

Chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide)

Fiche toxicologique n°301 - Edition Août 2016

Généralités

Le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) (numéro CAS 32289-58-0), a été communément appelé PHMB dans le passé. Dans le cadre de l'évaluation des dossiers biocides (règlement (UE) 528/2012), plusieurs dossiers concernant des substances de structure chimique voisine du chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) sont en cours d'évaluation au niveau européen. A ce titre, depuis janvier 2016, les substances avec les numéros CAS 27083-27-8 et 32289-58-0 sont dorénavant rattachées à la dénomination PHMB (1600 ; 1.8) ou chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) présentant une masse molaire moyenne en nombre (Mn) de 1600 et une polydispersité moyenne (IP) de 1,8. Seules les substances dont l'identité chimique est rattachée aux numéros CAS 27083-27-8 et 32289-58-0, inscrites à l'annexe VI du CLP et communément appelées Chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) font l'objet de cette fiche toxicologique.

Formule :



Substance(s)

Nom	Détails
Chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide)	Numéro CAS 32289-58-0
	Numéro index 616-207-00-X
	Synonymes Chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) ; Chlorhydrate de poly[iminocarbon-imidoyleiminocarbonimidoylimino-1,6-hexanediyl] ; Chlorhydrate de (poly(iminoimidocarbonyl)imino)hexaméthylène
Chlorhydrate du polymère de N,N''-1,6-hexanediylbis[N'-cyano-guanidine] et de 1,6-hexanediamine	Numéro CAS 27083-27-8
	Numéro index 616-207-00-X
	Synonymes
PHMB (1600 ; 1.8)	Numéro CAS
	Numéro index
	Synonymes Chlorhydrate de poly(iminoimidocarbonyl)imino)hexaméthylène

Etiquette



Chlorhydrate de polyhexaméthylène biguanide

Danger

- H351 - Susceptible de provoquer le cancer
- H302 - Nocif en cas d'ingestion
- H372 - Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H318 - Provoque des graves lésions des yeux
- H317 - Peut provoquer une allergie cutanée
- H410 - Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

Caractéristiques

Utilisations

Le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) est utilisé comme substance active en tant que produits biocides dans les catégories désinfectants (type de produits (TP) 1 à 5) et produits de protection (TP6 et TP9) selon le règlement 528/212/UE. Il existe sous forme de poudre, mais est toujours commercialisé en solution-mère à diluer et à usage strictement professionnel.

Une évaluation du chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) est en cours au niveau européen pour les seuls usages cités ci-dessus (France rapporteur). L'utilisation de ces produits biocides est soumise aux obligations prévues pendant cette période transitoire (cf. partie réglementation).

Propriétés physiques

[1 à 2]

Le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) est un polymère de faible masse molaire composé de motifs hexaméthylène biguanide et d'hexaméthylène guanidine. Il se présente sous forme de poudre blanche, avec une forte odeur d'ammoniac (pureté d'environ 98 %), mais est généralement commercialisé sous forme liquide de couleur jaune pâle (concentration de 20 %).

Le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) est non volatil, très soluble dans l'eau (environ 400 g/L), soluble dans le méthanol, l'éthanol et plus faiblement soluble dans les autres solvants organiques.

Nom Substance	Détails
Chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide)	N° CAS
	32289-58-0
	Etat Physique
	Solide
	Masse molaire
	873,09
	Point de fusion
	Congélation : 78,9 à 136,3 °C
	Point d'ébullition
	Décomposition à partir de 205 °C
	Densité
	1,20
	Pression de vapeur
	1,32.10 ⁻⁷ Pa à 20 °C 4,11.10 ⁻⁷ Pa à 25 °C
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)
	-2,3 à 25 °C et pH 7,4

pKa à 25 °C : 4,19 ; Tension de surface : 68,5 mN/m à 25 °C.

Propriétés chimiques

[2 à 4]

Le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) est un produit très stable, résistant aux UV et à différents pH. Il est non oxydant, cationique en solution dans l'eau et possède un effet floculant.

Il est incompatible avec la présence de chlore et de brome, ainsi qu'avec le cuivre, le bronze ou les alliages à base de cuivre.

Des produits de décomposition dangereux se forment en cas de feu, tels que du dioxyde de carbone, du monoxyde d'azote ou de l'acide chlorhydrique.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)

Aucune VLEP n'a été spécifiquement établie pour le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide).

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

Aucune méthode n'a été développée pour le prélèvement et le dosage du chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) dans l'air des lieux de travail.

Incendie - Explosion

Le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) n'est pas une substance inflammable.

En cas d'incendie où est impliqué ce produit, les agents d'extinction préconisés sont l'anhydride carbonique, les mousses, les poudres chimiques ou l'eau pulvérisée. Les intervenants qualifiés seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons de protection.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[1, 2, 5, 6]

Le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) est faiblement absorbé par voie cutanée et par voie orale. Après administration unique par voie orale, celui-ci est faiblement distribué dans l'organisme et est principalement excrété par les fèces.

Chez l'animal

Absorption

L'absorption orale de chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) à 20 % en solution aqueuse a été mesurée chez le rat après une administration unique de 20 mg/kg pc. Cette étude a nécessité l'utilisation de fractions de poids moléculaires faibles, moyens et élevés de chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) marqué au carbone ^{14}C et de chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) sous forme de polymère non fractionné. L'absorption du chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) est relativement faible puisqu'elle est de l'ordre de 5 % par voie orale chez les mâles et les femelles. Le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) de faible poids moléculaire est le plus facilement absorbé. La grande majorité de la dose administrée n'est pas absorbée et est éliminée *via* les fèces.

Une étude sur épithélium humain montre une pénétration percutanée du chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) inférieure à 1 %.

Distribution

Dans une étude de toxicocinétique, 5 rats mâles et 5 rats femelles ont reçu une dose unique de 20 mg/kg de ^{14}C chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) de faible poids moléculaire par voie orale. Trois jours après administration, la radioactivité résiduelle a été mesurée dans le sang, dans certains organes et dans les carcasses. Les résultats montrent que le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) est faiblement distribué dans l'organisme. Les plus fortes concentrations de radioactivité sont retrouvées dans le foie et les reins chez les mâles (0,57 et 0,50 $\mu\text{g/g}$, respectivement) et chez les femelles (0,75 et 0,81 $\mu\text{g/g}$, respectivement). Les carcasses contenaient 0,22 % de la dose administrée chez les mâles et 0,28 % chez les femelles.

Métabolisme

Aucune donnée sur le métabolisme du chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) n'est actuellement disponible.

Excrétion

Cinq rats mâles et 5 rats femelles ont reçu une dose unique de 20 mg/kg de chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) de faible poids moléculaire et marqué au carbone ^{14}C , par voie orale. Les excrétions urinaire et fécale ont été suivies pendant 3 jours après l'administration. Plus de 93 % de la dose administrée est excrétée dans les matières fécales chez les rats mâles et femelles. L'excrétion urinaire correspond à 7,8 % et 2,6 % de la dose administrée, chez les mâles et les femelles, respectivement.

Une seconde étude a été réalisée chez 3 rats mâles et 3 rats femelles canulés ayant reçu une dose unique par voie orale de 20 mg ^{14}C - chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide)/kg. Les excrétions fécale, urinaire et biliaire ont été mesurées pendant 2 jours après administration. L'étude montre que 96 % de la dose administrée est excrétée dans les fèces, 3 % dans les urines et seulement 0,2 % dans la bile.

Chez l'homme

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[1, 2, 5]

Le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) provoque des effets toxiques par ingestion et par inhalation, essentiellement au niveau des poumons, du foie, des reins et du tractus digestif. Il est aussi très irritant pour les yeux et sensibilisant par contact cutané.

Toxicité systémique

Deux études par administration orale indiquent une toxicité aiguë modérée avec une DL50 comprise entre 500 et 1 000 mg/kg chez le rat. Les organes cibles identifiés sont les poumons, le foie, les reins et le tractus gastro-intestinal.

Dans une étude de toxicité aiguë par inhalation chez le rat, l'exposition de 4 heures à une concentration de 0,1 mg/L de PHMB sous forme d'aérosol liquide entraîne une respiration laborieuse, une diminution de l'activité des animaux. L'exposition à la concentration de 0,3 mg/L entraîne la mort de 3 rats mâles sur 5 ; à cette dose, toutes les femelles survivent. À la dose de 0,5 mg/L, seules 2 femelles survivent sur les 6 animaux traités. Sur la base de ces résultats, la CL50 fixée pour cette étude est de 0,29 mg/m³ pour les mâles et de 0,48 mg/m³ pour les femelles.

L'exposition par voie cutanée à une dose de 5 000 mg/kg n'induit, chez le rat, aucun signe de toxicité aiguë.

Irritation

Dans des études expérimentales, de légers œdèmes sont observés chez le lapin et disparaissent 72 heures après exposition de chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) sous forme solide et sous forme diluée à 20 % dans de l'eau.

Le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) sous forme solide est sévèrement irritant pour l'œil du lapin. En effet, en moins d'une heure, une opacité cornéenne, une vascularisation marquée ainsi que des lésions conjonctivales non réversibles à 21 jours sont observées.

Sensibilisation

Plusieurs tests de Magnusson et Kligman et un test de Buehler conduits sur le cobaye ont mis en évidence le potentiel sensibilisant du chlorhydrate de polyhexaméthylène biguanide. Les réactions de sensibilisation résultant de ces tests sont de modérées à fortes selon les études considérées et sont observées à partir d'une concentration d'induction de 1,2 % de chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide).

Trois études par patchs tests répétés (ou Human Repeat Insult Patch Test) réalisées sur des volontaires exposés à des concentrations de 2,5 % à 5 % de chlorhydrate de polyhexaméthylène biguanide dilué dans de l'eau rapportent des cas de sensibilisation à une fréquence très faible (0,4 % à 0,8 %, ce qui correspond respectivement à 6/1 554 volontaires et 16/1 975 volontaires).

Toxicité subchronique, chronique

[1, 2, 5]

Dans les études expérimentales relatives à la toxicité subchronique et chronique du chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide), les reins et le foie sont les principaux organes cibles chez toutes les espèces testées par voie orale. Par inhalation, l'organe cible principal est le tractus respiratoire.

La toxicité répétée du chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) par voie orale a été évaluée dans une étude d'un an chez le chien et de deux ans chez le rat.

Concernant l'étude de toxicité chronique du chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) par voie orale, chez le rat, les effets non néoplasiques observés à la plus forte dose testée (126/166 mg/kg pc/j - M/F, 2 000 ppm) sont une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire chez les mâles, une légère augmentation des phosphatases alcalines dans le plasma principalement chez les femelles et une surcharge lipidique hépatocytaire et des spongioses hépatiques chez les mâles. La dose sans effet néfaste observé est fixée, dans cette étude, à 36/45 mg/kg pc/j (M/F, 600 ppm).

Une étude de toxicité subchronique a été réalisée par administration orale de chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) via l'alimentation, pendant un an chez le chien Beagle, aux doses de 11, 54, 108 et 169 mg/kg pc/j, correspondant à 300, 1 500, 3 000 et 4 500 ppm. La plus forte dose testée entraîne de sévères signes de toxicité incluant une desquamation importante du scrotum et une perte d'appétit due à une hépatotoxicité, ce qui nécessite le sacrifice de 3 mâles. Des changements mineurs des paramètres biochimiques, tels que l'augmentation des ALAT et ASAT, ont été observés à partir de la plus faible dose testée, en l'absence de modifications histopathologiques associées. Aux doses de 108 et 169 mg/kg pc/j, des lésions histopathologiques consécutives au traitement ont été observées : des dermatites sont apparues au niveau de la peau du scrotum, du menton et des membres ; le foie de tous les animaux présentait des corps d'inclusion intracytoplasmiques éosinophiles, la formation de gouttelettes hyalines tubulaires a été observée au niveau des reins des 3 animaux sacrifiés au cours de l'étude. Chez 2 mâles sur 3 recevant 108 mg/kg pc/j, le poids des testicules était significativement plus faible que chez le groupe témoin et associé à une dégénérescence tubulaire bilatérale accompagnée d'une hyperplasie modérée des cellules de Leydig.

La dose sans effet néfaste observé est fixée, dans cette étude, à 54 mg/kg pc/j, correspondant à 1 500 ppm.

Une étude de toxicité répétée sur 28 jours a été réalisée chez le rat, par inhalation à des concentrations de 0,0239, 0,0257 et 2,47 mg/m³. Une légère diminution du gain de poids corporel des rats mâles aux deux plus fortes doses testées, ainsi qu'une augmentation du poids du foie dans les deux sexes, du poids du thymus chez les mâles à la plus forte dose testée, sont observées. Concernant les changements histologiques, des métaplasies de l'épithélium du larynx apparaissent chez les animaux exposés à 0,0257 et 2,47 mg/m³, des pneumonies, des bronchites ainsi qu'une inflammation de la trachée chez les animaux exposés à la plus forte concentration. La concentration sans effet néfaste observé est fixée dans cette étude à 0,0239 mg/m³.

Une seconde étude de toxicité répétée de 28 jours a été réalisée chez le rat, par inhalation à des concentrations de 0,025, 0,25, 2,75, 12,5 et 26 mg/m³ à raison de 6 heures par jour, 5 jours par semaine. L'exposition à la plus forte concentration testée a entraîné la mort de tous les rats dans la nuit suivant la première exposition. L'exposition répétée provoque de graves irritations des voies respiratoires chez le rat à des concentrations de 0,25 mg/m³ et plus. Cette irritation se traduit par des altérations histologiques telles que métaplasies épithéliales du larynx, des bronchites et des pneumonies. Des pneumonies modérées à graves avec des zones de desquamations épithéliales ont été observées à 2,75 mg/m³. Ces lésions pulmonaires ne sont pas réversibles après une période de 13 semaines. À la dose de 0,25 mg/m³, une méthémoglobinémie et des effets importants sur le thymus (diminution des lymphocytes et perte de l'architecture normale de l'organe) ont également été notés. La concentration sans effet néfaste observé est fixée, dans cette étude, à 0,025 mg/m³.

Une étude de toxicité répétée de 21 jours par voie cutanée, réalisée chez des souris traitées aux doses de 20, 60 et 200 mg/kg pc/j de chlorhydrate de polyhexaméthylène biguanide à 20 % dans de l'eau, montre une irritation cutanée légère à modérée, selon la dose administrée au niveau du site de contact. La dose sans effet systémique est fixée à 200 mg/kg pc/j. La concentration sans effet lié à l'irritation est quant à elle établie à 20 mg/kg pc/j, correspondant à une concentration comprise entre 0,122 et 0,148 mg/cm² pour les mâles et entre 0,104 et 0,116 mg/cm² pour les femelles.

La comparaison des données du chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) avec celles obtenues avec d'autres biguanides semblerait indiquer que les membres de la classe des biguanides diminuent la concentration sérique du glucose. La 1,1-diméthylbiguanide (metformine), qui est utilisée dans les traitements du diabète de type 2 et des patients obèses, a démontré son action sur la diminution de l'absorption intestinale du glucose, la suppression de la néoglucogénèse et la production d'ATP dans les hépatocytes. Cette observation soutient l'hypothèse que la réduction du gain de poids corporel à des doses élevées de chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) pourrait être médiée par des effets hypoglycémisants caractéristiques de cette famille de substances.

Des données appuyant cette hypothèse sont présentes dans l'étude de toxicité d'un an chez le chien (Homer, 1995) dans laquelle 3 chiens sur 4 ont montré des signes graves de toxicité dus à une hépatotoxicité après avoir reçu 169 mg/kg pc/j (4 500 ppm) de chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) via l'alimentation. De ce fait, la dose a été réduite à 108 mg/kg pc/j (3 000 ppm) à partir de la semaine 11. Le chlorhydrate de polyhexaméthylène biguanide a induit à la dose la plus élevée des atteintes cellulaires dans le foie, telles que des corps d'inclusion cytoplasmique éosinophiles, des gonflements des cellules et une nécrose cellulaire.

Effets génotoxiques

[1, 2, 5]

Au regard des tests réalisés in vitro et in vivo, le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) ne présente pas de potentiel génotoxique.

In vitro

Des résultats négatifs sont obtenus dans deux tests de mutation génique sur bactéries (*Salmonella typhimurium* souches TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538), avec ou sans activation métabolique.

Le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) ne présente pas d'activité clastogène dans un test d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains, avec ou sans activation métabolique.

In vivo

Des résultats négatifs sont obtenus chez la souris, dans un test d'aberration chromosomique sur moelle osseuse. De plus, un test de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur hépatocytes de rat s'est avéré négatif.

Effets cancérogènes

[1, 2, 5]

Le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) est cancérogène dans les études réalisées chez le rat et la souris, par voies orale et cutanée. Il augmente l'incidence des tumeurs vasculaires bénignes et malignes chez les rats femelles par voie orale et chez les souris mâles et femelles par voie cutanée. Les tumeurs sont induites majoritairement dans le foie.

Le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) induit des carcinomes épidermoïdes de la jonction recto-anale chez la souris par voie orale à la dose de 715/856 mg/kg pc/j (M/F, 2 000 ppm). L'induction de ces tumeurs est considérée comme étant liée à l'inflammation chronique en raison des propriétés irritantes de la substance. En effet, l'irritation induit une inflammation à toutes les doses testées et des hyper/métaplasies squameuses aux doses intermédiaires.

Deux papillomes de la vésicule biliaire ont été observés chez les souris mâles. Ils ont été interprétés comme étant liés à une réaction inflammatoire locale suite au contact direct du chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) lors de l'excrétion biliaire.

L'induction de tumeurs vasculaires, principalement dans le foie, est rapportée dans 3 études de cancérogénicité jugées valides. Dans l'étude par voie cutanée chez la souris, une augmentation statistiquement significative de l'incidence des hémangiosarcomes du foie est observée chez la femelle à la plus forte dose testée (750 mg/kg pc/j). Dans une étude par voie orale chez la souris, une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes sur plusieurs sites a été observée chez les mâles et les femelles à la plus forte dose testée de 715/856 mg/kg pc/j (M/F, 4 000 ppm), avec une incidence d'hémangiosarcomes supérieure à celle rapportée dans les groupes contrôles. Cette incidence élevée reste néanmoins inférieure aux données des contrôles historiques du laboratoire. Chez le rat, lors de l'étude de cancérogénicité par voie orale, une faible incidence d'hémangiomes (4 %) est notée chez les mâles et les femelles traités par 162 mg/kg pc/j (2 000 ppm) alors qu'aucune tumeur vasculaire n'a été observée dans le groupe témoin. Un hémangiosarcome unique du foie a été observé chez une femelle à la plus forte dose testée. En l'absence de tumeurs du foie chez les femelles témoins, les tumeurs vasculaires chez les femelles traitées ont montré une incidence significative. En revanche, en combinant les résultats des deux sexes, l'incidence des tumeurs vasculaires ne s'avère pas significative.

Effets sur la reproduction

[1, 2, 5]

Le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) n'entraîne pas de modification des paramètres de la reproduction. Dans les études de toxicité pour le développement prénatal, aucun effet tératogène n'est observé en l'absence de toxicité maternelle chez le rat et le lapin.

Fertilité

Dans une étude de toxicité répétée de 1 an chez le chien, par administration via l'alimentation de chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide), une dégénérescence tubulaire testiculaire avec hypertrophie modérée des cellules de Leydig a été mise en évidence chez 2 chiens sur 3 à la plus forte dose testée (169 mg/kg pc/j).

Par ailleurs, dans une étude de toxicité pour la reproduction sur 2 générations par administration via l'alimentation chez le rat, aucun effet sur les paramètres de la reproduction n'a été observé. La dose sans effet néfaste observé établie dans cette étude est de 70/77 (M/F) mg/kg pc/j sur la base de la diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire pour les animaux de la génération P et F1. La dose sans effet néfaste observé spécifique de la toxicité sur la fertilité et celle de la toxicité sur les petits sont les mêmes et correspondent à la plus forte dose testée, soit 239/258 (M/F) mg/kg pc/j.

Enfin, dans une étude de toxicité pour la reproduction sur 3 générations, par administration orale via l'alimentation chez le rat, le seul effet observé du chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) est une diminution du gain de poids corporel des mâles de la génération F3 aux deux doses les plus fortes, soit 65 et 135 mg/kg pc/j. Aucun effet sur les paramètres de reproduction n'a été noté.

Développement

Dans une étude de toxicité pour le développement prénatal, réalisée par administration via l'alimentation de chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) chez le rat, du 1^{er} au 20^e jour de gestation, une toxicité fœtale (apparition de côtes surnuméraires) est observée à la plus forte dose testée de 112 mg/kg pc/j en présence de toxicité maternelle (réduction du gain de poids, réduction de la consommation alimentaire). Cette toxicité fœtale est interprétée comme étant une conséquence de la toxicité maternelle et n'a donc pas été considérée comme un effet tératogène.

Les doses sans effet néfaste observé fixées dans cette étude sont de 13 mg/kg/j et 54 mg/kg/j pour la toxicité maternelle et pour le développement, respectivement.

Dans l'étude de toxicité pour le développement, réalisée par gavage chez le lapin, du 8^e au 20^e jour de gestation, des effets tels que des pertes post-implantatoires sont notés à 20 mg/kg pc/j. Cet effet n'a pas été observé à la dose la plus élevée et en l'absence de relation dose-réponse, il n'a pas été attribué au traitement. À 40 mg/kg pc/j, une faible toxicité maternelle, caractérisée par une diminution de la consommation alimentaire et une légère perte de poids, est rapportée.

La dose sans effet néfaste observé fixée dans cette étude est de 20 mg/kg/j pour la toxicité maternelle et pour le développement.

Neurotoxicité

[1, 2, 5]

Aucune étude de neurotoxicité n'a été réalisée. Sur la base des résultats des études de toxicité répétée chez le rat, la souris et le chien, le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) est considéré comme n'ayant pas de potentiel neurotoxique.

Aucune étude de neurotoxicité n'a été réalisée. Sur la base des résultats des études de toxicité répétée chez le rat, la souris et le chien, le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) est considéré comme n'ayant pas de potentiel neurotoxique.

Toxicité sur l'Homme

Hormis le potentiel sensibilisant, il existe très peu de données de la littérature relatives à l'exposition au chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide).

Toxicité aiguë

[2]

Le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) est capable d'induire des réactions de sensibilisation cutanée chez l'homme, à des concentrations de 2 % et plus.

Ainsi, Schnuch et coll. rapportent en 2000 une prévalence de sensibilisation à cette substance de 0,4 % dans une population de 1 554 patients suspectés de présenter une allergie de contact à des produits cosmétiques ou des médicaments, objectivée par patch test de chlorhydrate de polyhexaméthylène biguanide en solution aqueuse à 2,5 % [7].

Une seconde étude a été menée par Schnuch et coll. en 2007 ; sur un total de 1 975 patients, 10 patients (0,5 %) ont présenté une réaction positive au chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) à 2,5 % et 16 patients (0,8 %) à 5 % [8].

Dans une étude antérieure, Mc Fadden (1998) a montré une réaction positive à une dilution de chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) à 2,5 % dans l'eau chez 2 patients dans une série de 374 sujets testés (0,5 %) [9].

Un cas d'érythème polymorphe récidivant à été décrit chez un médecin exposé professionnellement à un désinfectant à base de chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) [10].

Devant une suspicion de réaction allergique au chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide), un bilan allergologique doit être effectué ; cependant celui-ci ne fait pas partie de la batterie standard européenne recommandée systématiquement dans l'exploration allergologique d'un eczéma.

Le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) entre dans la composition de nombreux produits destinés au nettoyage et à la désinfection des lentilles de contact. De nombreuses observations de coloration de la cornée ont été rapportées chez des sujets utilisant des produits de désinfection à base de chlorhydrate de polyhexaméthylène biguanide, plus particulièrement lorsque les lentilles n'ont pas été rincées [11, 12].

Un cas exceptionnel d'intoxication mortelle par injection intraveineuse d'un antiseptique contenant du chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) est rapporté dans la littérature, avec à l'autopsie des lésions hépatiques et pancréatiques [13].

Toxicité chronique

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme.

Effets génotoxiques

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme.

Effets cancérogènes

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme.

Effets sur la reproduction

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme.

Cohérence des réponses biologiques chez l'homme et l'animal

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : Août 2016.

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).

- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) **substance** chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) :

Le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE du 31 décembre 2008), dit « Règlement CLP », introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du chlorhydrate de polyhexaméthylène biguanide (CAS 32289-58-0 ou CAS 27083-27-8), harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/ CEE), figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié (5^e ATP : règlement (UE) n° 944/2013 du 2 octobre 2013)
 - Cancérogénicité, catégorie 2 ; H 351
 - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 ; H 302
 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles (voies respiratoires) - Exposition répétée, catégorie 1 ; H 372
 - Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 1 ; H 318
 - Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H 317
 - Dangers pour le milieu aquatique - Danger aigu, catégorie 1 ; H 400
 - Dangers pour le milieu aquatique - Danger chronique, catégorie 1 ; H 410

À la date de publication de cette fiche, la catégorie de danger H 330 ; Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 2 a été ajoutée à cette classification (9^{ième} ATP : règlement (UE) n° 2016/179 de la Commission du 19 juillet 2016).

- selon la directive 67/548/CEE
 - Cancérogène, catégorie 3 ; R 40
 - Toxique ; R 48/23
 - Nocif ; R 22
 - Irritant ; R 41
 - Sensibilisant ; R 43
 - Dangereux pour l'environnement ; R 50-53

b) **mélanges** (préparations) contenant du chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Des limites spécifiques de concentration et un facteur M ont été proposés pour le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide).

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

Interdiction / Limitations d'emploi

Produits biocides

Ils sont soumis à la réglementation biocides (article L. 522-1 et suivants du Code de l'environnement).

- Autorisation : Règlements d'exécution (UE) 2016/124 et 2016/125 du 29 janvier 2016 : le PHMB (1600 ; 1.8) représentant les CAS 27083-27-8 et 32289-58-0 a été approuvée en tant que substance active biocide existante destinée à être utilisée dans les produits biocides relevant des types de produits 2, 3, 4 et 11.
- Interdiction : Règlement d'exécution (UE) 2016/109 du 27 janvier 2016 : Le PHMB (1600 ; 1.8) (CAS : 27083-27-8 et 32289-58-0) n'est pas approuvé en tant que substance active destinée à être utilisée dans des produits biocides appartenant aux types de produits 1, 6 et 9.

Pour plus d'information, consulter l'ANSES (www.helpdesk-biocides.fr).

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de la toxicité du chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) pour la santé et l'environnement, des mesures rigoureuses de prévention s'imposent lors de son utilisation.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) dans des locaux frais, bien ventilés. Le sol de ces locaux sera incombustible, imperméable et sera réalisé de façon à permettre le lavage et l'évacuation contrôlée des eaux de nettoyage.
- Conserver de préférence la substance dans son emballage d'origine soigneusement fermé et correctement étiqueté. Si le transvasement ne peut être évité, reproduire l'étiquette sur le nouvel emballage.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux locaux de stockage sont applicables aux ateliers où est manipulé le chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide). En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par la substance, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Entreposer dans les locaux de travail des quantités ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Ne pas fumer, boire ou manger sur les lieux de travail.
- Éviter l'inhalation de poussières ou d'aérosols. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête (fabrication du chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide), préparation des spécialités). Prévoir une aspiration des émissions à leur source ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire. Leur choix dépend des conditions de travail. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.
- Éviter tout contact avec le produit. S'il y a application par pulvérisation, éviter l'inhalation d'aérosol. Faire fonctionner le pulvérisateur sous faible pression (inférieure à 1 bar) pour ne pas former de trop fines gouttes. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection, des gants, des appareils de protection respiratoire et des bottes. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après usage.
- L'application des spécialités biocides doit être faite en respectant scrupuleusement les consignes du fabricant pour assurer la protection des applicateurs et de l'environnement.
- Les appareils servant à l'application du produit seront vidés et nettoyés sur les lieux de travail.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans les cuves contenant ou ayant contenu du chlorhydrate de poly(hexaméthylène biguanide) sans prendre les précautions d'usage [14].
- Contenir et collecter le matériel répandu à l'aide d'un matériau absorbant non combustible (par exemple sable, terre, kieselgur, vermiculite) et le mettre dans un conteneur pour l'élimination.
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux pollués par le chlorhydrate de polyhexaméthylène biguanide.
- Conserver les déchets, y compris les emballages vides et les eaux de nettoyage du matériel, dans des récipients spécialement prévus à cet effet, convenablement étiquetés. Éliminer les déchets dans les conditions autorisées par la réglementation.

Au point de vue médical

- À l'embauchage et lors des examens périodiques, rechercher plus particulièrement des atteintes cutanées ou respiratoires chroniques ainsi que des antécédents de réactions allergiques aux biguanides. Il appartiendra au médecin du travail, en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition, de juger de l'opportunité d'effectuer des examens complémentaires (explorations fonctionnelles respiratoires, bilan hépatique...).
- Lors d'accidents aigus avec le produit concentré, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin, du centre antipoison régional ou de services de secours médicalisés d'urgence.
- En cas de projection oculaire, laver immédiatement à l'eau pendant 15 minutes en écartant bien les paupières. Quel que soit l'état initial, adresser systématiquement le sujet chez un ophtalmologiste, en prévenant celui-ci du risque encouru.
- En cas de contact cutané, laver immédiatement et abondamment à l'eau pendant 15 minutes, en retirant, s'il y a lieu, les vêtements souillés ; ceux-ci ne seront pas réutilisés avant d'être décontaminés. Lorsque la zone contaminée est étendue et/ou s'il apparaît des lésions cutanées, il est nécessaire de consulter un médecin.
- En cas d'inhalation massive de vapeurs ou d'aérosols, retirer le sujet de la zone polluée (après avoir pris les précautions nécessaires pour les intervenants).
- En cas d'ingestion accidentelle, en raison du caractère fortement irritant du produit, ne pas faire boire et ne pas tenter de provoquer des vomissements.
- Dans les deux cas précédents, placer la victime en position latérale de sécurité si elle est inconsciente ; même si son état est initialement satisfaisant, transférer en milieu hospitalier pour un bilan des lésions, une surveillance et un traitement symptomatique.

Bibliographie

- 1 | PHMB. Proposal for harmonised classification and labelling ECHA, may 2013, version 2 (www.echa.europa.eu/harmonised-classification-and-labelling-previous-consultations/-/substance/802/search/32289-58-0/term ¹).
- 2 | PHMB. Competent Authority Report PHMB concerning the inclusion of PHMB in Annex I to directive 98/8/EC submitted by France. July 2013.
- 3 | Romac P - Le PHMB remplit-il les exigences de désinfection des eaux de piscines ? Mémoire de l'Ecole nationale de la Santé Publique ; 1999 : 73 p.
- 4 | PHMB. In : Fiche de données de sécurité du laboratoire Paréva, 2005.
- 5 | PHMB. Opinion of the Committee for Risk Assessment on a dossier proposing harmonised classification and labelling at community level. ECHA/ RAC/ CLH-0-0000001973-68-01/F. September 2011. (www.echa.europa.eu/documents/10162/13579/OPINION+OF+THE+COMMITTEE+FOR+RISK+ASessment+phmb ²)

- 6 | Minority opinion regarding the classification on the Carc.2 classification (GHS) of PHMB by Helmut Greim, October 18, 2011. (www.echa.europa.eu/documents/10162/13579/minority_position_helmut_greim_en.pdf³).
- 7 | Schnuch A et al. - Polyhexamethylene biguanide : a relevant contact allergen ? *Contact Dermatitis*. 2000 ; 42 : 302.
- 8 | Schnuch A et al. - The biocide polyhexamethylene biguanide remains an uncommon contact allergen. *Contact Dermatitis*. 2007 ; 56 : 235-239.
- 9 | McFadden JP, Wakelin S, Holloway DB, Rycroft RJG, White IR, Basketter DA - Positive patch test reactions to polyhexamethylene biguanide. Abstract 5th Congress of the European Society of Contact Dermatitis, 1998, Helsinki.
- 10 | Gehanno JF, Priot AE, Balguerie X, Caillard JF - Polyhexamethylenebiguanide hydrochloride exposure and erythema multiforme in a physician. *Int J Occup Med Environ Health*. 2006 ; 19(1) : 81-2.
- 11 | Garofalo RJ, Dassanayake N, Carey C, Stein J, Stone R, David R - Corneal staining and subjective symptoms with multipurpose solutions as a function of time. *Eye Contact Lens*. 2005 Jul ; 31(4) : 166-74.
- 12 | Young G, Keir N, Hunt C, Woods CA - Clinical evaluation of long-term users of two contact lens care preservative systems. *Eye Contact Lens*. 2009 Mar ; 35(2) : 50-8.
- 13 | Wehner F, Wehner HD, Schulz MM - Lethal intravenous infusion of a wound antiseptic containing polyhexanide. *Arch Kriminol*. 2009 Mar-Apr ; 223(3-4) : 108-16.
- 14 | Cuves et réservoirs. Recommandation CNAMTS R 435. Paris : INRS ; 2008 (www.inrs.fr).
- ¹ <http://www.echa.europa.eu/harmonised-classification-and-labelling-%20previous-consultations/-/substance/802/search/32289-58-0/term>
- ² <http://www.echa.europa.eu/%20documents/10162/13579/OPINION+OF+THE+COMMITTEE+FOR+RISK+ASessment+phmb>
- ³ http://www.echa.europa.eu/%20documents/10162/13579/minority_position_helmut_greim_en.pdf

Historique des révisions

Edition / modification(s) faisant l'objet de la nouvelle version	Date
1 ^{re} édition	2014
2 ^e édition (mise à jour partielle) : <ul style="list-style-type: none"> ■ Modification du nom de la substance chimique (titre + ensemble du texte) ■ Généralités ■ Réglementation (interdiction/limitation d'emploi). 	août 2016