

## ENQUÊTE

### IMMUNITÉ ANTIDIPIHTÉRIQUE DE LA POPULATION FRANÇAISE ADULTE D'APRÈS UNE ENQUÊTE SÉROLOGIQUE MULTICENTRIQUE

F. VINCENT-BALLEREAU (1), I. SCHRIVE (1), A. FISCH (2), H. LAURICHESSE (3), C. ROMASKO (3), D. BARON (4),  
A. DUBLANCHET (2), P. DETEIX (3), M. REY (3)

Maladie historique redoutable que l'Europe occidentale a, à peu près, réussi à éliminer par la vaccination généralisée des enfants (instituée en France dès 1938, en fait appliquée à partir de 1945), la diphtérie continue à sévir dans de nombreux pays en développement où la généralisation des vaccinations est plus récente et encore incomplète.

Mais on ne s'attendait pas à son réveil spectaculaire, à partir de 1990, en Europe orientale où 19 046 cas ont été déclarés en 1993 dans les pays de l'ex-Union soviétique, principalement en Russie et en Ukraine [1], le risque de contamination des pays voisins s'étant concrétisé par des cas sporadiques en Finlande, dans les pays baltes, en Pologne, en Norvège, en Bulgarie, en Allemagne. Cette épidémie, loin d'être jugulée – plus de 30 000 cas sont annoncés en Europe de l'Est pour l'année 1994, 18 583 cas ayant été déclarés jusqu'en août – a largement touché les adultes : 70 à 80 % des malades étaient âgés de plus de 14 ans. Le taux de létalité a atteint 5 % en 1992. La médiocre couverture vaccinale des enfants et la très insuffisante protection immunitaire des adultes, en l'absence de revaccination, semblent avoir largement contribué à cette explosion épidémique. L'Algérie a aussi été touchée en 1994 par une épidémie.

Ces événements démontrent que le risque diphtérique est loin d'avoir disparu. Le risque d'importation par des voyageurs (malades ou porteurs asymptomatiques) de souches toxinogènes de *Corynebacterium diphtheriae* s'est considérablement majoré. Rappelons d'ailleurs que des souches non toxinogènes de bactérie diphtérique continuent à circuler dans notre pays, provoquant des cas sporadiques de septicémie chez des personnes fragilisées [2].

D'autre part, alors que nous avons tout lieu de supposer que la protection immunitaire des enfants français est correcte, avec un taux de couverture vaccinale pour le D.T.C.P. de 95 % à l'âge de 2 ans (1992), nous avons des raisons de craindre que les adultes soient mal protégés. Non seulement notre calendrier ne comporte pas de revaccination systématique des adultes, mais il est admis aussi que la protection immunitaire induite par l'anatoxine diphtérique n'est pas très durable. D'ailleurs toutes les enquêtes sérologiques réalisées récemment dans les pays industrialisés ont montré un déclin avec l'âge, parfois très marqué, des anticorps antitoxiques [3, 4, 5, 6].

C'est pourquoi il était important de vérifier le statut immunitaire de la population adulte française vis-à-vis de la diphtérie avant d'envisager des mesures susceptibles de renforcer la protection de l'ensemble de la population. C'était le but de l'enquête de séroprévalence que nous présentons ici.

#### PROTOCOLE

##### \* Population étudiée

3 centres hospitaliers ont participé à cette étude : le C.H.U. de Clermont-Ferrand, le C.H.U. de Nantes et le C.H.I.C. de Villeneuve-Saint-Georges. Les sujets étaient recrutés dans les services d'urgence de ces 3 centres.

Tous les consultants qui se sont présentés aux urgences et qui répondaient aux critères d'inclusion (qu'ils aient ou non été hospitalisés ensuite) ont été consécutivement enrôlés dans l'étude pendant les 3 à 5 semaines nécessaires au recueil d'au moins 300 prélèvements par centre.

Les modalités d'inclusion étaient les suivantes : sujets de plus de 15 ans, nés en France, nécessitant un prélèvement sanguin pour le motif de la consultation d'urgence. Au total, 1 025 consultants répartis dans les 3 centres, ont ainsi subi un prélèvement en avril-mai 1994.

##### \* Méthode sérologique

Le volume sanguin prélevé a été de 10 ml. Le prélèvement a été effectué sur tube sec, centrifugé 5 minutes à 4 000 tr/min, aliquoté puis congéle à -20°C jusqu'à analyse.

La technique de dosage utilisée est une méthode ELISA (Enzyme linked Immuno Sorbent Assay), mise au point dans le laboratoire d'épidémiologie de la faculté de pharmacie de Nantes (Pr F. Vincent-Ballereau). La première

étape consiste à déposer 100 µl d'antigène (1 µg/ml) dans les puits de microplaques (incubation 12 h à +4°C). Le dépôt des sérum dilués au 1/10 dans du P.B.S. et des témoins positif (7 µg/ml, Pasteur-Mérieux) et négatif (sujet non immun F.B.) s'effectue après saturation des puits par une solution d'albumine (1%). Enfin, on ajoute l'antisérum couplé à la phosphatase alcaline, puis le substrat de révélation.

Les titres en anticorps ont été regroupés suivant les 3 classes proposées par l'O.M.S. (classes I, II et III). Il a été arbitrairement défini que :

- la classe I : < 0,01 UI/ml correspond aux sujets non protégés;
- la classe II : [0,01; 0,1] UI/ml correspond aux sujets avec protection possible mais incertaine;
- la classe III : ≥ 0,1 UI/ml correspond aux sujets certainement protégés.

##### \* Analyse statistique

L'étude statistique a été réalisée avec le logiciel EPI-INFO (version 6). Les tests utilisés ont été le test de Chi<sup>2</sup> et le test de Student. Les taux de séroprévalence ont été établis avec un intervalle de confiance (I.C.) à 95 %.

#### RÉSULTATS

##### \* Effectif

1 025 personnes ont été incluses dans l'étude. 1 004 enregistrements sont exploitables, ce qui correspond à 98 % des prélèvements. La répartition selon le centre de prélèvement de ces 1 004 sujets figure dans le tableau 1.

Tableau 1. – Répartition de la population étudiée par centre, âge et sexe  
[en pourcentage des personnes considérées comme sûrement protégées \*]

Sexe	Tranches d'âge	Clermont-Ferrand	Nantes	Villeneuve-St-Georges	Total
Hommes	15-39 ans.....	49 (76)	70 (73)	47 (79)	166 (75)
	40-64 ans.....	67 (54)	76 (53)	29 (72)	172 (56)
	≥ 65 ans.....	76 (29)	63 (54)	44 (59)	183 (45)
	Total .....	192 (49)	209 (60)	120 (70)	521 (58)
Femmes	15-39 ans.....	41 (66)	41 (73)	69 (74)	151 (72)
	40-64 ans.....	32 (19)	36 (22)	35 (43)	103 (28)
	≥ 65 ans.....	90 (19)	67 (18)	72 (35)	229 (24)
	Total .....	163 (31)	144 (35)	176 (52)	483 (40)
Hommes + Femmes .....		355 (41)	353 (50)	296 (59)	1 004 (49)
Sex-Ratio F/H		0,85	0,69	1,47	0,93
Âge moyen (m ± D.S.)		58,4 ± 22,4	53,6 ± 21,7	53,3 ± 21,7	55,2 ± 28

\* Possédant un titre d'antitoxine ≥ 0,1 UI / ml.

(1) Faculté de pharmacie de Nantes, 44000.

(2) C.H.I.C. de Villeneuve-Saint-Georges, 94195.

(3) C.H.U. de Clermont-Ferrand, 63000.

(4) C.H.U. de Nantes, 44000.

La moyenne d'âge des sujets est de 55,2 ans (DS = 23,0). Les âges extrêmes sont de 15 ans pour le sujet le plus jeune et de 100 ans pour le sujet le plus âgé. Le profil démographique des populations prélevées dans chacun des 3 centres est significativement différent, qu'il s'agisse du sexe ou de l'âge.

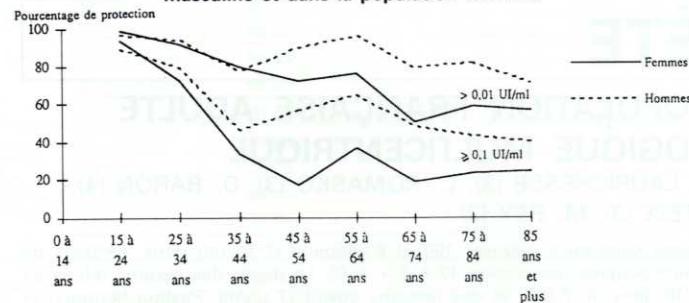
\* **Données sérologiques**

Pour l'ensemble de la population étudiée, le taux de protection certaine ( $\geq 0,1$  UI/ml) est de 49,3 % (I.C. = 46,3 – 52,3), et celui de l'absence complète de protection ( $< 0,01$  UI/ml) de 20,4 % (I.C. = 17,9 – 22,9). Ces taux varient en fonction de l'âge et du sexe (tabl. 1).

La répartition selon l'âge met en évidence une différence significative des taux de protection des 3 groupes d'âge ( $p < 0,001$ ). La protection décline avec l'âge (fig. 1).

L'analyse statistique montre que le taux de protection est significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes ( $p < 0,001$ ). En fait, si on croise le sexe avec l'âge, on constate que cette différence n'apparaît qu'après 40 ans, le ratio de prévalence étant de 1,53 dans la tranche d'âge 40-64 ans et de 1,65 chez les plus de 65 ans (tabl. 1).

Figure 1. – Déclin comparé de l'immunité dans la population masculine et dans la population féminine



Le taux de protection est significativement différent d'un site à l'autre ( $p < 0,001$ ), l'échantillon le mieux protégé étant celui de Villeneuve-Saint-Georges avec 59,1 % (I.C. = 54,2 – 64), le moins protégé celui de Clermont-Ferrand avec 40,8 % (I.C. = 35,7 – 45,9) [tabl. 1].

Une analyse plus poussée, intégrant l'âge et le sexe, montre que chez les hommes, cette différence entre les sites n'est significative ( $p < 0,01$ ) qu'après 65 ans (la protection étant plus faible à Clermont-Ferrand que dans les 2 autres sites), tandis que chez les femmes, la différence apparaît dès 40 ans ( $p < 0,05$ ), la protection étant plus élevée à Villeneuve-Saint-Georges que dans les 2 autres sites.

**DISCUSSION**

La représentativité régionale, et à plus forte raison nationale, de ce triple échantillon d'adultes (consultants recrutés dans les services d'urgence) peut être mise en doute. Mais si la distribution selon l'âge et le sexe des 3 échantillons est significativement différente, la comparaison, d'un centre à l'autre, des taux de protection observés dans le même groupe d'âge et le même sexe ne montre des différences significatives qu'après 40 ans chez les femmes et au dessus de 65 ans chez les hommes. Les différences de protection observées entre les centres pourraient s'expliquer par une circulation hétérogène du bacille diphtérique sauvage dans la population française. Quoi qu'il en soit, ces réserves ne peuvent remettre en cause l'essentiel du constat de notre enquête : les adultes français sont insuffisamment protégés contre la diphtérie, de même que les adultes de tous

les pays industrialisés où des enquêtes similaires de séroprévalence ont été réalisées.

Comme ailleurs en Europe, la moitié environ des adultes sont mal ou non protégés, l'immunité antidiphtérique diminuant progressivement avec l'âge [3, 4, 5, 6]. Si les jeunes de 15 à 24 ans sont encore presque tous protégés ( $> 95\%$ ) par les vaccinations de l'enfance, la protection certaine (indiquée par un titre d'antitoxine  $\geq 0,1$  UI/ml) n'est plus retrouvée que chez moins de la moitié des personnes de 40 à 65 ans (46 %) et chez 1/3 seulement (33 %) des sujets de 65 ans et plus.

De plus, d'après notre étude, les femmes sont significativement moins protégées que les hommes, avec seulement 39 % de protection certaine contre 58 % chez les hommes. 28 % d'entre elles sont même dépourvues de toute immunité, soit 2 fois plus que dans la population masculine (14 %). Cette constatation, faite également dans une enquête suédoise, pourrait être expliquée par la relance immunitaire secondaire aux vaccinations du service militaire. Mais dans une récente enquête italienne [5], c'est l'inverse qui a été observé, les hommes étant moins protégés que les femmes.

**CONCLUSION**

Cette étude confirme et précise l'insuffisance de la protection sérologique des adultes français contre la diphtérie, plus particulièrement chez les sujets les plus âgés et dans la population féminine. Confrontée au réveil actuel, presque à nos portes, de la menace diphtérique, cette vulnérabilité relative de la population adulte incite à renforcer le programme de revaccination antidiphtérique de l'adulte [1,6], en instituant comme aux Etats-Unis un rappel décennal et en y ajoutant éventuellement, selon la proposition de l'O.M.S., le remplacement systématique par l'association Td du rappel antitétanique occasionnel.

**REMERCIEMENTS :**

- à Mme Christine Blondeau, responsable du laboratoire de séro-immuno-logie clinique, Pasteur-Mérieux sérum et vaccins, pour son précieux appui technique;
- au personnel des services d'urgence des centres hospitaliers de Clermont-Ferrand, Nantes et Villeneuve-Saint-Georges, qui a effectué les prélèvements;
- à Sylvie Tournade, stagiaire au laboratoire de Santé publique de la faculté de pharmacie de Nantes et aux internes en pharmacie du C.H.U. de Nantes, pour leur contribution à la réalisation de l'étude sérologique.

Ce travail a été réalisé sous l'égide de la Ligue française pour la prévention des maladies infectieuses.

**RÉFÉRENCES**

- [1] DITTMAN S., ROURE C. – *Plan of action for the prevention and control of diphtheria in the european region (1994- 1995)*. – ICP/EPI 038 (A).
- [2] HALIOUA B., PATEY O., EMOND J.-Ph. et al. *Émergence récente en France d'infections systémiques à Corynebacterium diphtheriae*. – B.E.H., 1993, 2, 7.
- [3] GALAZKA A., KEJA J. – *Diphtheria : incidence trends and age-wise changes of immunity*. – Scand. J. Infect. Dis., 1988, 18, 227-33.
- [4] KJELDSEN K., SIROSEN O., HERON I. – *Immunity against diphtheria and tetanus in the age group 30-70 years*. – Scand. J. Infect. Dis., 1988, 20, 177-185.
- [5] CELLESI C., ZANCHI A., MICHELANGELO C. et al. – *Immunity to diphtheria in a sample of adult population from central Italy*. – Vaccine, 1989, 7, 417-20
- [6] GALAZKA A. – *Diphtheria*. – WHO/EPI/GEN/93.12.

## LE POINT SUR...

### INTÉRÊT ET PRATIQUE DE LA VACCINATION CONTRE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* DE TYPE B DANS LE DÉPARTEMENT DES BOUCHES-DU-RHÔNE

A. BLANCARD, A. PYNEEANDEE, J.-C. DELAROZIÈRE, J. CHARREL, J.-L. SAN MARCO  
Laboratoire de Santé Publique Marseille

En France, *Haemophilus influenzae* de type b (H.i.b.) est la première cause de méningites bactériennes chez l'enfant de moins de 5 ans. Il est aussi responsable d'épiglottites, moins fréquentes mais plus graves, de septicémies, d'arthrites, de cellulites de la face...

Un vaccin spécifique est commercialisé en France depuis mars 1992, vaccin qu'il est recommandé de faire dès l'âge de 2 mois associé avec le D.T.P.C. avec un rappel à l'âge de 18 mois.

2 éléments nouveaux vont contribuer à faciliter sa pratique : la sortie en janvier 1994 de la forme pentavalente du vaccin (D.T.P.C + H.i.b.) et la prise en charge à 65 % du vaccin par l'assurance maladie.

L'intérêt de cette vaccination et l'importance de sa pratique ont été étudiés au niveau du département des Bouches-du-Rhône à partir de 3 enquêtes qui avaient pour but d'évaluer la couverture vaccinale, de connaître

l'opinion des médecins et d'apprécier l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie des méningites à H.i.b.

#### ÉVALUATION DE LA COUVERTURE VACCINALE POUR H.i.b. DES ENFANTS EN CRÈCHE

La crèche étant par définition un milieu de collectivité donc un milieu à risque, les enfants âgés de 3 mois à 3 ans sont exposés au risque infectieux de façon plus importante que ceux élevés à domicile.

43 crèches, municipales ou associatives, collectives et familiales, ont été tirées au sort pour l'ensemble du département : 20/72 pour les crèches dépendant de la ville de Marseille : chaque arrondissement a été représenté au moins une fois car il a été tenu compte du nombre de lits offerts par arrondissement.

dissement. 23/92 pour les crèches dépendant des autres villes du département. La situation géographique a été prise en compte afin que l'ensemble du département soit représenté.

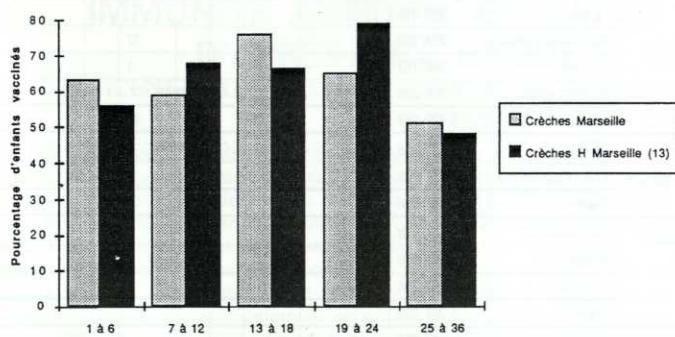
L'enquête a été réalisée durant les mois d'octobre, novembre et décembre 1993. Le questionnaire comportait les notions suivantes : date de naissance ; sexe ; l'enfant est-il vacciné ? Si oui, date des injections et rappel éventuel.

Il a été distribué aux directrices de crèches qui l'ont rempli à partir du carnet de santé de l'enfant. Un enfant était considéré comme vacciné quand il avait reçu le nombre d'injections recommandées par le calendrier vaccinal de 1993 correspondant à son âge. Cette enquête a révélé que 61 % des enfants en crèche dans le département sont vaccinés contre H.I.B., taux identique à Marseille et hors Marseille. 1 % des enfants ont reçu une première injection avant l'âge de deux mois.

Les recommandations du comité technique des vaccinations sont assez bien respectées puisque 65 % des enfants ont bénéficié de la première injection du vaccin avant l'âge de 6 mois (5 % l'ont reçu au-delà de 18 mois).

Si on étudie la répartition par tranche d'âge de la couverture vaccinale au sein des crèches, on obtient les résultats suivants (fig. 1) :

Figure 1. – Répartition de la couverture vaccinale par tranche d'âge en janvier 1994



## ENQUÈTES AUPRÈS DES MÉDECINS DU DÉPARTEMENT

Cette enquête a été réalisée auprès de 100 généralistes et 80 pédiatres tirés au sort à partir du listing fourni par le conseil de l'ordre et en tenant compte de la proportion Marseille/hors Marseille. Un questionnaire leur a été adressé par voie postale et une lettre expliquant le but de ce travail.

Le questionnaire renseignait sur la durée de l'activité médicale, le fait d'être favorable à la vaccination, la pratique de médecine complémentaire (allergologie, homéopathie, acupuncture).

Le taux de réponse des médecins est impressionnant car après une deuxième relance, il est de 96 % pour les pédiatres et de 82 % pour les généralistes. Cette participation élevée montre que cette vaccination les préoccupe et qu'ils y sont particulièrement sensibles et/ou sensibilisés. 92 % des pédiatres et 80 % des généralistes se déclarent favorables à cette vaccination. 95 % des pédiatres et 70 % des généralistes la proposent systématiquement aux parents. 1 % des pédiatres et 8 % des généralistes ne la proposent jamais. 79 % des pédiatres et 57 % des généralistes disent vacciner systématiquement les enfants contre H.I.B. : 1 % des pédiatres et 4 % des généralistes ne vaccinent jamais ; on peut donc supposer qu'il existe une demande propre de la part des parents.

Il faut noter que la pratique sera dorénavant facilitée par la mise sur le marché de la forme pentavalente du vaccin et de son remboursement. Il est intéressant de noter l'attitude des médecins homéopathes interrogés, traditionnellement très réticents vis-à-vis des vaccinations : 18 % des pédiatres et 12 % des médecins généralistes interrogés disent exercer l'homéopathie, parmi ceux-ci : 77 % pour les premiers et 50 % pour les seconds se déclarent favorables à la vaccination H.I.B. Un seul pédiatre et un seul généraliste ne proposent jamais cette vaccination et ne vaccinent jamais avec ce vaccin.

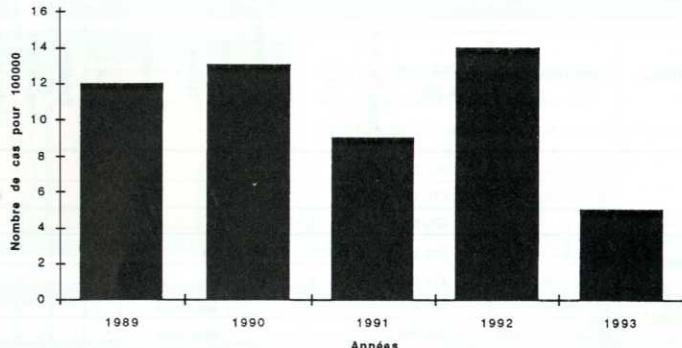
## ÉVOLUTION ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES MÉNINGITES À H.I.B. CHEZ LE PETIT ENFANT

L'enquête a consisté à recenser et analyser tous les cas de méningites à H.I.B. chez les enfants de 3 mois à 5 ans hospitalisés dans les différents services de pédiatrie du département au cours des 5 dernières années, 1989 à 1993 inclus, sur des critères bactériologiques.

Il a été supposé dans cette étude que toutes les méningites à *Haemophilus Influenzae* ont été dues au type b, le sérotype n'étant pas forcément recherché dans les laboratoires pour toutes les années. De plus ont été exclus de cette étude les enfants transférés pour des raisons médicales plus appropriées d'un hôpital hors du département vers un hôpital du département. Les enfants transférés d'un hôpital à un autre au sein du département ont été comptabilisés une seule fois et attribués à celui où la preuve bactériologique a été faite.

53 cas ont été ainsi répertoriés dans les différents hôpitaux et l'incidence annuelle moyenne mesurée est de 11/100 000 enfants de 0 à 4 ans. (fig. 2).

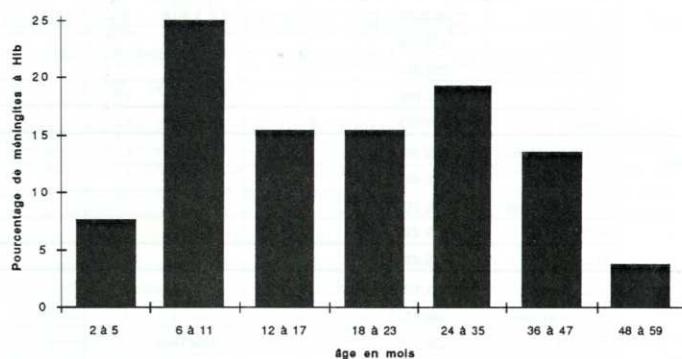
Figure 2. – Incidence annuelle des méningites à H.I.B. pour 100 000 enfants de 0 à 4 ans



Ces méningites touchent plus volontiers le petit garçon : 64 % des cas et plus précocement puisque 71 % des cas surviennent avant l'âge de 2 ans contre 49 % pour la petite fille.

L'âge moyen de survenue est de 20 mois avec un maximum de fréquence entre 6 et 11 mois. Cependant 36,5 % des méningites à H.I.B. apparaissent au-delà de 2 ans. (fig.3).

Figure 3. – Répartition par âge des méningites à H.I.B.



La durée moyenne d'hospitalisation est de 13 jours pour les formes à évolution simple et de 23 jours en cas de complications. Le taux de mortalité est de 2 %. Le passage en service de réanimation infantile, au début ou en cours d'hospitalisation a été nécessaire dans 18 % des cas. Dans 57 % des cas, l'évolution a été simple sous antibiothérapie adaptée. Dans 43 % des cas, des complications neurologiques immédiates sont apparues, certaines pouvant apparaître simultanément chez le même enfant.

On note dans 20 % des cas un épanchement sous-dural, dans 20 % une hydrocéphalie, dans 8 % un coma inaugural, dans 8 % un état de mal convulsif, dans 6 % un déficit moteur, dans 2 % des troubles de l'équilibre et dans 2 % un abcès cérébral.

Ces complications sont graves puisque 12 % des enfants ont dû subir une intervention neuro-chirurgicale à type de dérivation sous-durale externe ou ventriculo-péritonéale. Des séquelles se retrouvent dans 22 % des cas, essentiellement à type de surdité (16 %), chiffre probablement sous-estimé si l'on tient compte du fait que les potentiels évoqués auditifs par exemple, ne sont pas faits systématiquement chez tous les enfants pendant ou après leur hospitalisation. Le problème de la résistance du germe à l'AMPICILLINE reste d'actualité puisque 30 % des souches étudiées y étaient résistantes. Seule l'étude de l'année 1993 permet de mesurer l'impact du vaccin sur la maladie (commercialisation en 1992). Nous remarquons une diminution importante de plus de 50 % de l'incidence de cette méningite (5/100 000). Cette évolution devra être confirmée dans les prochaines années chez le petit enfant.

## CONCLUSION

Au vu de la forte adhésion des médecins à la vaccination contre H.I.B., du taux de couverture vaccinale élevé chez les jeunes enfants en crèches, et de la diminution significative de l'incidence en 1993 on peut espérer confirmer ces résultats tant pour les méningites que pour les autres infections graves à H.I.B. chez l'enfant de moins de 5 ans dans le département des Bouches-du-Rhône. Mais, la surveillance de l'épidémiologie des infections à H.I.B. reste indispensable car la nécessité d'une injection de rappel à un âge plus tardif n'est pas encore totalement exclue.

*Nous remercions toutes les directrices de crèches qui ont collaboré à ce travail ainsi que tous les médecins qui ont accepté de participer à l'enquête.*

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] BOOY R. et al. – « Efficacy of haemophilus influenzae type b conjugate vaccine P.R.P.T. ». – Lancet 1994, 344 : 362-6.
- [2] DABERNAT H., DELMAS C. – « Haemophilus influenzae, le sérotype b et les autres ». – B.E.H. 1994, 731-32.
- [3] ESKOLA JUHANI et al. « Experience in Finland with haemophilus influenzae type b vaccinated ». – Vaccine 1991, 9, 514-16.
- [4] ROURE C., BEGUE P. « La vaccination par le vaccin H.I.B les recommandations du comité technique des vaccinations ». – B.E.H. 1992, 18 : 77-78.
- [5] SHAPIRO E.D. et al. – « The epidemiology and prevention of disease caused by haemophilus influenzae type b ». – Epidémiology Rev. 1991, 13 : 113-142.

**Directeur de la publication :** Pr J. F. GIRARD – **Rédacteur en chef :** Dr Elisabeth BOUVET  
**Rédaction :** Drs Jean-Baptiste BRUNET, Jean-Claude DESENCLOS, Brigitte HAURY, Anne LAPORTE, Agnès LEPORTE, Colette MOYSE, Véronique TIRARD  
**Administration :** M. André CHAUVIN – **Secrétariat :** Mme Hortense PINVILLE  
Direction générale de la Santé – Sous-direction de la Veille sanitaire  
Bureau VS 2 : 1, place de Fontenoy, 75350 Paris 07 SP – Tél. : (1) 46 62 45 54  
N° GRD : 2015-AP-01-NRINP-1-201-278 – ISSN 0985-7420

**Diffusion : LA DOCUMENTATION FRANÇAISE**  
Par abonnement uniquement (52 numéros par an)  
Tarif 1995 : 270 FF (France) TTC, 370 FF (Europe, U.E.), 580 FF hors Europe (HT)  
Commandes et renseignements auprès de :  
LA DOCUMENTATION FRANÇAISE - Service abonnements  
124, rue Henri-Barbusse, 93308 AUBERVILLERS CEDEX (France)  
Tél. (1) 49 28 76 92 - Télécopie (1) 49 28 59 01