


PRA-SOS-0907 BIPHOSPH	SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT – TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES DES TUMEURS SOLIDES AVEC METASTASES OSSEUSES
	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 DES TUMEURS SOLIDES AVEC METASTASES OSSEUSES

Table des matières

• Bilan pré-thérapeutique et prévention bucco-dentaire.....	3
• Indications de Bisphosphonates dans les tumeurs solides avec métastases osseuses	4
• Indications de Bisphosphonates pour les métastases osseuses en fonction de la tumeur primitive	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 h après administration de Bisphosphonates.....	10
• Surveillance.....	11
• Références bibliographiques.....	12,13
• Fiche de liaison médecin / patient dans le cadre d'un traitement par Bisphosphonates	14, 15

 Ce Thesaurus est issu d'une double analyse, celle des données de la littérature et celle des Autorisations de Mise sur le Marché qui justifient les limites de prescription retrouvées dans ce document.

BILAN PRE – THERAPEUTIQUE ET PREVENTION BUCCO-DENTAIRE

Recommandation (hors indication urgente de Bisphosphonates) :

- Consultation **systématique** 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

Indications de Bisphosphonates dans les
tumeurs solides avec métastases osseuses

☞ page 4

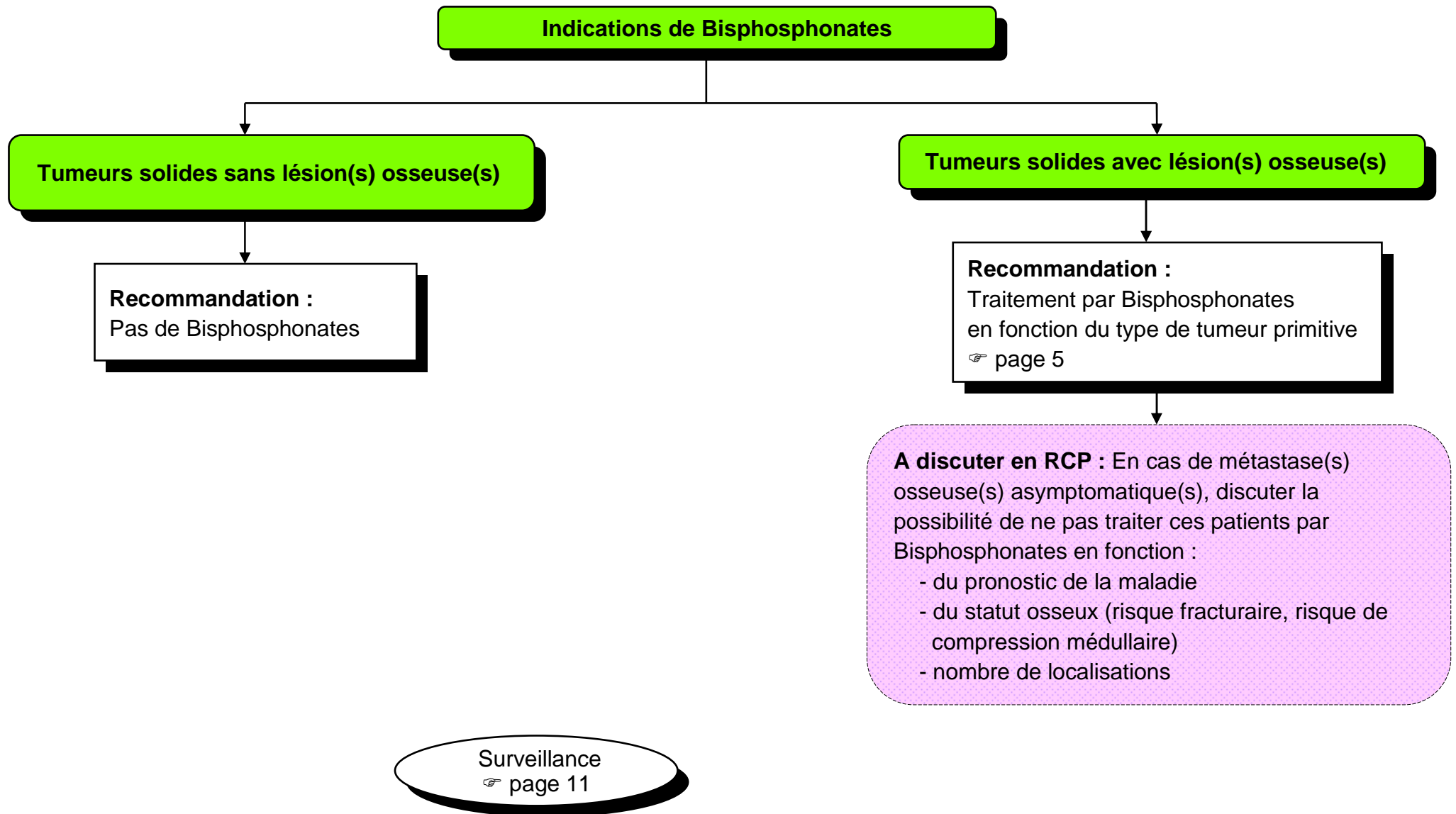
* Précautions d'emploi en
cas d'extraction dentaire

☞ 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 »



** 🖱 Le rapport bénéfice/risque est bien évalué et favorable les 2 premières années de traitement (3 ans pour le clodronate)

Indications de Bisphosphonates pour les métastases osseuses en fonction de la tumeur primitive

* Essentiellement reins et poumons

Tumeur du sein

Tumeur de la prostate

Autres tumeurs solides * avec métastases osseuses

Recommandation :

- Traitement :
 - IV mensuel pendant 2 ans** pour pamidronate zoledronate et ibandronate
 - per os quotidien pendant 3 ans** pour clodronate
- Voie d'administration à discuter en fonction :
 - de la fonction rénale
 - de la douleur
 - de l'observance
 - du choix du patient
 - de la présence initiale d'une hypercalcémie

A discuter en RCP : la prolongation du traitement au-delà de 2 ans en fonction des critères suivants :

- le pronostic de la maladie
- le statut osseux
- les effets secondaires
- l'existence d'autres métastases.

Recommandation :

Zoledronate mensuel pendant 2 ans

🖱 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

SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT – TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES DES TUMEURS SOLIDES AVEC METASTASES OSSEUSES

PRECAUTIONS D'EMPLOI EN CAS D'EXTRACTION DENTAIRE

Extraction dentaire nécessaire (ou tout geste invasif)

☞ **Attention : contre indication absolue à l'implantologie.**

* 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

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

Surveillance

☞ page 11

SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT – TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES DES TUMEURS SOLIDES AVEC METASTASES OSSEUSES

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 DES TUMEURS SOLIDES AVEC METASTASES OSSEUSES

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	<p>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.</p> <p>Le cas échéant, elle peut être administrée en deux prises fractionnées, afin d'améliorer la tolérance digestive.</p>
	CLASTOBAN® (cp à 400 mg ou à 800 mg)	La posologie journalière recommandée est de 1600 mg en une prise.	<p>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.</p>
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
ibandronate	BONDRONATE®	6 mg	dans 100 ml de NaCl à 9‰ ou de glucose à 5% pendant au moins 15 minutes en IV

PRECAUTIONS D'EMPLOI EN CAS D'INSUFFISANCE RENALE

Clairance rénale de la créatinine (ml/min)	Doses recommandées			
	Zolédronate	Ibandronate	Pamidronate	Clodronate oral
> 60	4 mg	6 mg / 15 minutes dans 100 ml	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	6 mg / 1 heure dans 500 ml		
30-39	3,0 mg			
< 30	Non recommandé	2 mg / 1 heure dans 500 ml	Non recommandé	Réduction de moitié de la posologie

**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 BISPHOSPHONATES DES TUMEURS SOLIDES AVEC METASTASES OSSEUSES

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 BISPHOSPHONATES DES TUMEURS SOLIDES AVEC METASTASES OSSEUSES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S.
Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11(1):59-65
- Kanis JA, Powles T, Paterson AH, McCloskey EV, Ashley S.
Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone* 1996; 19 (6) : 663 - 667
- Kristensen B, Ejlersen B, Groenwold M. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases : a randomized study. *J Intern Med* 1999 ; 246 : 67-74.
- Rosen LS, Gordon D, Antonio BS, Kaminski M, Howell A, Belch A, *et al.* Zoledronic acid *versus* pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma : a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001 ; 7 : 377-87.
- Rosen LS, Gordon DH, Kaminski M, Howell H, Belch A, Mackey J *et al.*
Long term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast cancer : a randomized, double blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98:1735-44.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA *et al.* Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003;14(9):1399-1405
- Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;3: CD003474
- Kohno N., Aogi K., *et al.* Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer : a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 1-8

SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT – TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES DES TUMEURS SOLIDES AVEC METASTASES OSSEUSES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Tubiana-Hulin M, Beuzeboc P, Mauriac L et al. Essai comparatif randomisé en double aveugle clodronate oral 1600 mg/j versus placebo chez des patientes avec métastases osseuses de cancer du sein. Bull Cancer 2001 ;88 :701-7
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors : a phase III, double blind, randomized trial – the Zoledronic Acid Lung Study Group. J Clin Oncol 2003;21(16):3150-7.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L et al. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94(19):1458-68.
- Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer 2003;98(5):962-9.
- Bamias A, Kastritis 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

DONNEES CLINIQUES		
Type de Bisphosphonate prescrit :		
Voie d'administration : IV <input type="checkbox"/> Per os <input type="checkbox"/>		
Date de début de traitement : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Date d'arrêt du traitement : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
SUIVI BUCCO-DENTAIRE		
Avant le traitement		
Date de la consultation initiale : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Etat bucco-dentaire. Traitements nécessaires :		
.....		
.....		
.....		
Consultations de suivi		
Dates	Actes réalisés	Actes à envisager
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

**Votre patient(e)
est actuellement traité(e)
(ou va l'être)
par Bisphosphonates.**

Les Bisphosphonates sont indiqués, en particulier, pour:

- le traitement du myélome multiple, des métastases osseuses des tumeurs solides et de l'hypercalcémie maligne,
- la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

L'effet secondaire principal au niveau bucco-dentaire est l'ostéonécrose maxillaire : (Les incidences sont de 1/10.000 à 1/100.000 pour l'ostéoporose, et de 1 à 10% dans le cadre de pathologies malignes).

Des Recommandations ont été établies :

- par l'AFSSAPS (voir "Lettre aux professionnels de santé" du 18/12/07 sur le site Internet www.afssaps.fr)
- au sein du Réseau Régional de Cancérologie Rhône-Alpes (www.rrc-ra.fr)

Dans le cadre du suivi bucco-dentaire de votre patient, nous vous adressons une fiche de liaison que nous vous remercions de remplir et redonner au patient.

FICHE DE LIAISON dans le cadre d'un traitement par Bisphosphonate à l'intention :

Des patients
Vous allez suivre ou vous suivez actuellement un traitement par Bisphosphonates.

Des médecins : médecin prescripteur, médecin traitant
- Vous êtes le médecin prescripteur : vous envisagez de prescrire (ou vous prescrivez actuellement) un traitement par Bisphosphonate.
- Vous êtes le médecin traitant.

Des chirurgiens-dentistes, stomatologues ou chirurgiens maxillo-faciaux :
Votre patient(e) est actuellement traité(e) (ou va l'être) par Bisphosphonates.

Cette fiche de liaison que nous vous remercions de remplir doit être présentée à votre chirurgien dentiste et à votre médecin lors de toute consultation.



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) :