

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 octobre 2012

ELUDRILPERIO 0,2%, solution pour bain de bouche

1 flacon de 200 ml (CIP : 34009 222 572 0 4)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

DCI	chlorhexidine (digluconate de)
Code ATC (2012)	A01AB03 (antiseptique pour traitement oral local)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement d'appoint des affections parodontales liées au développement de la plaque bactérienne (gingivite et/ou parodontites), ainsi que lors de soins pré et post-opératoires en odontostomatologie. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	6 juin 2012 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale
Classement ATC	2012 A : Voies digestives et métabolisme A01 : Préparations stomatologiques A01A : Préparations stomatologiques A01AB : Antiinfectieux et antiseptiques pour traitement oral local A01AB03 : chlorhexidine

02 CONTEXTE

Les laboratoires Pierre Fabre sollicitent l'inscription Sécurité Sociale et Collectivités de la spécialité ELUDRILPERIO dosée à 0,2% en chlorhexidine et sans alcool.

La plupart des bains de bouche actuellement pris en charge par l'assurance maladie sont dosés à 0,12% et/ou contiennent de l'alcool.

La Commission de la transparence a réévalué en 2010 l'ensemble des bains de bouche pris en charge par l'assurance maladie. Elle a considéré que :

- seuls les bains de bouche à base de chlorhexidine dosée au minimum à 0,12% avaient un intérêt clinique, qualifié de faible, dans la prise en charge du traitement local d'appoint des infections de la cavité buccale et les soins postopératoires en stomatologie
- la prescription des bains de bouche à base de chlorhexidine doit être réservée aux patients ne pouvant assurer une hygiène correcte par le brossage des dents.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement d'appoint des affections parodontales liées au développement de la plaque bactérienne (gingivite et/ou parodontites), ainsi que lors de soins pré et post-opératoires en odontostomatologie. »

04 POSOLOGIE

« Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

Utilisation locale en bain de bouche.

Ne pas avaler.

La solution est prête à l'emploi et doit être utilisée pure non diluée.

Se brosser les dents avant chaque utilisation et se rincer soigneusement la bouche avec de l'eau avant d'utiliser ELUDRILPERIO.

Effectuer le bain de bouche avec 10 ml de solution ELUDRILPERIO (à l'aide du gobelet doseur), deux fois par jour pendant une minute et recracher ensuite. Ne pas se rincer la bouche après avoir effectué le bain de bouche.

La durée de traitement usuelle est de 7 jours. Si les symptômes persistent au delà de 5 jours, la nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée par le médecin ou le chirurgien-dentiste. »

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

DCI	Classe pharmaco-thérapeutique Oui non (préciser)	Nom (Laboratoire)	Indication	Date du dernier avis CT	SMR	Prise en charge Oui/non
Digluconate de chlorhexidine 0.12%	OUI	PAROEX (CSP)	Traitement local d'appoint des infections de la cavité buccale et soins post-opératoires en Stomatologie	9 mars 2011	Faible	OUI – 15%
Gluconate de chlorhexidine 0.12% + éthanol		PREXIDINE (EXPANSCIENCE)		9 mars 2011	Faible	OUI – 15%
chlorhexidine chlorobutanol		Génériques		Sans objet	Faible	OUI – 15%
Digluconate de chlorhexidine 0.20%		CORSODYL (GSK)		21 juin 2006	Modéré	Non remboursé
Digluconate de chlorhexidine 0,5 ml pour 100 ml Chlorobutanol 0,5 g pour 100 ml		ELUDRILPRO (Pierre Fabre Médicament)		8 juin 2011	Faible	OUI Collectivités –

05.2 Autres technologies de santé

Les traitements non chirurgicaux :

- le brossage bucco-dentaire
- le traitement parodontal mécanique des surfaces dentaires et radiculaires (détartrage supra-gingival et détartrage-surfçage radiculaire)
- les traitements antimicrobiens antiseptiques ou antibiotiques

Les traitements chirurgicaux :

- le débridement ou le curetage des poches
- les techniques de régénération tissulaire
- la chirurgie plastique parodontale

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

Le dossier clinique fourni par la firme est bibliographique.

Il comprend :

- des études cliniques ayant évalué les effets de bains de bouche à 0,2% de chlorhexidine dans des modèles de recroissance de plaque ou de gingivite expérimentale, études non cliniques ne pouvant être retenues par la Commission
- des études cliniques contrôlées ayant évalué l'efficacité de bains de bouche à 0,2% de digluconate de chlorhexidine dans la prévention et le traitement de la plaque, de la gingivite et de la parodontite après traitement à court terme et à long terme.

Concernant les études à court terme, elles ne peuvent être retenues par la Commission car elles ont soit évalué des spécialités ayant la même concentration qu'ELUDRILPERIO **mais à la différence contenaient de l'alcool**^{1, 2}, soit les critères de jugement étaient multiples et non ajustés et la durée de l'étude dépassait celle préconisée par le RCP qui est de 7 jours³.

- des études à long terme^{4, 5} ne pouvant être retenues par la Commission qui a considéré qu'il n'y a pas d'indication à l'utilisation à long terme. En effet, lors de la réévaluation de l'ensemble des bains de bouche, la Commission a considéré l'utilité des bains de bouche uniquement en courte durée et en post opératoire. De plus, certaines études ont évalué des produits de compositions différentes d'ELUDRILPERIO^{6, 7, 8}.

¹ PIETRUSKA M., PANICZKO A. WASZKIEL D. et al. Efficacy of local treatment with chlorhexidine gluconate drugs on the clinical status of periodontium in chronic periodontitis patients. Adv. Med. Sci., 2006, 51 (Suppl 1), 162-165.

² GEHLEN I., NETUSCHIL L., GEORG T. et al. The influence of a 0.2% chlorhexidine mouthrinse on plaque regrowth in orthodontic patients. A randomized prospective study. Part II: Bacteriological parameters. J. Orofac. Orthop., 2000, 61 (2), 138-148.

³ TÜRKOĞLU O., BECERIK S., EMINGIL G. et al. The effect of adjunctive chlorhexidine mouthrinse on clinical parameters and gingival crevicular fluid cytokine levels in untreated plaque-associated gingivitis Inflamm. Res., 2009, 58 1-7.

⁴ LANG N.P., HASE J.C., GRASSI M. et al. Plaque formation and gingivitis after supervised mouthrinsing with 0.2% delmopinol hydrochloride, 0.2% chlorhexidine digluconate and placebo for 6 months. Oral Dis., 1998, 4 (2), 105-113.

⁵ SEGRETO V.A., COLLINS E.M., BEISWANGER B.B. et al. A comparison of mouthrinses containing two concentrations of chlorhexidine. J. Periodontal Res., 1986, 21 (16), 23-32.

⁶ HASE J.C., ATTSTRÖM R., EDWARDSSON S. et al. 6-month use of 0.2% delmopinol hydrochloride in comparison with 0.2% chlorhexidine digluconate and placebo. (I). Effect on plaque formation and gingivitis. J. Clin. Periodontol., 1998, 25 (9), 746-753.

⁷ QUIRYNEN M., SOERS C., DESNYDER M. et al. A 0.05% cetyl pyridinium chloride/0.05% chlorhexidine mouth rinse during maintenance phase after initial periodontal therapy. J. Clin. Periodontol., 2005, 32 (4), 390-400.

⁸ CHRISTIE P., CLAFFEY N. and RENVERT S. The use of 0.2% chlorhexidine in the absence of a structured mechanical regimen of oral hygiene following the non-surgical treatment of periodontitis. J. Clin. Periodontol., 1998, 25 (1), 15-23.

- une étude⁹, ayant évalué l'efficacité clinique des bains de bouche à 0,2 % de digluconate de chlorhexidine en pré-et post-opératoire, non retenue par la Commission car le critère de jugement était biologique¹⁰ et non clinique.

Aucune donnée nouvelle pertinente et postérieure à la dernière évaluation des bains de bouche par la Commission n'a été retrouvée dans la littérature.

06.2 Tolérance/Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rapportés dans le RCP sont, en début de traitement, dysgueusie (réversible à l'arrêt du traitement) et sensation de brûlure de la langue, coloration brune de la langue, des dents, des prothèses dentaires ou matériaux d'obturation (réversible à l'arrêt du traitement).

Dans les études fournies par la firme^{11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18}, il n'a pas été identifié d'événements ou d'effets indésirables différents de ceux bien connus des préparations orales à base de chlorhexidine, à savoir principalement colorations, modifications du goût et sensations de brûlures.

06.3 Résumé

Il n'y a pas d'étude spécifiquement réalisée avec la spécialité ELUDRILPERIO (chlorhexidine à 0,2% non associée à l'alcool). La chlorhexidine, qui est la molécule la mieux évaluée, semble être le produit le plus actif, avec un large spectre, une faible toxicité et une efficacité vraisemblablement supérieure à celle des autres principes actifs.

Seule la chlorhexidine dosée au minimum à 0,12% a prouvé son efficacité avec une diminution de la plaque par une action directe et rémanente sur les germes de la flore bactérienne. Cette efficacité reconnue fait de la chlorhexidine un antiseptique de référence. Cependant son efficacité est faible et les bains de bouche à base de chlorhexidine ne doivent pas être considérés comme une solution de remplacement du brossage bucco-dentaire. Les molécules, lorsqu'elles ont été évaluées, ont été étudiées en fonction des pathologies et non pas de la capacité du patient à entretenir une hygiène¹⁹.

Par son activité antiseptique, la solution ELUDRILPERIO contribue à réduire la plaque dentaire et par conséquent l'inflammation gingivale et a une place dans la stratégie thérapeutique conformément à l'appréciation faite par la Commission lors de sa dernière réévaluation pour les comparateurs.

⁹ TOMAS I., ALVAREZ M., LIMERES J. et al. Effect of a chlorhexidine mouthwash on the risk of postextraction bacteremia. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2007, 28 (5), 577-582.

¹⁰ Il s'agissait de la culture et des analyses microbiologiques de prélèvements sanguins à T0 (avant extraction dentaire), à 30 secondes, 15 minutes et 1h après extraction

¹¹ JENKINS S., ADDY M. and NEWCOMBE R.G. Dose response of chlorhexidine against plaque and comparison with triclosan. *J. Clin. Periodontol.*, 1994, 21, 250-255.

¹² STOEKEN J.E., VERSTEEG P.A., ROSEMA N.A.M. et al. Inhibition of "de novo" plaque formation with 0.12% chlorhexidine spray compared to 0.2% spray and 0.2% chlorhexidine mouthwash. *J. Periodontol.*, 2007, 78 (5), 899-904.

¹³ PIZZO G., GUIGLIA R., IMBURGIA M. et al. The effects of antimicrobial sprays and mouthrinses on supragingival plaque regrowth: a comparative study. *J. Periodontol.*, 2006, 77 (2), 248-256.

¹⁴ COESSENS P., HERREBOUT F., DE BOEVER J.A. et al. Plaque-inhibiting effect of bioadhesive mucosal tablets containing chlorhexidine in a 4-day plaque regrowth model. *Clin. Oral Invest.*, 2002, 6 (4), 217-222.

¹⁵ LORENZ K., BRUHN G., HEUMANN C. et al. Effect of two new chlorhexidine mouthrinses on the development of dental plaque, gingivitis, and discolouration. A randomized, investigator-blind, placebo-controlled, 3-week experimental gingivitis study. *J. Clin. Periodontol.*, 2006, 33 (8), 561-567.

¹⁶ PARASKEVAS S., ROSEMA N.A.M., VERSTEEG P. et al. Chlorine dioxide and chlorhexidine mouthrinses compared in a 3-day plaque accumulation model. *J. Periodontol.*, 2008, 79 (8), 1395-1400.

¹⁷ TÜRKÖĞLU O., BECERİK S., EMİNGİL G. et al. The effect of adjunctive chlorhexidine mouthrinse on clinical parameters and gingival crevicular fluid cytokine levels in untreated plaque-associated gingivitis *Inflamm. Res.*, 2009, 58 1-

¹⁸ GÜRGAN C.A., ZAIM E., BAKIRSOY I et al. Short-term side effects of 0.2% alcohol-free chlorhexidine mouthrinse used as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a double-blind clinical study. *J. Periodontol.*, 2006, 77 (3), 370-384.

¹⁹ Expertise collective de l'INSERM sur les maladies parodontales, thérapeutique préventive en parodontologie (1999)

07 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

D'après les données de la littérature^{20, 21, 22}, l'objectif du traitement est de prévenir, contrôler la maladie parodontale et de réparer et/ou régénérer les tissus parodontaux lésés (absence d'inflammation, disparition des poches parodontales...). Les moyens thérapeutiques disponibles sont :

- les traitements mécaniques (détartrage supra-gingival et détartrage-surfçage)²³
- les traitements médicamenteux (antibiotiques, antiseptiques)
- les traitements chirurgicaux.

L'utilisation d'un antiseptique en pratique dentaire vise à réduire la flore microbienne buccale ainsi que la flore cutanée péri-buccale susceptible d'être à l'origine d'une complication infectieuse liée aux soins. L'activité recherchée est donc essentiellement une activité bactéricide et fongicide. La plupart des produits antiseptiques sont bactéricides, voire fongicides. Les antiseptiques utilisés sont la chlorhexidine, l'iode et les ammoniums quaternaires.

Le choix d'un antiseptique tiendra compte de son spectre d'activité antimicrobienne, de sa tolérance et du temps de contact nécessaire à son efficacité. De nombreux produits contiennent des associations de molécules synergiques qui majorent l'efficacité du produit. Il s'agit souvent de l'alcool en concentration variable, associé à d'autres principes actifs.

Selon les experts, l'efficacité antiseptique des bains de bouche (en particulier ceux à base de chlorhexidine) n'est plus à démontrer. Cependant, il existe des alternatives thérapeutiques non médicamenteuses reconnues comme traitement de base de la prévention de la formation de la plaque et de l'apparition des affections parodontales, à savoir les moyens mécaniques. Ceci devrait limiter l'usage des bains de bouche aux périodes postopératoires où la douleur peut constituer un obstacle à l'utilisation des moyens mécaniques. Dans ce cas, les bains de bouche ne font qu'assurer l'hygiène buccale, mais en aucun cas, un simple rinçage ne peut remplacer les techniques d'hygiène mécanique (expertise INSERM).

Selon l'expertise collective de l'INSERM :

A court terme, la prévention permet d'éviter pour une bonne part les gingivites. Elle permet ainsi d'éviter l'évolution de la gingivite vers la parodontite. A moyen terme, on peut espérer réduire le nombre de lésions parodontales et stabiliser les parodontites traitées. La prévention est effectuée par des approches antimicrobiennes et anti-inflammatoires. On sait aujourd'hui contrôler la plaque par des moyens non spécifiques, essentiellement mécaniques, particulièrement efficaces dans le contrôle de la gingivite. La mise en route de protocoles d'hygiène bucco-dentaire mécanique a débouché sur une amélioration globale spectaculaire de la santé parodontale et dentaire. Des antibactériens spécifiques peuvent être utilisés, les antibiotiques ont leur place dans le traitement des parodontites à progression rapide, en complément de débridements mécaniques.

L'élimination de la plaque bactérienne de la région dento-gingivale est la méthode la plus efficace pour prévenir gingivites et parodontites. La prévention passe d'abord par des mesures d'hygiène (brossage et utilisation des accessoires interdentaires).

Hors du cadre de la prévention et des stratégies de contrôle de la plaque, il existe 2 types d'approches thérapeutiques en parodontologie : des traitements non chirurgicaux (détartrage supra-sous-gingival suivi d'un curetage sous-gingival) et des traitements chirurgicaux.

Des instructions d'hygiène claires, couplées avec le détartrage et le surfçage, constituent des thérapeutiques suffisantes pour traiter la parodontite initiale.

Une bonne hygiène bucco dentaire, avec un contrôle de plaque efficace, demeure la méthode la plus efficace pour prévenir et traiter les affections parodontales.

²⁰ Parodontopathies : diagnostic et traitements. Recommandations de l'ANAES. Mai 2002

²¹ Guide de prévention des infections liées aux soins réalisés en chirurgie dentaire et stomatologie. Ministère de la Santé et des Solidarités. DGS, juillet 2006

²² Expertise collective de l'INSERM sur les maladies parodontales, thérapeutique préventive en parodontologie (1999)

²³ Qui permettent dans la grande majorité des cas (80-90%) de traiter avec succès les parodontites. Itic J. et Vignal B. Traitements parodontaux non chirurgicaux en omni pratique : actualisation. Les cahiers de l'ADF, n°5 – 2^{ème} trimestre 1999

Toutefois, dans certaines situations particulières, le brossage quotidien n'est pas possible ou se révèle insuffisant (situations post opératoires, geste inadapté aux sujets âgés ou handicapés,...). Dans ces situations, le bain de bouche est nécessaire à la prise en charge thérapeutique.

08 PLACE DU MEDICAMENT DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'apport thérapeutique de la spécialité ELUDRILPERIO est faible, comme pour les autres bains de bouche à base de chlorhexidine, et elle peut être employée lorsque le brossage quotidien des dents n'est pas possible ou insuffisant. Cependant, elle ne peut se substituer au brossage bucco-dentaire.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

Les maladies parodontales ou parodontopathies peuvent être définies comme des maladies infectieuses multifactorielles. Elles sont caractérisées par des symptômes et signes cliniques qui peuvent induire une inflammation visible ou non, des saignements gingivaux spontanés ou provoqués d'importance variable, la formation de poches en rapport avec des pertes d'attache et d'os alvéolaire, une mobilité dentaire et peuvent conduire à des pertes de dents. Les conséquences de la parodontite sont graves : mobilité dentaire et déchaussement, abcès parodontal. Les soins pré et post-opératoires sont le plus souvent bénins mais peuvent se surinfecter.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité ELUDRILPERIO, comme pour l'ensemble des bains de bouche à base de chlorhexidine, est faible.

Cette spécialité est un médicament d'appoint.

Il existe des alternatives thérapeutiques notamment le brossage bucco-dentaire auquel les bains de bouche ne peuvent se substituer chez les personnes capables de se brosser les dents. L'apport thérapeutique des bains de bouche est faible.

Intérêt de santé publique :

La maladie parodontale représente un fardeau de santé publique faible.

Il n'existe pas de besoin de santé publique dans la mesure où une bonne hygiène bucco-dentaire avec contrôle de la plaque efficace demeure la méthode la plus efficace pour prévenir les affections parodontales.

Il n'est pas attendu d'impact sur la morbidité et la qualité de vie pour les bains de bouche.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les bains de bouche.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité ELUDRILPERIO est faible.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

ELUDRILPERIO 0,2%, solution pour bain de bouche, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR inexistante, V) par rapport aux autres spécialités à base de chlorhexidine.

09.3 Population cible

Les bains de bouche font l'objet d'une sur-prescription. En 2011, l'assurance maladie a remboursé près de 20 millions de flacons de bains de bouche.

La Commission de la transparence attire l'attention sur le fait que la prescription des bains de bouche à base de chlorhexidine doit être réservée à la population susceptible d'en tirer profit, c'est à dire celle ne pouvant assurer une hygiène correcte grâce au brossage manuel :

- de façon transitoire (dans les premiers temps du traitement d'une parodontite agressive ou après chirurgie),
- de façon plus durable (personnes âgées, personnes handicapées).

En l'absence de données, cette population ne peut être estimée avec précision.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé** : 15%

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.