

Summary

Cost-utility analysis in oncology. Application of adjuvant chemotherapy in the treatment of node positive premenopausal breast cancer

Adjuvant chemotherapy (AC) is a treatment systematically applied to under 50-year-old premenopausal women with node positive breast cancer. It is estimated that each year, in France, 2 500 patients are being treated using this procedure. A cost-utility analysis was performed assessing the efficacy and the cost of AC and its effects on the quality of life. Efficacy was measured using the R. Peto's meta-analysis of controlled trials where a compound of cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil was administered in the treatment group. Within a five-year period, we would thus save 235 lives, avoid 433 cases of metastatic disease and gain 700 years of life. The estimated cost of AC is 22 742 FF (US\$ 3 500) per patient while the corresponding figure for treating a patient with a metastatic breast cancer is 76 457 FF (US\$ 11 742). Considering the number of metastatic illnesses avoided, the financial balance sheet becomes positive after four years and the monetary gain after five years is 25 millions FF (US\$ 4.12 millions). Using the QALY self-assessment test, the results on the quality of life aspect in a sample of 230 patients were the following : for the women treated for metastatic breast cancer, the average QALY is .879. The corresponding averages are .945 and .954 for the CA-treated and the non treated women, respectively. The overall total of the QALY-scores for the CA-treated patients is 12 416 against 11 645 for the nontreated patients. This represents a gain of 771 years of perfect health and a positive financial balance.

Analyse coût-utilité en cancérologie

Application à la chimiothérapie adjuvante dans le traitement du cancer du sein

Alain Livartowski, Pierre Pouillart

Le calcul économique appliqué à la médecine établit une balance entre les coûts et les avantages d'une action de santé. Ces avantages peuvent être mesurés en termes physiques (décès évités, réduction du nombre d'hospitalisation, ...), en termes qualitatifs (amélioration de la qualité de vie) et monétaires. Cette définition recouvre le principe de l'analyse coût-utilité [1].

Toute innovation a un coût et ce qu'on attend d'elle, c'est un avantage. On entend par coût l'ensemble des coûts économiques (coût financier) et des conséquences pour le patient de la mise en œuvre d'un traitement (hospitalisation, pathologie iatrogène, etc.). On tient compte aussi des désavantages de la thérapeutique et du retentissement sur la qualité de vie. L'avantage attendu peut se traduire, en comparaison avec une population témoin, par une réduction des complications lointaines en rapport avec la maladie (mortalité, séquelles). L'avantage global peut être déterminé en incluant également des notions qualitatives concernant la qualité de vie.

Les avantages monétaires éventuels sont évalués par une analyse coût-bénéfice qui permet de faire le bilan économique entre l'augmentation des dépenses induites par l'innovation thérapeutique et leur diminution ultérieure dépendant de l'efficacité.

Dans l'inventaire des coûts s'ajoutent des coûts directs liés au traitement (biens et services médicaux, coûts hospitaliers, soins ambulatoires)

et des coûts indirects liés au retentissement social (coût du temps passé dans les structures de soins ou dans les transports, pertes économiques liées à l'inactivité temporaire ou définitive qui résulte de la maladie, de l'invalidité ou de la mort).

La méthodologie des essais thérapeutiques contrôlés n'est pas absolument nécessaire, les groupes de référence pouvant être des groupes historiques. Mais lorsque l'on dispose des résultats d'essais contrôlés, les conclusions s'en trouvent renforcées.

Ce travail a pour objet l'analyse coût-utilité de la chimiothérapie adjuvante appliquée sur une cohorte de patientes non ménopausées présentant un cancer du sein opérable.

La chimiothérapie adjuvante (CA) est une thérapeutique de complément appliquée après le traitement locorégional d'un cancer du sein dans le but de prévenir l'expression d'une maladie générale métastatique. Son efficacité a été démontrée dans de nombreux essais thérapeutiques. Plusieurs protocoles de chimiothérapie se sont révélés efficaces, mais leur application est limitée à certaines indications et le bénéfice démontré correspond à une réduction de la mortalité globale d'environ 25 % à cinq ans avec un effet qui se maintient à dix ans.

Méthode

Évaluation de l'efficacité

Dans le cas du cancer du sein, l'analyse des courbes de survie sans récurrence et des courbes de survie glo-

bale, entre une population traitée et une population témoin, permet de calculer le nombre de récidives évitées, le nombre de décès évités et par conséquent le nombre d'années de vie gagnées.

Évaluation des données économiques

Le coût de la maladie (CM) comprend l'ensemble des moyens nécessaires chaque année pour assurer le traitement d'une cohorte de malades. Le coût de la maladie inclut le coût du traitement local et le coût du traitement des récidives de la maladie auquel s'ajoute éventuellement celui de la chimiothérapie adjuvante. Le coût de la maladie est évalué en connaissant l'incidence de la maladie et le coût d'un cas ou coût annuel moyen.

Les résultats de la mise en œuvre de la CA sur une cohorte d'individus sont suivis par l'évaluation d'un risque annuel de récidive et d'un risque annuel de décès comparés à un groupe de référence. Pour chacun des deux groupes, le coût de la maladie peut être calculé.

La première année, pour le groupe de patientes traitées par une CA, CM comprend la somme du traitement local et de la CA. Pour le groupe de référence, CM se réduit au seul coût du traitement local.

Ainsi, au temps T_0 , le bilan se réduit au coût de la CA car le traitement loco-régional est identique dans les deux groupes. Au terme de chaque année, le bilan annuel revient à calculer la différence de coût liée à la morbidité dans chacun des deux groupes. La différence entre ces deux

groupes provient d'une réduction de la morbidité — c'est-à-dire du nombre de métastases — dans le groupe de patientes traitées préventivement. L'actualisation est nécessaire car les bilans se situent à différentes périodes. L'actualisation consiste à donner plus de poids aux coûts actuels qu'aux bénéfiques futurs et le taux d'actualisation traduit la préférence du présent*. En pratique, on postule souvent que la dépréciation est constante d'une période à l'autre ; cela signifie que 1 franc aujourd'hui est équivalent à $(1 + t)$ franc demain. Le bénéfice net actualisé (BNA) se définit comme la somme pondérée des bilans successifs affectés de poids décroissants [1, 2]. Les formules utilisées sont fournies en annexe.

L'analyse coût-bénéfice consiste à déterminer, pour une action donnée, les résultats en termes financiers, mais un des problèmes posés est la valorisation économique et monétaire des bénéfiques sanitaires comme, par exemple, le nombre de décès évités. La méthode la plus simple est de ne pas fixer d'équivalent monétaire à un tel bénéfice sanitaire mais de calculer les dépenses à consentir pour éviter la survenue d'un décès. Le coût consenti pour gagner une année de vie est le rapport du bénéfice net actualisé sur le total des années de vie gagnées.

Les QALY

Pour pondérer un indicateur d'efficacité par une appréciation de la qua-

lité de vie, on peut utiliser la méthode des QALY (*quality adjusted life years* : années de vie ajustées sur la qualité) [3, 4]. Les QALY font appel au concept d'utilité, théorie économique développée dans les années 1940 [5]. Dans un modèle analytique, on décrit une fonction (ou un algorithme) qui permet l'attribution d'un score compris entre 0 et 1. L'attribution peut être faite par le patient lui-même, son médecin ou un groupe d'experts [6].

Dans la méthode définie par Rosser, les quatre premières fonctions évaluent l'état fonctionnel : mobilité, soins élémentaires, activités habituelles, relations sociales. La cinquième fonction évalue l'état moral (tristesse, anxiété, ...) [7]. La méthode des QALY consiste à compter les années de vie en tenant compte de la qualité de vie, une année en parfaite santé compte pour 1, une année en moins bonne santé compte pour une fraction d'année. On obtient ainsi un équivalent en nombre d'années de vie en pleine santé.

On peut alors déterminer un coût par QALY, c'est-à-dire un coût par année de vie gagnée ajustée sur la qualité. Cet indicateur tient compte à la fois du coût, de l'efficacité et des conséquences sur la qualité de vie.

Analyse de sensibilité

On évalue l'ensemble des données épidémiologiques et des coûts avec une marge d'incertitude plus ou moins grande. Une partie importante de l'analyse consiste à tester la robustesse du modèle et à déterminer les variables sensibles. Une variable sensible provoque une modification

* En France, le taux d'actualisation en vigueur en 1992 est de 8 % et il est modifié tous les cinq ans par le commissariat général au Plan.

Tableau I
SURVIE GLOBALE ET SANS MÉTASTASES DES FEMMES
PRÉSENTANT UN CANCER DU SEIN
EN PRÉMÉNOPAUSE AVEC ADÉNOPATHIES AXILLAIRES ENVAHIES [8]

	Survie sans récidive		Survie globale	
	Témoins	CMF*	Témoins	CMF*
1 an	81,1 %	91,9 %	96,1 %	97,6 %
2 ans	61,8 %	78,0 %	87,8 %	91,8 %
3 ans	52,5 %	68,5 %	76,8 %	82,9 %
4 ans	46,4 %	63,2 %	70,3 %	77,3 %
5 ans	42,6 %	59,9 %	63,5 %	72,9 %

* CMF : maladies traitées par chimiothérapie.

importante des résultats pour une variation faible de sa valeur. L'analyse de sensibilité permet également de déterminer les variables pour lesquelles l'évaluation doit être la plus précise possible. Le modèle est dit robuste à deux conditions : (1) les données des variables sensibles doivent être fiables ; (2) aucune modification importante et plausible des variables ne doit inverser les conclusions de l'analyse.

Application à la chimiothérapie adjuvante dans le traitement du cancer du sein

Nous utiliserons, pour évaluer l'efficacité, les résultats des méta-analyses de R. Peto à cinq ans, des essais publiés dans la littérature et utilisant l'association cyclophosphamide, méthotrexate, fluoro-uracile (CMF) contre groupe contrôle avec l'indication de traiter les femmes présentant un cancer du sein en préménopause avec ganglions axillaires envahis (Tableau I) [8]. La probabilité de survenue des événements est déterminée dans le cas de la prescription d'une chimiothérapie adjuvante (CMF) et dans le groupe « témoin ». En faisant l'hypothèse que, dans les deux groupes, les décès observés sont en relation avec une maladie métastatique, il a été possible, chaque année, de déterminer pour les patientes traitées et les témoins, le nombre de malades en surveillance, le nombre de malades vivantes avec des métastases et le nombre de malades décédées.

Les données concernant le coût et la qualité de vie ont été mesurées dans une institution spécialisée, l'Institut Curie à Paris. Le coût du CMF et d'une année de traitement d'un cancer du sein métastasé est calculé par la méthode du coût complet direct. Le taux d'actualisation est celui actuellement en vigueur (8 %). Les conséquences sur la qualité de vie ont été mesurées à partir d'un auto-questionnaire et d'un algorithme permettant l'attribution d'une valeur dans l'échelle de Rosser [9]. Le questionnaire a été proposé à 230 patientes.

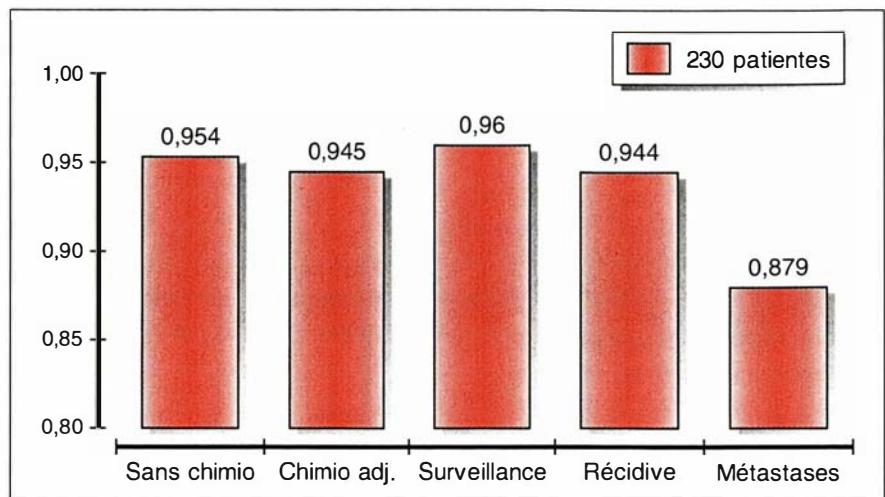


Figure 1. Mesure du QALY moyen sur un échantillon de 230 patientes traitées pour un cancer du sein. Exemple : une patiente traitée pour un cancer du sein métastasé pendant un an a un équivalent de vie en bonne santé de 0,879 année.

Hypothèses

Les résultats sur la mortalité des protocoles CMF chez des patientes de moins de 50 ans portent sur 6 453 patientes, 3 587 dans les groupes CMF et 2 916 dans les groupes témoins. Le taux de survie à cinq ans des patientes traitées par CMF est de 72,9 % contre 63,6 % dans les groupes témoins. La différence est hautement significative ($p < 0,0001$) avec une différence absolue de 9 % à cinq ans. En ce qui concerne la survie sans récurrence, la différence la plus nette entre les malades traitées et les malades non traitées se situe la première année. Le taux de survie sans récurrence à cinq ans est de 60 % dans le groupe traité et de 42,7 % dans le groupe témoin.

Le coût de la chimiothérapie adjuvante a été évalué sur un échantillon représentatif à 22 742 francs et le coût d'une année de traitement d'une patiente présentant un cancer du sein métastasé à 76 457 francs [10].

A partir des données du recensement de 1990, des évaluations de l'incidence du cancer du sein en France et des données des registres du cancer dont le *Registre bourguignon de pathologie gynécologique*, nous avons évalué le nombre de cancers du sein entre 35 et 49 ans à 5 500 cas environ dont 2 500 peuvent être considérés comme justifiables d'une chimiothérapie car présentant un envahisse-

ment ganglionnaire axillaire [11, 12]. Le coût de la chimiothérapie adjuvante a pu ainsi être évalué à 57 millions de francs (MF) par an pour une cohorte de patientes. La mesure des QALY aux différents stades de la maladie est représentée sur la figure 1 [13].

Résultats

A cinq ans, le nombre de maladies métastatiques évitées par le CMF a été évalué à 433, le nombre de décès évités a été évalué à 235 et le nombre d'années de vie gagnées a été évalué à 700 (figure 2, p. 1077, Tableaux II et III, p. 1076). Il devenait dès lors possible de déterminer chaque année le coût du traitement des patientes vivantes présentant des métastases et cela dans chacune des deux hypothèses (Tableau IV p. 1077).

L'évolution du bénéfice net actualisé (BNA) sur une période de cinq ans est représentée par la figure 3, p. 1077. Dans la mesure où il est positif à cinq ans, le bilan économique signifie un bénéfice virtuel de 25 MF.

En termes de QALY, la cohorte des patientes traitées par chimiothérapie adjuvante totalise 12 416 QALY en cinq ans contre 11 645 pour les patientes qui n'ont pas été traitées par chimiothérapie. Le gain est de

771 QALY, soit 771 années-femmes ajustées sur la qualité de vie.

Analyse de sensibilité

Lorsque le coût de la chimiothérapie adjuvante varie de 15 000 à 30 000 francs, le BNA reste positif mais passe de 44 MF à 6 MF. La modification du coût de la CA dans des proportions importantes par rapport à l'évaluation de départ ne fait pas varier les résultats de l'analyse. Lorsque le coût du traitement des métastases varie de 50 000 à 100 000 francs, le BNA varie de - 3 MF à + 50 MF. Le coût du traitement des métastases est donc une variable sensible, et elle est la seule de l'ensemble des variables testées.

Discussion

Les résultats de l'analyse coût-utilité de la chimiothérapie adjuvante mettent en évidence un gain sur les plans épidémiologique et économique, et en qualité de vie. Cette démonstration repose sur deux postulats.

Premier postulat : les données épidémiologiques sont utilisables et peuvent être intégrées dans le modèle. Un des biais parmi les plus importants est celui de l'évolution temporelle due à une modification des traitements. Dans notre analyse, nous utilisons les données des méta-analyses pour évaluer les résultats d'une stratégie de chimiothérapie adjuvante. Or, le protocole testé (CMF) est moins utilisé en France aujourd'hui que d'autres qui comprennent une anthracycline. Plusieurs essais thérapeutiques publiés récemment plaident pour une efficacité plus grande de ces nouveaux schémas, ce qui augmenterait encore l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante et conforterait encore les conclusions avancées.

Deuxième postulat : les résultats des méta-analyses sont extrapolables à une population générale. Un essai thérapeutique nécessite un contrôle strict des critères d'inclusion. Dans ces conditions, un certain nombre de sujets seront exclus dès l'entrée dans

l'essai, alors qu'ils auraient pu bénéficier de la thérapeutique sur le strict plan de l'indication. Les critères d'inclusion sont donc responsables d'un biais de sélection : biais entre la population de l'essai et la population générale. Une des façons de minimiser ces biais est de réaliser plusieurs essais thérapeutiques et de rassembler l'ensemble des résultats dans une méta-analyse. L'objectif est de minimiser les biais et de tempérer des résultats trop prometteurs. De telles méta-analyses n'existent pas toujours, ce qui pose alors le problème de l'extrapolation des résultats des essais thérapeutiques.

Dans un modèle très général, il serait pertinent de prendre en compte les effets non marchands, mais la difficulté consiste à les valoriser. Dans cette optique, il est plus simple de ne tenir compte que des coûts directs, ce qui a été fait dans notre étude.

Un autre problème est posé par l'utilisation des QALY. Les années pondérées par la qualité de la vie sont un outil destiné à mesurer l'efficacité

Tableau II

NOMBRE DE MÉTASTASES ET DE DÉCÈS DANS LES DEUX COHORTES
ÉVALUATION DES CAS ÉVITÉS (DONNÉES CUMULÉES)

	Métastases,			Décès,		
	Témoins	CMF*	Cas évités	Témoins	CMF	Décès évités
1 an	473	203	270	98	60	38
2 ans	955	550	405	305	205	100
3 ans	1 188	788	400	580	427	153
4 ans	1 340	920	420	743	568	175
5 ans	1 435	1 002	433	913	678	235

Tableau III

ÉTAT DE LA COHORTE TÉMOINS ET DE LA COHORTE CMF

	Cohorte témoins			Cohorte CMF*		
	Surveillance	Métastases, vivantes	Décès	Surveillance	Métastases, vivantes	Décès
1 an	2 027	375	98	2 297	143	60
2 ans	1 545	650	305	1 950	345	205
3 ans	1 312	608	580	1 712	360	428
4 ans	1 159	598	743	1 579	353	568
5 ans	1 064	523	913	1 497	325	678

* CMF : maladies traitées par chimiothérapie.

des thérapeutiques médicales. Les QALY associent en un chiffre unique la durée de la survie et la qualité de cette survie. Si une année supplémentaire de vie normale vaut 1, une année de vie avec des manifestations pathologiques vaut moins que 1.

Si la théorie des QALY est intéressante, elle est objet de controverse sur le plan des principes. Elle a pour hypothèse qu'une année de vie avec un QALY de 1 est équivalente à deux années de vie avec un QALY de 0,5. Elle permet néanmoins d'introduire un facteur de correction au calcul de la survie brute qui ne tient pas compte de la qualité de survie où, par définition, un patient vivant a un QALY de 1 quel que soit son état fonctionnel et moral.

Le calcul des QALY fournit un paramètre qui mesure l'efficacité de ce traitement en termes d'utilité. Ce paramètre pourrait être employé pour guider l'affectation des ressources : les thérapeutiques qui ont l'utilité la plus élevée étant financées en priorité. L'adoption du point de vue de l'utilitarisme (le bien du plus grand nombre) suppose que l'on puisse quantifier le « bien ». Or, ce paramètre est évalué de façon différente selon les personnes interrogées et leur expérience de la maladie en cause. La quantification d'une telle valeur est d'ailleurs toujours discutable [14].

L'analyse coût-utilité sous-entend la recherche d'un optimum collectif pour la santé. Elle peut permettre d'orienter le décideur lorsqu'un choix est possible, comme par exemple de développer ou non une stratégie de dépistage des cancers du sein. Ailleurs, il existe un consensus sur le traitement à appliquer, qui s'appuie sur des connaissances validées et accumulées avec les années, et qui peut faire considérer comme une faute grave de ne pas l'appliquer. Dans ce cas comme dans notre exemple, l'analyse coût-utilité n'est plus un outil d'aide à la décision mais plus simplement un outil d'évaluation. L'analyse économique, technique rationnelle, est parfois dénoncée comme dénaturant la vision humaniste de la médecine. Mais dans un environnement où l'économique prend une influence grandissante, il n'est pas éthique de ne pas influencer sur les grands objectifs et il n'est pas

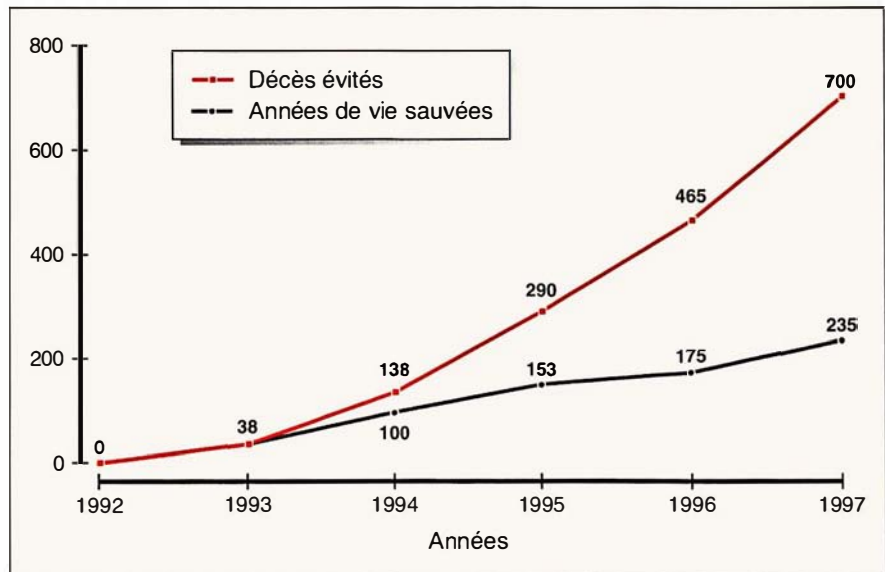


Figure 2. **Évaluation de l'efficacité.** Extrapolation France entière ; protocole CMF/témoin.

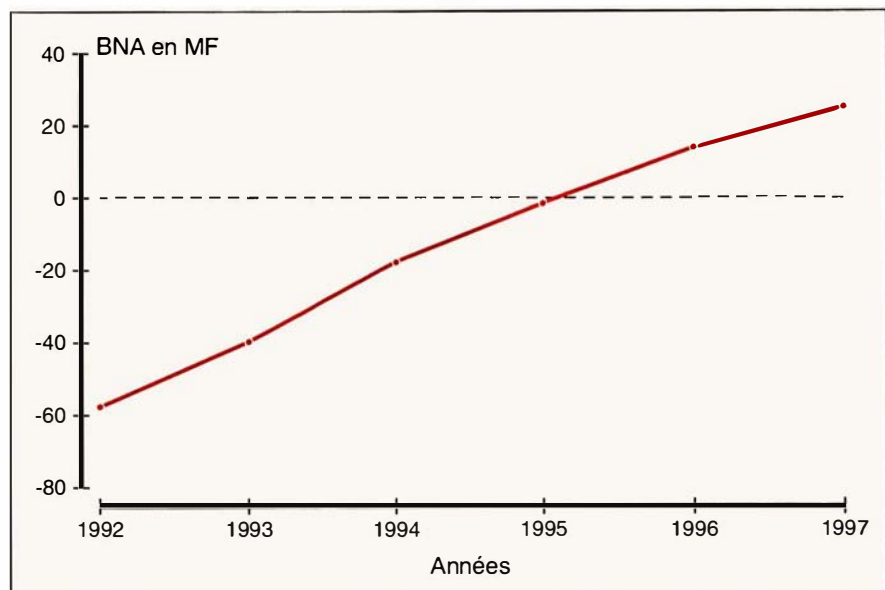


Figure 3. **Analyse coût-bénéfice.** Extrapolation France entière ; bénéfice net actualisé. Le BNA est négatif la première année et correspond à l'investissement de la chimiothérapie adjuvante. Compte tenu des maladies métastatiques évitées, il devient positif pour atteindre un gain de 25 MF à cinq ans.

Tableau IV		
COÛT DU TRAITEMENT DES MÉTASTASES		
	Témoins	CMF
1 an	28,67 MF	10,90 MF
2 ans	49,70 MF	26,38 MF
3 ans	46,45 MF	27,52 MF
4 ans	45,68 MF	26,95 MF
5 ans	39,95 MF	24,85 MF

RÉFÉRENCES

1. Walliser B. *Le Calcul économique*. Paris : La Découverte, 1990 : 5-21.
2. Auray JP, Duru G, Lamure M, Pelc A. *Les Fondements théoriques de l'évaluation en économie de la santé*. Lyon : Alexandre Lacasagne, 1990.
3. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977 ; 296 : 716-21.
4. Weinstein MC, Fineberg HV. *Clinical Decision Analysis*. Boston : Saunders, 1980 : 217-22.
5. Torrance GW. Utility approach to measuring health-related quality of life. *J Chron Dis* 1987 ; 40 : 593-600.
6. Rosser R, Kind P. A scale of valuations of states of illness : is there a social consensus ? *Int J Epidemiol* 1978 ; 7 : 347-58.
7. Kind P, Rosser R, Williams A. Valuation of quality of life : some psychometric evidence. In : Jones-Lee MW, ed. *The Value of Life and Safety*. Amsterdam : North-Holland Publishing Co, 1982 : 159-70.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Treatment of Early Breast Cancer. *Worldwide Evidence 1985-1990*, vol. 1, monography. Oxford : Oxford Medical Publications, 1990.
9. Gudex C, Kind P. *The QALY Toolkit*. University of York, Centre for health economics. Herlington-York YO1 5DD. York : University of York, 1987 : 10-26.
10. Livartowski A, Pouillart P. Financial Aspects of Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Treatment. Proceedings of the 4th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. St Gallen. Springer Verlag Switzerland, 1992 : 101.
11. Benhamou E, Laplanche A, Wartelle M, et al. *Incidence des cancers en France. 1978-1982*. Paris : Éditions Inserm, 1990.
12. Chaplain G, Cuisenier J, Le Dorze C. Le cancer du sein dans le département de la Côte-d'Or (1982-1987). Registre bourguignon de pathologie gynécologique. *Bull Cancer* 1990 ; 77 : 5-14.
13. Livartowski A, Guyot C, Lave C, et al. Cancer du sein. Mesure de la qualité de vie. *Bull Cancer* 1991 ; 78 : 502.
14. La Puma J, Lawlor EF. Quality-adjusted life-year. Ethical implications for physicians and policy makers. *JAMA* 1990 ; 263 : 2917-21.

raisonnable de ne pas évaluer nos stratégies thérapeutiques. Dans sa démarche, toute étude économique simule en fait le processus de décision jugé rationnel d'un décideur, qui, entre divers projets alternatifs, retient celui qui optimise l'utilité qu'il procure à travers l'ensemble de ses effets.

L'objectif de l'analyse coût-utilité est de mesurer les résultats d'une stratégie thérapeutique sur le triple point de vue de l'efficacité, du coût et de la qualité de vie. Dans notre étude, elle a permis de démontrer qu'une stratégie thérapeutique, même coûteuse comme la CA, permet d'augmenter la guérison d'un grand nombre de patientes sans majorer les dépenses de santé.

L'analyse coût-utilité a un attrait indéniable pour l'économiste de la santé, mais elle entraîne pour le médecin un nouveau devoir : celui d'éviter que les intérêts financiers de la collectivité dictent l'attitude à avoir face à un malade ■

CONSTANTES MESURÉES ET ABRÉVIATIONS UTILISÉES DANS LE TEXTE

Bilan : différence entre le CM (coût de la maladie) chez les malades recevant une CA (chimiothérapie adjuvante) (protocole CMF) et les témoins traités seulement locorégionalement.

Bénéfice net actualisé (BNA) : bilans annuels cumulés, pondérés par la dépréciation de la monnaie.

CM : coût de la maladie

CMF : protocole chimiothérapeutique associant cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluorouracile.

QALY (quality adjusted life years) : années de vie sauvées, pondérées pour leur qualité par un coefficient variant de 1 (bonne santé) à 0.

Annexe

On peut considérer la chimiothérapie adjuvante comme un investissement (I). Du point de vue économique, un investissement se présente comme une opération qui, en contrepartie des dépenses immédiates, procure des profits futurs.

Soit B_i le bénéfice brut de l'année i qui est la différence entre le coût de la maladie dans le groupe traité préventivement et le coût de la maladie dans le groupe témoin. On calcule le bénéfice net actualisé (BNA) qui, tenant compte de l'actualisation, s'écrit :

$$BNA = - I + \sum_{i=0}^n (B_i / (1 + t)^i)$$

Ce travail a été mené dans le cadre de l'appel d'offres « Évaluation économique des stratégies thérapeutiques et préventives » du département Biologie, Médecine et Santé du Ministère de la Recherche et de la Technologie et a bénéficié d'un soutien financier de la Caisse régionale d'assurance maladie de la région Ile-de-France (CRAMIF).

ADRESSE

A. Livartowski : *médecin assistant*. P. Pouillart : *professeur, chef de service, service de médecine oncologique*. Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75231 Paris Cedex 05, France.

TIRÉS A PART

A. Livartowski.