NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE DÉPISTAGE ET DE PRISE EN CHARGE DES CANCERS CHEZ LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH:

quels changements pour la pratique clinique ?

Introduction : Pr Pierre Delobel (Toulouse)
Présentation : Pr Alain Makinson (Montpellier)
5 juillet 2024

Groupe de travail

Dr David Boutboul, Interniste, AP-HP Hôpital Saint-Louis, Paris

Dr Sylvie Bregigeon, Médecin généraliste, AP-HM Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille

Dr Sylvain Choquet, Hématologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Julie Delyon, Dermatologue, AP-HP Hôpital Saint-Louis, Paris

Dr Isabelle Etienney, Proctologue, Groupe Hospitalier Croix Saint-Simon, Paris

Pr Sophie Grabar, Epidémiologiste, Inserm, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique, Paris

Dr Matthieu Gregoire, Pharmacologue, CHU de Nantes

Dr Isabelle Heard, Gynécologue-Obstétricienne, IARC, Lyon

Pr Laurent Quero, Cancérologue-Radiothérapeute, AP-HP Hôpital Saint-Louis, Paris

Pr Olivier Lambotte, Interniste, AP-HP Hôpital du Kremlin-Bicêtre

Dr Armelle Lavolé, Pneumologue, AP-HP Hôpital Tenon, Paris

Pr Alain Makinson, Infectiologue, CHU de Montpellier (coordonateur du groupe de travail)

Pr Laurent Mandelbrot, Gynécologue-Obstétricien, AP-HP Hôpital Louis Mourier, Colombes

Mme Hélène Meunier, Représentante associatif, TRT-5 CHV, membre indépendante

Dr Romain Palich, Infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Pr Caroline Solas, Pharmacologue, AP-HM Hôpital de la Timone, Marseille

Dr Marc-Antoine Valantin, Infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Mme Marianne Veyri, Coordinatrice CancerVIH, Service d'Oncologie médicale, CHU Pitié-Salpétrière, Paris

1: groupe hématologie 2: général et Kaposi 3: groupe « HPV » 4: groupe épidémiologie 5: groupe pharmacologue
6: groupe immunothérapie 7 : groupe pneumologie 8 : association et RCP

Groupe de lecture

Dr Baptiste Abbar, Oncologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Marine Baron, Hématologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

audition Pr Jacques Cadranel, Pneumologue - Oncologue, CHU Tenon, Paris

Pr Geoffroy Canlorbe, Gynécologue-Obstétricien, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

audition Pr Xavier Carcopino, Gynécologue-Obstétricien, AP-HM Hôpital Nord, Marseille

Pr Charles Cazanave, Infectiologue, CHU de Bordeaux

Dr Gary Clifford, Epidémiologiste, IARC, Lyon

Pr Sébastien Couraud, Pneumologue – Oncologue, Hospices civils de Lyon

Dr Jean-Michel Didelot, Gastro-entérologue - Proctologue, CHU de Montpellier

Dr Virginie Emmanuelli, Gynécologue-Obstétricienne, CHU de Toulouse

Dr Lionel Galicier, Interniste, Hôpital Saint-Joseph, Marseille audition

Pr Vincent Le Moing, Infectiologue, CHU Montpellier

Pr Paul Loubet, Infectiologue, CHU de Nîmes

Dr Sophie Metivier, Hépatologue, CHU de Toulouse

Dr Bernard Milleron, Pneumologue - Oncologue, AP-HP Hôpital Tenon, Paris audition

Dr Lucie Oberic, Hématologue, CHU de Toulouse

Pr George-Philippe Pageaux, Hépatologue, CHU de Montpellier

Pr Xavier Quantin, Pneumologue - Oncologue, ICM Montpellier

Dr Gauthier Rathat, Gynécologue-Obstétricien, CHU de Montpellier

Pr Jean-Philippe Spano, Oncologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

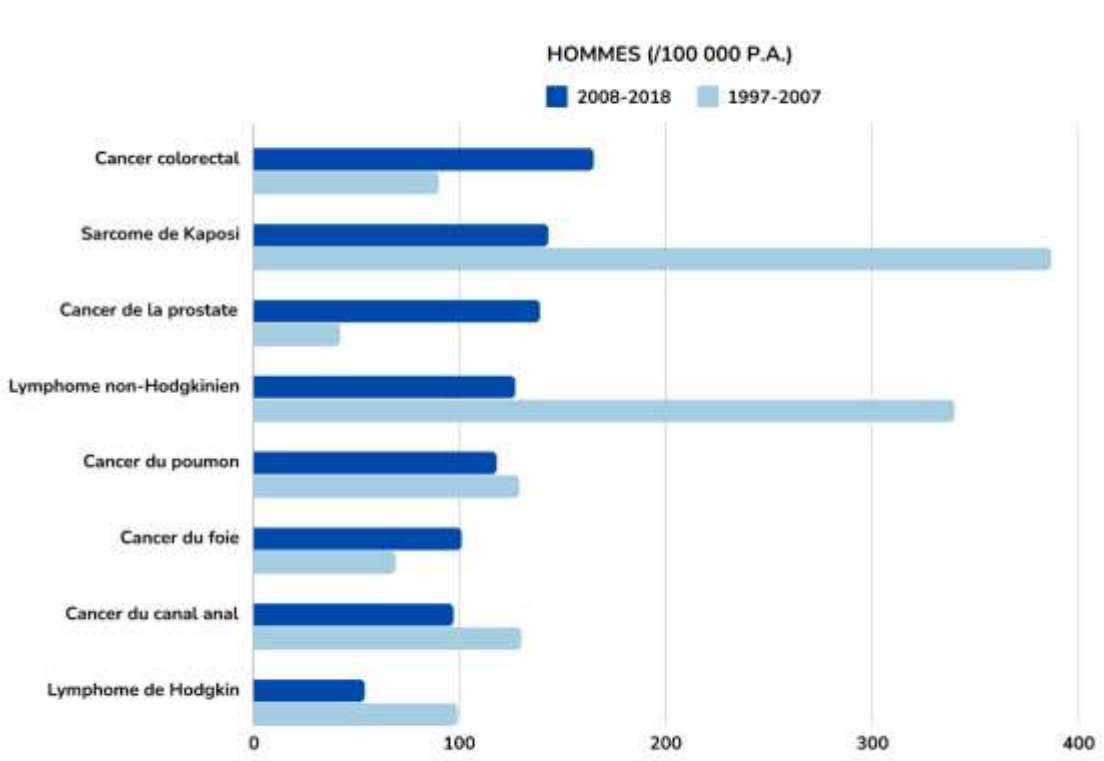
Grade des recommandations

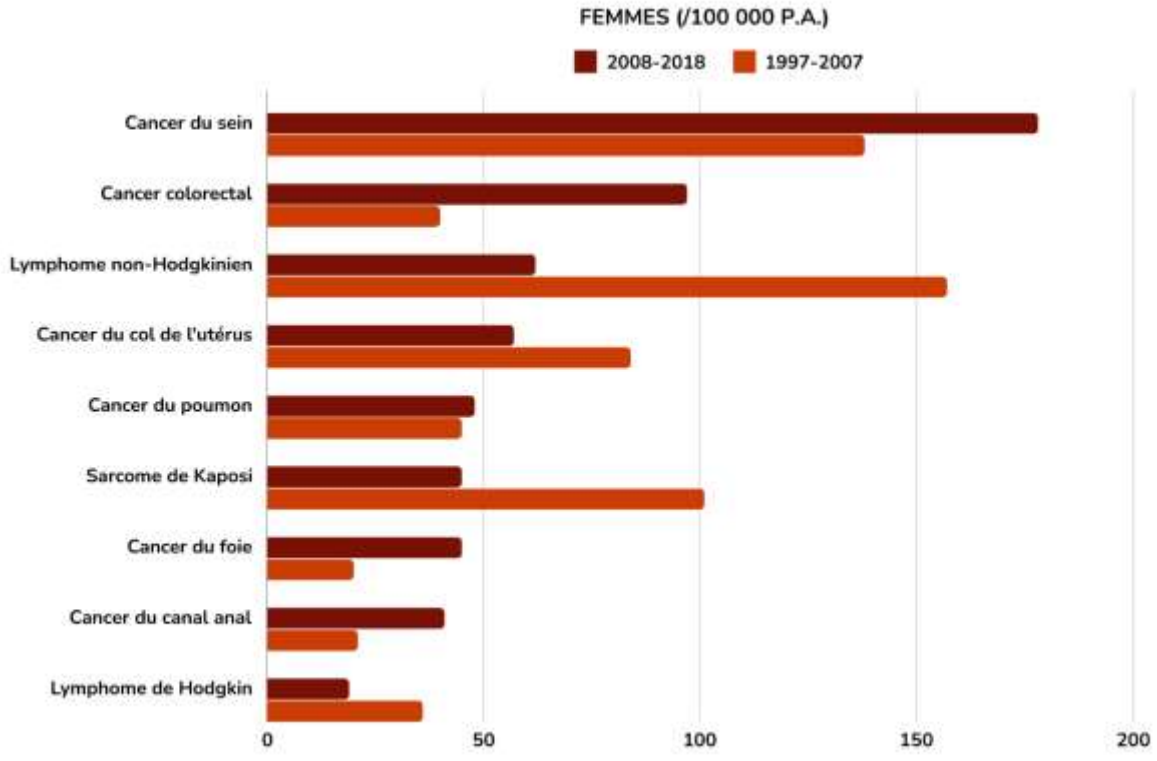
A	**Preuve scientifique établie** Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	**Présomption scientifique** Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	**Faible niveau de preuve** Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	**Accord d'experts** En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Le grade de recommandations chez les PVVIH sur la thématique cancer :
plutôt C que B, presque jamais A et souvent AE

Pourquoi s’intéresser aux cancers

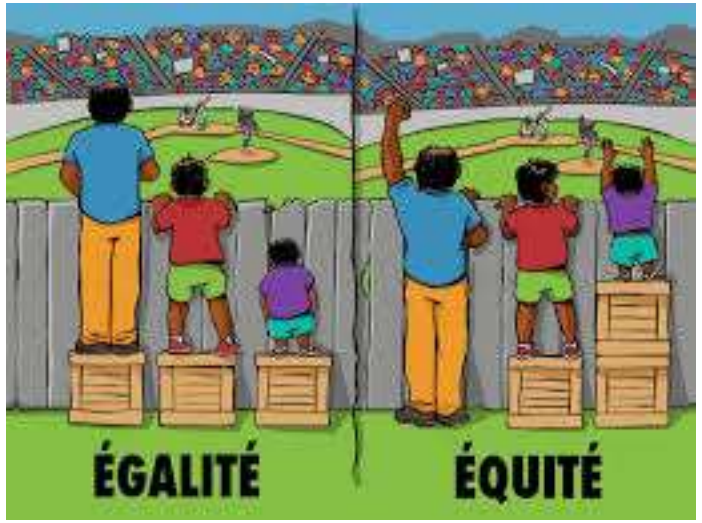
Taux d'incidence bruts des principaux cancers entre 1997-2007 et 2008-2018





Données de la cohorte ANRS FHDH corrigé pour la sous-déclaration

Prise en charge d’un cancer chez les PVVIH



Principe d'équité

- Principe d'équité : le traitement oncologique se doit être optimal en toute circonstance
  - L'infection VIH est une comorbidité supplémentaire
  - Le traitement ARV s'adapte au traitement oncologique
- Le maintien indispensable d'un contrôle virologique
- RCP oncologique dont RCP ONCOVIH en weblink depuis 2014 (www.cancervih.org)
- Maladie de Castelman : RCP Castelman (www.Castelman.fr)

Surveillance du taux de lymphocytes T CD4 et de la charge virale

- Le groupe d'expert recommande une surveillance rapprochée du taux de CD4 et de la charge virale uniquement en cas de :
  - Mucite
  - suspicion de malabsorption
  - Inobservance ou interaction médicamenteuse
  - Ou modification du traitement ARV à l'initiation de la chimiothérapie
- En dehors de ces situations, une surveillance est préconisée tous les 3 mois

Prophylaxie de la pneumocystose et de la toxoplasmose, surveillance du CMV

- Indications « viro-immunologiques » : lymphocytes T CD4 200/mm3 ou < 15% au bilan initial uniquement
- Indications oncologiques : RCP (www.cancervih.org)
- Non recommandée pour les cancers solides avec une infection VIH contrôlée (TCD4 > 200 et CV <seuil) à l'initiation
- Pas de surveillance systématique de la virémie CMV sauf indications oncologiques (allogreffés) ou immunologiques (TCD4<100/mm3)

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

Makinson et al.

Risks of Opportunistic Infections in People With Human Immunodeficiency Virus With Cancers Treated With Chemotherapy

Table 2. Comparison of Incidence Rates and Adjusted Rate Ratios of First Opportunistic Infection in All Cancers, and According to Hematological and Nonhematological Cancers in PWH and Uninfected Veterans

Number of Events (Persons With First OI)		OI Incidence Rate/1000 p-y (95% CI)			
PWH (n = 2106)	Uninfected (n = 2981)	PWH	Uninfected	IRR for PWH[b]	95% CI
78 (3.7%)[a]	23 (0.8%)[a]	89.0 (71.3–111.2)	17.8 (11.9–26.9)	4.8	2.8–8.2
Incidence Rates and Ratios of First OI in Hematological Cancers					
PWH (n = 639)	Uninfected (n = 469)	PWH	Uninfected	IRR for PWH[b]	95% CI
37 (5.8%)	4 (0.9%)	142.4 (103.2–196.5)	19.0 (7.1–50.6)	8.2	2.4–27.3
Incidence Rates and ratios of First OI in Nonhematological Cancers					
PWH (n = 1467)	Uninfected (n = 2512)	PWH	Uninfected	IRR for PWH[b]	95% CI
41 (2.8%)	219 (8.7%)	66.6 (49.1–90.4)	17.6 (11.2–27.6)	3.9	2.1–7.2
Incidence Rates and Ratios of First OI in All Cancers for PLHIV With CD4 >200 Cells/mm^3 Compared With All Uninfected Patients					
PWH (n = 1441)	Uninfected (n = 2981)	PWH	Uninfected	IRR for PWH[b]	95% CI
48 (3.3%)	23 (0.8%)	80.0 (60.3–106.2)	17.8 (11.9–26.9)	4.1	2.3–7.2
Incidence Rates and Ratios of First OI in All Cancers for PWH With CD4 >200 cells/mm^3 and HIV RNA <500 Copies/mL Compared With All Uninfected Patients					
PWH (n = 909)	Uninfected (n = 2981)	PWH	Uninfected	IRR for PWH[b]	95% CI
13 (1.4%)	23 (0.8%)	33.5 (19.4–57.6)	17.8 (11.9–26.9)	1.82	0.86–3.90

Abbreviations: CI, confidence interval; HIV, human immunodeficiency virus; IRR, incidence rate ratio; OI, opportunistic infection; P-y, person-year; PWH, people with HIV; RNA, ribonucleic acid.

[a]A total 106 OIs in 101 persons, because some patients had multiple events.

[b]Inverse probability weighted and adjusted for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis use.

Score de propension: age, genre, tumeur, ethnicité, année de diagnostic, tabagisme, alcool, et ajustement sur la prophylaxie PCP

Co-infections VHB et co-infection VHC

- Dépistage systématique
- Ag HbS positif : recherche VHD et virémie VHB
- Ac HbS isolé : rechercher virémie VHB (hépatite B occulte)
- ARV toujours avec TDF ou TAF, ou si CI entecavir
- Pour les risques très faibles de réactivation (<1%), choix alternatifs, monitoring tous les 1 à 3 mois de l'AgHbS, ADN VHB et des ALAT
- Utilisation rituximab : prophylaxie 18 mois après l'arrêt, puis monitoring tous les 3 mois de l'AgHbS, ADN VHB et ALAT
- Sinon maintien de la prophylaxie pendant 6 mois après l'arrêt
- Co-infection VHC : traitement de l'hépatite C au cas par cas

Maladie de Kaposi : bilan d'extension et marqueurs biologiques

- Examen histologique si lésions atypiques, peau noire.
- TAP systématique à la recherche d'une atteinte profonde
- Endoscopie digestive si anémie occulte, symptomatologie digestive ou saignement digestif extériorisé
- Fibroscopie bronchique si lésion compatible ou symptômes respiratoires inexpliqués
- Place du TEP-TDM non consensuelle
- CV HHV8 permet de discriminer la présence d'autres maladies à HHV8
  - PCR HHV-8 sang total < 2 log10 copies/mL est fortement en défaveur d'une MCM
  - Maladie de Castleman : PCR HHV8 sang total outil dg (médiane 4,8 log copies/mL)
  - CV HHV8>4 log copies/mL (sang total) évocateur MCM ou lymphome des séreuses (dans un contexte compatible)

Indications de chimiothérapie systémique

- Formes disséminées et/ou agressives, ou progressives malgré un traitement ARV (IRIS)
- T1 (classification TIS) : œdème et/ou ulcération cutanée, lésions buccales non planes, autres localisations viscérales

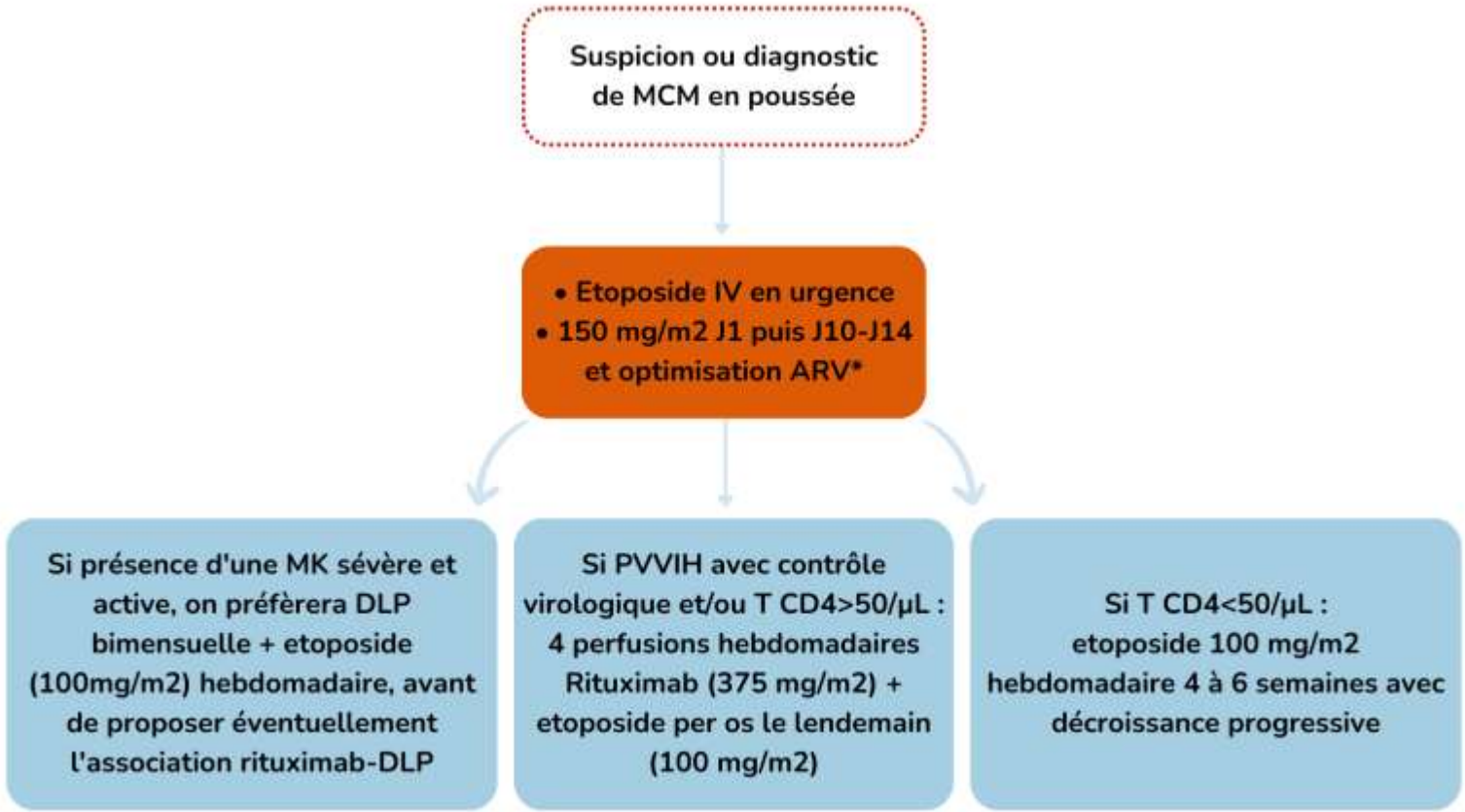
- Traitement systémique de 1ere ligne
  - choix préférentiels : Doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx) (1re ligne) : 20 mg/m^2 toutes les 2 à 3 semaines (grade A) Ou Daunorobucine liposomale (daunoxome) 40 mg/m^2 toutes les deux semaines (grade B)
  - Choix alternatif (rechute, échec ou contre-indication anthracycline liposomale) : paclitaxel : 100 mg/m^2 tous les 15 jours (avec prévention de réaction d'hypersensibilité par corticothérapie) (grade B)
  - 3 à 6 cures

MK réfractaires ou de rechutes : options thérapeutiques

En cas de rechute et chimiothérapie bien tolérée	**En cas de rechute et chimiothérapie mal tolérée ou dose maximale cumulée atteinte ou proche (450 mg/m² ou 550 mg/m² pour la DLP ou la daunorubicine liposomale respectivement)**	**En cas de MK réfractaire à la chimiothérapie systémique définie par une absence de réponse clinique et radiologique aux deux premières lignes de chimiothérapie systémique, ou de chimio-dépendance**
Reprise de la chimiothérapie systémique antérieure	Modification de la chimiothérapie systémique vers taxanes si anthracycline liposomale ou inversement	Il n'existe pas de consensus. Propositions de traitement alternatif systémique (après un traitement d'attaque éventuel de 1re ou 2e ligne si réponse) : ▪ Pomalidomide 5 mg/jour ou lenalidomide 25 mg/jour sur 21 jours sur 28 jours de cycle ou Peg-Interféron alpha-2a 180 µg/semaine (grade C) Traitements alternatifs avec manque de données ou efficacité moindre : ▪ Etoposide 100 mg/jour sur 7 jours sur 21 jours de cycle (grade C) ▪ Imatinib 400mg/jour (grade C) ▪ Pembrolizumab 200 mg IV toutes les 3 semaines pour 6 mois (après discussion et avis de la RCP ONCOVIH, dans le cadre de cohorte si possible) (grade C) Proposition d'un traitement local (grade C) ▪ Radiothérapie (irradiation par photons X de basse énergie) ▪ Traitement par chimiothérapie intra lésionnelle ▪ Chirurgie ▪ Alitretinoin, imiquimod

Études de grades C ou AE

Maladie de Castleman algorithme thérapeutique



- À adapter au cas par cas, discussion mensuelle RCP Castleman (www.castleman.fr)
- ARV initiés, poursuivis ou adaptés dans tous les cas

Cancer de la vessie et instillation BCG-thérapie

- Pas de contre-indication systématique de la BCG thérapie
  - Discussion RCP en fonction du bénéfice risque
  - Logique de le réserver aux PVVIH avec CD4 >200/mm^3 et CV contrôlée (AE)
- Pas d'indication d'une prophylaxie primaire par isoniazide

Dépistages et prévention

Cancer du col, anal et pharynx : prévention universelle HPV-HR/16 par la vaccination

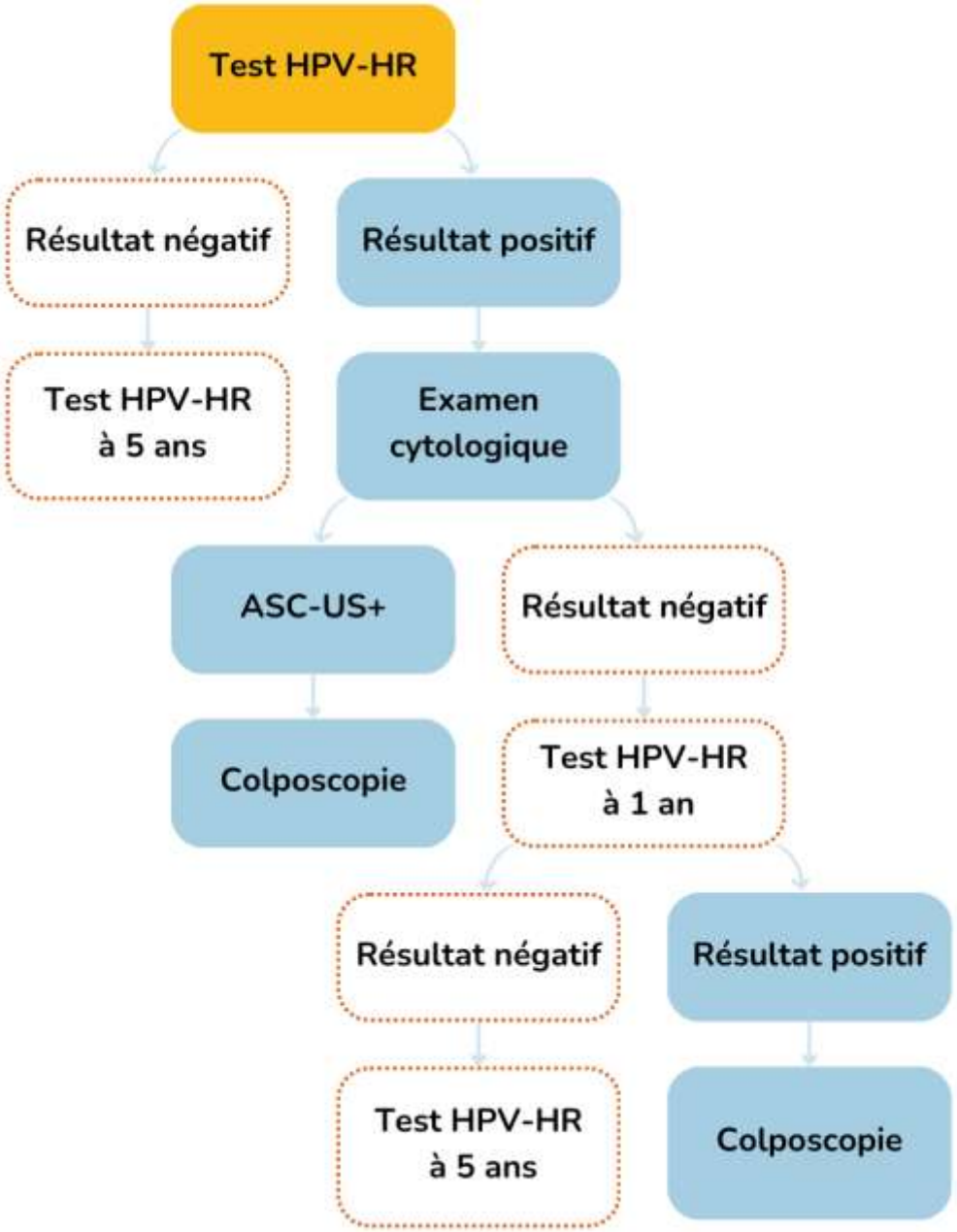
- Dès l'âge de 11 ans, rattrapage à partir de 15 ans et extension du rattrapage du vaccin jusqu'à 26 ans chez les deux sexes (chapitre vaccination des PVVIH)

Dépistage du cancer du col à partir de 25 ans

FVVIH ≥25 ans et <30 ans, T CD4 actuels ≥350/µL, et nadir T CD4 >200/µL,	Frottis avec cytologie	Annuelle deux fois, puis à 3 ans si normal (jusqu'à 30 ans)
FVVIH ≥25 ans et <30 ans, T CD4 actuels <350/µL ou nadir T CD4 ≤200/µL	Frottis avec cytologie	Annuelle (jusqu'à 30 ans)

Application des recommandations HAS de dépistage du cancer du col en population Générale à partir de 30 ans

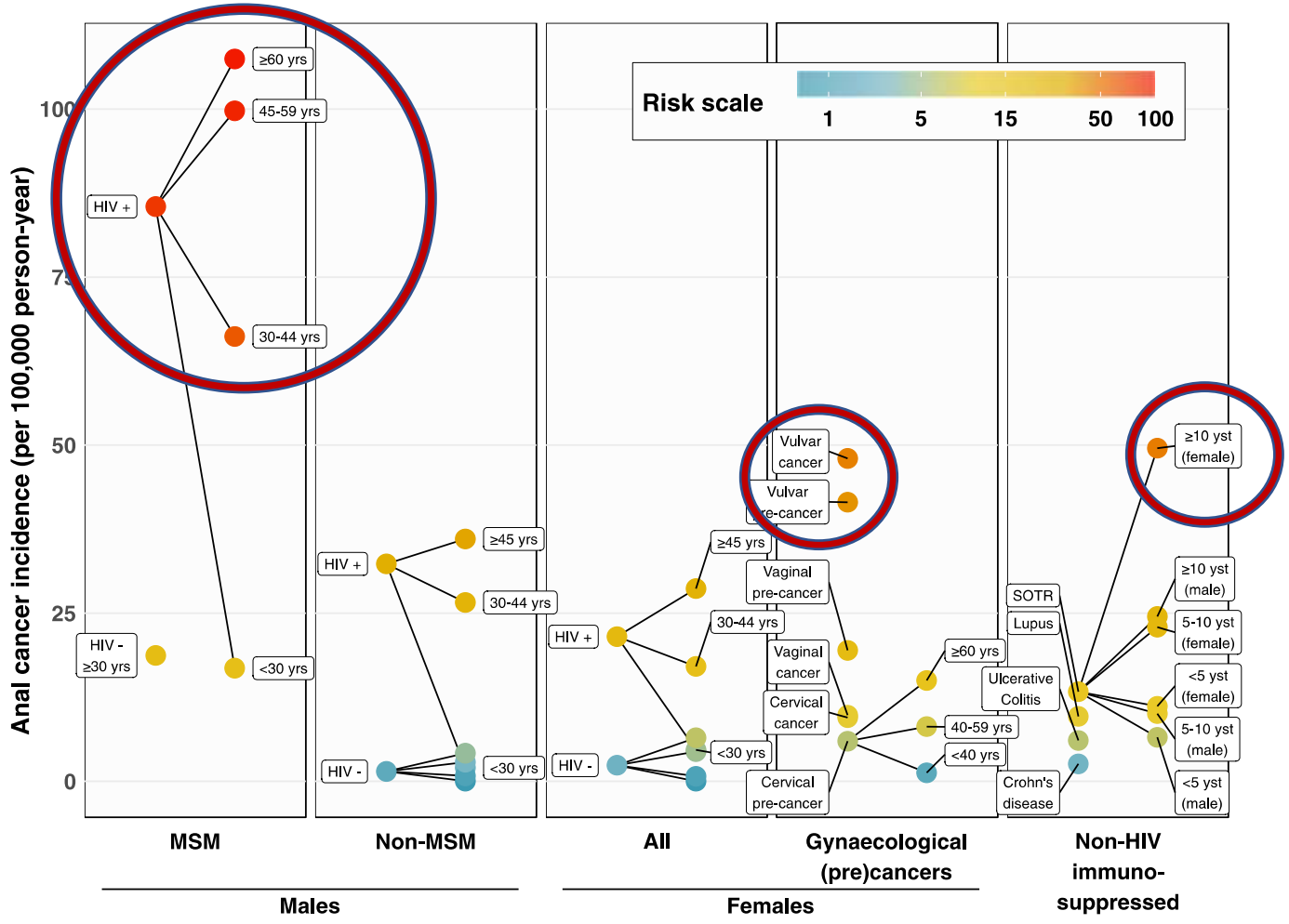
- Validation fondée sur des études de VPN et risque de cancer dans les intervalles dans des populations de FVVIH, proche des résultats en population générale
- Dépistage au-delà de 65 ans, à évaluer au cas par cas (faible niveau de preuve) : si atcd de lésion intra-épithéliales (CIN1+) ou d'infection persistante HPV-HR



Dépistage opportuniste du cancer anal selon le niveau de risque par « population »

Les 3 populations avec un taux d'incidence > 45/100 000 PA (seuil > K colo-rectal)

- PVVIH HSH (> 30 ans)
- Femme avec atcd K ou pre-K vulvaire
- Femmes transplantées d'organe solide > 10 ans



Mais pas de données chez les FVVIH avec atcd de (pré)-cancer du col même si probablement très à risque

G. Clifford Intl Journal of Cancer 2020

Etude ANCHOR a démontré l'intérêt de diagnostiquer et traiter les lésions intraépithéliales anales de haut grade

ORIGINAL ARTICLE

Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer

Étude phase 3, randomisation

PVVIH > 35 ans
Cytologie anale, anuscopie haute résolution
Inclusion si HSIL (AIN3 ou p16-positif AIN2)
ATCD de cancer de l'anus ou cancer de l'anus exclus

Screening 10 723 volontaires
PVVIH avec HSIL : 4257
17 cancer de l'anus

Traitement des HSIL selon pratiques cliniques des centres*

N=2227

Surveillance simple

N=2210

Anuscopie haute résolution/6 mois

Suivi médian 25,3 mois

Récidive HSIL (biopsie) et traitement identique*

biopsie de lésions visibles tous les ans des lésions visibles

Suivi médian 27.2 mois

CDJ
Progression vers le cancer anal

Age médian 51 ans, 80% hommes
CV<50 copies/mL 82%
Médiane des CD4 : 604/mm^3
HSIL > 50% circonférence anale : 87%

*ablation chirurgicale ou procédures (infra-rouge, laser, électrocautérisation (83,7%)) ou traitement topique (imiquimod ou fluorouracil)

Palefsky JM, et al. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. N Engl J Med. 2022

Outcome principal : incidence du cancer anal

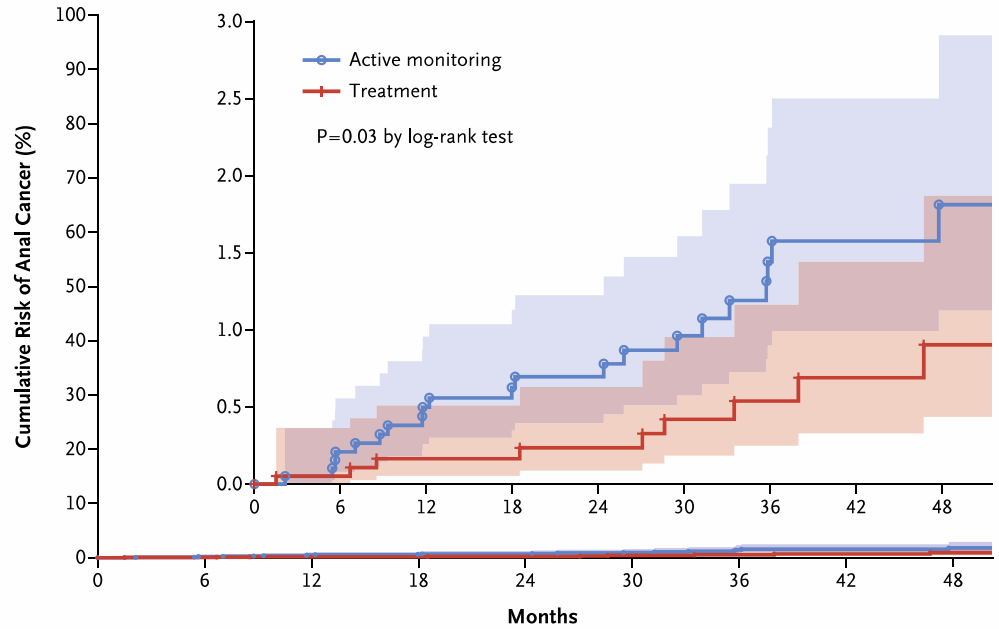


Figure 2. Kaplan–Meier Curve of the Time to Progression to Anal Cancer.
The inset shows the data on an expanded y axis. The shaded areas represent 95% confidence intervals.

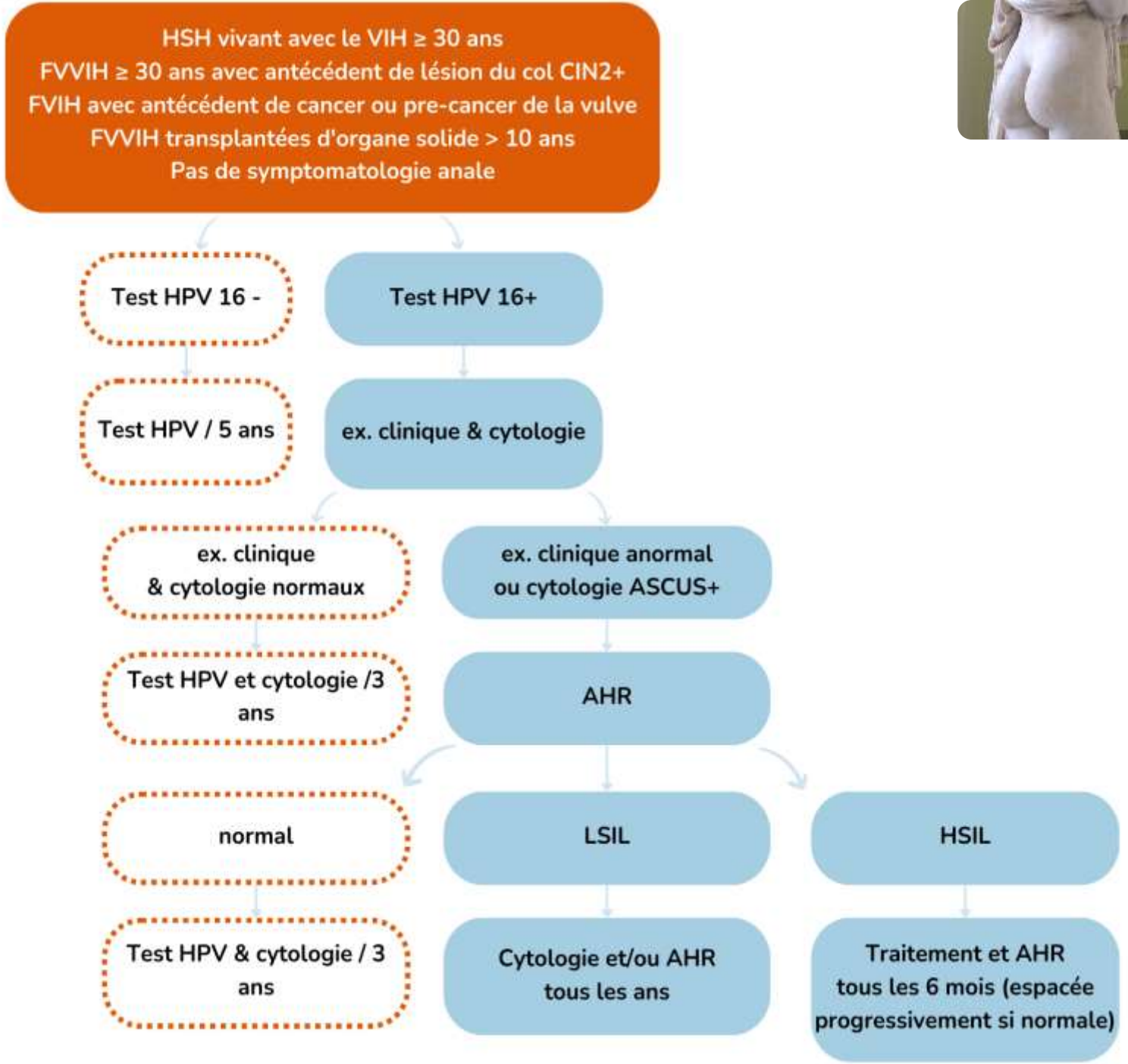
- 9 cancers versus 21 en cas de surveillance active
- Soit incidence de 173/100 000 P-A, IC95% (90-132) vs 402/100 000 P-A, IC95% (262-616)
- soit - 57% (IC 95% 6-80; p=0,003)

Traitement des 9 cancers par électrocautérisation ou infrarouge (n=1)

Mais
- Grand nombre de patients à dépister pour éviter un faible nombre de cancers
- Cancers plutôt localisées dans le bras interventionnel
- Dépistage et traitement des HSIL ne font sens que si Anuscopie haute résolution disponible (défis)

Recommandations pour le dépistage du cancer de l'anus

Ex clinique proctologique : ex visuelle et toucher périanale, Toucher anal et rectal bas, anuscopie attentive
L'application de cet algorithme en totalité nécessite
- l'achat des AHR
- de former les proctologues et autres spécialistes à l'AHR
- le remboursement de la PCR HPV-16
- Quid des autres HPV-HR : ne pas rendre les résultats
- En l'absence d'AHR, examen proctologique avec anuscopie simple



Dépistage du Cancer broncho-pulmonaire chez les PVVIH

Dépistage individuel au cas par cas Age entre 50 et 74 ans, tabagisme >10 cigarettes/j pendant >30 ans ou >15 cigarettes/j pendant ≥25 ans, possiblement sevré ≤10 ans ET information éclairée ET volontaire pour une démarche au sevrage tabagique Arrêt du programme si sevrage tabagique ≥10 ans, âge >74 ans après 3 scanners sans suspicion de cancer, ou survenue d'un critère de non inclusion	TDM thoracique faible dose sans injection de produit de contraste selon les recommandations (196)	Attente des recommandations de l'INCa. En attendant, selon recommandations de l'IFCT (cf texte long) (196)

196 : Couraud S et al. [Recommendations of French specialists on screening for lung cancer]. Rev Mal Respir. 2021;38(3):310-25.

3 études randomisées ont fait la preuve d'un bénéfice en terme de survie en population générale (TDM faible dose)

Study	Control arm	N exp N controlled	Age (y)	Smoking thresholds	Mortality by LC (&global mortality)	Follow-up (years)
NLST LR	Radio	26722 26732	55-75	➢30 PY ➢Ex<15 years	HR : 0.80 [0.73-0.93] (0.93 [0.86-0.99])	6.5
MILDIT	Observ.	2376 1723	50-75	>20 PY Ex<10 y	HR:0.61 [0.39-0.95] (0.80 [0.62-1.03])	10
NELSONNLBE	Observ.	7907 7915	50-74	>15 cig/d >25 y OR >10cig/d >30 y quitted<10y	HR: 0.76 [0.61-0.4] Female 0.67 [0..38-1.14]	11

Le sevrage tabagique est la stratégie le plus efficace pour réduire la mortalité globale et par cancer broncho-pulmonaire

La faisabilité du dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les PVVIH déjà évaluée

Feasibility and efficacy of early lung cancer diagnosis with chest computed tomography in HIV-infected smokers

Alain Makinson[a,b,c], Sabrina Eymard-Duvernay[a], François Raffi[d], Sophie Abgrall[e,f], Sébastien Bommart[g,h], David Zucman[i], Florent Valour[j], Antoine Cheret[k], Isabelle Poizot-Martin[l,m], Claudine Duvivier[n,o,p], Jean-Marc Mauboussin[q], Fabrice Bonnet[r], Pierre Tattevin[s], Jacques Reynes[a,b], Vincent Le Moing[a,b], for the ANRS EP48 HIV CHEST study Team

AIDS 2016, Vol 30 No 4

L’arrêt du tabac est l’objectif principal

Carcinome hépato-cellulaire

Fibrose F3 ou F4 quelle que soit la cause	Échographie doppler hépatique	Tous les 6 mois
Pour le VHB : Score Page-B ≥10 (hommes ≥40 ans, ou ≥16 ans si plaquettes <200 G/L ; femmes ≥70 ans, ou ≥40 ans si plaquettes <200 G/L, ou ≥30 ans si plaquettes <100 G/L) Durée d'exposition au virus prolongée : hommes ≥40 ans et femmes ≥50 ans ayant été contaminés à un âge jeune / dans l'enfance. ATCD familial de carcinome hépatocellulaire		

Cancers cutanés	Toutes les PVVIH	Examen dermatologique de la peau et des muqueuses	Annuelle
Cancer de l'oropharynx	Toutes PVVIH, et notamment si prise excessive d'alcool ou tabagisme chronique	Examen buccal	Annuelle
Cancer du sein	FVVIH ≥25 ans	Palpation des seins	Annuelle
	FVVIH entre 50 et 74 ans	Mammographie	Tous les 2 ans
	Si FVVIH et facteur de risque (mutation BRCA1 ou 2, atcd personnel de cancer du sein ou de carcinome canalaire ou lobulaire in situ ou d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique, irradiation thoracique médicale à haute dose ou certains atcd familiaux de cancer du sein)	Mammographie ou IRM Age seuil variable (se référer au document de la HAS)	Se référer à https://www.has-sante.fr (dépistage du cancer du sein femmes à haut risque)

Cancer du colon	PVVIH ≥50 ans	Test immunologique +/- coloscopie si test positif	Tous les 2 ans
	Si facteur de risque (atcd personnel d'adénome ou de cancer colorectal, atcd familiaux parent 1er degré, MICI, PAF ou cancer colorectal héréditaire non polyposique)	Coloscopie L'âge seuil varie en fonction des facteurs de risque	Tous les 5 ans si normale
Cancer de la prostate	PVVIH ≥50 ans	Toucher rectal PSA	Annuelle pour le toucher rectal PSA tous les 2 à 4 ans
	PVVIH ≥40 ans si facteur de risque (histoire familiale de cancer de la prostate, ou d'origine africaine ou afro-caraïbéenne)	Toucher rectal PSA	Annuelle pour le toucher rectal PSA tous les 2 à 4 ans
Cancer de la vessie	Exposition professionnelle à un agent cancérogène vésical pendant une période d'un an, à partir de la 20ème année post-exposition	Cytologie urinaire	Tous les 6 mois

Pharmacologie

Indications de suivi thérapeutique pharmacologique des ARV

Traitements intermittents (cycle de chimiothérapie)	**Traitements continus (thérapie ciblée orale)**
Avant démarrage du traitement anticancéreux si pas d'antériorité récente (<2 mois)	
Au moins 15 jours après la fin de la 1re cure et idéalement après 2 ou 3 cures	A l'état d'équilibre, soit 15 jours à 1 mois après initiation
En cas de mucites ou troubles digestifs sévères pouvant affecter l'exposition des ARV, que ce soit pendant la cure ou en intercure	

- Quand ? Effet potentiellement significatif de l'anticancéreux (mais aussi co-médications et soins de support) est attendu sur l'exposition de l'ARV (perte d'efficacité ou toxicité ou risque de malabsorption)
  - Interactions pharmacodynamiques
  - Interactions pharmacocinétiques
- Dosage doit de préférence en période résiduelle (T12h ou T>20h selon la fréquence d'administration

Merci!