

F M C

Le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique

MISE AU POINT

En cas d'insuffisance rénale chronique (IRC), le maintien de l'homéostasie reste longtemps possible, grâce à des phénomènes d'**adaptation** : les néphrons sains restants sont capables d'assurer le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique en période stable. Mais ce fonctionnement est délétère pour les néphrons restants, d'où une **évolution plus ou moins rapide, mais inexorable vers l'IRC terminale (IRCT)** : plus de 90 % des néphrons sont détruits. La reconnaissance des mécanismes d'auto-aggravation des IRC et de l'**efficacité des traitements néphroprotecteurs**, ainsi que la mise à disposition de l'érythropoïétine ont récemment modifié la prise en charge de l'IRC. Pour être efficace, celle-ci implique des interventions précoces dans un cadre multidisciplinaire.

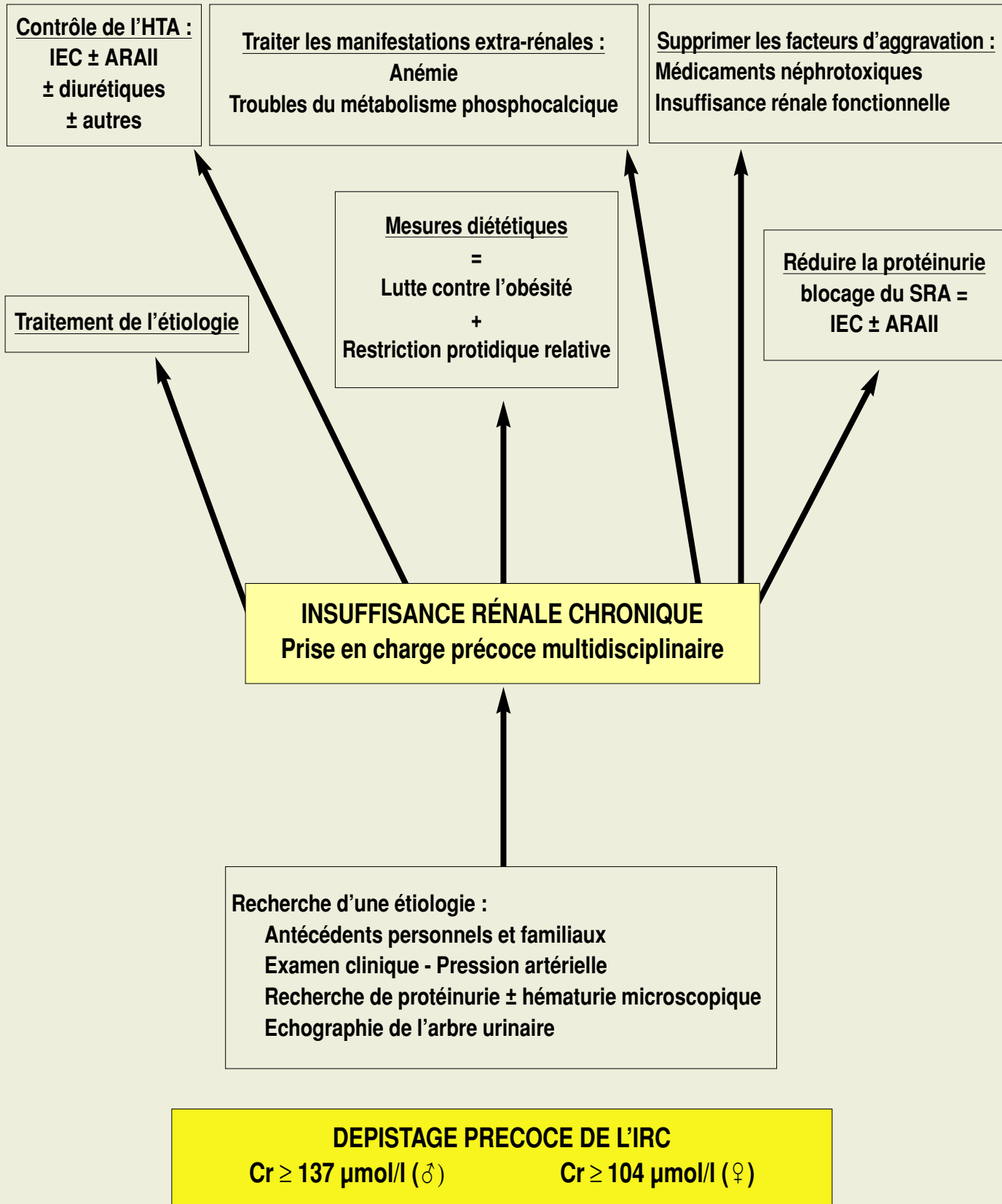
Pr Françoise MIGNON
(service de néphrologie, hôpital Bichat, Paris)

Avec



Mise au point

Le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique



Le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique

La néphropathie diabétique ne sera pas abordée en détail dans ce dossier, car elle fera l'objet d'un dossier spécifique

Pour comprendre l'évolution de l'IRC, quelques données physiopathologiques

En cas d'insuffisance rénale chronique (IRC), les processus lésionnels sont complexes. Ils sont initialement fonction du type de la néphropathie causale. S'y ajoute ensuite la fibrose intrarénale induite par des modifications du fonctionnement imposées aux néphrons restants : hyperfiltration glomérulaire et adaptation des fonctions tubulaires.

Ces phénomènes impliquent des modifications de l'hémodynamique intrarénale, le passage anormal de protéines dans les néphrons malades, l'infiltration du tissu rénal par des monocytes-macrophages qui libèrent de nombreux médiateurs (cytokines et facteurs de croissance). Tous ces phénomènes

contribuent à l'évolution inexorable vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).

La vitesse de progression de l'IRC est, elle, très variable. Elle dépend de multiples facteurs :

- potentiels évolutifs de la maladie rénale initiale et efficacité ou non des thérapeutiques à visées étiologiques ;
- gravité de l'hypertension artérielle, délétère pour les glomérules, facteur majeur de progression de l'IRC ;
- débit de protéinurie ;
- qualité des traitements néphroprotecteurs, à débiter dès le stade précoce de l'IRC ;
- facteurs génétiques et environnementaux (sexe, tabagisme).

Le diagnostic précoce de l'IRC : un diagnostic biologique !

Le diagnostic d'IRC repose sur le **dosage de la créatininémie (Cr)**. Un taux > 150 µmol/l signe avec une spécificité absolue, dans les deux sexes, une filtration glomérulaire (FG) < 80 ml/min (définition théorique de l'IRC).

Mais ce critère est insuffisant à un diagnostic précoce car :

- la relation entre filtration glomérulaire et taux de Cr n'est pas linéaire. La Cr peut être encore normale alors que la FG est < 60, voire 50 ml/min ;
- le taux de Cr dépend de la FG mais aussi de la masse musculaire, d'où une élévation, en cas d'IRC, moins rapide chez la femme et le sujet âgé.

Aussi, les taux de Cr > 137 µmol/l chez l'homme et 104 µmol/l chez la femme doivent-ils déjà donner l'alerte.

Clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft

$$\text{COcr ml/min} = \frac{a(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{Cr (}\mu\text{mol/l)}}$$

a = 1,25 chez l'homme ; 1,04 chez la femme
Cr = créatininémie

Pour sensibiliser l'évaluation de la FG en évitant les problèmes techniques liés à la réalisation de la clairance (en particulier recueil d'un volume précis d'urines dans un temps, lui aussi, précis), **l'estimation de la FG par des formules telles que celle de Cockcroft (COcr)** est recommandée en pratique courante.

COcr > 60 ml/min correspond pratiquement toujours à une FG normale, sauf aux âges extrêmes de la vie, au cours de la

Patients traités par dialyse en France :

• incidence : 100 par million d'habitants ;

• prévalence : 600 par million d'habitants, avec une augmentation annuelle de 5 à 8 %



Retrouvez les dossiers de FMC sur Internet

<http://www.quotimed.com>

Le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique

grossesse et chez les grands obèses. La COcr permet aussi de définir le stade évolutif de l'IRC au moment du diagnostic : (cf. tableau ci-après). L'estimation régulière de la COcr permet

d'apprécier la **vitesse de progression** de l'IRC. Celle-ci est en général linéaire (sauf accidents intercurrents), mais très variable d'un malade à l'autre (diminution de 2 à 25 ml/min/an).

60 < COcr < 30 ml/min	IRC débutante	Traiter la cause, prévenir la progression
30 < COcr < 15 ml/min	IRC sévère	Id + Traiter les complications extrarénales de l'IR
COcr < 15 ml/min	IRCT	Id + Préparer le traitement substitutif : dialyse ± transplantation

Ne pas se fonder sur le taux de l'urée plasmatique

Le taux de l'urée plasmatique doit être abandonné pour évaluer la filtration glomérulaire car sa valeur dépend également de la diurèse, de l'apport protidique alimentaire et de facteurs tels que : prise de certains médicaments, état d'hydratation, hypercatabolisme azoté secondaire à un traumatisme ou à une infection.

Le dépistage de l'IRC doit être systématique chez les sujets à risque

A qui s'adresse le dépistage ?

En dehors des signes cliniques de la néphropathie causale (inconstants) tels des œdèmes, un syndrome néphrotique, une hématurie macroscopique, une hypertension artérielle brutale pouvant amener le malade chez le cardiologue, **les manifestations cliniques de l'IRC sont tardives et/ou trompeuses** : signes fonctionnels de l'anémie, polyuro-polydipsie remarquée la nuit. Aussi le dépistage (évaluation de la COcr) doit-il être systématique chez les patients à risque.

Il est recommandé (ANAES), en principe annuellement, chez :

- les hypertendus ;
- les diabétiques (types 1 et 2) avec,

dans ce contexte, la détermination du rapport albumine/créatinine sur un échantillon d'urines pris au hasard ;

- les sujets recevant des traitements au long cours (antalgiques, AINS, lithium) et les sujets âgés qui absorbent de nombreux médicaments ;
- et avant l'injection d'un produit de contraste iodé.

Mais il devrait aussi être réalisé chez les patients ayant des antécédents personnels (et éventuellement familiaux) de néphropathie ou une maladie comportant un risque d'atteinte rénale en elle-même ou du fait du traitement (chimiothérapie, antiviraux) ou simplement un rein unique congénital ou acquis.

Comment rechercher la ou les causes ?

La recherche de la ou des causes repose sur :

- une étude soigneuse des antécédents personnels et familiaux ;
- l'examen complet, en particulier la mesure de la pression artérielle et l'évaluation clinique de l'état cardio-vasculaire et uro-génital ;
- et quelques examens peu coûteux :
 - recherche et estimation du débit de pro-

téinurie (normale : < 300 mg/24 heures ou < 300 mg/l sur échantillon d'urine ou < 200 mg/g de créatinine sur échantillon diurne) – étude du sédiment urinaire (hématurie microscopique) ;

- étude morphologique par échographie rénale (et doppler des artères rénales si le contexte clinique le suggère).

Le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique

Identifier un syndrome de néphropathie

Ces investigations permettent le diagnostic de l'un des syndromes suivants :

- **syndrome de néphropathie glomérulaire** : protéinurie ± syndrome néphrotique, hématurie microscopique, reins de taille diminuée mais harmonieusement ;
- **syndrome de néphropathie interstitielle** : protéinurie peu abondante, sédiment urinaire souvent normal, reins petits asymétriques ou, en cas de polykystose

rénale (PKR), nombreux kystes bilatéraux dans des reins volumineux ;

• **syndrome de néphropathie vasculaire** : pas ou peu d'anomalie urinaire, reins petits aux contours irréguliers ± athérome extrarénal. Pour un diagnostic plus précis, les examens plus complexes (UIV, scanner, artériographie, IRM, ponction-biopsie rénale) sont à discuter au cas par cas avec le néphrologue.

Ils seront d'autant plus justifiés qu'ils seront pratiqués à un stade initial, permettant éventuellement un traitement à visée étiologique.

L'étiologie des IRC est fortement influencée par l'âge !

Avant la cinquantaine, il s'agit surtout de néphropathies glomérulaires (à identifier par biopsie rénale) ou de néphropathies interstitielles d'origine urologique ou toxique. Les toxiques sont médicamenteux mais aussi industriels ou même alimentaires.

Rappelons, par exemple, le cas récent de dizaines de femmes victimes, essentiellement en Belgique, d'IRCT après avoir consommé des herbes chinoises afin de maigrir. Il faut aussi savoir que 10 % environ des néphropathies chroniques sont héréditaires.

La polykystose rénale à transmission autosomique dominante est, de loin, la plus fréquente. Le diagnostic repose sur les antécédents familiaux et les données de l'échographie rénale et hépatique. Les deux reins sont souvent volumineux et facilement palpables, porteurs de nombreux kystes.

Chez les sujets âgés, deux situations demandent une attention particulière.

– *Les syndromes de néphropathie glomérulaire*, avec ou sans signes extrarénaux (fièvre, arthralgies, purpura) et insuffisance rénale rapidement progressive. Ils s'inscrivent en général dans le cadre d'une microvascularite avec ANCA (Anti-Neutrophilic Cytoplasmic

Antibody). Il requiert, en principe après biopsie rénale (lésions de glomérulopathie extracapillaire), un traitement spécifique d'urgence (corticoïdes ± immunosuppresseurs), capable de freiner l'évolution, autrement très rapide, vers l'IRCT.

– *La tubulopathie myélomateuse*. Il faut y penser devant un syndrome de néphropathie interstitielle chronique avec IRC souvent vite préoccupante pouvant parfois révéler l'hémopathie.

La protéinurie, plus ou moins abondante, n'est pas toujours détectable par les bandelettes, mais l'étude électrophorétique du sang et des urines détectera l'Ig monoclonale. L'absence d'hypocalcémie pratiquement constante en cas d'IRC, voire une hypercalcémie, sont très évocatrices. Le traitement, surtout préventif, est capital.

Une incidence croissante des néphropathies vasculaires

Chez les sujets âgés, on constate surtout une incidence croissante des **néphropathies vasculaires**. Celles-ci sont secondaires à des lésions de néphro-angiosclérose (HTA ancienne) mais aussi ischémiques, en aval de sténoses athéro-

Parmi les néphropathies chroniques héréditaires, la polykystose rénale est l'affection la plus fréquente

De nombreuses intrications chez le sujet âgé

Plus les malades sont âgés, plus les facteurs étiologiques peuvent être nombreux. Ainsi, une néphropathie vasculaire peut s'associer à des lésions interstitielles induites par la prise antérieure de médicaments et à un adénome prostatique négligé chez l'homme.

Le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANAES – Intérêt et rôle d'un suivi néphrologique avant le stade de l'épuration extrarénale. *Néphrologie* 1997 ; 18 : 211-218.

Jungers P., Man MK, Legendre C. – L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement. Flammarion – Médecine/Sciences Paris 1998 ; 2^e Edition.

Jungers P., Choukroun G., Robineau C. et coll. – Epidémiologie de l'insuffisance rénale terminale en Ile-de-France : enquête coopérative prospective en 1998. *Néphrologie* 2000 ; 21 : 239-246.

Kessler M. – Intérêt de la prise en charge précoce du patient en insuffisance rénale chronique. *Presse Méd* 1997 ; 26 : 1340-1342.

Laville M. – Insuffisance rénale chronique. *Revue Praticien* 2001 ; 51 : 1833-1842.

Le Meur Y., Lagarde C., Charmes J.-P., Benevent D., Leroux-Robert Cl. – L'insuffisance rénale chronique : du diagnostic à la dialyse. *Doin Ed. Paris*, 1998.

Lièvre M. – Risques cardiovasculaires : enseignement des essais thérapeutiques. *Revue Praticien* 2001 ; 51 : 1793-1799.

Marre M., Larger E. – Préviation, détection et traitement des complications rénales du diabète. *Revue Praticien* 2001 ; 51 : 1769-1775.

Ritz E., Schrier RW – The renal risk of smoking. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 1669-1677.

Rosser J., Ronco P. – Comment ralentir l'évolution de l'insuffisance rénale chronique. *Revue Praticien* 2001 ; 51 : 378-384.

The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group – Should all type I diabetic patients with microalbuminuria receive ACE inhibitors ? A meta-regression analysis. *Ann Int Med* 2001 ; 134 : 370-379.

mateuses sur les artères rénales à rechercher en cas :

– d'athérome extrarénal important (carotides, membres inférieurs) ;

– d'hypertension artérielle résistante au traitement et/ou œdème pulmonaire à répétition en l'absence d'insuffisance ventriculaire gauche ;

– d'aggravation brutale de l'IRC après institution de traitements bloquant le système rénine-angiotensine (SRA).

C'est dans ce contexte qu'il faut évoquer, en cas d'aggravation brutale de l'IRC, des embolies de cholestérol, favorisées par des manœuvres endovasculai-

res et/ou un surdosage en anticoagulant.

Enfin, **l'IRC demeure l'une des complications majeures du diabète de type 2** dont l'incidence augmente année après année. Aux lésions spécifiques de glomérulosclérose s'ajoutent souvent des lésions vasculaires et surtout ischémiques qu'il faut essayer de prévenir.

Quant à la **polykystose rénale**, elle peut être diagnostiquée pour la première fois à un âge avancé, mais il ne faut pas porter ce diagnostic devant quelques kystes banals dans des reins plutôt petits, situation très fréquente chez le sujet âgé.

Comment retarder la progression de l'IRC débutante ?

Contrôler l'HTA

Retarder la progression de l'IRC est une action de **prévention secondaire** d'importance capitale.

Les traitements dits néphroprotecteurs sont fondés sur le **contrôle de l'hypertension artérielle**. C'est un **élément essentiel**. En effet, les complications cardio-vasculaires sont la première cause de décès à tous les stades de l'IRC.

L'hypertension est aussi le **facteur majeur de progression** de l'IRC. Aussi, le maintien d'une pression artérielle $\leq 130/85$ mmHg et même à $125/75$ mmHg lorsque la protéinurie est > 1 g/24 heures est l'objectif préconisé. Cet objectif n'est pas toujours facile à atteindre. Il nécessite souvent une bi-, voire une trithérapie dont un diurétique pour lutter contre la rétention hydrosodée.

Chez les diabétiques de types 1 et 2, l'efficacité du blocage du SRA par les IEC ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) pour ralentir la progression de l'IRC est démontrée. Il commence à en être de même en cas de néphropathie non diabétique par le biais d'un effet bénéfique sur les

chiffres tensionnels et aussi sur le débit de protéinurie.

La prescription, en première intention, d'un médicament bloquant le SRA pour traiter l'hypertension artérielle en cas d'IRC est maintenant conseillée, surtout en cas de néphropathie avec protéinurie. **Mais ces traitements demandent de respecter des règles strictes de prescription**, surtout au cours des premières semaines, principalement chez les sujets âgés, de surplus athéromateux. Le blocage du SRA peut provoquer une aggravation rapide de l'IRC de cause hémodynamique, rapidement réversible à l'arrêt du traitement.

Il faut donc commencer par des doses faibles, surveiller Cr et kaliémie, après environ une et quatre semaines de traitement. Il faut à la fois interrompre le traitement si l'IRC s'aggrave vite, mais aussi savoir le poursuivre, même s'il est source d'une augmentation de la Cr (jusqu'à 20 %), cette aggravation fonctionnelle initiale de l'IRC étant en général secondairement réversible.

De plus, une fois le SRA bloqué, pour obtenir le parfait contrôle tensionnel tel que recommandé, il est souvent nécessaire d'avoir recours à une bi-, tri-,

Le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique

voire quadrithérapie, comportant en priorité un diurétique de l'anse (furosémide). Le choix des différentes classes médicamenteuses à prescrire progressivement, successivement, dépend ensuite du contexte extrarénal et de la tolérance (coronaropathie associée : intérêt des bêtabloquants et/ou des inhibiteurs calciques, par exemple).

Des recommandations diététiques

Les recommandations diététiques doivent tenir compte des habitudes alimentaires individuelles et du poids. Elles devront être suivies longtemps et donc compatibles avec une vie sociale et professionnelle aussi normale que possible. Les bénéfices d'une restriction protidique de l'ordre de 0,8 à 1 g/kg/j apparaissent relativement faibles, en particulier chez les patients sous IEC, ayant un contrôle tensionnel optimal. La néphroprotection comporte aussi

d'autres mesures, certaines plus ou moins acceptées par les patients : lutte contre le surpoids, les troubles du métabolisme lipidique, le tabagisme.

D'autres précautions

Tous les médicaments, s'ils sont néphrotoxiques, doivent être évités ou prescrits à une posologie tenant compte de la COcr.

Enfin, il faut rapidement corriger toutes les situations pathologiques qui risquent d'entraîner une aggravation fonctionnelle de l'IRC. Celles-ci sont d'autant plus graves qu'elles concernent des patients ayant déjà une IRC sévère :

- insuffisance cardiaque ;
- troubles hydroélectrolytiques dont la déshydratation extracellulaire avec ou sans hyperhydratation intracellulaire, situation fréquente à la suite de troubles digestifs, quelle qu'en soit l'étiologie, surtout si leur correction est mal adaptée à la fonction rénale restante.

Les actions de prévention tertiaire : elles doivent être précoces

Il s'agit essentiellement de traiter :

- **Les troubles du métabolisme phosphocalcique.** Ils sont asymptomatiques : hypocalcémie, hyperphosphorémie. Ils sont en rapport avec la rétention phosphorée et le déficit en vitamine D active, toutes situations responsables d'un hyperparathyroïdisme dit secondaire.

Au stade précoce d'IRC, il faut diminuer les apports de phosphore (laitages) et donner des suppléments en carbonate de calcium : de 2 à 3 g/jour. L'administration de vitamine D se discute au cas par cas avec le néphrologue.

- **L'anémie.** Elle est liée au déficit en érythropoïétine dont la production est rénale. Elle est proportionnelle au degré de l'IRC. Elle altère la qualité de vie (fatigue, diminution de la capacité

à l'effort) et contribue à l'hypertrophie ventriculaire gauche. Le traitement a été transformé par la mise à disposition de l'érythropoïétine en thérapeutique (darbepoétin alfa, époétine alfa, epoétin beta) dont l'utilisation précoce est recommandée, une fois supprimés les éventuels saignements et corrigé un déficit en fer.

La prescription d'érythropoïétine est encore réservée aux néphrologues, d'où une justification supplémentaire pour un suivi en collaboration médecin généraliste-néphrologue.

Enfin, dès le diagnostic d'IRC posé et cela quel que soit le stade, il faut, compte tenu des risques d'infection chronique par les virus des hépatites B et C, s'enquérir du statut sérologique et, si nécessaire, **prescrire un vaccin recombinant contre l'hépatite B.**

FMC

COMITE DE REDACTION

Directeur médical : Dr Alain Marié.
 Rédacteur en chef : Dr Emmanuel de Viel.
 Rédacteur en chef adjoint :
 Dr Marie-Laure Diégo-Boissonnet,
 assistée du Dr Bernard Ollivier.

COMITE SCIENTIFIQUE

Allergologie : Pr Jean Bousquet, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier.
Angiologie : Pr Maurice Cloarec, hôpital Tenon, Paris.
Cancérologie : Pr David Khayat, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
 Pr Jacques Rouéssé, centre René-Huguenin, Saint-Clément.
 Dr Annie Gauvain-Piquard, institut Gustave-Roussy, Villejuif.
Cardiologie : Pr Jean-Paul Bounhoure, hôpital Rangueil, Toulouse.
 Pr Jean-Marc Lablanche, hôpital cardiologique, Lille.
Dermatologie : Pr Louis Dubertret, hôpital Saint-Louis, Paris.
 Pr Jacqueline Saya, hôpital La Timone, Marseille.
Diabétologie : Pr Philippe Passa, hôpital Saint-Louis, Paris.
Endocrinologie : Pr Philippe Vague, hôpital La Timone, Marseille.
Gastro-entérologie : Pr Marc-André Bigard, CHU Brabois, Nancy.
Gériatrie : Pr Robert Hugonot, Grenoble.
 Dr Laurence Hugonot, CEPEVI, Paris.
Gynécologie : Dr Alain Tamborini, Paris.
Hématologie : Pr Norbert-Claude Gorin, hôpital Saint-Antoine, Paris.
 Pr Michel Marty, hôpital Saint-Louis, Paris.
Hépatologie : Pr Christian Trepo, hôpital Hôtel-Dieu, Lyon.
HTA : Pr Xavier Girerd, hôpital Broussais, Paris.
Infectiologie : Pr Jacques Acar, hôpital Saint-Joseph, Paris.
Lipidologie : Pr Gérard Turpin, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
Médecine interne : Pr Bernard Devulder, hôpital Claude-Huriez, Lille.
Médecine légale : Dr Michel Godfryd, CHS Evreux.
Médecine nucléaire : Pr Xavier Marchandise, CHU de Lille.
Néphrologie : Pr Jean-Pierre Grundfeld, hôpital Necker, Paris.
 Pr Alain Meyrier, hôpital Broussais, Paris.
 Dr Pierre Simon, centre hospitalier, Saint-Brieuc.
Neurologie : Dr François Boureau, hôpital Saint-Antoine, Paris.
 Pr Michel Hagueneau, hôpital Lariboisière, Paris.
 Pr Pierre Loiseau, hôpital Pellegrin, Bordeaux.
Obstétrique : Pr Serge Uzan, hôpital Tenon, Paris.
Ophthalmologie : Dr Gilles Chaine, hôpital Avicenne, Bobigny.
 Dr Alain Huilo, hôpital Sud, Lyon.
ORL : Pr Bernard Frayssé, hôpital Purpan, Toulouse.
 Pr Pierre Gehanno, hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris.
Orthopédie : Pr Gérard Saillant, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
Pédiatrie : Pr Christophe Dupont, hôpital Saint Vincent-de-Paul, Paris.
Pneumologie : Pr François-Bernard Michel, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier.
 Pr René Pariente, hôpital Beaujon, Clichy.
Psychiatrie : Dr Patrick Lemoine, CHS Le Vinatier, Lyon-Bron.
 Pr Frédéric Rouillon, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.
 Pr Philippe Parquet, clinique Michel Fontan, CHRU de Lille.
Radiologie : Pr Guy Fria, hôpital Laennec, Paris.
Rhumatologie : Pr Bernard Delcambre, hôpital B. Lille.
 Pr Xavier Le Loët, Rouen.
Sida : Pr Willy Rozenbaum, hôpital Rothschild, Paris.
Sport : Dr Gérard Porte, clinique du sport, Paris.
Travail : Pr Jean-François Caillard, hôpital Charles-Nicolle, Rouen.
 Pr Jean Lortot, CFFH Montpellier.
Urologie : Pr Marc-Olivier Bitker, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
 Pr Alain Jardin, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

UNAFORMEC
 Centre de documentation
 261, rue de Paris, 93556 Montreuil Cedex
 Tél. : 01.43.63.80.00
 Fax : 01.43.63.68.11

LE QUOTIDIEN DU MEDECIN

Fondateurs : Dr Marie-Claude TESSON-MILLET et Philippe TESSON
 P-DG et directeur de la publication : Dr Gérard KOUCHNER
 SESSO, 140, rue Jules-Guesde 92893 Levallois-Perret Cedex.
 Tél. : 01.41.40.75.00.
 Maîtrise d'œuvre de l'impression : EDIPRO - 92 Levallois.
 Imp. : Rotocolor - 77406 Lagry-sur-Marne
 CPPAP 0407 T 81257 - N° ISSN : 0399-2659
 Reproduction interdite de tous les articles, sauf accord de la direction.
 Les textes publiés sont sous la responsabilité des auteurs.