Cancer et Douleur

CAS N°1

Monsieur V. 70 ans est traité pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique par du nivolumab (OPDIVO®).

2024

Question 1

- *Quel est le mécanisme d'action de ce médicament?*

OPDIVO® (Nivolumab)

Classe thérapeutique et mécanisme d'action

Antinéoplasique: Anticorps monoclonal (IgG4) humain anti-récepteur PD-1 =)
Liaison au récepteur PD1 et bloque son interaction avec PDL1 et PDL2

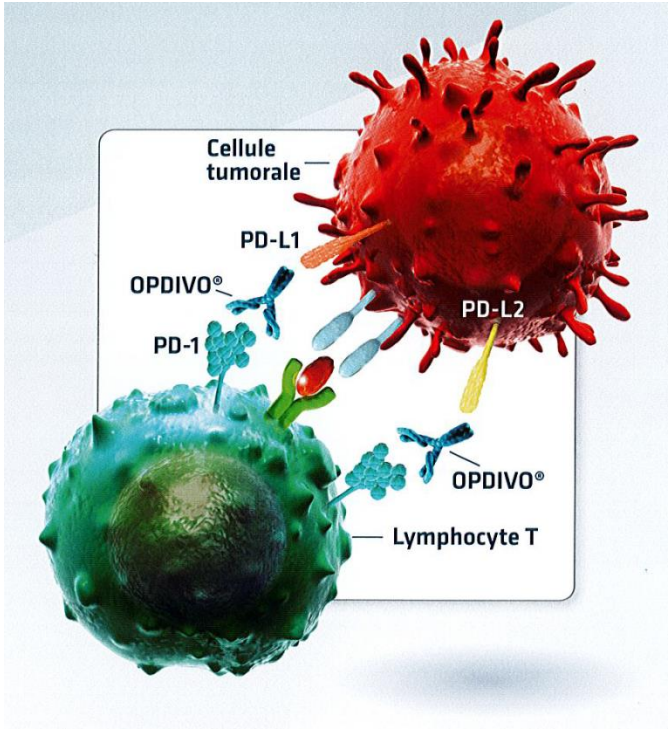
- Récepteur PD-1 « Programmed cell Death-1 » protéine naturellement exprimée à la surface des lymphocytes T. Régulateur négatif de l'activité des cellules T

- La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui peuvent être exprimés sur les cellules tumorales ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral, entraîne une **inhibition de l'activité des lymphocytes T**.

Nivolumab

Mécanisme d'action

- Potentialisation des réponses anti-tumorales des lymphocytes T par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2.



Nivolumab en monothérapie

Question 2

Quels sont les principaux effets secondaires de ce médicament?

Effets indésirables (EI) très fréquents

- Fatigue (46%).
- Douleur musculo-squelettique (31%)
- Eruption cutanée (24%), Prurit (18%).
- Diarrhée (26%).
- Dyspnée (18%).

Exemple d'anomalies de valeurs biologiques

- ↑ du taux: ASAT (2,7%), ALAT (2,1%), Phosphatases alcalines, Bilirubine, Créatininémie, lipase (7,9%), amylase (3,5%)
- Anémie (5,2%), Lymphopénie (10%), leucopénie, thrombocytopénie
- Hypocalcémie, hyperglycémie, hypercalcémie (3,8%), hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie (6,4%)

Toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI): Nivolumab
EI d'origine immunologique

- Se développent à tout moment avec une prédominance dans les 3 premiers mois.
- Toxicités les + fréquentes par ordre croissant: Toxicité cutanée, digestive, endocrinienne, moins fréquemment toxicité pulmonaire ou hépatique.
- Toxicités potentiellement mortelles.
- Traitement =) Interruption de l'ICI et corticothérapie.
- Patients continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière dose).

IMMUNOTHERAPIE : Complications

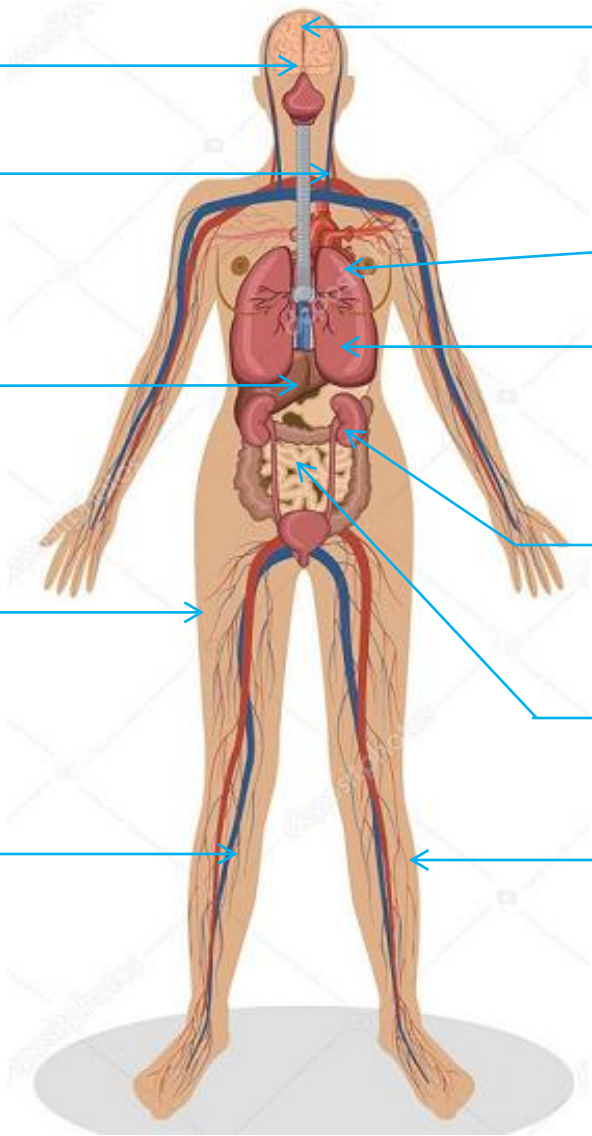
Oculaires: Uvéite, conjonctivite, sclérite, épisclérite, blépharite, rétinite

Endocriniens: Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite, insuffisance surrénalienne, diabète

Hépatiques: Hépatites

Cutanés et muqueux: Rash, prurit, xérose, psoriasis, vitiligo, syndrome de Stevens-Johnson, réactions lichénoïdes, xérostomie, dysgueusie

Hématologiques: Anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie



Neurologiques: Syndrome de Guillain-Barré, myélite, myasthénie, méningite, encéphalite

Cardiovasculaires: Myocardite, vascularite, péricardite

Pulmonaires: Pneumopathie, pleurésie, sarcoïdose granulomateuse

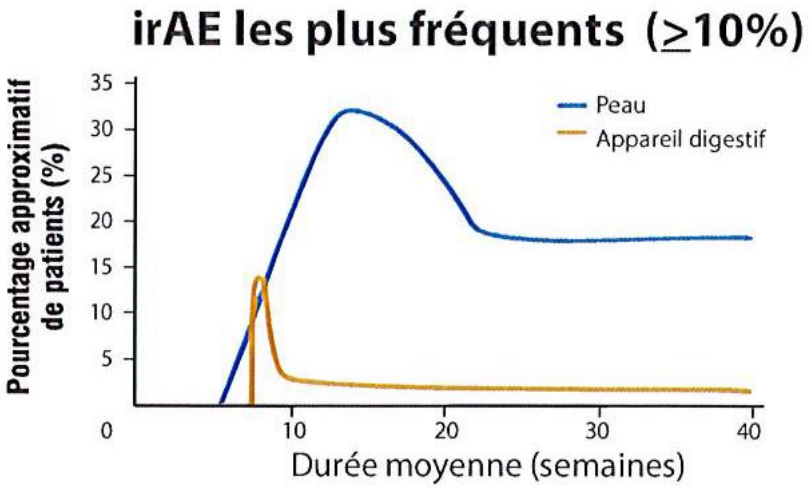
Rénaux: Néphrite

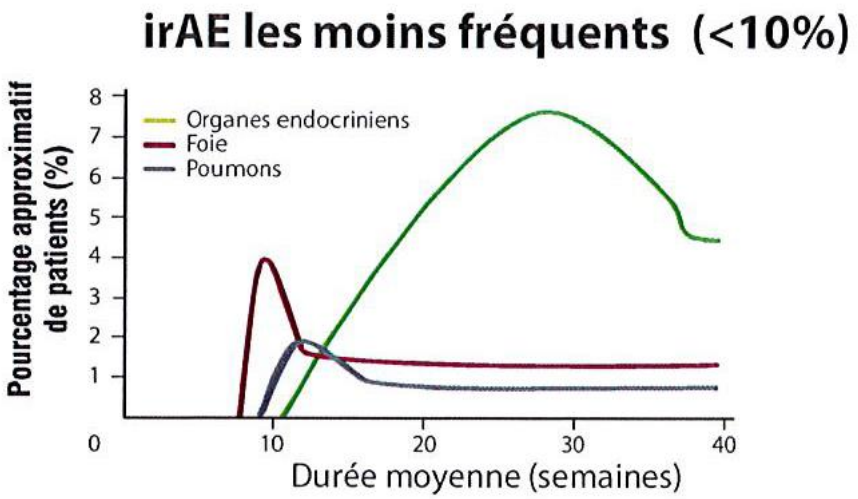
Gastro-intestinaux: Diarrhée, colite, iléite, pancréatite, gastrite

Musculo-squelettiques: Arthrite, polyarthrite, dermatomyosite

Effets secondaires liés à l'immunothérapie

ICI =) Pas spécifique de la cellule tumorale

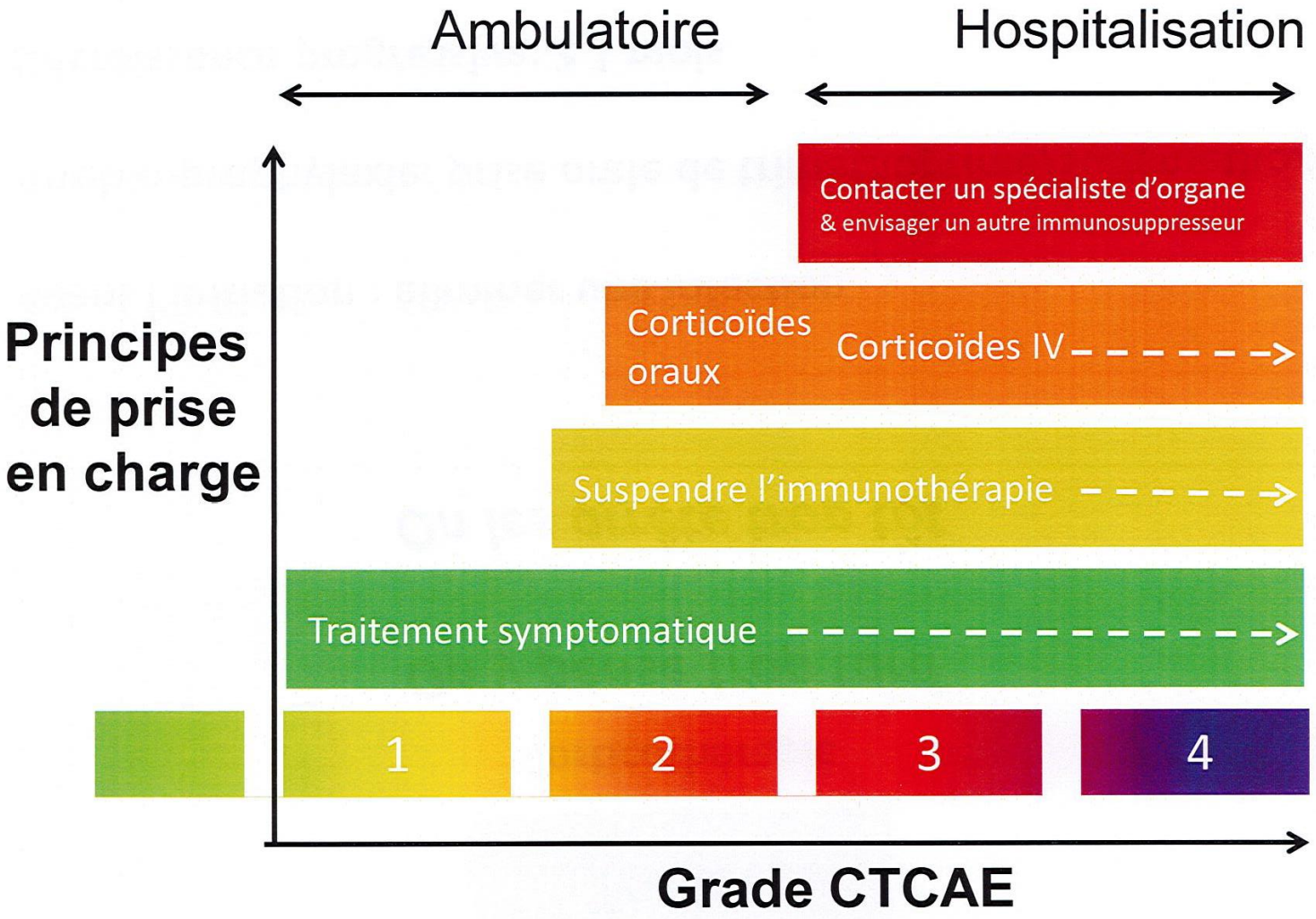




- Effets endocriniens plus tardifs

Prise en charge des effets secondaires liés à l'immunothérapie

Question 3



CTCAE: Critères communs de terminologie pour les effets indésirables

Prise en charge des évènements indésirables

Modalités d'utilisation de la corticothérapie

Vérifier l'absence d'infections avant l'initiation d'une corticothérapie (ou autres immunosuppresseurs)

Initiation du traitement ± **antibiothérapie prophylactique (ex prise orale de triméthoprime / sulfaméthoxazole)** dans certains cas pour prévenir une infection opportuniste

Amélioration des symptômes ≤ grade 1

Réduction de dose progressive, pendant au moins **1 mois avant l'arrêt** du traitement

Persistance ou aggravation des EILI

Envisager un traitement immunosuppresseur complémentaire (Infliximab, Mycophénolate mofétil, ou Cyclophosphamide)

Avis de spécialistes d'organes

Bilan et surveillance

- **Imagerie**: Radiographie du thorax, TDM thoracique (puis tous les 3 mois)

- **Interrogatoire et examen clinique initial**:
  - Antécédent personnel ou familial de maladie auto-immune,
  - Antécédents ou situations à risque d'infection virale chronique
  - Evaluation clinique et symptomatiques (état général, transit intestinal, signes fonctionnels respiratoires, céphalées….

- **Bilan biologique initial et à chaque administration et après traitement (tous les 3 mois)**
  - Hématologique (NFS, TP, TCA)
  - Inflammatoire: CRP
  - Rénal: Ionogramme, protidémie, créatinémie, protéinurie
  - Hépatique: ASAT, ALAT, Gamma-Gt, bilirubinémie, phosphatase alcaline
  - Pancréatique: lipasémie, glycémie
  - Endocrinien: TSH, ± T3, T4, cortisolémie

- **Bilan sérologique**: VHB, VHC, VIH ± CMV, EBV

Il consulte pour des douleurs lombaires son médecin généraliste lui prescrit :

- Paracétamol 500 mg → 4/jour

Les douleurs ne régressant pas, la prescription devient :

- Paracétamol 500 mg/ codéine 30 mg → 6/jour

- *Devant la persistance des douleurs, une prescription de morphine est envisagée.*

La nouvelle prescription comprend :

→ Morphine à libération prolongée 120 mg/jour en deux prises.

Question 4

- *Commentez la succession de traitements antalgiques*

- *Stratégie thérapeutique selon l'intensité de la douleur avec respect des paliers I, II et III.*

Palier I: *Intensité faible*
Palier II: *Intensité moyenne*
Palier III: *Intensité forte*

DOULEURS CHRONIQUES CANCEREUSES

Règles générales de traitement:

- Par voie orale de préférence.
- Contrôle de la douleur sur le nycthémère.
- A horaire fixe sans attendre la plainte des patients.
- Respect des paliers de l'échelle de l'OMS.
- Douleurs intenses: envisager le palier 3 d'emblée.
- Réévaluation périodique pluriquotidienne.
- Prise en compte des accès douloureux.

MORPHINE ORALE

→ **MOSCONTIN® LP** (400 mg/jour en 2 prises)
(comprimés à 10, 30, 60, 100 et 200 mg).

→ **SKÉNAN® LP** (10 à 200 mg/j en 2 prises)
(gélules à 10, 30, 60, 100 et 200 mg).

→ **SEVREDOL®** (morphine comprimé à libération immédiate, 10 ou 20 mg)
6 prises espacées de 4 heures.

→ **ACTISKÉNAN®** (morphine gélule à libération immédiate, 5 , 10, 20 ou 30 mg)

→ **ORAMORPH®** (morphine solution buvable à libération immédiate à 20 mg/ml.
Flacon compte-gouttes, 8 gouttes = 10 mg)
(Ampoules buvables 10, 30 et 100 mg/5ml en récipient unidose)

L'augmentation des doses de morphine est habituellement de 50% par palier, le traitement de morphine est arrêté progressivement par palier de 30% afin d'éviter un syndrome de sevrage.

MORPHINE

Equivalence selon la voie d'administration

- Voie orale : 1 mg
- Voie SC : ½ mg
- Voie IV : 1/3 mg

Coefficient de conversion des principaux opioïdes par voie orale.

Morphine : 1

Oxycodone : 2/1 (2 mg morphine : 1 mg oxycodone)

Hydromorphone : 7,5/1 (7,5 mg morphine orale : 1 mg hydromorphone)

Codéine 1/6 (10 mg morphine orale : 60 mg codéine)

60 mg morphine orale : 25 µg/h fentanyl patch.

INTERDOSE : 1/10 à 1/6 de la dose totale de morphine reçue par 24 h par la même voie : Ex: chaque interdose d'opioïde à libération immédiate correspond à 10 % de la dose journalière d'opioïde à libération prolongée.

Administration toutes les heures ou une toutes les 4 heures ➔ Si pas de soulagement après les 4 prises successives réévaluation clinique.

Question 5

- *De quels effets indésirables susceptibles d'apparaître doit être prévenu le patient pour la dernière prescription?*

EFFETS INDESIRABLES MORPHINE

Syndrome confusionnel

Troubles neuropsychiques

- Cognitifs (cauchemars, hallucinoses: hallucinations dont le caractère anormal est reconnu par le patient):

  → Favorisés par la co-prescription de psychotropes.

En cas de persistance au-delà de quelques jours, il faut soit diminuer les doses, soit associer de l'Halopéridol.

EFFETS INDESIRABLES MORPHINE

- **Prurit** rare: intérêt potentiel des antihistaminiques.
- La morphine diminue la sensation de soif.
- Peut entraîner une déshydratation.

→ En pratique: conseiller aux patients de boire suffisamment (environ 1,5 litre par jour d'eau)

Sécheresse buccale

- Relativement fréquente.
- Boire régulièrement et sucer des glaçons d'une boisson amère.

EFFETS INDESIRABLES MORPHINE

Constipation:

- Constante et dure pendant tout le traitement.
- Exemple de prévention systématique (palier II et III): Lubrifiant à base d'huile de paraffine, Laxatifs osmotiques Macrogol (MOVICOL®), Macrogol 4000 (FORLAX®).
- Exemples de traitement curatif: MODANE®, JAMYLENE® laxatif stimulant et un lavement évacuateur (MICROLAX®, NORMACOL®), laxatif de lest.

En cas de constipation installée, on peut débuter par l'administration d'un produit utilisé pour la préparation aux coloscopies.

Nausées, vomissements:

- Un patient sur deux.
- Aggravés par une constipation associée.

Somnolence:

- Transitoire.
- Eviter l'association à des psychotropes sédatifs en début de traitement.

Rétention d'urine:

- Rare, peut nécessiter la diminution des doses.
- Survient plus volontiers sur un terrain dysurique.

CONSTIPATION

- Voie rectale (lavement) si échec laxatif oral et selles dans le rectum.

- Si réponse insuffisante ou inadéquate aux laxatifs:
- Bromure de Méthylnaltrexone (RELISTOR®)
  - Antagoniste des récepteurs μ périphériques
  - Voie injectable SC

- Naloxégol (MOVENTIG®) Dérivé Pégylé de la Naloxone
  - Antagoniste sélectif des récepteurs mu périphériques
  - V.O, 25 mg 1 fois/j le matin à jeun
    - Arrêt des autres laxatifs
    - 12,5 mg si insuffisant rénal ou hépatique, ou prise inhibiteur CYP3A4

Exemple de recommandation pour la prévention et le traitement de la constipation induite par les opioïdes.

Au 3e jour sans selle

Eliminer une occlusion intestinale

- Renforcer les règles hygiéno-diététiques
- Augmenter la posologie du laxatif osmotique ou stimulant
- Traitement rectal par suppositoire

Au 4ème jour sans selle

Eliminer un fécalome au toucher rectal

Selon la compliance au traitement et le contexte

Bithérapie laxative
(osmotique + stimulant)
+/-
- Lavement rectal si présence de selle

Reprise d'un transit correct à 48 h ?

OUI

Bithérapie par laxatifs
Osmotique + stimulant

Poursuite du traitement laxatif +
Antagoniste morphinique Périphérique
(Méthylnaltrexone SC, RELISTOR® Inj. 12 mg/0,6 ml)
+/-
Lavement rectal si présence de selle au toucher rectal

Reprise d'un transit correct à 48h

NON

Préparation pour investigation colique ou Péristaltogène intestinal +/-, Grand lavement

EXEMPLE DE TRAITEMENTS ANTI-EMETIQUES

MEDICAMENT	POSOLOGIE
Halopéridol (sol 2 mg/ml)	5 – 10 gouttes x 3/j
Métoclopramide	
- Libération immédiate (cp à 10 mg)	1 cp x 3/j
- Libération prolongée (cp à 15 mg)	1 cp x 2/j
Dompéridone (cp à 10 mg)	1 cp x 3/j

SUIVI D'UN TRAITEMENT ANTALGIQUE EN AMBULATOIRE

- Prendre les médicaments à heures fixes toutes les 12H de façon systématique
- Utiliser des doses de secours (ou interdoses) à la demande si persistance des douleurs ou survenue de pics douloureux transitoires au cours de la journée (SEVREDOL®, ACTISKENAN®)
- Nausées et vomissements peuvent survenir la 1ère semaine pour disparaitre ensuite
- Somnolence présente la 1ère semaine =) S'estompe ensuite
- Constipation systématiquement prévenue (adapter les posologies des accélérateurs de transit en fonction de la consistance des selles)
- Penser à bien s'hydrater
- Ne jamais interrompre le traitement brutalement
- Conduite d'engins à moteur déconseillée et, tout particulièrement, à l'initialisation du traitement.

SOMNOLENCE

- Si persistance, rechercher :
  - Surdosage
  - Insuffisance rénale (I.R) (limitation de la morphine)
  - Adapter la posologie

SURDOSAGE

- Rechercher une cause spécifique:
  - Apparition I.R
- Somnolence
- Myosis
- ↓ de la fréquence respiratoire
- Hypotension, Hypothermie, Bradycardie

EFFETS RESPIRATOIRES

- Effets dépresseurs respiratoires au long cours en cas de surdosage.

- Sauf insuffisance respiratoire décompensée, pas de CI aux opioïdes (même si tumeur bronchique).

Question 6

- En cas d'intolérance ou d'inefficacité à la morphine, quels autres traitements peut-on lui proposer ?

➔ Rotation des opioïdes :

Définition : Changement d'un opioïde par un autre.

Objectif : Meilleur équilibre entre effet antalgique et effets indésirables.

Bénéfice clinique démontré : Les patients ne répondant pas de façon satisfaisante à un opioïde peuvent répondre à un autre opioïde.

Voie orale : Voie recommandée par l'OMS pour le traitement des douleurs cancéreuses : morphine, hydromorphone, oxycodone, méthadone.

Voie transdermique : Fentanyl patch (DUROGÉSIC®).

Voie transmuqueuse : Fentanyl oral transmuqueux.

Voie sublinguale et spray nasal : Fentanyl (ABSTRAL®, INSTANYL®)

Film orodispersible: Fentanyl (BREAKYL®).

Voie IV et/ou sous-cutanée : Morphine, fentanyl, sufentanyl, oxycodone.

➔ **Rotation des opioïdes, bases pharmacologiques :**

Hypothèse 1 « théorie des récepteurs »

→ Action des opioïdes par liaison à des sous-types des récepteurs différents.

Hypothèse 2 « théorie des métabolites »

Lors de certaines situations: insuffisant rénal, hépatique =) Accumulation de l'opioïde et/ou de ses métabolites avec majoration du risque d'évènements indésirables.

Selon les opioïdes, les métabolites sont différents.

Question 7

- En cas d'accès douloureux paroxystiques, un opioïde morphinique est particulièrement indiqué, lequel ? Et par quelle voie d'administration ?

Le Fentanyl par voie transmuqueuse est un traitement efficace des ADP.

ACCÈS DOULOUREUX PAROXYSTIQUES (ADP)

- Surviennent sans lien ni avec la dose ni avec le rythme d'administration du traitement de fond.
- Le paroxysme est atteint en moins de 3 minutes.
- Dans la moitié des cas, la douleur dure plus de 30 minutes.
- Différents des accès douloureux survenant en fin de dose et qui justifient une augmentation de la dose ou du nombre d'inter-doses de morphiniques.

SPÉCIALITÉS À BASE DE FENTANYL

Traitement des ADP liés au cancer.

► ABSTRAL® (100, 200, 300, 400, 600 ou 800 µg) comprimé sublingual à dissolution rapide.

► ACTIQ® (200 à 1200 µg) comprimé avec applicateur buccal.

► BREAKYL® (200, 400 µg) film orodispersible.

► EFFENTORA® (100, 200, 400, 600 ou 800 µg) comprimé bucco-gingival.

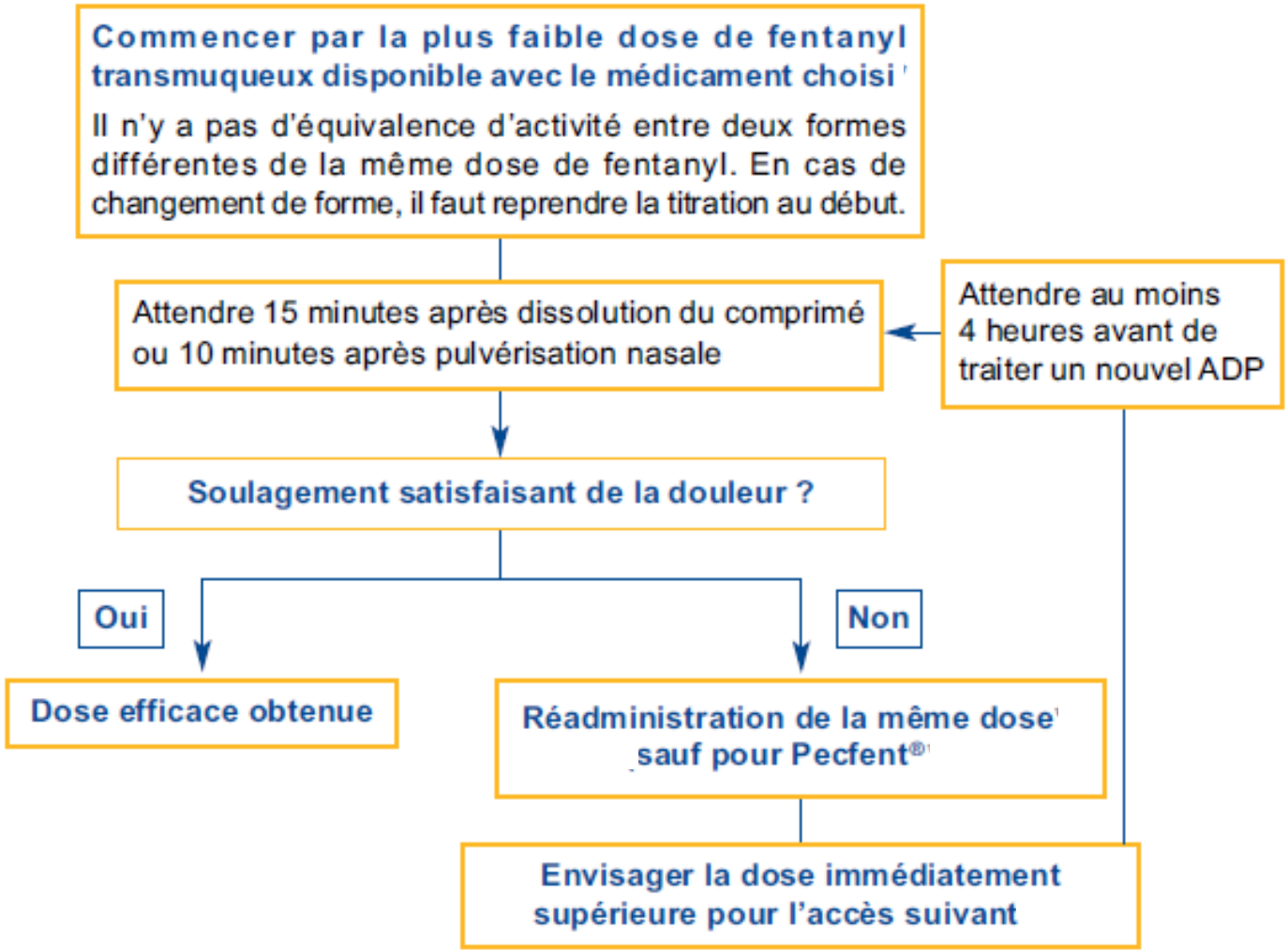
► INSTANYL® (50, 100 ou 200 µg/dose) solution pour pulvérisation nasale.

► PECFENT® (100 ou 400 µg/dose) solution pour pulvérisation nasale.

► RECIVIT® (133, 267, 400, 533 ou 800 µg) comprimé sublingual.

Traitement des ADP

(patients sous traitement de fond antalgique à posologie stable)



CAS N°2

Monsieur Y. 80 ans présentant un cancer de la prostate débute un traitement par l'association leuproréline et bicalutamide.

Question 1

- *Commenter le traitement prescrit.*

Question 2

- *Citer quatre effets indésirables possibles avec la leuproréline.*

Question 1

- *Commenter le traitement prescrit.*

Traitement hormonal de 1ère ligne: Cancer de la prostate métastatique (Hormonothérapie par suppression androgénique)

- Le cancer de la prostate est hormonodépendant, sous la dépendance des androgènes testiculaires (90%), et surrénaliens (10%).

- **Leuproréline**: Analogue de la LH-RH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) entraînant la libération de gonadotrophines. Elle a une action antagoniste en cas de traitement prolongé et inhibe la sécrétion des gonadotropines hypophysaires, diminuant la synthèse des stéroïdes testiculaires chez l'homme (Voie IM ou SC ENANTONE® LP).

- Une hypertestostéronémie transitoire (effet « flare up ») peut être observée nécessitant d'associer un anti-androgène sur une courte période.

Bicalutamide (CASODEX®)

- Le blocage androgénique complet associe analogue de la LH-RH et anti-androgène.
- Anti-androgène non stéroïdien, blocage des récepteurs androgéniques prostatiques (Administration par voie orale).
- Cet anti-androgène non stéroïdien peut être associé sur une courte période (au cours du 1er mois de l'hormonothérapie) afin de prévenir le pic de testostéronémie.

Question 2

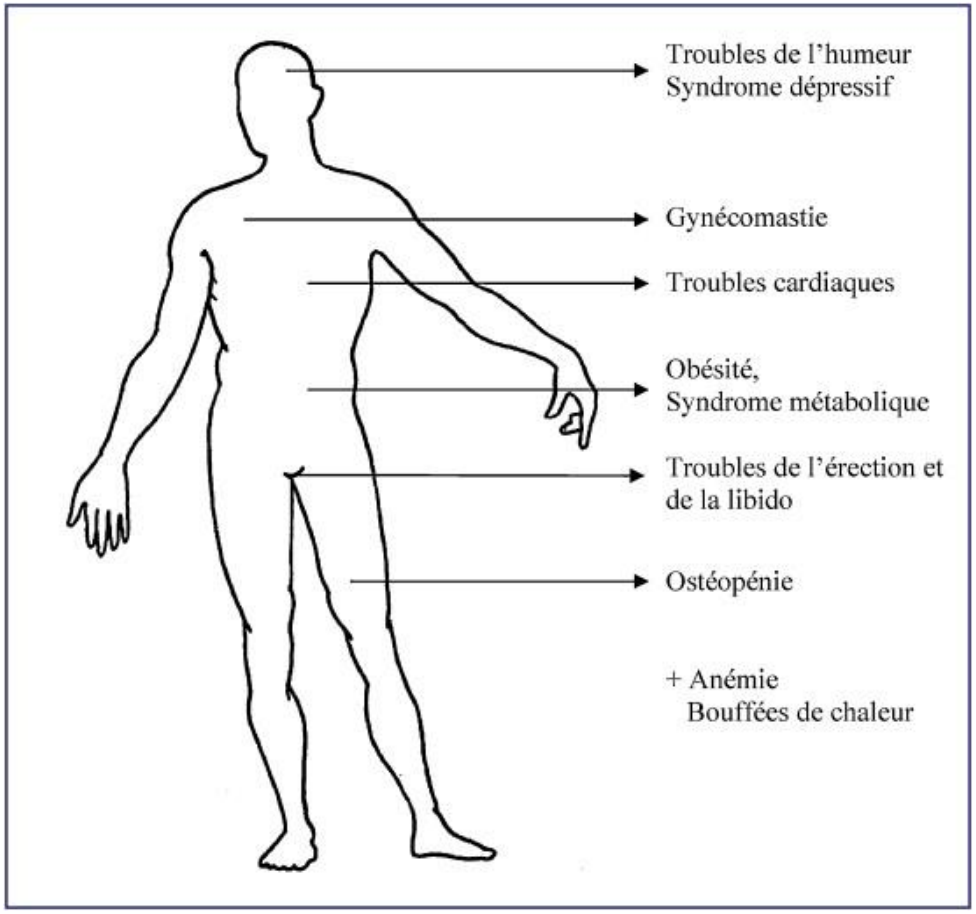
- *Citer quatre effets indésirables possibles avec la leuproréline.*

Très fréquent

- Diminution de la libido.
- Fatigue.
- Impuissance.
- Bouffées de chaleur.
- Prise de poids.
- Douleur osseuse, faiblesse musculaire.
- Nycturie, dysurie.

Fréquent : Pollakiurie, Hématurie, Dyspnée.

EFFETS INDESIRABLES DE L'HORMONOTHERAPIE (Cancer de la prostate)



Il consulte à l’hôpital pour des douleurs violentes survenues au niveau du rachis. Les examens révèlent des métastases osseuses.

Question 3

Le traitement de fond instauré est ZOMETA® (acide zolédronique)

- *A quelle classe thérapeutique appartient ce médicament?*
- *Quels sont ses effets secondaires?*
- *Quelle sera la surveillance et le suivi pendant le traitement?*

INHIBITEURS DE LA RESORPTION OSSEUSE

Bisphosphonates (oraux et injectables)

- Mécanisme d'action: ↓ du nombre d'ostéoclastes, de leur adhésion et de leur activité de résorption.
- Induisent apoptose des ostéoclastes.
- Inhibiteur de la résorption ostéoclastique osseuse.
- Zolédronate: Le + efficace des biphosphonates dans la prévention des évènements osseux, quelle que soit la tumeur primitive.

TRAITEMENT METASTASES OSSEUSES ZOMETA® (Acide Zolédronique)

Perfusion 15 minutes

Actif sur tout type de métastases osseuses, lytique, condensante ou mixtes.

Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, hypercalcémie induite).

Traitement de l'hypercalcémie d'origine tumorale

BISPHOSPHONATE: EFFETS SECONDAIRES

- Réaction aiguë de type pseudo-grippale après la 1ère injection
- Hypocalcémie
- Néphrotoxicité et toxicité osseuse (ostéonécrose de la mâchoire)
- Toxicité rénale dépend de la dose et durée de perfusion, (nécroses tubulaires aiguës pour le zolédronate).
- Douleurs osseuses, arthralgies.

BISPHOSPHONATE

- Néphrotoxicité sévère évitée en respectant les recommandations:

Surveillance

- Créatininémie et clairance à la créatinine avant instauration du traitement et avant chaque cure

Calcémie

- Adaptation des posologies en fonction du niveau d'IR

Durée de traitement: 2 ans

MODALITES DU TRAITEMENT ANTI-RÉSORPTIF OSSEUX

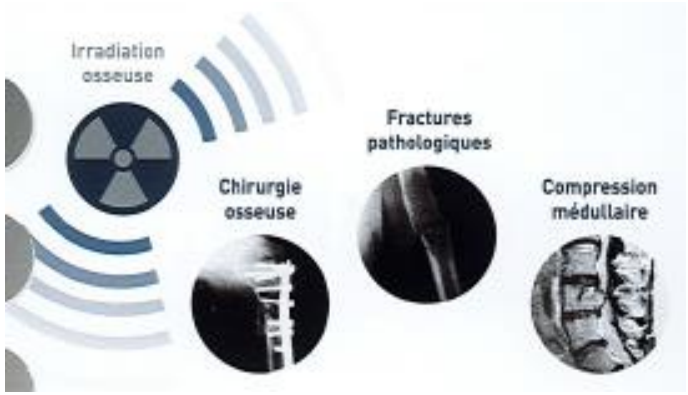
Clairance à la créatinine initiale (ml/min)	Dose recommandée d'Acide zolédronique (Zometa)
> 60	4,0 mg
50-60	3,5 mg*
40-49	3,3 mg*
30-39	3,0 mg*

Question 4

- *Quel autre anti-résorptif osseux peut-on prescrire?*

Autre anti-résorptif: DENOSUMAB (XGEVA®)
Prévention des complications osseuses
Anticorps anti RANK ligand

- Fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse.



- Chez des patients adultes présentant une affection maligne avancée avec atteinte osseuse

DENOSUMAB

Question 5

- *Quel est son mécanisme d'action?*

- Anticorps monoclonal humain (IgG2) ciblant la protéine transmembranaire ou soluble RANKL essentielle pour la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes

- L'augmentation de l'activité des ostéoclastes, stimulée par RANKL est un médiateur majeur dans la destruction osseuse dans les atteintes osseuses métastatiques.

- Dénosumab se lie avec une affinité et une spécificité élevées, s'opposant à l'interaction RANK/RANKL et ↓ le nombre et la fonction des ostéoclastes, ↓ la résorption et la destruction osseuse.

DENOSUMAB
Instauration du traitement

Avant l'instauration =) Bilan calcique

- Correction de toute hypocalcémie préexistante
- Surveillance de la calcémie (valeur normale calcémie totale corrigée: 2,25 – 2,60 mmol/L)

A l'instauration

- Surveillance de la calcémie 2 semaines après la 1ère injection.

ANTI RANK LIGAND

Supériorité par rapport aux biphosphonates en termes:

- De prévention d'évènements osseux
- Gestion de la douleur
- Qualité de vie

DENOSUMAB

- Privilégier en particulier si traitements néphrotoxiques dispensés (chimiothérapies, antibiotiques)

- Effets secondaires: Douleurs musculo-squelettiques ,
- Ostéonécrose de la mâchoire (fréquence superposable au zolédronate), Hypocalcémie (nécessitant une supplémentation vitamino-calcique continue), douleurs musculo-squelettiques

- Durée traitement: Jusqu'à 5 ans (ou en remplacement du zolédronate après exposition de 2 ans)

PLACE DE LA VITAMINE D ET APPORTS PHOSPHOCALCIQUES

	Taux de 25-(OH)-vitamine D	
	ng/mL	nmol/L
Carence en vitamine D	< 10	< 25
Insuffisance en vitamine D	10 à < 30	25 à < 75
Taux recommandés	30 à 70	75 à 175
Intoxication à la vitamine D possible	> 150	> 375

RECOMMANDATIONS

-Doit-on rechercher une carence en vitamine D ?

OUI

-Comment corriger la carence en vitamine D ?

Le schéma de correction recommandé de la carence en vitamine D est le suivant :

- si carence en 25-(OH)-vitamine D (< 10 ng/mL) :

4 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours (J0, J15, J30, J45)

- si insuffisance en 25-(OH)-vitamine D entre 10 & 20 ng/mL :

3 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours (J0, J15, J30)

- si insuffisance en 25-(OH)-vitamine D entre 20 & 30 ng/mL :

2 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours (J0, J15)

-Doit-on maintenir une supplémentation vitamino-calcique en présence d'un traitement anti-résorptif ?

OUI

- supplémentation trimestrielle par 100 000 UI de cholecalciférol per os en une fois
- apports calciques journaliers totaux (alimentation + supplément) doivent être compris entre 1000 à 1500 mg/j

Source: Référentiel en oncologie Auvergne-Rhône-Alpes « Métastases osseuses », 6ème édition 2019

BILAN DE DEPISTAGE DE L'HYPOCALCEMIE

- NFS
- Calcémie
- Albuminémie

Avant le début du traitement et 15 jours après la 1ère injection

DENOSUMAB
Administration

- Une injection sous-cutanée de 120 mg toutes les 4 semaines.
- Supplémentation apportant au moins 500 mg de calcium et 400 UI vitamine D par jour.

Seringue et aiguille non fournies

DENOSUMAB (XGEVA®)
Conditions de prescription

- Liste I, réservé:
  - Spécialistes en oncologie et rhumatologie
  - Médecins compétents en cancérologie.

- Patients insuffisants rénaux ou ≥ 65 ans =) Pas d'adaptation de la posologie

- Population pédiatrique: Non recommandée (- 18 ans) excepté adolescents de 12 à 17 ans atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes.