



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 JUILLET 2020

digluconate de chlorhexidine
ADONTEX 0,12 % solution pour bain de bouche

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement d'appoint des affections parodontales liées au développement de la plaque bactérienne (gingivites et/ou parodontites), et des soins pré et postopératoires en odontostomatologie, chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux autres spécialités en bain de bouche à base de chlorhexidine.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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 supragingival et détartrage-surfaçage)
- 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.

Place du médicament :

Il s'agit d'un traitement de deuxième intention lorsque le brossage de dents seul n'est pas indiqué. En effet, la spécialité ADONTEX (digluconate de chlorhexidine), à base de chlorhexidine en bain de bouche 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 seul :

- dans les premiers temps du traitement d'une gingivite et d'une parodontite,
- en pré opératoire et en post opératoire, de façon transitoire.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit être respecté : la durée d'utilisation est limitée à 5 jours consécutifs.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	Traitement d'appoint des affections parodontales liées au développement de la plaque bactérienne (gingivites et/ou parodontites), et des soins pré et postopératoires en odontostomatologie. Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans
SMR	Faible
ASMR	Compte tenu de : - l'absence de données spécifiques à la spécialité ADONTEX (digluconate de chlorhexidine), et notamment par rapport aux autres spécialités à base de chlorhexidine, - de la couverture du besoin médical par plusieurs alternatives thérapeutiques déjà disponibles ; la Commission considère qu'ADONTEX (digluconate de chlorhexidine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de chlorhexidine déjà disponibles.
ISP	ADONTEX (digluconate de chlorhexidine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	Il s'agit d'un traitement de deuxième intention lorsque le brossage de dents seul n'est pas indiqué. En effet, la spécialité ADONTEX (digluconate de chlorhexidine), à base de chlorhexidine en bain de bouche 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 seul : - dans les premiers temps du traitement d'une gingivite et d'une parodontite, - en pré opératoire et en post opératoire, de façon transitoire. Le RCP doit être respecté : la durée d'utilisation est limitée à 5 jours consécutifs.
Population cible	En l'absence de données, cette population ne peut être estimée avec précision. La population cible est estimée à environ 7 millions de patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité ADONTEX 0,12 % solution pour bain de bouche (digluconate de chlorhexidine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « traitement d'appoint des affections parodontales liées au développement de la plaque bactérienne (gingivites et/ou parodontites), et des soins pré et postopératoires en odontostomatologie ».

Cette spécialité a obtenu son AMM sur la base d'un "usage médical bien établi" en application de l'article R.5121- 26- du CSP, par référence à une documentation bibliographique concernant les médicaments à base de digluconate de chlorhexidine, en solution buvable.

Ce médicament est réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans et ne contient pas d'alcool ni de colorant, en solution prête à l'emploi et avec un arôme mentholé.

A titre de rappel, la Commission a réévalué l'ensemble des bains de bouche en 2010¹. Il a été considéré que l'efficacité antiseptique de certains bains de bouche n'est plus à démontrer même si elle varie d'une spécialité à l'autre.

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 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 molécules, lorsqu'elles ont été évaluées, ont été étudiées en fonction des pathologies et non pas de la capacité du patient à entretenir une hygiène.

02 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

« ADONTEX est indiqué dans le traitement d'appoint des affections parodontales liées au développement de la plaque bactérienne (gingivites et/ou parodontites), et des soins pré et postopératoires en odontostomatologie.

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

03 POSOLOGIE

« ADONTEX est une solution prête à l'emploi à raison d'un godet doseur (15 ml) pour chaque bain de bouche. En l'absence de godet doseur, le patient peut utiliser une cuillère à soupe (15 ml).

Le nombre de bain de bouche est de 1 à 3 par jour, d'une minute environ chacun après les repas et de préférence après brossage et rinçage des dents.

La durée usuelle de traitement est de **5 jours consécutifs**. Si les symptômes persistent au-delà de 5 jours, la nécessité de poursuivre le traitement est soumise à l'avis du chirurgien-dentiste ou du pharmacien ou du médecin ».

¹ HAS. Synthèse d'avis de la commission de la Transparence du 13 janvier 2010. Réévaluation des Bains de bouche à base de : chlorhexidine et autres principes actifs

► **Traitement d'appoint des affections parodontales liées au développement de la plaque bactérienne (gingivites et/ou parodontites)²**

La plaque dentaire est un biofilm composé de microorganismes responsables du développement des caries et des maladies parodontales. L'élimination quotidienne de la plaque dentaire représente un élément clé dans la prévention des caries, des gingivites et des parodontites. Le contrôle de la plaque dentaire est obtenu par un brossage dentaire et un nettoyage interdentaire quotidiens efficaces. Dans certaines conditions spécifiques, l'élimination de la plaque dentaire ne peut être réalisée de façon optimale, l'utilisation d'un bain de bouche antiseptique permet alors de pallier cette déficience le plus souvent temporaire.

Les bains de bouche antiseptiques sont utilisés principalement comme agents anti-plaques et antibactériens, en complément de l'hygiène dentaire classique, quand celle-ci est temporairement défaillante dans le cadre de la prise en charge d'une gingivite ou parodontite. Dans ce cas, ils viendront en complément des traitements mis en place que ce soient des traitements mécaniques ou chirurgicaux.

La chlorhexidine est le principe actif de référence dans la lutte contre la plaque bactérienne et le développement des bactéries responsables de la carie dentaire et des maladies parodontales (prescription de courte durée).

► **Soins pré- et post-opératoires en odontostomatologie³**

Les soins pré et postopératoires en odontostomatologie consiste notamment en la prévention des ostéites.

Selon l'avis d'expert, il est actuellement conseillé de réaliser en préopératoire des bains de bouche à la chlorhexidine afin 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.

De plus, les actes chirurgicaux entraînent souvent des douleurs qui altèrent la qualité du nettoyage dentaire jouxtant la zone d'intervention.

Selon les recommandations de la HAS de 2019³, l'usage de la chlorhexidine est préconisé en post-opératoire des avulsions des troisièmes molaires pendant 24 à 48 heures afin de ne pas perturber la stabilité du caillot sanguin intra-alvéolaire et de favoriser la cicatrisation dans sa phase initiale.

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 post-opératoires 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.

Le besoin médical est actuellement déjà couvert par les autres spécialités à base de chlorhexidine.

² HAS. Réévaluation des bains de bouche par la commission de la Transparence en 2010.

³ HAS. Recommandations de bonne pratique. Avulsion des 3èmes molaires : indications, technique et modalités. Mai 2019

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ADONTEX (digluconate de chlorhexidine) sont les thérapeutiques

- dans le traitement local d'appoint des affections parodontales liées au développement de la plaque bactérienne
- lors de soins pré et post-opératoires en odontostomatologie.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'	
PAROEX et ses génériques (digluconate de chlorhexidine 0,12%) <i>Centre Spécialités Pharmaceutiques</i>	Oui	Traitement d'appoint des infections buccales et des soins post-opératoires en stomatologie.	RI	02
			Inscription	13
PREXIDINE (digluconate de chlorhexidine 0,12% + éthanol) <i>Laboratoire X.O.</i>	Oui	Traitement d'appoint des infections buccales et des soins post-opératoires en stomatologie.	RI	00
			Inscription	27
ELUDRILPERIO (digluconate de chlorhexidine 0,20% + alcool) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Oui	Traitement local 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. Ce médicament est indiqué chez les adultes et enfants de plus de 6 ans.	RI	19
			Inscription	17
ELUDRIL et ses génériques (digluconate de chlorhexidine 0,5 ml pour 100 ml + chlorbutanol + alcool) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Oui	Traitement local d'appoint des affections de la cavité buccale et lors de soins post-opératoires en odonto- stomatologie. Ce médicament est indiqué chez les adultes et enfants de plus de 6 ans.	RI	
			Inscription	13
ELUDRILPRO (digluconate de chlorhexidine + alcool) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Oui	Traitement local d'appoint des affections de la cavité buccale et lors de soins post-opératoires en odonto- stomatologie. Ce médicament est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans.	Inscription	00

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les traitements non chirurgicaux

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

► Conclusion

Selon les AMM, les comparateurs cliniquement pertinents d'ADONTEX (digluconate de chlorhexidine) sont :

- Dans le traitement d'appoint des infections buccales et des soins post-opératoires en stomatologie : PAROEX et ses génériques, PREXIDINE, ELUDRIL et ses génériques, ELUDRILPRO, ELUDRILPERIO ;
- Lors de soins préopératoires en odontostomatologie : ELUDRILPERIO ;
- Les traitements non chirurgicaux.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION ÉVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Non applicable (AMM obtenue selon une procédure nationale).

07 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Le laboratoire n'a pas fourni de données cliniques d'efficacité sur la spécialité ADONTEX (digluconate de chlorhexidine).

La demande d'inscription du laboratoire repose sur deux essais cliniques randomisés et trois méta-analyses :

- Deux essais cliniques randomisés :
 - Halabi et al. de 2017⁴ dont l'objectif était de comparer les effets de la chlorhexidine dosée à 0,12% après une extraction dentaire dans la prévention des ostéites alvéolaires par rapport à un placebo.
 - Dos Santos et al. de 2017⁵ dont l'objectif était de comparer les effets de deux formulations de chlorhexidine avec ou sans alcool par rapport à un placebo.
- Trois revues systématiques et méta-analyses :
 - James et al. 2017⁶ dont l'objectif était d'évaluer les effets de la chlorhexidine utilisée en complément d'une hygiène dentaire mécanique par rapport à une hygiène mécanique seule ou associée à un placebo sur le contrôle des gingivites et des plaques dentaires.
 - Bechier et al. de 2010⁷ d'essais cliniques randomisés et de cohortes dont l'objectif était de comparer les effets de la chlorhexidine dosée à 0,12% à la chlorhexidine dosée à 0,2% sur l'accumulation de la plaque dentaire et les paramètres parodontaux.

4 Halabi D et al. Chlorhexidine for prevention of alveolar osteitis: a randomised clinical trial. J Appl Oral Sci. 2018;26:e20170245.

5 Santos GOD et al. Chlorhexidine with or without alcohol against biofilm formation: efficacy, adverse events and taste preference. Braz Oral Res 2017;31:e32.

6 James P et al. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. Cochrane Database Syst Rev. 31 2017;3:CD008676.

7 Berchier CE et al. The efficacy of 0.12% chlorhexidine mouthrinse compared with 0.2% on plaque accumulation and periodontal parameters: a systematic review. J Clin Periodontol 2010;37(9):829-39.

- Arteagoitia et al/ 2018⁸ d'essais cliniques randomisés contrôlés dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la chlorhexidine administrée avant une extraction dentaire en prévention d'une bactériémie.

A noter que seules les publications de ces études ont été soumises par le laboratoire.

07.1 Essais cliniques

7.1.1 Etude de Halabi et al. 2017

► Méthode

Il s'agit d'une étude comparative randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de comparer les effets de la **chlorhexidine dosée à 0,12% par rapport** à un placebo (15 ml, 2 fois par jour 30 secondes pendant 7 jours) après une extraction dentaire dans la prévention des ostéites alvéolaires par rapport à un placebo.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient des patients de plus de 18 ans présentant au moins un facteur de risque de développer une ostéite alvéolaire (fumeur, antécédent d'infection, et/ou extraction traumatique).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le diagnostic d'une ostéite alvéolaire (augmentation de la douleur à 4 jours, présence d'un caillot de sang à l'extraction).

► Résultats

Au total, 822 patients ont été inclus dont 744 ont eu un suivi complet (372 sous chlorhexidine et 372 sous placebo). Il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur les caractéristiques des patients à l'inclusion.

Au total, l'incidence d'ostéite alvéolaire a été de 4,97%, dont 27 patients (7,26%) était sous placebo et 10 (2,69%) sous chlorhexidine. L'utilisation de la chlorhexidine est associée à une diminution significative de l'incidence d'ostéite alvéolaire de 63% (RR=4,57 ; IC95% [1,5-7,7]).

7.1.2 Etude de Dos Santos et al. 2017

► Méthode

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, croisée, dont l'objectif était de comparer les effets de deux formulations de chlorhexidine **avec ou sans alcool** par rapport à un placebo (3 groupes) sur la formation du biofilm gingival (15 ml, 2 fois par jour pendant 3 périodes de 4 jours séparées par des périodes de 10 jours de « wash-out »).

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient des patients de plus de 18 ans, non-fumeurs, avec au moins 20 dents, présentant une gingivite et/ou une parodontite.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la prévention de la formation d'un biofilm subgingival défini par le nombre de surface sans plaque (un score calculé toutes les 24h pendant 96h).

Parmi les critères de jugement secondaires figurait notamment la prévention de la formation d'un biofilm supragingival (Correction de Bonferroni pour la gestion du risque alpha).

⁸ Arteagoitia I et al. Does chlorhexidine reduce bacteremia following tooth extraction? A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2018;13(4):e0195592.

► Résultats

Au total, 35 patients ont été inclus âgés de $22,5 \pm 3,2$ ans ($n=9$ dans le groupe chlorhexidine avec alcool, $n=10$ dans le groupe chlorhexidine sans alcool et $n=16$ dans le groupe placebo) ont été inclus âgés de $22,5 \pm 3,2$ ans.

A 24h, 79,9% des patients du groupe sous chlorhexidine avec alcool, 76,2% des patients du groupe sous chlorhexidine sans alcool et 34,2% des patients du groupe placebo ont eu un score de surface sans biofilm de 0.

A 96h, comparé au groupe placebo, les deux formulations à base de chlorhexidine étaient associées à un plus grand nombre de surface sans biofilm ($p<0,01$). Cependant, aucune différence entre les deux formulations (avec ou sans alcool) n'a été démontrée sur la prévention de la formation du biofilm subgingival et supragingival.

07.2 Méta-analyses

7.2.1 Méta-analyse de James et al. de 2017

► Méthode

Il s'agit d'une méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, publiés jusqu'en septembre 2016, dont l'objectif était de comparer les **effets de la chlorhexidine** utilisée en complément d'une hygiène dentaire mécanique par rapport à une hygiène mécanique seule ou associée à un placebo sur le contrôle des gingivites et des plaques dentaires.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des études comparatives randomisées étaient des études évaluant la chlorhexidine utilisée en complément d'une hygiène dentaire mécanique pendant 4 semaines chez des patients sains adultes et des enfants atteints d'une gingivite ou d'une parodontite et pouvant nécessiter des soins.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était les gingivites.

Les critères de jugement secondaires étaient la plaque dentaire, la coloration dentaire, le calcul dentaire, l'efficacité selon la concentration.

► Résultats

Au total, 51 études ont été incluses (5 345 patients).

La comparaison entre chlorhexidine et un placebo/absence de traitement est détaillée dans le tableau 1 s'agissant du critère principal et des critères secondaires pertinents. A noter que les résultats suggèrent une absence de différence d'efficacité sur les critères secondaires.

Tableau 1: Méta-analyse de James 2017 – Résultats

Comparaison chlorhexidine en bain de bouche versus placebo ou pas de traitement	N patients ECR (preuves de certitude) Hétérogénéité	Moyenne (IC 95%)	
		Contrôle	Chlorhexidine
Index gingival ⁹ De 4 à 6 semaines	N=805 10 ECR (élevé) $I^2 = 67\%$	N= 319 0,93	N=486 0,21 (IC95 ; 0,11- 0,31)
Plaque dentaire ¹⁰ De 4 à 6 semaines	N=805 10 ECR (élevé) $I^2 = 87\%$	N= 388 index de la plaque dentaire : 0,75-1,06 index de « Quigley et Hein » : 1,2 - 3,3	N= 562 1,45 (IC95 ; 1,00 - 1,90)
Coloration dentaire De 4 à 6 semaines	N=415 8 ECR (modéré) $I^2 = 36\%$	N= 209	N= 206 1,07 (IC95 ; 0,80 – 1,34)

⁹ Index gingival de Loe et Silness = échelle de 0 à 3

¹⁰ Echelle incluant un index de la plaque dentaire allant de 0 à 3 et l'index de « Quigley et Hein » allant de 0 à 5

7.2.2 Méta-analyse de Bechier et *al.* de 2010

► Méthode

Il s'agit d'une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, publiés dont l'objectif était de comparer les effets de la chlorhexidine dosée à **0,12% à la chlorhexidine dosée à 0,2%** sur l'accumulation de la plaque dentaire et les paramètres parodontaux.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des études comparatives randomisées étaient des études évaluant la chlorhexidine à 0,12% en comparaison à la chlorhexidine dosée à 0,20% chez des patients adultes

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la plaque dentaire

Les gingivites et les saignements étaient des critères secondaires et exploratoires.

► Résultats

Au total, 7 études ont été incluses (182 et 183 dans chaque groupe).

La chlorhexidine dosée à 0,2% a été associée à une diminution significative de la plaque par rapport au dosage à 0,12% (7 ECR, $p=0,008$, $I^2=0\%$).

Cependant, il n'y a pas eu de différence mise en évidence entre les dosages sur l'incidence de gingivites (1 ECR) et sur les saignements (3 ECR). A noter que la publication ne précise pas en détail les résultats sur ces critères.

7.2.3 Méta-analyse d'Arteagoitia et *al.* 2018¹¹

► Méthode

Il s'agit d'une méta-analyse d'essais comparatifs randomisés dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la **chlorhexidine** administrée avant une extraction dentaire en prévention d'une bactériémie.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des études comparatives randomisées étaient les études évaluant la chlorhexidine en bain de bouche chez les patients devant subir une extraction dentaire et des études sans protocole de bain de bouche avant une extraction dentaire.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la bactériémie.

► Résultats

Au total, 8 études ont été incluses (523 patients dont 267 dans le groupe chlorhexidine et 256 dans le groupe contrôle sans protocole de bain de bouche) avec un score d'hétérogénéité I^2 de 13,07%.

Le résultat sur la bactériémie était : $RR = 0,882$; $IC95\% [0,779 ; 0,975]$, $p=0,014$), en faveur du groupe sous chlorhexidine. L'utilisation de la chlorhexidine en pré-traitement avant une extraction est associée à une diminution significative de la bactériémie de 12%.

07.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

¹¹ Arteagoitia I et al. Does chlorhexidine reduce bacteremia following tooth extraction? A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2018;13(4):e0195592.

07.4 Tolérance

7.4.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance issues de l'étude de Dos Santos et al. 2017 ont suggéré plus d'événements indésirables dans le groupe sous chlorhexidine avec alcool (57,1%) que sans alcool (28,3%). Les événements indésirables les plus fréquents étaient une sensation de brûlure et une perturbation du goût.

7.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) et des PSUR

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée issue du Plan de gestion des Risques et/ou des PSUR.

7.4.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par fréquence :

	Effets indésirables (fréquences indéterminées)
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité à la chlorhexidine ou à l'un des constituants de la solution
Affections gastro-intestinales	Dysgueusie : en début de traitement et réversible à l'arrêt du traitement Sensation de brûlure de la langue : en début de traitement Coloration brune de la langue, réversible à l'arrêt du traitement Coloration brune des dents, prothèses dentaires ou matériaux d'obturation, réversible à l'arrêt du traitement Parotidite Desquamation de la muqueuse buccale

7.4.4 Données issues de la littérature identifiée par la commission de la Transparence

La Commission alerte sur des cas graves même si rares de chocs anaphylactiques chez des patients exposés à des produits contenant de la chlorhexidine^{12,13}.

07.5 Résumé & discussion

La spécialité ADONTEX 0,12 % solution pour bain de bouche (digluconate de chlorhexidine) est indiquée dans le « traitement d'appoint des affections parodontales liées au développement de la plaque bactérienne (gingivites et/ou parodontites), et des soins pré et post-opératoires en odontostomatologie ». Ce médicament peut être utilisé chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, ne contenant pas d'alcool.

Le laboratoire n'a réalisé aucune étude avec la spécialité ADONTEX 0,12 % solution pour bain de bouche (digluconate de chlorhexidine). Les données fournies par le laboratoire sont issues d'une documentation bibliographique concernant les médicaments à base de digluconate de chlorhexidine, en solution buvable.

¹² Odedra KM et al. Chlorhexidine: an unrecognised cause of anaphylaxis. Postgrad Med J 2014;90(1070):709-14.

¹³ Chiewchalernsri C et al. Chlorhexidine Allergy: Current Challenges and Future Prospects. J Asthma Allergy. 2020;13:127-33

► Efficacité

La demande d'inscription du laboratoire repose essentiellement sur deux essais cliniques randomisés et trois méta-analyses deux essais cliniques randomisés et trois revues systématiques et méta-analyses.

L'essai clinique de Halabi et *al.* de 2017¹⁴ dont l'objectif était de comparer les effets de la chlorhexidine dosée à 0,12% après une extraction dentaire dans la prévention des ostéites alvéolaires **par rapport à un placebo** chez 744 patients. L'utilisation de la chlorhexidine a été associée à une diminution significative de l'incidence d'ostéite alvéolaire de 63% (RR=4,57 ; IC95% [1,5-7,7]).

L'essai clinique de Dos Santos et *al.* de 2017¹⁵ dont l'intérêt était limité en raison du faible nombre de patients inclus (n=35) et randomisés en trois groupes. Son objectif était de comparer les effets de deux formulations de chlorhexidine **avec ou sans alcool** par rapport à un placebo pendant 96h. Comparé au groupe placebo, les deux formulations à base de chlorhexidine étaient associées à un plus grand nombre de surface sans biofilm (p<0,01). Cependant, aucune différence entre les deux formulations (avec ou sans alcool) n'a pu être mise en évidence sur la prévention de la formation du biofilm subgingival et supragingival.

Les méta-analyses suggèrent les mêmes résultats que les essais cliniques : un effet positif de la chlorhexidine utilisée en complément d'une hygiène dentaire mécanique par rapport à une hygiène mécanique seule ou associée à un placebo sur le contrôle des gingivites et des plaques dentaires (méta-analyse de James et *al.* 2017) et avant une extraction dentaire en prévention d'une bactériémie (méta-analyse de Arteagoitia et *al.* 2018).

La méta-analyse de Bechier et *al.* 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 sans différence sur l'incidence des gingivites.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

► Tolérance

Le laboratoire n'a pas notifié de risques à partir des données issues d'un plan de gestion des risques. A l'issue des essais cliniques soumis par le laboratoire, il y a eu plus d'événements indésirables dans le groupe sous chlorhexidine avec alcool (57,1%) que sans alcool (28,3%).

Les effets secondaires les plus souvent rapportés des bains de bouche à la chlorhexidine sans alcool sont : la coloration des dents, une dysgueusie, une irritation des muqueuses. La survenue d'effets secondaires est directement liée à la durée du traitement.

A noter qu'au niveau des excipients, ADONTEX (digluconate de chlorhexidine) comporte du chlorure de cétylpyridinium, de l'eugénol et du menthol.

► Discussion

ADONTEX (digluconate de chlorhexidine), comme les autres spécialités en bain de bouche à base de chlorhexidine, constitue un élément complémentaire au brossage dentaire et traitements parodontaux chirurgicaux et mécaniques pouvant être mis en place, mais ne s'y substitue pas. Cette prescription doit être réservée aux patients ne pouvant réaliser une hygiène dentaire optimale par les moyens habituels (brossage dentaire et hygiène interdentaire (fil, brossette)).

Compte tenu :

- Du recul d'utilisation de la chlorhexidine en bain de bouche, et de son efficacité, bien que faible, reconnue dans ces indications,
- De l'absence d'études cliniques spécifiques à la spécialité ADONTEX (digluconate de chlorhexidine) ;

14 Halabi D et al. Chlorhexidine for prevention of alveolar osteitis: a randomised clinical trial. J Appl Oral Sci. 2018;26:e20170245.

15 Santos GOD et al. Chlorhexidine with or without alcohol against biofilm formation: efficacy, adverse events and taste preference. Braz Oral Res 2017;31:e32.

- De l'absence de démonstration de différence entre les bains de bouche à base de chlorhexidine sans alcool (cas d'ADONTEX) ou avec alcool dans la réduction de la formation du biofilm supra et sous-gingival et l'amélioration de l'état gingival ;
- De l'absence de preuves suffisamment robustes permettant de mettre en évidence la supériorité d'une concentration par rapport à une autre, la concentration en chlorhexidine peut être de 0,2% au lieu de 0,12% (cas d'ADONTEX) ;
- Des doutes sur la tolérance, notamment du fait de cas rares mais graves de chocs anaphylactiques chez des patients exposés à des produits contenant de la chlorhexidine et en cas d'usage à long terme (hors-AMM) ;

ADONTEX (digluconate de chlorhexidine) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert.

08 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

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 supragingival et détartrage-surfaçage)¹⁶
- 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 péribuccale 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).

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.

Place d'ADONTEX (digluconate de chlorhexidine) dans la stratégie thérapeutique

Il s'agit d'un traitement de deuxième intention lorsque le brossage de dents seul n'est pas indiqué. En effet, la spécialité ADONTEX (digluconate de chlorhexidine), à base de chlorhexidine en bain de bouche 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 seul :

¹⁶ 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
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 13/16
Avis définitif

- dans les premiers temps du traitement d'une gingivite et d'une parodontite,
- en pré opératoire et en post opératoire, de façon transitoire.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit être respecté : la durée d'utilisation est limitée à 5 jours consécutifs.

La spécialité ADONTEX (digluconate de chlorhexidine) n'est pas recommandée pendant la grossesse ni en cas d'allaitement (<http://lecrat.fr/>).

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 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 peuvent être graves : mobilité dentaire et déchaussement, abcès parodontal.

► Il s'agit d'un traitement préventif.

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

► Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les autres spécialités en bain de bouche à base de chlorhexidine et les soins non chirurgicaux.

► Il s'agit d'un traitement de deuxième intention lorsque le brossage de dents seul n'est pas indiqué. En effet, la spécialité ADONTEX (digluconate de chlorhexidine), à base de chlorhexidine en bain de bouche 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 seul :

- dans les premiers temps du traitement d'une gingivite et d'une parodontite,
- en pré opératoire et en post opératoire, de façon transitoire.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
 - de sa prévalence,
 - du besoin médical déjà couvert par les autres spécialités à base de chlorhexidine,
 - de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et/ou de vie, notamment en l'absence de données de qualité de vie ou sur l'organisation des soins,
 - de l'absence de réponse supplémentaire à un besoin médical déjà couvert,
- ADONTEX (digluconate de chlorhexidine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ADONTEX (digluconate de chlorhexidine) est faible dans le traitement d'appoint des affections parodontales liées au développement de la plaque bactérienne (gingivites et/ou parodontites), et des soins pré et postopératoires en odontostomatologie.

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 les indications et aux posologies de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'absence de données spécifiques à la spécialité ADONTEX (digluconate de chlorhexidine), et notamment par rapport aux autres spécialités à base de chlorhexidine,
- de la couverture du besoin médical par plusieurs alternatives thérapeutiques déjà disponibles ;

la Commission considère qu'ADONTEX (digluconate de chlorhexidine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de chlorhexidine déjà disponibles.

09.3 Population cible

La population cible d'ADONTEX (digluconate de chlorhexidine) correspond aux patients nécessitant un traitement d'appoint des affections parodontales liées au développement de la plaque bactérienne (gingivites et/ou parodontites), et des soins pré et postopératoires en odontostomatologie.

A noter qu'ADONTEX (digluconate de chlorhexidine) est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans, l'absence d'alcool permettant l'utilisation chez l'enfant, les personnes dépendantes à l'alcool, les patients présentant des lésions des muqueuses.

En ce qui concerne les soins pré et postopératoires, les statistiques de la Sécurité Sociale font état de plus de 5 millions d'actes de chirurgie par an.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer l'incidence des parodontites et pathologies gingivales n'a été retrouvée ; l'incidence étant l'indicateur de référence, étant donné que les recommandations pour ADONTEX (digluconate de chlorhexidine) et son RCP indiquent un traitement de courte durée dans les premiers temps de la prise en charge de ces pathologies.

En faisant l'hypothèse que la prise en charge est stable dans le traitement d'appoint des affections parodontales et les soins opératoires, le nombre de patients avec cette indication peut être approché à l'aide des données de population rejointe issues des bases de données de l'Assurance Maladie.

Selon une requête effectuée par la HAS en juillet 2020, le nombre de patients ayant bénéficié d'au moins une délivrance de spécialités à base de chlorhexidine en bain de bouche en 2019.

Ainsi selon les données de remboursement en ville du DCIRS sur la période de 01/01/2019 à 31/12/2019, ce nombre a été de 6 907 329 patients.

Il est néanmoins possible que cette requête ait capté des usages sur plus long terme, ceux-ci étant contre-indiqués par le RCP.

En l'absence de données, cette population ne peut être estimée avec précision. La population cible est estimée à environ 7 millions de patients.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 22 juillet 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui
Présentations concernées	ADONTEX 0,12% solution pour bain de bouche 1 flacon(s) polytéraphthalate (PET) brun de 200 ml avec gobelet(s) doseur(s) en polypropylène (CIP : 3400930 1 49669)
Demandeur	LABORATOIRES PRED
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure Nationale) : 06/07/2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale
Code ATC	A01AB03 Chlorhexidine