

Le docétaxel comme traitement de rattrapage pour les cancers bronchiques non à petites cellules : étude d'implémentation

Docetaxel as salvage treatment for non-small cell lung cancer : implementation study

C. Mascaux^{1,2}, N. Iannino¹, T. Berghmans¹, A.P. Meert¹ et J.P. Sculier¹

¹Service des Soins Intensifs et Oncologie Thoracique, Institut Jules Bordet, U.L.B.,

²Aspirant FNRS (Fonds National de la Recherche Scientifique)

RESUME

Le traitement de rattrapage du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) par docétaxel après échec de chimiothérapies à base de dérivés du platine a déjà été évalué dans le contexte d'études cliniques ne concernant que des populations sélectionnées de patients. Le but de cette étude est de vérifier la généralisabilité de ces résultats à une population de patients tout-venant.

Nous avons analysé rétrospectivement les données de tous les patients non inclus dans des essais cliniques et traités à l'Institut Jules Bordet entre septembre 1996 et juillet 2003 par docétaxel après au moins une chimiothérapie à base de dérivés du platine. Les patients ont été répartis en 2 groupes selon qu'ils satisfassent (patient éligibles) ou non (patients inéligibles) aux critères d'inclusion des études de phase II ou III déjà publiées.

Vingt-sept patients ont été traités par docétaxel après échec ou rechute suite à un traitement de première ligne à base de platine. Parmi eux, 15 auraient été inéligibles pour une inclusion dans les études déjà publiées. Le taux de réponse objective était de 7,41 %, tous les répondeurs ayant présenté une réponse partielle à leur première ligne de chimiothérapie. La toxicité a principalement consisté en des neutropénies de grades III et IV et était similaire entre les 2 groupes de patients. La survie médiane était de 25 semaines.

En conclusion, cette étude d'implémentation confirme l'activité du docétaxel après échec d'une chimiothérapie à base de platine, dans une population non sélectionnée de patients atteints de CBNPC avec un taux de réponse similaire à celui obtenu dans les études prospectives.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 153-8

ABSTRACT

Salvage treatment with docetaxel after failure of cisplatin-based chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) has already been tested in the context of clinical prospective trials but only dealing with selected patients. The aim of the present study is to assess the generalizability of these results in an unselected population.

We retrospectively analysed the data of all patients not included in clinical studies and treated at the Jules Bordet Institute between September 1996 and July 2003 by docetaxel after a previous chemotherapy containing platinum. Patients were separated in two groups : eligible or not studies according to the selection criteria of the published phase II and III prospective trials.

There were 27 patients treated by docetaxel after relapse or failure of prior first-line platinum-based chemotherapy. Among them, 15 were ineligible according to the criteria of published phase II and III trials. The global response rate was 7,41 %. All responders had a partial response to first line chemotherapy. Toxicity consisted mainly in grade III/IV neutropenia and was similar between the two group of patients. The median survival time was 25 weeks.

In conclusion, our implementation study confirms the activity of docetaxel as salvage therapy after failure of first line cisplatin-based chemotherapy in an unselected population of patients with NSCLC, with a response rate similar to that obtained in prospective trials.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 153-8

Key words : lung cancer, docetaxel, implementation

INTRODUCTION

Le développement des programmes de soins en oncologie en Belgique impose des directives pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des différentes tumeurs. Ces directives, regroupées dans un même cahier pour un programme donné, doivent se baser sur une analyse éclairée de la littérature afin de proposer les traitements les plus efficaces actuellement disponibles, que cela soit au sein ou en dehors d'investigations cliniques. Le principal problème rencontré dans l'établissement de ces directives est le manque de données concernant l'implémentation de résultats obtenus dans les études cliniques, souvent contrôlées, à une population générale de patients. En effet, les travaux publiés sont souvent réalisés sur des groupes sélectionnés de patients en excluant un pourcentage non négligeable de cas, souvent pour des raisons de mauvais pronostic.

Nous avons voulu investiguer ce problème en prenant comme exemple le traitement de chimiothérapie de rattrapage des cancers bronchiques non à petites cellules. En effet, à l'heure actuelle, sur base d'études randomisées^{1,2}, le docétaxel est considéré comme le traitement de deuxième ligne à recommander en cas d'échec d'une chimiothérapie à base de dérivés du platine³. Afin d'évaluer l'efficacité de ce traitement en routine, nous avons revu l'ensemble des patients traités à l'Institut Jules Bordet par docétaxel en traitement de rattrapage avant l'introduction d'un protocole d'étude incorporant le docétaxel. Les données obtenues ont été comparées à celles publiées dans la littérature.

MATERIEL ET METHODES

Population étudiée

Tous les patients ayant présenté un cancer bronchique non à petites cellules démontré par un examen anatomopathologique (histologie ou cytologie) et qui ont été traités à l'Institut Jules Bordet après échec (primaire ou secondaire après une réponse initiale) d'un traitement de première ligne à base de dérivé du platine ont été inclus dans l'étude. Le docétaxel pouvait être donné en deuxième, troisième ou quatrième ligne de chimiothérapie. Aucune sélection n'a été faite selon d'autres critères tels que l'âge, l'indice de performance de Karnofsky⁴ ou l'existence de comorbidités.

Modalités du traitement

Les malades ont reçu le docétaxel (Taxotère®) à la dose de 75 ou 100 mg/m² toutes les trois semaines, par voie intraveineuse sur une période d'une heure. Pour éviter les réactions d'hypersensibilité, une prémédication a été donnée par dexaméthasone 8 mg, *per os*, douze heures et six heures avant l'administration de la chimiothérapie, suivie de la même dose douze, vingt-quatre, trente-six et quarante-huit heures après le docétaxel. Un anti-émétique léger a été administré au choix du prescripteur.

Les cures ont été répétées toutes les trois semaines. En cas d'absence de récupération hématologique (neutrophiles 1.500/mm³ et plaquettes \geq 100.000/mm³), le traitement a été postposé d'une semaine pour un maximum de deux semaines. L'évaluation de la réponse a été réalisée après trois cures. En cas de réponse objective, le traitement a été poursuivi jusqu'à obtention de la meilleure réponse. En l'absence de réponse, le traitement a été arrêté. En cas de progression clinique évidente avant la fin de l'administration des trois premières cures, le traitement a également été stoppé. Une réduction de 25 % des doses en cas de toxicité hématologique de grade IV était recommandée.

Investigations

Le bilan initial a consisté en un examen clinique complet, la réalisation de radiographie et TDM thoraciques, une bronchoscopie, une TDM ou IRM cérébrale, une iconographie standard (scintigraphie osseuse complétée par les examens radiologiques en cas de suspicion de lésions ; TDM ou échographie de l'abdomen supérieur) ou un PET-scan selon la disponibilité au moment du traitement du patient, un électrocardiogramme et une échographie cardiaque, et une biologie sanguine incluant un examen hématologique complet, créatininémie, ionogramme et tests hépatiques.

Les tests sanguins ont été contrôlés toutes les semaines pendant la première cure. Avant chaque nouveau cycle, biologie, radiographie de thorax et examens cliniques étaient répétés. Un bilan complet avec tous les tests réalisés initialement a été refait après les trois premiers cycles et ensuite tous les trois cycles en cas de poursuite du traitement.

Critères d'évaluation

Les patients ont été évalués pour la réponse anti-tumorale après administration de trois cures de chimiothérapie. Une réponse complète a été définie comme la disparition de tous les signes de maladie pendant au moins quatre semaines. Une réponse partielle dans les maladies mesurables consiste en une régression d'au moins 50 % de la charge tumorale sans apparition de nouvelles lésions ou progression d'une des lésions identifiées avant le traitement. La masse tumorale a été estimée par la surface de la tumeur calculée par la multiplication de son plus grand diamètre par la plus grande perpendiculaire. Dans les maladies évaluables, la réponse partielle a été définie comme une diminution estimée d'environ 50 % de la taille de celle-ci. La progression a été définie comme une augmentation d'au moins 25 % d'une ou de plusieurs lésions mesurables ou évaluables ou l'apparition d'une nouvelle lésion. Toutes les autres situations ont été considérées comme des maladies stables. Les patients avec une mort précoce due à la progression de la maladie avant l'évaluation, ceux décédés par toxicité liée au traitement ou ceux dont la chimiothérapie a été arrêtée en raison d'effets toxiques ont été considérés comme des échecs de traitement.

Les critères O.M.S. ont été utilisés pour évaluer la toxicité.

La survie a été calculée à partir du premier jour de l'administration du docétaxel. Elle a été évaluée par la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison des distributions de survie par la méthode du log-rank.

Classification des patients selon les critères d'éligibilité pour les études publiées

Nous avons extrait les critères de sélection des patients à partir des études publiées et nous avons classé les malades en deux populations, selon qu'ils y répondaient ou non. Ces critères proviennent de sept études de phase II⁵⁻¹¹ et de deux études de phase III^{1,2} et sont les suivants :

- être atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules
- présenter une récurrence après ou une progression de la néoplasie sous une chimiothérapie de première ligne à base de dérivés du platine sans traitement préalable par un taxane
- ne pas avoir reçu plus de deux schémas différents de chimiothérapie
- être âgé de moins de 75 ans
- avoir un indice de performance selon l'échelle de Karnofsky d'au moins 60
- une maladie mesurable
- des fonctions hématologique (leucocytose > à 3.500/mm³ et taux de plaquettes > à 100.000/mm³), hépatique (taux de bilirubine < à 1,5 mg/dl, phosphatases alcalines < à 5 fois la normale et transaminases sériques < à 1,5 fois la normale) et rénale (créatininémie < à 1,5 à 2 mg/dl) adéquates
- une fonction cardiaque normale
- ne pas avoir d'autres cancers dans les antécédents, à l'exception d'un cancer cutané ou d'un cancer *in situ* du col utérin
- pas d'infection sévère, de malnutrition, de polyneuropathie symptomatique
- pas de métastases cérébrales symptomatiques ou non contrôlées, d'épanchement pleural symptomatique
- avoir une contraception adéquate pour les femmes, ne pas être enceinte ou en cours d'allaitement
- pas de facteurs psychologiques ou médicaux sérieux pouvant altérer l'adhérence au traitement.

RESULTATS

Un total de 27 patients ont été traités par docétaxel comme chimiothérapie de rattrapage entre septembre 1996 et juillet 2003. Selon les critères de la littérature, 12 malades auraient pu être éligibles pour un essai clinique. Les 15 non éligibles ne l'ont pas été pour les raisons suivantes : administration antérieure de docétaxel dans 2 cas, traitement préalable par paclitaxel dans 2 cas, absence de lésion mesurable dans 1 cas, présence d'un autre cancer actif dans 3 cas (2 cancers cervico-faciaux et 1 tumeur pulmonaire synchrone), indice de Karnofsky inférieur à 60 dans 2 cas, métastases cérébrales symptomatiques dans 5 cas.

Les caractéristiques des patients au moment du diagnostic initial du cancer et lors du début du traitement par docétaxel sont rapportées dans le Tableau 1. A noter qu'aucun malade n'a eu un intervalle libre de plus de six mois entre la fin de la chimiothérapie antérieure et le début du docétaxel.

Vingt-trois patients ont reçu le docétaxel à une dose de 75 mg/m² et 4 autres à 100 mg/m².

Deux réponses partielles (7,4 %) ont été documentées, une chez un patient potentiellement éligible pour un essai clinique (8,3 %) et une autre dans le groupe des inéligibles (6,7 %). Les autres malades présentaient une maladie stable (18,5 %), une progression (51,9 %), une mort précoce (14,8 %) ou un arrêt de traitement en raison d'une toxicité (7,4 %). Le Tableau 2 rapporte la réponse au traitement respectivement pour les patients éligibles et inéligibles pour une étude clinique, selon la réponse à la chimiothérapie de première ligne. Les 2 répondeurs avaient présenté une réponse objective au traitement de première ligne avec un intervalle libre de moins de 6 mois entre la fin du traitement précédent et le début du docétaxel. Les durées de réponse des deux répondeurs ont été respectivement de 35 et 39 semaines.

La survie médiane globale des patients dans l'étude à partir du premier jour de l'administration du docétaxel a été de 25 semaines, avec respectivement 25 semaines pour les patients potentiellement éligibles et 24 semaines pour les patients non éligibles pour un essai clinique (différence non statistiquement significative, $p = 0,6$).

La toxicité est présentée dans le Tableau 3. Il n'y a pas eu d'effets secondaires plus sévères chez les patients inéligibles pour un essai clinique par rapport aux patients éligibles. Les principales toxicités observées sont hématologiques, consistant surtout en neutropénie. Quatre patients, traités tous avec des doses de 75 mg/m², ont dû arrêter le traitement en raison, dans deux cas, de la survenue d'une arythmie cardiaque persistante (fibrillation auriculaire et flutter), dans un autre cas, d'une neutropénie fébrile avec un abcès pulmonaire et dans un dernier, d'une toxicité hépatique.

DISCUSSION

Cette étude d'implémentation a évalué par différents critères l'effet du docétaxel en chimiothérapie de rattrapage chez des patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules. Les patients repris dans cette étude sont ceux qui ont été traités en routine dans notre institution jusqu'à l'ouverture d'un essai clinique randomisé incluant le docétaxel. Les bilans réalisés, le suivi, la documentation des toxicités sont ceux habituellement appliqués dans les essais cliniques prospectifs. Les résultats montrent un taux de réponse objective de 7,4 %, une survie médiane de 25 semaines et une fréquence de 33 % de neutropénie de grade 3-4, sans différence significative entre les patients poten-

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.

		Au moment du diagnostic		Lors du traitement par docétaxel	
		éligibles	inéligibles	éligibles	inéligibles
Total		12	15	12	15
Sexe	Masculin	10	10		
	Féminin	2	5		
Age (années)	Médiane (extrêmes)	54 (45-65)	23 (27-67)		
Histologie de la tumeur	Epithélioma épidermoïde	5	7		
	Adénocarcinome	4	6		
	Autre	3	2		
Indice de Karnofsky	< 60	1	2	0	2
	60-70	3	6	7	8
	> 70	8	7	5	3
	Inconnu			0	2
Perte de poids	< 5 %	9	8	5	6
	> 5 %	3	3	7	7
	Inconnu	0	4	0	2
Stade	II	1	0	0	0
	IIIA	3	1	1	0
	IIIB	0	3	0	1
	IV	8	11	11	14
Nombre de lignes de chimiothérapie avant docétaxel	1			7	10
	2			5	4
	3			0	1

Tableau 2 : Réponse au docétaxel en fonction de la réponse à la chimiothérapie de première ligne.

Réponse à la 1 ^{ère} ligne	Réponse à la chimiothérapie par docétaxel					
	Total	RP	MS	PG	MP	ST
PATIENTS ELIGIBLES						
<i>Echec primaire</i>						
Progression	3	0	2	0	0	1
Maladie stable	4	0	0	4	0	0
<i>Echec secondaire</i>						
IL < 6 mois	3	1	0	1	1	0
Inévaluables	2	0	0	0	1	1
PATIENTS INELIGIBLES						
<i>Echec primaire</i>						
Progression	1	0	0	1	0	0
Maladie stable	1	0	0	1	0	0
<i>Echec secondaire</i>						
IL < 6 mois	11	1	3	6	1	0
Inévaluables	2	0	0	1	1	0
RP : rémission partielle ; MS : maladie stable ; PG : progression ; MP : mort précoce ; ST : stop pour toxicité ; IL : intervalle libre.						

tiellement éligibles pour une étude clinique selon les critères publiés dans la littérature, et ceux qui ne le sont pas. L'interprétation doit cependant rester prudente vu la petite taille de notre population.

Seuls 4 patients ont reçu le docétaxel à la dose de 100 mg/m². Il s'agit des 4 premiers patients traités par docétaxel avant la publication de l'étude de Shepherd¹ ayant montré que la dose de 75 mg/m² était

Tableau 3 : Toxicité du docétaxel.

Grades III/IV	Inévaluables	Total	Eligibles	Inéligibles
N patients		27	12	15
Neutropénie	0	9	4	5
Thrombopénie	0	3	2	1
Infections	1 *	3	2	1
Alopécie	1 *	4	2	2
Stomatite	1 *	1	0	1
Pulmonaire	1 *	1	1	0
Cardiaque	1 *	2	2	0

* Le patient inévaluable était dans le groupe des patients inéligibles selon les critères des études publiées.

Tableau 4 : Résultats publiés dans la littérature.

Référence	Type d'étude	Dosage docétaxel (mg/m ²)	N patients	% RO	SM	% neutropénie grades III-IV
Fossella, 1995 ⁵	Phase II	100	44	21,4	42 s	85 (pts)
Saarinen, 1996 ⁶	Phase II	100	29	35	41 s	50 (cycles)
Alexopoulos, 1999 ⁷ 24 (cycles)	Phase II	100	60	25	32 s	41 (pts)
Perng, 2000 ⁸ 73 (cycles)	Phase II	75	14	28,6	11,7 m	85 (pts)
Mattson, 2000 ⁹ 41 (cycles)	Phase II	100	58	13,8	7,2 m	58 (pts)
Gandara, 2000 ¹⁰	Phase II	100	80	16	7 m	88 (pts)
Fossella, 2000 ¹	Phase III	100	125	10,8	5,5 m	77 (pts)
		75	125	6,7	5,7 m	54 (pts)
Shepherd, 2000 ²	Phase III	100	49	6,3	5,9 m	86 (pts)
		75	55	5,5	7,5 m	67 (pts)
Quoix, 2004 ¹¹	Phase II randomisée	100	89	7,6	6,7 m	73 (pts)
		75	94	8,6	4,7 m	44 (pts)
Sumpter, 2004 ¹²	Implémentation	60 à 100	41	7	9 m	37 (pts)
Etude présente	Implémentation	75 ou 100	27	7,4	25 s	33 (pts)

IL : intervalle libre ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; ND : non disponible ; s : semaine ; m : mois ; pts : patients.

aussi efficace que celle de 100 mg/m² mais avec moins de toxicité pour la dose plus faible. Tous les patients inclus après la publication de cet essai ont reçu une dose de 75 mg/m². L'essai de Quoix, publié plus récemment¹², confirme les résultats de Shepherd confortant notre attitude. Il est important de préciser que ces 4 patients n'ont pas présenté de toxicité supérieure aux autres patients et que les 2 patients répondeurs ont reçu 75 mg/m² de docétaxel.

Le but d'une étude d'implémentation est de déterminer si les résultats publiés dans les études cliniques sont reproductibles en pratique journalière. En effet, en raison des critères de sélection des patients, la validité externe des résultats est assez faible et la capacité à généraliser des résultats à une population non sélectionnée de patients est un problème important. Comme le montre le Tableau 4, nos résultats sont voisins de ceux obtenus dans les études randomisées

de phases II et III^{1,2,11}. Ils sont moins bons que ceux des études initiales de phase II⁵⁻¹⁰, probablement en raison d'une sélection de patients très favorable dans ces dernières. Notre taux de réponse est similaire à ceux des études randomisées, en dessous de 10 %, alors que dans les études de phase II, il se situait entre 14 et 35 %. La survie est aussi du même ordre que celle observée dans les études randomisées. Nous avons documenté moins de toxicités, probablement parce que les suivis de documentation des comptes hématologiques en routine sont moins stricts que dans les essais cliniques.

Il est à noter que notre étude fournit des renseignements similaires à ceux d'une autre étude d'implémentation publiée lors de la réalisation du présent travail¹². Elle est également de petite taille mais les auteurs arrivent aux mêmes conclusions. En effet, ils ont étudié rétrospectivement l'effet du docétaxel chez 41 patients

atteints de CBNPC en 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} lignes de traitement. Ils ont obtenu un taux de réponse partielle de 7 % et un taux de survie médiane de 9 mois.

Il faut souligner l'utilité des études d'implémentation pour la validation des recommandations proposées dans la littérature. Comme le montre l'instrument "AGREE"¹³ proposé par la Communauté Européenne, dédié à l'évaluation méthodologique des recommandations ("guidelines"), il faut, si elles se basent sur des études cliniques, qu'elles soient validées dans la pratique de tous les jours par des études d'implémentation. Il n'y a actuellement que peu d'études de ce type disponibles dans la littérature. Par exemple, de telles études ont été publiées sur l'implémentation des manœuvres de réanimation¹⁴ ou dans le domaine psychiatrique¹⁵. De par le contrôle de plus en plus strict de la recherche clinique thérapeutique sur les nouveaux médicaments par l'industrie pharmaceutique, on verra au cours des prochaines années de plus en plus de publications de validation des résultats obtenus dans les essais cliniques.

En conclusion, notre étude d'implémentation confirme les résultats publiés par les essais cliniques pour l'utilisation du docétaxel comme chimiothérapie de rattrapage dans les cancers bronchiques non à petites cellules. Cette molécule peut être proposée comme chimiothérapie de deuxième ligne lors de l'élaboration de recommandations dans le cadre des programmes de soins oncologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R *et al* : Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2095-103
2. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN *et al* : Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens [In Process Citation]. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2354-62
3. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG *et al* : American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline : update 2003. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 330-53
4. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF *et al* : The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of cancer. *Cancer* 1948 ; 1 : 634-56
5. Fossella FV, Lee JS, Shin DM *et al* : Phase II study of docetaxel for advanced or metastatic platinum-refractory non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 645-51

6. Saarinen A, Jekunen A, Halme M *et al* : A phase II trial of docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 1996 ; 7 : 890-2
7. Alexopoulos CG, Rigatos G, Efremidis AP *et al* : A phase II study of the effectiveness of docetaxel (Taxotere) in women with advanced breast cancer previously treated with polychemotherapy. Hellenic Cooperative Interhospital Group in Oncology. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999 ; 44 : 253-8
8. Perng RP, Shih JF, Chen YM *et al* : A phase II study of single-agent docetaxel chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000 ; 30 : 429-34
9. Gandara DR, Vokes E, Green M *et al* : Activity of docetaxel in platinum-treated non-small cell lung cancer : results of a phase II multicenter trial. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 131-5
10. Mattson K, Bosquee L, Dabouis G *et al* : Phase II study of docetaxel in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer in routine daily practice. *Lung Cancer* 2000 ; 29 : 205-16
11. Quoix E, Lebeau B, Depierre A *et al* : Randomised, multicentre phase II study assessing two doses of docetaxel (75 or 100 mg/m²) as second-line monotherapy for non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 38-44
12. Sumpter K, Harper-Wynne C, Yeoh C *et al* : Is the second line data on the use of docetaxel in non-small cell lung cancer reproducible ? *Lung Cancer* 2004 ; 43 : 369-70
13. Grol R, Cluzeau FA, Burgers JS : Clinical practice guidelines : towards better quality guidelines and increased international collaboration. *Br J Cancer* 2003 ; 89 (Suppl 1) : S4-S8
14. Cauchi L, Vigus J, Diggory P : Implementation of cardiopulmonary resuscitation guidelines in elderly care departments across : a survey of 13 hospitals shows wide variability in practice. *Resuscitation* 2004 ; 63 : 157-60
15. Sharkey S, Maciver S, Cameron D *et al* : An exploration of factors affecting the implementation of a randomized controlled trial of a transitional discharge model for people with a serious mental illness. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2005 ; 12 : 51-6

Correspondance et tirés à part :

C. MASCAUX
Institut Jules Bordet
Service des Soins Intensifs et d'Oncologie Thoracique
Rue Héger-Bordet 1
1000 Bruxelles

Travail reçu le 30 septembre 2004 ; accepté dans sa version définitive le 18 avril 2005.