

# TD

# Médicaments et pathologies buccales

Pascale Palassin

PharmD. PhD.

Pharmacien assistant spécialiste en pharmacologie médicale

Centre Régional de Pharmacovigilance Occitanie-Est

Mars 2021

# Généralités iatrogénie

- Effets indésirables (EI) des médicaments responsables de 0,5 à 2 % des consultations en médecine ambulatoire
- Impliqués dans **4 à 10 % des admissions à l'hôpital** (2 à 12% de mortalité hospitalière)
- Au moins un quart des EI sévères seraient théoriquement évitables
- **Polymédication** chez le sujet âgé : 10 = nombre minimal de médicaments pris quotidiennement par 30% des plus de 75 ans
- **Age** = facteur de risque le plus important à prendre en compte pour la **iatrogénie**
- Modifications métaboliques susceptibles de modifier les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments

# Données de pharmacovigilance

- Sur **24 463 286 cas** d'EI médicamenteux déclarés dans la base de données internationale de pharmacovigilance
- Moins de 4% concernent la **cavité buccale**
  - **Troubles des tissus mous buccaux** (51%)
  - **Pathologies de la langue** (25%)
  - **Troubles des glandes salivaires** (20%)
  - **Troubles dentaires et gingivaux** (14%)
- 21% ont plus de 65 ans
- Rapport F/H = 1,9



# Principaux médicaments

Top Reported active ingredients (WHODrug)	Total	S/I percentage
AI: <b>Adalimumab</b>	22 962	2,4%
AI: Etanercept	21 633	2,3%
AI: Influenza vaccine	16 364	1,6%
AI: Covid-19 vaccine	14 764	1,6%
AI: Measles vaccine;Mumps vaccine;Rubella vaccine	10 089	1,1%
AI: <b>Ibuprofen</b>	19 587	1,1%
AI: Denosumab	10 105	0,9%
AI: Methotrexate	18 797	0,9%
AI: Clindamycin	9 458	0,9%
AI: Lenalidomide	8 023	0,8%
AI: Nicotine	8 128	0,8%
AI: <b>Sulfamethoxazole;Trimethoprim</b>	10 484	0,7%
AI: <b>Amoxicillin</b>	10 560	0,7%
AI: Fluticasone;Salmeterol	11 765	0,7%
AI: Everolimus	6 724	0,7%
AI: <b>Amoxicillin;Clavulanic acid</b>	8 496	0,7%
AI: Ribavirin	7 680	0,7%
AI: <b>Isotretinoin</b>	6 332	0,7%
AI: Clarithromycin	7 496	0,7%
AI: Tiotropium	9 585	0,7%
AI: Alendronic acid	9 129	0,7%
AI: Pregabalin	9 728	0,6%
AI: Clozapine	5 761	0,6%
AI: Infliximab	5 756	0,6%

# Comment déclarer un EI médicamenteux



The image shows a YouTube video player. The video title is "La déclaration des effets indésirables médicamenteux". The channel name is "CRPV Occitanie-Est". The video has 1337 views and was uploaded on 14 oct. 2019. The player shows a progress bar at 0:04 / 2:48. The video content features the CRPV Occitanie-Est logo and the title text.

**CRPV Occitanie-Est**

**La déclaration des effets indésirables médicamenteux**

0:04 / 2:48

La déclaration des effets indésirables médicamenteux au CRPV Occitanie-Est

1337 vues · 14 oct. 2019

32 0 PARTAGER ENREGISTRER

CRPV Montpellier  
9 abonnés

S'ABONNER

<https://www.youtube.com/watch?v=kEEYBQT2zFw>

# Cas clinique n°1 :

Vous recevez une patiente âgée de 54 ans dont le traitement habituel comprend :

Effexor® venlafaxine

Teralithe® carbonate de lithium

Lamictal® lamotrigine

Lysanxia® prazépam

Elle vous rapporte également la prise itérative de comprimés d'ibuprofène.

Elle se plaint des symptômes suivants :

Aphtes à répétition

Dents sensibles

Gencives très rouges

Névralgies

# Cas clinique n°1 :

1. Quel est le diagnostic le plus vraisemblable des symptômes dont se plaint cette patiente, au vu de son traitement habituel ?

Xérostomie sévère

2. Quel est, d'après vous, le mécanisme principal de cette toxicité ?

Médicaments → une des causes les plus fréquentes d'hyposialie et de xérostomie

Liées aux effets anticholinergiques

Acétylcholine → neurotransmetteur qui agit sur récepteurs muscariniques de type M3 au niveau des glandes exocrines

# Cas clinique n°1 :

## 3. Quels sont les traitements potentiellement en cause ?

Effexor® venlafaxine → haute activité anticholinergique

Teralithe® carbonate de lithium → anticholinergique léger

## 4. Quelles peuvent être les conséquences néfastes d'une xérostomie non traitée ?

- Intégrité des muqueuses (facteurs de croissance et mucine)
- Candidose orale récidivante (souvent subaiguë et d'aspect atypique)
- Augmentation de l'incidence des caries coronaires et radiculaires
- Excès de formation de plaque dentaire (inesthétisme, halitose, parodontopathie, ...)
- Anorexie, malnutrition, dénutrition (en lien avec prothèse ou encore aliments qui « glissent mieux »)



# Cas clinique n°1 :

## 5. Quelle prise en charge proposez-vous ?

- Arrêt ou substitution des médicaments incriminés lorsque cela est possible
- A défaut :
  - Soulagement symptomatique
  - Prévention ou correction des séquelles de l'hyposialie
  - Traitement des affections induites
- Conseils simples (hygiène bucco-dentaire, brossage triquotidien dentifrice fluoré, bains de bouche avec bicarbonate de sodium, hydratation correcte, éviter les consommation de tabac, alcool, caféine, ...)
- Médicaments stimulant le flux salivaire (anétholtrione), substituts (Artisial®), gels lubrifiants (Buccagel®) ou des sprays (Aequasyal®) qui forme un film lipidique protecteur contre mécanismes mécaniques

# Cas clinique n°2 :

Vous recevez un patient âgé de 67 ans, atteint de polyarthrite rhumatoïde et traité habituellement par Imeth® méthotrexate 15 mg par semaine.

Déclare avoir interrompu son traitement en raison d'une aphtose buccale très invalidante.

1. Quel est, d'après vous, le mécanisme principal de cette toxicité ?

Toxicité dose-dépendante en lien avec son mécanisme d'action :

Antinéoplasique cytostatique du groupe des antifolates

Agit comme antimétabolite

Inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase

Enzyme qui permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques, étape nécessaire à la synthèse de l'ADN

# Cas clinique n°2 :

Vous recevez un patient âgé de 67 ans, atteint de polyarthrite rhumatoïde et traité habituellement par Imeth® méthotrexate 15 mg par semaine.

Déclare avoir interrompu son traitement en raison d'une aphtose buccale très invalidante.

1. Quel est, d'après vous, le mécanisme principal de cette toxicité ? (suite)

Méthotrexate inhibant ainsi la synthèse de l'ADN → entraîne inhibition de la prolifération cellulaire (effet antinéoplasique et une partie de ses effets secondaires sur les cellules en forte réplication)

Atteinte muqueuse, notamment buccale, fréquente pouvant aboutir à d'authentiques mucites

Peut être majorée par association de traitements (AINS, colchicine, ...)

# Cas clinique n°2 :

## 5. Quelle prise en charge proposez-vous ?

- Suppression des facteurs favorisants qui se surajoutent à la cause médicamenteuse (aliments épicés, acides, salés, piquants, ...)
- Soins particuliers des prothèses
- Traitement adéquat dépend du nombre, de la taille et de la fréquence des ulcérations
  - Ulcérations aphtoïdes mineures : efficacement soulagés par une thérapeutique locale (application d'acide tannique, de diclofénac ou gel locaux acide hyaluronique, Aloe vera sur les ulcérations permet de diminuer les symptômes et d'accélérer la cicatrisation)
  - Ulcérations aphtoïdes plus importantes : application topique de corticoïdes efficace et permet de diminuer à la fois la taille des lésions et le temps de cicatrisation
- Bénéfices plus marqués lorsque le traitement est commencé dès l'apparition des lésions

# Cas clinique n°2 :

A tenté une réintroduction après un mois d'arrêt et s'en est suivi une réapparition de l'aphtose.

Arrêt définitif du traitement et changement de traitement pour Arava® léflunomide

# Cas clinique n°3 :

Vous recevez une patiente âgée de 60 ans aux antécédents de polyarthrite rhumatoïde, ostéoporose, hernie discale lombaire, hypertension artérielle, sclérose en plaques, rectocolite.

Cette patiente est traitée habituellement par :

Atorvastatine

Irbésartan

Léflunomide

Prednisone

Ésoméprazole

Calcium

Risédrionate

Apparition d'une nécrose osseuse consécutive à l'avulsion de 2 dents dans le secteur 2 avec une zone de déhiscence et une suppuration continue.

# Cas clinique n°3 :

Le panoramique dentaire met en évidence une zone de nécrose, confirmée au scanner avec nécrose sur héli-maxillaire supérieur gauche.

1. Quel est selon vous le médicament du traitement habituel de cette patiente le plus probablement en cause dans la survenue de cette ostéonécrose de la mâchoire ?

Risédrionate

2. Par quel mécanisme ?

Anti-résorptifs → ralentissent renouvellement et remodelage osseux par fixation sur l'hydroxyapatite osseuse et inhibition de la résorption osseuse induite par les ostéoclastes

Augmentent la densité osseuse

Activité anti-angiogénique (agents anti-angiogéniques anti-VEGF ont également été impliqués dans développement d'ostéonécroses)

# Cas clinique n°3 :

## 3. Comment prévenir cet effet indésirable gravissime ?

- Consensus entre médecin, oncologue, chirurgien dentiste et patient
- Assainissement de la bouche indispensable, proche de la prévention pré-radiothérapeutique (suppression de tout facteur irritant, extractions des dents non conservables, ...)
- Délai après le dernier geste chirurgical de 120 jours requis si possible
- Contrôles réguliers (tous les 4 mois)



# Cas clinique n°3 :

## 4. Quelles sont les modalités de la prise en charge ?

Prise en charge hospitalière de chirurgie maxillo-faciale, ORL ou odontologie

Dans l'attente :

- Réaliser un bilan radiologique afin d'apprécier l'importance de la nécrose
- Éviter tout geste chirurgical
- Traiter médicalement la douleur
- Poursuivre une hygiène bucco-dentaire stricte
- Complication irréversible
- Antibiothérapie à base de pénicillines jusqu'à résolution des symptômes douloureux
- Cicatrisation qui intervient dans les 6 mois à 1 an

# Cas clinique n°3 :

Evolution :

Plus de 6 mois après : Pas d'amélioration des signes d'ostéonécrose stade III avec séquestre osseux du maxillaire supérieur gauche avec une lésion retrouvée à la fois sur le scanner et la scintigraphie.

Il est envisagé une exérèse large (maxillo-faciale) et une éventuelle reconstruction. La lésion intéresse le maxillaire supérieur gauche avec extension au sinus et à l'ethmoïde.

Nécrose toujours aussi importante plus de 2 ans après l'arrêt de l'ACTONEL, avec une suppuration importante ; interruption des soins locaux à la bétadine, bains de bouche à l'ELUDRIL<sup>®</sup>, antibiothérapie par AUGMENTIN<sup>®</sup> à nouveau introduite

# Merci pour votre attention

Pascale Palassin

[p-palassin@chu-montpellier.fr](mailto:p-palassin@chu-montpellier.fr)

Pharmacien assistant spécialiste en pharmacologie médicale

Centre Régional de Pharmacovigilance Occitanie-Est

Mars 2021