

Biphosphonates-Hypercalcémie

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux ONCOLOR et Rhône Alpes conformément aux données acquises de la science au **9 mars 2010**.

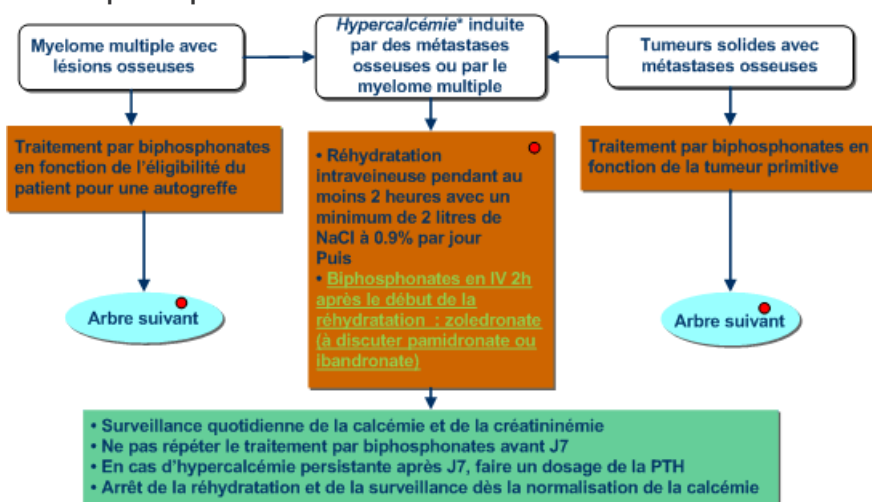
1. Généralités

- Les biphosphonates 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.

2. Bilan pré-thérapeutique

- **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
- **Créatininémie + clairance rénale**
- **Calcémie**
- **Dosage de la 25-hydroxy vitamine D3** (25(OH) D3)
- **Apport vitamino-calcique** recommandé en cas d'hypovitaminose D3 et/ou d'hypocalcémie.

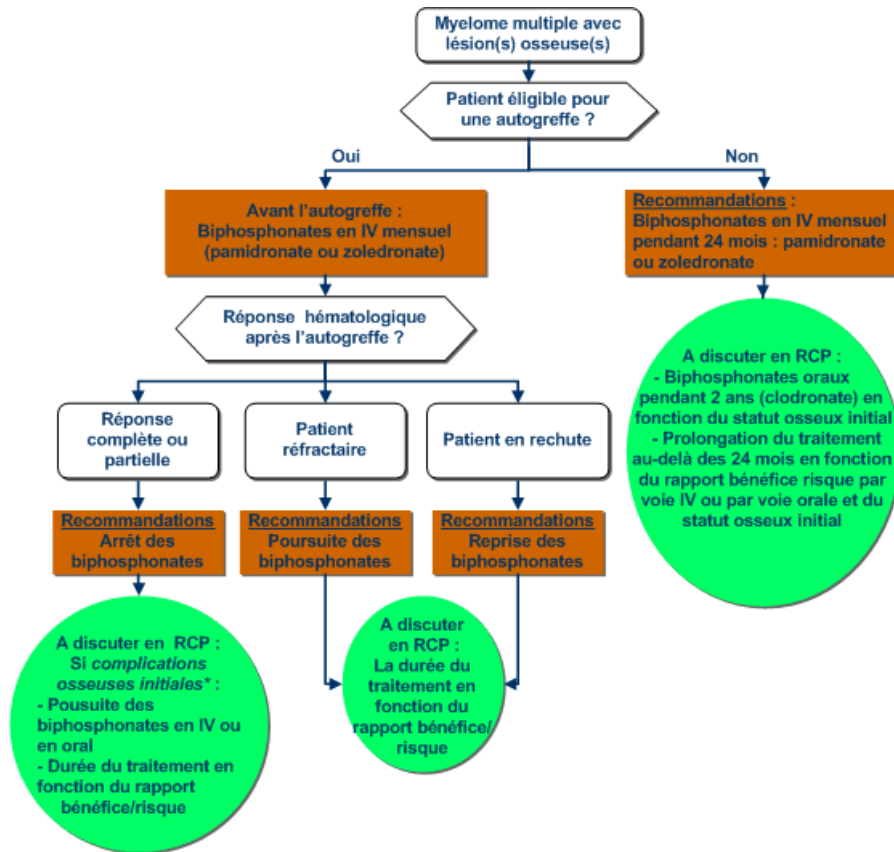
3. Indications des biphosphonates



- L'indication de traitement par biphosphonates est une **hypercalcémie maligne > 3,5 mmol/L ou > 3 mmol/L avec signes cliniques** (malaise et asthénie, anorexie, état confusionnel, douleur osseuse, nausées/vomissements, constipation, polyurie/polydipsie.)

3.1. Traitement du myélome multiple

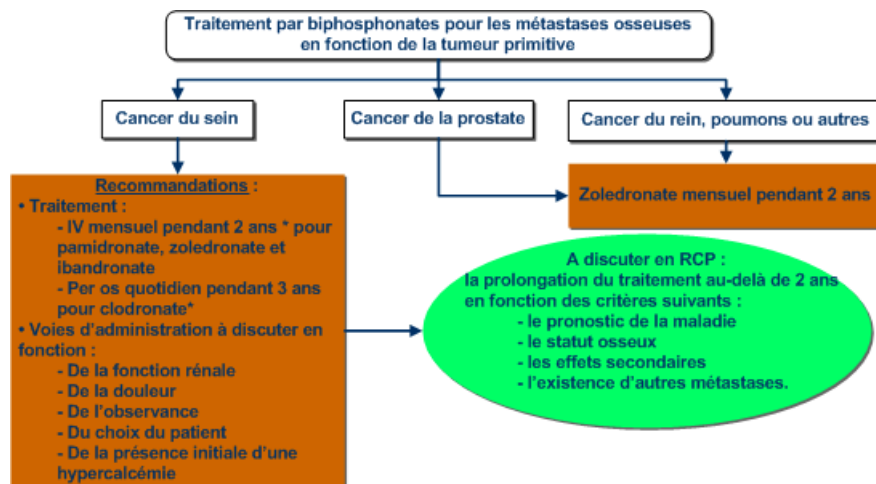
- il n'est pas recommandé de traité par biphosphonates un myélome multiple ne présentant pas de lésions osseuses (sauf inclusion dans un essai).



* **Complications osseuses initiales** : fracture pathologique, hypercalcémie, compression médullaire.

3.2. Traitement des tumeurs solides

- Il n'est pas recommandé de traiter par biphosphonates une tumeur solide ne présentant pas de lésion(s) osseuse(s).



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

4. Posologie

4.1. Molécules utilisées par indications

Molécules utilisées	Indications		
	Myelome multiple	Tumeurs osseuses	Hypercalcémie
Zoledronate ZOMETA®	4 mg dans 100 mL de NaCl à 0,9% ou de glucose 5% pendant au moins 15 minutes		

Pamidronate AREDIA®		90 mg dans 250 mL de NaCl à 0,9% ou de glucose à 5%	90 mg dans 500mL de NaCl à 0,9% ou de glucose à 5% pendant au moins 4 heures
Clodronate	LYTOS®	2 comprimés à 520 mg par jour pendant au moins 2 heures	
	CLASTOBAN®	1600 mg par jour en 1 prise (comprimés à 400 ou 800 mg)	
Ibandronate BONDONAT®		Non recommandé	En cas d' hypercalcémie sévère (calcémie corrigée en fonction du taux d'albumine > 3 mmol/L) : 4 mg dans 100 mL de NaCl 0,9% ou de glucose à 5% pendant au moins 15 minutes
			En cas d' hypercalcémie modérée (calcémie corrigée en fonction du taux d'albumine < 3 mmol/L) : 2 mg dans 100 mL de NaCl 0,9% ou de glucose à 5% pendant au moins 15 minutes

4.2. Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

Molécules Doses recommandées	Clairance rénale à la créatinine (mL/min)				
	> 60	50-60	40-49	30-39	< 30
Zoledronate ZOMETA®	4 mg	3,5 mg	3,3 mg	3,0 mg	Non recommandé
Pamidronate AREDIA®	90 mg sur 2 heures de perfusion	90 mg sur 4 heures de perfusion			Non recommandé
Clodronate LYTOS®, CLASTOBAN®	Pas d'adaptation posologique				Réduction de moitié de la posologie
Ibandronate BONDONAT®	6 mg/15 minutes dans 100 mL	6 mg/1 heure dans 500 mL		2 mg/1 heure dans 500 mL	

5. Précautions

6. Surveillance

- Lors d'un traitement par biphosphonates des tumeurs solides avec métastases osseuses ou du myelome multiple, il est recommandé de réaliser :
- Un **suivi bucco-dentaire** tous les 4 à 6 mois (sans limite de durée) avec consultation bucco-dentaire :
 - vérification des dents, des muqueuses gingivales, des prothèses
 - détartrage et motivation à l'hygiène si nécessaire
 - contrôle radiologique (orthopantomogramme)
 - avis spécialisé en cas de symptôme bucco-dentaire
- Surveillance de la **fonction rénale** avec évaluation de la clairance à la créatinine
- **tous les mois** avant chaque perfusion pendant la durée du traitement **IV**
- **tous les 3 mois par voie orale**
- Contrôle tous les 3 à 4 mois
 - de la **calcémie**
 - de la 25(OH) D3 si celle-ci est basse avant traitement.

7. Bibliographie

- Bamias A 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 et al.
Management of the adverse effects associated with intravenous Bisphosphonates.
Ann Oncol 2006;17(6):897-907.
- Henley D et al.

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 19/12/07
Recommandations sur le prise en charge bucco-dentaire des patients traités par Bisphosphonates
<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/>.

7.1. Hypercalcémie

- Major P et al.
Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy : a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials.
[J Clin Oncol 2001;19\(2\):558-67.](#)
- Pecherstorfer M et al.
Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy : a randomized multicentric comparison to pamidronate.
[Support Care Cancer 2003;11\(8\):539-47.](#)

7.2. Tumeurs solides

- Paterson AH et al.
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 et al.
Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. [Bone 1996; 19 \(6\) : 663 - 667.](#)
- Kristensen B et al.
Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases : a randomized study.
[J Intern Med 1999 ; 246 : 67-74](#)
- Rosen LS 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 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 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 et al.
Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev.
[2005;3: CD003474.](#)
- Kohno N 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.](#)
- Tubiana-Hulin M 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 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 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 et al.
Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma.

7.3. Myelome multiple

- Kyle RA 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 et al.
American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines : the role of Bisphosphonates in multiple myeloma.
[J Clin Oncol 2002;20:3719-36.](#)
- McCloskey EV et al.
A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma.
[Br Journal of Haematology 1998;100:317-25.](#)
- McCloskey EV 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 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.](#)

8. Fiche de liaison médecin/patient

- Cette fiche de liaison est destinée :
 - au patient
 - aux médecins : médecin prescripteur et médecin traitant
 - aux chirurgiens-dentistes, stomatologues ou chirurgiens maxillo-faciaux
- Elle doit être complétée par les différents professionnels de santé. [Télécharger la fiche de liaison](#)