



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 juillet 2016

*gluconate de chlorhexidine*

### PREXIDINE 0,12 %, solution pour bain de bouche

Flacon de 200 ml (CIP : 34009 337 284 8 9)

Laboratoire REMPHARMA

Code ATC	<b>A01AB03 (Antiinfectieux et antiseptiques pour traitement oral local)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« Traitement d'appoint des infections buccales et des soins postopératoires en stomatologie. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale 16/05/1994 (procédure nationale) Rectificatif du 17/04/2012 : renseignement des rubriques Grossesse et allaitement, Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, Surdosage et Données de sécurité précliniques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet
Classification ATC	A Voies digestives et métabolisme A01 Préparations stomatologiques A01A Préparations stomatologiques A01AB Anti-infectieux et antiseptiques pour traitement oral local A01AB03 chlorexidine

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 18/08/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 9 mars 2011, la Commission a considéré que le SMR de PREXIDINE était faible dans l'indication de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement d'appoint des infections buccales et des soins postopératoires en stomatologie ».

### 03.2 Posologie

Cf. RCP.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

### 04.2 Tolérance

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de pharmacovigilance depuis le changement d'exploitant en date du 13/12/2013.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, les rubriques Grossesse et allaitement, Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, Surdosage et Données de sécurité précliniques ont été renseignées :

**Grossesse et allaitement :**

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

**Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :**

Aucune étude spécifique des effets de la chlorhexidine sur la vigilance et/ou l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été publiée; aucun effet n'est attendu.

**Surdosage :**

Un surdosage n'est pas attendu dans les conditions normales d'utilisation de cette solution en bain de bouche.

En cas d'ingestion orale accidentelle de chlorhexidine, les effets suivants ont été rapportés : gastrite atrophique, lésions œsophagiennes et hépatiques en cas de doses très élevées ;

En cas d'ingestion accidentelle chez l'enfant, tenir compte de la présence d'alcool (0,1 g/ml).

En outre, cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épiléptogène et entraîner, à doses excessives, en cas d'ingestion orale accidentelle, des accidents neurologiques chez l'enfant (à type de convulsions) et chez les sujets âgés (à type d'agitation et de confusion). Respecter le mode et la voie d'administration, les posologies et la durée de traitement préconisés (voir rubrique 4.2<sup>1</sup>).

Une projection accidentelle par voie oculaire d'une solution de chlorhexidine est susceptible d'entraîner des lésions cornéennes nécessitant une prise en charge spécialisée,

**Données de sécurité précliniques :**

L'ensemble des résultats obtenus dans le cadre des études de toxicologie dans différentes espèces animales (toxicité en administration aiguë et répétée, génotoxicité, carcinogénicité, toxicité sur les fonctions de reproduction) n'a pas mis en évidence de signe particulier de toxicité chez l'homme.

Après administration orale de chlorhexidine à 20 %, la toxicité aiguë s'avère faible, les DL50 chez la souris et le rat étant comprises entre 1000 et 3000 mg/kg. Cette faible toxicité s'explique par la faible absorption digestive du principe actif, qui est retrouvé en quasi-totalité dans les fèces. Après injection IV, les DL50 dans ces mêmes espèces sont beaucoup plus faibles, comprises entre 12 et 30 mg/kg. En administrations répétées (24 mois) chez la souris (jusqu'à 230 mg/kg/jour), aucune manifestation de toxicité n'a été observée. Les études de toxicité de la reproduction et de toxicité peri et post-natale, de cancérogénèse n'ont mis en évidence aucun signe toxique spécifique de la chlorhexidine.

Dans un modèle de poche buccale du hamster, une solution de chlorhexidine à 2 % induit la survenue d'une hyperplasie muqueuse et d'une leucoplasie chez l'animal, alors qu'une solution à 0,2 % n'entraîne pas de tels effets.

La toxicité tissulaire de la chlorhexidine varie selon les organes concernés et les espèces animales :

- au niveau oculaire, l'application de chlorhexidine induit de façon inconstante des lésions cornéennes chez le lapin et le chat, sans relation concentration-effet,
- au niveau auriculaire, en application directe dans la cavité tympanique à des concentrations de 0,05 %, la chlorhexidine s'avère ototoxique chez le cobaye et le chat,
- une réaction de sensibilisation à la chlorhexidine a été observée de façon inconstante dans certains modèles animaux (cobaye),
- l'application de chlorhexidine peut entraîner un retard à la cicatrisation des plaies, en particulier si ces dernières touchent un tissu osseux.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

---

<sup>1</sup> Du RCP

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), PREXIDINE a fait l'objet de 44.539 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 9 mars 2011, la place de PREXIDINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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-surfaçage)<sup>2</sup>
- 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.

<sup>2</sup> 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<sup>ème</sup> trimestre 1999

Des instructions d'hygiène claires, couplées avec le détartrage et le surfaçage, 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. 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.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 9 mars 2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

► On entend par « infections de la cavité buccale » toute maladie parodontale. 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.

► PREXIDINE est un médicament d'appoint.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.

► 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.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PREXIDINE reste faible dans l'indication de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

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

#### ► **Conditionnements**

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