

Département de médecine communautaire,
de premier recours et des urgences
Service de médecine de premier recours

ASTHME

M. Baroudi¹, J-P. Janssens²

¹Service de médecine de premier recours, HUG

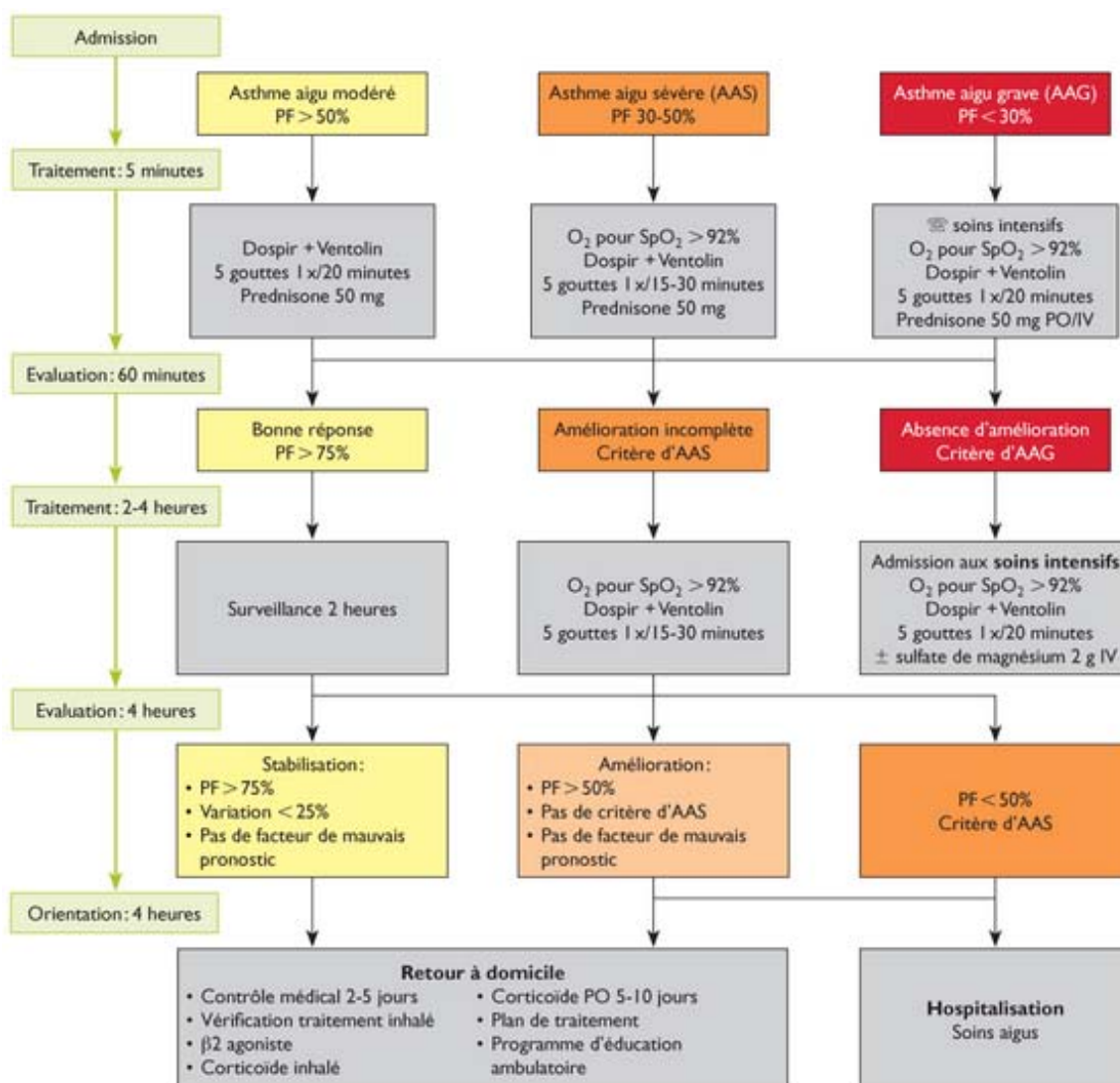
²Service de Pneumologie, HUG

2013

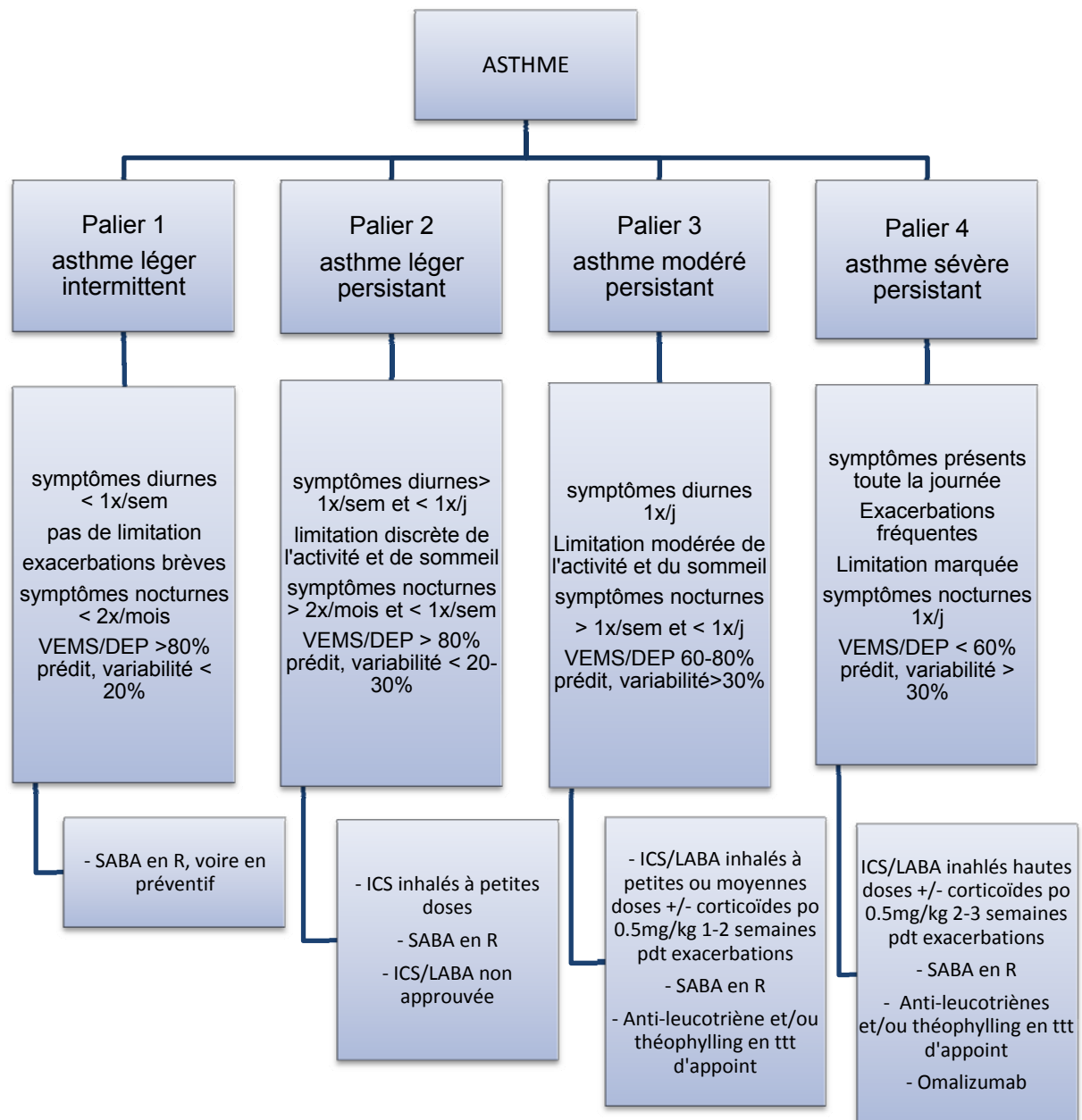
LES POINTS À RETENIR

- L'asthme est une maladie chronique, d'expression clinique très variable dans le temps, qui nécessite un enseignement thérapeutique et l'établissement d'un plan d'action personnalisé.
- Le choix du traitement doit tenir compte des préférences du patient concernant le mode d'administration.
- La posologie du traitement doit être adaptée au stade de l'asthme (« step-up » et « step-down »).
- Les agonistes-bêta de longue durée d'action sont formellement contre-indiqués en monothérapie de l'asthme.
- La crise d'asthme est potentiellement mortelle et nécessite une prise en charge rapide, notamment les cas de « brittle asthma »

TRAITEMENT DE L'ASTHME AIGU



TRAITEMENT DE L'ASTHME STABLE SELON LA SEVERITE ²



Abréviations : SABA : « Short Acting Beta Agonists »; LABA « Long Acting Beta Agonists »; SAMA: "Short Acting Muscarinic Agent"; LAMA "Long Acting Muscarinic Agent"; ICS: "Inhaled Corticosteroids"

ASTHME

1. INTRODUCTION

L'asthme est une maladie fréquente avec une prévalence variable d'un pays à l'autre et une tendance globale à l'augmentation. Environ 300 millions de personnes dans le monde souffrent d'asthme ;ⁱ la prévalence d'asthme semble être en augmentation en particulier chez les enfants. Au niveau mondial, on enregistre plus de 180 000 décès par an dus à cette affection. En Suisse, la prévalence est stable entre 6.4 et 8.8%.

2. DEFINITION/CLASSIFICATION

L'asthme est caractérisé par une hyperréactivité de l'arbre bronchique à divers stimuli, conduisant à une inflammation chronique des voies aériennes avec notamment une réponse anormale des muscles lisses respiratoires conduisant au bronchospasme. L'obstruction bronchique est classiquement variable. Elle est améliorée par les bronchodilatateurs et les corticostéroïdes inhalés.

On distingue communément deux types d'asthme : l'asthme extrinsèque (atopique) ou intrinsèque (non atopique).

- Asthme extrinsèque : (atopique)
80% des asthmatiques âgés de 15 à 45 ans ont un asthme allergique. Allergènes les plus fréquemment impliqués : pollens, acariens, moisissures et squames d'animaux.
- Asthme intrinsèque : (non atopique)
Défini par l'absence de tests cutanés positifs et d'IgE sériques spécifiques pour des aéro-allergènes. Survenue généralement plus tardive et évolution plus grave que celles de l'asthme atopique : 88% des asthmatiques de plus de 60 ans ont un asthme intrinsèque. Fréquente association avec une sinusite chronique et une polypose nasale.

3. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations cliniques étant peu spécifiques, il est nécessaire de documenter la présence d'un syndrome obstructif variable et réversible. L'asthme est caractérisé par une évolution fluctuante avec des périodes sans symptômes et des épisodes d'exacerbation.

3.1 Anamnèse

Dyspnée, toux s'aggravant la nuit et réveillant le patient, respiration sifflante, parfois oppression thoracique non douloureuse; ces symptômes sont intermittents et souvent déclenchés par certains facteurs tels que l'exercice, le froid, l'exposition à des allergènes, une infection virale. Chercher une variabilité saisonnière selon les allergènes impliqués et des antécédents atopiques.

Préciser les événements antérieurs liés à un asthme: consultations aux urgences, séjour aux soins intensifs, intubation.

Comorbidités importantes : maladie pulmonaire, cardiaque, diabète, tabagisme, troubles psychiatriques.

3.2 Examen clinique

Sibilances (ne sont pas le reflet de la sévérité de l'asthme) et lors d'une crise : tachypnée, tachycardie, expirium prolongé, utilisation des muscles accessoires, pouls paradoxal.

3.3 Facteurs de risque

- Age : L'asthme peut survenir à tout âge, mais 70% des diagnostics sont posés avant l'âge de 7 ans.
- Rhinite allergique ou non allergique, exposition à la fumée (active ou passive) notamment dans l'enfance, expositions professionnelles, certains médicaments (bétabloquants non sélectifs, Aspirine, AINS).
- L'obésité : association épidémiologique entre obésité et asthme. L'obésité est également associée à un asthme plus sévère et plus difficile à traiter. Une perte pondérale permet souvent une amélioration du contrôle de l'asthme.

4. DIAGNOSTIC

Le diagnostic différentiel de l'asthme inclut les pathologies suivantes :

- BPCO
- Mucoviscidose, Bronchiectasies, Bronchiolites
- Rhino-sinusite
- Reflux gastro-œsophagien
- Toux post-infectieuse
- Toux médicamenteuse (IEC)
- Insuffisance cardiaque
- Dysfonction des cordes vocales
- Hyperventilation
- Attaques de panique
- Corps étranger

4.1 Examens para cliniques

L'évaluation de l'asthme repose principalement sur exploration fonctionnelle des poumons.

- **Explorations fonctionnelles pulmonaires**

- **Débit de pointe (DEP):** mesure simple et économique, néanmoins peu sensible. Une valeur théorique est calculée selon le sexe, l'âge et la taille, mais la meilleure valeur personnelle devrait être déterminée en demandant au patient de relever la meilleure de 3 valeurs consécutives 2x/j (matin et soir) pendant 2 semaines. La variabilité de DEP peut être évaluée de 2 manières (selon GINA 2012) :²

$$\text{Ou} \quad \frac{[\text{DEP max} - \text{DEP min}]}{\text{DEP moyen sur 1-2 semaines}}$$
$$\frac{[\text{DEP max} - \text{DEP min}]}{\text{DEP maximal}}$$

Un asthme est diagnostiqué par une variabilité > 20% des valeurs de DEP, ou par un gain de >20% (min 60L/min) sur une mesure faite après prise d'un bronchodilatateur.

- **Spirométrie** (fonctions pulmonaires simples) : permet de mettre en évidence un syndrome obstructif (rapport VEMS/CVF < 70 %) et de caractériser sa sévérité et sa réversibilité. Une réversibilité de >12% du VEMS (min 200 ml) est considérée comme significative. Il est important de savoir qu'une spirométrie normale n'exclut pas un asthme. La première exploration doit également comprendre une pléthysmographie (mesure des volumes pulmonaires) et une mesure de la diffusion du CO.
- **Test de provocation à la métacholine** : test sensible à demander lorsque la clinique est douteuse et après avoir fait un suivi des DEP non concluant. Très utile pour le diagnostic du « cough variant asthma ». NB : un test à la métacholine peut être positif en cas de rhinite atopique sans asthme, de BPCO ou lors d'autres affections pulmonaires (sarcoïdose..); un test négatif n'exclut pas un asthme en particulier lorsque le patient est asymptomatique ou pauci-symptomatique.
- **Test au NO exhalé**: une inflammation chronique augmente le NO exhalé (CAVE : le café, l'alcool et le tabac diminuent le NO et ne doivent pas être consommés avant le test).
- **Bilan allergologique**
 - IgE totales
 - Phadiatop (permet de tester la sensibilisation à un pool d'une vingtaine de pneumallergènes ; test utile pour le dépistage)
 - Tests cutanés : à discuter en fonction des IgE totales, du Phadiatop et de l'anamnèse.
 - Chez le sujet jeune, une évaluation allergologique lors du bilan initial est à proposer systématiquement.
- **Bilan ORL** : en raison du concept « united airways », une évaluation ORL est utile en cas de symptômes (rhino-sinusite...)
- **Tests biologiques**
FSC (présence d'une éosinophilie ?), pour les asthmes sévères, précipitines aspergillaires (ABPA), ANCA (vasculite de Churg-Strauss).
- **Radiologie**
 - Rx thorax : souvent normale mais permet d'écarter certains diagnostics (surinfection, pneumothorax ou pneumo-médiastin lors d'exacerbations).
 - CT scan thoracique (bronchiectasies, diagnostic alternatif) en cas d'asthme sévère ou d'une réponse insatisfaisante au traitement.
 - CT scan des sinus (polypose naso-sinusienne, rhino-sinusite chronique).

5. PRISE EN CHARGE

5.1 Asthme aigu :

- Le plus fréquemment, aggravation insidieuse : installation progressive de la dyspnée et exacerbation des autres symptômes de l'asthme (toux, sifflement respiratoire, limitation des activités quotidiennes), rhino-conjonctivite peut être associée.
- Forme subite (brittle asthma) plus rare et beaucoup plus dangereuse survenant très rapidement sur quelques heures.

L'évaluation de la sévérité de l'asthme aigu repose sur des critères précis. Tout asthme aigu sévère ou asthme aigu grave doit être adressé à un centre hospitalier en urgence. Un asthme aigu modéré peut être géré au cabinet si le médecin a les disponibilités nécessaires, et peut assurer la surveillance nécessaire pour attester d'une bonne réponse au traitement.

Asthme aigu Modéré (AAM)	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des symptômes • DEP >50% • Pas de critère d'asthme aigu sévère 	
Asthme aigu Sévère (AAS)	≥ un des points suivants <ul style="list-style-type: none"> • DEP 30-50% • FR ≥25 • FC ≥110 • Incapacité à faire une phrase en une respiration 	
Asthme aigu grave (AAG) (asthme menaçant la vie)	≥ un des points suivants	
	Clinique <ul style="list-style-type: none"> • Trouble de la conscience • Épuisement respiratoire • Arythmie • Hypotension • Cyanose • Absence ou sibilances diminués • Dyspnée entre chaque mot 	Mesures <ul style="list-style-type: none"> • DEP ≤ 30% • SpO₂ < 92% • PaO₂ ≤8 kpa • PaCO₂: 4,5-6kpa • FR>30/mn • FC>120/mn
Asthme avec arrêt respiratoire imminent	<ul style="list-style-type: none"> • Confusion, somnolence • Pause respiratoire • PaCO₂>6 kPa et/ou nécessité ventilation mécanique • Bradycardie, hypotension • Silence auscultatoire 	

Tableau 1 : Evaluation de la sévérité de l'asthme aigu ⁱⁱ

DEP : Débit de pointe ; FR : fréquence respiratoire ; FC : fréquence cardiaque.

Facteurs liés à la maladie	Facteurs liés au patient
Antécédent d'asthme aigu grave ou d'intubation	Non-observance
Hospitalisation ou consultation aux urgences en raison de l'asthme dans l'année écoulée	Utilisation abusive de bêta-agonistes
Utilisation récente d'une grande quantité de bêta-agonistes	Problèmes psycho-sociaux
Patient sous trithérapie (GC, LABA et antileucotriène) au long cours	Déni de la maladie ou de sa gravité
Arrêt récent ou utilisation au long cours de corticoïdes per os	Abus de substances
Asthme labile (<< brittle asthma >>)	

Tableau 2 : Facteur de risque de mauvaise évolution de l'asthme, justifiant une admission en milieu hospitalier ⁱⁱⁱ

GC: glucocorticoïde; LABA: long-acting beta2-agonist

- **Traitement de l'asthme aigu:**⁵⁻⁶

- **Oxygène** : viser une saturation >92%

- **Bêta-agonistes inhalés**

Diminuent principalement le bronchospasme; leur absorption systémique est faible, mais ils peuvent entraîner une hypokaliémie, une tachycardie ou un tremblement.

A administrer à haute dose (exp : Salbutamol 5 mg en nébulisation toutes les 15 à 30 mn).

- **Anticholinergiques**

Bronchodilatateurs moins efficaces que les bêta-agonistes. Leur utilisation est généralement recommandée dans les cas sévères et graves

(Bromure d'ipratropium 0,5 mg en nébulisation une fois toutes les 4 à 6 h)

- **Glucocorticoïdes (GC) par voie systémique**

Agissent sur la composante inflammatoire en diminuant par ailleurs l'œdème et l'hypersécrétion bronchique.

Leur délai d'action est de 4-6h (IV ou PO): ils n'ont donc pas d'action immédiate. Leur administration rapide en cas de crise d'asthme est associée à une diminution de la mortalité, des rechutes précoces et des réadmissions pour asthme^{iv} Pas de bénéfice démontré de la voie iv versus per os.

(L'équivalent de 40-60 mg/j de Prednisone est administré pendant 5 à 10 j).

ES : trouble de l'humeur, rétention hydro sodé, prise de poids, ostéoporose, inhibition de l'axe cortico-surrénalien.

- **Sulfate de magnésium** 1,2 à 2 g iv à passer en 20 mn en dose unique en cas d'asthme aigu grave. L'effet bronchodilatateur est largement débattu dans la littérature.^v

- **Evaluation de la réponse au traitement :**

Cf Algorithme 1

- **Plan de traitement après un asthme aigu**

Enseigner au patient :

- Détection rapide des premiers signes d'exacerbation de l'asthme
- Auto-ajustement du traitement en cas de symptôme aigu ou diminution du DEP
- Adhérence au traitement (prise quotidienne, technique d'inhalation, suivi du DEP)
- Situation pour laquelle il faut consulter en urgence

5.2 Prise en charge au long cours de l'asthme:

- **Education du patient**

- Plan d'action personnalisé et responsabilisant le patient sur sa prise en charge au long cours selon l'évolution des symptômes et des DEP.
- Des séances individuelles d'enseignement par une physiothérapeute spécialisée peuvent être demandées (par exemple, Anne-Francoise.Naef@hcuge.ch aux HUG).
- Promotion de l'activité physique pour prévenir les comportements d'évitement par rapport au sport et ceci en particulier chez les jeunes: instruire quant au recours aux bêta-2 mimétiques ou aux anti-leucotriènes avant l'effort physique.
- Techniques d'inhalation (<http://www.asthmainfo.ch/> Inhaliersysteme)
- Connaissance des symptômes l'exacerbation (toux nocturne..) <http://www.asthmacontroltest.com/> .

- **Contrôle des facteurs de décompensation**

- Exposition aux allergènes, irritants respiratoires (fumée, air froid, air sec), contrôle des co-morbidités (BPCO, RGO, obésité, rhino-sinusite)
- Mesures d'éviction: animaux domestiques si allergie confirmée, mesures anti-acariens (tapis, rideaux, literie, nettoyage, housses anti-acariens..).
- Vaccination (antigrippale 1x/an, anti-pneumococcique 1x/5 ans).
- En cas de symptômes ORL, il est utile de traiter concomitamment les voies aériennes nasales par corticoïdes topiques.

- **Traitement**

- **Dispositifs d'inhalation**

Il est primordial de proposer un dispositif d'inhalation qui convient au patient et de lui enseigner la technique adéquate. Contrôler systématiquement la technique d'inhalation et ainsi la compréhension du traitement. Une chambre d'inhalation (espaceur) pour les sprays est préférable aux dispositifs à poudre en cas d'obstruction sévère, chez les enfants et les personnes âgées puisque leur débit inspiratoire de pointe peut être insuffisant.

- **Traitement selon la sévérité de l'asthme**

Le choix et la posologie du traitement dépendent du degré de sévérité de l'asthme et doivent donc être régulièrement adaptés selon le principe du « step up » à 2 semaines et du « step down » à 3 mois pour le traitement inhalé seulement.
 La classification de la sévérité de l'asthme permet d'initier adéquatement le traitement et de l'adapter selon l'évolution :

	Symptômes	Symptômes nocturnes	Tests pulmonaires	Traitement
Palier 1 Asthme léger intermittent	<1x/sem Pas de limitation Exacerbations brèves	<2x/mois	VEMS ou DEP >80% prédit, Variabilité <20%	-SABA en R, voire en préventif si exposition (exercice)
Palier 2 Asthme léger persistant	>1x/sem et <1x/j Limitation discrète de l'activité et du sommeil	>2x/mois et <1x/sem	VEMS ou DEP >80% prédit, Variabilité <20-30%	-GC inhalés à petites doses -SABA en R -GC/LABA = alternative non approuvée
Palier 3 Asthme modéré persistant	1x/j Limitation modérée de l'activité et du sommeil	>1x/sem et < 1 x/jour	VEMS ou DEP 60-80% prédit, Variabilité >30%	-GC/LABA inhalés à petites ou moyenne doses ± corticoïdes po 0.5mg/kg 1-2 sem pdt exacerbations -SABA en R -Anti-leucotriène et/ou théophylline en tt d'appoint
Palier 4 Asthme sévère persistant	Symptômes présents toute la journée Exacerbations fréquente Limitation marquée	1x/j	VEMS ou DEP <60% prédit, Variabilité >30%	-GC/LABA inhalés hautes doses ± corticoïdes po 0.5mg/kg 2-3sem pdt exacerbations -SABA en R -Anti-leucotriènes et/ou théophylline en tt d'appoint -Omalizumab

Tableau 3 : Traitement selon la sévérité de l'asthme (classification GINA)²

VEMS : volume expiratoire maximum seconde ; DEP : Débit de pointe ; GC : glucocorticoïde ; LABA : long-acting beta2-agonist ; SABA : short-acting beta2-agonist

- **Immunothérapie ou désensibilisation :**

Si la composante allergique de l'asthme est au premier plan et après échec d'un traitement d'éviction de l'allergène. A discuter avec allergologues.

- **Traitements médicamenteux disponibles**⁷⁻¹¹

Bêta-agonistes inhalés de longue durée d'action

LABA (Long-Acting Beta-Agonist): leur durée d'action est de 10-12h. Une controverse existe quant à leur association avec une mortalité augmentée et ils ne doivent en aucun cas être utilisés en monothérapie.

Glucocorticoïdes (GC) inhalés

Agissent sur la composante inflammatoire en diminuant par ailleurs l'œdème et l'hypersécrétion bronchique. ES : Dysphonie, Candidose buccale.

Antileucotriènes

Diminuent la bronchoconstriction et l'hypersécrétion bronchique. Leur effet est moindre que les corticoïdes. Leur impact doit être documenté de façon formelle (suivi des DEP, spirométries, scores ACT). Le traitement doit être interrompu en l'absence d'effet démontré après un mois. Ils peuvent être intéressants comme traitement d'appoint dans l'asthme associé à l'aspirine ou aux AINS, l'asthme d'effort et chez les fumeurs.

Théophylline

Anti-inflammatoire et bronchodilatateur avec une efficacité relative, en raison de ses effets indésirables (nausées, vomissements, tachycardie, arythmie et stimulation du SNC) et de sa marge thérapeutique étroite.

Cromoglycates

Stabilisateurs des mastocytes pouvant être utilisés en association. Leur efficacité, moindre que les corticoïdes topiques, doit être évaluée après 2-3 mois de traitement. Ils sont utilisés en particulier lors d'asthme atopique, surtout chez l'enfant, plus rarement chez l'adulte jeune, et peuvent constituer une alternative pour les patients « cortico-phobiques ».

Omalizumab

Anticorps anti-IgE que l'on peut proposer en cas d'asthme extrinsèque avec un taux d'IgE élevé (300-700UI/ml) après avis spécialisé.

Type de molécule	DCI	Marques et conditionnement
SABA : short-acting beta2-agonist	Salbutamol en R	Ventolin® : -Aéro-doseur 100mcg (200 doses) -Diskus 200ug (60 doses) -Ventolin inhal 0,05 60 X2,5ml (60 doses) Salamol® 100 Autohaler® (200 doses) Ecovent® Easyhaler (200 doses)
	Fenoterol en R	Berotec® 100ug Aérodoseur (200 doses)
	Terbutaline en R	Bricanyl® turbuhaler 500ug (200 doses)
SABA combinés	Salbutamol Ipratropium	Dospir aérosols 2,5mg/0,4 mg (60 doses) Ipramol R Steri-NebsR 2,5/0,4 mg (2,5 ml) (60 doses)
	Fenoterol/ipratropium	Berodual® 0,039mg ;0,016mg/1 dose inhal
LABA : long-acting beta2-agonist	Salmeterol 2x/j	Serevent® -Aéro-doseur 25mcg (120 doses) -Diskus 50mcg (60 et 180 doses)
	Formoterol 2x/j	Foradil® -Capsule de poudre à inhaler avec Foradil Aerolizer 12ug (60 doses) -Aéro-doseur 12ug (100 doses) Oxis® turbuhaler 6ug et 12ug (60 doses)
Glucocorticoïdes Inhalés	Fluticasone 2x/j	Axotide® -Aéro-doseur 50, 125, 250ug (120 doses) -Diskus 100, 250, 500ug (60 doses)
	Budesonide 2x/j	Pulmicort® -Aéro-doseur 0,2 mg (120 doses) -Turbuhaler 100ug et 200ug (200 doses) et 400ug (50 doses) -Sol inhal : aerosols 125ug, 250ug, 500ug (20 doses de 2 ml) Miflonide® 200ug et 400ug (60 doses) avec Miflonide Aerolizer
	Ciclesonide 1x/j	Alvesco® Aéro-doseur : 80mcg et 160mcg (120 doses)
LABA/combi	Fluticasone/salmeterol 2x/j	Seretide® -Aéro-doseur : 50/25, 125/25, 250/25 (120 doses) -Diskus : 100/, 250/, 500/ (60 doses)
	Budenoside formeterol 2x/j	Symbicort® Turbuhaler 100/6 (60 et 120 doses), 200/6 (60 doses et 120 doses), 400/12 (doses) Vannair® 100/6 et 200/6 (120 doses)
Antileucotriène	Montelukast	Singulair® cpr pell 10 mg (28/98 cpr)
	Zafirlukast	Accolate® 2 x/40-80 mg

Théophylline	Théophylline 1x/j	Unifyl® Continuous 200mg, 400mg et 600mg (30/60)
--------------	-------------------	---

Tableau 4 : molécules, dosages et posologies disponibles dans l'asthme

5.3 Contrôle de l'asthme

Le but est de contrôler si possible tous les symptômes. La complication la plus redoutée d'un asthme mal traité est le *status asthmaticus* ou asthme résistant au traitement qui peut être fatal.

	Contrôlé (toutes les caractéristiques sont présentes)	Partiellement contrôlé (1 ou 2 caractéristiques présentes sur une semaine) ou non contrôlé (≥ 3 caractéristiques présentes sur une semaine)
Symptômes diurnes	Max. 2 x/semaine	Plus de 2 x/semaine
Limitation des activités	Pas	Toute limitation
Symptômes nocturnes	Pas	Tout symptôme nocturne
Besoin d'appoint de bronchodilatateurs (SABA)	Moins de 2x/semaine	Plus de 2 x/semaine
Fonctions pulmonaires (DEP ou VEMS)	Normale	VEMS < 80% prédit ou < 80% de la meilleure valeur personnelle

Tableau 5 : Les critères de contrôle de l'asthme (GINA)²
 SABA : short-acting beta2-agonist; DEP: Débit de pointe;

6. REFERENCES

- ⁱ Global Initiative For Asthma, 2012, www.ginasthma.org
- ⁱⁱ British guideline on the management of asthma 2011. <http://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines/asthma-guidelines.aspx>
- ⁱⁱⁱ Rutschmann, Janssens, Prise en charge d'une crise d'asthme au cabinet médical, Revue Médicale Suisse, N° 29, 10.08.2005 <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/article.php3?sid=30549>
- ⁵ Karpel JP, Aldrich TK, Prezant DJ, et al. *Emergency treatment of acute asthma with albuterol metered-dose inhaler plus holding chamber: How often should treatments be administered?* Chest 1997;112:348-56
- ⁶ Expert panel report 3 (EPR3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma. 2007; www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm
- ⁷ O Pasche, J Cornuz ; R Lazor Prise en charge de l'asthme en médecine de premier recours. Revue Médicale Suisse 2010 ; 6 : 2286-2291 <http://rms.medhyg.ch/numero-273-page-2286.htm>
- ⁸ Edwards SJ, von Maltzahn R, Naya IP, Harrison T. Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy of asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Pract. 2010 Apr;64(5):619-27
- ⁹ Antiinflammatory effects of long-acting β 2-Agonists in patients with asthma. Anees Sindi, MBChB CHEST/136/1/july, 2009
- ¹⁰ Acute effects of salmeterol and Fluticasone propionate alone and in combination on airway blood flow in patients with asthma. Eliana S. Mendes CHEST 2012;141(5):1184-9
- ¹¹ O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/ formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:129-36 ; epub 2004 Oct 22.

Dernières réactualisations

Été 2010 par L. Nyffenegger et J-P. Janssens

Avril 2013 par M. Baroudi et J-P. Janssens

Pour tout renseignement, commentaire ou question : marie-christine.cansell@hcuge.ch