

# L'hyperplasie gingivale en tant qu'effet secondaire potentiel de l'amlodipine, un antagoniste calcique

Mots-clés: Hyperplasie gingivale, effet secondaire médicamenteux, amlodipine

**KNUT BREITUNG<sup>1</sup>**  
**TORSTEN W. REMMERBACH<sup>2, 3</sup>**

<sup>1</sup> Gemeinschaftspraxis «Hradschin 14»  
Dres. Altekrüger, Heinert, Preussner  
und Winkler, Hradschin 14,  
D-08523 Plauen

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Mund-,  
Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie,  
Universität Leipzig,  
Nürnberger Strasse 57,  
D-04103 Leipzig

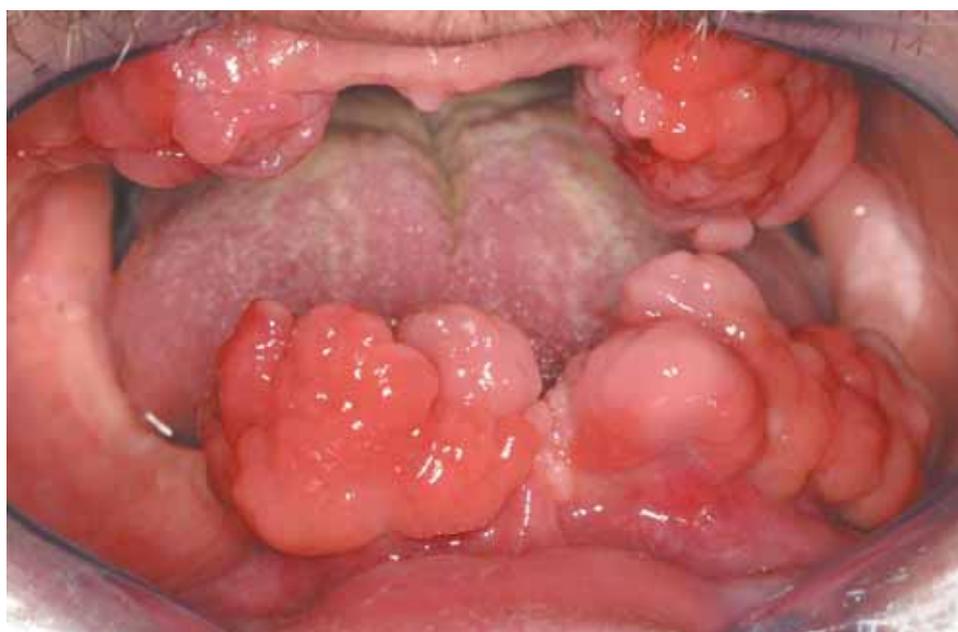
<sup>3</sup> Dept. of Oral & Maxillofacial  
Surgery, Griffith University, Gold  
Coast Campus, 4222 Queensland,  
Australien

## Correspondance

Prof. Torsten W. Remmerbach  
Klinik und Poliklinik für Mund-,  
Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie,  
Universitätsklinikum  
Leipzig, Nürnberger Strasse 53,  
D-04103 Leipzig  
Tél. 0341-9721105  
Fax 0341-9721119  
E-mail: torsten.remmersch@  
medizin.uni-leipzig.de

Traduction Jacques Rossier

**Image** en haut: Forme marquée,  
dans le maxillaire supérieur et inférieur,  
d'hyperplasie gingivale induite  
par des médicaments.



**Résumé** L'hyperplasie gingivale induite par des médicaments est un effet secondaire fréquent bien connu, lié à l'administration de préparations à base de phénytoïne, de ciclosporine A et de l'antagoniste calcique nifédipine. Depuis quelque temps, un autre antagoniste calcique, l'amlodipine, est largement utilisé pour traiter certaines maladies cardio-

vasculaires. Sur la base d'un cas clinique, il a été démontré que l'amlodipine peut également provoquer une hyperplasie gingivale généralisée. La présente contribution discute les causes de l'hyperplasie gingivale induite par l'amlodipine et les possibilités thérapeutiques.

## Introduction

L'hyperplasie gingivale peut être provoquée par différentes causes. L'image histologique commune montre une multiplication excessive des fibroblastes et une augmentation de la synthèse du collagène au niveau gingival (REICHARDT & PHILIPSEN 1999). On distingue l'hyperplasie gingivale fibreuse idiopathique de l'hyperplasie gingivale fibreuse d'origine médicamenteuse. La première est limitée particulièrement à la région des molaires et de la tubérosité maxillaire (p.ex. fibromes symétriques). Une hyperplasie généralisée est également possible,

la genèse de cette maladie restant largement inconnue. L'hyperplasie gingivale d'origine médicamenteuse est considérée comme un effet secondaire de la prise de certains médicaments. A cet égard, les groupes de médicaments en cause sont les préparations de la classe des phénytoïnes utilisées pour traiter certaines maladies épileptiques, la ciclosporine A, un immunosuppresseur utilisé dans le domaine de la transplantation d'organes et la nifédipine, un antagoniste du calcium utilisé pour traiter l'hypertension artérielle et la maladie cardiaque coronarienne (HASSEL & HEFTI 1991). Une hygiène buccale insuffisante et d'autres facteurs d'irritation locale, par

exemple des bords insuffisants de restaurations dentaires, favorisent le développement de l'hyperplasie gingivale.

## Présentation d'un cas clinique

Une patiente de 81 ans s'est présentée pour la première fois en novembre 2007 à notre consultation. Elle nous était adressée par son médecin dentiste traitant pour investigation d'une hyperplasie gingivale généralisée de la mâchoire supérieure et inférieure. La patiente a indiqué avoir consulté son dentiste car le nettoyage des espaces interdentaires à l'aide de cure-dents n'était plus possible. Depuis un certain temps, il ne lui était plus possible d'accéder de cette manière aux espaces «entre les dents».

L'anamnèse a indiqué un traitement parodontal antérieur remontant à une dizaine d'années. La dernière consultation chez son médecin dentiste remontait à une année environ. A cette époque, aucune altération particulière n'avait été constatée. Au cours de l'entretien ultérieur, la patiente a été interrogée quant à ses maladies générales et aux médicaments prescrits. Selon les indications fournies par la patiente, elle présentait une hypertension artérielle et souffrait d'une insuffisance cardiaque. Elle prenait les médicaments indiqués dans le tableau I. Parmi ces médicaments, il y avait l'amlodipine, prescrite pour la première fois il y a 4 mois lors d'un séjour hospitalier. Ces indications ont été vérifiées ultérieurement lors d'un entretien avec le médecin généraliste traitant de la patiente.

A l'examen clinique, on constatait une hyperplasie gingivale généralisée en relation avec l'ensemble des structures parodontales du maxillaire supérieur et inférieur (fig. 1, 2). La patiente présentait une gingivite généralisée et une parodontite marginale chronique induite par la plaque dentaire, encore renforcée par la présence de pseudopoches gingivales et parodontales. Les pseudopoches érythémateuses et œdémateuses recouvraient partiellement les couronnes dentaires, sur les espaces interdentaires, de sorte qu'il y avait des morsures traumatiques dans les zones des intercuspitations. La pression de certaines pseudopoches provoquait la sécrétion d'un exsudat purulent. L'orthopantomogramme réalisé alors confirmait la résorption

osseuse verticale et horizontale, conséquence de la maladie parodontale antérieure. Le diagnostic clinique de suspicion d'hyperplasie gingivale induite par l'amlodipine en présence d'une parodontite chronique marginale généralisée a été posé.

En raison de l'âge de la patiente et des maladies mentionnées, la préférence a été donnée à une intervention minimalement invasive. Nous avons procédé tout d'abord à l'ablation soigneuse des dépôts de tartre dentaire. Les pseudopoches gingivales ont été rincées avec une solution de chlorhexidine, et nous avons demandé à la patiente de procéder régulièrement au rinçage à la chlorhexidine des pseudopoches gingivales. Lors d'une deuxième séance, une biopsie gingivale a été réalisée dans la région des prémolaires du maxillaire inférieur afin de circonscrire le diagnostic différentiel de cette affection. L'examen histologique a confirmé la présence d'une hyperplasie gingivale. Après discussion avec le médecin généraliste traitant de la patiente, il a été possible d'interrompre le traitement par amlodipine. La patiente a été contrôlée après un mois et respectivement après trois mois. Pendant ce laps de temps, l'hyperplasie gingivale a bien régressé, avec une nette amélioration de la symptomatologie subjective. Les phénomènes irritatifs avaient nettement diminué au niveau gingival comparativement au premier examen (fig. 3, 4). Un traitement parodontal a été recommandé. En outre, les œdèmes des extrémités inférieures s'étaient aussi résorbés entre-temps.

## Discussion

L'amlodipine est un bloqueur de troisième génération du canal calcique, de type dihydropyridinique, utilisé principalement dans le traitement de l'hypertension essentielle. Ce médicament est également utilisé pour la prévention et le traitement de l'angine de poitrine stable et vasospastique. Selon les données des fabricants, l'hyperplasie gingivale est un effet secondaire rare ou occasionnel (ROTE LISTE [Liste rouge], Allemagne, 2009). L'hyperplasie gingivale induite par l'amlodipine n'est documentée au plan mondial que dans quelques cas isolés (MERAW & SHERIDAN 1996; JORGENSEN 1999; LAFZI ET COLL. 2006; BHATIA ET COLL. 2007). Jorgensen indique une prévalence de 3,3% de l'hyperplasie gingivale en relation avec la prise d'amlodipine (JORGENSEN 1999). La liste des effets indésirables des médicaments de l'Institut fédéral allemand des médicaments et des produits médicaux (BfArM) ne mentionne que trois cas de ce type pour l'année 2007 (SCHINDLER & KIRCH 2008).

Par contre, un autre antagoniste du canal calcique, la nifédipine, est connu depuis de nombreuses années en tant que facteur déclenchant de l'hyperplasie gingivale. Dans ce cas, la

Tab. I Liste des médicaments pris par la patiente lors de la 1<sup>re</sup> consultation.

| Médicament  | Dosage      | Groupe                        |
|-------------|-------------|-------------------------------|
| Amlodipine® | 1 × 10 mg/j | Antagoniste du calcium        |
| Diovan®     | 320–25 mg/j | Antagonistes de l'All         |
| Torem® Cor  | irrégulier  | Diurétique de type torasémide |



Fig. 1 Status gingival (mâchoire inférieure) lors de la première consultation.



Fig. 2 Status gingival (mâchoire supérieure) lors de la première consultation.



**Fig. 3** Status gingival (mâchoire inférieure) trois mois après la première consultation.



**Fig. 4** Status gingival (mâchoire supérieure) trois mois après la première consultation.

prévalence de cet effet indésirable peut atteindre 50% (MIRANDA ET COLL. 2001; CASETTA ET COLL. 1997).

L'amlodipine est prescrite à deux posologies différentes. La dose initiale recommandée est de 5 mg/jour, et après 4 semaines, il est conseillé en cas d'efficacité insuffisante d'augmenter la dose à 10 mg/jour. Les hyperplasies gingivales surviennent un à trois mois après le début du traitement par amlodipine (MERAW & SHERIDAN 1996). Dans les deux cas cliniques que nous avons observés dans notre cabinet, la dose prescrite était de 10 mg/jour. La prévalence indiquée par Jorgensen a été recherchée exclusivement pour la dose de 5 mg/jour (JORGENSEN 1999). Pour cette raison, une incidence plus élevée de cet effet secondaire, en relation avec la dose du médicament, ne peut pas être exclue.

La pathogenèse de l'hyperplasie gingivale induite par l'amlodipine n'est pas claire. On pense généralement à une action directe ou indirecte de l'amlodipine sur les fibroblastes gingivaux. L'amlodipine pourrait modifier la synthèse du collagène dans les fibroblastes. La sensibilisation des fibroblastes induite par ce médicament serait génétiquement déterminée. Ce qui expliquerait pourquoi une partie seulement des patients développent une hyperplasie gingivale. On admet par ailleurs que dans le cadre de la maladie parodontale, les cytokines et interleukines libérées stimulent la synthèse du collagène par les fibroblastes. En conséquence, la synthèse du collagène est augmentée, aboutissant à une hyperplasie gingivale (GROVER ET COLL. 2007; SEYMOUR ET COLL. 1996). Dans les deux cas que nous connaissons, une maladie parodontale était présente. Ce qui soutiendrait cette deuxième théorie.

L'examen histologique montre un excès de fibres collagènes irrégulières au niveau du tissu conjonctif, accompagné d'une infiltration inflammatoire. La gencive hyperplasique est bordée par un épithélium malpighien hyperparakératosique et acanthosique (TAIB ET COLL. 2007).

Le traitement de l'hyperplasie gingivale induite par l'amlodipine dépend de la possibilité d'arrêter la prise du médicament. Dans le cas présent, il a été possible de stopper l'administration de ce médicament. De même que d'autres auteurs, nous avons pu obtenir ainsi une nette régression de l'hyperplasie gingivale après 2-3 mois (DAHLÖF ET COLL. 1991; GROVER ET COLL. 2007). Le nettoyage professionnel des dents est susceptible de favoriser ce processus. Si l'administration du médicament ne peut pas être stoppée, on peut seulement obtenir une certaine amélioration de la situation. Chez ces patients, des recalls fréquents sont nécessaires pour contrôler l'hygiène buccale

et écarter les concrétions supra- et subgingivales (GROVER ET COLL. 2007). La gingivo-parodontite induite par la plaque dentaire est considérée à cet égard comme un facteur de risque important d'hyperplasie gingivale d'origine médicamenteuse. Il a été montré que le scaling et le lissage radiculaire permettent d'obtenir une nette diminution de l'hyperplasie gingivale induite par la phénytoïne (HALLMON & ROSSMAN 1999). De plus, il est possible de réaliser un traitement chirurgical dans le sens d'une gingivectomie visant à soulager la symptomatologie, à faciliter une hygiène buccale adéquate et à supprimer des déficits esthétiques ou fonctionnels.

Avant le début du traitement, il est important de différencier l'hyperplasie gingivale d'origine médicamenteuse d'autres maladies entrant dans le diagnostic différentiel de cette affection. Dans le cas clinique que nous présentons, la discussion avec le médecin généraliste traitant de la patiente et le prélèvement d'une biopsie ont été des éléments particulièrement utiles pour exclure d'autres étiologies possibles. La fibromatose gingivale constitue un diagnostic différentiel important de l'hyperplasie gingivale d'origine médicamenteuse. Contrairement à cette dernière, qui se manifeste essentiellement au niveau des incisives, ce sont surtout les zones linguales et palatines de la gencive des dents postérieures qui sont concernées en premier lieu. De plus, la fibromatose gingivale se manifeste le plus souvent chez l'enfant et l'adolescent. Il est particulièrement important d'exclure une néoplasie, tel le fibrosarcome. Autres possibilités qui entrent en ligne de compte dans le diagnostic différentiel: les hyperplasies gingivales liées à une agranulocytose, les leucémies, les lymphomes malins non-hodgkiniens ou encore la manifestation orale d'une tuberculose. Une biopsie devrait toujours entrer en ligne de compte, notamment lorsque l'hyperplasie gingivale doit être différenciée de la manifestation orale d'une maladie systémique (ANIL ET COLL. 1996). En raison du caractère diffus de l'hyperplasie gingivale de cette patiente, le diagnostic d'épulis fibreuse ou granulome périphérique à cellules géantes n'entrait pas en ligne de compte.

Le cas clinique présenté illustre l'importance d'une anamnèse complète et de la recherche du mode d'action et des effets secondaires des médicaments. Tous les jours, de nouveaux médicaments sont commercialisés, et leur profil d'effets secondaires est souvent incomplètement documenté ou investigué. L'influence de ces substances sur le système orofacial ne devrait donc jamais être passée sous silence.

*Bibliographie voir texte allemand, page 528.*