

Protocole d'accord de la clinique Mayo concernant l'usage de bisphosphonates chez les patients atteints de myélome multiple

MARTHA Q. LACY, MD; ANGELA DISPENZIERI, MD; MORIE A. GERTZ, MD; PHILIP R. GREIPP, MD; KIMBERLY L. GOLLBACH, RN; SUZANNE R. HAYMAN, MD; SHAJI KUMAR, MD; JOHN A. LUST, MD, PHD;

S. VINCENT RAJKUMAR, MD; STEPHEN J. RUSSELL, MD, PHD; THOMAS E. WITZIG, MD;

STEVEN R. ZELDENRUST, MD, PHD; DAVID DINGLI, MD, PHD; P. LIEF BERGSAGEL, MD; RAFAEL FONSECA, MD;

CRAIG B. REEDER, MD; A. KEITH STEWART, MBChB; VIVEK ROY, MD; ROBERT J. DALTON, MD;

ALAN B. CARR, DMD, MS; DEEPAK KADEMANI, DMD, MD; EUGENE E. KELLER, DDS, MSD;

CHRISTOPHER F. VIOZZI, DDS, MD; AND ROBERT A. KYLE, MD

Les bisphosphonates sont efficaces pour la prévention et le traitement des maladies osseuses chez les patients atteints de myélome multiple (MM). L'ostéonécrose de la mâchoire est de plus en plus perçue comme une complication sérieuse associée à un traitement prolongé aux bisphosphonates. Des questions comme le choix des bisphosphonates et la durée du traitement font l'objet d'un débat important compte tenu des préoccupations qui entourent la sécurité des patients. Nous avons examiné les données actuelles concernant l'usage des bisphosphonates chez les patients atteints de MM. Les lignes directrices concernant l'utilisation de bisphosphonates chez les patients atteints de MM ont été élaborées par un comité multidisciplinaire composé d'hématologues, de spécialistes dentaires et d'infirmières spécialisés dans le traitement du MM. Nous avons conclu que le pamidronate et l'acide zolédronique administrés par voie intraveineuse sont aussi efficaces l'un que l'autre, et plus efficaces que le placebo pour réduire les complications squelettiques. Le pamidronate est préféré à l'acide zolédronique jusqu'à ce que de plus amples données soient disponibles concernant le risque de complications (ostéonécrose de la mâchoire). Nous recommandons de cesser l'usage des bisphosphonates après un traitement de 2 ans chez les patients qui ont bien répondu au traitement et/ou qui ont atteint la phase plateau. Pour les patients dont la maladie est active, c'est-à-dire ceux qui n'ont pas répondu au traitement ou qui sont atteints d'une maladie osseuse grave depuis plus de 2 ans, le traitement peut être réduit à une fréquence de tous les 3 mois. Ces lignes directrices ont été élaborées pour la sécurité du patient et seront réévaluées lorsque de nouvelles données seront disponibles concernant les risques et bienfaits.

Mayo Clin Proc. 2006;81(8):1047-1053

ASCO = American Society of Clinical Oncology
MM = myélome multiple
ONJ = ostéonécrose de la mâchoire
SRE = événements squelettiques reliés

Le myélome multiple (MM) est un désordre plasmocytaire malin à l'origine de plus de 15 000 nouveaux cas par année aux États-Unis et de plus de 11 000 décès par année.¹ L'introduction de nouveaux agents pharmacologiques comme le bortézomib,² la thalidomide,^{3,5} et autres immunomodulateurs⁶ a permis d'augmenter les possibilités de traitement pour les patients atteints de MM. Toutefois, comme le MM semble toujours incurable à l'aide des traitements actuels, l'accent doit être mis sur la qualité de vie lors de la sélection du traitement.

La destruction osseuse est une cause importante de morbidité chez les patients atteints de MM. Les cellules du myélome multiple et les cellules stromales de la moelle osseuse sécrètent des cytokines qui favorisent l'activité des ostéoclastes, y compris l'interleukine 1,^{7,8} l'interleukine 6,^{8,9} et le facteur de nécrose tumoral (TNF)^{10,11} menant à l'ostéoporose, à la maladie osseuse lytique et aux fractures. Les sites les plus vulnérables à une atteinte osseuse comprennent les vertèbres, la voûte crânienne, le sternum, les côtes, le bassin ainsi que les humérus et fémurs proximaux. Les fractures pathologiques sont une cause dévastatrice de morbidité et de douleur.

Les bisphosphonates sont des analogues synthétiques de la pyrophosphate naturelle. Ils ont une affinité pour les os et sont principalement acheminés aux sites de formation ou de résorption osseuse.¹² Une fois administrés, les bisphosphonates sont intériorisés par les ostéoclastes qui sont impliqués dans la résorption osseuse et la signalisation modulaire des ostéoblastes aux ostéoclastes. Ce sont des inhibiteurs puissants de la résorption osseuse ostéoclastique et ils sont efficaces pour le traitement de l'hypercalcémie maligne et de l'ostéoporose causées par le cancer.¹² Plusieurs études ont permis de démontrer que les bisphosphonates peuvent réduire les complications osseuses associées au MM¹³⁻¹⁹. Compte tenu de ces résultats, en 2002, l'ASCO a publié des lignes directrices de pratique clinique concernant le rôle des bisphosphonates chez les patients atteints de MM.²⁰

Les effets indésirables associés à l'usage de bisphosphonates sont habituellement légers : fièvre, insuffisance rénale, myalgies et hypocalcémie.¹² Les complications rénales, bien que rares, comprennent l'insuffisance rénale et la protéinurie.²¹⁻³¹ Récemment, l'ostéonécrose de la mâchoire (ONJ) fut décrite comme une complication sérieuse associée aux bisphosphonates.^{17,32-42} L'ONJ causée par l'usage de bisphosphonates a été rapportée pour plusieurs néoplasies, y compris le MM, le cancer du sein et le cancer de la prostate et peut s'avérer un problème chronique associé à un taux de morbidité important (on peut voir une photographie d'une ONJ qui affecte la mâchoire inférieure d'un patient atteint de MM dans les observations de Kademani et al⁴³ de ce numéro de *Mayo Clinic Proceedings*).

Du département d'hématologie (M.Q.L., A.D., M.A.G., P.R.G., K.L.G., S.R.H., S.K., J.A.L., S.V.R., S.J.R., T.E.W., S.R.Z., D.D., R.A.K.), département de spécialités dentaires (A.B.C.), et division du diagnostic buccal et division de la chirurgie buccale et maxillo-faciale (D.K., E.E.K., C.F.V.), Faculté de médecine de la clinique Mayo, Rochester, Minn; division d'hématologie/d'oncologie, faculté de médecine de la clinique Mayo, Scottsdale, Ariz (P.L.B., R.F., C.B.R., A.K.S.), division d'hématologie/oncologie, faculté de médecine de la clinique Mayo, Jacksonville, Fla (V.R.), et division d'oncologie, système de santé Mayo, Mankato, Minn (R.J.D.).

D' Dalton détient des parts dans Genentech, Inc.

Veillez adresser les demandes de réimpression et votre correspondance à Martha Q. Lacy, MD, division d'hématologie, faculté de médecine de la clinique Mayo, 200 First St SW, Rochester, MN 55905 (courriel : lacy.martha@mayo.edu).

© 2006 Mayo Foundation for Medical Education and Research

Les mécanismes pathophysiologiques sous-jacents n'ont pas encore été élucidés.³⁸ Cependant, la similarité clinique entre l'ONJ et l'ostéoradionécrose observée chez les patients exposés à une irradiation à la tête et au cou est frappante. Des études suggèrent que l'incidence d'ONJ est reliée à la durée d'exposition et au type de bisphosphonate utilisé.^{33,39,40} Les stratégies adoptées pour le traitement de l'ostéoradionécrose sont souvent insatisfaisantes dans les cas d'ONJ puisque les patients t présentent une morbidité importante ou une incapacité permanente ou ressentent de la douleur.³⁹ De ce fait, l'usage de bisphosphonates pour une période indéfinie chez les patients atteints de MM est une préoccupation de plus en plus importante. Un intérêt particulier est porté à la détermination de la méthode optimale pour administrer ces agents afin de maximiser le ratio risque-bienfait. À la lumière de ces faits, le Groupe Myélome de la clinique Mayo a ré-évalué les lignes directrices de pratique clinique concernant l'usage de bisphosphonates pour le traitement du MM. Comme le pamidronate et l'acide zolédronique sont les seuls bisphosphonates approuvés pour leur usage chez les patients atteints de MM aux États-Unis, nous avons choisi de restreindre nos commentaires et recommandations à ces 2 agents.

DONNÉES À L'APPUI CONCERNANT L'USAGE DE BISPHOSPHONATES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MM

Les données à l'appui concernant l'usage de bisphosphonates pour prévenir les maladies osseuses chez les patients atteints de MM proviennent de 4 essais cliniques randomisés de phase 3, dont 2 se rapportaient à l'usage de clodronate par voie orale, médicament qui n'est pas disponible aux États-Unis.

Le premier essai a permis d'évaluer l'usage du pamidronate administré par voie intraveineuse chez les patients atteints de MM.¹⁴ Lors de cet essai contrôlé contre placebo, 392 patients atteints de MM de stade III et présentant au moins une lésion lytique ont été divisés au hasard ; un groupe a reçu un placebo et l'autre du pamidronate (90 mg) administré en perfusion d'une durée de 4 heures, toutes les 4 semaines pour un total de 21 cycles. Le traitement chimiothérapeutique de tous les patients faisant partie de l'étude ne devait pas avoir changé depuis au moins 2 mois avant le début de l'étude. Les principaux paramètres d'évaluation étaient la réduction des événements squelettiques reliés (SRE) après 9 cycles de traitement ainsi que l'innocuité et le taux de survie après les 21 cycles de traitement randomisé. Les patients ont été stratifiés avant la répartition aléatoire ; un groupe composé de patients ayant reçu leur premier traitement anti-MM (1^{re} strate) et un autre groupe composé de patients ayant reçu au moins leur second traitement anti-MM (2^e strate). Un total de 377 patients ont été évalués en fonction du premier critère d'évaluation (SRE), 179 du groupe placebo et 198 du groupe pamidronate. De ces patients, 247 faisaient partie de la première strate. Après 9 mois, le nombre de SRE par année se chiffrait à 2,1 pour le groupe placebo et à 1,1 pour le groupe pamidronate (P=.0006). Après un suivi de 21 mois, le nombre de SRE avait changé de façon négligeable; 2,2 par année pour le groupe placebo, et 1,3 par année pour le groupe pamidronate (P=.008). L'intervalle médian au premier SRE était de 10 mois pour le groupe placebo et de 21 mois pour le groupe pamidronate (P<.001). Après 12 mois, 28% des patients du groupe pamidronate, comparativement à 44% des patients du groupe placebo ont développé un SRE

(P=.001). Parmi les autres résultats positifs associés au groupe pamidronate, on note qu'un pourcentage moins élevé de patients ont développé une fracture pathologique ou nécessité une radiation osseuse, une diminution importante de la douleur et aucune augmentation de l'usage d'analgésiques. Pour ce qui est du groupe placebo, on ne note aucun soulagement de la douleur et un usage de plus en plus fréquent d'analgésiques durant l'essai. L'essai sur la qualité de vie a également favorisé l'usage du pamidronate. Cette étude prospective a mené à l'approbation de ce médicament par la *Food and Drug Administration* pour le traitement des patients atteints de MM.

En février 2002, la *Food and Drug Administration* a approuvé une indication élargie pour l'acide zolédronique dans le traitement des patients présentant des métastases osseuses incluant son usage chez les patients atteints de MM. Deux essais randomisés ont démontré que l'innocuité et l'efficacité de l'acide zolédronique sont similaires à celles du pamidronate (90 mg). Le premier essai, une étude randomisée de phase 2,¹³ visait à comparer l'acide zolédronique au pamidronate chez 280 patients présentant des métastases osseuses principalement lytiques du MM (n=108) ou du cancer du sein (n=172). Les patients, randomisés pour 9 infusions mensuelles (0,4 mg, 2 mg, ou 4 mg) d'acide zolédronique administrée en perfusion d'une durée de 5 minutes ou de pamidronate (90 mg) administré en perfusion de 2 heures. Le principal critère d'évaluation visait à déterminer la dose d'acide zolédronique nécessaire pour réduire la nécessité de radiation à moins de 30% des patients traités. La durée du suivi n'a pas été rapportée. La radiation fut requise dans une proportion similaire chez les patients traités au pamidronate et chez les patients traités à l'acide zolédronique (2 mg ou 4 mg) - 18% à 21%. Un nombre légèrement supérieur de patients traités à l'acide zolédronique (0,4 mg) ont eu besoin d'une radiation (24%).

Un essai randomisé à plus grande échelle, phase 3, a comparé des doses d'acide zolédronique (4 ou 8 mg) à des doses de pamidronate (90 mg) administrées toutes les 3 à 4 semaines chez les patients atteints de MM ou d'un cancer du sein dont la maladie était lytique.¹⁶ La durée de perfusion de l'acide zolédronique fut augmentée de 5 à 15 minutes durant l'essai en raison d'une augmentation du taux de créatinine survenue plus fréquemment chez les patients à qui on administrait la perfusion rapide. Des problèmes rénaux se sont manifestés plus souvent chez les patients traités à l'acide zolédronique (8 mg) et leur dose a éventuellement été réduite à 4 mg. La taille de l'échantillon visait à établir la non-infériorité de l'acide zolédronique en comparaison au pamidronate. L'étude a fait appel à 1648 patients pour une analyse en intention de traiter; 510 sujets étaient atteints de MM, et le reste des sujets étaient atteints d'un cancer du sein métastatique. La proportion des patients présentant un SRE après 13 mois ne différait pas d'un traitement à l'autre et ne différait pas entre les patients atteints d'un cancer du sein et ceux atteints d'un MM. Il est à noter qu'aucun de ces essais n't incluait de mesures réelles de la qualité de vie ou de mesures d'événements indésirables ou des affections buccales. Comme les essais ont été effectués avant que l'ONJ soit reconnue comme une complication du traitement aux bisphosphonates, cet événement indésirable à long terme n'a donc pas été rapporté.

Ces essais ont mené le comité de l'ASCO à recommander l'usage mensuel du pamidronate ou de l'acide zolédronique chez les patients atteints de MM et d'une maladie osseuse lytique.²⁰ Ces lignes directrices recommandaient l'usage de

pamidronate (90 mg) administré par voie intraveineuse pour au moins 2 heures ou d'acide zolédronique (4 mg) administré par voie intraveineuse pendant 15 minutes toutes les 3 à 54 semaines chez les patients atteints de MM ou d'une maladie osseuse lytique. Le comité a également extrapolé ces données et recommandé l'usage de bisphosphonates chez les patients atteints de MM et d'ostéopénie. Le comité a suggéré qu'une fois entamé, le traitement par voie intraveineuse au pamidronate ou à l'acide zolédronique se poursuive jusqu'à ce qu'on note une baisse importante de la capacité fonctionnelle du patient. L'arrêt du traitement au pamidronate ou à l'acide zolédronique en raison de changements de la capacité fonctionnelle ne devrait être considéré que si l'on estime que le bénéfice palliatif probable du patient est moindre que l'inconvénient de recevoir une perfusion intraveineuse.²⁰

À noter, il n'existe actuellement aucune donnée provenant d'essais randomisés concernant l'incidence d'événements indésirables à long terme associés au traitement mensuel aux bisphosphonates après 2 ans de thérapie.

OSTÉONÉCROSE DE LA MÂCHOIRE

L'ostéonécrose de la mâchoire n'est pas un nouveau phénomène. La description de 'mâchoire phosphoreuse' (*phossy jaw*) remonte au 19^e siècle chez les travailleurs des usines d'allumettes.^{44, 45} Des produits riches en phosphore maintenus dans la bouche des travailleurs ont souvent mené à une exposition et une douleur soudaine à la mâchoire.⁴⁶ Depuis que l'on a recours à la radiothérapie pour le traitement des tumeurs solides de la tête et du cou, l'ostéoradionécrose de la mâchoire est fréquemment observée et peut survenir spontanément ou à la suite d'une infection dentaire ou d'une manipulation chirurgicale buccale. L'usage de l'irradiation entraîne l'hypoxie-hypocellularité et l'hypovascularité des tissus mous et des tissus osseux, et diminue de façon importante la capacité de guérison des tissus mous et des os de la région oro-faciale.⁴⁷ L'ostéoradionécrose n'est pas la même chose qu'une ONJ mais elles sont similaires du point de vue pathophysiologique.

En 2003, l'ONJ a été reconnue pour la première fois comme une complication de la thérapie aux bisphosphonates.³² L'ONJ est plus fréquente dans la mâchoire inférieure (63%) que dans la mâchoire supérieure (38%).¹⁷ L'étiologie de l'ONJ demeure incertaine mais il semble que plusieurs facteurs soient en cause. Même si la plupart des patients qui développent une ONJ ont subi récemment un traitement dentaire ou une chirurgie buccale (70%), un important sous-ensemble (30%) développe une ONJ spontanée sans antécédents d'intervention buccale récente.¹⁷ Chez 22 patients, 91% des ONJ étaient situées à l'arrière des canines, et 45% des lésions étaient spontanées. Les auteurs confirment que l'ONJ spontanée survient sur la surface linguale de la mâchoire inférieure, une région plutôt vulnérable durant la mastication.³⁹ Fait intéressant, cet emplacement est similaire à celui d'une ostéoradionécrose chez les patients en oncologie qui ont été irradiés. Les mécanismes d'induction proposés suggèrent que l'inhibition de l'activité des ostéoclastes réduit le renouvellement et le remodelage osseux et que les bisphosphonates empêchent la libération de facteurs précis qui favorisent la formation d'os.³⁸

De plus, les bisphosphonates, plus particulièrement l'acide zolédronique, peuvent avoir des effets antiangiogéniques,^{48, 49} et une réserve de sang insuffisante a été reliée au développement d'une OJN. Finalement, après l'extraction dentaire, le processus de guérison d'une plaie osseuse dans la cavité buccale doit faire face aux agressions bactériennes de la flore microbienne, plus particulièrement si le caillot protecteur constitué de fibrine ne s'est pas formé ou s'est dissout. Ceci pourrait expliquer le lien étroit entre l'ONJ et les interventions ou chirurgies dentaires.³⁸

De nombreux rapports ont abordé l'incidence d'ONJ chez les patients utilisant des bisphosphonates,^{17, 33, 35, 37, 39, 41, 50, 56} indiquant qu'il s'agit d'un problème sérieux qui peut influencer la façon dont les bisphosphonates sont utilisés dans le traitement du MM. L'estimation de l'incidence réelle de cette complication est difficile. Durie et al³³ ont effectué un sondage Web auprès de 1203 patients atteints de MM et d'un cancer du sein et ont établi un taux d'incidence de 6,8% chez les patients atteints de MM et de 4,4% chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Ces auteurs ont suggéré que le taux d'incidence est plus élevé chez les patients traités à l'acide zolédronique que chez ceux traités au pamidronate. Une critique de l'étude de Durie et al. repose sur le fait que, comme il s'agissait d'une étude Web et que l'ONJ était rapportée par les patients, il est possible que sa prévalence ait été surestimée.

Bamias et al⁴⁰ ont procédé à l'étude prospective de 17 patients atteints d'ONJ parmi 252 patients qui avaient été traités avec des bisphosphonates entre janvier 1997 et février 2005. L'incidence globale était de 6,7%, soit 9,9% parmi les patients atteints de MM et 2,9% parmi les patientes atteintes d'un cancer du sein. Tous les cas d'ONJ se rapportaient à des patients traités uniquement à l'acide zolédronique (6,7%) ou au pamidronate puis à l'acide zolédronique (13%). Les auteurs n'ont identifié aucun cas parmi les patients traités uniquement au pamidronate. La durée d'exposition était fortement reliée au développement d'une ONJ. Les patients qui faisaient l'objet de l'étude prospective et qui ont développé une ONJ ont reçu en moyenne 35 perfusions (écart, 13-68) comparativement à 15 perfusions (écart, 6-74) chez les patients sans ONJ. La durée moyenne d'exposition aux bisphosphonates était de 39,3 mois chez les patients qui ont développé une ONJ (écart, 11-86 mois) comparativement à 19 mois (écart, 4-84,7 mois) chez les patients sans ostéonécrose. Finalement, si l'on compare le taux d'incidence cumulatif relié au développement d'une ONJ chez les patients traités uniquement à l'acide zolédronique et ceux traités uniquement au pamidronate ou au pamidronate et à l'acide zolédronique, on note que le taux est beaucoup plus élevé chez les patients traités uniquement à l'acide zolédronique ($P < 0.001$). Ainsi, le taux d'incidence chez les patients traités à l'acide zolédronique était de 1% pour la première année de traitement et de 21% après 3 ans de traitement. Pour ce qui est des patients traités uniquement au pamidronate ou au pamidronate puis à l'acide zolédronique, le taux d'incidence était de 0% pour les 2 premières années et de seulement 7% après 4 ans de traitement. De plus, 15 des 17 patients ayant développé une ONJ ont déclaré avoir subi une intervention dentaire ou utiliser une prothèse dentaire au cours de la dernière année; facteurs qui pouvaient contribuer au développement d'une ONJ.⁴⁰

TABEAU 1. Lignes directrices de pratique clinique de la clinique Mayo concernant l'usage de bisphosphonates chez les patients atteints de myélome multiple (MM)

Scénario clinique

MM et maladie lytique visible sur de simples radiographies

Lignes directrices

Les bisphosphonates par voie intraveineuse devraient être administrés mensuellement chez les patients atteints de MM et d'une maladie lytique visible sur de simples radiographies

Ostéopénie ou ostéoporose sans maladie lytique visible sur de simples radiographies ou lors d'une ostéodensitométrie

Il est justifié d'entamer un traitement aux bisphosphonates par voie intraveineuse chez les patients atteints de MM qui n'ont pas une maladie osseuse lytique si l'ostéopénie ou l'ostéoporose est visible lors d'une ostéodensitométrie. Toutefois, le traitement est contre-indiqué chez les patients dont l'ostéodensitométrie affiche des résultats normaux

MM indolent

Les bisphosphonates ne sont pas recommandés chez les patients atteints de MM indolent; le traitement aux bisphosphonates ne devrait être recommandé que dans le contexte d'une étude clinique

Durée du traitement aux bisphosphonates

Les patients devraient recevoir des perfusions mensuelles de bisphosphonates pendant 2 ans. Après 2 ans, si le patient est en rémission et a atteint un plateau, l'usage de bisphosphonates peut cesser. Si le MM requiert encore un traitement actif, la fréquence des perfusions de bisphosphonates peut diminuer à une fois tous les 3 mois

Choix de bisphosphonates

Pour les patients chez qui un MM a récemment été diagnostiqué, nous favorisons l'usage de pamidronate à l'acide zolédronique

Examen dentaire et suivi des patients qui prennent des bisphosphonates

Inciter les patients à subir un examen dentaire complet avant d'entamer le traitement aux bisphosphonates. Compléter toutes les interventions dentaires invasives avant de débiter le traitement aux bisphosphonates. Consulter un dentiste au moins une fois par année et maximiser les soins préventifs. Faire rapidement rapport des symptômes buccaux/dentaires. Gérer les nouveaux problèmes dentaires en adoptant une approche conservatrice et éviter les extractions dentaires à moins que cela ne soit absolument nécessaire. Consulter un chirurgien buccal et maxillo-facial si une chirurgie est nécessaire. Adopter une bonne hygiène buccale. Demander aux médecins de cesser temporairement le traitement aux bisphosphonates au moins 1 mois avant toute intervention et de ne pas reprendre le traitement que lorsque le patient est complètement rétabli et que la plaie est bien guérie

RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'USAGE DE BISPHOSPHONATES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MM

Dans le contexte des données susmentionnées, notre groupe s'est rencontré afin de revoir les lignes directrices de pratique clinique concernant l'usage de bisphosphonates chez les patients atteints de MM (Tableau 1). Nous avons appliqué la méthodologie décrite dans les anciennes lignes directrices de pratique clinique de l'ASCO.²⁰

PATIENTS ATTEINTS DE MM ET MALADIE LYTIQUE

VISIBLE SUR DE SIMPLES RADIOGRAPHIES

Ligne directrice : Des bisphosphonates devraient être administrés mensuellement par voie intraveineuse chez les patients atteints de MM et d'une maladie lytique visible sur de simples radiographies. À cet égard, nous sommes en accord avec les recommandations publiées de l'ASCO.

Degré de preuve: II

Qualité de la recommandation : A

PATIENTS ATTEINTS D'OSTÉOPÉNIE OU D'OSTÉOPOROSE SANS

MALADIE LYTIQUE VISIBLE SUR DE SIMPLES RADIOGRAPHIES

OU LORS D'UNE OSTÉODENSITOMÉTRIE

Ligne directrice : Il est justifié d'entamer un traitement aux bisphosphonates par voie intraveineuse chez les patients atteints de MM qui n'ont pas de maladie osseuse lytique lorsque l'ostéopénie ou l'ostéoporose est décelée par une ostéodensitométrie.

Degré de preuve: Non disponible

Qualité de la recommandation: Opinion générale du Groupe Myélome de la clinique Mayo.

Même si aucun essai clinique randomisé n'a été effectué auprès de cette population en particulier, notre groupe a pris en considération la connaissance du mécanisme de la perte osseuse chez les patients atteints de MM ainsi que les recommandations publiées de l'ASCO. Comme l'ostéoporose est souvent le premier signe d'une maladie osseuse chez les patients atteints de MM, nous croyons que le traitement aux bisphosphonates est justifié pour ce groupe. Nous ne recommandons pas l'usage systématique de bisphosphonates par intraveineuse pour les patients qui ne présentent aucun symptôme d'atteinte squelettique sur de simples radiographies ou lors d'une ostéodensitométrie.

PATIENTS ATTEINTS DE MM INDOLENT

Ligne directrice : Aucun essai clinique randomisé n'appuie l'usage de bisphosphonates chez les patients atteints de MM indolent. Nous

croyons que les bisphosphonates devraient être utilisés uniquement dans le contexte d'une étude clinique.

Degré de preuve: Non disponible

Qualité de la recommandation : Opinion générale du Groupe Myélome de la clinique Mayo.

DURÉE DU TRAITEMENT AUX BISPHOSPHONATES

Ligne directrice : Nous recommandons une perfusion mensuelle de bisphosphonates sur une période de 2 ans. Après 2 ans, si le patient a répondu au traitement et que sa condition est stable sans traitement, le traitement aux bisphosphonates peut cesser. Toutefois, si le MM requiert toujours un traitement actif, la fréquence des perfusions de bisphosphonates peut être diminuée à une fois tous les 3 mois.

Degré de preuve : II, pour la durée recommandée de 2 ans; non disponible. Aucune donnée randomisée pour soutenir l'usage de bisphosphonates pendant plus de 2 ans.

Qualité de la recommandation : A, pour la durée recommandée de 2 ans; opinion générale du groupe Myélome de la clinique Mayo pour les recommandations concernant un traitement de plus de 2 ans.

Aucun des essais randomisés publiés n'a fait état de l'usage de bisphosphonates pendant plus de 2 ans sauf pour l'Inter-groupe Francophone du Myélome essai 9902,⁵⁷ qui indique un suivi moyen de 3 ans mais qui n'a été rapporté que sous forme préliminaire. Aucun détail quant aux données de toxicité n'est disponible concernant cet essai. La justification pour l'administration mensuelle est fondée sur un essai randomisé de pamidronate par le *Myeloma Aredia Study Group*. Des essais subséquents comparant le pamidronate à l'acide zolédronique utilisaient le même barème. La preuve démontre que les bisphosphonates ont une longue demi-vie et qu'une fois administrés, ils demeurent dans les os pour une période prolongée, voire même indéfinie.⁵⁸ Les études chez les animaux suggèrent que la phase terminale de l'élimination de la demi-vie dans les os est environ 300 jours.⁵⁸ Dans cette recommandation, nous différons des lignes directrices publiées de l'ASCO. Nous croyons que ceci est justifié puisque l'usage de bisphosphonates chez les patients atteints de MM vise à réduire la morbidité et à améliorer la qualité de vie. Compte tenu des preuves de plus en plus évidentes à l'effet que l'ONJ peut être reliée à la durée du traitement et à la quantité de bisphosphonates administrée, nous croyons qu'il est primordial d'équilibrer ces 2 sources de morbidité. En l'absence d'essais cliniques randomisés justifiant l'usage à long terme par cette population, nous ne pouvons recommander l'usage

mensuel indéfini de bisphosphonates. Nous reconnaissons qu'il n'existe aucun essai clinique pour justifier notre recommandation d'utiliser les bisphosphonates tous les 3 mois chez les patients qui requièrent une thérapie active après 2 ans de traitement. Cette recommandation est l'opinion générale de notre groupe et elle est fondée sur le fait que la plupart des régimes thérapeutiques pour le MM comprennent des corticostéroïdes qui sont susceptibles d'aggraver l'ostéoporose. Nous reconnaissons également que les patients atteints de MM actif peuvent présenter une perte osseuse provoquée par des cytokines, et que les bisphosphonates ont été associés à la réduction de la concentration d'interleukine 6.^{59,60} Il est justifié de vérifier les résultats de l'ostéodensitométrie et de faire preuve d'un jugement clinique pour déterminer si le patient devrait poursuivre un traitement aux bisphosphonates. De plus, la reprise d'un traitement aux bisphosphonates peut être envisagée si le patient fait une rechute.

CHOIX DE BISPHOSPHONATES

Ligne directrice : Pour les patients chez lesquels un MM a nouvellement été diagnostiqué, nous favorisons l'usage de pamidronate à l'acide zolédronique. Nous ne croyons pas qu'il soit nécessaire de modifier le traitement des patients traités à l'acide zolédronique et rappelons que le jugement clinique doit guider les médecins dans leur prise de décision.

Qualité de la preuve: III et IV

Qualité de la recommandation : C

Dans cette recommandation, notre opinion diffère à nouveau des lignes directrices publiées par l'ASCO. Notre recommandation est fondée sur les données ressorties depuis la publication des lignes directrices de l'ASCO qui suggèrent un risque plus élevé d'ONJ lors de l'usage d'acide zolédronique comparativement à l'usage de pamidronate. Comme il n'existe aucune donnée à l'effet que l'acide zolédronique est plus efficace, le seul avantage étant une durée de perfusion plus courte, nous croyons qu'il vaut mieux être plus prudent compte tenu du fait que les données suggèrent que le risque d'ONJ est plus élevé lors d'un traitement à l'acide zolédronique. Aucune étude publiée ne suggère que le remplacement d'un traitement à l'acide zolédronique par un traitement au pamidronate contribue à prévenir une ONJ; ainsi, nous ne recommandons pas le remplacement systématique du traitement des patients qui prennent déjà de l'acide zolédronique mais nous suggérons que cette décision soit fondée sur les préférences du patient concerné une fois que les risques et bienfaits ont été expliqués.

EXAMEN DENTAIRE ET SUIVI DES PATIENTS QUI PRENNENT DES BISPHOSPHONATES

Ligne directrice : Nous recommandons fortement aux patients de se soumettre à un examen dentaire complet avant d'entamer un traitement aux bisphosphonates. Le but d'une telle évaluation est d'identifier et de réparer les dents qui pourraient éventuellement nécessiter une intervention chirurgicale (extraction dentaire, pulpectomie, incision et drainage ou chirurgie parodontale) ou autres interventions dentaires invasives et de compléter les soins dentaires avant le début du traitement aux bisphosphonates. Une fois que le traitement aux bisphosphonates est entamé, les patients devraient consulter un dentiste au moins une fois par année et les interventions non urgentes devraient être effectuées seulement après avoir considéré le risque potentiel d'ONJ. Les nouveaux problèmes dentaires devraient être abordés en adoptant une approche conservatrice, en prenant soin d'éviter les extractions dentaires ou autres interventions chirurgicales à moins que ce ne soit absolument nécessaire. Au besoin, les extractions dentaires devraient être effectuées par un chirurgien buccal et maxillo-facial expérimenté. Même s'il n'existe aucune donnée pour établir une ligne directrice stricte pour les patients qui doivent subir une intervention chirurgicale buccale majeure, nous recommandons que les médecins cessent temporairement le traitement aux bisphosphonates au moins 1 mois avant l'intervention et que le traitement ne reprenne que lorsque le patient est complètement rétabli et que la plaie est entièrement guérie.

Les patients devraient être encouragés à adopter une bonne hygiène dentaire et à consulter un médecin dès que des symptômes buccaux ou dentaires se manifestent. Le médecin traitant du patient atteint de MM devrait collaborer avec le praticien dentaire afin d'établir un traitement oncologique et dentaire qui réponde aux besoins dentaires du patient en minimisant la morbidité et les chances de développer une ONJ. Cette 'communication proactive' peut différer selon les antécédents dentaires du patient. Ainsi, les patients qui consultent régulièrement un dentiste sont moins susceptibles de devoir subir une intervention majeure avant le début du traitement aux bisphosphonates, et la communication est ainsi moins importante. Toutefois, si le médecin reconnaît que son patient n'a pas consulté un dentiste régulièrement par le passé, les besoins dentaires potentiels sont susceptibles d'être plus nombreux, et le temps requis avant d'entamer la thérapie aux bisphosphonates pourrait être plus long.

Fait à noter : les interventions dentaires restauratrices et périodontales ayant trait à des

conditions chroniques négligées (caries ou périodontite) peuvent rapidement mener à un état pathologique aigu ou subaigu qui requiert une chirurgie buccale (extraction dentaire, pulpectomie, ou incision et drainage) et prédispose le patient à une ONJ. Si ces conditions dentaires chroniques ne sont pas traitées, il y a risque d'infection et une chirurgie buccale pourrait être nécessaire. Cette situation est problématique pour le praticien dentaire chargé de gérer les symptômes buccaux pour ce groupe de patients une fois que le traitement aux bisphosphonates a été entamé.

Le traitement des patients présentant une ONJ est mieux géré par un chirurgien buccal et maxillo-facial expérimenté. Les mesures de traitement devraient viser à limiter la progression et à maximiser la capacité fonctionnelle. Ceci comprend l'irrigation saline et l'usage d'une antibiothérapie dans des situations où l'infection est évidente.

Qualité de la preuve : V

Qualité de la recommandation: Opinion générale du Groupe Myélome de la clinique Mayo

Le Groupe Myélome de la clinique Mayo recommande cette approche après la révision de la preuve voulant qu'une ONJ puisse être précipitée par une intervention dentaire et après discussion avec des spécialistes dentaires. Ces recommandations sont le résultat d'un consensus entre plusieurs professionnels.

CONCLUSIONS

Les bisphosphonates ont joué un rôle palliatif important dans les soins des patients atteints de MM. L'usage de ces agents s'est avéré efficace pour la réduction des complications osseuses douloureuses. Toutefois, il se peut qu'il y ait des effets indésirables à long terme et les médecins chargés des soins aux patients atteints de MM doivent périodiquement réévaluer le rôle de ces agents. Au fur et à mesure que de nouvelles données seront publiées, il est possible que les lignes directrices doivent être modifiées.

RÉFÉRENCES

1. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18:553-568.
2. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to-event results from the SUMMIT trial. *Cancer.* 2006;106:1316-1319.
3. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2006 Jan 20; 24:431-436. Epub 2005 Dec 19.
4. Weber DM, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide with dexamethasone for resistant multiple myeloma [abstract]. *Blood.* 2000;96(11, pt 1):167a. Abstract 719.
5. Raza SN, Veksler Y, Sabir T, Li Z, Anderson L, Jagannath S. Durable response to thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma (MM). *Blood.* 2000;96(11, pt 1):168a. Abstract 726.
6. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood.* 2005 Dec 15;106:4050-4053. Epub 2005 Aug 23
7. Lacy MQ, Donovan KA, Heimbach JK, Ahmann GJ, Lust JA. Comparison of interleukin-1 beta expression by in situ hybridization in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood.* 1999;93:300-305.
8. Lust JA, Donovan KA. The role of interleukin-1 beta in the pathogenesis of multiple myeloma. *Hemat Oncol Clin North Am.* 1999;13:1117-1125.
9. Klein B, Zhang XG, Lu ZY, Bataille R. Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood.* 1995;85:863-872.
10. Callander NS, Roodman GD. Myeloma bone disease. *Semin Hematol.* 2001;38:276-285.
11. Carter A, Merchav S, Silvan-Draxler I, Tatarsky I. The role of interleukin-1 and tumour necrosis factor-alpha in human multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1990;74:424-431.
12. Fleisch H. Bisphosphonates in osteoporosis. *Eur Spine J.* 2003; 12(suppl 2):S142-S146.
13. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases [published correction appears in *Cancer.* 2001;91:1956]. *Cancer.* 2001;91:1191-1200.
14. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Myeloma Aredia Study Group. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1996;334:488-493.
15. Berenson JR, Vescio RA, Rosen LS, et al. A phase I dose-ranging trial of monthly infusions of zoledronic acid for the treatment of osteolytic bone metastases. *Clin Cancer Res.* 2001;7:478-485.
16. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, 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;7:377-387.
17. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:527-534.
18. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I, Finnish Leukaemia Group. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma [published correction appears in *Lancet.* 1992;340:1420]. *Lancet.* 1992;340:1049-1052.
19. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA, MRC Working Party on Leukaemia in Adults. A randomized

- trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1998;100:317-325.
20. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002;20:3719-3736.
21. Guameri V, Donati S, Nicolini M, Giovannelli S, D'Amico R, Conte PF. Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 years. *Oncologist.* 2005;10:842-848.
22. Tralongo P, Repetto L, Di Mari A, et al. Safety of long-term administration of bisphosphonates in elderly cancer patients. *Oncology.* 2004;67:112-116.
23. Berenson J, Hirschberg R. Safety and convenience of a 15-minute infusion of zoledronic acid. *Oncologist.* 2004;9:319-329.
24. Kraj M, Poglod R, Maj S, Pawlikowski J, Sokolowska U, Szczepanik J. Comparative evaluation of safety and efficacy of pamidronate and zoledronic acid in multiple myeloma patients (single center experience). *Acta Pol Pharm.* 2002;59:478-482.
25. Saghafi D. Use of bisphosphonates in patients with myeloma and renal failure [letter and reply]. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:118.
26. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1164-1172.
27. Berenson JR. Zoledronic acid in cancer patients with bone metastases: results of Phase I and II trials. *Semin Oncol.* 2001;28(2, suppl 6):25-34.
28. Body JJ, Pfister T, Bauss F. Preclinical perspectives on bisphosphonate renal safety. *Oncologist.* 2005;10(suppl 1):3-7.
29. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol.* 2006;17:897-907.
30. Conte P, Guameri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist.* 2004;9(suppl 4):28-37.
31. Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist.* 2004;9(suppl 4):14-27.
32. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic [letter]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1115-1117.
33. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates [letter]. *N Engl J Med.* 2005;353:99-100.
34. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med.* 2005;34:120-123.
35. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc.* 2005;136:1675-1681.
36. Vannucchi AM, Ficarra G, Antonioli E, Bosi A. Osteonecrosis of the jaw associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005;128:738.
37. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer.* 2005;104:83-93.
38. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper [published correction appears in *J Am Dent Assoc.* 2006;137:26]. *J Am Dent Assoc.* 2005;136:1658-1668.
39. Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol.* 2006;24:945-952.
40. 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;23:8580-8587.
41. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol.* 2005;32:1123-1128.
42. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144:753-761.
43. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1100-1103.
44. Dearden WF. The causation of phosphorus necrosis. *BMJ.* 1901;2:408.
45. Dearden WF. Fragilitas ossium amongst workers in Lucifer match factories. *BMJ.* 1899;2:270.
46. Miles AE. Phosphorus necrosis of the jaw: 'phossy jaw'. *Br Dent J.* 1972;133:203-206.
47. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41:283-288.
48. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302:1055-1061.
49. Santini D, Vespasiani Gentilucci U, Vincenzi B, et al. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Ann Oncol.* 2003;14:1468-1476.
50. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions: study of 20 cases [letter]. *Oral Oncol.* 2006 Mar;42:327-329. Epub 2005 Nov 4.
51. Hansen T, Kunkel M, Weber A, Kirkpatrick CJ. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates—histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med.* 2006;35:155-160.
52. Jimenez-Soriano Y, Bagan JV. Bisphosphonates, as a new cause of drug-induced jaw osteonecrosis: an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10(suppl 2):E88-E91.
53. Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates [letter] [published correction appears in *N Engl J Med.* 2005;353:2728]. *N Engl J Med.* 2005;353:100-101.
54. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors,

recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1567-1575.

55. Pastor-Zuazaga D, Garatea-Crelgo J, Martino-Gorbea R, Etayo-Perez A, Sebastian-Lopez C. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates: report of three cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:E76-E79.

56. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol.* 2006;81:73-75.

57. Attal M, Harousseau J-L, Leyvraz S, et al. Maintenance treatment with thalidomide after autologous transplantation for myeloma: final analysis of a prospective randomized study of the "Intergroupe Francophone du Myelome" [abstract]. *Blood.* 2005;106:335a. Abstract 1148.

58. Fleisch H. Bisphosphonates: pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs.* 1991;42:919-944.

59. Lipton A, Demers L, Curley E, et al. Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. *Eur J Cancer.* 1998;34:2021-2026.

60. Terpos E, Palermos J, Tsiolos K, et al. Effect of pamidronate administration on markers of bone turnover and disease activity in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2000;65:331-336.

