

# Hypertrophie gingivale médicamenteuse

Rubrique :

Gingivopathie d'origine iatrogène

## *Drug-induced gingival hyperplasia*

Rubrique:

Iatrogenic gingival pathology

Clémentine ANDRIEUX\*, Philippe BIDAULT\*\*.

\* Assistante hospitalo-universitaire Paris Descartes, Hôpital Bretonneau Paris département de Parodontologie.

\*\* Attaché au département de Parodontologie de l'hôpital Bretonneau Paris.

### CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES

Les hypertrophies gingivales (HG) associées à certaines médications sont définies dans la classification des maladies parodontales (Armitage 1999) sous l'appellation de maladies gingivales induites par la plaque bactérienne, modifiées par des traitements médicamenteux.

Les principaux médicaments associés à l'HG peuvent être divisés en 3 catégories : les inhibiteurs calciques, les anticonvulsivants et les immunosuppresseurs (notamment la ciclosporine A). La ciclosporine A, seule ou associée à d'autres molécules, est devenue la prescription de première intention après transplantation cardiaque, rénale ou d'autres organes. Son action immunosuppressive permet de garantir la survie des allogreffes. Les inhibiteurs calciques (nifédipine, diltiazem, verapamil) agissent principalement aux niveaux cardiaque et vasculaire ; ils sont prescrits en cas d'hypertension artérielle ou pour leurs propriétés antiarythmiques, antiangoreuses et vasodilatatrices. Enfin, des cas d'hypertrophie gingivale ont été également rapportés avec l'administration d'anticonvulsivants (antiépileptiques) tels que la phénytoïne et l'acide valproïque.

Les caractéristiques cliniques, histologiques et étiopathogéniques de l'HG sont très semblables pour toutes ces molécules (Camargo et coll, 2001 ; Academy Report 2004).

### GENERAL CHARACTERISTICS

In the classification of periodontal diseases (Armitage, 1999), gingival enlargement or gingival hyperplasia (GH) associated with certain medications is categorized as bacterial plaque-induced gingival modified by medications.

Drugs associated with GH can be divided into 3 main categories: calcium channel blockers, anticonvulsants and immunosuppressants (notably Cyclosporin A). Cyclosporin A, alone or combined with other molecules, have been prescribed as a first-line drug following to transplantations of heart, kidney or other organs. Its immunosuppressive action ensures the survival of allografts. Calcium channel blockers (nifedipine, diltiazem, verapamil) acting primarily at the cardiac and vascular levels are prescribed in case of high blood pressure or for their antiarrhythmic, antianginal and vasodilatory properties. Finally, gingival enlargement cases have been also reported with the administration of anticonvulsants (antiepileptics) such as phenytoin and valproic acid.

The clinical, histological and etiopathogenic characteristics of GH are very similar in patients treated with these molecules (Camargo et al., 2001; Academy Report 2004).



Le diagnostic positif d'HG repose sur l'interrogatoire médical du patient ainsi que sur l'examen intrabuccal. Les manifestations cliniques apparaissent généralement 1 à 3 mois après le début de la prise du médicament associé. L'augmentation de volume de la gencive est souvent à l'origine de difficultés pour le contrôle de plaque, mais aussi d'inconfort, de douleurs, et de doléances esthétiques. De plus, elle peut perturber l'éruption dentaire, la mastication et interférer avec l'élocution.

## CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES (Prévalence et facteurs de risque)

La définition précise de la prévalence de ce type de lésions est complexe et sujette à de nombreux biais (nature de la population et de l'examineur, critères d'évaluation). Cependant, même si les résultats varient beaucoup d'une étude à l'autre, la prévalence des HG est de 50 % chez les adultes prenant de la phénytoïne, et varie respectivement de 25 % à 30 % et de 6 à 20 % chez ceux prenant de la ciclosporine et de la nifédipine (Doufexi et coll, 2005). L'âge est un facteur de risque reconnu des HG ; les enfants et adolescents prenant de la phénytoïne ou de la ciclosporine sont plus susceptibles à l'augmentation de volume de la gencive que les adultes (Seymour 2006). Cette prévalence peut atteindre plus de 70 % chez les enfants lorsque l'hypertrophie est associée à la ciclosporine (Boltchi et coll, 1999). La fonction hormonale, particulièrement active à l'adolescence, serait responsable de cette prévalence accrue.

L'inflammation gingivale est un cofacteur essentiel ; il existe une forte association entre inflammation gingivale, quantité de plaque et HG. Les variations inter sites pour un même patient en terme d'étendue et de sévérité de l'hypertrophie sont liées aux différences locales d'inflammation gingivale (Thomas et coll, 2000).

La prévalence et la sévérité des lésions sont augmentées chez les patients prenant à la fois de la ciclosporine et des inhibiteurs calciques. Cette association n'est pas rare chez les patients greffés car les inhibiteurs calciques permettent de traiter l'hypertension artérielle induite par la ciclosporine et d'en atténuer la néphrotoxicité.

Enfin, la présence et la sévérité de l'HG semblent être associées à la concentration de ciclosporine, nifédipine et phénytoïne dans le fluide gingival (Doufexi et coll, 2005). De plus, il semble qu'une certaine concentration, une « dose-seuil », soit nécessaire pour initier l'HG (Seymour, 2006).

## CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

L'HG concerne le plus souvent les secteurs antérieurs et les zones vestibulaires. L'augmentation de volume de la gencive débute au niveau des papilles interdentaires puis se développe vers les surfaces dentaires. Dans les cas étendus, la gencive hypertrophique peut recouvrir une partie, voire toute la couronne des dents impliquées. Les zones édentées ne sont généralement pas touchées.

GH associated with drugs is diagnosed based on medical history and intraoral examination of the patient. Clinical manifestation of gingiva overgrowth generally appears 1 to 3 months after the beginning of treatment with the associated medications.

An increased volume of the gingival is often the cause of difficulties for plaque control, and also patient complaints on discomfort, pain and esthetics. In addition, tooth eruption, mastication and speech can be interfered.

## EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS (Prevalence and risk factors)

The precise definition of the prevalence of these lesions is complex and subject to several differences in each report such as nature of the examined population and the examiner, evaluation criteria, etc. However, although the results vary greatly from one study to another, the prevalence of GH is 50% in adult patients taking phenytoin, and varies 25% to 30% and 6-20% for those taking cyclosporin and nifedipine respectively (Doufexi et al., 2005). Age of the patients is a recognized risk factor of GH; children and adolescents taking phenytoin or Cyclosporin were reported to be more susceptible to gingival enlargement than adults (Seymour 2006). The prevalence of gingival enlargement can reach more than 70% in cyclosporine-treated children (Boltchi et al., 1999). The hormonal function, particularly active in adolescence, would be responsible for this increased prevalence.

Gingival inflammation is an essential cofactor; there is a strong association between gingival inflammation, quantity of plaque and GH. The inter-site variations for the same patient in terms of extent and severity of gingival overgrowth are related to differences of local gingival inflammation (Thomas et al., 2000).

The prevalence and severity of the lesions are greater in patients taking simultaneously cyclosporin and a calcium channel blocker. This combination is not unusual in transplant patients since calcium channel blockers are used to treat arterial hypertension induced by cyclosporin and reduce nephrotoxicity.

Finally, the presence and severity of GH appear to be related to the concentration of cyclosporin, nifedipine and phenytoin in gingival fluid (Doufexi et al., 2005). Moreover, GH is induced under a certain concentration or "dosage" (Seymour 2006).

## CLINICAL CHARACTERISTICS

GH is most often found in the anterior segment on the labial surfaces. An increased volume of the gingiva begins at the interdental papillae then develops toward tooth surfaces. In severe cases, the enlarged gingiva may cover partially or even totally the involved tooth crown. The edentulous areas are generally not affected.



En cas d'inflammation gingivale peu importante, la gencive hypertrophique est rose et ferme, avec une surface qui peut être lisse, piquetée ou granuleuse. En présence d'inflammation plus sévère, la gencive devient oedématisée, rouge foncé voire violacée, avec une surface parfois ulcérée et saignant facilement.

Les hypertrophies peuvent être évaluées cliniquement selon leur étendue, d'après une classification simplifiée (index d'Aas, 1963) :

- **Degré 0** : absence de signe d'hypertrophie gingivale.
- **Degré I** : hypertrophie limitée à la papille interdentaire.
- **Degré II** : l'augmentation de volume gingival implique les papilles et la gencive marginale.
- **Degré III** : la gencive hypertrophique recouvre des 2/3 à la totalité des couronnes cliniques.

Dans les cas sévères, une extension de l'hypertrophie jusqu'en occlusal et en lingual peut interférer avec la phonation et la mastication ; elle engendre alors une gêne esthétique et fonctionnelle et rend les mesures d'hygiène dentaire du patient difficiles. Ainsi, le contrôle de plaque étant douloureux et très limité, la susceptibilité aux infections buccales est augmentée, notamment aux pathologies carieuses et parodontales. De plus, une surinfection par des levures telles que le *Candida* est possible (Academy Report, 2004).

## CARACTÉRISTIQUES HISTOPATHOLOGIQUES

L'HG médicamenteuse se caractérise par une augmentation de la gencive. Le mécanisme histopathologique exact est toujours discuté mais il semble que celui-ci soit dû à une association :

- de l'augmentation des composants matriciels gingivaux collagéniques et non collagéniques. Cette augmentation est liée d'une part à une production accrue des collagènes de types I et IV, et d'autre part à une altération de leur remodelage par les métalloprotéases (Sukkar et coll, 2007 ; Gagliano et coll, 2004) ;
- de la prolifération des fibroblastes et une diminution de leur mort par apoptose (Jung et coll, 2008). Tous les patients traités par ces médicaments ne présentent pas une hypertrophie de la gencive ; une prédisposition génétique pourrait alors expliquer la réponse variable des fibroblastes gingivaux.
- d'un déséquilibre local des cytokines ; ce dernier élément semble cohérent dans la mesure où la prolifération et la différenciation cellulaire, ainsi que les synthèses matricielles, sont régulées par des cytokines et autres facteurs de croissance. Des études récentes montrent des taux anormalement élevés d'IL-6, de PDGF et de TGF- $\beta$  dans les tissus gingivaux présentant une hypertrophie associée à la ciclosporine et à la nifédipine (Trackman et Kantarci, 2004). De même, le CTGF (Connective Tissue Growth Factor) serait retrouvé en quantité importante dans les tissus gingivaux hypertrophiques associés à la nifédipine ou à la phénytoïne (Uzel et coll, 2001).

In case of insignificant gingival inflammation, the hypertrophic gingiva is pink and firm with smooth, pitted or granular surface. In the presence of more severe inflammation, the gingiva becomes edematous, dark red or even purple, with sometimes ulcerated surface which easily bleeds.

Gingival overgrowth can be clinically evaluated depending on their extent, based on a simplified classification (index of Aas, 1963):

- **Scale 0**: no signs of gingival overgrowth.
- **Scale I**: the overgrowth limited to the interdental papillae.
- **Scale II**: the increased gingiva volume involves papillae and marginal gingiva.
- **Scale III**: the enlarged gingiva covers 2/3 to the entire clinical crowns.

In severe cases, the enlarged gingival extending to the occlusal and lingual surfaces may interfere with speech and mastication resulting in esthetic and functional discomfort and patient's oral hygiene impairment. Plaque control becomes painful and highly limited and leads to an increased susceptibility to oral infection, notably caries and periodontal pathologies. In addition, a fungal superinfection such as *Candida* is possible (Academy Report 2004).

## HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS

Drug-associated GH is characterized by an increased volume of the gingiva. The exact histopathological mechanism, although still discussed, seems to be an association of:

- increased gingival collagenous and non-collagenous matrix components. This increase is related to an increased production of type I and IV collagens, and to tissue remodeling by metalloproteases (Sukkar et al., 2007; Gagliano et al., 2004);
- fibroblastic proliferation and decreased apoptotic cell death (Jung et al., 2008). Since not all patients treated with these medications present a gingival overgrowth; a genetic predisposition could then explain the variable response of gingival fibroblasts.
- a local imbalance of cytokines; This last element appears to be consistent since cellular proliferation and differentiation, as well as matrix synthesis are regulated by cytokines and other growth factors. Recent studies show abnormally high levels of IL-6, PDGF and TGF- $\beta$  in the enlarged gingival tissues associated with cyclosporin and nifedipine (Trackman and Kantarci, 2004). Similarly, Connective Tissue Growth Factor (CTGF) was found in large quantity in the hypertrophic gingival associated with nifedipine or phenytoin (Uzel et al., 2001).





## DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

L'entretien avec le patient et l'examen clinique permettent de poser le diagnostic d'HG médicamenteuse et d'identifier la molécule associée. Néanmoins, le diagnostic différentiel est fait avec les autres causes d'hypertrophies gingivales comme :

- La fibromatose gingivale héréditaire.
- Les neurofibromatoses.
- Les gingivopathies liées à des troubles hormonaux (puberté, contraceptifs, grossesse).
- Les manifestations d'une hémopathie (leucémie ou lymphome).
- Les carences en vitamine C (scorbut).
- Les gingivites granulomateuses (granulomatose de Wegener).

Ces pathologies présentent des caractéristiques cliniques, étiopathogéniques et histologiques très différentes les unes des autres. Mais bien souvent, seul l'entretien avec le patient suffit à faire la distinction.

- La fibromatose gingivale héréditaire est soit isolée soit associée à un syndrome héréditaire comme les syndromes de Rutherford, de Zimmermann-Laband ou de Ramon. L'hypertrophie est souvent associée à l'éruption des dents permanentes mais peut parfois apparaître dès la denture temporaire. L'hypertrophie peut être généralisée ou localisée à un ou plusieurs quadrants et l'atteinte est souvent plus prononcée en palatin. Les zones postérieures de la crête alvéolaire maxillaire peuvent être touchées et dans ce cas, les tissus hyperplasiques forment des extensions bilatérales symétriques.

La gencive fibromateuse présente une couleur rose normale ; elle est de consistance ferme et présente un état de surface lisse ou piquetée légèrement. Il n'y a pas de saignement et généralement pas de symptomatologie.

Histologiquement, l'épithélium gingival et le conjonctif sont denses et il n'y a pas ou peu d'infiltrat inflammatoire. Ces caractéristiques ne sont cependant pas spécifiques ; c'est en fonction de l'entretien médical et après avoir éliminé les autres causes potentielles que le diagnostic de fibromatose gingivale est posé.

Dans le cas d'hypertrophie gingivale associée à des troubles hématologiques, la consultation dentaire est souvent postérieure à la découverte d'une leucémie ou d'un lymphome de Hodgkin (souvent unilatéral postérieur). Dans les cas de leucémie, la gencive est molle, érythémateuse, très oedématisée et saigne abondamment. L'hypertrophie débute au niveau papillaire en vestibulaire puis s'étend latéralement et en direction apico-coronaire. L'atteinte est souvent généralisée, associée à un contrôle de plaque insuffisant et à d'autres lésions infectieuses opportunistes. Histologiquement, on décrit notamment des infiltrats de cellules lymphoïdes ou myéloïdes atypiques et immatures. Une biopsie est ici contre-indiquée

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Through patient history taking and clinical examination, the diagnosis of drug-induced GH can be made and the associated molecule identified. Nevertheless, the differential diagnosis is made with the other causes of gingival hypertrophy such as:

- Hereditary gingival fibromatosis.
- Neurofibromatosis.
- Gingival pathologies related to hormonal disturbances (puberty, contraceptives, pregnancy).
- Manifestations of a blood disease (leukemia or lymphoma).
- Vitamin C deficiency (scurvy).
- Granulomatous gingivitis (Wegener's granulomatosis).

These pathologies present clinical, etiopathogenic and histological characteristics very different from each other. However, in many cases, history-taking with the patient is sufficient to make a distinction.

- Hereditary gingival fibromatosis can be either isolated or associated to a hereditary syndrome such as Rutherford, Ramon and Zimmermann-Laband syndromes. The gingival enlargement is often associated to the eruption of permanent teeth but can sometimes appear since the temporary dentition. The gingival overgrowth can be generalized or localized in one or several quadrants and the affection is often more pronounced on the palatal. The posterior areas of the maxillary alveolar ridge may be affected and in this case, the hyperplastic tissues form symmetrical bilateral extensions.

The fibromatous gingiva presents a normal pink appearance with firm consistency and smooth or slightly pitted surface. There is no bleeding and usually no symptoms.

Histologically, the gingival epithelium and connective tissue are dense with slight or no inflammatory infiltrates. However, these features are not specific. Gingival fibromatosis is diagnosed only by medical history-taking and after having eliminated the other potential causes.

In cases of gingival overgrowth-associated hematologic disorders, the dental consultation is often posterior to the discovery of a leukemia or Hodgkin's lymphoma (often posterior unilateral). In cases of leukemia, the gingiva is soft, erythematous, highly edematous and abundantly bleeding. The gingival enlargement begins at the interdental papillae on the labial surface and then extends laterally and apico-coronally. The affection is often generalized, associated with insufficient plaque control and other opportunistic infectious lesions. Histologically, atypical and immature infiltrates of lymphoid or myeloid cells are notably described. A biopsy is contraindicated taking into account the hematologic



compte tenu des troubles hématologiques. S'il y a un doute sur la nature d'une hypertrophie gingivale inflammatoire avec une diathèse hémorragique importante et qu'il n'y a pas eu de diagnostic de leucémie, une prise de sang et une consultation avec un médecin pourront orienter le diagnostic.

#### CONDUITE À TENIR EN OMNIPRATIQUE DENTAIRE

Les patients prenant de la ciclosporine, de la phénytoïne et/ou de la nifédipine sont généralement des patients polymédiqués et dont l'état de santé nécessite une prise en charge en concertation avec le médecin traitant. Il est donc impératif de se mettre en relation avec celui-ci. L'HG médicamenteuse peut être à l'origine de douleurs et de gênes importantes. Le traitement de ces lésions doit donc permettre au patient d'assurer un nettoyage adéquat des surfaces dentaires et de s'alimenter normalement. L'objectif du traitement est le retour à une situation saine et confortable. Mais le praticien doit aussi être en mesure de répondre à une éventuelle demande esthétique du patient.

**- Contrôler l'inflammation gingivale :** L'inflammation gingivale représentant un facteur de risque, il semble primordial chez les patients prenant les molécules impliquées d'obtenir un contrôle de plaque rigoureux, d'éliminer les facteurs de rétention de plaque, de traiter un éventuel problème parodontal sous-jacent et d'instaurer des séances de maintenance parodontale régulières tous les 3 mois (Hall, 1997). L'efficacité du traitement parodontal non chirurgical dans la prise en charge de ces HG est bien établie. Au niveau histologique, il permet de limiter l'infiltrat inflammatoire et de diminuer la prolifération des fibroblastes (Aimetti et coll, 2008). L'utilisation de chlorhexidine comme adjuvant au traitement mécanique est souvent recommandée.

**- Modification du traitement médicamenteux (Academy Report, 2004) :** Elle nécessite un dialogue étroit avec le médecin traitant ; c'est lui qui en jugera la faisabilité. C'est la thérapeutique la plus efficace lorsqu'elle est possible. La résolution partielle ou complète de l'HG apparaît en général 2 à 8 semaines après la modification du traitement. La phénytoïne peut être remplacée par un anticonvulsif de nouvelle génération comme la lométri-gine, la gabapentine ou le topiramate. La ciclosporine peut être remplacée par le tacrolimus. Quand l'hypertrophie persiste, elle peut être due aux autres médicaments associées au tacrolimus, comme la phénytoïne ou les inhibiteurs calciques. La nifédipine peut elle être remplacée par l'isradipine. Cependant, tous les patients ne répondent pas favorablement au remplacement de la molécule en cause, en particulier ceux qui présentent des lésions gingivales depuis de nombreuses années.

disorders. In case of doubt on the nature of an inflammatory gingival hypertrophy with a significant hemorrhagic diathesis and no diagnosis of leukemia, a blood test and a consultation with a physician can orientate the diagnosis.

#### MANAGEMENT IN GENERAL PRACTICE

Patients taking cyclosporin, phenytoin and/or nifedipine are generally polymedicated and require a consultation with the treating physician. It is therefore imperative to contact and discuss with him prior to any treatment. Drug-associated GH can be the cause of pain and significant discomfort. The treatment of these lesions will allow the patient to adequately clean the oral cavity and eat normally. The goal of the treatment is the re-establishment of a healthy and comfortable condition. Moreover, the practitioner must also be able to respond to any aesthetic request of the patient.

**- Control of gingival inflammation:** Since gingival inflammation is a risk factor for gingival enlargement, it is essential to assist the patients taking these associated molecules to obtain a rigorous plaque control by eliminating any factor of plaque retention, treating any underlying periodontal problem and establishing regular and frequent periodontal maintenance sessions, every 3 months (Hall 1997). The efficacy of non-surgical periodontal treatment of these GH is well established. Histologically, this treatment can result in a reduction of inflammatory infiltrates and fibroblastic proliferation (Aimetti et al., 2008). The use of chlorhexidine as an adjunct to mechanical treatment is often recommended.

**- Modification of drug treatment (Academy Report 2004):** A close communication with the treating physician is required to judge the feasibility of drug modification. This is the most effective treatment of gingival enlargement when it is possible. Partial or complete resolution of gingival overgrowth generally occurs within 2-8 weeks after the drug modification. Phenytoin can be substituted by a new generation of anticonvulsants like lomefetrigine, gabapentin, and topiramate. Cyclosporin may be replaced by tacrolimus. When the gingival overgrowth persists, it can be due to other medications associated with tacrolimus, such as phenytoin or calcium channel blockers. Nifedipine can be substituted by isradipine. However, not all patients will favorably respond to the substitution of the causal molecule, in particular those with gingival lesions for many years.





- **Antibiothérapie systémique** : Plusieurs auteurs recommandent l'utilisation d'azithromycine (pendant 5 jours à raison de 250 à 500 mg par jour) dans les cas d'HG liée à la ciclosporine. En effet il semble que ce macrolide permette une nette réduction des lésions, et ce probablement du fait d'un effet anti-prolifératif et anti-inflammatoire (Strachan et coll, 2003). Cette action est d'autant plus efficace que l'azithromycine est prescrite dès les premiers signes d'hypertrophie.

Chez les patients sous ciclosporine, il convient de supprimer les foyers infectieux dentaires existants afin d'éviter leur éventuelle aggravation et propagation, liées à l'immunosuppression. Ceci se fait en accord avec le médecin traitant pour la mise en place d'une antibioprofylaxie ou d'une antibiothérapie. Celle-ci dépend de la fonction rénale du patient qui peut être modifiée par les différents traitements déjà administrés. Il est également important de tenir compte des interactions médicamenteuses.

- **Traitements chirurgicaux** : Selon la sévérité et l'ancienneté des lésions, l'HG persiste parfois malgré un contrôle de l'inflammation efficace et la modification du traitement en cause ; la chirurgie peut alors être indiquée.

**La gingivectomie à biseau externe** est indiquée pour les HG de faible étendue (moins de 6 dents) et quand la quantité de tissu kératinisé est suffisante (Camargo et coll, 2001). Cependant, les saignements per-opératoires peuvent être importants et donc gênants. En outre, le risque de saignement post-opératoire n'est pas négligeable. Enfin, la cicatrisation de deuxième intention est plus longue et douloureuse. Pour s'affranchir des limites liées au saignement de cette technique, l'intervention peut être réalisée avec un laser à tissu mou ou un bistouri électrique.

**La gingivectomie à biseau interne associée à un lambeau remplacé apicalement** est indiquée dans les cas de grande étendue et selon les considérations anatomiques locales. Cette technique permet de minimiser les suites opératoires et de faire éventuellement des corrections osseuses si nécessaire.

Même si les techniques chirurgicales permettent de réduire significativement le volume des tissus hypertrophiques, la récurrence après traitement est fréquente si la molécule en jeu est toujours prescrite. Cette récurrence peut être rapide, c'est-à-dire dans les 3 à 6 mois suivant l'intervention. L'inflammation gingivale est un facteur de risque important de récurrence. Il est donc essentiel de s'assurer que le patient ait un bon contrôle de plaque et qu'il suive assidûment un programme de maintenance tous les 3 mois.

- **Systemic antibiotics**: Several authors recommend the use of azithromycin (for 5 days, 250 to 500 mg/day) in cases of GH associated to cyclosporin. Indeed, a marked reduction of the lesions with this macrolide has been shown probably due to an anti-proliferative and anti-inflammatory effect of the molecule (Strachan et al., 2003). This action more effective than azithromycin is prescribed as soon as the first signs of hypertrophy.

In cyclosporine-treated patients, any existing dental infectious source must be removed to avoid potential aggravation and propagation related to immunosuppression. An antibioprofylaxis or antibiotherapy must be established in consultation with the treating physician since it depends on the patient renal function which can be altered by different treatments already administered. Drug interactions must also be considered.

- **Surgical treatment**: According to the severity and age of the lesions, the gingival enlargement persists despite effective inflammation control and drug modification. A surgery can therefore be indicated.

**External bevel gingivectomy** is indicated for gingival enlargement of low extent (less than 6 teeth) and when the amount of keratinized tissue is sufficient (Camargo et al., 2001). However, per-operative bleeding can be significant and troublesome. In addition, the risk of post-operative bleeding is not negligible. Finally, the second-intention healing is longer and painful. To avoid bleeding problems with this technique, the intervention can be performed with a laser or an electrosurge.

**Internal bevel gingivectomy with an apically-repositioned flap** is indicated in cases of extensive gingival enlargement and according to local anatomical considerations. This technique can minimize post-operative consequences and corrections of underlying bone can be simultaneously performed if needed.

Although surgical treatments significantly reduce the volume of hypertrophic tissues, recurrence after treatment is common if the associated molecule is still prescribed. This recurrence can be rapid, i.e. within 3 to 6 months after the intervention. Gingival inflammation is a major risk factor of recurrence. It is therefore essential to ensure that the patient performs an adequate plaque control and rigorously follows the maintenance program every 3 months.

## BIBLIOGRAPHIE

ARMITAGE G.C.

Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodont* 1999;**4**:1-6.

AIMETTI M., ROMANO F., MARSICO A., NAVONE R.

Non-surgical periodontal treatment of cyclosporin A – induced gingival overgrowth: immunohistochemical results. *Oral Disease* 2008;**14**(3):244-250.

Academy Report, Informational Paper

Drug-associated gingival enlargement.

*J Periodont* 2004;**75**:1424-1431.

BOLTCHI F.E., REES T.D., IACOPINO A.M.

Cyclosporin A-induced gingival overgrowth: a comprehensive review. *Quintess Inter* 1999;**30**:775-783.

CAMARGO P.M., MELNICK P.R., PIRIH F.Q., LAGOS R. TAKEI H.H.

Treatment of drug-induced gingival enlargement : aesthetic and functional considerations. *Periodont 2000* 2001;**27**:131-138.

DOUFEXI A., MINA M., LOANNIDOU E.

Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis and complications. A literature review. *J Periodont* 2005;**76**:3-10.

GAGLIANO N., MOSCHENI C., DELLAVIA C., TORRI C., STABELLINI G., FERRARIO V.F., GLOLA M.

Effect of cyclosporin A on human gingival fibroblast collagen turnover in relation to the development of gingival overgrowth: an in vitro study. *Biomed Pharmacother* 2004;**58**:231-238.

HALL E.E.

Prevention and treatment considerations in patients with drug-induced gingival enlargement. *Curr Opin Periodont* 1997;**4**:59-63.

JUNG J.Y., JEONG Y.J., JEONG T.S., CHUNG H.J., KIM W/J.

Inhibition of apoptotic signals in overgrowth of human gingival fibroblasts by cyclosporin A treatment. *Arch Oral Biol* 2008 (Epub ahead of print)

SEYMOUR R.A.

Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease. *Periodont 2000* 2006;**40**:120-129.

STRACHAN D.

Is oral azithromycin effective for the treatment of cyclosporin-induced gingival hyperplasia in cardiac transplant recipients?

*J Clin Pharm Therap* 2003;**28**:329-338.

SUKKAR T.Z., THOMASON J.M., CAWSTON T.E., SEYMOUR R.A., LAKEY R., JONES D., CATTERALL T.E.

Gingival fibroblasts grown from cyclosporin-treated patients show a reduced production of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) compared with normal gingival fibroblasts, and cyclosporine down-regulates the production of MMP-1 stimulated by pro-inflammatory cytokines. *J Periodont Res* 2007;**42**:580-588.

THOMAS D.W., NEWCOMBE R.G., OSBORN G.R.

Risk factors in the development of cyclosporine-induced gingival overgrowth. *Transplant* 2000;**69**(4):522-526.

TRACKMAN P.C., KANTARCI A.

Connective Tissue Metabolism and gingival overgrowth. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;**15**(3):165-175.

UZEL M.I., KANTARCI A., HONG H.H., UYGUR C., SHEFF M.C., FIRATLI E., TRACKMAN P.C.

Connective Tissue Growth Factor in phenytoin-induced gingival overgrowth. *J Periodont* 2001;**72**:921-931.

Traduction : Ngampis SIX



**FICHE CLINIQUE N°1 - Hypertrophie gingivale médicamenteuse**  
**CLINICAL NOTE N°1 - Drug-associated gingival enlargement**



**1 - 2**  
 Hypertrophie gingivale chez un patient de 50 ans, greffé cardiaque, sous ciclosporine.  
 Aspect inflammatoire des lésions.  
*Gingival enlargement in a 50-year-old patient, heart transplanted, treated with ciclosporine.*  
*Inflammatory appearance of the lesions.*

Hypertrophie de la gencive, concernant le plus souvent les secteurs antérieurs, débutant au niveau des papilles et pouvant recouvrir les couronnes dentaires. Lésion ferme et rose avec une surface lisse, piquetée ou granuleuse (faible composante inflammatoire), pouvant être plus oedématiée, rouge foncée, avec parfois une surface ulcérée (forte composante inflammatoire).

The gingival enlargement, involving most often the anterior segments, beginning at the interdental papillae and can cover tooth crowns. The lesion can be firm and pink with smooth, pitted or granular surface (slight inflammatory component) or may be more swelling, dark red, with sometimes ulcerated surface (severe inflammatory component).



**3 - 4 - 5**  
 Patiente de 33 ans, greffée rénale, sous ciclosporine et amlodipine. Atteinte généralisée à l'ensemble des secteurs (non limitée aux secteurs antérieurs).  
 Aspect inflammatoire des lésions.  
*33-year-old patient, renal transplanted, treated with ciclosporine and amlodipine. Generalized lesion affecting the whole arches (not limited to the anterior regions).*  
*Inflammatory appearance of the lesions.*



**6 - 7**  
 Patient de 60 ans prenant de l'amlodipine.  
 Aspect plus fibreux des lésions.  
*60-year-old patient taking amlodipine.*  
*More fibrous appearance of the lesions.*



## FICHE CLINIQUE N°2 - Attitude thérapeutique en omnipratique

### CLINICAL NOTE N°2 - Treatment approach in general practice



1 - 2 - 3

Patiente de 33 ans sous ciclosporine et amlodipine.  
33-year-old patient treated with cyclosporine and amlodipine.

4 - 5 - 6

Après traitement non chirurgical et modification du traitement immunosuppresseur.  
After non-surgical treatment and immunosuppressor drug modification.



4

5

6



7

8

7 - 8

Après extractions et gingivectomie à biseau externe dans le secteur 2.  
After tooth extractions and external bevel gingivectomy in the quadrant 2.

- Réduire l'inflammation : traitement parodontal non chirurgical et prescription de bains de bouche à la chlorhexidine.
- Modifier le traitement médicamenteux quand c'est possible (médecin traitant).
- Pratiquer une chirurgie d'exérèse si les lésions persistent et sont invalidantes pour le patient : gingivectomie à biseau externe/interne selon l'étendue des lésions et la quantité de tissu kératinisé.
- Demander un examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse.
- Mettre en place une maintenance parodontale rigoureuse pour limiter le risque de récurrence.

- Reduce inflammation : non-surgical periodontal treatment and prescription of chlorhexidine mouthrinse.
- Drug modification when possible (consultation with the treating physician).
- Perform a surgical removal if the lesions persist and are disfiguring for the patient : external bevel /internal bevel gingivectomy depending on the extent of the lesions and the quantity of keratinized tissue.
- Request an anatomopathologic examination of the biopsy piece.
- Establish a rigorous periodontal maintenance to reduce the risk of recurrence.



## FICHE CLINIQUE N°3 - Diagnostics différentiels

## CLINICAL NOTE N°3 - Differential diagnosis

### FIBROMATOSE GINGIVALE HÉRÉDITAIRE HEREDITARY GINGIVAL FIBROMATOSIS



1 - 2

Patient de 35 ans présentant un accroissement gingival bilatéral postérieur au maxillaire, d'aspect fibreux.  
Diagnostic par entretien médical et examen anatomo-pathologique.

*35-year-old patient presenting bilateral gingival enlargement of fibrous appearance in the posterior maxilla.*

*Diagnosis by medical history-taking and anatomo-pathological examination.*

1 - 2  
Courtoisie du Docteur C. LUITAUD  
Courtesy of Dr. C. LUITAUD

### HYPERTROPHIE GINGIVALE D'ORIGINE HORMONALE GINGIVAL ENLARGEMENT OF HORMONAL ORIGIN



3 - 4

Patiente de 30 ans sous traitement hormonal d'aide à la procréation.

Accroissement gingival généralisé recouvrant de façon significative les faces palatines.

Aspect peu inflammatoire.

*30-year-old patient under hormonal treatment for medically assisted procreation.*

*Generalized gingival enlargement significantly covering the palatal surfaces.*

*Slight inflammatory appearance.*

3 - 4  
Courtoisie du Docteur C. LUITAUD  
Courtesy of Dr. C. LUITAUD