



Hypertrophie gingivale induite par les inhibiteurs calciques : obligation de pharmacovigilance et conduite à tenir du chirurgien-dentiste

Shana Schaufuss

► To cite this version:

Shana Schaufuss. Hypertrophie gingivale induite par les inhibiteurs calciques : obligation de pharmacovigilance et conduite à tenir du chirurgien-dentiste. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03163532

HAL Id: dumas-03163532

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03163532>

Submitted on 9 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.



UNIVERSITÉ DE PARIS
UFR D'ODONTOLOGIE - MONTROUGE

Année 2020

N° M050

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 07 juillet 2020

Par

Shana SCHAUFUSS

**Hypertrophie gingivale induite par les inhibiteurs calciques :
obligation de pharmacovigilance et conduite à tenir du chirurgien-
dentiste**

Dirigée par M. le Docteur Farid Ghoul

JURY

M. le Professeur Philippe Pirnay

M. le Docteur Jean-Claude Tavernier

M. le Docteur Olivier Le May

M. le Docteur Farid Ghoul

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur



Tableau des enseignants de l'UFR

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme DAVIT-BÉAL Mme DURSUN Mme VITAL	M. COURSON Mme JEGAT Mme SMAIL-FAUGERON Mme VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE		Mme BENAHEMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN Mme LE NORCY
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme FOLLIGUET M. PIRNAY	Mme GERMA M. TAVERNIER
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER Mme GOSSET	M. BIOSSE DUPLAN M. GUEZ
	CHIRURGIE ORALE	M. MAMAN Mme RADOI	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. MOREAU M. NGUYEN Mme TAÏHI
	BIOLOGIE ORALE	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme SÉGUIER Mme POLIARD	M. ARRETO Mme BARDET (MCF) Mme CHARDIN M. FERRE M. LE MAY
3. RÉHABILITATION ORALE	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme BOUKPESSI Mme CHEMLA	Mme BERÈS Mme BESNAULT M. BONTE Mme COLLIGNON M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSES	Mme WULFMAN	M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	M. SALMON	M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON CHABOUIS Mme MANGIONE Mme TILOTTA
	PROFESSEURS ÉMÉRITES	M. BÉRENHOLC Mme BRION M. LASFARGUES M. LAUTROU M. LEVY	M. PELLAT M. PIERRISNARD M. SAFFAR Mme WOLIKOW
Liste mise à jour le 04 novembre 2019			

Remerciements

À M. le Professeur Philippe Pirnay

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifié en Médecine bucco-dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Habilité à Diriger des Recherches

Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Montrouge

Praticien hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Chef de service de l'hôpital Henri-Mondor

Officier de l'ordre des palmes académiques

Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie dentaire

Lauréat de l'Académie Nationale de Médecine

Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie

Je vous remercie du grand honneur que vous m'accordez en acceptant la présidence de ce jury de thèse d'exercice. Merci pour votre disponibilité tout au long de mes études. Je retiendrai votre rigueur et votre bienveillance à l'égard de chacun de vos étudiants. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

À M. le Docteur Jean-Claude Tavernier

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Docteur en Sciences odontologiques

Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Montrouge

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Chevalier de l'ordre national du mérite

Officier de l'ordre des palmes académiques

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À M. le Docteur Olivier Le May

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur en Sciences odontologiques

Docteur en Sciences

Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Montrouge

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Chevalier de l'ordre des palmes académiques

Qui me fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury. Je vous remercie pour votre gentillesse et pour la qualité de votre enseignement théorique et clinique. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus vive reconnaissance et de mon profond respect.

À M. le Docteur Farid Ghoul

Docteur en Chirurgie dentaire

Assistant Hospitalo-Universitaire, UFR d'Odontologie - Montrouge

Qui me fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail. Merci pour votre implication, votre investissement et votre disponibilité. Je vous remercie pour le temps et l'aide que vous m'avez accordé lors de la rédaction de ce travail, avec patience et gentillesse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus grande gratitude et de mon profond respect.

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : GENERALITES	5
1.1 LE PARODONTE SUPERFICIEL, SIEGE DES HYPERTROPHIES GINGIVALES MEDICAMENTEUSES	5
1.1.1 <i>Topographie du parodonte superficiel</i>	5
1.1.2 <i>Aspect clinique du tissu gingival</i>	6
1.1.3 <i>Histologie du tissu gingival</i>	8
1.2 L'HYPERTROPHIE GINGIVALE D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE (HGM)	9
1.2.1 <i>Définition des HGM</i>	9
1.2.2 <i>Etiopathogénie des HGM</i>	10
1.2.3 <i>Prévalence des HGM</i>	14
1.3 DONNEES HISTOLOGIQUES DES HGM	15
1.4 ASPECT CLINIQUE ET DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	16
1.4.1 <i>Aspect clinique des HGM</i>	16
1.4.2 <i>Diagnostics différentiels des HGM</i>	19
2 : L'HYPERTROPHIE GINGIVALE MEDICAMENTEUSE INDUITE PAR LES INHIBITEURS CALCIQUES	21
2.1 PRESENTATION DE LA CLASSE DES INHIBITEURS CALCIQUES	21
2.2 PHARMACOLOGIE DES INHIBITEURS CALCIQUES	22
2.2.1 <i>Métabolisme calcique et les canaux calciques voltage-dépendants</i>	22
2.2.2 <i>Mode d'action des inhibiteurs calciques</i>	23
2.3 LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES INHIBITEURS CALCIQUES	25
2.3.1 <i>L'hypertension artérielle</i>	25
2.3.2 <i>L'insuffisance coronarienne</i>	25
2.3.3 <i>Les troubles du rythme cardiaque</i>	26
2.4 L'HYPERTROPHIE GINGIVALE, EFFET INDESIRABLE MAJEUR DES INHIBITEURS CALCIQUES	26
2.4.1 <i>Les effets indésirables des inhibiteurs calciques</i>	26
2.4.2 <i>Mécanismes physiopathologiques des hypertrophies gingivales médicamenteuses</i>	27
3 : OBLIGATION DE PHARMACOVIGILANCE DU CHIRURGIEN-DENTISTE	37
3.1 PRESENTATION DE LA PHARMACOVIGILANCE	37
3.1.1 <i>L'organisation de la pharmacovigilance en France</i>	37
3.1.2 <i>L'obligation de déclaration d'un effet indésirable à des fins de pharmacovigilance</i>	39
3.1.3 <i>Exploitation scientifique d'une notification d'un effet indésirable médicamenteux</i>	40

3.2 HYPERTROPHIE GINGIVALE INDUITE PAR LES INHIBITEURS CALCIQUES : ETUDE OBSERVATIONNELLE RETROSPECTIVE AUPRES DE LA BANQUE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE	42
3.2.1 <i>Matériel et méthodes</i>	43
3.2.2 <i>Résultats</i>	44
3.2.3 <i>Discussion</i>	49
4 : CONDUITE A TENIR FACE A UNE HYPERTROPHIE GINGIVALE MEDICAMENTEUSE INDUITE PAR UN INHIBITEUR CALCIQUE.....	56
4.1 CORRESPONDANCE AVEC LE MEDECIN PRESCRIPTEUR.....	56
4.2 THERAPEUTIQUE PARODONTALE NON CHIRURGICALE.....	57
4.3 THERAPEUTIQUE PARODONTALE CHIRURGICALE	58
4.4 OBLIGATION DE DECLARATION DE PHARMACOVIGILANCE	59
4.5 SUIVI THERAPEUTIQUE	59
CONCLUSION.....	61
BIBLIOGRAPHIE	62
TABLE DES FIGURES.....	67
TABLE DES TABLEAUX.....	68
ANNEXES.....	69

Introduction

L'hypertrophie gingivale ou accroissement gingival est une gingivopathie caractérisée par une augmentation de la masse tissulaire de la gencive, elle peut être localisée ou généralisée et peut conduire à un recouvrement partiel ou total des dents. Cette gingivopathie engendre des préjudices esthétiques et fonctionnels majeurs pouvant constituer un motif de consultation chez le chirurgien-dentiste.

L'hypertrophie gingivale médicamenteuse (HGM) est un effet indésirable iatrogénique provoqué par plusieurs classes de médicaments parmi lesquelles figurent les inhibiteurs calciques.

L'HGM induite par les antagonistes calciques est un effet indésirable fréquent, avec une prévalence élevée supérieure à 20 %.

Les antagonistes calciques forment une famille pharmacologique hétérogène de trois séries chimiques différentes : dihydropyridines, phénylalkylamines et benzothiazépines. Ils sont principalement indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance coronarienne et des troubles du rythme. A l'heure actuelle, les mécanismes physiopathologiques des HGM, à l'échelle cellulaire et moléculaire, restent encore imparfaitement élucidés.

Il est cependant reconnu que les HGM sont des lésions gingivales multifactorielles. Les facteurs ou indicateurs de risque impliqués doivent être identifiés et considérés lors du traitement. La prévention, le diagnostic et la prise en charge des HGM induite par les inhibiteurs calciques font partie du champ de compétences du chirurgien-dentiste.

Depuis 2011, la notification de cet effet indésirable non grave à un centre de référence de pharmacovigilance est une obligation pour l'ensemble des professionnels de santé.

L'objectif de cette thèse d'exercice est de mieux connaître les obligations de pharmacovigilance du chirurgien-dentiste et de proposer une conduite à tenir pour la prise en charge des HGM induites par les inhibiteurs calciques.

La première partie est une description clinique et histologique des HGM.

La seconde partie est consacrée à la pharmacologie des inhibiteurs calciques, leurs indications thérapeutiques ainsi que les mécanismes physiopathologiques des HGM induites par les inhibiteurs calciques.

Dans la troisième partie, après une présentation de l'organisation de la pharmacovigilance en France et du rôle du chirurgien-dentiste.

La troisième partie expose l'organisation de la pharmacovigilance et le rôle du chirurgien-dentiste dans la notification des HGM induites par les inhibiteurs calciques. Pour évaluer la déclaration de cet effet indésirable, une étude observationnelle rétrospective a été réalisée auprès de la Banque nationale de pharmacovigilance.

Enfin, dans une quatrième partie, nous proposons une stratégie thérapeutique pour le chirurgien-dentiste pour guider la prise en charge des HGM induites par un inhibiteur calcique.

1 : Généralités

Le parodonte constitue l'appareil d'ancrage de la dent. Il est composé de quatre tissus : la gencive, le cément, le ligament alvéolo-dentaire et l'os alvéolaire. La gencive, composante superficielle, visible du parodonte, est le siège des hypertrophies gingivales d'origine médicamenteuse.

1.1 Le parodonte superficiel, siège des hypertrophies gingivales médicamenteuses

1.1.1 Topographie du parodonte superficiel ^{1 2 3}

D'un point de vue anatomique, la gencive peut être divisée en trois zones topographiques : la gencive libre, la gencive attachée et la gencive interdentaire.

1.1.1.1 La gencive libre

La gencive libre ou marginale forme une collerette festonnée qui suit le collet des dents en vestibulaire, en lingual et en palatin. Cette portion de gencive est dite « libre » car elle n'est pas fermement attachée à la dent. Elle est bordée sur sa face interne par le sulcus puis par l'attache épithéliale qui n'adhère que très faiblement à la surface dentaire. Elle est limitée coronairement par le bord libre de la gencive et apicalement par un sillon marginal inconstant, situé en regard de la jonction amélo-cémentaire. Ce sillon marginal marque la frontière entre la gencive marginale et la gencive attachée. La hauteur de la gencive libre avoisine 1,5 mm. Cette mesure comprend la hauteur du sillon gingivo-dentaire (environ 0,5 mm) et la hauteur de l'attache épithéliale (environ 1 mm). La hauteur de la gencive libre correspond à la profondeur mesurée lors du sondage parodontal.

1.1.1.2 La gencive attachée

La gencive attachée s'étend du sillon marginal à la ligne muco-gingivale. Cette portion de gencive est fermement « attachée » au cément supracrestal, au périoste et à l'os alvéolaire.

¹ Dridi, Gaultier, et Ejeil, *La gencive pathologique de l'enfant à l'adulte : diagnostics et thérapeutiques*.

² Borghetti et Monnet-Corti, *Chirurgie plastique parodontale et péri-implantaire*.

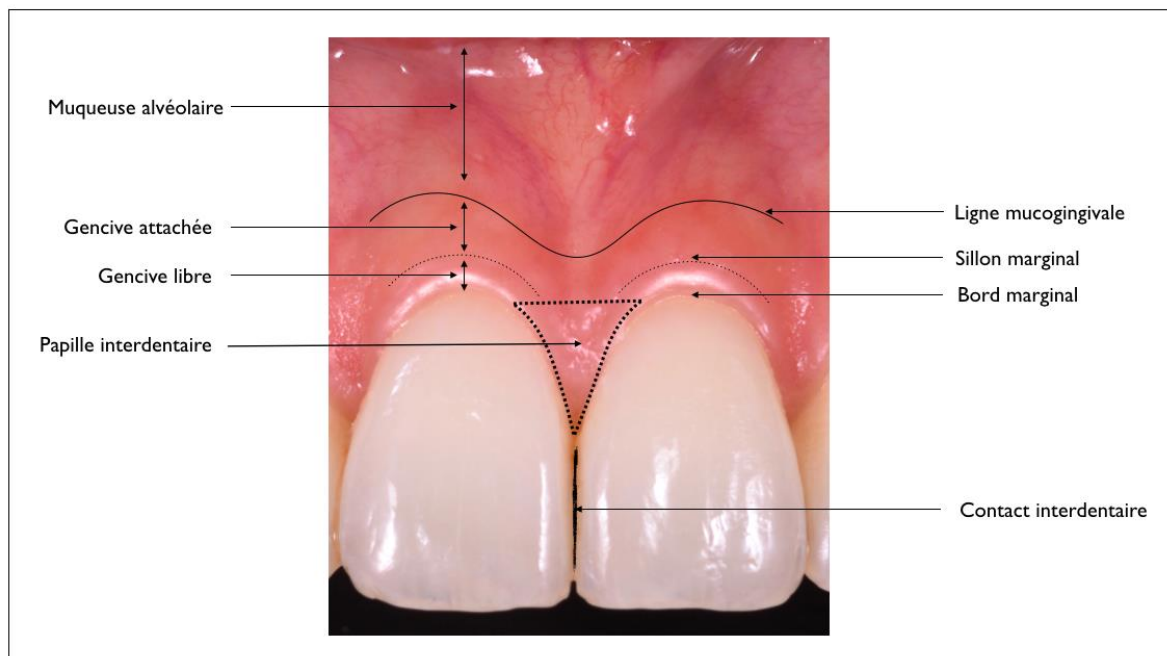
³ Bouchard, *Parodontologie & dentisterie implantaire. Volume 1, Médecine parodontale*.

La gencive attachée est uniquement présente en vestibulaire et en lingual. Au palais, le palais dur et les procès alvéolaires sont recouverts par une fibromuqueuse.

1.1.1.3 La gencive interdentaire

La gencive interdentaire ou papille correspond à la portion gingivale occupant l'espace interdentaire. Elle est limitée coronairement par la surface de contact interdentaire, latéralement par les faces proximales des dents adjacentes et apicalement par le septum osseux interdentaire qui la soutient. La papille est décrite avec deux versants triangulaires, un vestibulaire et un lingual (ou palatin) fusionnant au niveau du col papillaire.

Figure 1 : Topographie de la gencive



Source : Auteur d'après Dr Ghoul et Dr Laccourreye, 2019.

1.1.2 Aspect clinique du tissu gingival

La gencive est un tissu de recouvrement dont la principale fonction est d'assurer la protection du parodonte profond en constituant une barrière physique entre le milieu extérieur septique et le milieu intérieur aseptique.

A l'état sain, la gencive se caractérise par :

- Une couleur rose corail. La teinte de la gencive peut varier selon l'intensité de la vascularisation, l'épaisseur de l'épithélium gingival et la pigmentation mélanique.
- Un contour festonné qui suit de façon homothétique les collets dentaires.
- Une consistance ferme.
- Une texture lisse dans sa portion libre et piquetée en peau d'orange dans sa portion attachée. Cependant, ce piqueté gingival est inconstant selon l'individu, l'âge et le secteur dentaire.
- Un volume non augmenté.

En présence d'une inflammation, ces caractéristiques peuvent être altérées. La gencive inflammatoire est rouge vif et l'œdème associé entraîne une perte du piqueté gingival laissant place à une gencive lisse, molle et aux contours modifiés. Le saignement au sondage est le signe cardinal de l'inflammation parodontale.

Figure 2 : Modification des caractéristiques de la gencive en présence d'une gingivite bactérienne



Source : Dr. Ghoul, 2020.

1.1.3 Histologie du tissu gingival ^{4 5}

La gencive est une muqueuse orale masticatoire composée d'un tissu épithélial et d'un tissu conjonctif. Le compartiment épithélial est séparé du chorion conjonctif par une membrane basale qui assure une fonction nutritive pour le tissu épithélial et une fonction mécanique de cohésion entre les deux tissus.

1.1.3.1 Les épithéliums gingivaux

Le tissu épithélial gingival est un épithélium malpighien, pavimenteux et stratifié. La gencive en présente trois types distincts : l'épithélium gingival de surface sur son versant externe ; l'épithélium sulculaire et l'épithélium de jonction sur son versant interne.

- L'épithélium gingival de surface

L'épithélium gingival de surface est un épithélium kératinisé (ortho ou parakératinisé) qui présente de nombreuses digitations ou « crêtes épithéliales » qui s'invaginent dans le tissu conjonctif sous-jacent.

En dehors des kératinocytes, l'épithélium gingival de surface est également peuplé de mélanocytes, de cellules de Langerhans, de cellules de Merkel et de cellules inflammatoires (lymphocytes, plasmocytes et mastocytes). En revanche, il ne contient ni vaisseaux sanguins ni nerfs.

- L'épithélium sulculaire

L'épithélium sulculaire est un épithélium non kératinisé, en continuité avec l'épithélium gingival de surface. Il s'étend du rebord marginal de la gencive à l'épithélium de jonction et constitue la paroi molle du sillon gingivodentaire. L'épithélium sulculaire est également dépourvu de vaisseaux sanguins et de nerfs.

- L'épithélium de jonction

L'épithélium de jonction est aussi non kératinisé. Il s'étend de l'épithélium sulculaire jusqu'aux fibres conjonctives insérées dans le ciment au niveau de la jonction amélo-cémentaire.

L'épithélium de jonction constitue la paroi apicale du sillon gingivodentaire et assure ainsi sa fermeture hermétique. Il a la particularité d'être intercalé entre deux membranes basales. La membrane interne (épithélio-mésenchymateuse) assure son ancrage au tissu conjonctif tandis que la membrane externe (épithélio-amélaire) lui permet d'adhérer à la surface dentaire. L'épithélium de jonction constitue ainsi l'attache épithéliale en assurant l'ancrage du tissu gingival à la dent.

⁴ Dridi, Gaultier, et Ejeil, *La gencive pathologique de l'enfant à l'adulte : diagnostics et thérapeutiques*.

⁵ Bouchard, *Parodontologie & dentisterie implantaire. Volume 1, Médecine parodontale*.

A la différence des autres épithéliums gingivaux, l'épithélium de jonction est innervé (terminaisons nerveuses intra-épithéliales), mais reste non vascularisé.

1.1.3.2 Le tissu conjonctif gingival

Le tissu conjonctif gingival est un tissu dense, innervé et richement vascularisé. Il est constitué par de nombreux faisceaux de collagène qui assurent d'une part sa cohésion intrinsèque et d'autre part l'attache du tissu gingival à la surface osseuse et à la surface dentaire.

Le tissu conjonctif est peuplé de fibroblastes, de mastocytes et de cellules inflammatoires (macrophages, polynucléaires, lymphocytes T et plasmocytes).

1.1.3.3 L'attache supracrestale

L'adhésion de la gencive à la dent est assurée par une attache épithéliale et une attache conjonctive. Cette double attache épithélio-conjonctive constitue « l'espace biologique » ou « attache supracrestale ». L'attache épithéliale est assurée par l'épithélium de jonction qui adhère à la dent via les hémidesmosomes de la lame basale externe. L'attache conjonctive est constituée des fibres de collagène supracrestales qui s'insèrent dans le ciment.

L'attache supracrestale s'étend du fond du sulcus au rebord crestal de l'os alvéolaire.

La hauteur de l'attache supracrestale est très variable. Elle mesure en moyenne 2 mm, en considérant les hauteurs respectives de l'attache épithéliale (0,97 mm en moyenne) et de l'attache conjonctive (1,07 mm en moyenne).

1.2 L'hypertrophie gingivale d'origine médicamenteuse (HGM)

1.2.1 Définition des HGM

L'hypertrophie gingivale ou accroissement gingival, se caractérise par une augmentation de la masse tissulaire gingivale, pouvant être localisée ou généralisée et recouvrant partiellement ou totalement les dents. Le terme d'hypertrophie désigne ici l'augmentation des tissus à l'échelle macroscopique sans faire référence aux mécanismes étiopathogéniques sous-jacents (œdème, augmentation de la taille des cellules, multiplication cellulaire, infiltration cellulaire ou formation excessive de matrice extracellulaire).

Par abus de langage, le terme d'hyperplasie est souvent utilisé en clinique pour désigner une hypertrophie gingivale. L'hyperplasie est définie comme une augmentation du volume consécutive à

une multiplication cellulaire. L'hyperplasie correspond donc à un des mécanismes étiopathogéniques à l'échelle histologique pouvant être à l'origine de l'hypertrophie.

Plusieurs étiologies peuvent être responsables de ce type de gingivopathie : génétique, hormonale, nutritionnelle, hémopathique, systémique et médicamenteuse.

En effet, une augmentation du volume gingival peut être un effet secondaire à la prise de certains médicaments. Ces gingivopathies iatrogéniques sont regroupées sous le terme d'hypertrophie gingivale médicamenteuse (HGM). Les anglo-saxons qualifient ce phénomène de « DIGO », acronyme de Drug Induced Gingival Overgrowth.⁶

1.2.2 Etiopathogénie des HGM

L'étiopathogénie des HGM est complexe, multifactorielle et non complètement élucidée.

1.2.2.1 Les médicaments impliqués dans les HGM

Trois classes de médicaments sont principalement impliquées dans les HGM : les antiépileptiques, les immunosuppresseurs et les inhibiteurs calciques.

- Les antiépileptiques

La phénytoïne, dérivée de l'hydantoïne, est un antiépileptique non sédatif. Cet anticonvulsivant est indiqué pour la prise en charge de l'épilepsie et certaines formes de névralgies. Les premiers cas d'hypertrophie gingivale chez les patients traités par phénytoïne ont été rapportés dès 1939.⁷

Aujourd'hui, compte tenu de ses effets indésirables et de ses interactions médicamenteuses, la prescription de la phénytoïne est très limitée.⁸

- Les immunosuppresseurs

Parmi les immunosuppresseurs, la ciclosporine est la molécule la plus impliquée dans les cas d'HGM. Elle a été initialement utilisée comme antimicrobien puis comme immunosuppresseur. La ciclosporine est essentiellement indiquée en prévention des rejets d'organes transplantés, mais est aussi prescrite pour le traitement de plusieurs maladies auto-immunes comme la polyarthrite, la sarcoïdose ou le pemphigus.⁹

Son effet iatrogène sur la gencive a été établi au début des années 1980.

- Les inhibiteurs calciques

⁶ Hassell et Hefti, « Drug-induced gingival overgrowth : old problem, new problem ».

⁷ Seymour, Thomason, et Ellis, « The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth ».

⁸ Sibaud et al., « Accroissements gingivaux : approche pragmatique ».

⁹ Moffitt, Bencivenni, et Cohen, « Drug-induced gingival enlargement ».

Les médicaments antagonistes des canaux calciques, plus communément appelés inhibiteurs calciques, forment une famille pharmacologique hétérogène avec trois séries chimiques différentes : les dihydropyridines, les phénylalkylamines et les benzothiazépines.

Ils sont particulièrement indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Les inhibiteurs calciques sont la troisième classe de médicaments incriminée dans l'accroissement gingival iatrogénique. Cet effet indésirable a été mis en évidence par Lederman et al. en 1984.¹⁰

La molécule impliquée était à l'époque la nifédipine appartenant à la famille des dihydropyridines. Depuis, de nombreuses publications ont démontré l'implication des autres familles d'inhibiteurs calciques dans l'étiopathogénie des HGM.¹¹

1.2.2.2 Facteurs de risque des HGM

Les HGM sont des lésions gingivales multifactorielles. Plusieurs facteurs ou indicateurs ont été identifiés comme pouvant augmenter le risque de survenue d'HGM.

- La plaque dentaire

La plaque dentaire est considérée comme le principal facteur de risque des HGM. La réaction inflammatoire induite par l'accumulation de la plaque dentaire semble potentialiser l'expression clinique des HGM.

Dans la classification des maladies parodontales d'Armitage, les HGM constituent une entité clinique à part entière : « maladies gingivales induites par la plaque et modifiées par les médicaments ». ¹²

Dans la nouvelle classification des maladies parodontales de Chicago, adoptée en 2017, l'accroissement gingival médicamenteux figure toujours au sein des « gingivites induites par la plaque ». ¹³ Ces deux classifications de références soulignent ainsi le rôle déterminant que joue la plaque dentaire dans le développement des HGM.

Il est cependant difficile de déterminer si l'accumulation de la plaque dentaire est un cofacteur ou la conséquence des HGM. En effet, des accroissements gingivaux médicamenteux sont également observés chez des patients en bonne santé gingivale et présentant une bonne hygiène buccodentaire (indice de plaque < 20 %). ¹⁴

¹⁰ Lederman et al., « Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy ».

¹¹ Prisant et Herman, « Calcium channel blocker induced gingival overgrowth ».

¹² Armitage, « Development of a classification system for periodontal diseases and conditions ».

¹³ Papapanou et al., « Periodontitis : consensus report of workgroup 2 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions : classification and case definitions for periodontitis ».

¹⁴ Lechien, Moussali, et Sojod, « Hypertrophies gingivales d'origine médicamenteuse ».

- L'hérédité et la susceptibilité génétique

Les HGM sont des effets secondaires non systématiques. Autrement dit, tous les patients traités par la phénytoïne, la ciclosporine ou par des inhibiteurs calciques ne présentent pas obligatoirement des HGM. L'expression de cet effet secondaire semble être conditionnée par l'hérédité et la susceptibilité individuelle. Plusieurs auteurs incriminent un polymorphisme génétique du cytochrome P450 et/ou du gène HLA prédisposant les patients traités par ces médicaments à l'HGM. ^{15 16 17}

- Le sexe

La prévalence et la sévérité des HGM sont plus importantes chez les hommes. Ce différentiel pourrait être lié au métabolisme des hormones stéroïdiennes et plus particulièrement à la testostérone qui présente des concentrations tissulaires plus importantes chez l'homme. La testostérone pourrait stimuler la croissance des fibroblastes gingivaux à l'origine d'une synthèse accrue de collagène conduisant ainsi à un accroissement gingival.

En 1999, une étude d'Ellis et al., portant sur 919 patients, a établi un sex ratio de l'ordre de 3 (Homme/Femme) pour les hypertrophies gingivales impliquant la prise de Nifédipine. En revanche, au cours de cette étude il a été observé que le sexe aurait un impact moindre pour les HGM associées à un antiépileptique ou un immunosuppresseur. ¹⁸

- L'âge

La prévalence et la sévérité des HGM sont plus élevées chez les enfants et les adolescents que chez les adultes pour les traitements antiépileptiques et immunosuppresseurs.

Là encore l'hypothèse hormonale est avancée pour expliquer le risque accru d'hypertrophie gingivale chez le sujet jeune. ¹⁹

Cependant il ne faut pas négliger que l'influence de l'âge sur la survenue des HGM reflète la population cible des médicaments. En effet la phénytoïne est principalement prescrite chez le sujet jeune alors que les inhibiteurs calciques sont indiqués à un âge moyen ou avancé. La ciclosporine est, elle, prescrite à tous les âges.

- Caractéristiques du traitement médicamenteux

¹⁵ Margiotta et al., « Cyclosporin- and nifedipine-induced gingival overgrowth in renal transplant patients : correlations with periodontal and pharmacological parameters, and HLA-antigens ».

¹⁶ Thomason et al., « Determinants of gingival overgrowth severity in organ transplant patients. An examination of the rôle of HLA phenotype ».

¹⁷ Cebeci et al., « Evaluation of the frequency of HLA determinants in patients with gingival overgrowth induced by cyclosporine-A ».

¹⁸ Ellis et al., « Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers : a community-based study ».

¹⁹ Seymour, « Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease ».

La prescription concomitante de médicaments susceptibles d'induire une hypertrophie gingivale amplifie le risque de survenue de cet effet indésirable.

Ceci peut être notamment observé chez des patients hypertendus greffés sous ciclosporine. En effet, la prise de cet immunosuppresseur peut être associée à une hypertension artérielle traitée par des inhibiteurs calciques.²⁰

Ce risque est cependant moins important en cas d'association de l'inhibiteur calcique avec un autre immunosuppresseur comme le tacrolimus ou le sirolimus.

La prévalence des HGM induite par la prise de phénytoïne peut également être augmentée si elle est associée à d'autres anticonvulsivants.

Plusieurs auteurs se sont intéressés aux données pharmacocinétiques (dose journalière, concentration sanguine, salivaire et crémulaire) de ces traitements médicamenteux pour expliquer la survenue de l'HGM.^{21 22}

A l'heure actuelle ces paramètres pharmacocinétiques n'ont été que très instamment ou marginalement associés à des accroissements gingivaux. Il semblerait cependant qu'une concentration seuil du médicament, spécifique à chaque individu, doive être atteinte pour déclencher cet effet indésirable.²³

La sévérité de l'HGM dépend surtout de la molécule incriminée en intégrant la dose, la fréquence et la chronicité du traitement.

L'expression clinique des HGM varie d'un patient à un autre (âge, sexe, contrôle de plaque, traitements associés) et d'un site à un autre.

En présence d'un médicament responsable, la variabilité de cet effet iatrogène s'expliquerait en grande partie par une prédisposition génétique aux HGM.

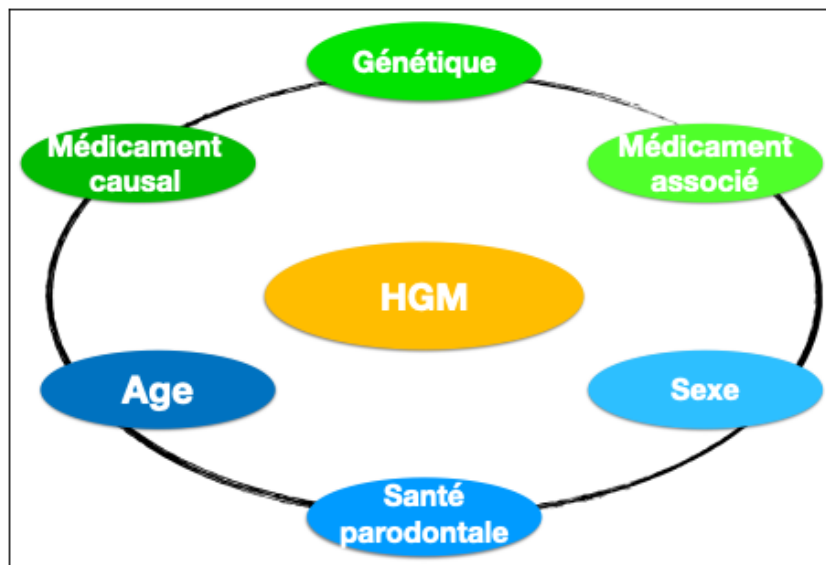
²⁰ Petti et al., « Orofacial diseases in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients ».

²¹ Subramani, Rathnavelu, et Alitheen, « The possible potential therapeutic targets for drug induced gingival overgrowth. »

²² Seymour, « Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease ».

²³ Subramani, Rathnavelu, et Alitheen, « The possible potential therapeutic targets for drug induced gingival overgrowth. »

Figure 3 : Facteurs de risques des HGM



Source : Auteur, 2020.

1.2.3 Prévalence des HGM

Plusieurs études épidémiologiques ont tenté d'estimer la prévalence de l'HGM. Les résultats montrent des écarts importants entre ces études et ceci pour les trois classes de médicaments.

Tableau 1 : Prévalence de l'hypertrophie gingivale d'origine médicamenteuse

Articles cités dans le tableau 24 25 26 27 28 29 30 31 32

Classe pharmacologique	Dénomination Commune Internationale (DCI)	Prévalence	Etudes	
			Auteurs	Type d'étude
Inhibiteurs calciques	Nifédipine	20% – 83%	Ellis et al. (1999)	Revue de la littérature
	Nifédipine	6.3%	Ellis et al. (1999)	Prospective
	Nifédipine	5% - 20%	Meisel et al. (2006)	Rétrospective
	Amlodipine	1.7% - 5.1%	Karnik et al. (2012)	Prospective
	Félodipine	Rare	Dongari-Bagtzoglou et al. (2004)	Rétrospective
	Diltiazem	31% - 50%	Miranda et al. (2005)	Prospective
	Vérapamil	21% - 36%	Miranda et al. (2005)	Prospective
Antiépileptiques	Phénytoïne	15% - 50%	Dongari-Bagtzoglou et al. (2004)	Rétrospective
			Doufexi et al. (2005)	Revue de la littérature
			Mishra et al. (2011)	Revue de la littérature
			Moffitt et al. (2013)	Revue de la littérature
	Valproate de Sodium	Rare	Dongari-Bagtzoglou et al. (2004)	Rétrospective
	Phénobarbital	<5%	Dongari-Bagtzoglou et al. (2004)	Rétrospective
Immunosuppresseurs	Vigabatrin	Rare	Dongari-Bagtzoglou et al. (2004)	Rétrospective
	Ciclosporine	21 %	James (2000)	Prospective
	Ciclosporine	27% (Chez l'adulte)	Mishra et al. (2011)	Revue de la littérature
	Ciclosporine	70% (Chez l'enfant)	Moffitt et al. (2013)	Revue de la littérature

Source : Auteur, 2020.

Cette grande disparité de résultats s'explique principalement par l'hétérogénéité de ces études (population étudiée, critères d'inclusions, indices d'évaluation et durée d'observation).

A l'heure actuelle, il est difficile d'établir avec précision la prévalence de cet effet indésirable. Des études prospectives avec un haut niveau de preuve sont donc nécessaires pour déterminer avec davantage de précision la prévalence des HGM.

1.3 Données histologiques des HGM

²⁴ James et al., « The calcium channel blocker used with cyclosporin has an effect on gingival overgrowth. »

²⁵ Ellis et al., « Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers : a community-based study ».

²⁶ Meisel et al., « MDR1 gene polymorphism and risk of gingival hyperplasia induced by calcium antagonists. »

²⁷ Karnik, Mahalinga Bhat, et Subraya Bhat, « Prevalence of gingival overgrowth among elderly patients under amlodipine therapy at a large indian teaching hospital ».

²⁸ Dongari-Bagtzoglou, « Drug-associated gingival enlargement ».

²⁹ Miranda-Rius et al., « Prevalence and risk of gingival overgrowth in patients treated with diltiazem or verapamil ».

³⁰ Doufexi, Mina, et Ioannidou, « Gingival overgrowth in children ».

³¹ Mishra, Khan, et Mishra, « Gingival overgrowth and drug association : a review ».

³² Moffitt, Bencivenni, et Cohen, « Drug-induced gingival enlargement ».

L'analyse histologique de biopsies d'HGM montre des modifications siégeant aussi bien dans le tissu épithélial que dans le tissu conjonctif.

Dans l'épithélium, les principales modifications sont ³³ :

- Une acanthose, caractérisée par la multiplication exagérée des cellules de la couche basale et de la couche épineuse.
- Une parakératose irrégulière, correspondant à la rétention anormale des noyaux des kératinocytes.
- Une augmentation de la pénétration des crêtes épithéliales dans le tissu conjonctif.

Dans le tissu conjonctif, les principales modifications sont :

- Une densification des faisceaux de fibres de collagène avec une disposition irrégulière
- Une multiplication excessive des fibroblastes ³⁴
- Une surproduction de matrice extracellulaire et une accumulation de collagène de type I
- Un infiltrat inflammatoire chronique dense à prédominance lymphocytaire et plasmocytaire

35

L'aspect histologique semble varier selon le médicament incriminé. Les HGM associées à la prise de phénytoïne sont plus fibreuses, alors que celles induites par la ciclosporine sont plus inflammatoires. Les HGM induites par les inhibiteurs calciques semblent associer fibrose et inflammation. ³⁶

1.4 Aspect clinique et diagnostics différentiels

1.4.1 Aspect clinique des HGM

Les HGM se manifestent en général au cours du premier trimestre suivant l'instauration du traitement inducteur. Des atteintes plus tardives, à un an, sont parfois décrites dans la littérature. ³⁷

L'accroissement gingival débute systématiquement au niveau de la gencive interdentaire. La papille est oedématiée et avec une texture lisse ou granuleuse. Le processus peut ensuite s'étendre à l'ensemble du parodonte superficiel qui subit des modifications de volume, de couleur et de texture. La gencive est oedématiée, érythémateuse, lisse, lobulée ou nodulaire. L'HGM aboutit à une

³³ Sibaud et al., « Accroissements gingivaux : approche pragmatique ».

³⁴ Breitung et Remmerbach, « L'hyperplasie gingivale en tant qu'effet secondaire potentiel de l'amlodipine, un antagoniste calcique ».

³⁵ Sibaud et al., « Accroissements gingivaux : approche pragmatique ».

³⁶ Trackman et Kantarci, « Molecular and clinical aspects of drug-induced gingival overgrowth ».

³⁷ Dongari, McDonnell, et Langlais, « Drug-induced gingival overgrowth ».

réduction progressive de la hauteur des couronnes cliniques, pouvant conduire à un recouvrement total dans les cas les plus extrêmes.

L'HGM est préférentiellement localisée aux secteurs antérieurs sur les faces vestibulaires et palatines. Dans les cas les plus sévères, l'hypertrophie est généralisée à tous les secteurs dentaires. Les HGM se manifestent uniquement en regard des secteurs dentés et implantaire et ne se développent jamais au niveau des crêtes édentées.

En général, l'aspect clinique des HGM est non spécifique du médicament incriminé. Néanmoins, selon Uzel et coll., une distinction clinique peut-être réalisée selon la nature du traitement médicamenteux. En effet, par analogie avec les données histologiques, les HGM associées à la prise de ciclosporine sont plus inflammatoires, tandis que celles des antiépileptiques sont plus fibreuses. Enfin, les HGM engendrées par la prise d'inhibiteurs calciques ont un aspect hybride « fibro-inflammatoire ».³⁸

Figure 4 : HGM chez un patient traité par des inhibiteurs calciques, dans un contexte de parodontite de stade 4 grade C



Source : Dr. Ghoul, 2019

En 1985, Seymour et al. ont proposé une classification des HGM.³⁹

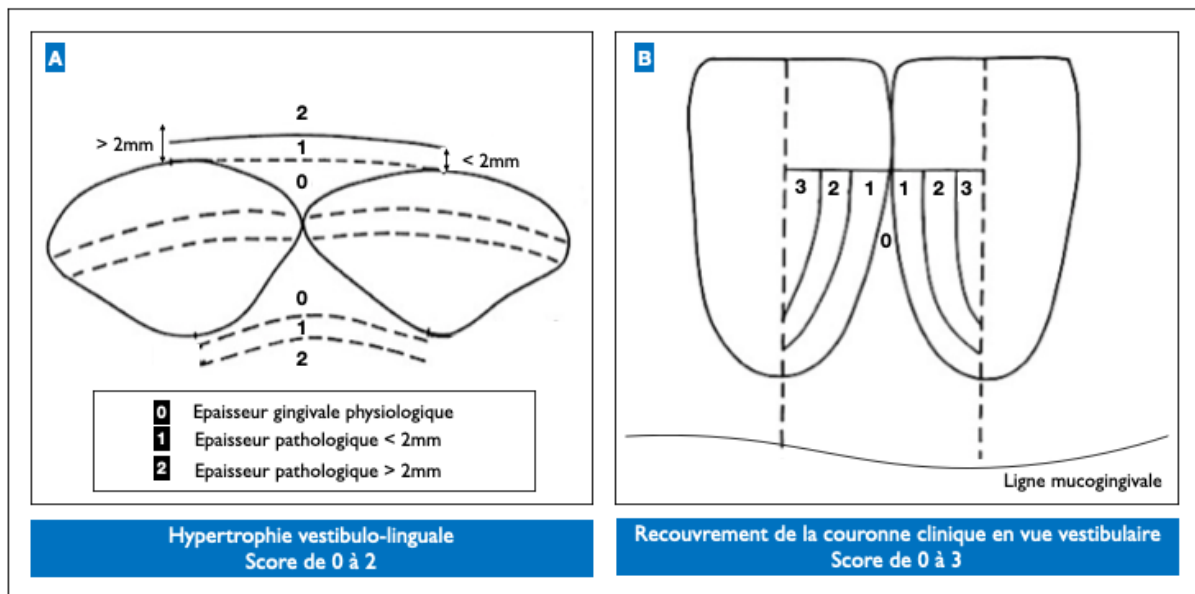
La sévérité de l'accroissement gingival repose d'une part, sur l'évaluation de l'épaisseur de la gencive dans le sens vestibulo-lingual et d'autre part, sur le taux de recouvrement de la couronne

³⁸ Uzel et al., « Connective tissue growth factor in drug-induced gingival overgrowth ».

³⁹ Seymour, Smith, et Turnbull, « The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients ».

clinique. Pour ces deux paramètres cliniques un score est attribué. Le score total peut varier de 0 à 5. Un score de 0 ou 1 correspond à une gencive sans atteinte tandis qu'un score > 2 caractérise des atteintes cliniquement significatives.

Figure 5 : Classification des HGM selon Seymour et al. (1985)



Source : Auteur, d'après Seymour, Smith et Turnbull, « The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients », 2020.

Les HGM sont des gingivopathies qui restent le plus souvent asymptomatiques. Cependant, les répercussions fonctionnelles et esthétiques peuvent altérer la qualité de vie du patient. Les signes fonctionnels des HGM sont nombreux :

- Troubles de l'élocution, de la mastication voire de l'occlusion
- Formation de poches gingivales (habitat privilégié des bactéries parodontopathogènes)
- Rétention de plaque dentaire et tassements alimentaires pouvant conduire à une halitose et à des sensibilités gingivales altérant l'hygiène orale du patient.

Ce tableau clinique implique que les patients souffrant d'HGM sont des patients à risque de développer des maladies parodontales.

Les préjudices esthétiques des HGM résultent d'une part, de la réduction de la hauteur des couronnes cliniques et d'autre part, de la survenue de diastèmes secondaires à la pression exercée par les masses tissulaires.

1.4.2 Diagnostics différentiels des HGM

Les étiologies des hypertrophies gingivales sont multiples : génétique, hormonale, nutritionnelle, hémopathique, systémique et médicamenteuse. Le diagnostic positif d'une HGM peut donc s'avérer complexe à établir, compte tenu des signes cliniques communs à de nombreuses gingivopathies, y compris certaines d'origine tumorale. Le diagnostic des HGM est un diagnostic d'exclusion qui repose sur une anamnèse rigoureuse et un examen clinique minutieux. Dans certaines situations il peut être nécessaire de recourir à une biopsie gingivale pour établir un diagnostic de certitude. ⁴⁰ En 2015, dans une revue de la littérature, Agrawal publie une proposition, sous forme d'arbre décisionnel, pour établir le diagnostic différentiel des hypertrophies gingivales isolées, localisées et généralisées.

Le premier échelon de cet arbre décisionnel concerne l'étendue de la lésion gingivale : isolée, localisée ou généralisée.

En présence d'une lésion isolée, son caractère aigu ou chronique est un élément majeur pour orienter le diagnostic soit vers une origine tumorale soit vers une origine infectieuse.

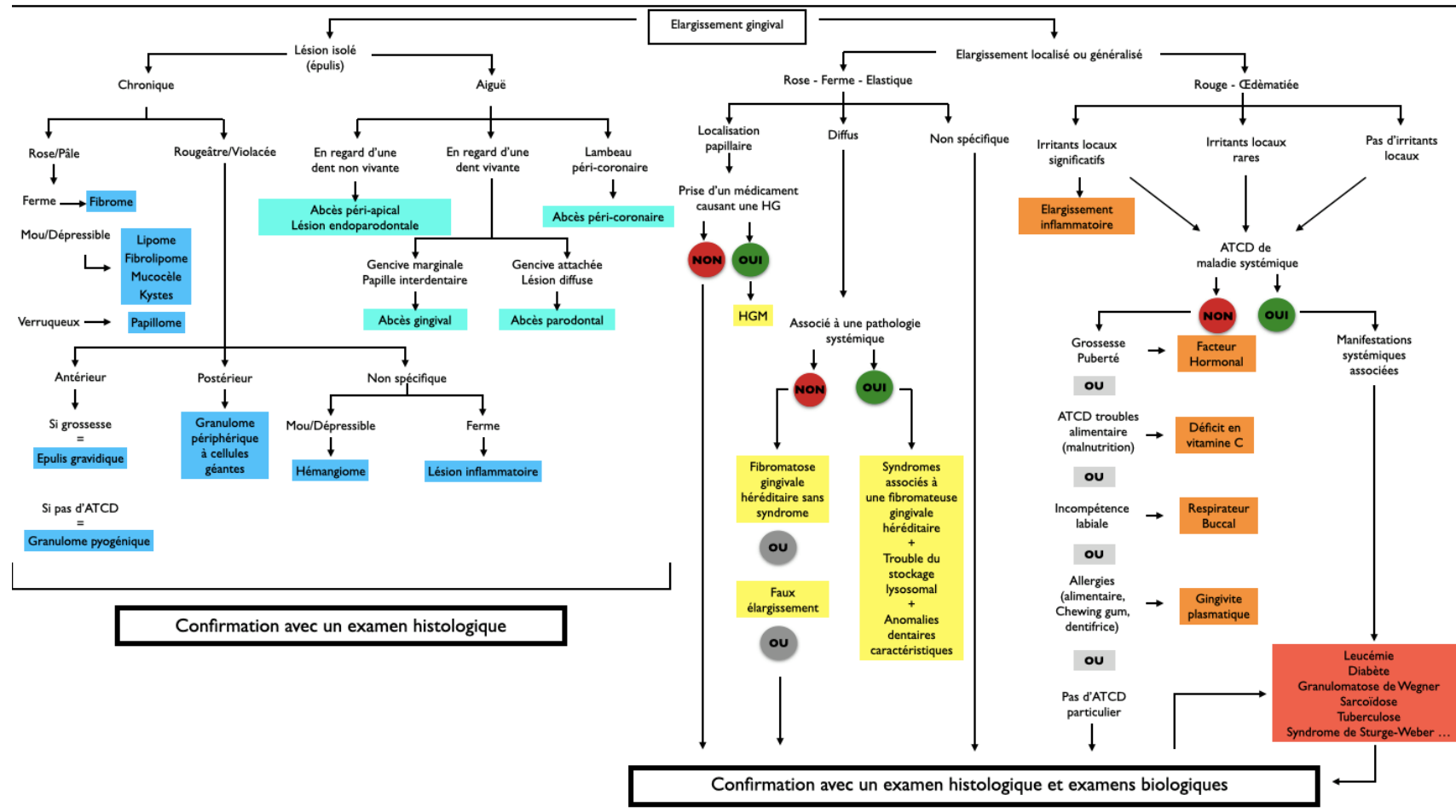
Les HGM sont décrites comme des lésions inflammatoires qui affectent principalement les papilles.

A l'entretien médical, il faut également questionner le patient sur son état de santé général afin de rechercher la présence de maladies systémiques concomitantes (par exemple, maladie de Crohn, sarcoïdose, granulomatose de Wegener), autre élément majeur du diagnostic différentiel.

En cas de doute, une biopsie gingivale et un examen anatomopathologique peuvent compléter la démarche diagnostique, comme l'indique Agrawal dans son arbre décisionnel.

⁴⁰ Sibaud et al., « Accroissements gingivaux : approche pragmatique ».

Figure 6 : Arbre décisionnel pour le diagnostic différentiel des hypertrophies gingivales isolées, localisées et généralisées selon Agrawal (2015)



Source : Auteur, d'après Agrawal, « Gingival enlargements : differential diagnosis and review of literature », 2020.

2 : L'hypertrophie gingivale médicamenteuse induite par les inhibiteurs calciques

2.1 Présentation de la classe des inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques regroupent l'ensemble des substances dont l'action principale est d'inhiber de façon dose-dépendante et réversible les canaux calciques voltage-dépendant de type L. Cette inhibition entraîne une diminution de l'entrée de calcium au sein des cellules musculaires lisses vasculaires et des myocytes cardiaques.

Les inhibiteurs calciques, forment une famille pharmacologique hétérogène avec trois séries chimiques différentes :

- Les dihydropyridines
- Les phénylalkylamines
- Les benzothiazépines

Tableau 2 : Les inhibiteurs calciques commercialisés en France

	Dénomination Commune Internationale (DCI)	Spécialité de référence	Laboratoire pharmaceutique	Première Autorisation de mise sur le marché (AMM)
Dihydropyridines	Amlodipine	Amlor® 5 mg gélule Amlor® 10 mg gélule	Pfizer	1989
	Félodipine	Flodil® 5 mg LP comprimé	AstraZéneca	1990
	Isradipine	Icaz® 2.5 mg LP gélule Icaz® 5 mg LP gélule	Daiichi Sankio	1990
	Lercanidipine	Lercan® 10 mg comprimé Lercan® 20 mg comprimé	Pierre Fabre	1999
	Manidipine	Iperten® 10 mg comprimé Iperten® 20 mg comprimé	Chiesi	2002
	Nicardipine	Loxen® 20 mg comprimé Loxen® 50 mg LP comprimé	Novartis Pharma	1985
	Nifédipine	Adalate® 10 mg comprimé Adalate® 20 mg LP comprimé Adalate® 30 mg LP comprimé	Bayer	1978
	Benzothiazépines	Tildiem® 60 mg comprimé	Sanofi-Aventis	1979
		MonoTildiem® 200 mg LP gélule		
		MonoTildiem® 300 mg LP gélule		
Phénylalkylamines	Vérapamil	Isoptine® 40 mg comprimé Isoptine® 120 mg gélule Isoptine® 120 mg LP gélule Isoptine® 240 mg LP gélule	Abbott Products	1987

Source : Auteur, d'après eVidal, 2020.

2.2 Pharmacologie des inhibiteurs calciques

2.2.1 Métabolisme calcique et les canaux calciques voltage-dépendants

Le calcium ionisé, sous forme de cation divalent Ca^{2+} , est impliqué dans le contrôle de plusieurs fonctions physiologiques essentielles :

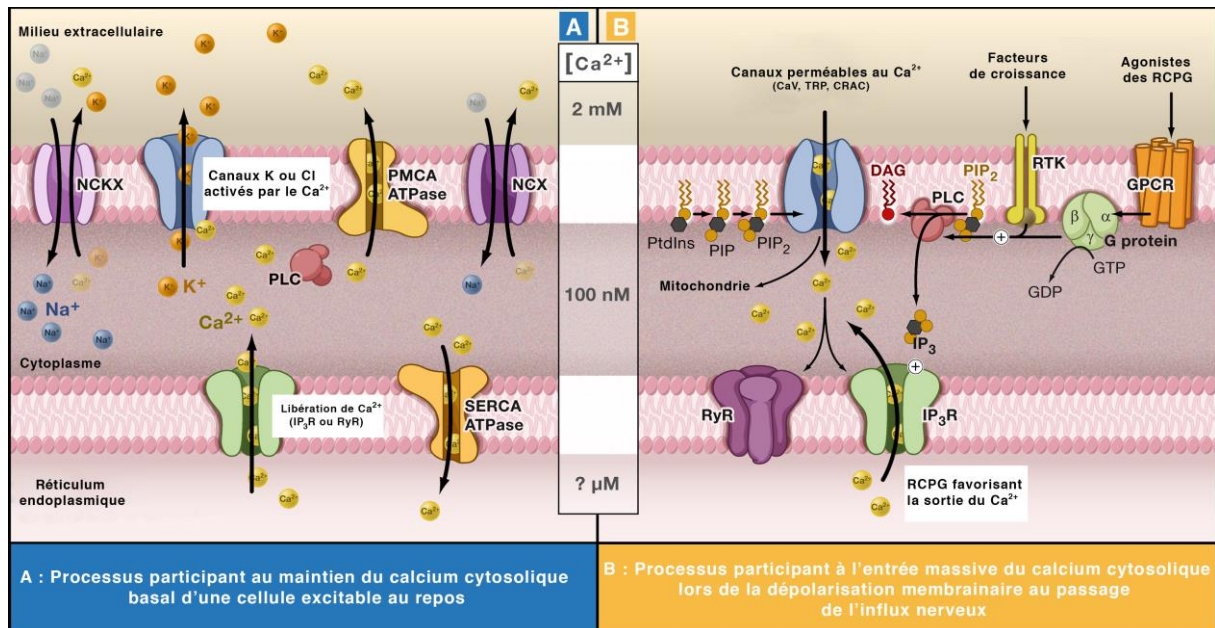
- la multiplication et la différenciation cellulaire
- la contraction musculaire et cardiaque
- la neurotransmission
- la libération d'hormones
- la coagulation sanguine.

La calcémie correspond à la concentration de calcium dans le sang. Chez le sujet sain, la calcémie se maintient autour d'une valeur moyenne proche de 2.40 mmol/L (2.4 mM). La calcémie est principalement sous le contrôle hormonal de la parathormone (PTH) et de la vitamine D.

Le calcium intracellulaire est présent en très faibles concentrations. Dans une cellule excitable (neurone, cellule cardiaque et cellule musculaire), à l'état basal, la concentration de Ca^{2+} libre intracellulaire est de l'ordre de 100 nM. Lors de la dépolarisation de la membrane plasmique, cette concentration peut brusquement varier pour atteindre des concentrations micromolaires.

Ces grandes variations de la concentration du calcium entre le milieu intra et extracellulaire nécessite des systèmes de contrôle importants. Parmi ces dispositifs de régulation du gradient calcique, les canaux voltage-dépendant jouent un rôle fondamental car ils représentent une des voies majeures d'entrée du calcium dans ces cellules. Les canaux calciques voltage-dépendant sont sensibles aux variations du potentiel membranaire de la cellule. Leur ouverture est consécutive à la dépolarisation membranaire et permet le passage du Ca^{2+} du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire en suivant le gradient de concentration ionique.

Figure 7 : Principaux mécanismes contrôlant les mouvements intracellulaires du calcium ionisé Ca^{2+}



Source : Auteur, d'après Clapham, « Calcium signaling », 1995.

Il existe différents types et sous-types de canaux calciques voltage-dépendant :

- Les canaux calciques de type L ($\text{Ca}_v1.1$, $\text{Ca}_v1.2$, $\text{Ca}_v1.3$, $\text{Ca}_v1.4$)
- Les canaux calciques de type T ($\text{Ca}_v3.1$, $\text{Ca}_v3.2$, $\text{Ca}_v3.3$)
- Les canaux calciques de type N ($\text{Ca}_v2.1$)
- Les canaux calciques de type P/Q ($\text{Ca}_v2.2$)
- Les canaux calciques de type R ($\text{Ca}_v2.3$)

La structure moléculaire de ces différents canaux calciques est relativement semblable. Elle comprend quatre ou cinq sous-unités : la sous-unité principale $\alpha 1$ qui forme le canal ionique et quatre sous-unités auxiliaires ($\alpha 2$, β , δ et γ), la sous-unité γ n'étant pas toujours présente.⁴¹

2.2.2 Mode d'action des inhibiteurs calciques

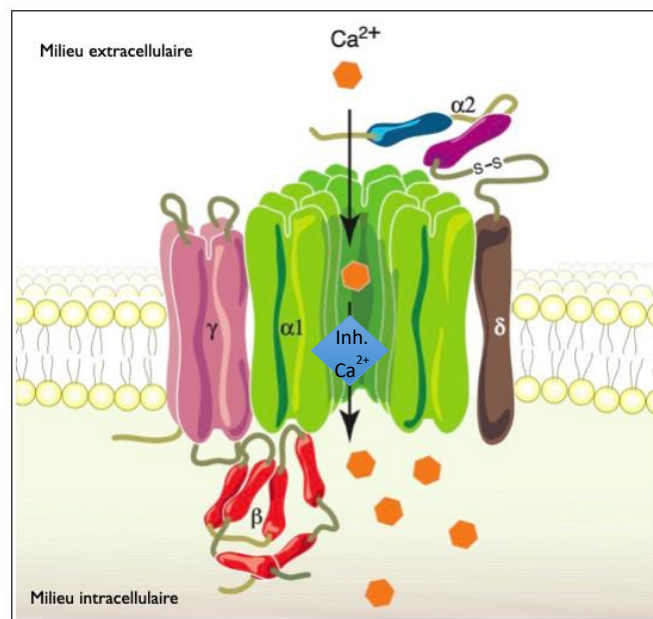
Les inhibiteurs calciques agissent uniquement et sélectivement sur les canaux calciques voltage-dépendants de type L des cellules musculaires lisses vasculaires et cardiaques.

⁴¹ Catterall, « Voltage-gated calcium channels ».

Ils ne se fixent pas sur les autres types de canaux calciques voltage-dépendants, ni sur les canaux calciques voltage-dépendant de type L des cellules musculaires squelettiques, des cellules neuroendocrines et des cellules rétinienne.

La liaison entre l'inhibiteur calcique et le canal calcique de type L a lieu au niveau de la sous unité $\alpha 1$, responsable de la perméabilité calcique et de la sensibilité au voltage.

Figure 8 : Représentation schématique de la structure du canal calcique membranaire voltage-dépendant de type L



Source : Auteur, d'après Bellien, « Antagonistes calciques », 2013.

Cette interaction entraîne une inhibition sélective de l'entrée des ions Ca^{2+} dans la cellule et une réduction significative du flux calcique voltage-dépendant. La diminution de la quantité de calcium nécessaire à la contraction des fibres musculaires lisses induit alors la relaxation cellulaire.

Cette inhibition dose dépendante est réversible en présence d'une forte concentration en ions calcium extracellulaires.

Les trois catégories d'inhibiteurs calciques ont des profils pharmacologiques différents, en fonction de leur sélectivité tissulaire ⁴² :

⁴² Zamponi et al., « The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential ».

- La nifédipine (dihydropyridines) possède une sélectivité vasculaire marquée. Leur affinité pour les vaisseaux serait 100 à 1000 fois plus importante que leur affinité pour le cœur.
- Le vérapamil (phénylalkylamines) présente une sélectivité cardiaque prépondérante.
- Le diltiazem (benzothiazépines) a un profil intermédiaire, avec une affinité semblable pour les cellules vasculaires et les cellules cardiaques.

2.3 Les indications thérapeutiques des inhibiteurs calciques

Les indications thérapeutiques des inhibiteurs calciques découlent de leurs propriétés pharmacodynamiques et de leur sélectivité tissulaire.

Les antagonistes calciques ont principalement trois indications thérapeutiques : l'hypertension artérielle, l'insuffisance coronarienne et les troubles du rythme.

2.3.1 L'hypertension artérielle

Les inhibiteurs calciques sont considérés depuis plusieurs années par la Société Européenne d'Hypertension Artérielle (SEHA) comme le traitement de première intention dans la prise en charge de l'hypertension artérielle essentielle.⁴³

Ils permettent une diminution de 10 à 40 % de la pression artérielle en diminuant les résistances périphériques totales ($\text{Pression Artérielle} = \text{Débit Cardiaque} \times \text{Résistances Périphériques}$). Cette baisse des résistances périphériques participe aussi en parallèle à une réduction du travail cardiaque. Les antagonistes calciques sont bien tolérés sur le plan clinique, sans trop modifier les constantes biochimiques comme la glycémie. Ils sont d'ailleurs fortement recommandés pour la prise en charge de l'HTA chez le sujet diabétique.

2.3.2 L'insuffisance coronarienne

La maladie coronarienne ou cardiopathie ischémique est une pathologie qui affecte les artères coronaires et qui a pour conséquence une ischémie du myocarde. Cette ischémie est la conséquence directe de la réduction de la lumière des vaisseaux coronaires, consécutive généralement à une accumulation de plaques d'athérome.

Les inhibiteurs calciques sont également prescrits pour le traitement symptomatique de l'insuffisance coronarienne. Pour contrecarrer l'ischémie du myocarde, les antagonistes calciques vont entraîner une augmentation du débit sanguin coronaire, une diminution de la consommation en oxygène du myocarde et une diminution du travail cardiaque.

⁴³ Bellien, « Antagonistes calciques ».

Ils demeurent cependant inefficaces en phase aiguë (angor instable) ou en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde. Seul le vérapamil peut être utilisé comme traitement préventif secondaire de l'infarctus du myocarde en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.

2.3.3 Les troubles du rythme cardiaque

Enfin, les propriétés particulières dromotropes négatives (diminution de la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire) et chronotropes négatives (diminution de la fréquence cardiaque) du vérapamil et du diltiazem leur confèrent des actions antiarythmiques utiles au traitement préventif et curatif des tachycardies paroxystiques supraventriculaires.^{44 45}

2.4 L'hypertrophie gingivale, effet indésirable majeur des inhibiteurs calciques

2.4.1 Les effets indésirables des inhibiteurs calciques

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec les inhibiteurs calciques sont la conséquence d'une vasodilatation excessive qui se manifeste par : une hypotension, une tachycardie réflexe induisant des palpitations, des céphalées et des bouffées vasomotrices (rougeur du visage, par exemple).

Ces effets indésirables sont rarement sévères et peuvent même céder tout en poursuivant le traitement.⁴⁶

Pour améliorer le profil de tolérance de ces médicaments, des formes galéniques à libération retardée et des molécules dites de deuxième génération (amlodipine) puis de troisième génération (lercanidipine) ont été proposées. Ces molécules se caractérisent par des durées d'action prolongées autorisant une seule prise médicamenteuse par jour, ce qui pourrait expliquer la moindre fréquence et la plus faible intensité de ces effets secondaires liés à l'excès de vasodilatation. Parmi les effets indésirables majeurs des inhibiteurs calciques, l'accroissement gingival est fréquemment évoqué.⁴⁷

⁴⁴ Zamponi et al., « The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential ».

⁴⁵ Bellien, « Antagonistes calciques ».

⁴⁶ Zamponi et al., « The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential ».

⁴⁷ Wang, Iadecola, et Wang, « New generations of dihydropyridines for treatment of hypertension ».

Les premiers cas d'hypertrophie gingivale induite par les inhibiteurs calciques ont été rapporté en 1984 avec la nifédipine. Entre 1984 et 1995, diltiazem, vérapamil et deux autres dihydropyridines (nitrendipine et félodipine) ont également fait l'objet de nombreuses études rapportant cet effet indésirable. Une récente revue de la littérature a confirmé la réalité de cet effet iatrogène avec l'implication des dihydropyridines commercialisées plus tardivement comme l'amlodipine, la lercanidipine, la manidipine et la nicardipine.

2.4.2 Mécanismes physiopathologiques des hypertrophies gingivales médicamenteuses

L'élargissement gingival d'origine médicamenteuse est bien documenté dans la littérature scientifique, cependant les mécanismes cellulaires et moléculaires de cette pathologie restent encore imparfaitement élucidés. Les données actuelles de la littérature convergent vers une origine plurifactorielle. Les facteurs impliqués concernent aussi bien des variables dépendantes du médicament en cause (nature de la molécule, posologie) que des facteurs propres au patient (quantité de plaque dentaire, état inflammatoire).

L'analyse histologique de gencives hypertrophiées montre une augmentation du nombre de fibroblastes et du volume de la matrice extracellulaire résultant d'une perturbation de l'homéostasie du tissu conjonctif. Les hypertrophies gingivales médicamenteuses résultent donc d'un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation du tissu conjonctif gingival.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer les mécanismes physiopathologiques des hypertrophies gingivales liées à la prise d'inhibiteurs calciques.

2.4.2.1 Implication des facteurs de croissance fibroblastique dans l'HGM

De nombreuses études in vitro et in vivo mettent en évidence le rôle prépondérant des cytokines et des facteurs de croissance dans le processus physiopathologique de HGM. Le TGF- β (Transforming Growth Factor β) et le CCN2 (ou CTGF pour Connective Tissue Growth Factor) sont les deux facteurs de croissance le plus souvent impliqués.

Le TGF- β est une protéine soluble appartenant à la famille des cytokines. Les cytokines sont des molécules permettant la communication entre les cellules. Lors sa découverte au milieu des années 1980, le TGF- β fût uniquement considéré comme un facteur de croissance cellulaire, plus particulièrement de la lignée fibroblastique. Aujourd'hui, il est reconnu que TGF- β possède de multiples fonctions régulatrices contrôlant la prolifération, la différenciation, la motilité et l'apoptose

cellulaire ainsi que la production de matrice extracellulaire.

La signalisation de TGF- β peut se résumer de la façon suivante :

- TGF- β se fixe sur des récepteurs membranaires spécifiques appartenant à la famille des récepteurs à sérine/thréonine kinase.
- Ces récepteurs activés induisent la phosphorylation d'une cascade de protéines cytosoliques appelées « Smad » (en particulier Smad2 et Smad3).
- Après translocation du cytoplasme au noyau cellulaire, les protéines Smad2 et Smad3 vont stimuler ou réprimer l'activité de gènes cibles.

Cette dualité d'effets explique la complexité et la versatilité de la réponse au TGF- β , selon le type cellulaire considéré.⁴⁸ De même, tout dérèglement des voies de signalisation contrôlées par le TGF- β se traduit par diverses manifestations pathologiques, en particulier la fibrose tissulaire (cœur, foie, peau, poumon, rein) avec un développement excessif de matrice extracellulaire associé à la multiplication accrue des fibroblastes.⁴⁹

CCN2 appartient à une famille de protéines de la matrice cellulaire (les protéines CCN), localisées à l'interface entre la membrane cellulaire et la matrice extracellulaire. Ces protéines CCN n'ont aucun rôle dans la structure ou l'intégrité de la matrice extracellulaire. Elles sont essentiellement impliquées dans des fonctions de modulation des effets d'autres ligands se fixant sur des récepteurs membranaires des cellules bordant la matrice extracellulaire. Elles jouent ainsi un rôle clé dans la prolifération et la différenciation cellulaire.⁵⁰

Dans le contexte de l'hypertrophie gingivale d'origine médicamenteuse, la prise d'un inhibiteur calcique serait responsable de l'activation du TGF- β , qui lui-même serait à l'origine de la sécrétion rapide de CCN2. A son tour, le CCN2 stimulerait la prolifération et l'activité de synthèse des fibroblastes gingivaux.

Les inhibiteurs calciques seraient donc responsables de la stimulation de plusieurs facteurs de croissance (IGF, PDGF, EGF, CCN2, TGF- β , etc.) qui conduirait à l'activation de différentes voies de signalisation. Cette stimulation aboutirait à la prolifération accrue des fibroblastes, à une augmentation de leur activité de synthèse du collagène et des autres composants de la matrice

⁴⁸ Harel-Raviv et al., « Nifedipine-induced gingival hyperplasia : a comprehensive review and analysis ».

⁴⁹ Morikawa, Derynck, et Miyazono, « TGF- β and the TGF- β family : context-dependent roles in cell and tissue physiology ».

⁵⁰ Perbal, « Les protéines CCN : quand multimodulaire rime avec multifonctionnel ».

extracellulaire. L'ensemble de ces éléments conduit à une augmentation de la masse tissulaire, et à une fibrose du tissu conjonctif caractéristique des élargissements gingivaux d'origine médicamenteuse.

En 2015, Kim et al. ont exploré les mécanismes moléculaires induits par deux médicaments, la nifédipine et la phénytoïne. Pour cela, les auteurs ont mis au point un modèle de culture d'explants gingivaux humains.⁵¹

Au cours de cette étude prospective, des biopsies de tissu gingival furent prélevées à l'occasion d'interventions chirurgicales parodontales ou lors de la pose d'implants dentaires.

Au total 17 biopsies gingivales ont été réalisées :

- 6 provenant de sujets sains, ne présentant pas d'hypertrophie gingivale
- 6 provenant de patients atteints d'hypertrophie gingivale à la suite de la prise chronique d'un inhibiteur calcique, la nifédipine
- 5 provenant de patients atteints d'hypertrophie gingivale à la suite de la prise chronique d'un antiépileptique, la phénytoïne

Ces prélèvements furent soumis à une étude histologique approfondie évaluant :

- le pourcentage de prolifération fibroblastique
- la densité de collagène de la matrice extracellulaire
- la viabilité tissulaire par l'indice d'apoptose (pourcentage de mortalité cellulaire).

Par ailleurs, un modèle de culture ex vivo d'explants gingivaux prélevés chez 3 volontaires sains a permis d'évaluer le rôle spécifique de la nifédipine et de la phénytoïne, après leur introduction dans le milieu de culture lors d'expériences indépendantes.

Les molécules endogènes cibles spécifiquement recherchées par les auteurs étaient :

- la périostine
- les protéines Smad2 et Smad3
- la protéine CCN2
- le collagène
- la fibronectine.

Comme la CCN2, la périostine est une protéine de la matrice extracellulaire, caractéristique des sites de contrainte mécanique à l'interface des tissus mous et des tissus durs (par exemple, le ligament alvéolaire).

⁵¹ Kim et al., « Nifedipine and phenytoin induce matrix synthesis, but not proliferation, in intact human gingival connective tissue ex vivo ».

Les protéines Smad2 et Smad3, sous leur forme phosphorylée, sont des effecteurs intracellulaire résultant de la transduction du signal membranaire induit par le TGF β sur les cellules épithéliales et les fibroblastes.

La glycoprotéine fibronectine, comme le collagène est un constituant caractéristique de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif gingival.

Pour les explants gingivaux des patients (première expérience de l'étude), l'analyse immunohistochimique des biopsies gingivales a montré une expression significativement plus importante de périostine et des protéines Smad2/Smad3 dans les gencives pathologiques provenant des patients traités par nifédipine ou phénytoïne, comparativement aux gencives saines des patients témoins. De même, le tissu conjonctif des biopsies pathologiques contenait des quantités plus importantes de fibronectine et de collagène, comparativement aux gencives saines des témoins.

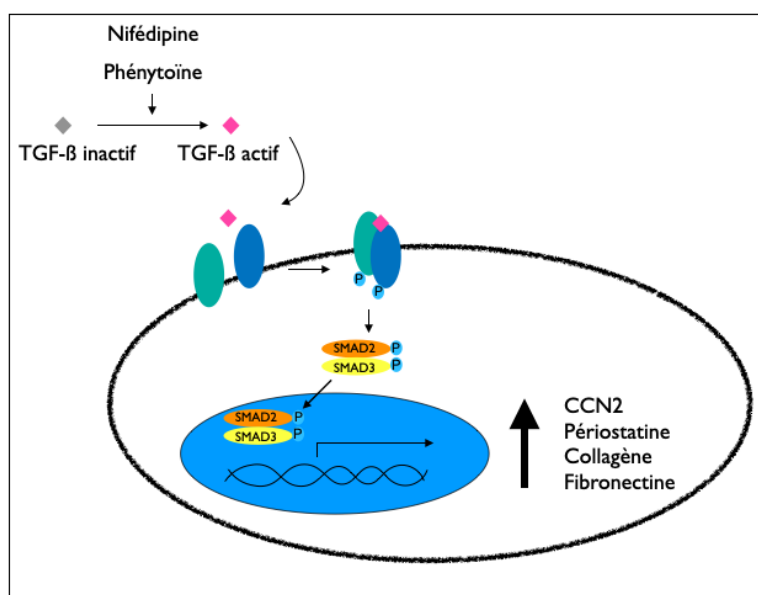
Pour les cultures *ex vivo* des fragments de gencive saine (deuxième expérience de l'étude), les résultats sont comparables après introduction dans le milieu de culture de nifédipine (100 ng/mL) ou de phénytoïne (30 μ g/mL). Après deux semaines d'incubation, les expressions de périostine, Smad2, Smad3 et CCN2 étaient significativement plus importantes avec les explants traités. Il en était de même avec l'accumulation de fibronectine et les dépôts de collagène.

A partir de ces résultats, les auteurs ont proposé une hypothèse expliquant l'élargissement gingival induit par la nifédipine ou la phénytoïne. En diminuant le flux calcique intrafibroblastique, ces deux substances pourraient induire le passage de la forme latente inactive du TGF- β à une forme active capable d'être reconnue par les récepteurs membranaires spécifiques des fibroblastes. Le mécanisme moléculaire de cette activation reste cependant inconnu. En réponse, les fibroblastes activés induiraient la synthèse de périostine, de CCN2, de fibronectine et de collagène via une signalisation nucléaire commandée par les protéines phosphorylées Smad2 et Smad3. De plus, il y aurait une synthèse excessive d'une forme insoluble de collagène couplée à l'inactivation des collagénases (groupe des métalloprotéases matricielles ou MMP) responsables de la dégradation physiologique de la matrice extracellulaire.

De plus, ce modèle de culture *ex vivo* a permis d'évaluer le rôle propre de la nifédipine sur l'explant gingival, sans l'influence de la plaque dentaire ou des autres facteurs de risque. Ainsi, la nifédipine induirait une accumulation de matrice extracellulaire caractérisant l'hypertrophie gingivale, mais sans prolifération cellulaire. Inversement, d'autres travaux de recherche ont montré que la plaque dentaire induisait une réponse inflammatoire avec multiplication des fibroblastes et des cellules productrices de matrice extracellulaire.⁵²

⁵² Sam et Sebastian, « Nonsurgical management of nifedipine induced gingival overgrowth ».

Figure 9 : Hypothèse de l'élargissement gingival par dépôt excessif de tissu conjonctif induit par la Nifédipine ou par la Phénytoïne



Source: Auteur (2020), d'après Kim et al., « Nifedipine and phenytoin induce matrix synthesis, but not proliferation, in intact human gingival connective tissue ex vivo », 2015.

A l'heure actuelle, la stimulation des facteurs de croissance fibroblastique, plus particulièrement TGF- β et CCN2, par les inhibiteurs calciques est une hypothèse avérée pour expliquer la physiopathologie des HGM mais les mécanismes y aboutissant restent encore peu documentés.

2.4.2.2 Réponse immuno-inflammatoire induite par le biofilm bactérien

La plaque dentaire, plus précisément la plaque sous-gingivale qui colonise le sulcus et les poches parodontales, constitue également un facteur impliqué dans l'élargissement gingival.

Le biofilm abrite un grand nombre de bactéries de différentes espèces qui vivent normalement en symbiose avec l'hôte. Des modifications de l'environnement provoquent une transition qui favorise l'émergence de bactéries pathogènes au sein du biofilm. En réponse, les tissus gingivaux déclenchent une réponse inflammatoire conduisant aux différentes maladies parodontales. Parmi les signaux biologiques de cette réponse inflammatoire, on trouve les récepteurs de type Toll (Toll Like Receptor ou TLR) exprimés à la surface des kératinocytes, des fibroblastes et des mastocytes gingivaux.

En reconnaissant les bactéries pathogènes, les TLR participent à la réponse immunitaire innée tout en induisant une libération en cascade de médiateurs de l'inflammation : cytokines, interleukines,

facteurs de croissance (TGF- β et CCN2) et angiotensine II.⁵³ La réaction inflammatoire induite par le biofilm bactérien fait appel à des acteurs moléculaires communs à la réaction de fibrose tissulaire. La ciclosporine, la phénytoïne et les inhibiteurs calciques impliqués dans l'élargissement gingival pourraient stimuler la réponse des TLR aux agents infectieux ce qui entretiendrait la réponse inflammatoire. Or, ces mêmes médicaments favorisent l'accumulation de tissu conjonctif fibreux, indépendamment de la présence d'un biofilm bactérien pathogène. Ceci permet donc de mieux comprendre la relation synergique existant entre plaque dentaire et élargissement gingival.

De même, ce constat ouvre la voie théorique d'une recherche pharmacologique visant à moduler la réponse inflammatoire des TLR afin de limiter, voire de supprimer l'élargissement gingival d'origine médicamenteuse.⁵⁴

2.4.2.3 Prédisposition génétique des fibroblastes

Les HGM sont caractérisées par des variations inter et intra-individuelles.

Tous les patients traités par des inhibiteurs calciques ne présentent pas systématiquement un élargissement gingival. Cette observation laisse supposer l'existence d'une prédisposition génétique, très probablement liée au polymorphisme de l'human lymphocyte antigen (HLA) et aux gènes du cytochrome P450 hépatique.⁵⁵

Cependant, aucun marqueur clinique n'a été identifié à ce jour pour déterminer la susceptibilité inter-individuelle et identifier les patients à risque.

Par ailleurs, la papille interdentaire est le siège préférentiel des hypertrophies gingivales médicamenteuses. De la même manière, ce constat laisse supposer une prédisposition génétique des fibroblastes in situ.

Les sujets dits « répondeurs » seraient donc porteurs d'une sous-population de fibroblastes génétiquement sensibilisés à l'élargissement gingival iatrogénique. A l'inverse, les sujets dits « non répondeurs » seraient donc porteurs d'autres sous-populations de fibroblastes qui seraient moins sensibles voire insensibles à cet effet secondaire.

Ainsi chez les patients « répondeurs », la prise d'une molécule responsable d'hypertrophie gingivale se traduit par un trouble de l'homéostasie du tissu conjonctif.

⁵³ Subramani et al., « Cellular crosstalk mechanism of Toll-like receptors in gingival overgrowth ».

⁵⁴ Ramírez-Rámiz et al., « On the cellular and molecular mechanisms of drug-induced gingival overgrowth ».

⁵⁵ Livada et Shiloah, « Calcium channel blocker-induced gingival enlargement ».

A l'heure actuelle aucun gène ni aucune mutation n'ont pu être identifiés de manière formelle pour confirmer cette hypothèse.⁵⁶

L'étude prospective de Guncu et al., qui a exploré la diffusion de nifédipine dans le fluide gingival, illustre indirectement cette notion de susceptibilité inter-individuelle.⁵⁷ Chez des patients hypertendus recevant un traitement chronique à base de nifédipine, les auteurs de cette étude ont recherché un possible lien de causalité entre la diffusion de ce médicament dans le fluide gingival et l'apparition de l'hypertrophie gingivale. Parallèlement, les auteurs ont cherché à identifier des éventuels facteurs de risque cliniques ou pharmacologiques.

Sur un effectif de 18 sujets (7 femmes et 11 hommes), recevant un traitement à base de nifédipine (30mg/jour), l'hyperplasie gingivale est mesurée en pourcentage d'élargissement sur les papilles interdentaires maxillaires et mandibulaires, selon un score variant de 0-5 % (gencive saine) à 100 % (atteinte gingivale très sévère). Un score seuil, fixé à 30 %, a permis de séparer les sujets non répondeurs (score < 30, Groupe 1 composé de 9 patients sans hypertrophie gingivale) des sujets répondeurs (score > 30, Groupe 2, composé de 9 patients avec présence significative d'hypertrophie gingivale).

Lors de la consultation clinique, un recueil de fluide gingival et un prélèvement de sang sont effectués afin de quantifier la concentration de nifédipine dans ces deux milieux biologiques.

Dans le fluide gingival, les concentrations de nifédipine étaient de l'ordre de 800 µg/L contre seulement 1 à 2 µg/L dans le plasma. Cependant, aucune différence n'était observée entre les deux groupes de patients. Les auteurs ont donc conclu à l'absence de corrélation entre l'imprégnation gingivale de nifédipine et la sévérité de l'élargissement gingival, tout en précisant que l'étude n'avait porté que sur 18 cas. De même, ni l'âge ni le sexe des patients différaient entre les deux groupes. Toutefois, une relation statistiquement significative était observée entre l'inflammation parodontale et le degré d'élargissement gingival sous nifédipine.

Les études évaluant le passage des médicaments dans le fluide gingival sont très rares car difficiles à réaliser. Ainsi, une étude publiée en 1994 ne portant que sur 3 sujets seulement, avait déjà montré la forte accumulation dans le fluide gingival d'une autre dihydropyridine, l'amlodipine, à la suite d'un traitement oral (5 à 10 mg par jour) depuis 4 à 8 mois.⁵⁸

⁵⁶ Brown et Arany, « Mechanism of drug-induced gingival overgrowth revisited : a unifying hypothesis ».

⁵⁷ Güncü et al., « Clinical and pharmacological variables as a risk factor for nifedipine-induced gingival overgrowth ».

⁵⁸ Seymour et al., « Amlodipine-induced gingival overgrowth ».

Ces travaux montrent indirectement le rôle de la prédisposition génétique dans la survenue d'hypertrophie gingivale au cours d'un traitement par inhibiteurs calciques. L'accumulation de l'inhibiteur calcique dans le tissu gingival, probablement au-delà d'une concentration seuil, semble nécessaire mais pas suffisante pour expliquer à elle-seule l'activation fibroblastique, l'atteinte gingivale et la sévérité de la réponse inflammatoire associée. Parmi les 18 sujets de l'étude de Guncu, la moitié d'entre eux était génétiquement « répondeurs » car porteurs de fibroblastes sensibles à l'hypertrophie gingivale iatrogénique. En revanche, les auteurs rappellent une hypothèse complémentaire dans leur conclusion, la plaque dentaire pourrait constituer un site de stockage pour les inhibiteurs calciques permettant sa diffusion dans le fluide gingival.

2.4.2.4 Blocage du transport de l'acide folique

Les antagonistes calciques inhibent l'influx d'ions calcium dans la cellule. La réduction du flux calcique intracellulaire pourrait également engendrer une diminution de la captation de l'acide folique par les fibroblastes gingivaux. La principale conséquence de cette carence relative en folates tissulaires serait une inactivation des collagénases. Les collagénases sont des métalloprotéases matricielles (MMP) qui contrôlent la composition en collagène de la matrice extracellulaire, par un équilibre finement régulé entre synthèse et dégradation du collagène.

Ce processus moléculaire aboutit donc à une diminution de la dégradation du collagène et par conséquent à son accumulation dans la matrice extracellulaire et donc une fibrose tissulaire.⁵⁹

La carence fibroblastique en acide folique engendre également une perturbation du turn-over de l'épithélium sulculaire. Cet effet sélectif sur cet épithélium non kératinisé explique la localisation spécifique des hypertrophies gingivales sur les zones dentées.

Cette hypothèse métabolique reste cependant controversée car une supplémentation orale en folates n'améliore pas l'atteinte gingivale. De plus, le méthotrexate, puissant immunosuppresseur agissant comme antagoniste des folates, induit de nombreuses lésions de la muqueuse buccale mais pas d'accroissement gingival.⁶⁰

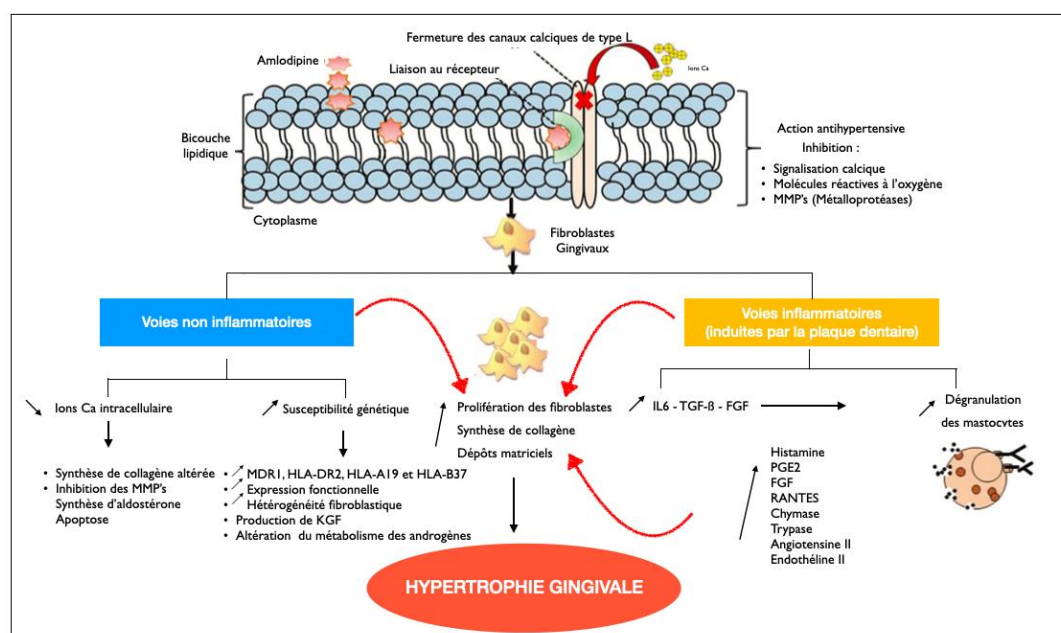
⁵⁹ Brown et Arany, « Mechanism of drug-induced gingival overgrowth revisited : a unifying hypothesis ».

⁶⁰ Pedrazas, Leitao de Azevedo, et Torres, « Oral events related to low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients ».

2.4.2.5 Inhibition de l'apoptose fibroblastique

Dans une récente revue systématique de la littérature, Gaur et Agnihotri (2018) ont montré que l'amlodipine était autant impliquée que la nifédipine dans la survenue d'hypertrophie gingivale.⁶¹ Pour expliquer la cause de cette hypertrophie gingivale, ces auteurs ont rapporté une autre piste physiopathologique impliquant un blocage de l'apoptose, fonction essentielle à l'homéostasie tissulaire. L'apoptose nécessite un flux intracellulaire important en ions calcium, lesquels se concentreraient ensuite dans les mitochondries. Des travaux in vitro ont montré que des kératinocytes gingivaux placés dans un milieu de culture pauvre en ions calciques résistaient beaucoup plus longtemps à l'apoptose que ceux cultivés dans un milieu de culture riche en calcium. L'influx calcique serait indispensable à l'expression d'une protéine pro-apoptotique, Bax (famille des protéines Bcl-2). En présence d'inhibiteurs calciques, la réduction du flux calcique intracellulaire entraînerait la répression de la synthèse de la protéine Bax. Le blocage de la fonction d'apoptose engendrerait la survie du kératinocyte, à l'origine de l'hypertrophie gingivale et de la déviation des voies métaboliques en faveur de l'accumulation d'une matrice protéique riche en collagène. Cet article fournit également un schéma du modèle physiopathologique de l'hypertrophie gingivale induite par l'amlodipine.

Figure 10 : Modèle physiopathologique de l'hypertrophie gingivale induite par l'amlodipine



Source : Auteur (2020), d'après Gaur et Agnihotri, « Is dental plaque the only etiological factor in Amlodipine induced gingival overgrowth ? : a systematic review of evidence », 2018.

⁶¹ Gaur et Agnihotri, « Is dental plaque the only etiological factor in Amlodipine induced gingival overgrowth ? : a systematic review of evidence ».

Dans ce modèle, l'amlodipine se fixe sur le canal calcique voltage-dépendant ancré dans la bicouche lipidique des membranes cellulaires, ce qui provoque la fermeture de ce canal ionique. En conséquence, le flux calcique est significativement diminué à l'intérieur des fibroblastes gingivaux. Cependant, il faut la conjonction de deux processus synergiques pour déclencher une hypertrophie gingivale. D'une part, l'amlodipine induit une réponse non inflammatoire dont l'ampleur en termes d'augmentation de la matrice collagénique dépend probablement de la prédisposition génétique de certaines populations de fibroblastes. D'autre part, la présence de plaque dentaire entretient une réponse inflammatoire (libération de cytokines et dégranulation mastocytaire) à l'origine de la prolifération des fibroblastes. Ainsi, l'excès de tissu gingival résulte de la combinaison d'une surproduction de collagène, d'une inhibition de l'apoptose cellulaire et d'une hyperplasie des fibroblastes gingivaux.⁶²

L'hypertrophie gingivale d'origine médicamenteuse fait intervenir des facteurs liés à l'hôte et des facteurs liés au médicament.

Parmi les facteurs liés à l'hôte :

- Les mécanismes régulant l'homéostasie du tissu conjonctif sont perturbés et induisent une fibrose pathologique. La susceptibilité génétique semble conditionner cette réaction tissulaire. Les mécanismes moléculaires demeurent encore imparfaitement élucidés, cependant, les facteurs de croissance TGF- β et CCN2 semblent y jouer un rôle important.
- La plaque dentaire est un co-facteur contribuant à la fibrose gingivale. Là encore, la prédisposition génétique joue un rôle prépondérant. En effet, des patients avec un faible indice de plaque peuvent présenter une HGM et inversement, des patients avec un indice de plaque élevé n'en développeront pas.

Parmi les facteurs liés au médicament :

- La réduction du flux calcique intra fibroblastique explique le phénomène d'inhibition de l'apoptose cellulaire. Pour les inhibiteurs calciques, la réduction de l'ion Ca^{2+} dans la cellule est réalisée via l'action des canaux calciques voltage-dépendant.

A l'heure actuelle, aucune hypothèse isolée ne fait l'unanimité pour expliquer la physiopathologie des HGM. Une origine plurifactorielle où coexiste l'ensemble de ces hypothèses pourrait finalement devenir l'explication la plus plausible.

⁶² Gaur et Agnihotri.

3 : Obligation de pharmacovigilance du chirurgien-dentiste

3.1 Présentation de la pharmacovigilance

Au cours des années 1950-1960, la Thalidomide indiquée comme sédatif et anti nauséeux chez les femmes enceintes a provoqué plusieurs milliers de cas de malformations congénitales.

A la suite de cet incident sanitaire, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a instauré le premier programme international de surveillance des effets indésirables médicamenteux. Des centres nationaux de pharmacovigilance ont alors été créés dans une dizaine de pays sous la dépendance du centre mondial de pharmacovigilance basé à Uppsala en Suède. Aujourd'hui, ce centre abrite la plus grande base internationale de notifications provenant d'une cinquantaine de centres nationaux contributeurs. De son côté, l'Agence Européenne du Médicament/European Medicines Agency (EMA) dispose d'un comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance et d'une base de données d'évènements indésirables dénommée EudraVigilance. Ce dispositif européen vise à promouvoir les bonnes pratiques de pharmacovigilance au sein des États membres en concertation avec l'OMS et d'autres institutions nationales comme la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et la Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) au Japon.

3.1.1 L'organisation de la pharmacovigilance en France

Depuis la Loi du 29 Décembre 2011,⁶³ l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a remplacé l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). L'ANSM assure la surveillance du risque et du bon usage des produits sanitaires à partir d'une organisation en plusieurs branches :

- la pharmacovigilance pour les médicaments
- l'hémovigilance pour les produits sanguins labiles (de la collecte du sang au suivi du receveur)
- la biovigilance pour le prélèvement et l'utilisation thérapeutique des produits du corps humain
- la pharmacodépendance pour les substances psychoactives

⁶³ Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

- la matériovigilance pour les dispositifs médicaux
- la réactovigilance pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Toutes ces missions s'inscrivent dans le cadre législatif européen (Règlements CE, Directives européennes) et national (Lois, Décrets, Arrêtés). Pour la pharmacovigilance, l'Union Européenne a adopté en 2012 une importante révision du code communautaire dans le but de renforcer le cadre légal pour la surveillance des médicaments dans l'Union Européenne.⁶⁴ A la suite de la transposition de cette Directive en Droit Français, l'ANSM a publié en Février 2018 un document de synthèse présentant les nouvelles « Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance ».⁶⁵

Ainsi, la Pharmacovigilance Française, telle que définie à l'Article R5121-150 du Code de la Santé Publique (CSP)⁶⁶, se caractérise par son maillage territorial composé de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) qui agissent sous la coordination de l'ANSM. Chaque centre régional constitue une unité fonctionnelle rattachée au centre hospitalier universitaire (CHU) le plus proche. Ce réseau s'appuie donc sur les CRPV suivants : Amiens, Angers, Besançon, Bordeaux, Brest, Caen, Clermont-Ferrand, Dijon, Grenoble, Lille, Limoges, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Paris (6 centres se partageant les arrondissements parisiens, les départements franciliens et l'Eure-et-Loir), Poitiers, Reims, Rennes, Rouen, Saint-Etienne, Strasbourg, Toulouse et Tours.

Cette organisation régionale favorise ainsi les échanges de proximité entre le CRPV le plus proche, les professionnels de santé et les patients.

En complément de leur activité de recueil des déclarations de pharmacovigilance, les CRPV remplissent des missions d'expertise et de conseil en pharmacovigilance. Ils réalisent par exemple des campagnes d'information sur le bon usage du médicament et sur l'aide à la juste prescription. De même, ils participent à la promotion de la pharmacovigilance tant auprès des étudiants que des professionnels de santé, en partenariat avec les Agences Régionales de Santé (ARS).

Enfin, l'ANSM dispose d'un rôle de décision en termes de sécurité du médicament par la possibilité :

- d'émettre des alertes de pharmacovigilance
- de retirer ou de suspendre des lots industriels de fabrication des médicaments
- de proposer des suspensions temporaires ou définitives d'AMM (autorisation de mise sur le marché)

⁶⁴ Directive 2012/26/UE du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012 modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne la pharmacovigilance.

⁶⁵ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Bonnes pratiques de pharmacovigilance ».

⁶⁶ Pharmacovigilance : dispositions générales (articles R5121-150 à R5121-152).

Pour l'application et la communication de ces décisions, l'ANSM adresse des lettres officielles aux professionnels de santé et aux laboratoires pharmaceutiques. Pour le grand public, l'ANSM rédige des communiqués ou organise des conférences de presse.

3.1.2 L'obligation de déclaration d'un effet indésirable à des fins de pharmacovigilance

Conformément à l'Article L5121-25 du CSP « Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés à l'Article L. 5121-1 dont ils ont connaissance. Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés au même article L.5121-1 dont ils ont connaissance ». ⁶⁷

Les effets indésirables sont définis comme : « toute réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle ». ⁶⁸

De même, un événement iatrogénique caractérise « tout dommage résultant de l'utilisation d'un médicament ou de l'intervention d'un professionnel de santé relative à un médicament ». ⁶⁹ L'événement iatrogénique médicamenteux peut résulter d'une erreur de prescription ou d'un effet indésirable.

Les effets indésirables peuvent être classés en trois grandes catégories selon leur caractère :

- grave
- non grave
- inattendu

Un effet indésirable « grave » est défini comme un « effet fatal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ». Un effet indésirable ne répondant pas à cette définition sera considéré comme « non grave ». L'effet indésirable « inattendu », correspond à un « effet dont la nature, la sévérité ou

⁶⁷ Article R5121-25.

⁶⁸ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Bonnes pratiques de pharmacovigilance ».

⁶⁹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ». ⁷⁰

La déclaration d'un effet indésirable médicamenteux est obligatoire pour les médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes et sages-femmes, quel que soit leur mode d'exercice. Avant 2011, cette obligation ne concernait que les effets indésirables graves et inattendus. Depuis 2011, cette obligation s'étend à tous les effets indésirables médicamenteux.

Pour les autres professionnels de santé, les notifications de pharmacovigilance sont encouragées mais ne sont pas obligatoires.

Depuis l'affaire du Mediator (2011), les patients et leurs représentants (associations de patients agréées) peuvent également contribuer à la mission de pharmacovigilance en rapportant les effets indésirables des médicaments directement aux CRPV, sans passer par un professionnel de santé. Pour faciliter ces déclarations, le Ministère des Solidarités et de la Santé propose depuis 2017 un portail web de signalement accessible à tous : « Signalement-sante.gouv.fr ».

Un effet indésirable non grave peut être déclaré sans condition de délai. Pour un effet indésirable « grave » ou « inattendu », le patient s'adressera le plus souvent à un professionnel de santé. Ce dernier aura un délai de 15 jours pour en faire la déclaration. Pour éviter tout conflit entre praticiens, la loi précise qu'il n'y a aucun manquement déontologique en cas de déclaration d'un effet indésirable d'un médicament prescrit par un confrère.

De même, tout laboratoire pharmaceutique titulaire d'une AMM pour une spécialité médicamenteuse a obligation de se doter d'un système interne de pharmacovigilance.

En complément de l'obligation de pharmacovigilance, la loi a également prévu le principe d'une contravention réprimant « le fait pour les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes ou les pharmaciens de méconnaître les obligations de signalement immédiat d'un effet indésirable grave suspecté d'être dû à un médicament ou un produit au sens du 2° de l'article R.5121-152 dont ils ont eu connaissance ». ⁷¹ Cette éventuelle sanction, ne concerne que les effets indésirables graves.

3.1.3 Exploitation scientifique d'une notification d'un effet indésirable médicamenteux

En pharmacovigilance, la déclaration d'un effet indésirable est appelée une notification.

En pratique, la notification d'un effet indésirable peut se faire à l'aide :

⁷⁰ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

⁷¹ Article R. 5421-1.

- de fiches pré-imprimées de pharmacovigilance (disponibles en ligne sur le site web de l'ANSM)
- d'un simple courrier
- d'un fax
- d'un appel téléphonique

Quel que soit le support utilisé, le signalement doit être transmis au CRPV géographiquement le plus proche pour une instruction comprenant une analyse clinique, biologique et pharmacologique.

Pour être exploitable, la déclaration doit comporter au minimum :

- l'identité du déclarant
- l'identité du patient
- le nom du produit suspecté
- la nature de l'effet indésirable et ses circonstances d'apparition
- les autres médicaments éventuellement reçus par le patient

Si nécessaire, le CRPV peut contacter le déclarant afin de recueillir les informations manquantes et/ou récolter des éléments supplémentaires comme :

- un compte rendu d'hospitalisation
- le nom exact et complet du médicament
- la forme galénique
- le numéro de lot de fabrication
- les dates précises de début et de fin d'utilisation

Cette procédure vise à établir l'imputabilité (la responsabilité) du médicament par la recherche du lien de causalité entre la prise de ce médicament et la survenue de l'effet indésirable.

Pour prouver ce lien, plusieurs critères sont recherchés :

- Le critère chronologique (C) qui évalue le temps séparant la prise du médicament de la survenue de l'effet indésirable.

Exemple : un temps très court de quelques heures pour une réaction allergique cutanée suivant la prise d'amoxicilline, ou un temps très long de quelques années pour une ostéonécrose de la mandibule après l'instauration d'un traitement par bisphosphonate.

- Le critère sémiologique (S) qui établit le lien entre les symptômes observés et la pharmacodynamique du médicament.
- Le critère bibliographique (B) qui recherche si l'effet indésirable a déjà été publié dans la littérature nationale ou internationale.

Cette méthode, initialement connue sous le nom de méthode Française de Bégaud, est pratiquée dans tous les CRPV.^{72 73}

Enfin, le CRPV se prononce sur la gravité de l'effet indésirable observé selon les appréciations suivantes:

- hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- incapacité ou invalidité permanente
- mise en jeu du pronostic vital
- décès
- anomalie ou malformation congénitale
- autre situation médicale grave
- situation non grave

Toutes les notifications évaluées puis validées par les CRPV sont alors informatisées puis transmises à l'ANSM via la base nationale de pharmacovigilance. Cette procédure respecte la confidentialité des données, le secret médical ainsi que l'anonymat du déclarant et du patient.

3.2 Hypertrophie gingivale induite par les inhibiteurs calciques : étude observationnelle rétrospective auprès de la Banque nationale de pharmacovigilance

L'hypertrophie gingivale d'origine médicamenteuse est un effet indésirable iatrogénique fréquent. Cela nous a conduit à nous interroger sur les habitudes de déclarations spontanées de pharmacovigilance de la part des professionnels de santé. Nous avons donc décidé de mener une enquête auprès de la banque nationale de pharmacovigilance afin de réaliser une étude observationnelle rétrospective.

Cette étude a été limitée aux déclarations se rapportant uniquement aux inhibiteurs calciques.

L'objectif principal de cette enquête est d'évaluer le nombre annuel de notifications spontanées de pharmacovigilance impliquant le couple « hypertrophie gingivale – inhibiteur calcique ».

⁷² Bégaud et al., « Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments : actualisation de la méthode utilisée en France ».

⁷³ Arimone et al., « Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments ».

Les objectifs secondaires sont d'une part de comparer le nombre de cas transmis par les chirurgiens-dentistes par rapport aux autres catégories de professionnels de santé et d'autre part, d'étudier la sévérité de l'atteinte gingivale selon l'inhibiteur calcique impliqué.

3.2.1 Matériel et méthodes

3.2.1.1 Démarches auprès de l'ANSM

Pour réaliser cette étude observationnelle rétrospective, la base de données de la banque nationale de pharmacovigilance a été consultée. Cette banque n'étant pas librement accessible au public, il fallait obtenir au préalable l'autorisation officielle de l'ANSM.

Pour ce faire, une demande d'autorisation a été adressée au Chef de Pôle Gestion du Signal de la Direction de la Surveillance de l'ANSM au mois de Février 2018. Il s'agissait de fournir à l'ANSM un synopsis de l'étude décrivant les objectifs, le cadre (recherche pour une thèse de Doctorat en Chirurgie Dentaire) et les personnes responsables de la conduite de cette enquête (Annexe 1 : Synopsis transmis à l'ANSM).

Après l'obtention de l'accord officiel de l'ANSM, nous pouvions nous rendre dans l'un des 31 centres régionaux de pharmacovigilance hébergeant la base nationale des données. Nous avons sollicité le CRPV de l'Hôpital Saint-Antoine (Paris, 75012) qui nous a aidé à maîtriser le logiciel permettant l'interrogation de la banque nationale.

3.2.1.2 Modalités de l'enquête

Conformément aux bonnes pratiques de pharmacovigilance, le dictionnaire de terminologie multilingue MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 17.1) a été utilisé pour définir les mots clefs de l'étude « hypertrophie gingivale » (PT code : 10018284) et « hyperplasie gingivale » (PT code : 10018283).

Les inhibiteurs calciques inclus dans cette recherche sont :

- l'amlodipine, la félodipine, la lercanidipine et la nifédipine pour les dihydropyridines
- le diltiazem pour les benzothiazépines
- le vérapamil pour les phénylalkylamines

Les notifications d'hypertrophie gingivale imputables à d'autres classes de médicaments sont exclues de l'étude.

La période initialement choisie pour le recueil des données s'étendait sur une durée de 5 ans, de 2012 à 2017. Au cours de cette période, seules 10 notifications d'hypertrophies gingivales induites par les inhibiteurs calciques ont été enregistrées. Ce manque de données a donc conduit dans un second temps à étendre la requête à toute la base de données, du 1er Janvier 1986 au 26 Avril 2018.

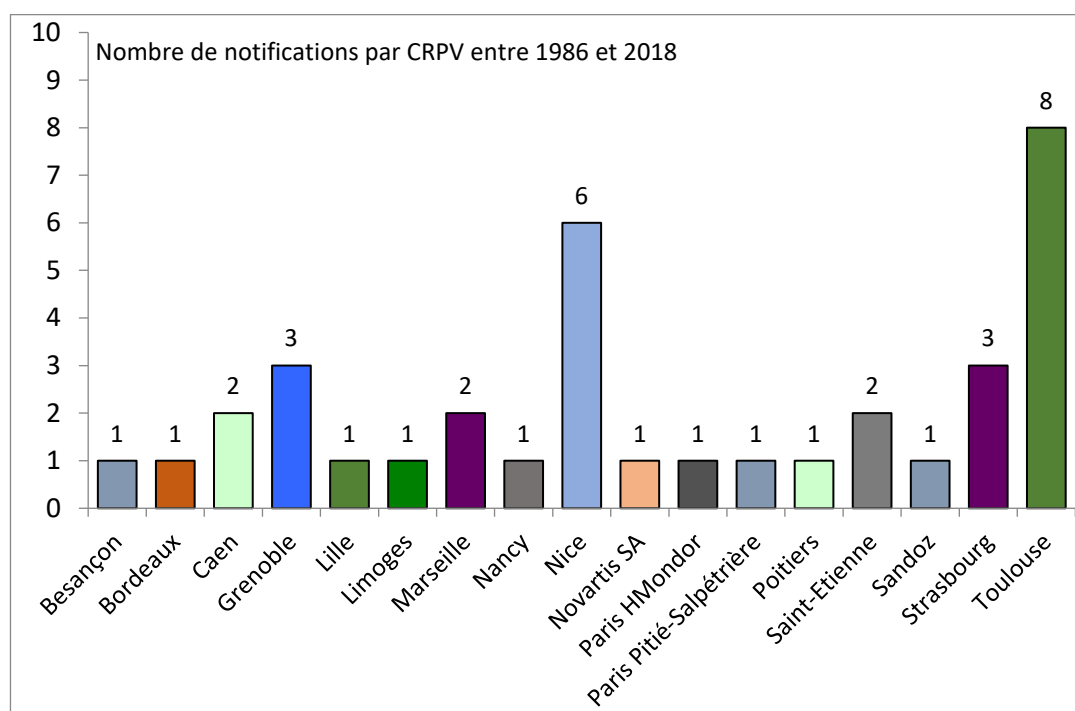
3.2.2 Résultats

Du 1er Janvier 1986 au 26 Avril 2018, 36 notifications impliquant des traitements comprenant au moins un inhibiteur calcique ont été répertoriées.

Ces 36 enregistrements proviennent de :

- 15 CRPV différents (Toulouse et Nice contribuant à hauteur de 39% des déclarations)
- 2 laboratoires pharmaceutiques Novartis SA et Sandoz

Figure 11 : Nombre de notifications d'élargissement gingival induits par des inhibiteurs calciques enregistrées par les CRPV entre 1986 et 2018



Source : Auteur, 2019.

L'hypertrophie gingivale induite par des inhibiteurs calciques a été déclarée par :

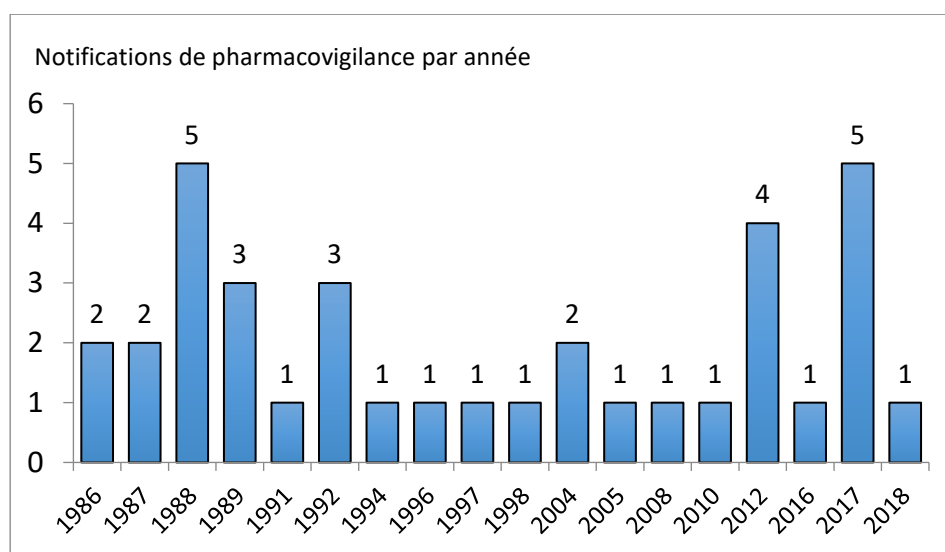
- 19 médecins généralistes (53 % des cas)
- 12 médecins spécialistes praticiens hospitaliers (33 % des cas)
- 3 dentistes (8 % des cas)
- 2 pharmaciens hospitaliers (6 % des cas)

L'analyse du nombre annuel de notifications montre que le nombre maximal de déclarations, égal à 5, a été atteint en 1988 et en 2017.

Au cours des autres années, il n'y avait le plus souvent qu'une seule notification spontanée.

La moyenne pondérée de notifications entre 1986 et 2018 est de 1,09 par an.

Figure 12 : Nombre annuel de notifications d'élargissement gingival induits par des inhibiteurs calciques entre 1986 et 2018



Source : Auteur, 2019.

3.2.2.1 Distribution des notifications selon le sexe et l'âge

Les hypertrophies gingivales induites par des inhibiteurs calciques ont concerné :

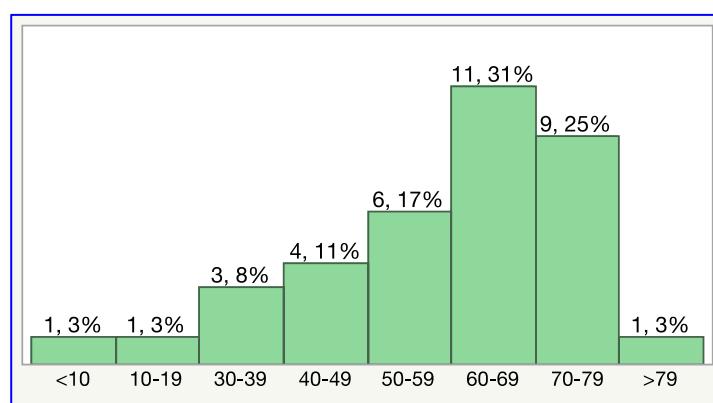
- 25 hommes (69,4 %)
- 11 femmes (30,6 %)

Ces patients étaient âgés :

- De 4 à 80 ans chez les femmes (âge médian : 69 ans)
- De 16 à 79 ans chez les hommes (âge médian : 60 ans).

La tranche d'âge la plus concernée par cet effet indésirable était la tranche 60-79 ans, avec 56 % des cas. Un seul cas a été rapporté dans la tranche d'âge de moins de 10 ans, par le CRPV de Grenoble en 2010. Il s'agissait d'une fillette de 4 ans ayant reçu une association comprenant un inhibiteur calcique, l'Amlor® (amlodipine) et un immunosuppresseur, le Cellcept® (mycophénolate sodique).

Figure 13 : Distribution par tranche d'âge (ans) des patients ayant fait l'objet d'une notification de pharmacovigilance pour élargissement gingival induits par des inhibiteurs calciques entre 1986 et 2018



Source : Auteur, 2019.

3.2.2.2 Nombre et délai d'apparition des effets secondaires selon la molécule incriminée

Pour ces 36 notifications spontanées, les inhibiteurs calciques sont incriminés à 41 reprises.

En effet, 5 patients ont été traités par une association de deux inhibiteurs calciques :

- Tildiem® (diltiazem) – Adalate® (nifédipine) chez trois hommes de 38, 39 ans et 62 ans
- Loxen® (nicardipine) – Adalate® (nifédipine) chez une femme de 71 ans
- Flodil® (félodipine) – Isoptine® (vérapamil) chez un homme de 73 ans

L'analyse statistique révèle que la molécule la plus incriminée pour cet effet indésirable est la nifédipine avec 14 cas, suivie de l'amlodipine et du diltiazem avec 8 cas respectifs.

Tableau 3 : Inhibiteurs calciques impliqués dans les 36 notifications spontanées de pharmacovigilance pour élargissement gingival déclarées entre 1986 et 2018

Inhibiteurs calciques	Nombre de notification	Pourcentage de notification (%)	Années de notification
Amlodipine	8	19,5	1998, 2004 (2), 2010, 2016, 2017 (2), 2018
Félodipine	1	2,4	2005
Lercandipine	1	2,4	2017
Nicardipine	5	12,2	1987, 1989 (2), 1992, 2008
Nifédipine	14	34,2	1986 (3), 1987, 1988 (3), 1989 (2), 1991, 1992 (2), 1997, 2012
Diltiazem	8	19,5	1986 (2), 1988 (3), 2012, 2017 (2)
Vérapamil	4	9,8	1994, 1996, 2005, 2012

Source : Auteur, 2019.

Concernant le délai d'apparition de l'hypertrophie gingivale après l'instauration du traitement antihypertenseur par inhibiteur calcique, l'analyse statistique révèle deux pics d'apparition. Le premier pic est observé dès le premier trimestre suivant la prise du traitement pour 9 patients (32 %). Le second intervient pour le même nombre de cas après 12 mois de traitement.

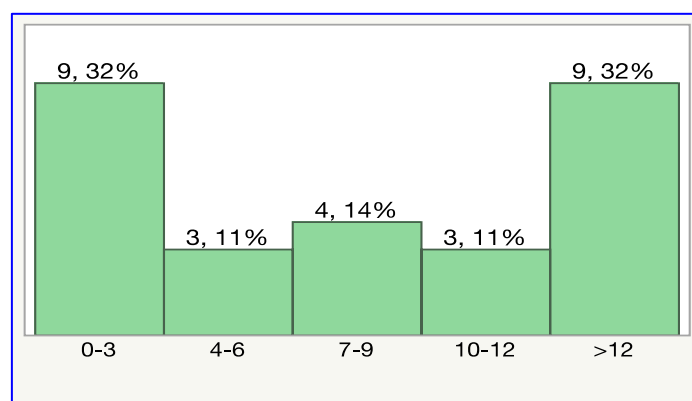
Or, les données de la littérature s'accordent sur un délai d'apparition d'environ 3 mois.⁷⁴

Ceci pourrait suggérer l'existence de deux mécanismes physiopathologiques différents avec la classe des dihydropyridines. En effet, le pic précoce concerne l'amlodipine (4 cas), la lercanidipine (1 cas) et la nifédipine (1 cas), tandis que le pic tardif ne concerne que la nifédipine (4 cas) et la nicardipine (3 cas).

Toutefois, le nombre limité de cas impose de rester prudent face à cette hypothèse de deux mécanismes physiopathologiques différents.

⁷⁴ Lechien, Moussali, et Sojod, « Hypertrophies gingivales d'origine médicamenteuse ».

Figure 14 : Délai d'apparition (mois) de l'élargissement gingival après l'instauration du traitement antihypertenseur par inhibiteurs calciques



Source : Auteur, 2019.

3.2.2.3 Gravité de l'hypertrophie gingivale induite par les inhibiteurs calciques

En termes de sévérité de l'hypertrophie gingivale, on répertorie 22 cas « graves » sur 37 (59, 5 %) et 15 cas « non graves » sur 37 (40, 5 %).

Pour les cas « graves », une analyse par molécule permet de dénombrer :

- 11 cas sous nifédipine
- 5 cas sous diltiazem
- 3 cas sous nicardipine
- 2 cas sous amlodipine
- 1 cas sous vérapamil

De même pour les cas « non graves », on dénombre :

- 6 cas sous amlodipine
- 3 cas sous diltiazem
- 2 cas sous vérapamil
- 1 cas sous félodipine
- 1 cas sous lercanidipine
- 1 cas sous nicardipine
- 1 cas sous nifédipine

Là encore, il semble exister une différence parmi les dihydropyridines, puisque la nifédipine semble induire des lésions gingivales plus graves que celles rapportées avec l'amlodipine.

Le croisement des données entre le délai d'apparition et la sévérité des lésions indique que les lésions précoces (après plus de 3 mois de traitement) sont graves dans 22 % des cas et non graves

dans 78 % des cas. Inversement, les lésions tardives (après au moins 12 mois de traitement) sont graves dans 67 % des cas et non graves dans 33 % des cas.

L'échantillon de cette étude observationnelle étant toutefois limité, il convient d'être prudent avant de pouvoir affirmer que les lésions tardives sont plus sévères que les lésions précoces.

Enfin, l'atteinte gingivale évolue favorablement dans 51,4 % des cas (mention « rétabli/résolu » dans les notifications) et demeure non résolue dans 32,4 % des cas. Il faut cependant noter que l'information concernant l'évolution est manquante dans 16,2 % des cas.

3.2.3 Discussion

Le synopsis de l'étude transmis à l'ANSM prévoyait une analyse de la base de données de la banque nationale de pharmacovigilance couvrant la période 2012-2017. Cette limite de temps a été choisie arbitrairement car la prévalence de cet effet indésirable étant élevée, un nombre conséquent de notifications était attendu.

Compte tenu du faible nombre de signalements (10) recensés au cours de cette période initiale de 5 ans, l'enquête a finalement porté sur l'ensemble de la base de données couvrant la période du 1er janvier 1986 au 1er février 2018. Au cours de cette dernière, 36 notifications ont été enregistrées.

L'hypertrophie gingivale induite par des inhibiteurs calciques semble donc être un effet indésirable très largement sous notifié.

3.2.3.1 Sous-notification des hypertrophies gingivales d'origine médicamenteuse à la banque nationale de pharmacovigilance

Ce faible nombre de notifications est cependant en adéquation avec les résultats d'une étude publiée en 2012 par le Réseau national de Pharmacovigilance, à l'initiative du CRPV Midi-Pyrénées basé à Toulouse.⁷⁵ Ce CRPV a recensé tous les cas de médicaments impliqués dans les pathologies gingivales, à partir des enregistrements de la banque nationale de pharmacovigilance pour la période allant de 1984 à 2010. Sur 401 831 notifications spontanées impliquant 297 médicaments différents, seuls 147 cas ont concerné des pathologies gingivales (hypertrophies ou autres pathologies gingivales non renseignées) soit un pourcentage de l'ordre de 0,04 %.

Les molécules les plus incriminées étaient :

- La Nifédipine pour 30 cas,
- La Ciclosporine pour 26 cas,
- La Phénytoïne pour 17 cas

⁷⁵ Bondon-Guitton, Bagheri, et Montastruc, « Drug-induced gingival overgrowth : a study in the french pharmacovigilance database ».

L'étude réalisée au cours de cette thèse ne concerne que la classe des inhibiteurs calciques. Nous y rapportons 14 cas d'hypertrophie gingivale ont été liés à la prise de nifédipine. L'étude du CRPV Midi-Pyrénées a recensé 30 cas associés à nifédipine. Cette différence notable pourrait s'expliquer tout d'abord par un nombre supérieur de mots clés pour l'étude publiée en 2012 : « gingival overgrowth », « gingival enlargement », « gingival hypertrophia », « gingival hyperplasia ».

De plus, la période de consultation de la base de données débute pour l'étude toulousaine en 1984 et 1986 pour notre étude.

La nifédipine a été commercialisée en France pour la première fois en 1978. L'expérience des centres de pharmacovigilance montre que les notifications des effets indésirables sont plus nombreuses en début de commercialisation d'un nouveau médicament. Nous pouvons donc penser que plusieurs notifications d'hypertrophie gingivale sous nifédipine ont eu lieu entre 1984 et 1985, période non explorée dans notre étude.

Les notifications d'hypertrophie gingivale sous inhibiteurs calciques restent très faibles dans ces deux études ce qui confirme un signalement insuffisant des effets indésirables imputables aux médicaments.

La sous-notification des effets indésirables est une limite bien connue des systèmes de pharmacovigilance. Selon les données de la littérature, et dans la plupart des pays dotés d'un système de pharmacovigilance, seuls 5 % à 10 % de l'ensemble des effets indésirables liés aux médicaments seraient notifiés, toutes classes thérapeutiques confondues. De plus, le manque de renseignements cliniques indispensables à l'analyse d'imputabilité entraîne souvent l'annulation de la déclaration.

La sous-notification engendre des difficultés à établir des estimations fiables de la fréquence de survenue d'un effet indésirable. Cependant, les professionnels de santé spécialisés en pharmacovigilance considèrent que ce défaut quantitatif est sans véritable conséquence dès l'instant où les effets indésirables les plus graves sont qualitativement repérés. A ce titre, plusieurs publications ont conclu que le système français de pharmacovigilance était l'un des plus performants parmi les pays européens, en termes de fréquence de notifications.⁷⁶

⁷⁶ Bégaud et al., « Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France ».

3.2.3.2 Origine de la sous-notification de l'hypertrophie gingivale d'origine médicamenteuse

Les principales raisons pour expliquer la sous-notification des effets indésirables médicamenteux en pharmacovigilance sont ⁷⁷ :

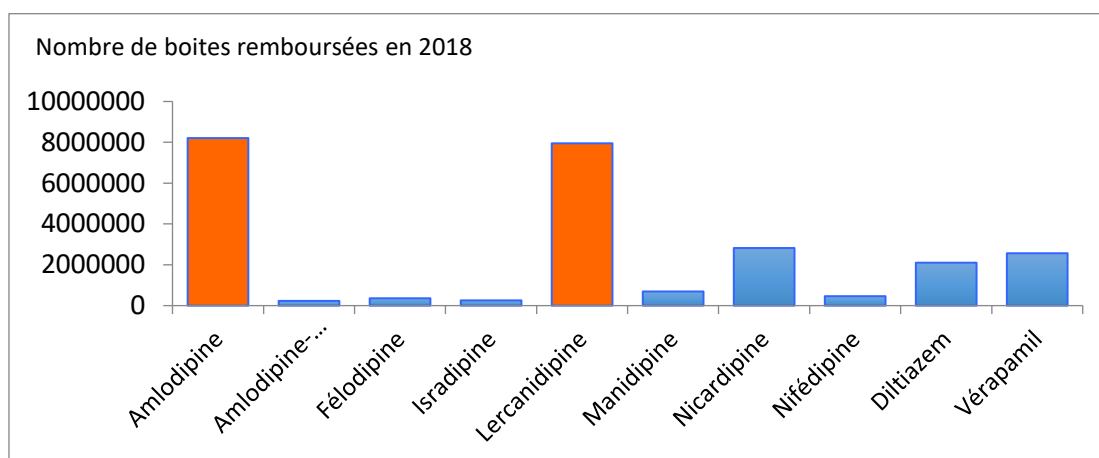
- le manque de temps
- la méconnaissance des modalités de notification et du CRPV de sa région
- l'idée répandue que seuls les médecins spécialistes sont autorisés à déclarer les effets indésirables graves ou inattendus
- la crainte de se voir reprocher une erreur de prescription ou un échec thérapeutique
- l'absence de valorisation de la notification (pas de rémunération)
- plus rarement, une forme d'indifférence vis-à-vis de missions transversales de santé publique

Dans le cas particulier du couple « hypertrophie gingivale - inhibiteur calcique », il s'agit d'un effet indésirable connu provoqué par une classe médicamenteuse ancienne possédant un rapport bénéfice-risque très favorable. De plus, l'hypertrophie gingivale induite par les inhibiteurs calciques n'est pas considérée comme un effet indésirable « grave » ou « inattendu ». Par conséquent, la sous-notification de cet effet indésirable pourrait en grande partie s'expliquer par le fait que les médecins, pharmaciens, dentistes et sages-femmes n'avaient pas obligation de déclarer les effets indésirables de gravité mineure ou modérée, jusqu'au changement législatif de 2011.

Pour tenter de mesurer l'importance de cette sous-notification, nous avons considéré le volume des prescriptions des inhibiteurs calciques au cours de l'année 2018. Ces données sont disponibles en ligne sur le site web Ameli de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM), rubrique Medic'AM mensuel 2018 pour les deux semestres Janvier-Juin 2018 et Juillet-Décembre 2018.

⁷⁷ Bégaud et al.

Figure 15 : Nombre de boîtes de médicaments de la classe des inhibiteurs calciques remboursées par l'Assurance Maladie en 2018 d'après les données du site web Ameli



Source : Auteur, 2020.

Ces données statistiques de l'Assurance Maladie montrent que l'Amlodipine et la Lercanidipine dominent très largement le marché (32 % et 31 %, respectivement). La Nifédipine ne conserve plus qu'une faible part de ce marché (1,8 %), en raison de son remplacement par des médicaments plus récents. A côté des dihydropyridines, le Diltiazem et le Vérapamil se maintiennent à hauteur de 10 % environ. Plus de 20 millions de boîtes d'inhibiteurs calciques ont donc été remboursées en 2018, dans le cadre des traitements chroniques. Pourtant, entre 2017 et 2018, notre étude n'a rapporté que 3 cas d'hypertrophie gingivale sous Amlodipine, 1 cas sous Lercanidipine, 2 cas sous Diltiazem et aucun cas avec la Nifédipine ou le Vérapamil.

Bien que le nombre de cas avérés d'élargissement gingival sous inhibiteurs calciques demeure inconnu pour la période 2017-2018, il dépasse très probablement les 6 notifications répertoriées dans la base de données. Ce constat illustre le décalage qui existe entre le nombre de prescriptions annuelles d'inhibiteurs calciques et le nombre de déclarations d'effets indésirables gingivaux en pharmacovigilance. Par ailleurs, on peut constater que la loi de 2011, autorisant la déclaration des effets indésirables médicamenteux à tous les professionnels de santé et aux patients, n'a pas contribué à diminuer l'importance de cette sous-notification.

La gravité d'un effet indésirable a un impact direct sur sa notification. Face à un effet indésirable non grave, comme les hypertrophies gingivales médicamenteuses, une sous notification sera observée. Inversement, la probabilité de déclarer un effet indésirable grave, inédit, survenant avec une nouvelle molécule médicamenteuse est plus élevée.

3.2.3.3 Les notifications d'hypertrophie gingivale médicamenteuse transmises par les Chirugiens-dentistes

L'objectif secondaire de cette recherche, est d'estimer les notifications spontanées transmises par les chirurgiens-dentistes. La distribution des 36 déclarations propres aux inhibiteurs calciques a concerné seulement 3 dentistes (8 % des cas). Là encore, cette distribution est assez proche de celle rapportée en 2012 par le CRPV Midi-Pyrénées. En effet, sur les 147 cas d'effets indésirables gingivaux d'origine médicamenteuse, toutes classes confondues, 10 notifications provenaient de chirurgiens-dentistes (7 % des cas).

Ces effectifs sont trop faibles pour apprécier de manière objective la participation des chirurgiens-dentistes à cette mission de pharmacovigilance. Cependant, il paraît important de remarquer que le diagnostic d'élargissement gingival, l'appréciation de sa sévérité et l'évolution favorable ou défavorable des lésions relèvent du champ d'expertise du chirurgien-dentiste. Pourtant, dans près de 90 % des notifications spontanées de pharmacovigilance décrivant des pathologies gingivales induites par des médicaments, ces informations ne sont pas fournies par des spécialistes de l'art dentaire.

3.2.3.4 L'hypertrophie gingivale médicamenteuse : données de pharmacovigilance internationales

Le rôle des agences nationales et internationales de pharmacovigilance ne se limite pas au simple stockage informatisé des notifications spontanées. En effet, la mission essentielle consiste en l'évaluation statistique de la totalité des informations disponibles concernant un médicament afin de valider un possible signal.

En pharmacovigilance, un signal désigne une relation significative entre un effet indésirable et un médicament. Avant leur autorisation de mise sur le marché, les médicaments sont testés sur des échantillons de quelques centaines à quelques milliers de patients et seuls les effets indésirables les plus fréquents sont repérés. Après leur autorisation de commercialisation, des millions de patients peuvent être concernés. Ainsi, des effets indésirables plus rares (non repérés initialement) peuvent survenir. En fonction de la gravité du signal, les autorités peuvent décider la prise de mesures correctives telles que le retrait de marché du médicament, une restriction d'indication ou de prescription, l'envoi d'une lettre d'information aux professionnels de santé ou bien l'ajout des conclusions du signal au RCP de la spécialité.

Une étude internationale de pharmacovigilance publiée par Hatahira et coll. en 2017 a répertorié toutes les notifications spontanées d'hypertrophie gingivale enregistrées dans deux bases de données internationales, la FAERS américaine (US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System) et la JADER japonaise (Japanese Adverse Drug Event Report).⁷⁸

Les médicaments plus particulièrement visés par cette étude appartenaient aux classes des immunosuppresseurs, des inhibiteurs calciques et des anticonvulsivants. Nous limiterons notre analyse aux résultats concernant les trois inhibiteurs calciques : Amlodipine, Nicardipine et Nifédipine.

Dans la banque américaine FAERS, 628 cas d'hyperplasie gingivale ont été déclarés sur un total de 4 551 642 notifications spontanées, de janvier 2004 à juin 2014. Parmi ces 628 cas, 195 cas ont concerné l'Amlodipine, 1 seul cas la Nicardipine et 23 cas la Nifédipine.

Dans la banque japonaise JADER, 80 cas d'hyperplasie gingivale ont été déclarés sur un total de 430 587 notifications spontanées, d'avril 2004 à novembre 2016. Parmi ces 80 cas, 18 cas ont concerné l'Amlodipine, 5 cas la Nicardipine et 8 cas la Nifédipine.

Pour une période comparable entre 2004 et 2016, la banque américaine contient près de 8 fois plus de notifications spontanées d'hyperplasie gingivale que la banque japonaise (628 cas contre 80 cas). Dans ces deux banques, l'implication de la Nifédipine est sans doute sous-estimée car les études n'ont été initiées qu'en 2004. Or, la commercialisation de ce médicament ayant eu lieu bien avant 2004, des notifications antérieures à cette date ont probablement été ignorées. Pour autant, cette étude internationale rétrospective a confirmé le signal de pharmacovigilance relatif à l'hypertrophie gingivale induite par les inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines.⁷⁹

Dans notre étude, le nombre de notifications retrouvées dans la banque française avec les inhibiteurs calciques est proportionnellement comparable à celui de la banque japonaise (80 cas pour le Japon et 37 cas en France d'après notre étude). Le signalement français pourrait donc être similaire au signalement japonais. En revanche, la comparaison avec la banque américaine est plus difficile compte tenu de l'écart important de volume de données recueillies.

⁷⁸ Hatahira et al., « Drug-induced gingival hyperplasia : a retrospective study using spontaneous reporting system databases ».

⁷⁹ Hatahira et al.

3.2.3.5 Conclusion de notre étude observationnelle rétrospective de pharmacovigilance

Au cours de cette étude, on a recensé 22 notifications rapportant une atteinte grave (59,5 %) et 15 autres rapportant une atteinte non grave (40,5 %). Pour autant, l'évolution était favorable dans 51,4 % de l'ensemble des cas ce qui correspond à 65 % des cas jugés initialement graves.

L'hypertrophie gingivale, même dans ses formes sévères, est un effet indésirable « non grave » qui n'engage pas le pronostic vital du patient.

La sous-notification des hypertrophies gingivales induites par des inhibiteurs calciques ne permet pas d'établir un lien entre la sévérité des lésions, la classe ou la molécule du médicament. Elle ne permet pas non plus de statuer sur le délai d'apparition des lésions suivant le traitement administré.

En conclusion, l'hypertrophie gingivale induite par les inhibiteurs calciques, sans toxicité délétère pour les patients, est un signal fort de pharmacovigilance, commun aux dihydropyridines, au diltiazem et au vérapamil. Ce signal a donc conduit les autorités de santé à prendre une mesure corrective se limitant à la mention « hyperplasie gingivale, de fréquence très rare ($\leq 1/10\ 000$) » devant obligatoirement figurer au paragraphe des effets indésirables du RCP de ces spécialités pharmaceutiques.

4 : Conduite à tenir face à une hypertrophie gingivale médicamenteuse induite par un inhibiteur calcique

L'accroissement gingival induit par un inhibiteur calcique peut constituer un motif de consultation pour le Chirurgien-dentiste car il est à l'origine de troubles esthétiques et fonctionnels (saignement au brossage, algies, troubles masticatoires et de l'élocution). Le diagnostic des HGM découle d'une anamnèse rigoureuse et d'un examen clinique complet. Une fois ce diagnostic posé, l'objectif est de mettre en place une conduite à tenir permettant de réduire l'hypertrophie gingivale et de traiter la maladie parodontale sous jacente.

La prise des charges des HGM s'articule autour de deux stratégies thérapeutiques : non chirurgicale et/ou chirurgicale. Le choix entre ces deux options est fonction de la sévérité de l'hypertrophie gingivale, du médicament incriminé et du contexte parodontal.

L'objectif de cette dernière partie est de proposer un modèle de conduite à tenir pour le chirurgien-dentiste face à une hypertrophie gingivale induite par un inhibiteur calcique.

4.1 Correspondance avec le médecin prescripteur

Une fois le diagnostic d'HGM posé, la première étape de cette conduite à tenir est d'entrer en contact avec le médecin prescripteur de l'inhibiteur calcique (médecin traitant ou cardiologue). L'objectif est de proposer le remplacement de l'inhibiteur calcique par une autre spécialité pharmaceutique assurant la même efficacité sans induire d'effet iatrogène pour la gencive. En pratique, cette substitution pharmacologique peut s'avérer difficile à obtenir. En effet, une hypertension artérielle est une pathologie fréquente et difficile à équilibrer. Ainsi, les éventuelles réticences du prescripteur ou du patient à modifier un traitement donnant toute satisfaction au plan cardiovasculaire au motif qu'il induirait un effet indésirable parodontal non grave sont compréhensibles.⁸⁰

Pour autant, le remplacement de l'inhibiteur calcique impliqué dans un élargissement gingival a fait l'objet de plusieurs études.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les inhibiteurs des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (Sartan) peuvent être une alternative aux inhibiteurs calciques chez les patients souffrant d'HGM. Ces deux catégories médicamenteuses peuvent présenter une efficacité similaire

⁸⁰ Fenech et Blacher, « Hypertension artérielle du sujet âgé : comment traiter sans être iatrogène ? »

aux inhibiteurs calciques pour le traitement de l'hypertension artérielle, tout en présentant moins d'effets indésirables gingivaux.

Néanmoins, comme le montre une étude rétrospective norvégienne, la substitution de l'inhibiteur calcique par un autre antihypertenseur ne suffit pas à traiter totalement les HGM. Une thérapie parodontale est nécessaire pour obtenir une réduction significative de l'accroissement gingival. Enfin, le caractère récidivant de ce type de lésions est démontré dans cette étude.⁸¹

4.2 Thérapeutique parodontale non chirurgicale

Parallèlement à la correspondance avec le médecin prescripteur, la thérapie parodontale non chirurgicale est amorcée par l'éducation thérapeutique du patient suivie d'une thérapie parodontale « étiologique » ou « initiale ».

Les objectifs de cette thérapie sont :

- de réduire la charge bactérienne et de rééquilibrer l'écologie bactérienne,
- de réduire l'inflammation parodontale,
- de maîtriser les facteurs et indicateurs de risques locaux et généraux.

L'éducation thérapeutique a pour objectif de permettre au patient de mieux comprendre la relation entre sa pathologie gingivale (HGM) et son traitement antihypertenseur (inhibiteur calcique).⁸²

L'enseignement à l'hygiène orale (EHO) fait également partie intégrante de l'éducation thérapeutique du patient. Il comprend la prescription d'un matériel de brossage adapté (brosse à dent et matériel d'hygiène inter-dentaire) et l'enseignement d'une technique de brossage efficace. Les facteurs de risques généraux doivent également être maîtrisés par l'incitation au sevrage tabagique, l'équilibre du diabète et la gestion du stress.

Une fois le contrôle de plaque acquis par le patient (indice de plaque < 20 %), les détartrages supra et sous gingivaux sont réalisés et complétés par le débridement ou surfaçage radiculaire des poches parodontales supérieures à 3 mm. L'adjonction d'un traitement antiseptique (bains de bouche à base de Chlorexidine 0,12/0,2 %) et/ou antibiotique au traitement mécanique sera fonction de la forme clinique et de la sévérité de l'atteinte parodontale. L'antibiothérapie peut également être indiquée dans un contexte d'immunodépression.^{83 84}

⁸¹ Fardal et Lygre, « Management of periodontal disease in patients using calcium channel blockers : gingival overgrowth, prescribed medications, treatment responses and added treatment costs ».

⁸² Heitz-Mayfield et Lang, « Surgical and nonsurgical periodontal therapy : learned and unlearned concepts ».

⁸³ Zandbergen et al., « The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole : a systematic review ».

La prise en charge parodontale des patients souffrant d'HGM peut également être réalisée en suivant un protocole de désinfection globale (« full mouth therapy »). Elle consiste à entreprendre une désinfection chimique et mécanique en une ou deux séances rapprochées (moins de 24 heures).⁸⁵

Par ailleurs, lors de cette première phase thérapeutique, l'élimination des facteurs locaux de rétention de plaque bactérienne devra être réalisée parallèlement au traitement parodontal : soins des lésions carieuses, réfection des restaurations inadaptées et avulsions des dents non conservables.

Six à huit semaines après le traitement étiologique, une réévaluation parodontale est réalisée afin d'évaluer la réponse tissulaire au traitement non chirurgical et de préciser la suite de la prise en charge de l'HGM. Lors de cette séance de réévaluation, les indices parodontaux cliniques (indice de plaque, indice de saignement, profondeur au sondage, niveau d'attache clinique et mobilités) sont relevés. Un examen visuel et comparatif permet de déterminer l'évolution, favorable ou non, de l'accroissement gingival.⁸⁶

Ce traitement initial peut être suffisant pour les formes légères d'HGM. En revanche, pour les formes plus sévères, une approche chirurgicale complémentaire est souvent nécessaire pour réduire l'accroissement gingival.

4.3 Thérapeutique parodontale chirurgicale^{87 88}

Le traitement chirurgical des HGM a pour objectif principal d'éliminer le tissu gingival en excès afin d'obtenir un contour gingival esthétiquement harmonieux et compatible avec les manœuvres d'hygiène individuelle et professionnelle. La gingivectomie à biseau externe ou interne, associée ou non à un lambeau, est la technique chirurgicale pour le traitement des HGM.

Aujourd'hui, la gingivectomie à biseau interne est privilégiée par rapport à celle à biseau externe car elle permet d'obtenir une meilleure hémostase per-opératoire, moins de douleurs post-opératoires et une cicatrisation plus rapide. La gingivectomie est généralement réalisée à la lame froide. Dans

⁸⁴ Lesclous, « Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire : recommandations de bonne pratique ».

⁸⁵ Quirynen et al., « Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections : short-term clinical and microbiological observations ».

⁸⁶ Segelnick et Weinberg, « Reevaluation of initial therapy : when is the appropriate time ? »

⁸⁷ Vigouroux, *Guide pratique de chirurgie parodontale*.

⁸⁸ Bouchard, *Parodontologie & dentisterie implantaire. Volume 1, Médecine parodontale*.

certaines situations cliniques (troubles de l'hémostase, handicap mental, et chez l'enfant), elle peut-être également réalisée à l'aide d'un laser ou d'un bistouri électrique.

Le recours à la lame froide permet d'associer à la gingivectomie un lambeau d'épaisseur mixte apicalisé pour diminuer la profondeur des poches parodontales. Ces dernières années, les lasers, notamment les lasers diode et CO2 sont de plus en plus utilisés pour les gingivectomies des HGM. Les principaux avantages des lasers sont :

- une diminution des saignements peropératoires
- une diminution du temps d'intervention
- une diminution significative des douleurs postopératoires.

De plus, le recours aux lasers permettrait une diminution du risque de récurrence à 6 mois par rapport à la technique de la lame froide.

Quelle que soit l'approche thérapeutique mise en œuvre, non-chirurgicale et/ou chirurgicale, la récurrence de l'hypertrophie gingivale est possible, même après le remplacement de l'inhibiteur calcique incriminé. Cette récurrence peut survenir dans les 6 mois suivant l'intervention parodontale, le risque étant plus grand chez les patients présentant un mauvais contrôle de plaque (IP > 20 %).⁸⁹

4.4 Obligation de déclaration de pharmacovigilance

Le chirurgien-dentiste doit inclure à sa prise en charge des HGM une notification de l'effet indésirable. En effet, la notification des HGM induite par les inhibiteurs calciques est une obligation pour l'ensemble des professionnels de santé depuis 2011. Cette obligation est d'autant plus valable pour le chirurgien-dentiste puisqu'il fait partie des professionnels de santé les plus qualifiés pour détecter cet effet indésirable gingival. Cette notification se fait selon les modalités évoquées à la partie III.

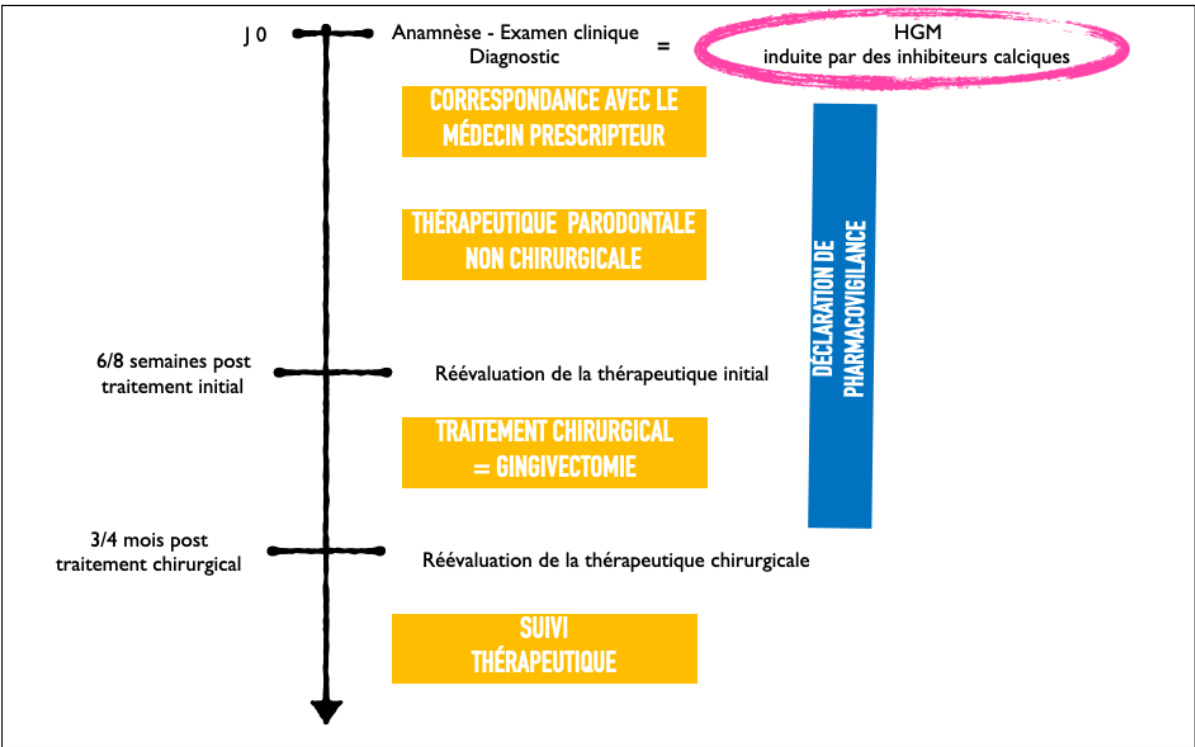
4.5 Suivi thérapeutique

Un suivi parodontal doit être instauré à l'issue de cette prise en charge. Son objectif est de maintenir les résultats obtenus et d'intercepter une éventuelle récurrence et de la traiter.

La fréquence des séances sera établie en fonction des besoins spécifiques du patient : contrôle de plaque, sévérité de l'atteinte parodontale et de l'HGM induite par les inhibiteurs calciques.

⁸⁹ Livada et Shiloah, « Calcium channel blocker-induced gingival enlargement ».

Figure 16 : Conduite à tenir du chirurgien-dentiste face à une HGM induite par un inhibiteur calcique



Source : Auteur, 2020.

Conclusion

Depuis leur autorisation de mise sur le marché dans les années 1980, les inhibiteurs calciques sont des médicaments qui ont démontré leur efficacité dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance coronarienne et de certains troubles du rythme cardiaque. Ils sont donc largement prescrits en France.

Les HGM induites par les inhibiteurs calciques sont des effets indésirables iatrogéniques fréquemment rencontrés par le chirurgien-dentiste. Pourtant, les éléments relevés lors de notre étude observationnelle rétrospective menée au centre national de Pharmacovigilance montrent une sous-notification importante de cet effet indésirable. Ce constat est en inadéquation avec le nombre de patients traités par des inhibiteurs calciques et la prévalence des hypertrophies gingivales.

Or, depuis 2011, l'article L.5121-25 du Code de la santé publique oblige tous les professionnels de santé à notifier à un centre régional de pharmacovigilance tout effet indésirable, même non grave. Ainsi, cette déclaration doit faire partie intégrante de la conduite à tenir du chirurgien-dentiste face à une HGM induite par un inhibiteur calcique.

Par ailleurs, la conduite à tenir face à cette pathologie implique une étroite collaboration entre le Chirurgien-dentiste et le médecin prescripteur. Un dialogue entre ces deux professionnels de santé doit être instauré pour évaluer le coût bénéfice risque du remplacement du médicament.

L'HGM est considérée comme un effet indésirable non grave, puisqu'elle n'engage pas le pronostic vital du patient. L'efficacité de l'antagoniste calcique sur le plan cardiovasculaire prime donc sur cet effet secondaire mineur.

Les accroissements gingivaux sont des lésions multifactorielles dont le principal facteur de risque est la plaque dentaire. Ainsi, pour limiter la survenue de cette gingivopathie, une stratégie préventive avec un dépistage parodontal devrait être réalisée avant la prescription de l'inhibiteur calcique.

Bibliographie

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. « Bonnes pratiques de pharmacovigilance », 2018.
https://www.ansm.sante.fr/content/download/115483/1461439/version/1/file/BPPV-fevrier_2018.pdf.
- Arimone, Y., I. Bidault, J.-P. Dutertre, et M. Gérardin. « Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments ». *Thérapie* 66, no 6 (2011): 517-25.
<https://doi.org/10.2515/therapie/2011073>.
- Armitage, G.C. « Development of a classification system for periodontal diseases and conditions ». *Annals of periodontology* 4, no 1 (1999): 1-6. <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.1>.
- Article R. 5421-1, Code de la santé publique § (2014).
https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2014/1/30/2014-73/jo/article_3.
- Article R5121-25, Code de la santé publique § (2012).
https://beta.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026903038/2016-09-29.
- Bégaud, B., J.-C. Evreux, J. Jouglard, et G. Lagier. « Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments : actualisation de la méthode utilisée en France ». *Thérapie* 40, no 2 (1985): 111-18.
- Bégaud, B., K. Martin, F. Haramburu, et N. Moore. « Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France ». *Journal of the American medical association* 288, no 13 (2002): 1585-88. <https://doi.org/10.1001/jama.288.13.1588>.
- Bejan-Angoulvant, T., J. Crochet, et A.-P. Jonville-Bera. « Pharmacologie des inhibiteurs calciques et leur utilisation dans la menace d'accouchement prématuré ». *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 44, no 4 (2015): 305-11.
<https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.12.010>.
- Bellien, J. « Antagonistes calciques ». In *EMC Cardiologie*. Elsevier Masson, 2013.
<http://sirius.parisdescartes.fr/login?url=http://www.em-premium.com/article/790025/>.
- Bondon-Guitton, E., H. Bagheri, et J.-L. Montastruc. « Drug-induced gingival overgrowth : a study in the french pharmacovigilance database ». *Journal of clinical periodontology* 39, no 6 (2012): 513-18. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01878.x>.
- Borghetti, A., et V. Monnet-Corti. *Chirurgie plastique parodontale et péri-implantaire*. 3e édition. Malakoff : Éditions CdP, 2017.
- Bouchard, P., éd. *Parodontologie & dentisterie implantaire. Volume 1, Médecine parodontale*. Paris : Lavoisier Médecine Sciences, 2014.
- Breitung, K., et T. W. Remmerbach. « L'hyperplasie gingivale en tant qu'effet secondaire potentiel de l'amlodipine, un antagoniste calcique ». *Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie* 120, no 6 (2010): 529-31.
- Brown, R. S., et P. R. Arany. « Mechanism of drug-induced gingival overgrowth revisited : a unifying hypothesis ». *Oral diseases* 21, no 1 (2014): 51-61. <https://doi.org/10.1111/odi.12264>.
- Catterall, W. « Voltage-gated calcium channels ». *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 3, no 8 (2011). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003947>.

- Cebeci, I., A. Kantarci, E. Firatli, S. Aygün, H. Tanyeri, A. E. Aydin, M. Carin, U. Güç, et O. Tuncer. « Evaluation of the frequency of HLA determinants in patients with gingival overgrowth induced by cyclosporine-A ». *Journal of clinical periodontology* 23, no 8 (1996): 737-42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1996.tb00603.x>.
- Directive 2012/26/UE du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012 modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne la pharmacovigilance, Pub. L. No. 32012L0026, 299 (2012). <http://data.europa.eu/eli/dir/2012/26/oj/fra>.
- Dongari, A., H. McDonnell, et R. Langlais. « Drug-induced gingival overgrowth ». *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 76, no 4 (1993): 543-48. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(93\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0030-4220(93)90027-2).
- Dongari-Bagtzoglou, A. « Drug-associated gingival enlargement ». *Journal of periodontology* 75, no 10 (2004): 1424-31. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.10.1424>.
- Doufexi, A., M. Mina, et E. Ioannidou. « Gingival overgrowth in children : epidemiology, pathogenesis, and complications. a literature review ». *Journal of periodontology* 76, no 1 (2005): 3-10. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.1.3>.
- Dridi, S.-M., F. Gaultier, et A.-L. Ejeil. *La gencive pathologique de l'enfant à l'adulte : diagnostics et thérapeutiques*. Paris : Information dentaire, 2013.
- Ellis, J. S., R. A. Seymour, J. G. Steele, P. Robertson, T. J. Butler, et J.-M. Thomason. « Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers : a community-based study ». *Journal of periodontology* 70, no 1 (1999): 63-67. <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.1.63>.
- Fardal, O., et H. Lygre. « Management of periodontal disease in patients using calcium channel blockers : gingival overgrowth, prescribed medications, treatment responses and added treatment costs ». *Journal of clinical periodontology* 42, no 7 (2015): 640-46. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12426>.
- Fenech, G., et J. Blacher. « Hypertension artérielle du sujet âgé : comment traiter sans être iatrogène ? » *Réalités cardologiques*, no 283 (2012): 32-37.
- Gaur, S., et R. Agnihotri. « Is dental plaque the only etiological factor in Amlodipine induced gingival overgrowth ? : a systematic review of evidence ». *Journal of clinical and experimental dentistry* 10, no 6 (2018): e610-19. <https://doi.org/10.4317/jced.54715>.
- Güncü, G.N., F. Caglayan, A. Dincel, A. Bozkurt, F. Ozmen, et E. Karabulut. « Clinical and pharmacological variables as a risk factor for nifedipine-induced gingival overgrowth ». *Australian dental journal* 52, no 4 (2007): 295-99. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2007.tb00505.x>.
- Harel-Raviv, M., M. Eckler, K. Lalani, et E. Raviv. « Nifedipine-induced gingival hyperplasia : a comprehensive review and analysis ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 79, no 6 (1995): 715-22. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(05\)80306-3](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(05)80306-3).
- Hassell, T. M., et A. F. Hefti. « Drug-induced gingival overgrowth : old problem, new problem ». *Critical reviews in oral biology & medicine* 2, no 1 (1991): 103-37. <https://doi.org/10.1177/10454411910020010201>.
- Hatahira, H., J. Abe, Y. Hane, T. Matsui, et S. Sasaoka. « Drug-induced gingival hyperplasia : a retrospective study using spontaneous reporting system databases ». *Journal of pharmaceutical health care and sciences* 19, no 3 (2017): 1-11.

- Heitz-Mayfield, L. J. A., et N. P. Lang. « Surgical and nonsurgical periodontal therapy : learned and unlearned concepts ». *Periodontology* 2000 62, no 1 (2013): 218-31. <https://doi.org/10.1111/prd.12008>.
- James, J. A., J. J. Marley, S. Jamal, B. A. Campbell, C.D. Short, R. Johnson, P. S. Hull, et al. « The calcium channel blocker used with cyclosporin has an effect on gingival overgrowth. » *Journal of clinical periodontology* 27, no 2 (2000): 109-15. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2000.027002109.x>.
- Karnik, R., K. Mahalinga Bhat, et G. Subraya Bhat. « Prevalence of gingival overgrowth among elderly patients under amlodipine therapy at a large indian teaching hospital ». *Gerodontology* 29, no 3 (2012): 209-13. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2011.00603.x>.
- Kim, S. S., S. Michelsons, K. Creber, M. J. Rieder, et D. W. Hamilton. « Nifedipine and phenytoin induce matrix synthesis, but not proliferation, in intact human gingival connective tissue ex vivo ». *Journal of cell communication and signaling* 9, no 4 (2015): 362-75. <https://doi.org/10.1007/s12079-015-0303-9>.
- Lechien, L., R. Moussali, et B. Sojod. « Hypertrophies gingivales d'origine médicamenteuse ». *Journal de parodontologie et d'implantologie orale* 38, no 140 (2019): 145-55.
- Lederman, D., H. Lumerman, S. Reuben, et P. Freedman. « Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology* 57, no 6 (1984): 620-22. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(84\)90283-4](https://doi.org/10.1016/0030-4220(84)90283-4).
- Lesclous, P. « Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire : recommandations de bonne pratique ». Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2011. https://www.ansm.sante.fr/content/download/5297/52416/version/12/file/Reco-Prescription-des-antibiotiques-en-pratique-buccodentaire_Septembre2011.pdf.
- Livada, R., et J. Shiloah. « Calcium channel blocker-induced gingival enlargement ». *Journal of human hypertension* 28, no 1 (2014). <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.47>.
- Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (2011). <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2011/12/29/ETX1119227L/jo/texte>.
- Margiotta, V., I. Pizzo, G. Pizzo, et A. Barbaro. « Cyclosporin- and nifedipine-induced gingival overgrowth in renal transplant patients : correlations with periodontal and pharmacological parameters, and HLA-antigens ». *Journal of oral pathology & medicine* 25, no 3 (1996): 128-34. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1996.tb00207.x>.
- Meisel, P., J. Giebel, C. Kunert-Keil, P. Dazert, H. K. Kroemer, et T. Kocher. « MDR1 gene polymorphism and risk of gingival hyperplasia induced by calcium antagonists. » *Clinical pharmacology and therapeutics* 79, no 1 (2006): 62-71. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.09.008>.
- Miranda-Rius, J., L. Brunet-Llobet, L. Berini, M. Farré, et C. Mendieta. « Prevalence and risk of gingival overgrowth in patients treated with diltiazem or verapamil ». *Journal of clinical periodontology* 32, no 3 (2005): 294-98. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00662.x>.
- Mishra, M. B., Z. Y. Khan, et S. Mishra. « Gingival overgrowth and drug association : a review ». *Indian journal of medical sciences* 65, no 2 (2011): 73-82. <https://doi.org/10.4103/0019-5359.103971>.
- Moffitt, M. L., D. Bencivenni, et R. Cohen. « Drug-induced gingival enlargement : an overview ». *Compendium of continuing education in dentistry* 34, no 5 (2013): 330-36.

- Morikawa, M., R. Derynck, et K. Miyazono. « TGF- β and the TGF- β family : context-dependent roles in cell and tissue physiology ». *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 8, no 5 (2016). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021873>.
- Papapanou, P., M. Sanz, N. Buduneli, T. Dietrich, M. Feres, D. Fine, T. Flemmig, et al. « Periodontitis : consensus report of workgroup 2 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions : classification and case definitions for periodontitis ». *Journal of periodontology* 89, no Suppl. 1 (2018): 173-82. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>.
- Pedrazas, C., M. N. Leitao de Azevedo, et S. R. Torres. « Oral events related to low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients ». *Brazilian oral research* 24, no 3 (2010): 368-73. <https://doi.org/10.1590/s1806-83242010000300018>.
- Perbal, B. « Les protéines CCN : quand multimodulaire rime avec multifonctionnel ». *MS Médecine sciences* 18, no 6-7 (2002): 745-56. <https://doi.org/10.1051/medsci/20021867745>.
- Petti, S., A. Polimeni, P. Berloco, et C. Scully. « Orofacial diseases in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients ». *Oral diseases* 19, no 1 (2013): 18-36. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2012.01925.x>.
- Pharmacovigilance : dispositions générales (articles R5121-150 à R5121-152), Code de la santé publique § (2016). <https://beta.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006196559/2016-09-29>.
- Prisant, L., et W. Herman. « Calcium channel blocker induced gingival overgrowth ». *Journal of clinical hypertension* 4, no 4 (2002): 310-11. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2002.01095.x>.
- Quirynen, M., C. M. Bollen, B. N. Vandekerckhove, C. Dekeyser, W. Papaioannou, et H. Eyssen. « Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections : short-term clinical and microbiological observations ». *Journal of dental research* 74, no 8 (1995): 1459-67. <https://doi.org/10.1177/00220345950740080501>.
- Ramírez-Rámiz, A., L. Brunet-Llobet, E. Lahor-Soler, et J. Miranda-Rius. « On the cellular and molecular mechanisms of drug-induced gingival overgrowth ». *The open dentistry journal* 11 (2017): 420-35. <https://doi.org/10.1874-2106/17>.
- Sam, G., et S. Sebastian. « Nonsurgical management of nifedipine induced gingival overgrowth ». *Case reports in dentistry* 2014 (2014): 741402. <https://doi.org/10.1155/2014/741402>.
- Segelnick, S. L., et M. A. Weinberg. « Reevaluation of initial therapy : when is the appropriate time ? » *Journal of periodontology* 77, no 9 (2006): 1598-1601. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050358>.
- Seymour, R. « Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease ». *Periodontology* 2000 40 (2000): 120-29. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00137.x>.
- Seymour, R., J. S. Ellis, J. M. Thomason, S. Monkman, et J. R. Idle. « Amlodipine-induced gingival overgrowth ». *Journal of clinical periodontology* 21, no 4 (1994): 281-83. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1994.tb00318.x>.
- Seymour, R., D. Smith, et D. Turnbull. « The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients ». *Journal of clinical periodontology* 12, no 6 (1985): 413-19. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1985.tb01377.x>.
- Seymour, R., J. M. Thomason, et J. S. Ellis. « The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth ». *Journal of clinical periodontology* 23, no 3 (1996): 165-75. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1996.tb02072.x>.

- Sibaud, V., E. Vigarios, S. Tavitian, P. Cougoul, C. De Bataille, F. Campana, et J.-C. Fricain. « Accroissements gingivaux : approche pragmatique ». *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2016, 467-81. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2016.04.003>.
- Subramani, T., V. Rathnavelu, N. B. Alitheen, et P. Padmanabhan. « Cellular crosstalk mechanism of Toll-like receptors in gingival overgrowth ». *International journal of molecular medicine* 35, no 5 (2015): 1151-58. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2144>.
- Subramani, T., V. Rathnavelu, et N.B. Alitheen. « The possible potential therapeutic targets for drug induced gingival overgrowth. » *Mediators of inflammation*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/639468>.
- Thomason, J., R. Seymour, J. Ellis, P. Kelly, G. Parry, J. Dark, R. Wilkinson, et J. R. Ilde. « Determinants of gingival overgrowth severity in organ transplant patients. An examination of the rôle of HLA phenotype ». *Journal of clinical periodontology* 23, no 7 (1996): 628-34. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1996.tb00586.x>.
- Trackman, P., et A. Kantarci. « Molecular and clinical aspects of drug-induced gingival overgrowth ». *Journal of dental research* 94, no 4 (2015): 540-46. <https://doi.org/10.1177/0022034515571265>.
- Uzel, M. I., A. Kantarci, H. H. Hong, C. Uygur, M. C. Sheff, E. Firatli, et P. C. Trackman. « Connective tissue growth factor in drug-induced gingival overgrowth ». *Journal of periodontology* 72, no 7 (2001): 921-31. <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.7.921>.
- Vigouroux, F. *Guide pratique de chirurgie parodontale*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2011.
- Wang, A.L., C. Iadecola, et G. Wang. « New generations of dihydropyridines for treatment of hypertension ». *Journal of geriatric cardiology* 14, no 1 (2017): 67-72. <https://doi.org/10.11909>.
- Zamponi, G.W., J. Striessnig, A. Koschak, et A. C. Dolphin. « The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential ». *Pharmacological reviews* 67, no 4 (2015): 821-70. <https://doi.org/10.1124/pr.114.0096654>.
- Zandbergen, D., Dagmar E. Slot, Charles M. Cobb, et F. A. Van der Weijden. « The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole : a systematic review ». *Journal of periodontology* 84, no 3 (2013): 332-51. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120040>.

Table des figures

Figure 1 : Topographie de la gencive.....	6
Figure 2 : Modification des caractéristiques de la gencive en présence d'une gingivite bactérienne....	7
Figure 3 : Facteurs de risques des HGM.....	14
Figure 4 : HGM chez un patient traité par des inhibiteurs calciques, dans un contexte de parodontite de stade 4 grade C.....	17
Figure 5 : Classification des HGM selon Seymour et al. (1985).....	18
Figure 6 : Arbre décisionnel pour le diagnostic différentiel des hypertrophies gingivales isolées, localisées et généralisées selon Agrawal (2015)	20
Figure 7 : Principaux mécanismes contrôlant les mouvements intracellulaires du calcium ionisé Ca^{2+}	23
Figure 8 : Représentation schématique de la structure du canal calcique membranaire voltage-dépendant de type L.....	24
Figure 9 : Hypothèse de l'élargissement gingival par dépôt excessif de tissu conjonctif induit par la Nifédipine ou par la Phénytoïne.....	31
Figure 10 : Modèle physiopathologique de l'hypertrophie gingivale induite par l'amlodipine.....	35
Figure 11 : Nombre de notifications d'élargissement gingival induits par des inhibiteurs calciques enregistrées par les CRPV entre 1986 et 2018.....	44
Figure 12 : Nombre annuel de notifications d'élargissement gingival induits par des inhibiteurs calciques entre 1986 et 2018	45
Figure 13 : Distribution par tranche d'âge (ans) des patients ayant fait l'objet d'une notification de pharmacovigilance pour élargissement gingival induits par des inhibiteurs calciques entre 1986 et 2018.....	46
Figure 14 : Délai d'apparition (mois) de l'élargissement gingival après l'instauration du traitement antihypertenseur par inhibiteurs calciques.....	48
Figure 15 : Nombre de boîtes de médicaments de la classe des inhibiteurs calciques remboursées par l'Assurance Maladie en 2018 d'après les données du site web Ameli	52
Figure 16 : Conduite à tenir du chirurgien-dentiste face à une HGM induite par un inhibiteur calcique	60

Table des tableaux

Tableau 1 : Prévalence de l'hypertrophie gingivale d'origine médicamenteuse	15
Tableau 2 : Les inhibiteurs calciques commercialisés en France	21
Tableau 3 : Inhibiteurs calciques impliqués dans les 36 notifications spontanées de pharmacovigilance pour élargissement gingival déclarées entre 1986 et 2018.....	47

Annexes

Annexe 1 : Synopsis d'une requête dans la base nationale de pharmacovigilance associée à une revue bibliographique

Titre	Le chirurgien dentiste face à l'hyperplasie gingivale induite par la classe des inhibiteurs calciques au cours du traitement de l'hypertension artérielle : le point en 2018.
CRPV concerné	La banque nationale de pharmacovigilance
But de la requête associée au travail bibliographique	Evaluer la connaissance des bonnes pratiques de pharmacovigilance par les chirurgiens dentistes dans le cadre de leur exercice quotidien. Thèse d'exercice en Chirurgie dentaire - Université Paris Descartes, Faculté de Chirurgie dentaire ; Publication scientifique éventuelle
Responsables de l'étude	1) Dr Farid GHOUL, service d'Odontologie - CHU Henri Mondor - Créteil 2) Dr Patrick NICOLAS, MCU-PH, Service de Pharmacologie - CHU Avicenne - Bobigny
Personne impliquée	Shana SCHAUFUSS, étudiante en Chirurgie Dentaire (TCEO1, Université Paris Descartes)
Date de la requête	Mars-avril 2018
Type d'effets indésirables	Lésions gingivales (simples ou sévères) induites par la prise chronique d'inhibiteurs calciques. Termes préférés de la requête : « hypertrophie gingivale » et « hyperplasie gingivale ».
Classes thérapeutiques et médicaments ciblés	Inhibiteurs calciques, toutes formes par voie orale : - Dihydropyridines : Adalate® (nifédipine) et génériques ; Amlor® (amlodipine) et génériques ; Flodil® (félodipine) et génériques - Tildiem® (diltiazem) et génériques - Isoptine® (vérapamil) et génériques
Justification/Contexte	L'hyperplasie gingivale induite par des traitements chroniques médicamenteux est un effet indésirable couramment observé par les chirurgiens-dentistes. Les formes simples associent gonflement gingival, saignement et des troubles de la

	mastication et de la prononciation. Les formes sévères s'accompagnent de mobilité dentaire pouvant évoluer jusqu'à la perte dentaire par résorption de l'os alvéolaire. Parmi les médicaments incriminés, on retrouve plus fréquemment les immunosuppresseurs (ciclosporine), les antiépileptiques (phénytoïne) et les inhibiteurs calciques (amlodipine, nifédipine, diltiazem). L'hyperplasie gingivale d'origine médicamenteuse restant un événement indésirable rare, les études prospectives sont difficiles à conduire. En revanche, les notifications de pharmacovigilance constituent un outil méthodologique reconnu pour en approcher la réalité épidémiologique en pratique clinique. Ainsi avec l'amlodipine, l'odd ratio de l'hyperplasie gingivale atteindrait 94,8 (Intervalle de confiance à 95 % : 80,0 - 112,9) par rapport aux autres effets indésirables de ce médicament avec un temps médian de survenue de l'ordre de 262 jours (Hatahira et al, Drug-induced gingival hyperplasia : a retrospective study using spontaneous reporting system databases, J Pharm Health Care Sci, 2017 ; 3 :19.).
Design/Méthodologie/Schéma de l'étude	Etude observationnelle rétrospective à partir des données de la Banque Nationale de Pharmacovigilance
Objectif principal	Conformément à l'article L.5121-25 du CSP, « les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés à l'article L. 5121-1 dont ils ont connaissance ». L'objectif principal de la requête est d'évaluer le nombre de notifications de pharmacovigilance concernant l'hyperplasie gingivale induite par les inhibiteurs calciques administrés par voie orale dans les indications de l'AMM.
Objectifs secondaires	- Comparer le nombre de déclarations transmises par les chirurgiens-dentistes par rapport aux autres catégories de professionnels de santé figurant à l'article L.5121-25 du CSP

	- Etudier la sévérité de l'hyperplasie gingivale selon l'inhibiteur calcique impliqué et les posologies prescrites
Critères d'inclusion des cas	Patients ayant présenté une hyperplasie gingivale sous traitement oral par inhibiteur calcique
Critères de non-inclusion des cas	Patients ayant présenté une hyperplasie gingivale sous traitement oral par un médicament autre qu'un inhibiteur calcique
Période investiguée	Les 5 dernières années : 2012-2017 (faisabilité à discuter avec le centre national de pharmacovigilance selon l'importance de la requête)
Retombée attendue	Possibilité d'estimer la fréquence de cet effet indésirable iatrogène sous inhibiteurs calciques

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie - Montrouge

Docteur Farid Ghoul

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président d'Université de Paris

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Hypertrophie gingivale induite par les inhibiteurs calciques : obligation de pharmacovigilance et conduite à tenir du chirurgien- dentiste

Résumé :

L'hypertrophie gingivale ou accroissement gingival est une gingivopathie caractérisée par une augmentation de la masse tissulaire de la gencive, elle peut être localisée ou généralisée et peut conduire à un recouvrement partiel ou total des dents. L'hypertrophie gingivale médicamenteuse (HGM) est un effet indésirable iatrogénique provoqué par plusieurs classes de médicaments parmi lesquelles figurent les inhibiteurs calciques. Les antagonistes calciques forment une famille pharmacologique hétérogène de trois séries chimiques différentes : dihydropyridines, phénylalkylamines et benzothiazépines. Ils sont principalement indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance coronarienne et des troubles du rythme. A l'heure actuelle, les mécanismes physiopathologiques des HGM, à l'échelle cellulaire et moléculaire, restent encore imparfaitement élucidés. L'HGM induite par les inhibiteurs calciques est un effet indésirable fréquent. Son diagnostic et sa prise en charge font partie du champ de compétences du chirurgien-dentiste. Depuis 2011, la notification de cet effet indésirable non grave à un centre de référence de pharmacovigilance est une obligation pour l'ensemble des professionnels de santé. L'objectif de cette thèse est de mieux connaître les obligations de pharmacovigilance du chirurgien-dentiste et de proposer une conduite à tenir pour la prise en charge des HGM induites par les inhibiteurs calciques.

Discipline :

Parodontologie

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

Hypertrophie gingivale -- Dissertation universitaire ; Effets secondaires indésirables des médicaments -- Dissertation universitaire ; Calcium -- Antagonistes -- Thèses et écrits académiques ; Pharmacovigilance -- Thèses et écrits académiques

English keywords (MeSH) :

Gingival Hypertrophy -- Academic Dissertation ; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions -- Academic Dissertation

Université de Paris
UFR d'Odontologie - Montrouge
1, rue Maurice Arnoux
92120 Montrouge