

18 Décembre 2007

Lettres aux professionnels de santé

Pharmacovigilance

## Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates

*Information destinée aux chirurgiens dentistes, aux stomatologues, aux chirurgiens maxillo faciaux, aux médecins généralistes, hématologues, oncologues, rhumatologues, ORL, dermatologues, et radiologues.*

Madame, Monsieur,

Les bisphosphonates (BP) agissent en ralentissant le remodelage osseux, principalement par inhibition de l'activité des ostéoclastes. Administrés par voie intraveineuse (IV), les BP sont indiqués dans la prise en charge des myélomes multiples, la prévention des complications osseuses de certaines tumeurs malignes avancées, et le traitement des hypercalcémies malignes. Les BP constituent par ailleurs le traitement le plus largement prescrit dans des maladies bénignes avec au premier rang le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes à haut risque de fracture, le traitement de l'ostéoporose masculine, de l'ostéoporose cortico-induite. Ils sont dans ces indications principalement administrés par voie orale à faible dose, à l'exception de l'Aclasta® (zolétronate) et de Bonviva (ibandronate) (Cf. annexe 1).

Depuis 2003, des publications signalent un effet indésirable grave imputable aux bisphosphonates (BP) : l'ostéonécrose de la mandibule et/ou du maxillaire (ONM) (Cf. annexe 2). En juillet 2005, l'agence européenne du médicament (EMA) et l'Afssaps ont informé les prescripteurs de ce risque et émis des recommandations concernant la prescription de bisphosphonates administrés par voie intraveineuse.

Depuis, de nombreux cas d'ONM continuent d'être rapportés chez des patients traités par BP. Dans la très grande majorité des cas, ces patients étaient traités par BP IV dans le cadre d'une pathologie maligne. Cependant, quelques publications rapportent également des cas d'ONM chez des patients traités par BP dans le cadre du traitement de l'ostéoporose.

L'ONM, dont le diagnostic est souvent retardé, est d'intensité douloureuse variable, difficile à traiter et peut entraîner des séquelles. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de traitement curatif. Il est donc important que les prescripteurs de BP, ainsi que les chirurgiens dentistes, les stomatologues et les chirurgiens maxillo-faciaux, soient informés des risques de complications bucco-dentaires et osseuses graves qui existent pendant et après un traitement par BP et qu'ils en informent leurs patients.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, en collaboration avec un groupe d'experts comprenant des cliniciens, des stomatologues, des chirurgiens maxillo-faciaux et des chirurgiens dentistes a élaboré des recommandations concernant la prise en charge bucco-dentaires des patients traités par BP. Ces recommandations concernent trois situations :

1. patients candidats à un traitement par BP ;
2. patients traités par BP sans évidence d'ONM ;
3. patients traités par BP atteints d'une ONM avérée.

**Ces recommandations sont des lignes directrices et seront mises à jour régulièrement afin de prendre en compte les dernières données scientifiques concernant cette complication du traitement par les BP.**

### 1. PATIENTS CANDIDATS A UN TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATE

#### **a. Chez les patients devant recevoir un BP dans le cadre de pathologies malignes, il est indispensable :**

- De réaliser un bilan bucco-dentaire : celui-ci sera pratiqué par un chirurgien dentiste ou un stomatologue.
- De réaliser un bilan radiologique : le panoramique dentaire devra être complété par des clichés rétroalvéolaires voire un dentalscanner en cas de doute concernant un foyer infectieux.

Il est préférable de ne débiter le traitement par BP, si l'état clinique du patient le permet, qu'une fois la situation dentaire assainie : il faut effectuer les soins dentaires nécessaires, éliminer tous les foyers infectieux, attendre la cicatrisation des muqueuses et, dans la mesure du possible, la cicatrisation osseuse complète (120 jours).

#### **b. Chez les patients devant recevoir un BP dans le cadre d'une ostéoporose/maladie Paget, il est recommandé :**

- D'effectuer un bilan bucco-dentaire, suivi des soins dentaires nécessaires. Ces soins ne doivent pas retarder l'instauration du traitement par BP chez les patients à risque élevé de fractures.

### 2. PATIENTS TRAITES PAR BISPHOSPHONATE SANS EVIDENCE D'OSTEONECROSE

#### **a. Chez les patients recevant un bisphosphonate dans le cadre de pathologies malignes, il est indispensable de :**

- Réaliser un suivi bucco-dentaire : celui-ci sera pratiqué par un spécialiste tous les 4 mois et au moindre symptôme bucco-dentaire, en collaboration avec l'oncologue.
- Dépister et traiter les foyers infectieux par des gestes aussi peu agressifs que possible pour l'os, le parodonte et la muqueuse. Il convient :
  - De limiter les extractions aux dents non conservables (mobilité de stade 3 ou présence de foyer infectieux actif) :
    - . sans arrêter le traitement par BP,
    - . sous anesthésie locale ou locorégionale, sans vasoconstricteur,
    - . sous traitement antibiotique la veille de l'extraction puis jusqu'à cicatrisation complète (évaluée cliniquement et radiologiquement),
    - . régulariser la crête alvéolaire et
    - . suturer les berges de façon hermétique
  - D'envisager de confectionner une attelle parodontale pour stabiliser les dents dont la mobilité est de stade 1 à 2, plutôt qu'une extraction ;
  - D'éviter l'extraction en présence d'une dent avec carie délabrante mais sans mobilité pathologique, en réalisant un traitement de racine (en coupant la couronne de la dent au ras de la gencive), et en reconstituant la dent avec les techniques conventionnelles en prenant la précaution de ne pas altérer les tissus environnants ;
  - De contre-indiquer les traitements parodontaux chirurgicaux ;
  - De contre-indiquer l'implantologie. En revanche, la présence d'implants déjà intégrés dans la structure osseuse n'augmente pas le risque d'ONM ; ils doivent être conservés.

#### **b. Chez les patients recevant un bisphosphonate dans le cadre d'une ostéoporose/maladie Paget, il est recommandé :**

- de réaliser un suivi bucco-dentaire : celui-ci sera pratiqué par un chirurgien dentiste ou un stomatologue au moindre symptôme bucco-dentaire et, comme recommandé dans la population générale au minimum une fois par an

- D'effectuer les avulsions dentaires, lorsqu'elles sont nécessaires, sous traitement antibiotique et de la façon la moins traumatisante possible. La chirurgie nécessaire sera réalisée en évitant de lever un ou des lambeaux d'épaisseur totale ; s'il existe des problèmes de fermeture de la plaie on privilégiera un lambeau d'épaisseur partielle pour préserver au mieux la vascularisation de l'os sous-jacent.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de considérer que la prise de BP pour une ostéoporose est une contre-indication à la mise en place d'un implant dentaire.

**Recommandations générales concernant les patients sans évidence d'ostéonécrose, avant ou pendant un traitement par *bisphosphonate* IV ou oral (situations 1 et 2):**

- *Les soins dentaires peuvent être effectués en ville ou à l'hôpital.*
- *Le chirurgien dentiste est invité à questionner le patient afin de s'assurer que celui-ci a été correctement informé du risque d'ONM et de la nécessité de maintenir une bonne hygiène dentaire.*
- *Le patient doit être informé de la nécessité de signaler toute mobilité dentaire ou toute douleur, gonflement, ou inflammation de la muqueuse gingivale à son chirurgien dentiste ou à son (ses) médecin(s).*

### **3. PATIENTS ATTEINTS D'UNE OSTEONECROSE AVEREE**

**a- Le patient doit être impérativement adressé à un service hospitalier** de chirurgie maxillo-faciale, d'ORL ou d'odontologie. Dans l'attente de la prise en charge hospitalière, il est recommandé de :

- . réaliser un bilan radiologique (panoramique dentaire) afin d'apprécier l'importance de la nécrose et la présence éventuelle d'un séquestre
- . éviter tout geste chirurgical,
- . traiter médicalement la douleur,
- . poursuivre une hygiène bucco dentaire stricte.

b- Des rinçages quotidiens à l'aide d'une solution antiseptique (chlorhexidine aqueuse 0,1%) sont recommandés en présence d'ulcérations avec zone d'os nécrotique visible en bouche.

c- Les traitements chirurgicaux ne doivent s'envisager qu'à minima. Il conviendra de préférer une chirurgie de propreté : régularisation des bords traumatisants les tissus mous environnant, élimination de séquestre mobile. En cas de fractures et lorsque la nécrose osseuse envahit largement la mandibule, il faut éviter les reconstructions par greffes osseuses libres ou pédiculées. Après résection de l'os nécrotique au voisinage de la fracture, un fixateur externe peut être envisagé ou mieux, une plaque de reconstruction avec des ancrages vissés les plus éloignés possibles de la zone de nécrose.

d- Il est nécessaire d'informer le médecin prescripteur de la complication du traitement par bisphosphonates. La poursuite du traitement par BP doit être décidée au cas par cas par le médecin prescripteur.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées sur le site internet de l'Afssaps [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) et dans le cahier complémentaire du Vidal).

Je vous remercie de diffuser largement cette information au sein des équipes médicales concernées. Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT

## ANNEXE 1 : Biphosphonates commercialisés en France

DCI	Princeps	Voie administration	Indications
<b>Biphosphonates / 1<sup>ère</sup> génération</b>			
Etidronate	Didronel®	Orale	Ostéoporose
Clodronate	Clastoban®	Orale/IV	Onco-hématologie
	Lytos ®	Orale	
Tiludronate	Skelid®	Orale	Maladie de Paget
<b>Biphosphonates / 2<sup>ème</sup> génération</b>			
Pamidronate	Aredia®	IV	Onco-hématologie, Maladie de Paget
Alendronate	Fosamax®	Orale	Ostéoporose
	Fosavance®		
<b>Biphosphonates / 3<sup>ème</sup> génération</b>			
Risédrone	Actonel®	Orale	Ostéoporose, Maladie de Paget
Ibandronate	Bonviva®	Orale, IV	Ostéoporose
	Bondronat®	IV	Onco-hématologie
Zolédronate	Zometa ®	IV 1 injection /mois	Onco-hématologie
	Aclasta®	IV 1 injection/an	Ostéoporose, Maladie de Paget

## ANNEXE 2 : Généralités sur les ostéonécroses de la mâchoire (ONM)

### Définition d'une ONM due à un traitement par bisphosphonates (BP)

Une ONM due à un BP peut être définie par les 4 caractéristiques suivantes :

- a) Traitement par BP antérieur ou en cours.
- b) Lésion de la muqueuse au niveau de la région maxillo-faciale mettant à nu l'os nécrosé, et persistant depuis plus de 8 semaines.
- c) Absence d'antécédents de radiothérapie dans la région maxillaire.
- d) Absence de localisation métastatique au niveau de la zone d'ONM.

### Incidence des ONM sous BP

Des données publiées concernant l'incidence des ONM chez les patients atteints de pathologie maligne traités par BP IV mentionnent des chiffres très variables (entre 0,8% et 12%). Cependant, il est important de noter qu'il s'agit d'études rétrospectives portant sur de petits effectifs<sup>(1, 2)</sup>.

Concernant l'ostéoporose et la maladie de Paget, l'incidence des ONM sous BP per os est très mal connue. Toutefois, des publications mentionnent que le risque de survenue d'une ONJ est bien plus faible que celui observé chez les patients traités par BP IV dans le cadre d'une pathologie maligne et serait estimée à 1 cas sur 100 000 patient-années<sup>(3-5)</sup>.

### Les facteurs de risque :

- liés au BP : puissance de l'action inhibitrice sur la résorption osseuse du BP, doses utilisées, rythmes d'administration et durée du traitement<sup>(1, 2, 5-8)</sup>.
- liés au patient : chirurgie alvéolo-dentaire<sup>(2, 7)</sup>, antécédents de maladie dentaire inflammatoire.
- démographiques et systémiques : âge, race caucasienne, type de cancer (risque plus élevé dans le myélome multiple que dans le cancer du sein, et que dans les autres types de cancer, cancer associé à une ostéopénie/ostéoporose<sup>(1, 2)</sup>).
- autres: hygiène buccale médiocre, chimiothérapie et traitements par corticostéroïdes, alcool, tabac.

### Références

1. Durie BGM et al. Osteonecrosis of the jaws and BP. N Engl J Med 2005; 353:99-102.
2. Hoff AO et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous BP therapy. J Clin Oncol 2006; 24:8528
3. Ruggiero et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of BP: review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62:527-34.
4. Marx et al. BP-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2005; 63: 1567-75.
5. Khosla S et al. Biphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw : Report of a task force of the American Society for Bone and mineral Research. JBMR 2007; 22(10) : 1479-91.
6. Bamias A et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with BP: Incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005; 23: 8580-7.
7. Badros et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. J Clin Oncol 2006; 24: 945-52.
8. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2006;81:1047-53.
9. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on BP Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:369-76.