

PRA-SOS-0907 BIPHOSPH	SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES DU MYELOME MULTIPLE
	Date de création : 04/09/07 Version validée le : 31/01/08 Nouvelle version validée le : 03/07/09 à l'occasion de la journée de mise en commun des référentiels des réseaux ONCOLOR/ONCORA


Rédacteurs(s) - Dr Jean-François BRANTUS - Dr Samuel SALINO - Madame Véronique BALESTRIERE	Vérificateur(s) - Dr Fabien BROCARD - Dr Julie BEMER	Approbateur(s) - Voir liste des présents	Destinataire(s) - Soignants
--	---	--	---------------------------------------

SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT

TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES DU MYELOME MULTIPLE

Table des matières

• Bilan pré-thérapeutique et prévention bucco-dentaire.....	3
• Indications de Bisphosphonates pour le myélome multiple avec ou sans lésion(s) osseuse(s)	4
• Indication pour le myélome multiple avec lésion(s) osseuse(s), traité par autogreffe.....	5
• Précautions d'emploi en cas d'extraction dentaire.....	6
• Précautions d'emploi en cas d'ostéonécrose des maxillaires.....	7
• Posologie des Bisphosphonates lorsque la fonction rénale est normale.....	8
• Précautions d'emploi en cas d'insuffisance rénale.....	9
• Précautions d'emploi en cas de syndrome pseudo-grippal 24 à 48 heures après administration d'un Bisphosphonate.....	10
• Surveillance.....	11
• Classification de Durie et Salmon	12
• Références bibliographiques.....	13
• Fiche de liaison médecin / patient dans le cadre d'un traitement par Bisphosphonates	14, 15

 Cet arbre ne traite pas des MGUS ni des plasmocytomes solitaires (ils ne répondent pas à la définition de myélome multiple et ne sont pas une indication de Bisphosphonates)

TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES DU MYELOME MULTIPLE

BILAN PRE – THERAPEUTIQUE ET PREVENTION BUCCO-DENTAIRE

Recommandation (hors indication urgente de Bisphosphonates) :

- Consultation **systematique** stomatologique (chirurgien dentiste, stomatologue, chirurgien maxillo-facial)
 - information du patient du risque potentiel d'ostéonécrose des maxillaires et conseils prophylactiques de bonne hygiène bucco-dentaire
 - bilan bucco-dentaire clinique et radiologique (orthopantomogramme)
 - mise en état bucco-dentaire :
 - ✓ Elimination de tous les foyers infectieux bucco-dentaires
 - ✓ Détartrage
 - ✓ Extraction dentaire si nécessaire *
- Remise au patient d'une fiche de liaison médicale pour le suivi bucco-dentaire ☞ page 14
- Créatininémie + clairance rénale **
- Calcémie ***
- Dosage de la 25-hydroxy vitamine D3 (ou 25 OHD3)

☞ Apport vitamino-calcique recommandé en cas d'hypovitaminose D3 et/ou d'hypocalcémie

Indication de
Bisphosphonates
☞ page 4

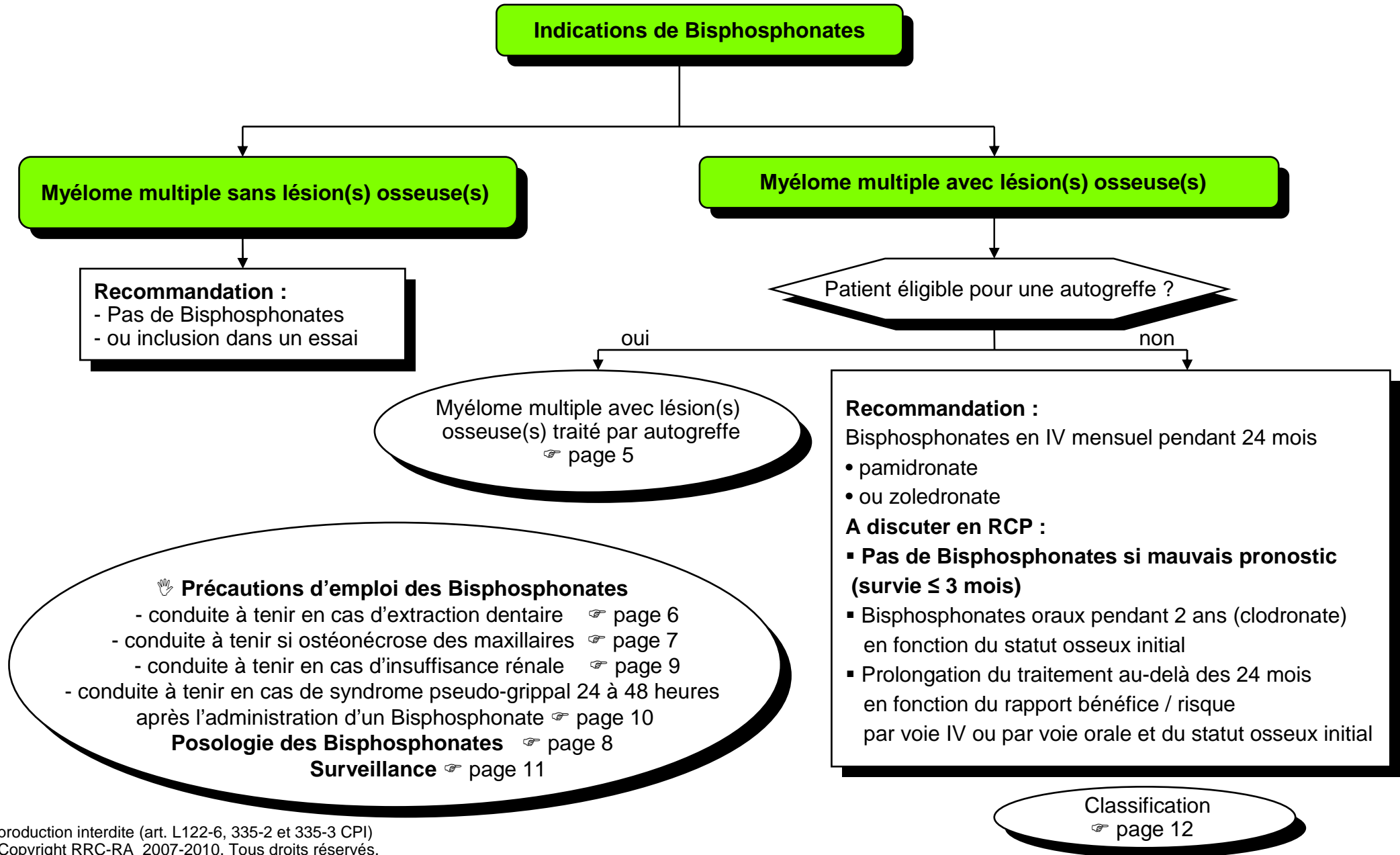
* Précautions d'emploi en
cas d'extraction dentaire
☞ page 6

** Précautions d'emploi en
cas d'insuffisance rénale
☞ page 9

*** En cas d'hypercalcémie,
voir Thesaurus « Traitement par Bisphosphonates
de l'hypercalcémie aiguë induite par des métastases
osseuses ou par le myélome »

SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT

TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES DU MYELOME MULTIPLE



SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT

TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES DU MYELOME MULTIPLE

*** Complications osseuses :**

- Fracture pathologique
- Hypercalcémie
- Compression médullaire

**Myélome multiple avec lésion(s) osseuse(s)
traité par autogreffe**

Avant l'autogreffe

Recommandation :

Bisphosphonates en IV mensuel :
pamidronate ou zoledronate

Réponse hématologique après l'autogreffe ?

Réponse complète ou partielle

Recommandation :

Arrêt des Bisphosphonates

A discuter en RCP :

- Si complications osseuses initiales * :
- poursuite des Bisphosphonates en IV ou oral
 - et durée du traitement en fonction du rapport bénéfique / risque

Patient réfractaire

Recommandation :

Poursuite des Bisphosphonates
A discuter en RCP :
La durée du traitement en fonction
du rapport bénéfique / risque

Patient en rechute

Recommandation :

Reprise des Bisphosphonates
A discuter en RCP :
La durée du traitement en fonction du
rapport bénéfique / risque

Précautions d'emploi des Bisphosphonates

- conduite à tenir en cas d'extraction dentaire ☞ page 6
- conduite à tenir si ostéonécrose des maxillaires ☞ page 7
- conduite à tenir en cas d'insuffisance rénale ☞ page 9
- conduite à tenir en cas de syndrome pseudo-grippal 24 à 48 heures après l'administration d'un Bisphosphonate ☞ page 10

Posologie des Bisphosphonates ☞ page 8

Surveillance ☞ page 11

TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES DU MYELOME MULTIPLE

PRECAUTIONS D'EMPLOI EN CAS D'EXTRACTION DENTAIRE

Extraction dentaire nécessaire (ou tout geste invasif)

Extraction possible avant le début d'un traitement par Bisphosphonates ?

oui

non

Recommandation :

- Anesthésie locale
- Régularisation osseuse
- Sutures gingivales « étanches »
- Contrôle par le chirurgien dentiste 2 à 3 semaines après l'extraction pour s'assurer que la cicatrisation muqueuse est acquise

Extraction dentaire pendant le traitement par Bisphosphonates

A discuter en RCP :

Arrêt des Bisphosphonates * avant extraction sauf si risque d'hypercalcémie maligne ou problème squelettique

Recommandation :

- Extraction (seulement en cas d'extrême nécessité) :
 - sous anesthésie locale (sans vasoconstricteur) **ou** neuroleptanalgie **ou** sous anesthésie générale
 - avec régularisation osseuse
 - sutures gingivales « étanches »
 - et couverture antibiotique prophylactique à large spectre : [amoxicilline + acide clavulanique] ou clindamycine ou pristinamycine,...
- bains de bouche antiseptiques (chlorhexidine)
- Contrôle par le chirurgien dentiste 2 à 3 semaines après l'extraction

A discuter en RCP :

Reprise des Bisphosphonates après extraction

* On propose d'arrêter les Bisphosphonates 3 semaines avant extraction. Ce délai semble suffisant pour une diminution de l'activité anti-angiogénique au niveau muqueux

⚠ Attention : contre indication absolue à l'implantologie

Surveillance

👉 page 11

SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT

TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES DU MYELOME MULTIPLE

Ostéonécrose* des maxillaires

* Définition de l'ostéonécrose : présence d'une exposition osseuse dans la région maxillo faciale n'ayant pas cicatrisé dans les 8 semaines suivant sa détection

A discuter en RCP en fonction du bénéfice / risque :
Arrêt des Bisphosphonates

Recommandation :

Prise en charge médicale dans un service hospitalier spécialisé :

- Antibiothérapie curative à large spectre : [amoxicilline + acide clavulanique] **ou** clindamycine **ou** pristinamycine, ...
Durée à adapter en fonction de l'évolution clinique avec réévaluation
- Hygiène bucco dentaire rigoureuse :
Brossage des dents + bains de bouche (avec chlorhexidine +/- bicarbonate de sodium à 14 ‰)
- Antifongiques si mycose associée et documentée

Ostéonécrose maxillaire symptomatique (douleur),
ou séquestre clinique
ou séquestre radiologique ?

non

oui

Recommandation :

Prise en charge chirurgicale :

- curetage (ou séquestrectomie) sous anesthésie locale (sans vasoconstricteur) **ou** neuroleptanalgie **ou** sous anesthésie générale
- régularisation osseuse
- sutures gingivales « étanches »
- couverture antibiotique à large spectre (jusqu'à cicatrisation muqueuse)

Surveillance
☞ page 11

A discuter en RCP :
Reprise des Bisphosphonates

SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT

TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES DU MYELOME MULTIPLE

POSOLOGIE ET MODES D'ADMINISTRATION DES BISPHOSPHONATES LORSQUE LA FONCTION RENALE EST NORMALE

DCI	Nom commercial	Posologie	Modes d'administration
clodronate	LYTOS® (cp à 520 mg)	2 comprimés par jour	La dose quotidienne totale peut être prise en une seule fois, par exemple au coucher, au moins 2 heures après le dîner ou au réveil à jeun, 1 heure avant le petit déjeuner. Le cas échéant, elle peut être administrée en deux prises fractionnées, afin d'améliorer la tolérance digestive.
	CLASTOBAN® (cp à 400 mg ou à 800 mg)	La posologie journalière recommandée est de 1600 mg en une prise.	Les comprimés doivent être pris à distance des repas. Ils doivent être avalés avec une grande quantité de liquide à faible teneur en calcium et en aucun cas avec du lait, des aliments ou des médicaments contenant des cations divalents (calcium, magnésium, etc) car ces produits diminuent l'absorption de clodronate.
pamidronate	ARELIA®	90 mg	dans 250 ml de NaCl à 9‰ ou de glucose à 5% pendant au moins 2 heures en IV
zoledronate	ZOMETA®	4 mg	dans 100 ml de NaCl à 9‰ ou de glucose à 5% pendant au moins 15 minutes en IV

SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES DU MYELOME MULTIPLE

PRECAUTIONS D'EMPLOI EN CAS D'INSUFFISANCE RENALE

Clairance rénale de la créatinine (ml/min)	Doses recommandées		
	zolédronate	pamidronate	clodronate oral
> 60	4 mg	90 mg sur 2 heures de perfusion	Pas d'adaptation posologique
50-60	3,5 mg	90 mg sur 4 heures de perfusion	
40-49	3,3 mg		
30-39	3,0 mg		
< 30	non recommandé	non recommandé	Réduction de moitié de la posologie

Surveillance
☞ page 11

SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES DU MYELOME MULTIPLE

CONDUITE A TENIR EN CAS DE SYNDROME PSEUDO-GRIPPAL SURVENANT 24 A 48 HEURES APRES L'ADMINISTRATION D'UN BISPHOSPHONATE

Recommandation :

- rassurer le patient
- traitement par paracétamol à visée antalgique et antipyrétique (1 à 4g/j)
- discuter l'augmentation de la durée de perfusion lors de la prochaine administration
- si administration sur site implantable et suspicion de syndrome infectieux associé : réalisation d'hémocultures

SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT

TRAITEMENT PAR BISPHTHONATES DU MYELOME MULTIPLE

SURVEILLANCE

Examens	Surveillance systématique
Consultation bucco-dentaire : <ul style="list-style-type: none">- avec vérification des dents, des muqueuses gingivales, des prothèses- détartrage et motivation à l'hygiène si nécessaire- avec contrôle radiologique (orthopantomogramme)	Suivi bucco-dentaire tous les 4 à 6 mois sans limite dans la durée
Surveillance de la fonction rénale	<ul style="list-style-type: none">- tous les mois avant chaque perfusion pendant la durée du traitement IV,- tous les 3 mois par voie orale
Contrôle : <ul style="list-style-type: none">- de la calcémie- de la 25 (OH) D3 si celle-ci est basse avant traitement	Tous les 3 à 4 mois

 **En cas de symptôme bucco-dentaire, avis spécialisé**

SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT

TRAITEMENT PAR BIPHOSPHONATES DU MYELOME MULTIPLE

CLASSIFICATION DE DURIE ET SALMON

Stade I : Myélome de faible masse tumorale

Tous les critères suivants sont présents :

- Hémoglobine >100 g/L
- Calcémie < 120 mg/L (3 mmol/L)
- Absence de lésion osseuse ou présence d'un plasmocytome osseux
- Taux d'Ig monoclonale faible :
 - * IgG <50 g/L
 - * IgA <30 g/L
 - * BJ urines <4 g/24h

Stade II : Myélome en masse tumorale intermédiaire

Ne répond pas à la définition ni du stade I ni du stade III

Stade III : Myélome de forte masse tumorale

Présence d'au moins un des critères suivants :

- Hémoglobine < 85 g/L
- Calcémie >120 mg/L (3 mmol/L)
- Lésions osseuses multiples
- Taux élevé d'Ig monoclonale :
 - * IgG > 70 g/L
 - * IgA > 50 g/L
 - * BJ urines > 12 g/24h

Sous-classification :

- **Stade A : fonction rénale préservée (créatininémie < 20 mg/L)**
- **Stade B : insuffisance rénale (créatininémie > 20 mg/L)**

TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES DU MYELOME MULTIPLE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of Bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol 2007;25:2464-72.
- Berenson JR, Hillner BE, Kye RA et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines : the role of Bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol 2002;20:3719-36.
- Mc Closkey EV, Mac Lennan ICM, Drayson MT et al. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma.
Br Journal of Haematology 1998;100:317-25
- Mc Closkey EV, Dunn JA, Kanis JA et al. Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma.
Br Journal of Haematology 2001;113:1035-43
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. N Engl J Med 1996;334(8):488-93
- Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA et al. Mayo Clinic consensus statement for the use of Bisphosphonates in multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2006;81(8):1047-53
- Bamias A, Kastiris E, Bamia C et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with Bisphosphonates : incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005;23:8580-7
- Tanvetyanon T, Stiff PJ . Management of the adverse effects associated with intravenous Bisphosphonates. Ann Oncol 2006;17(6):897-907
- Henley D, Kaye J, Walsh J, Cull G. Symptomatic hypocalcaemia and renal impairment associated with Bisphosphonates treatment in patients with multiple myeloma. Internal Med J 2005;35(12):726-8
- Lettre aux professionnels de santé Afssaps du 18/12/07 : recommandations sur le prise en charge bucco-dentaire des patients traités par Bisphosphonates : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/>

FICHE DE LIAISON MEDECIN / PATIENT

Vous allez suivre ou vous suivez actuellement un traitement par Bisphosphonates. Voici quelques informations concernant ce traitement.

Les perfusions de Bisphosphonates peuvent dans 25% des cas être responsables d'une fièvre et de douleurs articulaires (syndrome pseudo-grippal). Il s'agit d'une manifestation bénigne qui ne réapparaît pas, dans la plupart des cas, au moment de la 2^{ème} perfusion. Ces manifestations doivent être traitées par du paracétamol (1 à 4g/jour). Si la fièvre persiste au-delà de 3 jours, il faudra contacter votre médecin.

Des cas d'ostéonécrose des maxillaires ont été observés chez des patients traités par Bisphosphonates (dans la majorité des cas pour des pathologies malignes). Il s'agit



ostéonécrose débutante

d'une complication osseuse de la mâchoire pouvant engendrer des symptômes divers (douleur, enflure, engourdissement de la mâchoire...). Afin de diminuer ce risque, une hygiène et un suivi bucco-dentaires sont recommandés.

Conseils bucco-dentaires

Avant de débuter votre traitement par Bisphosphonates, il est important de consulter votre chirurgien-dentiste (ou stomatologue ou chirurgien maxillo-facial). Celui-ci vous donnera les conseils pour une bonne hygiène bucco-dentaire et réalisera, le cas échéant, les soins préventifs nécessaires (élimination des foyers infectieux).

Pendant votre traitement par Bisphosphonates, il est indispensable d'avoir une hygiène bucco-dentaire rigoureuse et il est recommandé de consulter votre chirurgien dentiste tous les 4 à 6 mois (ou plus tôt en cas de problème bucco-dentaire) pour des contrôles.

En cas d'ostéonécrose maxillaire déclarée, une prise en charge dans un service hospitalier spécialisé est recommandée.

Fiche de liaison patient médecin chirurgien dentiste (ou stomatologue ou chirurgien maxillo-facial) dans le cadre d'un traitement par Bisphosphonates :

IDENTIFICATION PATIENT(E)

Nom :
Prénom :
Date de naissance :

IDENTIFICATION DES PRATICIENS

Médecin prescripteur

Coordonnées (nom, adresse, téléphone, courriel) :

Médecin traitant

Coordonnées (nom, adresse, téléphone, courriel) :

Chirurgien-dentiste (ou stomatologue ou chirurgien maxillo-facial)

Coordonnées (nom, adresse, téléphone, courriel) :