

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Indacatérol (Onbrez Breezhaler®) et broncho-pneumopathie chronique obstructive

J-L. CORHAY (1), R. LOUIS (2)

L'indacatérol est un nouveau bêta-2 agoniste à ultra- ou très longue durée d'action (ultra-LABA), à une prise par jour, développé pour le traitement de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO). Les études cliniques montrent que l'indacatérol produit une bronchodilatation rapide (dans les 5 minutes suivant son administration) et prolongée (au moins durant 24 heures) chez des patients BPCO. Il améliore de nombreux paramètres tels que la fonction respiratoire, la qualité de vie, les symptômes, la capacité à l'effort, l'hyperinflation statique et dynamique, le taux d'exacerbations, tout en étant bien toléré. Ces résultats justifient son utilisation dans la BPCO modérée à très sévère. Dans cet article, nous présentons une brève synthèse des principales études cliniques récentes sur l'indacatérol, sa comparaison avec d'autres agents pharmacologiques régulièrement utilisés dans la BPCO, ainsi que quelques informations pratiques sur son utilisation en routine.

MOTS-CLÉS : Bronchodilatateur - Broncho-pneumopathie chronique obstructive - Indacatérol

INDACATEROL (ONBREZ BREEZHALER®) AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

SUMMARY : Indacaterol is a novel ultra long-acting beta 2-agonist (ultra-LABA), given once-daily, developed for the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). The clinical studies suggest that indacaterol produces a rapid (within 5 minutes) and sustained bronchodilation (at least 24 hours) in patients with COPD. It improves also several important parameters as lung function, the quality of life, symptoms, exercise capacity, resting and dynamic hyperinflation, and exacerbations, while being well tolerated. These outcomes justify its use in moderate to very severe COPD patients. This review will give a brief summary of recent clinical data on the indacaterol, its comparison with other pharmacological agents used in the treatment of COPD, and also some information about its use in routine.

KEYWORDS : Bronchodilator - Chronic obstructive pulmonary disease - Indacaterol

INTRODUCTION

Les bronchodilatateurs en inhalation restent la pierre angulaire du traitement de fond dans tous les stades de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). De plus, les recommandations du Global initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) proposent, dès le stade II de la BPCO, un traitement régulier par un ou plusieurs bronchodilatateurs de longue durée d'action, auxquels peut être ajoutée la réhabilitation respiratoire (1). Jusqu'à présent, nous avons à notre disposition deux bêta-2 agonistes à longue durée d'action (LABA) : le salmétérol et le formotérol d'une durée d'action de 12 heures et donc à administrer deux fois par jour. Il existe également un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA) : le tiotropium à une prise par jour en raison de sa durée d'action de 24 heures. Le salmétérol et le formotérol sont des bronchodilatateurs plus efficaces que les bêta-2-agonistes à courte durée d'action et les théophyllines. Les LABA améliorent la fonction respiratoire, réduisent les symptômes et l'utilisation de bronchodilatateurs à courte durée d'action de secours, améliorent la capacité à l'effort et la qualité de vie, et, dans certaines études, diminuent la

réquence des exacerbations. Depuis le 1^{er} juin 2011, notre arsenal thérapeutique s'est enrichi de l'indacatérol, un nouveau bêta-2-agoniste à durée d'action prolongée, mais cette fois-ci à ultra-longue durée d'action (ultra-LABA) qui doit être administré une seule fois par jour par voie inhalée. Dans cet article, nous vous présentons une brève synthèse des données publiées récemment et surtout des principales études randomisées de phase 3 concernant l'indacatérol (Onbrez Breezhaler®, Novartis).

MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOCINÉTIQUE

L'indacatérol est un agoniste partiel pour les récepteurs bêta-2-mimétiques, avec une affinité pour ces derniers semblable au formotérol, mais intrinsèquement supérieure au salmétérol (2). En effet, l'indacatérol combine le groupe principal actif du formotérol avec cependant une structure légèrement modifiée et une chaîne plus rigide, cette dernière étant par ailleurs plus compacte et de plus petite taille que celle du salmétérol. Sa chaîne lipophile lui confère une durée d'action supérieure aux deux autres molécules en raison d'une plus forte affinité pour certaines régions de la membrane cellulaire, désignées sous le nom de radeaux lipidiques («lipid rafts» chez les auteurs anglo-saxons) qui sont riches en cholestérol.

(1) Professeur de Clinique, Chef de Clinique, (2) Professeur, Service de Pneumologie, CHU de Liège.

térol et en récepteurs aux β_2 -mimétiques. Ainsi, par exemple, l'affinité de l'indacatérol pour les «lipid-rafts» (piégeant les β_2 -mimétiques) est deux fois supérieure à celle du salmétérol (3). L'indacatérol, via les récepteurs bêta-2-adrénergiques, stimule alors l'adénylcyclase intracellulaire, l'enzyme catalysant la transformation de l'adénosine triphosphate (ATP) en 3', 5'-adénosine monophosphate cyclique (AMP cyclique). Les concentrations augmentées d'AMP cyclique induisent une relaxation de la musculature lisse des bronches. L'indacatérol produit une bronchodilatation de 24h chez le patient BPCO à des doses de 150, 300 et 600 μg /jour au moins aussi efficace que du formotérol 12 μg 2x par jour (4). Il induit une bronchodilatation rapide en 5 minutes, et sa rapidité d'action est semblable au formotérol et au salbutamol, mais supérieure au salmétérol (5, 6).

EFFICACITÉ CLINIQUE

Plusieurs essais cliniques randomisés, en double aveugle et multicentriques de phase III (INLIGHT 1, INLIGHT 2, INHANCE, INVOLVE, INSIST, INTENSITY INTEGRAL, INVIGORATE), conduits chez les sujets BPCO modérés à sévères (GOLD 2-3), montrent que l'indacatérol permet une amélioration des scores de symptômes (dyspnée), de la qualité de vie (score du questionnaire respiratoire de St Georges ou SGRQ) et de la fonction respiratoire supérieure au placebo et, pour certains paramètres, aux traitements broncho-dilatateurs de longue durée d'action existants tels que le formotérol, le salmétérol et le tiotropium.

INDACATÉROL VERSUS PLACEBO

Dans l'étude INLIGHT 1 (7) l'indacatérol, à 150 μg à une prise par jour, a été comparé au placebo sur une durée de 12 semaines chez 416 patients atteints de BPCO de stades 2 et 3. L'indacatérol a permis une amélioration du VEMS (Volume Expiré Maximum par Seconde) vallée (mesuré au matin avant toute prise de bronchodilatateurs) dès les jours 1 et 29 par rapport au placebo, l'amélioration après 12 semaines étant de $130 \pm 24\text{ml}$ ($p < 0.001$). Dans le même temps, l'indacatérol a significativement amélioré la symptomatologie et réduit l'utilisation de la médication de secours, tout en ayant un profil de tolérance similaire au placebo. Dans cette étude, l'effet du traitement sur le taux d'exacerbations n'a pas été étudié.

Les études décrites ci-dessous apportent d'autres arguments quant à l'efficacité de l'indacatérol dans ses différents dosages par rapport au placebo.

INDACATÉROL VERSUS AUTRES LABA

Dans l'étude INVOLVE (8), d'une durée de 52 semaines et incluant 1.732 patients, l'indacatérol, à 300 μg et à 600 μg /jour en une prise, a montré un meilleur contrôle des symptômes (dyspnée : mesurée par le Transition Dyspnea Index ou TDI; nécessité de la médication de secours : le salbutamol) par rapport au formotérol (2 x12 μg /jour) et au placebo. De plus, il existe une amélioration du VEMS par rapport au placebo plus importante que celle obtenue par le formotérol par rapport au placebo, tant au jour

Tableau I. Réduction du taux d'exacerbations de BPCO # (étude INVOLVE : adapté de la référence 8)

	Indacatérol 300 μg n = 437	Indacatérol 600 μg n = 428	Formotérol 24 μg n = 435	Placebo n = 432
Patients avec une exacerbation de BPCO, n (%)	133 (32,8)	116 (29,3)	126 (31,5)	145 (36,3)
Taux de patients sans exacerbation à 12 mois, % (95% IC)	63,1 (58,1-68,1)	66,7 (61,7-71,7)	65,0 (60,0-70,0)	57,0 (51,6-62,4)
Hazard ratio <i>versus</i> placebo (95% IC)	0,77 (0,61-0,98)*	0,69 (0,54-0,88)*	0,77 (0,61-0,98)*	
Taux d'exacerbations/patient et par an	0,60	0,57	0,56	0,74
Hazard ratio <i>versus</i> placebo (95% IC)	0,82 (0,63-1,06)	0,74 (0,56-0,97)*	0,75 (0,58-0,99)*	

p < 0,05 vs placebo. Pas de différences significatives entre l'indacatérol et le formotérol.
 BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
 # Exacerbation de BPCO : définie par l'apparition ou une aggravation soutenue dans le temps (>72 heures) de plus d'un symptôme respiratoire (toux, volume ou purulence des expectorations, purulence, dyspnée, wheezing), et nécessitant une intensification du traitement (par exemple : stéroïdes systémiques, antibiotiques, oxygène) ou une hospitalisation.

1 (+140 avec 300 µg et +170 ml avec 600 µg vs +110 ml; $p < 0,05$), qu'à la 12^{ème} semaine (+170 et 170 ml vs +70 ml; $p < 0,001$) et au terme d'une année (+160 et 150 ml vs +50 ml; $p < 0,001$) (Fig.1). Ces résultats confirment aussi que la bronchodilatation liée à l'indacatérol aux deux doses persiste avec le temps (pas de tachyphylaxie). Les effets sur le taux des exacerbations et le délai avant la première exacerbation étaient significativement améliorés avec l'indacatérol aux deux doses et avec le formotérol par rapport au placebo, mais il n'y avait pas de différence entre le formotérol et l'indacatérol (Tableau I).

Dans l'étude INLIGHT 2 (durée de 26 semaines et incluant 1.002 patients), l'indacatérol à la dose de 150 µg 1x par jour a montré sa supériorité par rapport au salmétérol 50 µg x 2 par jour en ce qui concerne l'amélioration du VEMS vallée à 12 et 26 semaines (+ 60 et +70 ml, $p < 0,001$), de la dyspnée (TDI) et la qualité de vie (score du-

GRQ) (Fig. 2), et la diminution du recours à la médication de secours (9). Ces avantages sur le salmétérol seront confirmés dans une étude plus récente (INSIST), d'une durée de 12 semaines et sur 1.123 patients (10). L'étude INTEGRAL, sur un nombre plus limité de patients ($n=68$), mais avec «cross over» et des périodes de traitements et de «wash-out» de deux semaines, a objectivé que l'indacatérol, à 300 µg en une prise par jour, permettait une amélioration du VEMS sur 24 h au jour 1 et au jour 14, supérieure non seulement au placebo mais aussi au salmétérol 50 µg administré deux fois par jour (11).

D'autres études intéressantes ont montré que l'indacatérol entraîne une plus grande réduction de l'hyperinflation statique que le formotérol (12), et que, par rapport au placebo, l'indacatérol entraîne une amélioration de la tolérance à l'effort et une réduction de l'hyperinflation statique et dynamique (13, 14). Ces deux résultats peuvent expliquer la réduction de la dyspnée, tant au repos qu'à l'effort, ressentie par le patient.

INDACATÉROL VERSUS LAMA

Dans l'étude INHANCE (15), d'une durée de 26 semaines et incluant 1.683 patients, l'indacatérol, à 150 µg et à 300 µg 1/jour, a montré par rapport au placebo et au tiotropium (18 µg en une prise/jour) une amélioration du VEMS vallée, tant au jour 1, qu'à la 12^{ème} et 26^{ème} semaine (critère d'évaluation primaire) (Fig. 3). Par rapport au tiotropium, l'indacatérol a entraîné aussi une réduction significative de la dyspnée (TDI), ainsi qu'une réduction du recours aux médicaments de secours; par contre, il n'y a pas eu de différence quant au taux d'exacerbations. Signalements, cependant, que le tiotropium a été admi-

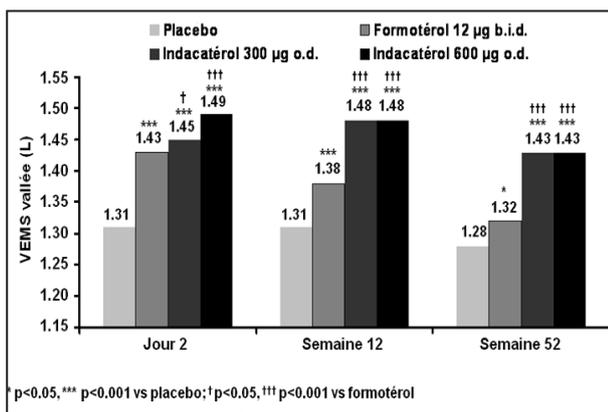


Figure 1. Effet bronchodilatateur de l'indacatérol (300 µg et 600 µg à 1 prise par jour) par comparaison avec le placebo et le formotérol (12 µg deux prises par jour) sur une durée d'un an (étude INVOLVE : adaptée de la référence 8).

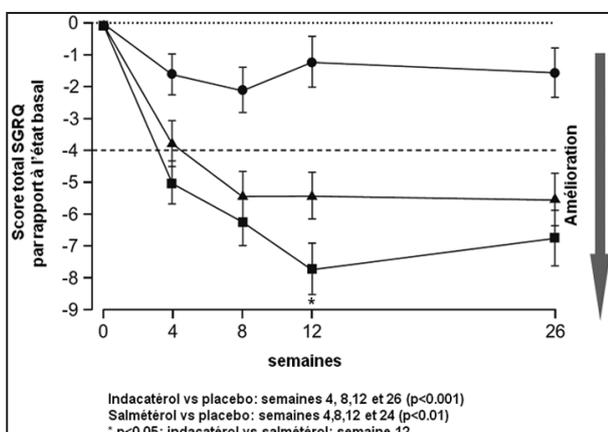


Figure 2. Changement du score total du questionnaire respiratoire de Saint-Georges (SGRQ) par rapport à l'état basal. Données présentées par la valeur moyenne ± ETM. ---- Seuil minimum de signification clinique (- 4 unités), ■ indacatérol à 150 µg/jour, ▲ salmétérol à 50 µg x 2/ jour, ● placebo (étude INLIGHT-2 : adaptée de la référence 9).

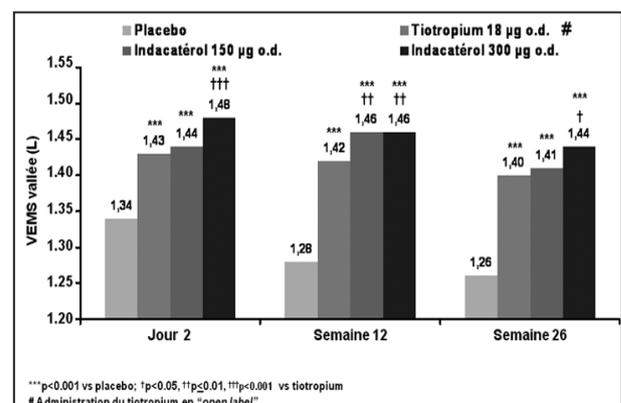


Figure 3. Effet bronchodilatateur de l'indacatérol (150 µg et 300 µg à 1 prise par jour) par comparaison avec le placebo et le tiotropium (18 µg 1 prise par jour) sur une durée de 26 semaines (étude INHANCE : adaptée de la référence 15).

nistré en ouvert («open label»). Cette étude ne permet donc pas formellement de conclure à une supériorité de l'indacatérol par rapport au tiotropium. Une autre étude (INTIME), celle-ci en double aveugle avec «cross over», mais de courte durée (2 semaines) et incluant un petit nombre de patients (n=169), a montré une supériorité de l'indacatérol sur l'amélioration du VEMS vallée au jour 14 à la dose de 150 µg/jour et pas de 300 µg/jour et ce, par rapport au tiotropium 18 µg/jour et au placebo (16). De même, les deux doses d'indacatérol au jour 1 ont procuré une bronchodilatation plus rapide (5 minutes post-dose) par rapport au placebo et au tiotropium (16). Une dernière étude, appelée INTENSITY (17), cette fois-ci en aveugle avec la technique du «double dummy» et sur une durée de 12 semaines (patients : n=1.598), a confirmé que l'indacatérol, par rapport au tiotropium, était supérieur pour améliorer la dyspnée (TDI) et la qualité de vie (SGRQ), et pour réduire l'utilisation des médicaments de secours. Par contre, les deux traitements étaient comparables en termes de bronchodilatation, avec cependant une bronchodilatation plus rapide pour l'indacatérol dès la première dose (17). Nous attendons aussi prochainement les résultats de l'étude INVIGORATE, d'une durée d'un an, indacatérol *versus* le tiotropium, en double aveugle, avec les exacerbations comme premier point de critère de jugement secondaire.

MODE D'ADMINISTRATION, TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ

Deux posologies d'indacatérol (gélules de poudre à inhaler de 150 et 300 µg de maléate d'indacatérol), toutes deux présentées actuellement en conditionnement de 30 gélules à inhaler, sont disponibles en pharmacie. La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule de 150 µg une fois par jour et ce, à l'aide de l'inhalateur de poudre sèche monodose Breezhaler®. La posologie ne doit être augmentée à 300 µg (dose maximale) que sur avis médical. Le traitement devra être pris quotidiennement à heure fixe dans la journée. L'efficacité de l'indacatérol n'est pas affectée par le moment de sa prise; ainsi, dans l'étude INPUT, la prise de l'indacatérol le soir a permis d'obtenir les mêmes résultats sur les symptômes et la fonction respiratoire que la prise du traitement le matin (18). L'indacatérol inhaler ou Breezhaler® est simple à utiliser et a une faible résistance à l'inhalation; il reste efficace même dans les BPCO les plus sévères (19). Une seule inhalation par jour à raison de 150 ou 300 µg d'indacatérol

(Onbresz Breezhaler®) pourrait favoriser la compliance chez des patients souvent polymédiqués. Le profil de tolérance est satisfaisant, semblable aux autres β2-mimétiques, hormis une toux transitoire immédiatement après l'inhalation chez 17% à 20% des patients et qui dure approximativement de 6 à 12 secondes (7, 8, 9,15). Enfin, son action quasiment sélective sur les récepteurs β2-adrénergiques ne provoque que des effets secondaires minimes au niveau cardio-vasculaire, et notamment sur le rythme cardiaque, rendant ainsi son utilisation sûre (20).

CONDITIONS DE REMBOURSEMENT ET RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La firme Novartis a obtenu le feu vert de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) depuis le 1^{er} décembre 2009 pour la mise sur le marché de l'indacatérol comme traitement de maintenance de patients adultes atteints de BPCO. Il est remboursé en Belgique, depuis le 1^{er} juin 2011, dans le traitement de fond de la BPCO dès le stade 2. Par contre, l'absence de données suffisantes ne permet pas, pour l'instant, son utilisation dans le traitement de l'asthme. Il ne peut non plus être utilisé comme médication de secours.

CONCLUSION

L'administration de l'indacatérol est associée à une amélioration significative et cliniquement importante de la fonction respiratoire. Elle s'accompagne aussi d'une réduction de l'essoufflement et d'une amélioration de la qualité de vie qui sont comparables, voire supérieures, à celles obtenues par un traitement par salmétérol, formotérol ou tiotropium. Durant le traitement par indacatérol, les

I: Léger	II: Modéré	III: Sévère	IV: Très Sévère
<ul style="list-style-type: none"> • VEMS/CVF < 70% • VEMS ≥ 80% prédites 	<ul style="list-style-type: none"> • VEMS/CVF < 70% • 50% < FEV₁ < 80% prédites 	<ul style="list-style-type: none"> • VEMS/CVF < 70% • 30% ≤ VEMS < 50% prédites 	<ul style="list-style-type: none"> • VEMS/CVF < 70% • VEMS < 30% prédites ou VEMS < 50% prédites plus chronic respiratory failure
Eviction des facteurs de risque; vaccination influenza →			
Ajouter bronchodilatateur courte durée selon besoin →			
Ajouter un ou plusieurs bronchodilatateurs longue durée en entretien + réhabilitation respiratoire			
Ajouter corticoïdes inhalés si exacerbations répétées			
Ajouter O ₂ au long cours si IRC Envisager traitements chirurgicaux			
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Indacatérol</div>			

Figure 4. Place de l'indacatérol dans le traitement de fond de la BPCO en état stable en fonction du stade de sévérité (GOLD 2009).

besoins en médicaments de secours sont diminués. En outre, les études cliniques ont montré, d'une part, que l'indacatérol maintenait ses effets favorables au moins jusqu'à un an et, d'autre part, qu'il était associé à un bon profil de sécurité et de tolérance.

L'indacatérol est aussi le premier bronchodilatateur unique quotidien à associer une bronchodilatation de 24 heures cliniquement pertinente, combinée à un déclenchement de l'effet dans les 5 minutes suivant son administration. Sa rapidité d'action et son administration une fois par jour chez des patients polymédiqués pourraient améliorer l'adhérence du patient BPCO à son traitement (21). Il peut être utilisé seul ou en association avec, par exemple, du tiotropium et/ou des corticostéroïdes inhalés, dans le traitement de fond, et cela dès le stade 2 de la BPCO (Fig. 4). De plus, à l'avenir, il pourrait être un partenaire très intéressant pour de nouvelles combinaisons de traitement dans la BPCO: associations fixes avec de nouveaux anticholinergiques de longue durée d'action et/ou de corticostéroïdes inhalés (en cours d'investigation) à une prise par jour dans le traitement de fond de la BPCO.

BIBLIOGRAPHIE

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).— Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [http://www.goldcopd.com], Updated 2009. At: www.goldcopd.com.
- Batram C, Charlton SJ, Cuenoud B, et al.— In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled beta(2) adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, **317**, 762-770.
- Lombardi D, Cuenoud B, Krämer SD.— Lipid membrane interactions of indacaterol and salmeterol : do they influence their pharmacology properties? *Eur J Pharm Sci*, 2009, **38**, 533-547.
- Bauwens O, Ninane V, Van de Maele B, et al.— 24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in subjects with COPD : comparison with placebo and formoterol. *Curr Med Res Opin*, 2009, **25**, 463-470.
- Naline E, Trifilieff A, Fairhurst RA, et al.— Effect of indacaterol, a novel long-acting beta2-agonist, on isolated human bronchi. *Eur Respir J*, 2007, **29**, 575-581.
- Balint B, Watz H, Amos C, et al.— Onset of action of indacaterol in patients with COPD : comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obst Pulm Dis*, 2010, **5**, 311-318.
- Feldman G, Siler T, Prasad N, et al., the INLIGHT 1 study group.— Efficacy and safety of indacaterol 150 µg once-daily in COPD : a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulmon Med*, 2010, 10. http://www.biomed-central.com/1471-2466/10/11.
- Dahl R, Chung KF, Bull R, et al.— Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*, 2010, **65**, 473-479.
- Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al.— Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD : a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J*, 2011, **37**, 273-279.
- Korn S, Kerwin E, Atis S, et al., INSIST study group.— Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD : a 12-week study. *Respir Med*, 2011, **105**, 719-726.
- LaForce G, Aumann J, de Teresa Parreño L, et al.— Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 mg) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011, **24**, 162-168.
- Beier J, Beeh KM, Brookman L, et al.— Bronchodilator effects of indacaterol and formoterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*, 2009, **22**, 492-496.
- Khindri S, Eeg M, Drollmann AF, Beeh KM.— The effect of indacaterol maleate on dynamic lung hyperinflation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, **179**, A2464.
- O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W, et al., on behalf of the INABLE 1 study group.— Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med*, 2011, **105**, 1030-1036.
- Donohue JF, Fogarty C, Lötval J, et al.— Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease : indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, **182**, 155-162.
- Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, et al., and INTIME study investigators (INDacaterol & TIotropium: Measuring Efficacy).— Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respir Res*, 2010, **11**, 135.
- Buhl R, J Dunn LJ, Disdier C, et al.— On behalf of the INTENSITY study investigators. 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J*, 2011, May 26.
- Magnussen H, Verkindre C, Jack D, et al.— Indacaterol once-daily is equally effective dosed in the evening or morning in COPD. *Respir Med*, 2010, **104**, 1869-1876.
- Pavkov R, Mueller S, Fiebich K, et al.— characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr Med Res Opin*, 2010, **26**, 2527-2533.
- Worth H, Chung KF, Felser JM, et al.— Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med*, 2010, **105**, 571-579.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C.— A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*, 2001, **23**, 1296-1310.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr J-L. Corhay, Service de Pneumologie, CHU Sart-Tilman, B-35 4000 Liège, Belgique.
Email : jlcorhay@chu.ulg.ac.be