

# Chapitre 19

## Résistances du VIH aux antirétroviraux chez des patients suivis en routine au Cameroun selon l'approche de santé publique recommandée par l'OMS\*

Charles KOUANFACK, Christian LAURENT, Avelin Fobang AGHOKENG, Céline MONTAVON, Alain KENFACK, Anke BOURGEOIS, Sinata KOULLA-SHIRO, Eitel MPOUDI-NGOLÉ, Martine PEETERS, Eric DELAPORTE

Afin de favoriser l'accès au traitement antirétroviral, de nombreux pays à ressources limitées utilisent l'approche de santé publique recommandée par l'OMS. Cette approche repose, notamment, sur des schémas thérapeutiques standardisés et des critères d'initiation et de changement du traitement basés sur l'évolution clinique de la maladie et, le cas échéant, sur la numération des lymphocytes T CD4 (la mesure de la charge virale n'étant pas réalisable chez la majorité des patients sous antirétroviraux) [2, 11, 12]. Un taux élevé de résistances aux antirétroviraux pourrait toutefois résulter de cette stratégie, certains patients en échec virologique (non diagnostiqué) continuant à recevoir, pour des durées variables, les mêmes schémas thérapeutiques avec le risque de compromettre l'efficacité des traitements de deuxième ligne et de favoriser la transmission de souches virales résistantes [4].

L'étude des échecs virologiques et des mutations de résistance aux antirétroviraux chez des patients suivis en routine selon cette approche de santé publique est donc indispensable, afin de déterminer, notamment, si les traitements de seconde ligne recommandés par l'OMS en cas d'échec du traitement antérieur sont efficaces dans le contexte de pays à ressources limitées. Nous rapportons ci-dessous les résultats virologiques, en termes de charge virale VIH-1 plasmatique et de mutations génotypiques de résistance aux antirétroviraux, chez des patients justement traités au Cameroun selon l'approche de santé publique recommandée par l'OMS.

### Méthodes

Une enquête transversale a été réalisée à l'hôpital de jour de l'Hôpital central de Yaoundé, entre novembre 2006 et octobre 2007, chez des patients de plus de

---

\* Traduction de l'article publié dans la revue *Clinical Infectious Diseases* : Kouanfack C, Montavon C, Laurent C, Aghokeng A, Kenfack A, Bourgeois A, Koulla-Shiro S, Mpoudi-Ngole E, Peeters M, Delaporte E. Low levels of antiretroviral-resistant HIV infection in a routine clinic in Cameroon that uses the World Health Organization (WHO) Public Health Approach to monitor antiretroviral treatment and adequacy with the WHO recommendation for second-line treatment. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48(9) : 18-22.

18 ans infectés par le VIH lors de leur visite de suivi après 12 ou 24 mois de traitement antirétroviral ( $\pm 2$  mois). Le protocole de cette étude avait été approuvé par le comité national d'éthique du Cameroun. Le traitement antirétroviral est disponible à l'Hôpital central depuis 2001. Son coût à la charge des patients a progressivement diminué, pour atteindre la gratuité en mai 2007. Simultanément, le coût de la numération des lymphocytes T CD4 a également baissé, mais une partie de celui-ci reste à la charge du patient. Enfin, le coût de la charge virale incombe entièrement au patient. Après obtention du consentement éclairé des patients, un questionnaire standardisé a été utilisé pour recueillir les informations démographiques, cliniques et thérapeutiques (dont l'observance au traitement antirétroviral).

Dix millilitres de sang total ont été prélevés dans des tubes EDTA chez chaque patient. Après centrifugation, les aliquots plasmatiques ont été congelés à  $-80^{\circ}\text{C}$ . La distinction entre infection par le VIH-1 groupe M, N, ou O et infection par le VIH-2 a été établie par un test ELISA maison [9]. La mesure de la charge virale VIH-1 plasmatique a été déterminée par une RT-PCR en temps réel générique de deuxième génération (Biocentric), avec un seuil de détection de 300 copies/ml [6]. Les mutations génotypiques de résistance aux antirétroviraux ont été recherchées pour les souches du VIH-1 groupe M à l'aide d'un test maison décrit par ailleurs [10], en cas de charge virale supérieure à 1 000 copies/ml. Les souches du VIH-1 groupe O ont été amplifiées et séquencées par un autre test maison en utilisant des amorces spécifiques du groupe O. Les mutations génotypiques de résistance ont été recherchées sur les gènes de la protéase et de la transcriptase inverse, puis ont été interprétées à l'aide de l'algorithme de l'Anrs (version de juillet 2007). L'identification des sous-types et des formes recombinantes circulantes du VIH-1 a été faite par arbre phylogénétique et analyse des recombinaisons, comme décrit par ailleurs [8].

## Résultats

Quatre cent vingt-sept patients traités par antirétroviraux ont été recrutés, dont 249 après 12 mois de traitement et 178 après 24 mois. Tous les patients étaient naïfs de traitement antirétroviral (y compris de traitement pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH) lors de l'initiation du traitement à l'Hôpital central. Une patiente seulement, traitée depuis 24 mois, était infectée par le VIH-1 groupe O (sérologie positive confirmée par PCR). Tous les autres patients étaient infectés par le VIH-1 groupe M. Tous les patients étaient sous traitement au moment du recrutement dans l'étude. Leurs caractéristiques démographiques et cliniques sont présentées dans le *tableau 1*. Presque tous les patients avaient reçu, en première intention, un traitement de lamivudine, stavudine ou zidovudine, et éfavirenz ou névirapine, dont 246 patients (98,8 %) recrutés au 12<sup>e</sup> mois et 172 (98,6 %) recrutés au 24<sup>e</sup> mois. Trente-six des 427 patients (8,4 %) avaient changé de traitement pour des raisons médicales (effets indésirables majeurs, grossesse ou incompatibilité avec le traitement antituberculeux) ; dans la plupart des cas, la stavudine avait été remplacée par la zidovudine et la névirapine par l'éfavirenz. Trente-quatre patients (8,0 %) avaient interrompu le traitement pour des raisons personnelles (contraintes financières, voyage, médecine traditionnelle, approvisionnement tardif).

Cinquante-cinq patients (22,1 %, intervalle de confiance à 95 % [IC<sub>95%</sub>] 17,1-27,8 %) au 12<sup>e</sup> mois et 45 (25,3 %, IC<sub>95%</sub> 19,1-32,3 %) au 24<sup>e</sup> mois avaient

Tableau 1  
**Caractéristiques des patients infectés par le VIH  
 après 12 et 24 mois de traitement antirétroviral**

Variable	Mois 12 (n = 249)	Mois 24 (n = 178)
Sexe		
– femmes	176	130
– hommes	73	48
Âge médian (EIQ)		
– femmes	35 (27-49)	37 (31-44)
– hommes	40 (34-46)	41 (36-49)
Traitement antirétroviral de première ligne		
– 3TC + d4T + NVP	118	104
– 3TC + AZT + NVP	9	1
– 3TC + d4T + EFV	58	40
– 3TC + AZT + EFV	61	27
– 3TC + d4T + IDV	...	3
– 3TC + AZT + IDV	1	2
– 3TC + ddl + EFV	2	1
Changement de traitement	20	16
Interruption de traitement	10	24
Examens biologiques réalisés pendant le suivi		
– charge virale	0	14
– numération des CD4 <sup>a</sup>	136	78

Les données sont exprimées en nombre de patients, sauf indication contraire.

3TC ; lamivudine ; AZT, zidovudine ; d4T, stavudine ; ddl, didanosine ; EFV, éfavirenz ; NVP, névirapine ; IDV, indinavir.

EIQ, écart interquartile.

<sup>a</sup> Numération des lymphocytes T CD4 au cours des six derniers mois.

une charge virale VIH-1 plasmatique supérieure à 500 copies/ml, correspondant à la définition habituelle de l'échec virologique (*tableau 2*). La charge virale médiane chez ces patients était plus faible au 12<sup>e</sup> mois qu'au 24<sup>e</sup> mois. Parmi ces 100 patients, 81 avaient une charge virale supérieure à 1 000 copies/ml. Les souches virales ont pu être génotypées chez 72 de ces patients (88,9 %). Différents sous-types et formes recombinantes circulantes du groupe M étaient observés : CRF02-AG (44 patients), D (7 patients), A-Cam (sous-groupe de sous-type A, 5 patients), A (4 patients), F (4 patients), CRF11cpx (3 patients), G (2 patients), CRF13cpx (2 patients) et CRF01-AE (1 patient). Parmi les 72 souches virales génotypées, 41 présentaient une ou plusieurs mutations majeures de résistance aux antirétroviraux, dont 11 sur 34 au 12<sup>e</sup> mois (32,4 %) et 30 sur 38 au 24<sup>e</sup> mois (78,9 %). La prévalence des résistances du VIH était ainsi au minimum de 4,4 % (11/249, IC<sub>95%</sub> 2,2-7,8 %) au 12<sup>e</sup> mois et de 16,9 % (30/178, IC<sub>95%</sub> 11,7-23,2 %) au 24<sup>e</sup> mois.

Cinquante-cinq patients avaient une charge virale supérieure à 10 000 copies/ml (correspondant au seuil recommandé par l'OMS pour définir l'échec virologique dans les pays à ressources limitées). Par rapport aux patients qui avaient une charge virale supérieure à 1 000 copies/ml, ceux dont la charge virale était supérieure à 10 000 copies/ml étaient plus souvent infectés par des souches résistantes aux antirétroviraux (41/72, 56,9 %, *versus* 37/51, 72,5 %).

Tableau 2  
**Résultats virologiques chez les patients infectés par le VIH  
 après 12 et 24 mois de traitement antirétroviral**

Variable	Mois 12 (n = 249)	Mois 24 (n = 178)
Charge virale > 500 copies/ml	55 (22,1 %)	45 (25,3 %)
Charge virale médiane (EIQ) <sup>a</sup> , log <sub>10</sub> copies/ml	3,1 (3,0-4,4)	4,4 (3,4-5,2)
Charge virale > 1 000 copies/ml	41 (16,4 %)	40 (22,5 %)
Amplification par PCR des échantillons avec charge virale > 1 000 copies/ml	34/41	38/40
Présence d'au moins une mutation génotypique majeure dans les échantillons amplifiés	11/34	30/38
<b>Résistances génotypiques</b>		
– 3TC-FTC seulement	1	0
– NVP-EFV seulement	1	3
– 3TC-FTC + NVP-EFV	7	20
– 3TC-FTC + AZT-d4T + NVP-EFV	1	4
– 3TC-FTC + AZT-d4T + NVP-EFV + ABC + TDF	1	0
– 3TC-FTC + AZT-d4T + NVP-EFV + ddl + ABC-TDF	0	1
– 3TC-FTC + AZT-d4T	0	1
– 3TC-FTC + AZT-d4T + IDV	0	1
<b>Mutations de résistance aux INNTI<sup>b</sup></b>		
– K103N	6	8
– Y181C	3	3
– Y188L	1	1
– G190A	...	1
– K101EK	...	1
– V106A	...	1
– K101E, G190S/A	...	2
– K103N, G190A	...	1
– K103N, A98S	...	2
– K103N, P225H	...	3
– K103N, Y181C	...	1
– K103N, M230L	...	1
– K103N, K101KP	...	1
– K101EK, Y181CY, G190A	...	1
– K103N, Y188L, A98S	...	1
<b>Mutations de résistance aux INTI<sup>c</sup></b>		
– T215Y	1	1
– M41L, D67N, L210W, T215Y	1	...
– M41L, T215FY	...	2
– M41L, L74V, T215Y	...	1
– D67N, K70R, K219Q	...	1
– D67N, K70R, K219E	...	1
– D67N, K70R, T215Y, K219Q	...	1
– M184V	10	27
Résistance après changement de traitement	2/20	3/16
Résistance après interruption du traitement	0/10	14/24

Les données sont exprimées en nombre (%) de patients, sauf indication contraire.

3TC : lamivudine ; AZT : zidovudine ; d4T : stavudine ; ddl : didanosine ; FTC : emtricitabine ; ABC : abacavir ; TDF : ténofovir ; EFV : éfavirenz ; NVP : névirapine ; IDV : indinavir ; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

EIQ : écart interquartile.

<sup>a</sup> La charge virale médiane a été calculée pour les échantillons ayant une charge virale > 500 copies/ml.

<sup>b</sup> Les mutations A98S et K101KP sont associées à une résistance possible aux INNTI, les autres mutations présentées ici sont associées à une résistance majeure aux INNTI.

<sup>c</sup> Les mutations de résistance aux INTI comprennent les mutations aux analogues de la thymidine M41L, D67N, K70R, T215Y/F et K219Q/E.

Le *tableau 2* présente les antirétroviraux auxquels les souches virales étaient résistantes et les différentes mutations observées. Au 12<sup>e</sup> mois, sur les onze patients qui présentaient des souches résistantes, dix avaient des souches résistantes à la lamivudine, dix avaient des souches résistantes aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI, névirapine et éfavirenz), et deux avaient des souches présentant des mutations aux analogues de la thymidine (TAM), qui confèrent une résistance à la zidovudine et à la stavudine. Sept patients étaient porteurs de souches résistantes à deux des trois molécules antirétrovirales incluses dans leur traitement, et deux patients étaient porteurs de souches résistantes aux trois molécules. Un patient était infecté par une souche qui présentait plusieurs mutations associées aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), avec un risque de résistance croisée à l'abacavir et, potentiellement, au ténofovir. Au 24<sup>e</sup> mois, 28 des 30 souches virales résistantes ont été isolées chez des patients traités par lamivudine, zidovudine ou stavudine, et névirapine ou éfavirenz. Deux des six patients qui avaient reçu des inhibiteurs de la protéase avaient des souches résistantes aux deux INTI reçus, et un de ces patients avait une souche présentant des mutations majeures aux inhibiteurs de la protéase (V82A et L90M). Les 28 autres patients étaient tous porteurs de souches résistantes à la névirapine et à l'éfavirenz, 25 étaient porteurs des souches résistantes à la lamivudine et l'emtricitabine, et cinq avaient des souches présentant également des TAM. Parmi ces 28 patients, 25 présentaient des souches résistantes à deux (20 souches) ou trois molécules (cinq souches) incluses dans leur schéma thérapeutique. La mutation D67DN, associée à une résistance en présence d'autres TAM, était retrouvée dans les souches de trois autres patients. De même, la mutation Y115FS, associée à une résistance à l'abacavir en présence d'autres mutations, était retrouvée dans la souche d'un patient. Enfin, un patient était porteur d'une souche présentant des mutations associées aux INTI et provoquant une résistance croisée à des molécules non reçues, telles que la didanosine et, éventuellement, l'abacavir et le ténofovir. Alors que toutes les souches virales résistantes aux INNTI du 12<sup>e</sup> mois n'avaient qu'une seule mutation majeure, 11 souches du 24<sup>e</sup> mois présentaient deux mutations majeures et deux souches présentaient trois mutations majeures (15 souches n'en présentant qu'une seule). La patiente infectée par le VIH-1 groupe O avait une souche résistante à la lamivudine et à l'emtricitabine (mutation M184V), ainsi qu'à la névirapine et à l'éfavirenz (mutations A98G et Y181C) ; toutefois, les mutations associées aux INNTI pouvaient être des polymorphismes naturels caractéristiques du VIH-1 groupe O.

## Discussion

Les taux de résistance du VIH aux antirétroviraux observés dans cette enquête au Cameroun demeurent relativement faibles chez des patients suivis en routine selon l'approche de santé publique recommandée par l'OMS (4,4 % au 12<sup>e</sup> mois et 16,9 % au 24<sup>e</sup> mois). Toutefois, chez la majorité des patients infectés par des souches virales résistantes, celles-ci présentaient des mutations génotypiques majeures associées à des résistances à au moins deux des trois molécules antirétrovirales incluses dans leur schéma thérapeutique (87,8 %). Cette forte proportion s'explique, notamment, par l'utilisation, dans les schémas thérapeutiques de première ligne, de deux antirétroviraux à faibles barrières génétiques (la lamivudine et les INNTI).

Une sous-estimation des taux de résistance ne peut être exclue, dans la mesure où cette enquête transversale a été exclusivement conduite chez des patients traités et toujours suivis et que les patients ayant abandonné leur suivi n'ont pas été inclus. Ces résultats sont néanmoins utiles pour les cliniciens qui assurent le suivi des patients. Ils constituent, par ailleurs, un indicateur de l'efficacité du programme d'accès aux antirétroviraux chez les patients encore sous traitement. À l'inverse, cette enquête ne fournit aucune information sur les causes d'abandon du traitement et de décès. La rétention des patients dans les programmes de prise en charge par les antirétroviraux demeure une préoccupation importante [5] et des études sont en cours pour mesurer ce paramètre nécessaire à l'évaluation de l'efficacité globale du programme national d'accès aux antirétroviraux au Cameroun.

Chez plus de 90 % des patients infectés par des souches virales résistantes, celles-ci présentaient simultanément des résistances à la lamivudine et à l'emtricitabine et des résistances à la névirapine et à l'éfavirenz, conformément à d'autres études [3, 7]. À l'exception de deux cas seulement, les souches virales présentant des mutations de résistance apparaissaient sensibles aux traitements de deuxième ligne recommandés par l'OMS (un inhibiteur de la protéase boosté associé, soit à l'emtricitabine ou la lamivudine, plus le ténofovir, soit à la didanosine et à l'abacavir). Ce résultat majeur est en contradiction avec celui d'une étude récente au Malawi, mais, dans cette dernière, le diagnostic de l'échec thérapeutique était basé sur des critères cliniques uniquement (entraînant, de fait, un diagnostic tardif) et les souches VIH-1 de sous-type C (qui sélectionnent préférentiellement la mutation K65R) prédominaient [3].

L'absence de résistance génotypique dans les souches virales de patients en échec virologique montre la difficulté d'interprétation d'un résultat unique de charge virale. La moitié seulement des patients ayant une charge virale supérieure à 1 000 copies/ml étaient porteurs de souches résistantes aux antirétroviraux, contre 70 % des patients ayant une charge virale supérieure à 10 000 copies/ml. Ce résultat conforte la recommandation de l'OMS de ne passer à un traitement de deuxième ligne que lorsque la charge virale est supérieure à 10 000 copies/ml [12]. Toutefois, quel que soit le seuil retenu, l'utilisation exclusive de la charge virale pour décider d'un changement de traitement, sans aide à l'observance et sans accès aux tests de résistance après un échappement virologique confirmé, peut conduire à des changements thérapeutiques non justifiés chez des patients inobservants et engendrer des dépenses financières superflues (passage inutile à des traitements de deuxième ligne plus onéreux). En revanche, pour la moitié des patients ayant une charge virale supérieure à 1 000 copies/ml, une utilisation appropriée de la charge virale éviterait l'accumulation de mutations de résistance qui compromet le pronostic à long terme et l'efficacité de certains schémas thérapeutiques de deuxième ligne.

En conclusion, nos résultats soulignent l'importance de la mesure de la charge virale pour aider à l'identification clinique des patients non observants. Toutefois, des méthodes alternatives d'évaluation de l'observance, moins sophistiquées et moins onéreuses, doivent être développées, notamment dans le cadre de la mise en œuvre des programmes d'accès aux antirétroviraux en milieu rural [1]. Par ailleurs, nos résultats montrent que les recommandations de l'OMS pour le traitement de deuxième ligne restent adaptées au contexte camerounais.

## Remerciements

Nous adressons nos sincères remerciements aux patients et aux personnels de l'Hôpital central de Yaoundé, ainsi qu'au personnel de Ensemble pour une solidarité thérapeutique hospitalière en réseau (Esther) (Gilles Raguin et Martine Dery).

## Financement

Ces travaux ont été financés par Ensemble pour une solidarité thérapeutique hospitalière en réseau (Esther), Paris, France, et l'Institut de recherche pour le développement – IRD (UMR 145), Montpellier, France.

## Références bibliographiques

1. Bisson GP, Gross R, Bellamy S, *et al.* Adherence monitoring pharmacy refill adherence compared with CD4 count changes for monitoring HIV-infected adults on Antiretroviral therapy. *PLoS Med* 2008 ; 5 : 777-89.
2. Gilks CF, Crowley S, Ekpini R, *et al.* The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. *Lancet* 2006 ; 368(9534) : 505-10.
3. Hosseinipour MC, van Oosterhout JJ, Weigel R, *et al.* The public health approach to identify antiretroviral therapy failure : high-level nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among Malawians failing first-line antiretroviral therapy. *AIDS* 2009 ; 23 : 1127-34.
4. Kantor R, Shafer RW, Follansbee S, *et al.* Evolution of resistance to drugs in HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy. *AIDS* 2004 ; 18 : 1503-11.
- 4bis. Kouanfack C, Montavon C, Laurent C, Aghokeng A, Kenfack A, Bourgeois A, Koulla-Shiro S, Mpoudi-Ngole E, Peeters M, Delaporte E. Low levels of antiretroviral-resistant HIV infection in a routine clinic in Cameroon that uses the World Health Organization (WHO). Public Health Approach to monitor antiretroviral treatment and adequacy with the WHO recommendation for second-line treatment. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48(9) : 1318-22.
5. Rosen S, Fox MP, Gill CJ. Patient retention in antiretroviral therapy programs in sub-Saharan Africa : a systematic review. *PLoS Med* 2007 ; 4 : e298.
6. Rouet F, Chaix ML, Nerrienet E, *et al.* Impact of HIV-1 genetic diversity on plasma HIV-1 RNA Quantification : usefulness of the Agence nationale de recherches sur le sida second-generation long terminal repeat-based real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction test. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 ; 45 : 380-8.
7. Sungkanuparph S, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Piyavong B, Chumpathat N, Chantratita W. Options for a second-line antiretroviral regimen for HIV-1-infected patients whose initial regimen of a fixed dose combination of stavudine, lamivudine, and nevirapine fails. *Clin Infect Dis* 2007 ; 44 : 447-52.
8. Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ. CLUSTAL W : improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res* 1994 ; 22 : 4673-80.

9. Vergne L, Bourgeois A, Mpoudi-Ngole E, *et al.* Biological and genetic characteristics of HIV infections in Cameroon reveals dual group M and O infections and a correlation between SI-inducing phenotype of the predominant CRF02\_AG variant and disease stage. *Virology* 2003 ; 310 : 254-66.
10. Vergne L, Diagbougba S, Kouanfack C, *et al.* HIV-1 drug-resistance mutations among newly diagnosed patients before scaling-up programmes in Burkina Faso and Cameroon. *Antivir Ther* 2006 ; 11 : 575-9.
11. WHO, UNAIDS, UNICEF. *Towards universal access : scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector : progress report*. WHO, Geneva, Switzerland, 2008. Available at <http://www.who.int/hiv/>. Accessed 24 March 2009.
12. WHO. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents : Recommendations for a public health approach*. WHO, Geneva, Switzerland, 2006. Available at <http://www.who.int/hiv/>. Accessed 24 March 2009.



# Accès décentralisé au traitement du VIH/sida

Évaluation de  
l'expérience  
camerounaise



*Sous la direction de  
Fred Eboko  
Claude Abé  
Christian Laurent*

anRS

Agence nationale de recherches  
sur le sida et les hépatites virales

COLLECTION  
SCIENCES SOCIALES  
ET SIDA

# **Accès décentralisé au traitement du VIH/sida : évaluation de l'expérience camerounaise**

Sous la direction de  
Fred Eboko, Claude Abé et Christian Laurent

**anRS**

Agence nationale de recherches  
sur le sida et les hépatites virales

## COMITÉ ÉDITORIAL

Fred Eboko, Claude Abé et Christian Laurent, Véronique Doré, Laurence Quinty, Marielle Aulagnier, Suzy Mouchet.

Le comité éditorial remercie Murièle Matignon pour la relecture attentive des manuscrits, ainsi que Névada Mendes pour le secrétariat.

Anrs - Collection Sciences sociales et sida  
Copyright Anrs - Paris février 2010  
ISBN : 978-2-910143-24-4  
ISSN : 1262-4837

Service information scientifique et communication - Anrs  
101, rue de Tolbiac 75013 Paris  
Tél : 01 53 94 60 32

*Les articles de cet ouvrage sont publiés sous la seule responsabilité de leurs auteurs*