

LA CHIMIO PRÉVENTION DU PALUDISME SAISONNIER : VALIDATION DU CONCEPT À NIAKHAR (2002 - 2004)

Cheikh SOKHNA¹ et Badara CISSÉ²

Contexte et justification

En zone sahélienne, la transmission du paludisme est strictement saisonnière. Le poids du paludisme est réparti essentiellement sur trois mois chaque année, de septembre à novembre. Pendant cette période, la morbidité et la mortalité palustres sont très élevées, non seulement chez les nourrissons, mais aussi chez les enfants âgés de moins de cinq ans qui représentent un des principaux groupes cibles des programmes nationaux de lutte contre le paludisme en Afrique.

Dans les stratégies de lutte contre le paludisme, le traitement préventif intermittent (TPI) constitue une alternative qui a déjà montré son efficacité chez la femme enceinte depuis plusieurs années. Le TPI peut être défini comme l'administration de médicaments, à des doses curatives, fournie lors d'occasions spécifiques telles que les visites anténatales ou les vaccinations de routine, dans l'objectif de prévenir l'infection pour une courte période, ou de traiter une infection en phase d'incubation. Les médicaments sont donc fournis qu'il y ait présence de parasites ou pas, qu'il y ait présence de symptômes ou pas. Les médicaments utilisés pour le TPI doivent être efficaces et dépourvus de toute toxicité. Cette approche préventive du TPI chez la femme enceinte a été ensuite adaptée à la prévention du paludisme chez des nourrissons en Tanzanie (SCHELLENBERG *et al.* 2001). L'administration du sulfadoxine-pyriméthamine (SP) à trois reprises pendant la première année de vie, à l'occasion des vaccinations de routine, a donné une efficacité protectrice de 59 %. Une autre étude démontre une efficacité de 64,7 % (MASSAGA *et al.* 2003). Les deux études conduites en Tanzanie, où la transmission palustre est intense et pérenne, ont abouti à une conclusion claire : le TPI chez le nourrisson a les

1 VITROME, IRD, Aix-Marseille Université, SSA, AP-HM, IHU-MI, Marseille, France.

2 Institut de Recherche en Santé, de Surveillance Épidémiologique et de Formation (IRESSEF) Diamniadio, Sénégal.

potentialités pour devenir un outil de première main pour la lutte contre le paludisme dans des zones hautement endémiques d'Afrique.

Cependant, dans de nombreuses régions d'Afrique, particulièrement celles où la transmission est saisonnière, le plus grand fardeau du paludisme concerne des enfants plus âgés qui ne peuvent être intégrés dans un schéma TPI du nourrisson. À part les moustiquaires imprégnées, il n'existe pas d'approche préventive pour prévenir l'infection palustre chez les jeunes enfants.

C'est pourquoi, avec le soutien de la Fondation Bill Gates et en partenariat avec l'Université de Londres, l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar et le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), l'IRD a entrepris entre 2002 et 2004 une série d'essais cliniques pour mesurer l'impact du TPI sur la morbidité attribuable au paludisme chez les enfants sénégalais âgés de moins de cinq ans, par l'administration d'antipaludiques à trois reprises durant la période de forte transmission du paludisme. Ce TPI est appelé maintenant *chimio-prévention du paludisme saisonnier* (CPS) ou *Seasonal Malaria Chemoprevention* (SMC).

L'endémie palustre à Niakhar

Une étude entomologique de la transmission du paludisme effectuée en 1995, année de forte pluviométrie, indiquait un taux d'inoculation entomologique moyen de 10 piqûres d'anophèles infectés par personne par an (ROBERT *et al.* 1998). À l'exception du village de Kotiokh, distant de 5 km de Diöhine, qui abrite quelques gîtes larvaires permanents, la transmission est strictement saisonnière avec un pic marqué en septembre. Elle est presque exclusivement assurée par *Anopheles arabiensis*.

Trois enquêtes transversales ont été effectuées en février, juin et novembre 1995. Du fait du caractère saisonnier de la transmission du paludisme, conséquence de la brièveté de la saison des pluies et de la pullulation des anophèles vecteurs, ces trois périodes de l'année sont celles où la prévalence attendue du paludisme était maximale (novembre), minimale (juin) et intermédiaire (février). L'indice plasmodique moyen (définition) de *Plasmodium falciparum* a été de 44,8 % en février, 35,5 % en juin et de 80,1 % en novembre ; il était maximum chez les enfants de 5 à 9 ans. Les fortes densités plasmodiales ont été observées presque exclusivement chez les enfants (NDIAYE *et al.* 1998).

Les accès palustres sont toujours associés à des pics de forte parasitémie et sont diagnostiqués d'une façon fiable par la méthode de la densité parasitaire en utilisant 5 000 parasites par μ l de sang comme valeur seuil chez les enfants. Les résultats préliminaires d'une étude dans les postes de santé de Niakhar confirment que la morbidité palustre est concentrée sur cinq mois, d'août à décembre. Durant les mois de septembre et octobre, le paludisme est responsable de plus de 85 % des cas de fièvre chez les enfants consultant dans les

dispensaires. Plus de 90% des accès palustres sont dus à *Plasmodium falciparum* (DELAUNAY 1998)

Comme dans la plupart des régions rurales d'Afrique tropicale, c'est chez les enfants que les prévalences et densités parasitaires les plus élevées sont observées. Le fait que l'indice plasmodique atteigne 85% en novembre dans la classe d'âge 5-14 ans suggère que la quasi-totalité des habitants de la zone d'étude est infectée au moins une fois chaque année en fin de saison des pluies. La prévalence plus faible observée chez les adultes traduit l'acquisition d'une immunité partielle qui empêche d'atteindre ou de conserver durablement un niveau de parasitémie détectable par l'examen de la goutte épaisse pour une proportion importante d'infections.

Méthodologie générale des études sur le TPI saisonnier

Les traitements ont été donnés pendant la période de transmission (septembre, octobre et novembre). Une surveillance passive au niveau des trois dispensaires et active par des enquêteurs à domicile a été instaurée pour mesurer la morbidité palustre. Tous les cas suspects de paludisme ont été investigués et les cas confirmés ont été traités avec du Coartem®. Les enfants ont été suivis à domicile sur une période de quatre mois, de septembre à décembre, à raison d'une visite par semaine. Lors de ces visites, au besoin, un ticket de consultation était également délivré par l'enquêteur pour une consultation gratuite au poste de santé le plus proche. En cas d'accès palustre, un enfant était examiné au moins une fois par jour jusqu'à l'arrêt du traitement. Deux études transversales ont été effectuées (fin août et 28 jours après la dernière intervention, mi-décembre) pour mesurer la prévalence des parasites, l'anémie, les marqueurs de résistance à la SP et les données anthropométriques.

Lors des enquêtes transversales, des échantillons sanguins ont été collectés sur papier buvard et stockés à 4°C pour évaluer la prévalence des parasites portant les marqueurs de résistance aux antipaludiques. Enfin, des mutations précises ont été recherchées. Il s'agit principalement de la mutation au niveau de certains codons de l'enzyme dihydrofolate reductase (*dhfr*) (PETERSON *et al.* 1991). La prévalence des mutations du *dhfr* et *dhps* (dihydrofolate reductase et dihydroptéroate synthase) associées à la résistance au SP a été évaluée au niveau des échantillons pré- et postintervention chez les enfants du groupe SP+AS ou AQ+SP. Les enfants qui recevaient AQ+AS ont servi de témoins. De la même manière, des différences dans la prévalence des mutations *pfprt* (*plasmodium falciparum* chloroquine transporter) avant et après intervention ont été comparées chez les enfants qui recevaient AQ+AS, alors que les échantillons des enfants qui recevaient AQ+SP ont servi de témoins.

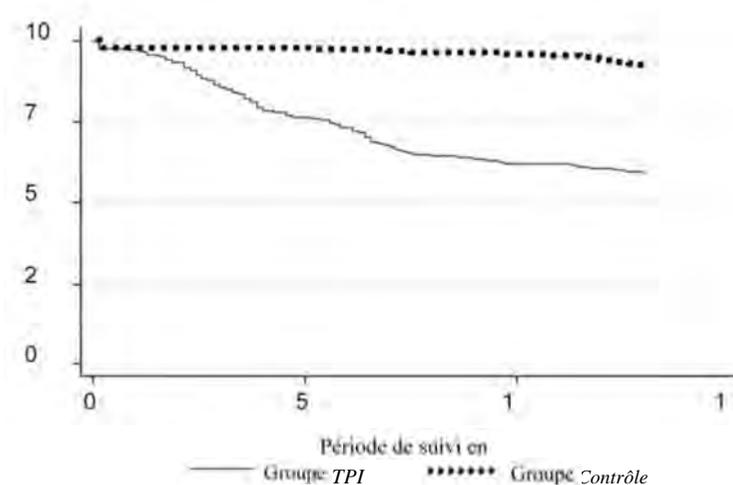
Tous ces essais ont été réalisés en respectant les standards internationaux de Bonnes Pratiques Cliniques et de Laboratoire ainsi que les *Standard Operating*

Procedures (SOP) (Procédures opératoires normalisées). Un comité externe international appelé *Data Safety and Monitoring Board (DSMB)* et un Moniteur Clinique Externe ont été mis en place pour surveiller tous les problèmes de sécurité et d'éthique éventuels durant l'étude. Tous les événements graves survenant dans les sept jours suivant l'administration des médicaments ont été rapportés au DSMB. Les protocoles ont été approuvés par les comités d'éthique du Sénégal et de l'Université de Londres.

L'étude de 2002 : Essai clinique randomisé et en double aveugle associant SP + AS

Une dose unique de SP en association avec une seule dose d'artésunate a été administrée à 600 enfants âgés de 6 semaines à 59 mois révolus, avec un consentement éclairé des parents. Les doses ont été administrées en septembre, octobre et novembre 2002, tandis que 600 autres enfants recevaient un placebo. Les résultats ont montré que le TPI avait réduit de plus de 86 % le nombre d'accès palustres (Figure 1). Deux cent vingt et un accès palustres ont été observés chez les enfants non traités contre seulement 39 chez les traités (CISSÉ *et al.* 2006).

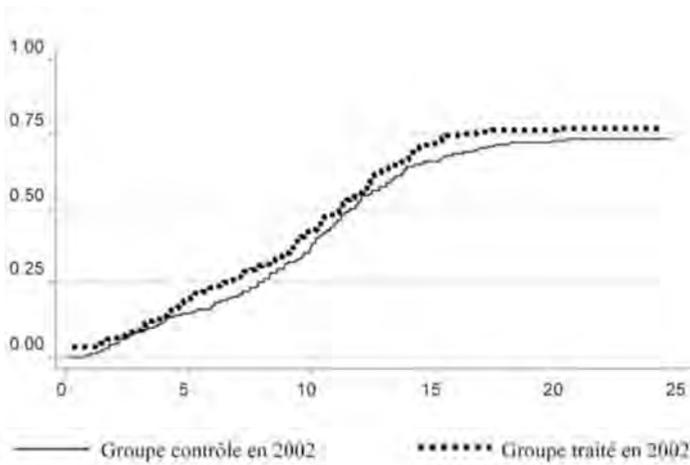
Figure 1. Incidence cumulée des accès palustres en 2002 en fonction des enfants traités (groupe TPI) ou des enfants non traités (groupe contrôle) selon la durée depuis la première dose de traitement (en mois)



L'étude de 2003 : effet rebond ?

En 2003, l'année suivante, nous avons suivi les mêmes enfants pour voir si les enfants traités (groupe TPI) ont eu plus d'accès palustres que les non-traités (groupe contrôle). Les résultats ont montré qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes, c'est-à-dire que les enfants mis sous TPI en 2002 ne présentaient pas plus d'épisodes palustres que les contrôles, une année après l'intervention (Figure 2). Autrement dit, il n'y avait pas d'effet « rebond » pendant l'année suivant l'arrêt du traitement préventif du paludisme par perte de l'immunité partielle, contrairement à ce qu'on aurait pu redouter (Cissé *et al.* 2006).

Figure 2. Incidence des accès palustres pendant le suivi en 2003 en fonction des enfants traités ou des enfants non traités en mois depuis juillet 2003



L'essai clinique randomisé et en simple aveugle de 2004 testant quatre combinaisons d'antipaludiques

Contexte

Dans l'essai clinique randomisé en double aveugle conduit à Niakhar en 2002, il a été démontré qu'un traitement intermittent préventif saisonnier avait un impact significatif sur l'incidence du paludisme clinique (réduction de plus de 86 % des accès palustres avérés). L'analyse préliminaire de nos résultats montre que les enfants qui ont reçu le TPI présentaient un portage de trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* et de gamétocytes de valeur substantiellement inférieure, à la fin de la période de transmission, à celle des enfants-

témoins. Cependant, une sélection de parasites avec des marqueurs moléculaires liés à la résistance à la pyriméthamine a été relevée, et ce de façon supérieure dans le groupe intervention. En 2002, 95 % des parasites trouvés chez des enfants ayant reçu le TPI étaient résistants, tandis que dans le groupe placebo ce taux était de 75 %.

Il devenait dès lors impératif de tester d'autres combinaisons d'anti-paludiques qui pourraient avoir au moins la même efficacité dans la prévention du paludisme que l'association de la SP et d'une dose d'artésunate, et qui préviendraient efficacement l'émergence de parasites résistants. À cette fin, l'association SP plus une dose d'AS a été comparée aux associations suivantes : (i) SP plus 3 doses d'AS, (ii) 3 doses d'AS plus 3 doses d'AQ et (iii) SP plus 3 doses AQ (SOKHNA *et al.* 2008). La combinaison AS 3 + SP est le groupe de référence et elle est censée avoir une incidence cumulée d'accès palustres de 20 %. Notre objectif était de montrer que cette incidence n'était pas supérieure à 30 % dans les trois autres associations utilisées.

Résultats

Cette étude a montré que toutes les combinaisons utilisées ont été efficaces et bien tolérées. L'incidence cumulée des accès palustres a été faible dans tous les groupes, mais significativement plus faible chez les enfants du groupe SP+AQ : avec 9,7 % pour SPA+S1 (48/503), 8,9 % pour SP+AS3 (44/504), 11 % pour AQ+AS (54/500) et 4,9 % pour SP/AQ3 (25/513) (SOKHNA *et al.* 2008). La prévalence de la parasitémie à la fin de la transmission a été faible, mais significativement plus faible chez les enfants du groupe SP+AQ3 avec pour les trophozoïtes 8,7 % pour SP+AS1, 1,8 % pour SP+AS3, 3,4 % pour AQ+AS et 1 %

Tableau 1. Prévalence de la parasitémie et proportion d'enfants portant des parasites positifs au DHFR et DHPS en décembre après trois mois d'intervention

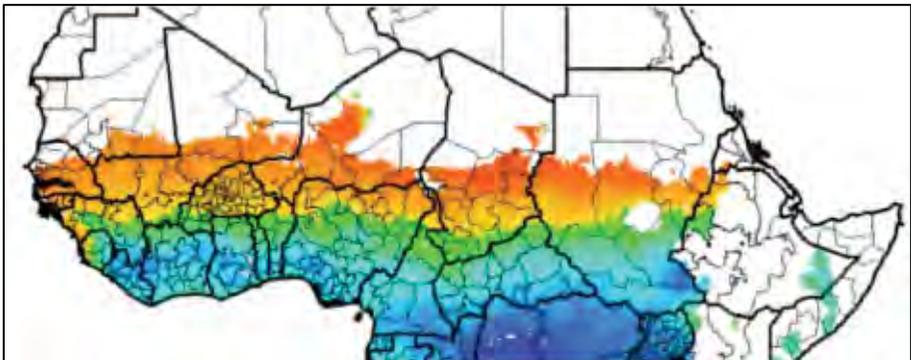
	<i>Prévalence des trophozoïtes</i>	<i>Risque relatif (95 %CI) P-value</i>	<i>Prévalence des gamétocytes</i>	<i>DHFR triple mutation</i>	<i>DHPS 437</i>
SP/AS1	8,7 % (38/438)	1	4/438	24/24	27/28
SP/AS3	1,8 % (8/439)	0,21 (0,10-0,45) P<0,001	0/439	4/5	3/3
AS3/AQ3	3,4 % (15/441)	0,39 (0,22-0,70) P=0,002	1/441	9/9	6/9
SP/AQ3	1,1 % (5/443)	0,13 (0,05-0,33) P<0,001	4/443	5/5	5/5

pour le groupe SP+AQ (Tableau 1). Les parasites avec des marqueurs moléculaires liés à la résistance à la SP ont été détectés dans tous les groupes, mais la prévalence a été plus faible dans le groupe SP+AQ3 (1 %, comparé aux 9 % dans le groupe SP+AS1).

Évaluation de la stratégie à grande échelle

De 2006 à 2010, plusieurs études ont été faites au Sénégal pour évaluer cette stratégie appliquée à grande échelle sous la conduite des infirmiers responsables des postes de santé par l'intermédiaire des relais communautaires et d'un petit nombre de mères de famille formées dans chaque village à l'administration des médicaments (CISSÉ *et al.* 2016). Au total, 784 922 doses de médicaments ont été administrées aux enfants, aucun effet secondaire grave n'a été observé. Le coût financier de cette stratégie est 0,41 dollar par mois par enfant. Les résultats de ce projet ont contribué de manière significative à la recommandation de la SMC par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en mars 2012. Cette stratégie est mise en œuvre au Sahel ainsi que dans toutes les autres régions où au moins 60 % des cas cliniques sont concentrés sur une période de quatre mois. La zone orange au nord de la Figure 3 correspond à 35 millions d'enfants de moins de 5 ans. Dans cette zone, la prévention du paludisme doit permettre une réduction de 33,7 millions du nombre d'accès palustres et de 152 000 décès d'enfants. Ces études ont aussi contribué à l'adoption du SMC comme politique nationale au Sénégal dans le cadre de la lutte contre le paludisme.

Figure 3. Recommandation par l'OMS en mars 2012 du SMC au Sahel ainsi que dans toutes les autres régions où au moins 60 % des cas cliniques sont concentrés sur une période de quatre mois (zone orange de la figure) qui correspond à 35 millions d'enfants de moins de 5 ans à prévenir du paludisme (d'après CAIRNS *et al.*, 2012).



Conclusion

Ces études faites à Niakhar ont montré que le traitement préventif intermittent saisonnier est un bon outil pour la prévention du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans au Sénégal ; elles ont aussi permis de quantifier son interaction avec l'état nutritionnel des enfants (FILLOL *et al.* 2009a, 2009b, 2010). Elles ont permis la validation du « proof of concept » de cette nouvelle stratégie du traitement antipaludique intermittent saisonnier communément appelé *chimio-prévention du paludisme saisonnier* (CPS) ou *seasonal malaria chemoprevention* (SMC). Les ACT (Traitements combinés à base d'artémisinine) doivent être disponibles en permanence dans les dispensaires et utilisés systématiquement.

La prévention du paludisme demeure un grand combat. La vaccination, outil probablement indispensable à l'éradication du paludisme en Afrique est toujours indisponible bien que régulièrement annoncé pour dans cinq ans depuis plus de 40 ans. Seule la prévention peut permettre de maintenir durablement le recul spectaculaire du paludisme qui est désormais observé dans plusieurs régions d'Afrique depuis la mise en place des combinaisons thérapeutiques et la distribution massive aux populations de moustiquaires imprégnées.

Remerciements

Les études décrites ci-dessus ont été réalisées grâce l'appui des équipes de terrain à Niakhar et à celle de la base de données IRD à Dakar. Un grand merci à Ernest Faye qui nous a accompagnés et nous a fait profiter de son expérience ; à feu Joseph Diatte, feu Samba Diouf pour leur soutien. Les études décrites ci-dessus doivent beaucoup à Jean-François Trape, Denis Boulanger, François Simondon, Kirsten Bork, El Hadji Ba, Omar Gaye, Brian Greenwood, Paul Milligan, Joes Lines et Geoffrey Targett pour leur implication.

Notre reconnaissance va enfin à la population de la zone d'étude, en particulier aux mères des enfants inclus dans ces études.

Bibliographie

- CAIRNS M., FELTER A.R., GARSKE T., WILSON A.L. *et al.*, 2012, "Estimating the Potential Public Health Impact of Seasonal Malaria Chemoprevention in African Children," *Nature Communications*, 3, 881 doi: 10.1038/ncomms1879.
- CISSÉ B., BA E.H., SOKHNA C., NDIAYE J.-L., GOMIS J.F., DIAL Y., PITT C., NDIAYE M., CAIRNS M., FAYE E., NDIAYE M., LO A., TINE R., FAYE S., FAYE B., SY O., KONATE L., KOUVEIJIDIN E., FLACH C., FAYE O., TRAPE J.-F., SUTHERLAND C., FALL F.B., THIOR P.M., FAYE O.K., GREENWOOD B., GAYE O., MILLIGAN P., 2016, "Effectiveness of Seasonal Malaria Chemoprevention in Children under Ten Years of Age in Senegal: A Stepped-Wedge Cluster-Randomised Trial," *PLOS-Medicine*, Nov. 22, 13, 11, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002175>.
- CISSÉ B., SOKHNA C., BOULANGER D., MILET J., BA E.H., RICHARDSON K., HALLETT R., SUTHERLAND C., SIMONDON K., SIMONDON F., ALEXANDER N., GAYE O., TARGETT G., LINES J., GREENWOOD B., TRAPE J.-F., 2006, "Seasonal Intermittent Preventive Treatment with Artesunate and Sulfadoxine-Pyrimethamine for Prevention of Malaria in Senegalese Children: A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial," *Lancet* 367, 9511 (febr. 2006), 659-667. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68264-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68264-0).
- DELAUNAY V. (dir.), 1998, *La situation démographique et épidémiologique dans la zone de Niakhar au Sénégal, 1984-1996*, Dakar, Orstom, 132 p.
- FILLOL F., COURNIL A., BOULANGER D., CISSÉ B., SOKHNA C. *et al.*, 2009, "Influence of Wasting and Stunting at the Onset of the Rainy Season on Subsequent Malaria Morbidity among Rural Preschool Children in Senegal," *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 80, 202-208.
- FILLOL F., COURNIL A., CAMES C., SOKHNA C. *et al.*, 2010, "Active Malaria Morbidity Management Has Limited Impact on Height Status of Preschool Senegalese Children," *Journal of Nutrition*, 2010 Mar, 140, 3, 625-629. Epub 2010 Jan 20. PubMed PMID: 20089781.
- FILLOL F., SARR J.B., BOULANGER D., CISSÉ B., SOKHNA C. *et al.*, 2009, "Impact of Child Malnutrition on the Specific anti-*Plasmodium falciparum* Antibody Response," *Malaria Journal*, 2009 Jun 2, 8, 116.
- MASSAGA J.J., KITUA A.Y., LEMNGE M.M., AKIDA J.A., MALLE L.N. *et al.*, 2003, "Effect of Intermittent Treatment with Amodiaquine on Anaemia and Malarial Fevers in Infants in Tanzania: A Randomised Placebo-controlled Trial," *Lancet*, 2003 May 31, 361, 9372, 1853-1860.
- NDIAYE F., MOLEZ J.-F., TRAPE J.-F., 1998, « Endémie palustre », in V. DELAUNAY (dir.), *La situation démographique et épidémiologique dans la zone de Niakhar au Sénégal*, Dakar, Orstom, 118-122.
- NTAB B., CISSÉ B., BOULANGER D., SOKHNA C., TARGETT G., LINES J., ALEXANDER N., TRAPE J.-F., SIMONDON F., GREENWOOD B.M., SIMONDON K.B., 2007. "Impact of Intermittent Preventive Anti-Malarial Treatment on the Growth and Nutritional Status of Preschool Children in Rural Senegal (West Africa)," *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 77, 3, 411-417.

- PETERSON D.S., DI SANTI S.M. *et al.*, 1991, "Prevalence of the Dihydrofolate Reductase Asn-108 Mutation as the Basis for Pyrimethamine-resistant *Falciparum* Malaria in the Brazilian Amazon," *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 45, 4, 492-497.
- ROBERT V., DIENG H. *et al.*, 1998, "Malaria Transmission in the Rural Zone of Niakhar, Senegal," *Tropical Medicine and International Health* 3, 8, 667-677.
- SCHELLENBERG D., MENENDEZ C. *et al.*, 2001, "Intermittent Treatment for Malaria and Anaemia Control at Time of Routine Vaccinations in Tanzanian Infants: A Randomised, Placebo-controlled Trial," *Lancet* 357, 9267, 1471-1477.
- SOKHNA C., CISSÉ B., BÂ E.H., MILLIGAN P., HALLETT R., SUTHERLAND C., GAYE O., BOULANGER D., SIMONDON K., SIMONDON F., TARGETT G., LINES J., GREENWOOD B., TRAPE J.-F., 2008, "A Trial of the Efficacy, Safety and Impact on Drug Resistance of Four Drug Regimens for Seasonal Intermittent Preventive Treatment for Malaria in Senegalese Children," *PLOS-One*, January 23, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001471>.

Éditeurs scientifiques
Valérie Delaunay Alice Desclaux Cheikh Sokhna

NIAKHAR

Mémoires et perspectives

Recherches pluridisciplinaires
sur le changement en Afrique



Pour référencer cet ouvrage :

Delaunay V., Desclaux A., Sokhna C. (éd.), 2018. *Niakbar, mémoires et perspectives. Recherches pluridisciplinaires sur le changement en Afrique*. Marseille et Dakar, Éditions de l'IRD et L'Harmattan Sénégal, 535 p.

Cet ouvrage peut être téléchargé gratuitement sur les sites des Éditions de l'IRD et de Horizon Pleins Textes, la base de ressources documentaires de l'IRD.

<http://www.editions.ird.fr/>

<http://www.documentation.ird.fr/>

Il peut être librement imprimé ou photocopié pour des usages non commerciaux.



Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

Mise en pages et composition :

Charles BECKER

Légendes et crédits pour les illustrations de couverture



- Ligne 1* - © Paul Whitney. Baobab, 2014
- © Stéphane Brabant. Piste Niakhar-Bambey, 2006
- © Stéphane Brabant. Cour, 2006
- © Paul Whitney. Classe, 2014
- Ligne 2* - © Élisabeth Ambert. Femmes et enfants dans une concession à Niakhar lors d'une enquête démographique, 2003
- © Paul Whitney, L'embouche bovine, zébus en stabulation, 2014
- © Valérie Delaunay. Enquête démographique, octobre 2012
- © Stéphane Brabant. Champ de mil, 2006
- Ligne 3* - © Paul Whitney. Consultation au dispensaire, 2014
- © Stéphane Brabant. 2006. Chambre d'une jeune maman
- © Jean-Jacques Lemasson. Travaux champêtres dans la région de Niakhar : récolte et stockage des épis de mil, 2000
- © Stéphane Brabant. Préparation du mil, 2006

© L'Harmattan-Sénégal - 2018
10 VDN, Sicap Amitié 3, lot. Cité Police
Dakar, Sénégal
<http://harmattansenegal.com>
senharmattan@gmail.com
ISBN : 978-2-343-15671-2
EAN : 9782343156712

et

© IRD - 2018
44 Bd de Dunkerque
13572 Marseille Cedex 02
<http://www.ird.fr>
editions@ird.fr
ISBN : 978-2-7099-2671-3
EAN : 9782709926713