



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mardi 22 juillet 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. ADONTEX – Inscription (Examen)

L'expert, Madame Moby, rejoint la visioconférence.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Bonjour Madame, et merci de nous avoir rejoints. Je suis Françoise Degos, Vice-présidente de la Transparence.

██████ va présenter le dossier ADONTEX et ensuite, nous serons très contents d'entendre votre expertise.

██████, **pour la HAS.-** Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste Sécurité sociale et Collectivités de la spécialité ADONTEX, une solution pour bain de bouche à base de chlorhexidine.

Les indications : *« Traitement d'appoint des affections parodontales liées au développement de la plaque bactérienne (gingivites et/ou parodontites), et des soins pré et postopératoires ».*

Cette spécialité a obtenu une AMM sur une base réglementaire d'un usage bien établi, c'est-à-dire uniquement par référence à une documentation bibliographique concernant les médicaments à base de chlorhexidine en solution buvable. Cette spécialité a la particularité de ne pas contenir d'alcool ni de colorants. Elle est prête à l'emploi et est indiquée chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.

La Commission a réévalué l'ensemble des baign de bouche en 2010. Il a été considéré que :

« La chlorhexidine, 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 à minima 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 reste 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 spécialités à base de chlorhexidine ont à ce jour un SMR faible et une ASMR de niveau V.

Dans le cadre de cette évaluation, le laboratoire revendique un SMR modéré dans les indications de l'AMM et une ASMR de niveau IV en soins pré et postopératoires, et de niveau III dans les pathologies gingivales et parodontales, notamment les gingivites modérées et sévères.

Ils revendiquent également un ISP. La demande d'inscription du laboratoire repose sur des références bibliographiques publiées depuis 2010, notamment 2 essais cliniques randomisés et 3 méta-analyses.

Un essai clinique de 2017 a été réalisé chez 744 patients mettant en évidence une diminution significative des incidences d'ostéotite à hauteur de 63 % en faveur de la chlorhexidine dosée à 0,12 % par rapport à un placebo après une extension dentaire. L'intérêt d'un autre essai clinique, également de 2017, était limité en raison du faible nombre de patients qui était de 35. Son objectif

était de comparer les effets de 2 formules de chlorhexidine, avec ou sans alcool, par rapport à un placebo pendant 96 heures.

Comparées au placebo, les 2 formulations étaient associées à un plus grand nombre de surfaces sans biofilm, cependant, aucune différence entre les 2 formulations, avec ou sans alcool, n'a pu être mise en évidence dans la prévention de la formation de biofilm subgingival et supragingival.

Les méta-analyses ont suggéré des résultats allant dans le même sens que les essais cliniques :

- Un effet positif de la chlorhexidine en complément d'une hygiène dentaire sur le contrôle des gingivites et des plaques dentaires par rapport à une hygiène mécanique seule ou un placebo dans une méta-analyse de 2017 ;
- Un effet positif avant une extraction dentaire en prévention d'une bactériémie par rapport à un groupe contrôle dans une méta-analyse de 2018.

La méta-analyse de Bechier de 2010 a suggéré que la chlorhexidine dosée à 0,2 %, par rapport à la chlorhexidine dosée à 0,12 %, était associée à une diminution de la plaque dentaire. Cependant, il n'y a pas de différence sur l'incidence des gingivites.

À l'issue des essais cliniques soumis par le laboratoire, il a été mis en évidence plus d'effets indésirables dans le groupe sous chlorhexidine avec alcool à hauteur de 57 % par rapport au groupe sous chlorhexidine sans alcool de l'ordre de 28 %.

Nous avons sollicité le Docteur Moby, chirurgien-dentiste à Nancy, pour apporter son expertise et rappeler essentiellement la stratégie thérapeutique en pratique dans ces indications.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci Madame Moby, merci de nous donner votre expertise sur le sujet.

M^{me} le D^r MOBY.- Merci
Comme cela a déjà été mentionné, ADONTEX est une solution pour bain de bouche composée de chlorhexidine à 0,12 %, un antiseptique bactéricide. Il a l'avantage d'être sans alcool et sans colorants, mais également d'être une solution prête à l'emploi ne nécessitant pas de procédure de dilution et avec un arôme mentholé.

Au niveau de la prise en charge habituelle, les bains de bouche antiseptiques sont utilisés principalement comme agent antiplaque et antibactérien, en complément de l'hygiène dentaire classique, quand celle-ci est temporairement défaillante, que ce soit notamment après une chirurgie ou dans le cadre de la prise en charge d'une gingivite ou parodontite.

Dans ce dernier cas, ils viendront en complément des traitements mis en place, que ce soit des traitements mécaniques ou chirurgicaux. Ils existent différents bains de bouche antiseptiques, mais la molécule de référence reste, bien évidemment, la chlorhexidine.

Au niveau de l'efficacité, la chlorhexidine prévient la formation du biofilm supra et sous-gingival. Elle est reconnue comme étant un puissant agent thérapeutique, notamment contre *Streptococcus mutans* et l'agent anti-plaque le plus efficace. La chlorhexidine permet en effet de diminuer significativement le nombre de *Streptococcus mutans* présents dans la salive. *Streptococcus mutans* est une des principales bactéries impliquées dans l'étiologie des caries dentaires.

La chlorhexidine est également active sur la majorité des bactéries à Gram positif et à Gram négatif ainsi que sur les Candidas. La chlorhexidine a la capacité d'agir sur l'ensemble des surfaces dentaires y compris les surfaces proximales, zones de contact entre deux dents adjacentes qui sont parfois plus difficiles d'accès pour l'hygiène. Les bains de bouche à la chlorhexidine associés à un brossage dentaire permettent de réduire significativement les indices de plaque, de saignement et d'inflammation gingivale par rapport à un brossage seul. Néanmoins, le niveau de preuve clinique pour son efficacité sur l'inflammation gingivale proprement dite a été jugé comme étant insuffisant.

Le laboratoire n'a pas fourni de données cliniques d'efficacité de son produit, à proprement parler. Les études présentées évaluant l'efficacité de la chlorhexidine sont récentes et pertinentes. Elles incluent des articles scientifiques, des revues et des méta-analyses comparant principalement les bains de bouche avec de la chlorhexidine à 0,12 % à ceux ayant de la chlorhexidine à 0,2 %. La comparaison est également réalisée entre des bains de bouche avec et sans alcool. Les différents types de comparaisons incluent quasiment toujours un placebo.

Au niveau de la prise en charge globale, les bains de bouche antiseptiques sont utilisés principalement dans 2 indications (prescription de courte durée) :

- La prescription la plus fréquente est celle des soins pré et postopératoires en odontostomatologie, notamment dans la prévention des ostéites, indication reconnue par la HAS en 2010. Il est actuellement conseillé, malgré l'absence de référentiel sur ce sujet, de réaliser des bains de bouche à la chlorhexidine en préopératoire. Cette indication a fait l'objet d'une étude clinique randomisée. L'avantage d'utiliser un bain de bouche en préopératoire est de diminuer la bactériémie suivant un geste invasif tel qu'une avulsion dentaire, ou lors de la réalisation de tout soin dentaire chez un patient immunodéprimé. Les actes chirurgicaux entraînent souvent des douleurs qui altèrent la qualité du nettoyage dentaire jouxtant la zone d'intervention. C'est la raison pour laquelle la HAS a émis en 2019 une recommandation concernant l'usage de la chlorhexidine en postopératoire des avulsions des 3^{èmes} molaires. Ces études utilisaient toutes comme placebo de l'eau, néanmoins, une étude récente de Osunde et coll. de 2017, non mentionnée par le laboratoire, a mis en évidence l'absence de différence significative entre l'utilisation d'un bain de bouche à base de chlorhexidine et l'utilisation d'une solution saline chaude dans la prévention des alvéolites post-extractionnelles de la 3^{ème} molaire (26).

- Rôle complémentaire reconnu de la chlorhexidine à 0,12 % dans les infections parodontales liées au développement de la plaque bactérienne (gingivites, parodontites) comme un puissant agent antiplaque, comme je l'ai déjà mentionné.

Dans le cadre plus épisodique de prescriptions de plus longue durée, la chlorhexidine peut être utilisée en complément du brossage et de l'hygiène interdentaire (fil dentaire, brossettes) en cas d'hygiène défaillante. Dans certaines conditions particulières pour lesquelles le brossage quotidien n'est pas possible ou se révèle insuffisant, principalement dans les gestes inadaptés chez des sujets âgés, handicapés physiques ou déficients mentaux, le bain de bouche peut être une indication particulièrement importante. Néanmoins, elle devra faire l'objet d'un suivi rigoureux, car cela majore le risque de survenue d'effets secondaires et risque d'entraîner un déséquilibre de la flore bactérienne de la cavité orale.

Je vais conclure en disant qu'ADONTEX est un bain de bouche à base de digluconate de chlorhexidine à 0,12 %. Ce principe actif est considéré comme un *gold standard* dans la lutte antiplaque et antibactérienne au niveau de la sphère orale. Il a fait l'objet de nombreuses études cliniques, notamment contre placebo, démontrant son efficacité. Il ne contient pas d'alcool ce qui permet d'inclure les enfants de plus de 6 ans dans les indications. L'absence d'études cliniques chez les femmes enceintes ou allaitantes ne permet pas de les inclure dans les indications. Il constitue néanmoins un élément complémentaire. C'est vraiment le point important à retenir – au niveau du brossage et des traitements parodontaux chirurgicaux et mécaniques pouvant être mis en place, mais ne vient surtout pas s'y substituer. Cette prescription doit être réservée aux patients ne pouvant réaliser une hygiène dentaire optimale par les moyens habituels (brossage dentaire et hygiène interdentaire).

À mon sens, ce bain de bouche doit être maintenu en SMR faible et une valorisation du produit du point de vue de l'ASMR n'est pas concluante.

Voilà mes conclusions.

M^{me} DEGOS, Présidente. - Merci beaucoup. Avez-vous des questions à poser à Madame Moby ?

Aucune demande d'intervention

Vous avez beaucoup insisté sur le rôle de la brosse à dents et des petites brosses interdentaires.

M^{me} le Dr MOBY. - Oui parce que les études montrent bien qu'il y a une efficacité de la chlorhexidine comme agent anti-plaque, néanmoins, ils ne précisent jamais qu'il y a eu une éducation à l'hygiène des patients avant l'étude. Il peut donc y avoir une diversité des patients inclus dans les études, ce qui amène à des conclusions qui ne sont pas forcément les plus concluantes, à mon avis. C'est pour cette raison que j'insiste autant. Au regard des patients que j'ai, ce qui est important, c'est de vraiment éduquer les patients. Le bain en bouche vient en complément et ne se substitue surtout pas, le risque étant que les patients ayant déjà une hygiène

défaillante se relâchent encore plus en disant qu'ils ont un complément à leur hygiène, mais qui n'est pas optimal.

M. le Pr COCHAT.- J'avais une question sur les problèmes éventuels de l'ingestion de chlorhexidine chez les enfants ou les déficients mentaux ?

M^{me} le Dr MOBY.- Je n'ai pas vu d'études à ce sujet.

M. le Dr KOUZAN.- Finalement, la chlorhexidine entraîne une modification de la flore buccale. Quel est le compromis en termes de durée de prescription au-delà des phases aiguës périopératoires dans les pathologies chroniques ? Faut-il faire des fenêtres ? Quel est l'optimum ? On connaît cela ?

M^{me} le Dr MOBY.- Non, parce que l'indication de base de prescription est une durée est de 5 jours. Nous estimons qu'en allant à une durée de 10 jours, il n'y a pas d'altération au niveau de la flore, ce qui signifie qu'il y a une destruction des bonnes bactéries. Au-delà, il n'y a pas vraiment d'étude bien carrée mesurée à ce niveau.

J'ai vu des études d'environ 1 mois, mais ils regardaient plutôt la survenue d'effets secondaires, d'effets indésirables, comme une perturbation au niveau du goût, mais je n'ai pas vu d'étude évaluant la perturbation de la flore au niveau quantitatif.

M. le Pr GUILLOT.- Merci pour votre rapport.

Quelle est votre expérience sur les réactions d'hypersensibilité au niveau intrabuccal ou surtout au niveau des lèvres avec la chlorhexidine en utilisation en bain de bouche de manière un peu répétée ?

M^{me} le Dr MOBY.- De mon expérience, mes patients ne dépassent jamais la prescription de 10 jours. Sur une prescription classique, la plus courante, puisque celle au long cours que j'ai mentionnée n'est pas utilisée souvent et ne constitue pas la majorité. Même en doublant, sur 10 jours, nous n'avons pas d'altération à ce niveau. Il peut éventuellement y avoir une petite teinte au niveau des dents, mais en général, pas sur une prescription de 10 jours.

M. le Pr GUILLOT.- Merci.

M. le Pr MERCIER.- Dans les différents documents que j'ai lus sur l'hygiène dentaire chez les enfants, il y a une possibilité que je ne connaissais pas : l'application d'un vernis fluoré sur les dents. Est-ce que cela ne serait pas une alternative puisque ces bains de bouche sont en substitution de l'impossibilité de se laver les dents ? Je n'ai aucune expérience de ce vernis fluoré, j'ai simplement lu cette alternative chez nos amis anglais.

M^{me} le D^r MOBY.- Le vernis fluoré permet de faire une sorte de coque de protection au niveau des dents, les rendant plus résistantes aux attaques acides. Cela ne supprime pas totalement le risque de caries, mais cela le diminue fortement, effectivement.

Au niveau des faces occlusales, les faces supérieures de la dent où il y a tous les reliefs, on peut mettre des silents* ; c'est un peu comme un petit vernis que l'on met sur les reliefs dentaires qui sont souvent très profonds et très marqués et qui rendent difficile la réalisation d'une hygiène correcte. La mise en place de cette petite teinture au niveau des dents permet de faciliter le nettoyage, donc c'est une alternative supplémentaire, mais ce sera plus efficace que... La chlorhexidine reste un complément et pas une substitution donc, évidemment, le vernis viendrait bien avant l'utilisation de ce bain de bouche à la chlorhexidine. S'il avait une indication sur la durabilité, ce serait beaucoup plus pertinent.

M. Le P^r MERCIER.- Il faut peut-être le signaler !

M^{me} le D^r MOBY.- Pour moi, ce n'est pas la même indication. Nous sommes sur les techniques de lutte anticarieuse ; cela ne me semble pas être une alternative directe à cela.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Tout à fait. Avez-vous d'autres questions pour notre expert ?

Aucune demande d'intervention

Nous vous remercions beaucoup et bonne journée.

M^{me} le D^r MOBY.- Merci.

L'expert quitte la visioconférence

M. LE PRÉSIDENT.- L'expert pense que le médicament est comme la chlorhexidine qui avait, je vous le rappelle, un SMR faible et une ASMR V et pas d'ISP.

Avez-vous d'autres commentaires ou questions avant de passer au vote ?

Aucune demande d'intervention

Tout le monde a été conquis par l'avis de l'expert.

M. le P^r GUILLOT.- Sur l'hypersensibilité, j'ai un biais de recrutement, mais nous voyons des réactions anaphylactiques à la chlorhexidine appliquée sur les muqueuses parfois. Cela n'apparaît dans aucun des documents. J'ai regardé PAROEX, une autre solution buccale de chlorhexidine. Je suis un peu surpris, car même si c'est assez exceptionnel, cela peut mettre en jeu le pronostic vital, et que cela n'apparaisse pas vraiment dans les projets d'avis.

Je pense qu'il y a un *warning*, même rare, mais il est bête de mourir parce qu'on nettoie la bouche. J'ai une alerte d'un site suisse. Cela ne change rien sur la nature du vote, l'absence d'ISP, mais je suis étonné qu'avec la chlorhexidine nous n'ayons pas plus de *warning* sur ces problèmes de réactions anaphylactiques, même si c'est 1 cas par an sur des millions d'utilisations.

██████████, pour la HAS.- Dans le RCP, c'est bien mentionné avec une fréquence indéterminée. Il est mentionné « hypersensibilité à la chlorhexidine », mais il est vrai que cela n'a pas forcément été plus mis en évidence et en détail dans les études.

M. le Pr GUILLOT.- L'hypersensibilité à la chlorhexidine, c'est très vaste. Un vrai choc anaphylactique, c'est embêtant. Je suis un peu surpris que cette possibilité, qui je pense est réelle, même si elle est exceptionnelle, n'apparaisse pas en tant que telle. L'hypersensibilité, cela peut être une réaction d'examen de contact qui se règle vite. Cela me choque un peu chaque fois que nous parlons de la chlorhexidine, même si c'est un excellent produit par ailleurs.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ce n'est pas à nous.

M. le Pr GUILLOT.- Oui, c'est plutôt le rôle de l'ANSM.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons mettre dans la partie tolérance que la Commission souhaite bien rappeler, bien qu'exceptionnels, les cas de choc anaphylactique après un bain de bouche à la chlorhexidine.

M. le Pr GUILLOT.- Je vais essayer de vous le documenter un peu plus et je vous l'enverrai par mail.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est vrai que nous n'avons pas de billes précises dans les publications ou le RCP, mais nous pouvons le souligner en disant que nous rappelons qu'il existe des cas exceptionnels... Avec une ou deux publications, ce serait parfait.

██████████, pour la HAS.- D'autant que cette spécialité n'a pas de PGR, donc cela n'a pas pu être plus étayé que cela.

M^{me} SIMONIN.- C'est une prescription surtout périchirurgicale. L'hypersensibilité, cela peut arriver, mais je n'en ai jamais vu en 17 ans de pratique. Je n'ai jamais eu affaire à une allergie quelconque à la chlorhexidine, mais cela peut arriver comme tout médicament, mais c'est vrai que c'est plutôt l'ANSM. Il faut spécifier de faire remonter s'il y avait une sensibilité accrue de ce produit.

M. le Pr GUILLOT.- Encore une fois, j'ai un biais de recrutement. Je vais essayer de le documenter plus avant.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Tu vois cela directement avec Mathilde.

L'expert a proposé d'aligner le médicament ADONTEX sur la chlorhexidine, c'est un SMR faible, une ASMR V et pas d'ISP.

Êtes-vous d'accord pour que nous votions sur l'alignement ?

Aucune demande d'intervention

S'il n'y a pas d'objections, nous passons au vote.

Il est procédé au vote par appel nominal

Pour : 17 voix

Nous pouvons adopter l'avis sur table ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, modulo la phrase sur le fait que la Commission alerte sur les cas exceptionnels de chocs anaphylactiques par bain de bouche avec chlorhexidine, sous réserve que Bernard puisse étayer un peu plus cela dans les jours qui arrivent.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Bernard, tu t'y engages ?

M. le P^r GUILLOT.- Oui, en fin de semaine ou au plus tard dimanche.