir de la concentration estimée dans l'eau de surface (ChemCAN, 2003). À défaut de données sur la concentration dans l'eau potable, la concentration estimée dans l'eau de surface a été utilisée; elle est en effet considérée comme une estimation très prudente de la quantité absorbée étant donné qu'il n'est pas tenu compte du traitement de l'eau.

#### *Produits de consommation*

L'exposition potentielle attribuable à l'emploi de produits après-rasage contenant de l'acétate de chlorhexidine a été estimée à l'aide de la version 4.1 de l'outil ConsExpo (ConsExpo, 2006). Normalement, les après-rasages sont utilisés quotidiennement. On a estimé que la dose d'exposition cutanée se situait à 0,0322 mg/kg p.c. par jour, en supposant une concentration d'acétate de chlorhexidine de 0,19 % poids/volume (p/v) [Santé Canada, 2010a]. La concentration de 0,19 % p/v est le niveau maximal d'acétate de chlorhexidine admissible dans



les produits de soins personnels tel qu'il est prescrit sur la Liste critique des ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite dans les cosmétiques (Santé Canada, 2010a), de même que dans la plage des concentrations déclarées (0,1 à 0,3 % p/v) pour les après-rasages, selon la base de données du Système de déclaration des cosmétiques (SDC, 2010). Les hypothèses sur lesquelles repose la modélisation de l'exposition figurent à l'annexe IV.

Le nettoyant liquide intégré à un système de vadrouille à usage domestique vendu au Canada contient de l'acétate de chlorhexidine à 0,01 % p/v (BDPP, 2011). Le produit nettoyant est vaporisé sur le sol, puis il est essuyé à l'aide d'un chiffon jetable; le produit peut être inhalé lorsqu'il est vaporisé, et un contact cutané est possible lorsque l'utilisateur retire le chiffon souillé (RIVM, 2006b). Des estimations de l'exposition ont été générées à l'aide de ConsExpo (version 4.1) en supposant une période de nettoyage de 4 heures (RIVM, 2006b). L'exposition par contact cutané a été estimée faible en supposant une dose de  $3,53 \times 10^{-4}$  mg/kg p.c. par événement; l'exposition par inhalation a été estimée négligeable (voir l'annexe IV).

L'exposition directe attribuable à la présence d'acétate de chlorhexidine dans des produits thérapeutiques (p. ex., vernis dentaire anticarie, vaporisateur pour soulager les brûlures et gazes médicamenteuses de paraffine) est régie par le *Règlement sur les aliments et drogues* (Canada, 1978) et ne fait donc pas l'objet de la présente évaluation préalable.

### Évaluation des effets sur la santé

Aux fins de l'évaluation des effets sur la santé de l'acétate de chlorhexidine, on a examiné des données liées aux effets sur la santé de la substance, de son composé d'origine, la chlorhexidine, et d'une autre forme saline, le gluconate de chlorhexidine. Les données empiriques concernant les effets sur la santé ayant servi à la présente évaluation sont résumées à l'annexe V. Les structures de la chlorhexidine et du gluconate de chlorhexidine sont présentées à l'annexe VI.

Aucune classification établie par d'autres organismes nationaux ou internationaux n'a été recensée au sujet des effets sur la santé de l'acétate de chlorhexidine. Une étude sur la cancérogénicité du gluconate de chlorhexidine n'a fait état d'aucune augmentation des tumeurs chez des rats exposés à cette substance à raison de 5, 25 ou 40 mg/kg p.c. par jour dans l'eau potable (ICI, 1992).

Les données *in vitro* et *in vivo* sur la génotoxicité de l'acétate de chlorhexidine et du gluconate de chlorhexidine sont surtout négatives. Des essais de génotoxicité *in vivo* du gluconate de chlorhexidine ont donné des résultats négatifs dans 2 cas : un essai de létalité dominante chez des souris Swiss mâles exposés à 2 doses de 10, 20 ou 30 mg/kg p.c. de gluconate de chlorhexidine à intervalles de 24 heures, et un essai cytogénétique chez des hamsters exposés à la dose la plus élevée, soit 250 mg/kg p.c. (COLIPA, 1984; McEvoy, 2010). Lors d'un autre étude *in vivo* sur la génotoxicité, des rats Wistar mâles ont été exposés à 0,5 mL de gluconate de chlorhexidine en concentration de 0,12 % dans l'eau potable; des dommages à l'ADN des leucocytes et des cellules des muqueuses buccales ont été observés, mais un test du micronoyau sur des érythrocytes prélevés dans des cellules du sang périphérique s'est avéré négatif (Ribeiro *et al.*, 2004). Les résultats d'expériences *in vitro* sur la génotoxicité de l'acétate de

chlorhexidine (essai sur des cellules du lymphome chez la souris; essai d'aberration chromosomique sur des cellules ovariennes chez le hamster chinois, et essai sur les dommages à l'ADN dans des cultures de cellules hépatiques chez le rat) sont tous négatifs (Farrow, 1983; Myhr, 1983; Cifone, 1984).

La toxicité aiguë de l'acétate de chlorhexidine après une exposition par inhalation et par voie cutanée ou orale est considérée comme faible en se basant sur la plus faible dose létale médiane (DL<sub>50</sub>) par voie orale de 1 180 mg/kg p.c. chez les rats, la plus faible DL<sub>50</sub> par voie cutanée de plus de 2 000 mg/kg p.c. chez les lapins et la plus faible concentration létale médiane (CL<sub>50</sub>) par inhalation de 300 mg/m<sup>3</sup> chez les rats (Miller, 1993a, 1993b; Shapiro, 1993). L'acétate de chlorhexidine a causé une péritonite et la mort chez des rats Sprague-Dawley ayant reçu des injections intrapéritonéales de 20 mg/kg p.c. pendant 5 jours consécutifs (Greener *et al.*, 1985).

Par ailleurs, l'acétate de chlorhexidine a causé des irritations légères ou infimes sur la peau et les yeux de lapins (Greener *et al.*, 1985). Plusieurs cas d'effets sensibilisants ont été déclarés chez les humains lors d'essais épicutanés ou par piqûres avec l'acétate de chlorhexidine (Reynolds et Harman, 1990; Evans, 1992; Wong *et al.*, 1990; Leow et Goh, 1999) et son analogue, le gluconate de chlorhexidine (Roberts *et al.*, 1981; Bechgaard *et al.*, 1985; Bergqvist-Karlsson, 1988; Okano *et al.*, 1989; Osmundsen, 1982). Toutefois, les effets sensibilisants ont été observés surtout chez les sujets présentant déjà des affections cutanées ou auxquels on avait injecté la substance dans les muqueuses. Garvey *et al.*, (2003) ont étudié la prévalence des réactions et des allergies à la chlorhexidine chez les professionnels de la santé. Aucun sujet parmi les 104 médecins, infirmières et aides-soignants n'a fait de réaction après application de timbres épidermiques imbibés d'acétate de chlorhexidine (1 %) et de gluconate de chlorhexidine (1 %) dans l'eau (Garvey *et al.*, 2003).

Après une exposition cutanée subchronique, des irritations de la peau et un ralentissement de l'activité enzymatique, conjugués à des altérations dégénératives du foie ont été observés chez des lapins néo-zélandais blancs exposés à des doses de 250 mg/kg p.c. par jour pendant 13 semaines (Henwood, 1988). Des effets sur les poumons ont été observés chez 2 chiens beagle sur 4 qui ont été exposés de façon répétée pendant 30 jours à un brouillard contenant une concentration inconnue d'acétate de chlorhexidine (Andrews et Paul, 1977).

Une étude sur la reproduction portant sur divers composés apparentés indique que la chlorhexidine réduit de moitié le nombre de portées chez les souris exposées aux substances d'essai à des concentrations de 400 mg/kg p.c. par jour pendant 1 semaine (aucune donnée sur la toxicité maternelle de la chlorhexidine n'est fournie) [Cutting *et al.*, 1964]. Aucune donnée empirique sur la toxicité de l'acétate de chlorhexidine sur le plan de la reproduction n'a été recensée.

Une étude des effets de l'acétate de chlorhexidine sur le plan du développement n'a révélé aucun effet nocif chez des rates exposées par voie orale à 0, 15,63, 31,26 ou 62,5 mg/kg p.c. entre les 6<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jours de gestation (Lamb, 1991). Des signes de toxicité maternelle, y compris la diminution du gain pondéral associée à la dose, des râles et l'augmentation de la salivation, ont été observés à des doses de 31,25 mg/kg p.c. par jour (Lamb, 1991). Une autre étude sur le développement n'a pas non plus révélé d'effets nocifs de la chlorhexidine chez les fœtus de

rates exposées à des doses de 68,5 mg/kg p.c. par jour par intubation gastrique entre les 6<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jours de gestation (Gilman et De Salva, 1979).

Des données empiriques sur l'absorption d'acétate de chlorhexidine par voie cutanée chez les humains révèlent un faible potentiel à ce chapitre. Les chercheurs ont appliqué un savon à main contenant 4 % de chlorhexidine radiomarquée (composé d'origine de l'acétate de chlorhexidine) ou une solution aqueuse contenant 5 % de cette substance pendant 3 heures sur la peau intacte de l'avant-bras de sujets adultes; aucune absorption cutanée significative n'a été observée : de 96 à 98 % de la chlorhexidine radiomarquée a été récupérée sur la peau, et aucune trace de la substance n'a été détectée dans le sang ou l'urine (Case, 1980). Une autre étude mentionnée dans Case (1980) indique que la chlorhexidine n'a été détectée dans le sang de volontaires à aucun moment au cours de la période de prélèvements (nettoyage chirurgical exagéré, à l'aide d'une solution contenant 4 % de chlorhexidine 5 fois par jour, à raison de 5 jours pendant 3 semaines, chaque nettoyage durant 6 minutes et la limite de détection variant de 0,01 à 0,05 mg/L). De plus, des échantillons sanguins ont été prélevés chez les membres du personnel d'un hôpital qui avaient utilisé la même solution contenant 4 % de chlorhexidine pour leur routine de désinfection chirurgicale des mains pendant au moins 6 mois; les échantillons étaient exempts de trace détectable de chlorhexidine (Case, 1980). L'absorption cutanée du gluconate de chlorhexidine, une autre forme saline du chlorhexidine, est également faible, voire nulle, chez les humains, selon la limite de détection de la méthode établie à 0,005 mg/L (RMOL, 2004). Une étude sur l'absorption cutanée d'une solution à 5 % de gluconate de chlorhexidine administrée à l'abdomen rasé de rates a conclu que seulement 0,01 % de la quantité initiale s'était diffusée dans la peau intacte après 48 heures d'exposition (Lafforgue *et al.*, 1997). Enfin, aucune trace détectable de chlorhexidine n'a été décelée dans le sang ou l'urine après l'application cutanée d'un nettoyant contenant 8 % p/v de gluconate de chlorhexidine à 5 singes rhésus nouveau-nés, ce qui représente une surface totale de peau exposée de 500 à 600 cm<sup>2</sup> environ, pendant 90 à 92 jours, à raison d'une période quotidienne de nettoyage de 5 minutes (limite de détection de 11 ng/mL). L'auteur a tenu pour acquis que le gluconate de chlorhexidine se liait au derme et qu'il se diffusait à la couche vasculaire à un rythme très lent. Des traces de gluconate de chlorhexidine ont cependant été trouvées dans certains échantillons de tissus adipeux (limite de détection de 11 ng/g), des reins (limite de détection de 6 ng/g) et du foie (limite de détection de 6 ng/g), ce qui peut indiquer un faible potentiel d'absorption cutanée ou d'ingestion par voie orale lors des séances de toilettage des singes (en dépit du protocole de rinçage après chaque période de nettoyage de 5 minutes), ou par contamination des échantillons (Gongwer *et al.*, 1980).

### **Caractérisation des risques pour la santé humaine**

Les données empiriques recensées sur la génotoxicité de l'acétate de chlorhexidine et sur la cancérogénicité et la génotoxicité du gluconate de chlorhexidine ne rendent compte d'aucun potentiel de cancérogénicité ou de génotoxicité. Dès lors, la caractérisation des risques dans la présente évaluation est fondée sur les effets non cancérogènes de l'acétate de chlorhexidine.

La dose minimale avec effet observé (DMEO) après exposition cutanée subchronique à l'acétate de chlorhexidine est de 250 mg/kg p.c. par jour, en fonction des irritations cutanées et des effets sur le foie observés chez des lapins néo-zélandais blancs. La plus faible DMEO après

exposition répétée à court terme par voie orale est de 31,25 mg/kg p.c. par jour, en fonction de la diminution du gain pondéral, des râles et de l'augmentation de la salivation liés à la dose observés chez les rates soumises à une étude sur le développement. Des effets sur la reproduction ont été observés chez des souris exposées pendant une semaine à de plus fortes doses orales de chlorhexidine, le composé d'origine de l'acétate de chlorhexidine.

La principale voie d'exposition à l'acétate de chlorhexidine dans la population générale est sans doute le contact avec des produits de consommation (après-rasage et produits de nettoyage), essentiellement par voie cutanée. À partir de cette constatation, une DMEO établie à l'issue d'une étude de 13 semaines a été retenue comme étant le paramètre le plus valable pour la caractérisation des risques. Une comparaison des doses d'acétate de chlorhexidine absorbées par voie cutanée par suite de l'utilisation d'un après-rasage (0,0322 mg/kg p.c. par jour) et d'un système de vadrouille ( $3,53 \times 10^{-4}$  mg/kg p.c. par utilisation) à la DMEO la plus faible relevée après une exposition cutanée (essai de toxicité subchronique) en fonction des irritations cutanées et des effets sur le foie chez les lapins (250 mg/kg p.c. par jour) donne des marges d'exposition allant de 7 800 à 708 000. Ces marges sont réputées valides pour compenser les incertitudes relevées dans les bases de données concernant les effets sur la santé et l'exposition.

La comparaison de la valeur limite de la tranche supérieure des estimations d'absorption dans les milieux naturels (0,054 µg/kg p.c. par jour chez les nourrissons nourris au lait maternisé) et la plus faible DMEO orale en fonction de la diminution du gain pondéral, des râles et de l'augmentation de la salivation liés à la dose observés chez les rates (31,25 mg/kg p.c. par jour) donne une marge d'exposition de 580 000. Cette marge est réputée valide pour compenser les incertitudes relevées dans les bases de données concernant les effets sur la santé et l'exposition.

### **Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine**

Le degré d'incertitude est assez élevé en ce qui a trait aux estimations de l'exposition dans l'environnement à l'acétate de chlorhexidine. Aucune donnée n'a été relevée dans la documentation concernant les concentrations de cette substance dans les milieux naturels, et il a fallu faire des modélisations avec le modèle ChemCAN (version 6.00). Le degré de certitude des valeurs employées pour la modélisation n'est pas optimal (par exemple, il a fallu utiliser des estimations pour les propriétés physiques et chimiques, des pourcentages de pertes obtenus avec l'outil de débit massique au lieu des quantités de rejets, ainsi que la valeur maximale des quantités présentes sur le marché au lieu d'une quantité réelle de substances commercialisées). Les incertitudes concernant l'estimation de l'exposition à partir des produits de consommation sont modérées. Au Canada, les utilisations par les consommateurs ont été établies à partir des réponses reçues à la suite d'un avis publié en application de l'article 71 de la LCPE (1999), d'une recherche documentaire et de données reçues d'autres groupes rattachés à Santé Canada. Les estimations sur l'exposition par les produits de consommation ont été modélisées à partir de scénarios par défaut fournis par l'outil ConsExpo (version 4.1) et de postulats raisonnablement prudents.

On ne comprend pas encore complètement les modes d'action de l'acétate de chlorhexidine pour ce qui est des effets sur la santé observés chez les animaux. Des données empiriques sur la

toxicité aiguë, à court terme et subchronique, sur la toxicité pour le développement et sur la génotoxicité *in vitro* de l'acétate de chlorhexidine ont été recensées. Le composé d'origine, la chlorhexidine, et une autre forme saline de la chlorhexidine, le gluconate de chlorhexidine, sont les substances évaluées aux fins des présentes.

## Conclusion

D'après les renseignements contenus dans la présente ébauche d'évaluation préalable, l'acétate de chlorhexidine pénétrerait dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique. De plus, cette substance répond aux critères de persistance, mais non aux critères de bioaccumulation énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

À la lumière des renseignements disponibles sur les effets nocifs potentiels de l'acétate de chlorhexidine sur la santé humaine, cette substance ne pénétrerait pas dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Par conséquent, il est proposé de conclure que l'acétate de chlorhexidine satisfait à un ou plusieurs des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE (1999).

On envisagera d'inclure cette substance dans la mise à jour de l'inventaire de la Liste intérieure des substances. De plus, des activités de recherche et de surveillance viendront, le cas échéant, appuyer la vérification des hypothèses formulées au cours de l'évaluation préalable.

## Références

- ACD/PhysChem Suite. 2009. Version 12.01. Toronto (Ont) : Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs). Accès : [http://www.acdlabs.com/products/pc\\_admet/physchem/physchemsuite/](http://www.acdlabs.com/products/pc_admet/physchem/physchemsuite/) [réserve de consultation].
- [AIEPS] Artificial Intelligence Expert Predictive System. 2003-2007. Version 2.05. Ottawa (Ont.) : Environnement Canada. Modèle élaboré par Stephen Niculescu. Disponible auprès d'Environnement Canada, Division de l'évaluation écologique, Section de l'évaluation des substances chimiques nouvelles.
- Andersen, B.L., Brandrup, F. 1985. Contact dermatitis from chlorhexidine. *Contact Dermatitis* 13:307-309.
- Andrews, J.J., Paul, J.W. 1977. Chlorhexidine fogging: a safety study in dogs. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 72(8):1330-1334.
- Anusavice, K.J., Zhang, N.Z., Shen, C. 2006. Controlled release of chlorhexidine from UDMW-TEGDMA resin. *J. Dental Res.* 85(10):950-954.
- [AOPWIN] Atmospheric Oxidation Program for Windows [modèle d'estimation]. 2008. Version 1.92a. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- Arnot, J.A., Gobas, F.A.P.C. 2003. A generic QSAR for assessing the bioaccumulation potential of organic chemicals in aquatic food webs. *QSAR Comb. Sci.* 22(3):337-345.
- [BCFBAF] Bioaccumulation Program for Windows [modèle d'estimation]. 2008. Version 3.00. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- [BDIPSNH] Base de données d'ingrédients de produits de santé naturels homologués [base de données en ligne]. 2010. Direction des produits de santé naturels, Santé Canada. Accès : <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/bdipn/search-rechercheReq.do?lang=fra> [consulté en mai et en juin 2010].
- [BDPP] Base de données sur les produits pharmaceutiques [base de données en ligne]. 2011. Ottawa (Ont.) : Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada. Accès : <http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/language-language.do?url=t.search.recherche&lang=fra> [consulté en mai et en juin 2010].
- [BDPSNH] Base de données des produits de santé naturels homologués [base de données en ligne]. 2010. Ottawa (Ont.) : Ministère de la Santé. Accès : <http://205.193.93.55/lnhpd-bdpsnh/start-debuter.do> [consulté en mai et en juin 2010].
- Bechgaard, E., Ploug, E., Hjorth, N. 1985. Contact sensitivity to chlorhexidine? *Contact Dermatitis* 13:53-55.
- Bergqvist-Karlsson, A. 1988. Delayed and immediate-type hypersensitivity to chlorhexidine. *Contact Dermatitis* 18:84-88.
- [BIOWIN] Biodegradation Probability Program for Windows [modèle d'estimation]. 2008. Version 4.10. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- Block, S.S. 2001. Disinfection, Sterilization, and Preservation. 5<sup>e</sup> éd. Philadelphie (PA) : Lippincott Williams & Wilkins. 1481 p.

- Boethling, R.S., Howard, P.H., Beauman, J.A., Larosche, M.E. 1995. Factors for intermedia extrapolations in biodegradability assessment. *Chemosphere* 30(4):741-752.
- Calabrese, E.J., Kenyon, E.M. 1991. Air toxics and risk assessment. Chelsea (MI) : Lewis Publishers, Inc.
- Campbell, S., Grimes, J., Smith, G., *et al.*, 1991. Chlorhexidine diacetate: an acute oral toxicity study with the Northern Bobwhite: lab project number: 277-103. Rapport inédit préparé par Wildlife International, Ltd. [cité dans USEPA, 1996].
- Canada. 1978. *Règlement sur les aliments et drogues*. C.R.C., ch. 870. Accès : <http://laws.justice.gc.ca/fra/C.R.C.-ch.870/index.html>
- Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. L.C. 1999, ch. 33. *Gazette du Canada*, Partie III, vol. 22, n° 3. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p3/1999/g3-02203.pdf>
- Canada. 2000. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*. C.P. 2000-348, 23 mars 2000, DORS/2000-107. *Gazette du Canada*, Partie II, vol. 134, n° 7, p. 607-612. Accès : <http://gazette.gc.ca/archives/p2/2000/2000-03-29/pdf/g2-13407.pdf>
- Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la santé. 2006a. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis d'intention d'élaborer et de mettre en œuvre des mesures d'évaluation et de gestion des risques que certaines substances présentent pour la santé des Canadiens et leur environnement*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 140, n° 49, p. 4109-4117. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p1/2006/2006-12-09/pdf/g1-14049.pdf>
- Canada. Ministère de l'Environnement. 2006b. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant certaines substances considérées comme priorité pour suivi*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 140, n° 9, p. 435-459. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p1/2006/2006-03-04/pdf/g1-14009.pdf>
- Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2009a. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis de douzième divulgation d'information technique concernant les substances identifiées dans le Défi*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 141, n° 5, p. 162-165. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2009/2009-12-26/pdf/g1-14352.pdf#page=33>
- Canada. Ministère de l'Environnement. 2009b. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant certaines substances identifiées dans le douzième lot du Défi*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 143, n° 5, p. 196-213. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2009/2009-12-26/pdf/g1-14352.pdf#page=7>
- Case, D.E. 1980. Chlorhexidine: attempts to detect percutaneous absorption in man. In : Newsom, S.W.B., Caldwell, A.D.S. (éd.) Problems in the control of hospital infection. (International Congress and Symposium Series, No. 23). Londres (Angleterre) : Royal Society of Medicine/Academic Press. p. 39-43. [cité dans Block, 2001].
- [CATABOL] Probabilistic assessment of biodegradability and metabolic pathways [modèle informatique]. c2004-2008. Version 5.10.2. Bourgas (Bulgarie) : Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. Accès : <http://oasis-lmc.org/?section=software&swid=1>
- ChemCAN [modèle de fugacité de niveau III de 24 régions du Canada]. 2003. Version 6.00. Peterborough (Ont.) : Trent University, Canadian Centre for Environmental Modelling and Chemistry. Accès : <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/CC600.html> [consulté en mai 2010].
- [ChemExper] ChemExper Chemical Directory [base de données en ligne]. 2010. CAS 56-95-1. Accès : <http://www.chemexper.com> [consulté en août 2010].
- [Chemicaland21] Worldwide chemical information [base de données en ligne]. 2010. Accès : <http://chemicaland21.com/lifescience/phar/CHLORHEXIDINE%20ACETATE.htm> [consulté en août 2010].



CHX Technologies Inc. 2004. Monographie de produit : Prevora Stage 1 [en ligne]. CHX Technologies Inc. Accès : <http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00000723> [consulté le 29 juillet 2010].

Cifone, M. 1984. Mouse lymphoma forward mutation assay: chlorhexidine hydrochloride: LBI Project No. 20989.

[COLIPA] Association européenne de l'industrie cosmétique. 1984. Présentation I de la CEE. Chlorhexidine and its digluconate, diacetate and dihydrochloride salts. COLIPA, p. 35. CEE : Annexe VI, partie 2. n° 31:2. [cité dans Willis, 1993].

Commission européenne. 2000. IUCLID Dataset [chlorhexidine], CAS No. 55-56-1 [en ligne]. Édition 2000 sur CD-ROM. Ispra (Italie) : Commission européenne, Centre commun de recherche, Institut pour la protection de la santé et des consommateurs, Bureau Européen des Substances Chimiques. Accès : <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/IUCLID-DataSheets/55561.pdf> [consulté en août 2010].

[ConsExpo] Consumer Exposure Model [en ligne]. 2006. Version 4.1. Bilthoven (Pays-Bas) : Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national néerlandais pour la santé publique et l'environnement). Accès : <http://www.rivm.nl/en/healthanddisease/productsafety/ConsExpo.jsp#tcm:13-42840>

[CPOP] Canadian POPs Model. 2008. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division de l'évaluation écologique; Bourgas (Bulgarie) : Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. [modèle basé sur celui de Mekenyan *et al.*, 2005]. Disponible auprès de la Division de l'évaluation écologique d'Environnement Canada.

Cutting, W.C., Cutting, J.W., Tabar, P. 1964. Studies on the chloroguanide antifertility effect. *Med. Exp.* 10:361-8. [cité dans Willis, 1993].

Davies, G.E., Francis, J., Martin, A.R., Rose, F.L., Swain, G. 1954. 1 : 6 - DI - 4' - Chlorophenyldiguanidohexane ("hibitane"). Laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency. *Brit. J. Pharmacol.* 9:192-196.

De Waart, J., Van der Most, M.M. 1986. Biodegradation test for micorbicides. *International biodeterioration* 22:113-120. [cité dans HSDB, 1983-2010].

[ECOSAR] Ecological Structural Activity Relationships [en ligne]. 2008. Version 1.00. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

Environnement Canada. 1988. Données relatives à la Liste intérieure des substances (LIS), 1984-1986, recueillies en vertu du paragraphe 25(1) de la LCPE (1988) et conformément à la Liste intérieure des substances : guide du déclarant. Données recueillies par Environnement Canada.

Environnement Canada. 2006. Données pour certaines substances recueillies en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* : Avis concernant certaines substances considérées comme priorités pour suivi. Données recueillies par Environnement Canada, Division de la mobilisation et de l'élaboration de programmes.

Environnement Canada. 2007. Guidance for Conducting Ecological Assessments under CEPA, 1999, Science Resource Technical Series, Technical Guidance Module: QSARs. Document de travail préliminaire révisé. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division de l'évaluation écologique.

Environnement Canada. 2008. Guidance for Conducting Ecological Assessments under CEPA 1999, Science Resource Technical Series, Technical Guidance Module: Mass Flow Tool. Document de travail. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division de l'évaluation écologique.

Environnement Canada. 2010a. Données sur les substances du lot 12 recueillies en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* : Avis concernant certaines substances identifiées dans le douzième lot du Défi. Données recueillies par Environnement Canada, Division de la mobilisation et de l'élaboration des programmes.

Environnement Canada. 2010b. Assumptions, limitations and uncertainties of the Mass Flow Tool for Chlorhexidine Acetate, CAS RN 56-95-1. Document provisoire interne. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division de l'évaluation écologique.

Environnement Canada. 2010c. Site Specific Analysis Report: CAS RN 56-95-1. Septembre 2010. Rapport inédit. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division de l'évaluation écologique.

[EPIsuite] Estimation Programs Interface Suite for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2008. Version 4.00. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.dll>

[ESIS] European Chemical Substances Information System [base de données en ligne]. c1995-2009. Bureau Européen des Substances Chimiques (BESC). Accès : <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/> [consulté en août 2010].

Evans, R.J. 1992. Acute anaphylaxis due to topical chlorhexidine acetate. *B.M.J.* 304(6828):686. [*B.M.J.* du 14 mars 1992 (éd. recherches cliniques)].

Farrow, M. 1983. In-vitro chromosome aberrations in Chinese hamster ovary cells assay: chlorhexidine hydrochloride: Hazleton Project No. 2191-101. Projet inédit préparé par Hazleton Laboratories America. [cité dans USEPA, 1996].

Freitag, D., Geyer, H., Kraus, A., Viswanathan, R., Kotzias, D., Attar, A., Klein, W., Korte, F. 1982. Ecotoxicological profile analysis: VII. Screening chemicals for their environmental behavior by comparative evaluation. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 6(1):60-81. [cité dans HSDB, 1983-2010].

Freitag, D., Ballhorn, L., Geyer, H., Korte, F. 1985. Environmental hazard profile of organic chemicals. An experimental method for the assessment of the behaviour of organic chemicals in the ecosphere by means of simple laboratory tests with carbon-14-labeled chemicals. *Chemosphere* 14:1589-1616.

Garvey, L.H., Roed-Petersen, J., Husum, B. 2003. Is there a risk of sensitization an allergy to chlorhexidine in health care workers? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 47:720-724.

Gilman, M.R., De Salva, S.J. 1979. Teratology studies on benzethonium chloride, cetyl pyridinium chloride and chlorhexidine in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 48:A35. [cité dans Willis, 1993].

Gongwer, L.E., Hubben, K., Lenkiewicz, R.S., Hart, E.R., Cockrell, B.Y. 1980. The effects of daily bathing of neonatal rhesus monkeys with an antimicrobial skin cleanser containing chlorhexidine gluconate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 52:255-261.

Greener, Y., McCartney, M., Jordan, L., Schmitt, D., Youkilis, E.J. 1985. Assessment of the systemic effects primary dermal irritation and ocular irritation of chlorhexidine acetate solutions. *J. Am. Coll. Toxicol.* 4(6):309-320.

[HENRYWIN] Henry's Law Constant Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2008. Version 3.20. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

Henwood, S. 1988. 13-week dermal toxicity study with chlorhexidine acetate in rabbits: final report: Laboratory Project ID HLA 6247-102. Rapport inédit préparé par Hazleton Laboratories America, Inc. [cité dans USEPA, 1996].

[HSDB] Hazardous Substances Data Bank [base de données en ligne]. 1983-2010. Bethesda (MD) : U.S. National Library of Medicine. Accès : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> [consulté en août 2010].

[HYDROWIN] Hydrolysis Rates Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2008. Version 2.00. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

[ICI] ICI Pharmaceuticals Group. 1992. Submission of unpublished data on the carcinogenicity of Chlorhexidine. [cité dans Willis, 1993].

Lafforgue, C., Carret, L., Falson, F., Reverdy, M.E, Freney, J. 1997. Percutaneous absorption of a chlorhexidine digluconate solution. *Int. J. Pharm.* 147:243-246.

Lamb, I. 1991. A developmental toxicity study of chlorhexidine diacetate in rats: final report: Lab Project Number: WIL-173001. Rapport inédit préparé par WIL Research Labs. [cité dans USEPA, 1996].

Leow, Y.-H., Goh, C.-L. 1999. Contact allergy in Singapore. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 17(3):207-217.

Long, R., Hoxter, K., Smith, G. 1991a. Chlorhexidine diacetate: a dietary LC50 study with the Northern Bobwhite: Lab Project Number: 277-101. Rapport inédit préparé par Wildlife International, Ltd. [cité dans USEPA, 1996].

Long, D., Hoxter, K., Smith, G. 1991b. Chlorhexidine diacetate: a dietary LC50 study with the Mallard: Lab Project Number: 277-102. Rapport inédit préparé par Wildlife International, Ltd. [cité dans USEPA, 1996].

[MAAARO] Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales de l'Ontario. 2009. Biosécurité : Stratégies d'hygiène et de protection de la santé des bovins et directives générales visant d'autres animaux [en ligne]. Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales de l'Ontario. Accès : <http://www.omafra.gov.on.ca/french/livestock/vet/facts/09-080.htm> [consulté le 9 août 2010].

McEvoy, G.K. (éd.) 2010. Chlorhexidine gluconate (EENT). American Hospital Formulary Service – Drug Information (2010). Bethesda (MD) : American Society of Health-System Pharmacists. Accès : <http://online.statref.com/Document/Document.aspx?docAddress=3VPmP9WMviX4PiEzn9sF9Q%3d%3d&Scroll=132&Index=0&SessionId=12E34D8CONHOKLTK>

Mekenyan, G., Dimitrov, S.D., Pavlov, T.S., Veith, G.D. 2005. POPs: A QSAR system for creating PBT profiles of chemicals and their metabolites. *SAR QSAR Environ. Res.* 16(1-2):103-133.

Miller, E. 1993a. Acute oral toxicity evaluation of chlorhexidine diacetate technical in rats: Lab Project Number: 9096-92: P952-1: KVR-P952-1. Rapport inédit préparé par Stillmeadow, Inc. [cité dans USEPA, 1996].

Miller, E. 1993b. Acute dermal toxicity evaluation of chlorhexidine diacetate technical in rabbits: Lab Project Number: 9097-92: KVR-P952-2. Rapport inédit préparé par Stillmeadow, Inc. [cité dans USEPA, 1996].

[MPBPVP] Melting Point Boiling Point Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2008. Version 1.43. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

Murphy, D., Smith, G. 1991a. Chlorhexidine diacetate: a 96-hour static acute toxicity test with the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): Lab Project Number: 277A-101. Rapport inédit préparé par Wildlife International, Ltd. [cité dans USEPA, 1996].

Murphy, D., Smith, G. 1991b. Chlorhexidine diacetate: a 96-hour static acute toxicity test with the bluegill (*Lepomis macrochirus*): Lab Project Number: 277A-102. Rapport inédit préparé par Wildlife International, Ltd. [cité dans USEPA, 1996].

Murphy, D., Smith, G. 1991c. Chlorhexidine diacetate: a 48-hour static acute toxicity test with the cladoceran (*Daphnia magna*): Lab Project Number: 227A-103. Rapport inédit préparé par Wildlife International, Ltd. [cité dans USEPA, 1996].

Myhr, B. 1983. Primary rat hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay: chlorhexidine hydrochloride: LBI Project No. 20991. Rapport inédit préparé par Litton Bionetics, Inc. [cité dans USEPA, 1996].

[NCI] National Chemical Inventories [base de données sur CD-ROM]. 2007. Issue 1. Columbus (OH) : American Chemical Society. Accès : <http://www.cas.org/products/cd/nci/index.html> [consulté en août 2010].

Okano, M., Nomura, M., Hata, S., Okada, N., Sato, K., Kitano, Y., Tashiro, M. 1989. Anaphylactic symptoms due to chlorhexidine gluconate. *Arch. Dermatol.* 125:50-52.

O'Neil, M.J. (éd.) 2001. The Merck Index: An encyclopedia of chemicals, drugs, and biological. 13<sup>e</sup> éd. Whitehouse Station (NJ) : Merck and Co., Inc. p. 361.

Osmundsen, P.E. 1982. Contact dermatitis to chlorhexidine. *Contact Dermatitis* 8(2):81-83.

Ostad, S.N., Gard, P.R. 2000. Cytotoxicity and teratogenicity of chlorhexidine diacetate released from hollow nylon fibres. *J. Pharm. Pharmacol.* 52(7):779-784.

Partnar Animal Health. 2010. Listening and responding: Partnar Animal Health [en ligne]. London (Ont.) : Partnar Animal Health. Accès : <http://www.partnaranimalhealth.ca/BandageSupplies.pdf> [consulté le 9 août 2010].

Pfizer Canada Inc. 2010. Nolvadent (Canada) [en ligne]. Kirkland (Qc) : Pfizer Animal Health, Pfizer Canada Inc. Accès : <http://www.drugs.com/vet/nolvadent-can.html> [consulté le 9 août 2010].

[PhysProp] Interactive PhysProp Database [base de données en ligne]. 2006. Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm> [consulté en août 2010].

Présentation de projet. 2010. Projet non publié et confidentiel présenté à Environnement Canada dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division de la mobilisation et de l'élaboration de programmes.

Reynolds, N.J., Harman, R.R. 1990. Allergic contact dermatitis chlorhexidine diacetate in a skin swab. *Contact Dermatitis* 22(2):103-104.

Ribeiro, D.A., Bazo, A.P., da Silva Franchi, C.A., Marques, M.E.A., Salvadori, D.M.F. 2004. Chlorhexidine induces DNA damage in rat peripheral leukocytes and oral mucosal cells. *J. Periodont. Res.* 39:358-361.

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. 2006a. Cosmetics fact sheet: To assess the risks for the consumer [en ligne]. Bilthoven (Pays-Bas) : RIVM (Institut national néerlandais de la santé publique et de l'environnement). RIVM Report 320104001/2006. Accès : <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320104001.pdf> [consulté en juillet 2010].

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. 2006b. Cleaning products fact sheet: To assess the risks for the consumer [en ligne]. Bilthoven (Pays-Bas) : RIVM (Institut national néerlandais de la santé publique et de l'environnement). RIVM Report 320104003/2006. Accès : <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320104003.pdf> [consulté en juillet 2010].

[RMOL] Regent Medical Overseas Limited. 2004. HIBICET – summary of product characteristics. Manchester (Royaume-Uni) : Regent Medical Overseas Limited. Accès : [http://www.molnlycke.com/Global/Surgical\\_Products/Global/documents/HIBI/HIBICET%20-%20Summary%20of%20product%20characteristics.pdf](http://www.molnlycke.com/Global/Surgical_Products/Global/documents/HIBI/HIBICET%20-%20Summary%20of%20product%20characteristics.pdf) [consulté le 9 septembre 2010].

Roberts, D.L., Summerly, R., Byrne, J.P.H. 1981. Contact dermatitis due to the constituents of Hibiscrub. *Contact Dermatitis* 7:326-328.

Sakuratani, Y., Noguchi, Y., Kobayashi, K., Yamada, J., Nishihara, T. 2008. Molecular size as a limiting characteristic for bioconcentration in fish. *J. Environ. Biol.* 29(1):89-92.

Santé Canada. 1995. Enquête sur l'exposition des êtres humains aux contaminants dans le milieu : Un guide pour les calculs de l'exposition. Rapport inédit. Ottawa (Ont.) : Ministre des Approvisionnements et Services du Canada. Accès : <http://dsp-psd.pwgsc.gc.ca/Collection/H49-96-1-1995F-1.pdf>

Santé Canada. 1998. Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada. Rapport inédit. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Direction de l'hygiène du milieu.

Santé Canada. 2010a. Liste critique des ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite dans les cosmétiques – juin 2010 [en ligne]. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Direction de la sécurité des produits de consommation. Accès : [http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/person/cosmet/info-ind-prof/\\_hot-list-critique/hotlist-liste-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/person/cosmet/info-ind-prof/_hot-list-critique/hotlist-liste-fra.php) [consulté en octobre 2010].

Santé Canada. 2010b. Liste des produits de formulation de l'ARLA [en ligne]. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Accès : [http://dsp-psd.pwgsc.gc.ca/collections/collection\\_2010/arla-pmra/H114-22-2010-fra.pdf](http://dsp-psd.pwgsc.gc.ca/collections/collection_2010/arla-pmra/H114-22-2010-fra.pdf) [consulté en octobre 2010].

[SBSC] Santé et Bien-être social Canada. 1990. L'allaitement maternel au Canada : pratiques et tendances. N° de catalogue H39-199/1990F; ISBN 0-662-18397-5. Ottawa (Ont.) : Santé et Bien-être social Canada. [cité dans Santé Canada, 1998].

[SDC] Système de déclaration des cosmétiques [base de données exclusive]. 2010. Disponible auprès de Santé Canada, Division des cosmétiques.

Shapiro, R. 1993. EPA acute inhalation toxicity–defined LC50: chlorhexidine-diacetate: Lab Project Number: T-1813. Rapport inédit préparé par Product Safety Labs. [cité dans USEPA, 1996].

Sharman, D., Chantler, E., Dukes, M., Hutchinson, F.G., Elstein, M. 1986. Comparison of the action of nonoxynol-9 and chlorhexidine on sperm. *Fertil. Steril.* 45(2):259-264.

SimpleTreat [logiciel de prévision sur l'élimination des usines de traitement des eaux usées]. 1997. Version 3.0. Bilthoven (Pays-Bas) : Institut national de la santé publique et de l'environnement (RIVM). Disponible auprès de : Jaap Struijs, The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Laboratory for Ecological Risk Assessment, C.P. 1, 3720 BA Bilthoven, Pays-Bas, tél. : +31-(0)30-274-2001, téléc. : +31-(0)30-274-4413, courriel : <mailto:j.struijs@rivm.nl>.

Smith & Nephew. 2010. Bactigras: chlorhexidine acetate tulle gras dressing [en ligne]. Smith & Nephew Inc. Accès : [http://wound.smithnephew.com/ca\\_en/Standard.asp?NodeId=2861](http://wound.smithnephew.com/ca_en/Standard.asp?NodeId=2861) [consulté le 29 juillet 2010].

[SPIN] Substances in Preparations in Nordic Countries [base de données en ligne]. 2010. Copenhague (Danemark) : Conseil des ministres des pays nordiques. Accès : <http://195.215.251.229/Dotnetnuke/Home/tabid/58/Default.aspx> [consulté en août 2010].

Tanaka, T., Murayama, S., Tuda, N., Mishiyama, M., Nakagawa, K., Matsuo, Y., Isohama, Y., Kido, Y. 2005. Microbial degradation of disinfectants. A new chlorhexidine degradation intermediate (CHDI), CHDI-C, produced by *Pseudomonas* sp. Strain No. A-3. *J. Health Sci.* 51:357-361.

Tanaka, T., Ishii, M., Nakano, S., Mori, Y., Yano, Y., Iijima, T., Takeda, K., Kido, Y. 2006. Microbial degradation of disinfectants: two new aromatic degradation products of chlorhexidine, chlorhexidine aromatic degradation product (CHADP)-4 and (CHADP)-6, produced by *Pseudomonas* sp. Strain No. A-3. *J. Health Sci.* 52(1):58-62.

[USEPA] United States Environmental Protection Agency. 1996. Reregistration eligibility decision. Chlorhexidine diacetate. U.S. Environmental Protection Agency. EPA738-R-96-025.

[USEPA] United States Environmental Protection Agency. 2006. 1990 HPV Challenge Program Chemical List, revised January 20, 2006 [en ligne]. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics. Accès : [http://www.epa.gov/chemrtk/pubs/update/hpv\\_1990.pdf](http://www.epa.gov/chemrtk/pubs/update/hpv_1990.pdf) [consulté le 22 septembre 2008].

[USEPA] United States Environmental Protection Agency. 2007. Pesticide reregistration status [en ligne]. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs, Environmental Fate and Effects Division. Accès : <http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/status.htm> [consulté en janvier 2007].

[USEPA] United States Environmental Protection Agency. 2011. Chlorhexidine derivatives summary document: Registration review – Initial docket March 2011 (Case #3038) [en ligne]. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Chemical Safety and Pollution Prevention. Accès : [http://www.epa.gov/oppsrrd1/registration\\_review/chlorhexidine/index.html](http://www.epa.gov/oppsrrd1/registration_review/chlorhexidine/index.html) [consulté en juin 2011].

Voets, J.P., Pipyn, P., van Lancker, P., Verstraete, W. 1976. Degradation of microbicides under different environmental conditions. *J. Appl. Microbiol.* 40(1):67-72. [cité dans HSDB, 1983-2010].

Westagro Canada. 2009a. Sani-Wash Lave-Pis 1.6% [en ligne]. Westagro Canada. Accès : <http://drugs-about.com/drugs-s/sani-wash-lave-pis-1-6.html> [consulté le 9 août 2010].

Westagro Canada. 2009b. Agro Blue [en ligne]. Westagro Canada. Accès : <http://drugs-about.com/drugs-a/agro-blue.html> [consulté le 9 août 2010].

Willis, L. 1993. Final report on the safety assessment of chlorhexidine/chlorhexidine diacetate/chlorhexidine dihydrochloride/chlorhexidine digluconate. *J. Am. Coll. Toxicol.* 12(3):201-223.

Wong, W.K., Goh, C.L., Chan, K.W. 1990. Contact urticaria from chlorhexidine. *Contact Dermatitis* 22:52.

[WSKOW] Water Solubility for Organic Compounds Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2008. Version 1.41. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

## Annexe I : Sommaire de rigueur d'étude

### Détermination du coefficient de partage de l'acétate de chlorhexidine

| Élément                                                                                                                | Poids        | Réponses | Note |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------|------|
| <b>Référence</b> : Determination of the partition coefficient for chlorhexidine acetate (Présentation de projet, 2010) |              |          |      |
| <b>Substance d'essai</b> : n° CAS :                                                                                    |              |          |      |
| Pourriez-vous répéter l'expérience avec les renseignements disponibles?                                                | 5            |          | 5    |
| Un objectif clair est-il énoncé?                                                                                       | 1            |          | 1    |
| La qualité de l'eau est-elle caractérisée ou définie (distillée ou déionisée)?                                         | 2            |          | 2    |
| Les résultats sont-ils présentés de façon détaillée, claire et compréhensible?                                         | 3            |          | 3    |
| Les données proviennent-elles d'une source principale et non d'un article cité?                                        | 3            |          | 3    |
| La substance chimique a-t-elle été testée à des concentrations inférieures à sa limite de solubilité dans l'eau?       | 5            |          | 5    |
| Y avait-il absence de particules?                                                                                      | 2            |          | 1    |
| A-t-on fait un essai avec une substance de référence ayant une constante connue?                                       | 3            |          | 2    |
| D'autres processus intervenant dans le devenir ont-ils été pris en considération?                                      | 5            | s.o.     |      |
| A-t-on fait un essai témoin (à blanc)?                                                                                 | 3            | s.o.     |      |
| La température a-t-elle été maintenue constante?                                                                       | 5            |          | 5    |
| L'expérience a-t-elle eu lieu à une température proche de la température ambiante (15 à 30 °C)?                        | 3            |          | 3    |
| La pureté de la substance d'essai est-elle précisée (> 98 %)?                                                          | 3            |          | 3    |
| L'identité de la substance a-t-elle été attestée?                                                                      | 3            |          | 3    |
| La source de la substance est-elle indiquée?                                                                           | 1            |          | 1    |
| <b>Résultats</b> :                                                                                                     |              |          |      |
| <b>Note</b> :                                                                                                          | 37/39        |          |      |
| <b>Degré de fiabilité</b>                                                                                              | Satisfaisant |          |      |

s.o. : sans objet

**Annexe II : Estimation des concentrations d'acétate de chlorhexidine dans les milieux naturels à l'aide de la version 6.00 du modèle ChemCAN (ChemCAN, 2003)<sup>1</sup>**

| Milieu <sup>2</sup>         | Concentration estimée                   |
|-----------------------------|-----------------------------------------|
| Air ambiant <sup>3</sup>    | $1,29 \times 10^{-5}$ ng/m <sup>3</sup> |
| Eau de surface <sup>4</sup> | 504 ng/L                                |
| Sol <sup>4</sup>            | $2,95 \times 10^{-3}$ ng/g solides      |
| Sédiments <sup>4</sup>      | $1,09 \times 10^{-3}$ ng/g solides      |

<sup>1</sup>Les concentrations ont été estimées pour la région du sud de l'Ontario.

<sup>2</sup>Les concentrations du débit entrant par défaut, soit 2 ng/m<sup>3</sup> dans l'air et 3 ng/L dans l'eau, ont été précisées par ChemCAN.

<sup>3</sup>La demi-vie prévue par oxydation atmosphérique est de 25 minutes environ (AOPWIN, 2008).

<sup>4</sup>Les demi-vies de dégradation dans l'eau, le sol et les sédiments ont été estimées comme étant indéfinies.



### Annexe III : Tranche supérieure des estimations de l'absorption quotidienne d'acétate de chlorhexidine selon le groupe d'âge

| Voie d'exposition                                                                                     | Estimation de la dose d'acétate de chlorhexidine absorbée (µg/kg p.c. par jour) selon le groupe d'âge |                           |                               |                          |                         |                          |                          |                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
|                                                                                                       | 0 à 0,5 an <sup>1,2,3</sup>                                                                           |                           |                               | 0,5 à 4 ans <sup>4</sup> | 5 à 11 ans <sup>5</sup> | 12 à 19 ans <sup>6</sup> | 20 à 59 ans <sup>7</sup> | 60 ans et plus <sup>8</sup> |
|                                                                                                       | Allaités                                                                                              | Nourris au lait maternisé | Non nourris au lait maternisé |                          |                         |                          |                          |                             |
| Air <sup>9</sup>                                                                                      | $3,0 \times 10^{-9}$                                                                                  | $3,0 \times 10^{-9}$      | $3,0 \times 10^{-9}$          | $7,0 \times 10^{-9}$     | $6,0 \times 10^{-9}$    | $3,0 \times 10^{-9}$     | $2,0 \times 10^{-9}$     | $2,0 \times 10^{-9}$        |
| Eau potable <sup>10</sup>                                                                             | n.d.                                                                                                  | $5,4 \times 10^{-2}$      | $2,0 \times 10^{-2}$          | $2,3 \times 10^{-2}$     | $1,8 \times 10^{-2}$    | $1,0 \times 10^{-2}$     | $1,1 \times 10^{-2}$     | $1,1 \times 10^{-2}$        |
| Aliments et boissons <sup>11</sup>                                                                    | n.d.                                                                                                  | n.d.                      | n.d.                          | n.d.                     | n.d.                    | n.d.                     | n.d.                     | n.d.                        |
| Sol <sup>12</sup>                                                                                     | $1,2 \times 10^{-8}$                                                                                  | $1,2 \times 10^{-8}$      | $1,2 \times 10^{-8}$          | $1,9 \times 10^{-8}$     | $6,2 \times 10^{-9}$    | $1,5 \times 10^{-9}$     | $1,3 \times 10^{-9}$     | $1,2 \times 10^{-9}$        |
| Dose totale absorbée                                                                                  | $1,5 \times 10^{-8}$                                                                                  | $5,4 \times 10^{-2}$      | $2,0 \times 10^{-2}$          | $2,3 \times 10^{-2}$     | $1,8 \times 10^{-2}$    | $1,0 \times 10^{-2}$     | $1,1 \times 10^{-2}$     | $1,1 \times 10^{-2}$        |
| Dose maximale absorbée au total à partir de toutes les voies d'exposition : 0,054 µg/kg p.c. par jour |                                                                                                       |                           |                               |                          |                         |                          |                          |                             |

n.d. : non disponible

<sup>1</sup> Aucune donnée quantitative n'a été déterminée pour les concentrations d'acétate de chlorhexidine dans le lait maternel.

<sup>2</sup> En supposant que le nourrisson pèse 7,5 kg, respire 2,1 m<sup>3</sup> d'air par jour, boit 0,8 L d'eau par jour (lait maternisé) ou 0,3 L d'eau par jour (autre que lait maternisé) et ingère 30 mg de sol par jour (Santé Canada, 1998).

<sup>3</sup> Dans le cas des enfants nourris exclusivement au lait maternisé, la dose absorbée par l'eau correspond à celle absorbée par les aliments. On n'a répertorié aucune donnée quantitative sur les concentrations d'acétate de chlorhexidine dans l'eau potable ou le lait maternisé. La concentration d'acétate de chlorhexidine dans l'eau potable a été estimée à 504 ng/L à l'aide du modèle ChemCAN, version 6.00 (ChemCAN, 2003). En ce qui concerne les enfants non nourris au lait maternisé, 50 % d'entre eux commencent à manger des aliments solides à l'âge de 4 mois et 90 % à 6 mois (SBSC, 1990).

<sup>4</sup> En supposant que l'enfant pèse 15,5 kg, qu'il respire 9,3 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'il boive 0,7 L d'eau par jour et qu'il ingère 100 mg de sol par jour (Santé Canada, 1998).

<sup>5</sup> En supposant que l'enfant pèse 31 kg, qu'il respire 14,5 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'il boive 1,1 L d'eau par jour et qu'il ingère 65 mg de sol par jour (Santé Canada, 1998).

<sup>6</sup> En supposant que le jeune pèse 59,4 kg, qu'il respire 15,8 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'il boive 1,2 L d'eau par jour et qu'il ingère 30 mg de sol par jour (Santé Canada, 1998).

<sup>7</sup> En supposant que la personne pèse 70,9 kg, qu'elle respire 16,2 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'elle boive 1,5 L d'eau par jour et qu'elle ingère 30 mg de sol par jour (Santé Canada, 1998).

<sup>8</sup> En supposant que la personne pèse 72,0 kg, qu'elle respire 14,3 m<sup>3</sup> par jour, qu'elle boive 1,6 L d'eau par jour et qu'elle ingère 30 mg de sol par jour (Santé Canada, 1998).

<sup>9</sup> Aucune donnée quantitative n'a été recensée pour les concentrations d'acétate de chlorhexidine dans l'air. La concentration de cette substance dans l'air a été estimée à  $1,29 \times 10^{-5}$  ng/m<sup>3</sup> à l'aide du modèle ChemCAN, version 6.00 (ChemCAN, 2003).

<sup>10</sup> Aucune donnée quantitative n'a été recensée pour les concentrations d'acétate de chlorhexidine dans l'eau potable. La concentration de cette substance dans l'eau potable a été estimée à 504 ng/L à l'aide du modèle ChemCAN, version 6.00 (ChemCAN, 2003).

<sup>11</sup> On n'a recensé aucune donnée quantitative sur les concentrations de concentrations d'acétate dans les aliments ou les boissons.

<sup>12</sup> Aucune donnée quantitative n'a été recensée pour les concentrations d'acétate de chlorhexidine dans le sol. La concentration de cette substance dans le sol a été estimée à  $2,95 \times 10^{-3}$  ng/g de solides à l'aide du modèle ChemCAN, version 6.00 (ChemCAN, 2003).

#### Annexe IV : Estimations de l'exposition par voie cutanée et par inhalation attribuable aux après-rasages et aux systèmes de vadrouille

| Produit                            | Hypothèses                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Exposition estimée                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Après-rasage <sup>1</sup>          | Utilisation du modèle ConsExpo v4.1 (ConsExpo, 2006).<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- Pourcentage massique maximal : 0,19 % p/v (Santé Canada, 2010a)</li> <li>- Fréquence d'exposition : 365/an (RIVM, 2006b)</li> <li>- Surface exposée : 318,75 cm<sup>2</sup> (le quart de la tête d'un adulte) [Santé Canada, 1995]</li> <li>- Quantité appliquée : 1,2 g (RIVM, 2006a)</li> <li>- Durée d'exposition : constante (24 h/jour) [RIVM, 2006a]</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Dose cutanée appliquée : 0,0322 mg/kg p.c. par jour                                                                                                                                                                                                    |
| Système de vadrouille <sup>1</sup> | Utilisation du scénario par défaut du modèle ConsExpo v4.1 pour les systèmes de vadrouille :<br><br>Calcul de l'exposition par voie cutanée :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- Concentration : 0,01 % p/v (BDPP, 2011)</li> <li>- Méthode d'application : le chiffon de nettoyage est installé sur la tête de la vadrouille, le sol est vaporisé avec le nettoyant liquide, qui est ensuite essuyé (RIVM, 2006b)</li> <li>- Fréquence d'exposition : 104/an (RIVM, 2006b)</li> <li>- Surface exposée : 22 m<sup>2</sup> (salon) [RIVM, 2006b]</li> <li>- Quantité appliquée : 245 g (RIVM, 2006b)</li> <li>- Durée d'exposition : 3 min (contact cutané lors de l'enlèvement du chiffon jetable) [RIVM, 2006b]</li> <li>- On suppose que 10 % (soit 24,5 g) du produit nettoyant reste dans le chiffon et que 1 % de cette quantité entre en contact avec la peau, de sorte que la charge cutanée est de 0,25 g (RIVM, 2006b)</li> <li>- Peau exposée : 227,5 cm<sup>2</sup> (le quart de la surface des mains) [Santé Canada, 1995]</li> </ul><br>Calcul de l'exposition par inhalation (évaporation à partir d'une surface croissante à un taux linéaire) :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée d'exposition : 240 minutes (RIVM, 2006b)</li> <li>- Quantité appliquée : 245 g (RIVM, 2006b)</li> <li>- Volume de la pièce : 58 m<sup>3</sup> (salon) (RIVM, 2006b)</li> <li>- Taux de ventilation : 0,5/h (séjour) [RIVM, 2006b]</li> <li>- Durée d'application : 30 minutes (RIVM, 2006b)</li> <li>- Matrice d'une masse moléculaire : 22 g/mol (RIVM, 2006b)</li> <li>- Vitesse de transfert de masse : <math>1,5 \times 10^3</math> m/min (méthode de Langmuir) (RIVM, 2006b)</li> <li>- Fraction absorbée : 1</li> </ul> | Dose cutanée appliquée : $3,53 \times 10^{-4}$ mg/kg p.c. par jour<br><br>Concentration moyenne par événement pour l'inhalation : $1,33 \times 10^{-15}$ mg/m <sup>3</sup><br><br>Dose aiguë inhalée : $5,07 \times 10^{-17}$ mg/kg p.c. par événement |

- <sup>1</sup> On a supposé que le poids corporel et le taux d'inhalation d'un adulte étaient de 70,9 kg et de 16,2 m<sup>3</sup> par jour, respectivement (Santé Canada, 1998).

## Annexe V : Résumé des données sur les effets de l'acétate de chlorhexidine et de ses analogues (chlorhexidine et gluconate de chlorhexidine)

| Paramètre                                | DL <sub>50</sub> , CL <sub>50</sub> ou doses minimales sans effet <sup>1</sup> /résultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Toxicité aiguë                           | <p><b>Plus faible CL<sub>50</sub></b> = 300 mg/m<sup>3</sup> chez les rats mâles (Shapiro, 1993; cité dans USEPA, 1996).</p> <p><b>Autre CL<sub>50</sub></b> = 430 mg/m<sup>3</sup> chez les rats femelles (Shapiro 1993; cité dans USEPA 1996).</p> <p>[Aucune autre étude sur la toxicité aiguë par inhalation n'a été recensée.]</p> <p><b>Plus faible DL<sub>50</sub> par voie orale</b> = 1 180 mg/kg p.c. chez les rats mâles (Miller, 1993a; cité dans USEPA, 1996).</p> <p><b>Autre DL<sub>50</sub> par voie orale</b> = 1 710 mg/kg p.c. chez les rats femelles (Miller, 1993a; cité dans USEPA, 1996).</p> <p>[Autres études sur la toxicité aiguë par voie orale : Davies <i>et al.</i>, 1954]</p> <p><b>Plus faible DL<sub>50</sub> par voie cutanée</b> &gt; 2 000 mg/kg p.c. chez les lapins (Miller, 1993b; cité dans USEPA, 1996)</p> <p>[Aucune autre étude sur l'exposition par voie cutanée n'a été recensée.]</p> <p>[Autres études de toxicité aiguë : Greener <i>et al.</i>, 1985; Ostad et Gard, 2000]</p> |
| Toxicité à court terme en doses répétées | <p><b>Inhalation</b> : Des groupes de 4 chiens beagle ont été exposés à un brouillard (concentration inconnue) créé à partir de 3 onces d'acétate de chlorhexidine mélangées à 1 gallon d'eau dans un vaporisateur Fog Master Tri-Jet, 2 fois par jour pendant 30 jours. Une hépatisation multifocale des poumons a été observée chez les 4 chiens d'essai et chez 2 chiens du groupe témoin. Plusieurs accumulations focales dispersées de cellules inflammatoires polymorphonucléaires et lymphoïdes étaient présentes dans la sous-muqueuse de l'un des chiens traités (Andrews et Paul, 1977).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Toxicité subchronique                    | <p><b>Plus faible DMEO par voie cutanée</b> = 250 mg/kg p.c. par jour, en fonction d'une irritation cutanée légère (érythème, œdème, desquamation ou craquelures) et d'une diminution de l'activité enzymatique du foie, conjuguée à des altérations dégénératives microscopiques de cet organe (révélatrices d'un effet sur le foie) chez des lapines néo-zélandaises blanches (taille du groupe inconnu) ayant reçu des doses topiques de 0, 250, 500 ou 1 000 mg/kg par jour pendant 13 semaines (Henwood, 1988; cité dans USEPA, 1996).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Toxicité chronique et cancérogénicité    | <p><b>Gluconate de chlorhexidine (n° CAS 18472-51-0)</b><br/>Des groupes de 112 rats et de 112 rates issus de la souche Wistar et exempts d'organismes pathogènes spécifiques ont reçu des doses de gluconate de chlorhexidine dans leur eau potable, à raison de 5, 25 et 40 mg/kg p.c. par jour. Le gluconate de chlorhexidine n'a pas entraîné d'augmentation des tumeurs. Aucune information sur les effets non néoplasiques n'a été recensée (ICI, 1992; cité dans Willis, 1993).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Toxicité pour le développement           | <p><b>DSENO</b> (toxicité pour le développement) = 62,5 mg/kg p.c. par jour, <b>DMEO</b> (toxicité maternelle) = 31,25 mg/kg par jour, en fonction de la diminution de gain pondéral, de râles et de la salivation accrue liés à la dose chez des rates Sprague-Dawley ayant reçu des doses de 0, 15,63, 31,25 ou 62,5 mg/kg p.c. par jour par gavage, du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation. Aucune malformation ou toxicité pour le développement n'a été observée, sans égard à la dose d'essai (Lamb, 1991; cité dans USEPA, 1996).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       | <p><b>Chlorhexidine (n° CAS 55-56-1)</b><br/> <b>DSENO par voie orale</b> = 68,5 mg/kg p.c. par jour, en fonction de l'absence d'effets nocifs observés chez des rates gravides exposées à de la chlorhexidine (épurée) par intubation gastrique à raison de 68,5 mg/kg p.c. par jour, du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation. Les rates ont été tuées le 20<sup>e</sup> jour et leurs fœtus ont été examinés (Gilman et De Salva, 1979; cité dans Willis, 1993).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Toxicité pour la reproduction                         | <p><b>Chlorhexidine (n° CAS 55-56-1)</b><br/> <b>DSENO par voie orale</b> = 400 mg/kg p.c. par jour (0,2 % dans l'eau potable, dose convertie en supposant un p.c. de 0,03 kg et une consommation d'eau de 0,006 L/jour [Calabrese et Kenyon, 1991]), en fonction d'une diminution du nombre de portées observée lors d'une étude sur des souris des 2 sexes (souche et taille du groupe inconnues) exposées à de la chlorhexidine (épurée) à une concentration de 0,2 % dans l'eau potable pendant 1 semaine. Les sexes ont été mélangés et les portées décomptées. La chlorhexidine a eu pour effet de réduire le nombre de portées de moitié, mais non le nombre de souriceaux dans chacune (Cutting <i>et al.</i>, 1964; cité dans Willis, 1993).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vivo</i>  | <p><b>Gluconate de chlorhexidine (n° CAS 18472-51-0)</b><br/> <b>Essai de létalité dominante chez les souris</b><br/> <b>Résultats négatifs</b> : Trois groupes de 10 souris mâles Swiss exposés à 2 applications de 10, 20 et 30 mg/kg p.c. de gluconate de chlorhexidine dans un excipient de diméthylsulfoxyde à des intervalles de 24 heures (COLIPA, 1984; cité dans Willis, 1993).</p> <p><b>Test cytogénétique chez des hamsters</b><br/> <b>Résultats négatifs</b> : Hamsters (taille du groupe, sexe et souche non précisés); 250 mg/kg (régime non précisé) [McEvoy, 2010].</p> <p><b>Domages à l'ADN (essai de Comet)</b><br/> <b>Résultats positifs</b> : Groupes de 30 rats Wistar mâles exposés à 0 ou 0,5 mL de gluconate de chlorhexidine à 0,12 %, ou à 0,5 g/L de 1-oxyde de 4-nitroquinoléine (témoin positif) dans l'eau potable, 2 fois par jour pendant 8 jours; examen des leucocytes périphériques et des cellules des muqueuses buccales (Ribeiro <i>et al.</i>, 2004).</p> <p><b>Test du micronoyau</b><br/> <b>Résultats négatifs</b> : Groupes de 30 rats Wistar mâles exposés à 0 ou 0,5 mL de gluconate de chlorhexidine à 0,12 %, ou à 0,5 g/L de 1-oxyde de 4-nitroquinoléine (témoin positif) dans l'eau potable, 2 fois par jour pendant 8 jours; examen des érythrocytes périphériques (Ribeiro <i>et al.</i>, 2004).</p> |
| Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vitro</i> | <p><b>Essai de mutation génétique dans les cellules de mammifères</b><br/> <b>Résultats négatifs</b> : Cellules de lymphome chez les souris, jusqu'au niveau cytotoxique (6 µg/mL dans des essais sans activation, et 15 à 16 µg/mL dans des essais sans activation) [Cifone, 1984; cité dans USEPA, 1996].</p> <p><b>Aberrations chromosomiques</b><br/> <b>Résultats négatifs</b> : Cellules ovariennes de hamsters chinois, avec ou sans activation, à des concentrations allant jusqu'à 10 µg/mL (réduction de la croissance des cellules de 30 % du groupe témoin) [Farrow, 1983; cité dans USEPA, 1996].</p> <p><b>Essai de synthèse de l'ADN non programmée</b><br/> <b>Résultats négatifs</b> : Cultures d'hépatocytes chez des rats, à des concentrations allant jusqu'à 2,42 µg/mL (augmentation des nucléi dénombrés à 18 heures) [Myhr, 1983; cité dans USEPA, 1996].</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Irritation                                            | <p><b>Irritation cutanée</b><br/> <b>Irritation (légère)</b> : Groupes de 3 lapins mâles et de 3 lapines, 24 heures après le traitement, indice d'irritation de <math>0,417 \pm 0,563</math> (Greener <i>et al.</i>, 1985).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | <p><b>Irritation des yeux</b><br/> <b>Irritation (minimale) :</b> Groupes de 6 lapins mâles et de 6 lapines, 3 heures après le traitement, indice d'irritation de <math>0,67 \pm 1,03</math>; disparue après 1 à 7 jours (Greener <i>et al.</i>, 1985).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Expérience sur l'exposition humaine | <p><b>Acétate de chlorhexidine</b><br/> <b>Sensibilisation</b><br/> <b>Effet sensibilisant :</b> Homme de 74 ans, application épicutanée avec un badigeon imbibé d'acétate de chlorhexidine à 0,5 % et à 0,05 %. Vingt sujets témoins ayant également été exposés par application épicutanée d'acétate de chlorhexidine n'ont pas réagi (Reynolds et Harman, 1990).<br/> <b>Effet sensibilisant :</b> Homme de 19 ans, zone lavée et couverte d'un pansement de tulle généralement inoffensif imbibé d'acétate de chlorhexidine BP à 0,5 %. Le sujet s'est plaint de prurit et d'étourdissements. L'examen a révélé un érythème cutané, un œdème périorbital et un œdème de Quincke léger (Evans, 1992).<br/> <b>Effet sensibilisant :</b> Sujet chinois de 37 ans, ayant subi un test par piqûres avec une solution aqueuse à 0,5 % – papules ortiées de 7 mm après 20 minutes; 5 sujets témoins n'ont pas réagi aux injections d'acétate de chlorhexidine (Wong <i>et al.</i>, 1990; Leow et Goh, 1999).<br/> <b>Effet non sensibilisant :</b> Sujet chinois de 37 ans soumis à un test épicutané avec une solution aqueuse à 0,5 % (Wong <i>et al.</i>, 1990).<br/> <b>Effet sensibilisant :</b> 1 063 patients atteints d'<u>eczéma</u>. Le test original a induit des réactions positives chez 52 sujets (4,9 %), dont 29 ont été retestés. Les données qui suivent concernent les 29 sujets retestés : 7 et 16 patients (0,66 % et 1,5 %) ont réagi à l'acétate de chlorhexidine à 0,05 % et 0,5 %; 10 et 19 patients (0,94 % et 1,8 %) ont réagi au gluconate de chlorhexidine à 0,1 % et 1,0 % (Andersen et Brandrup, 1985).<br/> <b>Effet non sensibilisant :</b> 104 professionnels de la santé (exposés au quotidien à la chlorhexidine) n'ont eu aucune réaction aux tests épicutanés avec de l'acétate de chlorhexidine à 1 % ou du gluconate de chlorhexidine à 1 %. Ces personnes n'étaient pas exceptionnelles : 33,7 % avaient d'autres allergies diagnostiquées (pollen, poils d'animaux, acariens, légumes, fruits, nickel, latex, formaldéhyde) [Garvey <i>et al.</i>, 2003].</p> <p><b>Gluconate de chlorhexidine</b><br/> <b>Effet sensibilisant :</b> Homme de 66 ans, réaction au gluconate de chlorhexidine à 0,5 % en solution aqueuse (Bergovist-Karlsson, 1988).<br/> <b>Effet sensibilisant :</b> 6 cas de sensibilisation à des concentrations de gluconate de chlorhexidine de 0,05 et 1,0 %. Les réactions ont été observées à la suite de l'application du gluconate de chlorhexidine sur la peau ou les muqueuses (Okano <i>et al.</i>, 1989).<br/> <b>Effet sensibilisant :</b> 2 nouveaux cas (2 autres cas susmentionnés). Effet sensibilisant au contact du gluconate de chlorhexidine à 0,04 % ou plus en solution aqueuse (Roberts <i>et al.</i>, 1981).<br/> <b>Effet sensibilisant :</b> 14 sujets sur 551 (2,5 %) ont réagi fortement aux tests épicutanés au gluconate de chlorhexidine à 1 % dans l'eau. Sur ces 14 sujets, 10 avaient de l'<u>eczéma</u> sur les jambes, et 4 autres en avaient au visage et sur le cuir chevelu (Osmundsen, 1982).<br/> <b>Effet sensibilisant :</b> 2 061 patients atteints d'<u>eczéma</u>. De ce nombre, 48 (soit 2,3 %) ont réagi à un premier test épicutané (gluconate de chlorhexidine à 1,0 % en solution aqueuse); 14 sujets ont été retestés et seulement un a eu une réaction à ce second test. Les auteurs proposent que « la perte apparente de sensibilité peut être attribuable au syndrome de la peau irritable qui affectait les sujets avant le premier test » (Bechgaard <i>et al.</i>, 1985).</p> |

<sup>1</sup>DL<sub>50</sub>/CL<sub>50</sub> = dose létale médiane/concentration létale médiane; DME0/CMEO = dose/concentration minimale avec effet observé; DMENO/CMENO = dose/concentration minimale avec effet nocif observé; DSENO/CSENO = dose/concentration sans effet nocif observé.



## Annexe VI – Structure et masse moléculaire de la chlorhexidine et du gluconate de chlorhexidine

| Nom/n° CAS                               | Structure | Masse moléculaire (g/mol) |
|------------------------------------------|-----------|---------------------------|
| Chlorhexidine<br>55-56-1                 |           | 505,46                    |
| Gluconate de chlorhexidine<br>18472-51-0 |           | 899,78                    |