



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 janvier 2010

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 1^{er} décembre 2006 (JO du 21 décembre 2006).

GIVALEX, solution pour bain de bouche
Flacon de 125 ml + gobelet-doseur (CIP : 319 741-1)

Laboratoires NORGINE PHARMA

Héxétidine, salicylate de choline, chlorobutanol hemihydraté

Code ATC : A01AB12

Date de l'AMM (procédure nationale) : 9 février 1976, validée le 4 juillet 1996

Motif de l'examen : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

héxétidine, salicylate de choline, chlorobutanol

1.2. Indication

« Traitement local d'appoint des infections de la cavité buccale et soins postopératoires en stomatologie ».

1.3. Posologie et mode d'administration

« Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
- 2 à 4 bains de bouche par jour.

Mode d'emploi :

- Ne pas avaler.
- Utilisation locale en bain de bouche.
- Verser 10 ml de ce produit dans le gobelet-doseur et compléter avec de l'eau jusqu'à la graduation 50 ml. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

A : Voies digestives et métabolisme
A01 : Préparations stomatologiques
A01A : Préparations stomatologiques
A01AB : Antiinfectieux et antiseptiques pour traitement oral local
A01AB12 : héxétidine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison : tous les bains de bouche antiseptiques
Spécialités à base de chlorhexidine : ELUDRIL, PAROEX, PREXIDINE
Spécialités à base de cétylpyridinium, chlorobutanol, eugéno : ALODONT
Spécialités à base de benzoate de sodium, salicylate de sodium, borax, thymol, cinéole et lévomenthol: GLYCO-THYMOLINE

2.3. Traitements à même visée thérapeutique

- les traitements non chirurgicaux

- le brossage bucco-dentaire
- le traitement parodontal mécanique des surfaces dentaires et radiculaires (détartrage supra-gingival et détartrage-surfaçage 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

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Données soumises lors de la demande d'AMM

Pour la spécialité GIVALEX, la validation de l'AMM repose sur 2 rapports d'expertises cliniques réalisées en 1973 et 1974 (il s'agit d'études de cas).

Rappelons que lors de la réévaluation de 1999 – 2001, la Commission de la transparence avait attribué un SMR modéré à l'ensemble des bains de bouche sur la base des données dont elle disposait à l'époque.

3.2. Données nouvelles d'efficacité et de tolérance

Les données cliniques prises en compte pour l'actualisation des données d'efficacité et de tolérance sont les résultats des études cliniques contrôlées et des méta-analyses publiées et postérieures à la dernière évaluation par la Commission (1999-2001) et réalisées dans le cadre de l'octroi de l'indication de l'AMM.

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie.

3.3. Données de la littérature

Une recherche bibliographique complémentaire aux dossiers déposés par les firmes a été demandée au service documentaire de la HAS.

Seules les études de méthodologie recevable (études comparatives, randomisées en double aveugle) permettant d'apprécier l'efficacité et le bénéfice des bains de bouche disponibles en France ont été retenues et seront décrites.

L'efficacité¹ de trois bains de bouche contenant de la chlorhexidine (ELUDRIL, PAROEX et PREXIDINE), un contenant de l'héxétidine (HEXTRIL, spécialité non remboursée) et un du cétylpyridinium (ALODONT) a été évaluée dans une étude ancienne par rapport à un bain de bouche contenant de la chlorhexidine (HIBIDENT) et par rapport à un bain de bouche à base d'eau salée. Cette étude a évalué l'inhibition de la croissance de la plaque dentaire durant 4 jours sans hygiène buccale. L'inhibition de la croissance de la plaque dentaire a été très variable selon les produits. Les spécialités HIBIDENT, PAROEX et PREXIDINE ont inhibé la croissance de la plaque dentaire de manière comparable et supérieure à celle de tous les autres bains de bouche. ELUDRIL et HEXTRIL ont été supérieures à l'eau salée mais pas la spécialité ALODONT.

On ne dispose pas des hypothèses testées, des résultats entre les différents produits testés. Seules les valeurs des « p » sont disponibles dans la publication.

Une étude² comparative, randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance de deux bains de bouche (l'un à base de chlorhexidine à 0,1%, ELUDRIL, l'autre à base d'héxétidine à 0,1%, GIVALEX) par rapport à un placebo pour une durée de traitement de 4 semaines, chez 90 patients âgés en moyenne de 28,4 ans et atteints de gingivite ou parodontite. Les critères principaux de jugement ont été multiples : efficacité antiplaque et efficacité anti-gingivite, déterminées par l'indice de plaque et l'indice gingival, l'indice de saignement et l'indice de décoloration des dents.

¹ Harper PR. Et al. An approach to efficacy screening of mouthrises : studies on a group of French products. Inhibition of salivary bacteria and plaque in vivo. J Clin Periodontol 1995; 22: 723-727.

² Ernst CP, Canbek K, Dillenburger A, Willershhausen B. Clinical study on the effectiveness and side effects of hexetidine and chlorhexidine mouthrinses versus a negative control. Quintessence Int 2005; 36 (8) : 641-652.

Aucune différence entre les 2 bains de bouche n'a été observée sur les critères indice de plaque, indice gingival et indice de saignement.

Par rapport au placebo, une différence statistiquement significative a été observée sur l'indice de plaque dans chaque groupe de traitement, aucune différence n'a été observée sur les critères indice gingival et indice de saignement.

L'indice de décoloration a été significativement plus important dans le groupe traité par chlorhexidine que dans le groupe traité par hététidine ($p=0,0035$) et dans le groupe placebo ($p=0,0001$). Il n'y a pas eu de différence sur ce critère entre le groupe placebo et le groupe traité par hététidine.

Les résultats des différences observées ne sont pas disponibles, seules les valeurs des « p » le sont. La pertinence de la taille d'effet est donc difficilement appréciable.

Dans une autre étude³, randomisée en simple aveugle, l'inhibition du développement de la plaque supra-gingivale et la réduction des gingivites ont été évaluées en comparant l'hététidine et la chlorhexidine 0,12% et à une solution hydroalcoolique (groupe témoin) après 2 semaines de traitement chez 134 patients atteints de gingivite.

Une diminution statistiquement significative ($p<0,001$) a été observée dans les groupes de traitement par hététidine et chlorhexidine par rapport au groupe témoin sur les critères : indice de plaque (réduction d'environ 33%), indice gingival (amélioration de 6,3% avec l'hététidine, de 9,2% avec la chlorhexidine), indice de saignement gingival (amélioration de 56% dans le groupe hététidine, de 63% dans le groupe chlorhexidine).

3.4. Données de prescription

La base de données IMS Healthcare, habituellement utilisée par la Commission, n'est pas pertinente dans ce cas, car les chirurgiens dentistes et les stomatologistes n'y sont pas représentés. Le faible nombre de prescriptions de la plupart des bains de bouche relevé à travers cette base ne permet donc pas l'analyse qualitative des données.

On dispose des données issues du panel PRESCRIPT du groupe TNS Healthcare⁴. Ce panel a étudié les prescriptions dentaires et les recommandations orales d'un panel de 255 chirurgiens-dentistes durant 2 semaines complètes de travail, en juillet et août 2008.

Les données générales sur la prescription des bains de bouche ont été les suivantes :

- les bains de bouches ont fait l'objet de 1 514 prescriptions (soit 30% des prescriptions totales),
- les principaux motifs de prescription de bains de bouche sont l'hygiène et prophylaxie (26%), la chirurgie (24%) et la parodontopathie (21%),
- les principaux motifs de consultation conduisant à une prescription de bains de bouche sont les soins dentaires (36%) et les soins gingivaux (38%),
- la durée du traitement par bains de bouche est comprise entre 6 et 10 jours pour 59% des prescriptions
- 67% des ordonnances ont concerné des patients âgés de 36 à plus de 56 ans et 27% des ordonnances des patients âgés entre 14 et 35 ans.

La pertinence de ces données est discutable car l'analyse a été réalisée sur un faible nombre de praticiens et sur une courte durée, mais ces données ont l'avantage d'avoir analysé spécifiquement les prescriptions des bains de bouche.

Les données de remboursement issues de la base SNIIR-AM⁵ pour l'année 2008 ont été les suivantes :

³ Sharma NC, Galustians HJ, Qaqish J, Charles CH, Vincent JW, McGuire JA. Antiplaque and antigingivitis effectiveness of a hexetidine mouthwash. J Clin Periodontol 2003; 30 (7) : 590-594.

⁴ Panel PRESCRIT – prescription dentaire et recommandation orale (vague 1) septembre 2008

- en 2008, l'assurance maladie a remboursé près de 23 millions de boîtes de bains de bouche.
- ELUDRIL a été la spécialité la plus remboursée avec 64,4% des prescriptions remboursées, suivie de la spécialité ALODONT avec 22% des prescriptions remboursées et de la spécialité PREXIDINE (11%).
- 55,8% des prescriptions de bains de bouche (soit 13 millions de flacons) ont été faites par des chirurgiens dentistes, 27,8%(soit 6 millions de flacons) par des médecins généralistes.

3.5. Conclusion

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 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 hygiène.

Selon l'expertise de l'INSERM⁶, l'héxétidine (GIVALEX) a une efficacité certaine mais moindre que celle de la chlorhexidine (même spectre antibactérien mais pas d'action sur les levures) et des effets indésirables (endolorissement, ulcération, perte de goût, engourdissement). Le chlorure de cétylpyridinium (ALODONT) s'est avéré un agent anti-plaque peu efficace.

Aucune information relative aux autres principes actifs antiseptiques n'est disponible.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Réévaluation du service médical rendu par l'ensemble des bains de bouche

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.

En l'absence de données cliniques de niveau de preuve suffisant, le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité GIVALEX ne peut être établi.

Seules les spécialités à base de chlorhexidine ont un intérêt dans la prise en charge des infections de la cavité buccale et en post-opératoire.

⁵ SNIIR-AM (Système National d'Information Inter-Régional de l'Assurance Maladie) : extraction par date de remboursement, pour tous les régimes du SNIIR-AM, en France et toutes les spécialités et ce pour l'ensemble des produits visés par la réévaluation :

⁶ Expertise collective de l'INSERM sur les maladies parodontales, thérapeutique préventive en parodontologie (1999)

Place dans la stratégie thérapeutique^{7 8 9}

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)¹⁰
- 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, le rôle des bains de bouche n'est que d'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 surfaçage, constituent des thérapeutiques suffisantes pour traiter la parodontite initiale.

⁷ Parodontopathies : diagnostic et traitements. Recommandations de l'ANAES. Mai 2002

⁸ Guide de prévention des infections liées aux soins réalisés en chirurgie dentaire et stomatologie. Ministère de la Santé et des Solidarités. DGS, juillet 2006

⁹ Expertise collective de l'INSERM sur les maladies parodontales, thérapeutique préventive en parodontologie (1999)

¹⁰ 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

Ainsi, la spécialité GIVALEX n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.
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.

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.

Au vu de tous ses éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par la spécialité GIVALEX est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.

4.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.