



SITUATION EN FRANCE

LA COQUELUCHE EN FRANCE :
Nécessité de mise en place d'une surveillance

P. BÉGUÉ*, E. GRIMPREL***, C. ROURE*** et N. GUISO**

INTRODUCTION

La coqueluche atteint encore, selon l'O.M.S., près de 60 millions de sujets par an avec une mortalité estimée à 600 000 décès par an, principalement parmi les petits nourrissons (âgés de moins d'1 an) et dans les pays à bas développement socio-économique où la vaccination est insuffisante ou absente.

Le premier vaccin coquelucheux (de type cellulaire) a été introduit aux États-Unis dans les années 40 et sa généralisation en 1951 a entraîné un effondrement rapide de la morbidité et de la mortalité. 20 ans plus tard, l'épidémiologie de la maladie s'est progressivement transformée dans ce pays au profit d'infections survenant chez le petit nourrisson, contaminé le plus souvent par l'un de ses parents anciennement vacciné [8, 9]. On note en plus depuis 1976, une résurgence de la maladie malgré le maintien d'une bonne couverture vaccinale. L'explication de ce phénomène paradoxal fait intervenir un affaiblissement progressif de l'immunité protectrice vaccinale chez les adultes du fait de l'absence de rappel vaccinal tardif (après 6 ans) et de la diminution de l'effet-rappel naturel (diminution de la morbidité).

SITUATION EN FRANCE

La vaccination anti-coquelucheuse a été introduite pour la première fois en France en 1959 (vaxicoq); cependant la couverture vaccinale coquelucheuse française n'est bonne que depuis 1966 grâce au vaccin combiné cellulaire (tétracoq et D.T.C.P.), soit 15 ans après les États-Unis. Depuis 1966, une spectaculaire régression de la morbidité et de la mortalité coquelucheuses a pu être observée (fig. 1 et 2), témoignant ainsi de la remarquable efficacité de ce type de vaccin [2]. Les situations épidémiologiques française et américaine sont donc très comparables à 15 ans d'intervalle et l'on pourrait donc redouter en France, avec ce même délai de 25 ans après la généralisation de la vaccination coquelucheuse, c'est-à-dire à partir de 1990, une résurgence similaire de la maladie.

Il n'existe actuellement malheureusement aucune surveillance épidémiologique de la coqueluche en France depuis 1986, date à laquelle la déclaration de la maladie n'a plus été obligatoire. De plus, le diagnostic de la maladie est devenu plus difficile que par le passé : les quintes observées chez l'adulte et les jeunes nourrissons sont souvent atypiques (le classique chant du coq est généralement absent) et la confirmation en laboratoire est rarement obtenue. En effet, la culture bactérienne sur milieu frais et enrichi de Bordet-Gengou à partir de sécrétions naso-pharyngées est difficile à réaliser en routine

et sauf exceptions, la plupart des laboratoires français, par manque d'habitude, n'isolent qu'exceptionnellement la bactérie. De plus, la sérologie coqueluche généralement pratiquée dans les laboratoires français manque totalement de sensibilité, qu'il s'agisse de l'agglutination, de l'immunofluorescence ou de la fixation du complément.

C'est pour cela, qu'à la demande de la Direction générale de la Santé un travail collaboratif de recherche sur la coqueluche a débuté en 1991, associant pour la partie clinique et épidémiologique l'équipe du Pr Pierre Bégué (consultation et urgences pédiatriques de l'hôpital Armand-Trousseau, Paris) et pour le diagnostic bactériologique et sérologique celle de M^{me} Nicole Guiso (unité de bactériologie moléculaire et médicale, Institut Pasteur, Paris). Dans ce cadre, une surveillance de la coqueluche a été débutée depuis 1991 à la consultation et aux urgences pédiatriques de l'hôpital Armand-Trousseau.

BILAN PRÉLIMINAIRE APRÈS 14 MOIS

Techniques

Les malades ont tous été sélectionnés sur la base des critères cliniques et biologiques proposés par Olin en 1991 [4] et retenus depuis par l'O.M.S. : toux paroxystique (quinteuse) évoluant depuis plus de 21 jours avec confirmation par identification bactériologique par culture et/ou détection sérologique d'anticorps spécifiques de *Bordetella pertussis* : anticorps antitoxine pertussique (P.T.X.) et/ou antihémagglutinine filamenteuse (F.H.A.).

La confirmation bactériologique et sérologique a été effectuée dans le laboratoire des bordetelles de l'Institut Pasteur de Paris. La culture bactérienne est pratiquée sur milieu frais (préparé le jour même) de Bordet-Gengou après un enrichissement préalable sur milieu liquide de Stainer. La sensibilité obtenue selon cette méthode est voisine de 85 % chez l'enfant.

La technique sérologique utilisée est le Western blot, elle a été mise au point à l'Institut Pasteur (Nicole Guiso) et elle recherche les anticorps spécifiques dirigés contre 4 antigènes de virulence de *Bordetella pertussis* : P.T.X., F.H.A., adénylate-cyclase-hémolysine (A.C.-Hly) et pertactin (69 kDa). Sa sensibilité est excellente, notamment chez l'enfant et elle est depuis 1 an appliquée en routine par le laboratoire de biologie médicale spécialisée (C.B.M.S.) de l'Institut Pasteur de Paris.

Résultats

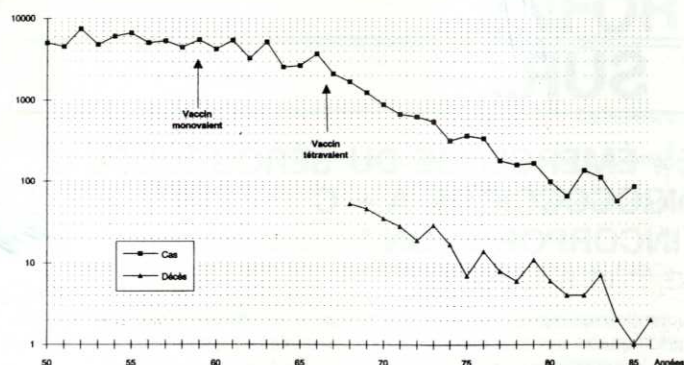
Sur la période initiale de 14 mois (juin 91-août 92) à l'hôpital d'enfants Armand-Trousseau, 72 cas pédiatriques de coqueluche ont été suspectés devant l'existence d'une toux paroxystique évoluant depuis plus de 7 jours. Près de la moitié de ces cas (30/72) n'a pu être interprétée du fait d'un manque de données : culture non faite, un seul sérum prélevé trop précocement ou bien trop tardivement chez des sujets vaccinés et absence d'enquête familiale. Parmi les 42 enfants restants, 29 (69 %) se sont révélés être d'authentiques infections à *Bordetella pertussis* grâce à l'identification bactérienne et/ou l'analyse sérologique. Les 13 cas restants correspondaient soit à une infection à *Bordetella parapertussis* (2 cas), soit à une absence d'infection par une bordetelle (11 cas). En outre, 20 cas supplémentaires (adultes) de coqueluche ont été diagnostiqués au sein de la famille de ces enfants parmi les parents et grands-parents.

* Consultation de pédiatrie, urgences pédiatriques, pathologie infectieuse et tropicale, Hôpital d'enfants Armand-Trousseau, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75571 Paris Cedex 12.

** Unité de bactériologie moléculaire et médicale. Institut Pasteur, 28, rue du Dr-Roux, 75724 Paris Cedex 15.

*** Bureau des maladies transmissibles. Direction générale de la Santé.

Figure 1. — Nombre de cas et de décès par coqueluche déclarés en France



Diagnostic bactériologique. — La culture sur milieu enrichi de Bordet-Gengou a été positive chez 12 nourrissons sur 21 enfants prélevés (tabl. 1). Les 9 cultures négatives ont été prélevées tardivement au cours de la maladie. Une culture positive n'a été retrouvée que dans 3 cas sur 8 chez les adultes, mais ces prélèvements ont tous été également pratiqués tardivement, soit plus d'un mois après le début de la toux; or la sensibilité de la culture est maximale en phase catarrhale de la maladie et se négative rapidement dès la phase des quintes, ce d'autant que le sujet a une immunité résiduelle (après maladie dans l'enfance ou après vaccination).

Diagnostic sérologique. — La recherche d'anticorps agglutinants (A.G.G.) par la méthode classique d'agglutination n'a été positive chez aucun des 29 enfants prélevés, confirmant ainsi le manque de sensibilité de cette méthode à cet âge. En outre, l'agglutination n'a été positive que chez 10 adultes sur 20. Par contre, dans tous les cas, enfants et parents confondus (49 sur 49), le diagnostic a pu être confirmé par la recherche en Western blot d'anticorps anti-P.T.X., anti-F.H.A. et anti-A.C.-Hly (tabl. 1).

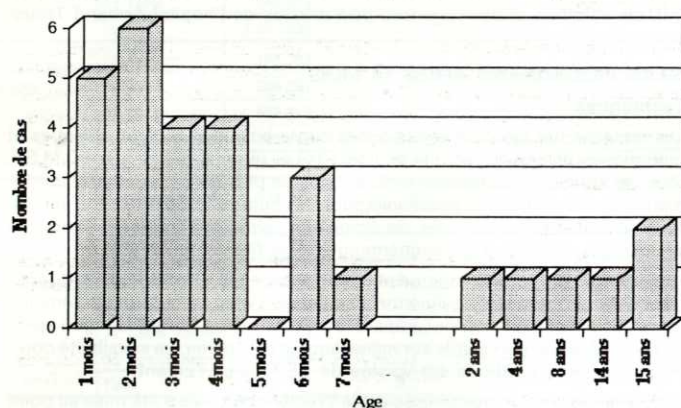
Tableau 1. — Résultats comparatifs obtenus selon la méthode diagnostique employée

N	Culture	Agglutination	Western blot
29 enfants	12/21 (57 %)	0/29 (0 %)	29/29 (100 %)
20 adultes	3/8 (37 %)	10/20 (50 %)	20/20 (100 %)
Total 49	15/29 (51 %)	10/49 (20 %)	49/49 (100 %)

Interprétation des résultats

Parmi les 29 cas confirmés de coqueluche on retrouvait 23 petits nourrissons (79 %) âgés de moins de 1 an (tabl. 2). 11 d'entre eux avaient moins de 2 mois et n'auraient pu être protégés par la vaccination selon le calendrier de vaccination actuellement en vigueur (3 injections à 1 mois d'intervalle à 2, 3 et 4 mois). Les 12 autres auraient dû être au moins partiellement vaccinés; or, 3 seulement avaient reçu au préalable une seule injection de tétracoq, les autres n'étant pas vaccinés. Les 6 enfants restants (tabl. 2) étaient âgés de plus de 2 ans et 4 d'entre eux (âgés respectivement de 8, 14 et 15 ans) avaient été correctement vaccinés dans leur première enfance (4 ou 5 injections).

Figure 2. — Répartition des patients selon l'âge



L'identification du cas primaire (contaminateur) a pu être rétrospectivement suspectée dans 23 cas parmi les membres de la famille (3 enfants et 20 adultes ont ainsi été identifiés), par l'interrogatoire (toux paroxystique ayant précédé le début des symptômes de l'enfant) et/ou grâce à l'enquête sérologique (présence d'un taux élevé d'anticorps anti-P.T.X. ou séroconversion en P.T.X.). Il s'agissait principalement de la mère (17 cas), accessoirement de la grand-mère (1 cas), du père (2 cas) ou d'une sœur (3 cas, comptabilisés avec les enfants). Dans 2 familles, 2 parents (1 père et 1 mère et 1 mère et 1 grand-mère) ont pu être sérologiquement reconnus comme étant un contaminateur potentiel pour l'enfant. Parmi ces 23 contamina-

teurs, 8 avaient été vaccinés dans l'enfance contre la coqueluche : 3 injections : 2 cas, 4 injections : 3 cas et 5 injections : 3 cas. En outre, 3 des 15 contamineurs non vaccinés (2 mères et 1 père) avaient eu la coqueluche dans l'enfance.

Au total 49 cas de coqueluche (29 enfants et 20 parents) ont été diagnostiqués au cours des 14 premiers mois de surveillance. Ces chiffres représentent une augmentation franche du nombre de cas de coqueluche diagnostiqués dans notre hôpital. En effet, habituellement, seulement 4 à 5 cas de coqueluche sont enregistrés par an à l'hôpital Armand-Trousseau.

Dans la majorité des cas (23 sur 29), il s'agissait d'une infection survenant chez un petit nourrisson de moins de 1 an, non vacciné ou mal vacciné contre la coqueluche et dont la contamination par l'un des parents (principalement la mère) a pu être établie. Près de la moitié de ces contamineurs identifiés (11 sur 20) n'était donc pas protégée à l'âge adulte contre une infection par *Bordetella pertussis* et ce, malgré une vaccination ou une maladie dans leur enfance.

CONCLUSIONS

Ces résultats, bien que limités à un seul hôpital pédiatrique, suggèrent néanmoins une réelle résurgence de la coqueluche en France. Une épidémie de coqueluche a été récemment rapportée (1989) dans la région rouennaise [3] et de plus en plus de cas de coqueluche sont signalés en France depuis 2 ans.

La situation américaine semble donc bien se reproduire actuellement dans notre pays avec 15 ans de retard avec les mêmes modifications épidémiologiques par rapport à l'ère pré-vaccinale; en effet, 11 cas sur 29 sont survenus chez des petits nourrissons non vaccinés contaminés par un parent immun.

Il devient donc nécessaire de réapprendre à diagnostiquer la maladie et notamment ses formes atypiques et à l'évoquer rapidement devant une toux paroxystique prolongée chez un adulte. Une antibiothérapie précoce des adultes infectés pourrait ainsi limiter l'extension de la maladie au sein de la famille. Le diagnostic biologique nécessite également d'être amélioré : la culture reste une méthode de choix et la recherche d'anticorps spécifiques par exemple par Western blot devrait progressivement remplacer l'agglutination qui manque totalement de sensibilité, notamment chez le nourrisson.

Il reste à apprécier la réalité actuelle de l'épidémiologie de la maladie en France au sein de notre population largement vaccinée. De ce fait, la mise en place d'un système de surveillance de la maladie à l'échelon national est une nécessité urgente ainsi que la création d'un Centre national de référence de la coqueluche afin de recueillir les données biologiques (souches bactériennes, sérologies) sur l'ensemble du territoire.

Enfin, la prévention par la vaccination précoce des petits nourrissons dès l'âge de 2 mois reste une priorité car plus de 40 % des enfants de notre étude auraient dû être vaccinés au moment de leur maladie. La question de l'intérêt de rappels vaccinaux tardifs, à 6 ans ou à l'adolescence mérite d'être soulevée. Cependant, compte tenu de la mauvaise réputation du vaccin cellulaire actuellement utilisé en France en ce qui concerne sa tolérance, tant locale que générale, il n'est pas actuellement envisagé de recommander son utilisation au-delà de 18 mois. D'autres types de préparations vaccinales purifiées et donc mieux tolérées (vaccins acellulaires), pourraient être utilisés en rappels tardifs afin de renforcer une immunité post-vaccinale défaillante. Ces vaccins sont encore à l'étude et la durée de leur efficacité protectrice notamment est en cours d'évaluation. Un vaccin de ce type est actuellement recommandé en rappel à 6 ans aux États-Unis depuis 1992 [1].

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious disease. — **Acellular pertussis vaccines : Recommendations for use as the fourth and fifth doses.** — *Pediatrics* 1992, 90, 121-123.
- [2] J.-Y. KARSENTY, C. ROURE, G. VIDAL-TRECAN. — **Le point sur la coqueluche en France.** — *B.E.H.* n° 19/1990, 81-82.
- [3] C. MARGUET, M. ORAIN, RIVOALEN, P. CZERNICHOV et E. MALLET. — **Aspects actuels de la coqueluche (1979-1989) : à propos de 149 cas.** — *Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse* 1991. — Abstract n° 174/C 11, p. 158.
- [4] P. OLIN. — **New conclusions and lessons learned from the vaccine trial in Sweden, in Manclark C.R. (ed) 1990.** — *Proceedings of the Sixth International Symposium on Pertussis. Department of Health and Human Services, United States Public Health Service, Bethesda, Maryland.* — D.H.H.S. Publication n° (F.D.A.) 90-1164. 408 p., 299-302.

LE POINT SUR...

MÉNINGOCOCCIES EN MILIEU MILITAIRE : ÉMERGENCE DU SÉROGROUPE C VACCINATION ANTIMÉNINGOCOCCIQUE A + C SYSTÉMATIQUE DÈS L'INCORPORATION *

M. MEYRAN **, M. DESFONTAINE *** ET R. LAROCHE ***

Le taux d'incidence de la M.C.S. est nettement plus élevé en milieu militaire que dans la population générale. D'autre part, 90 % ou plus des cas sont observés chez les jeunes recrues du contingent [1]. En raison du risque

potentiel que représente cette affection pour la collectivité militaire, la survenue d'un cas entraîne une procédure dite d'alerte épidémiologique qui permet la surveillance centralisée de cette affection.

La prophylaxie des cas primaires repose sur les mesures générales d'hygiène et la surveillance médicale des conditions physiques de l'entraînement des jeunes recrues. Lors de l'apparition d'un cas de méningite, une consigne de 4 jours est prescrite pour l'unité en attendant l'isolement et l'identification du méningocoque et pour la réalisation d'une éventuelle vaccination. Pendant cette période, les activités physiques et sportives sont réduites et une surveillance médicale active est réalisée.

Dès l'identification de la souche responsable, les mesures suivantes sont appliquées selon le sérotype responsable :

- **sérotype A ou C** : vaccination antiméningococcique A + C de toute l'unité par injecteur sous pression type Imojet, la consigne pouvant être levée 48 heures après la vaccination;
- **sérotype B ou autre** : chimioprophylaxie des contacts par rifampicine ou spiramycine.

ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE ET DE LA LÉTALITÉ

De 1988 à 1990, 93 cas de M.C.S. ont été déclarés dans les armées françaises (tabl. 1) dont 31 % de sérotype C. Pour cette période, 3 décès ont été enregistrés (2 B et 1 C).

Au total, depuis le début de l'année 1991, on constate une modification du profil épidémiologique avec une augmentation de la fréquence du sérotype C (50 à 70 % des cas) et élévation du taux de la létalité. Cette modifi-

cation est soulignée par 2 situations épidémiologiques survenues dans des garnisons du Nord-Est :

- fin février 1992, un premier cas de méningite (sérotype C) touche un jeune soldat, 18 jours après l'incorporation. La vaccination de tous les personnels présents au corps est réalisée. Fin avril, un nouveau cas de sérotype C, cette fois mortel, touche 1 militaire du contingent incorporé début avril et non vacciné;
- en mai 1992, dans une autre unité, 37 jours après l'incorporation, apparaissent 3 cas groupés de M.C.S. de sérotype C; malgré des tableaux cliniques gravissimes, l'évolution est favorable.

DISCUSSION

Depuis 1978, le Service de santé des armées (S.S.A.) avait opté comme stratégie la vaccination antiméningococcique A + C, lors du dépistage d'un cas de M.C.S. A ou C. Cette vaccination de circonstance avait pour principal objectif d'éviter l'apparition de cas secondaires. La modification récente du profil épidémiologique et surtout l'augmentation du taux de létalité ont conduit le S.S.A. à repenser cette stratégie vaccinale.

Une estimation coûts/bénéfices a été réalisée :

— *Coût de la M.C.S. de 1988 à septembre 1992 :*

- 13 décès dont 10 en 1991/92;
- 23 à 40 cas de M.C.S. par an soit de 300 à 500 journées d'hospitalisation/an (0,5 à 1 MF/an);
- 20 à 40 interventions des équipes spéciales de vaccination (0,5 MF/an);
- indisponibilité opérationnelle des unités (100 à 160 000 journées perdues par an).

Tableau 1. — M.C.S. dans les armées de 1988 à 1992

	1988	1989	1990	1991	1992 *
Cas de M.C.S.	42	27	24	24	26
Sérotypes	OA, 10 C B et autres 32	OA, 11 C B et autres 16	OA, 8 C B et autres 16	8 B, 1 Y, 12 C	19 C, 4 B
Non connu	3	—	—	3	3
Sérotypes	B	C	B	7 C, 1 Y	2 C
Taux de létalité.	2,5 %	3,7 %	4,1 %	33,3 %	8,7 %

* 9 premiers mois de 1992.

Du 1^{er} janvier 1991 au 30 septembre 1992, ont été enregistrés 50 cas de M.C.S. ayant entraîné le décès de 10 militaires (9 C et 1 Y), la quasi-totalité des cas survenant entre 14 et 90 jours de service, soit un taux de létalité global de 20 % et pour le sérotype C un taux de létalité spécifique de 29 %, alors que pour la période 1988-90 le taux de létalité global n'était que de 3,3 %.

— *Bénéfice escompté de la généralisation de la vaccination* : la généralisation de la vaccination pour les militaires dans les 48 heures suivant l'incorporation devrait permettre de réduire d'environ 90 % la morbidité et la mortalité dues aux sérotypes A et C; cependant, le risque d'émergence de souches de sérotype B ou autres persistera :

- réduction de la mortalité au niveau observé entre 1988 et 1990 (1 décès par sérotype B tous les 2 ans);
- diminution de 30 à 60 % de la morbidité et des charges d'hospitalisation;
- suppression des dépenses des équipes spéciales de vaccination;
- indisponibilité opérationnelle des unités ramenée à environ 60 000 journées perdues par an.

— *Coût de la généralisation de la vaccination* : 4 à 5 MF par an.

CONCLUSION

Devant l'urgence de la situation, épidémiologique et bien que l'on ne dispose pas encore d'un vaccin polyvalent A + B + C, la direction centrale du Service de santé des armées a décidé d'introduire dès le 1^{er} octobre 1992 le vaccin méningococcique A + C dans le calendrier vaccinal des armées. Cette vaccination doit être réalisée dans les 48 heures suivant l'arrivée en milieu militaire, de façon à développer le plus précocement possible l'immunité chez le maximum de sujets.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] I.M.T.S.S.A. — *Rapport sur la prophylaxie vaccinale de la méningite cérébro-spinale dans les armées. Faut-il changer la stratégie vaccinale ?* — 1985, fascicules 1 et 2 (non publiés).

* Communication présentée au premier colloque sur le contrôle épidémiologique des maladies infectieuses, tenu le 6 novembre 1992 à l'Institut Pasteur de Paris.

** Hôpital d'instruction des armées Bégin, F-94160 Saint-Mandé.

*** Direction centrale du Service de santé des armées.

INFORMATION

Le numéro spécial du *B.E.H.*

« 100 recommandations pour la surveillance et la prévention nosocomiales » est réédité

et disponible pour le prix de 30 F

Pour se le procurer, envoyer la commande au :

« Service diffusion de l'imprimerie nationale, BP 514, 59505 Douai Cedex », accompagnée du règlement du ou des exemplaires.

Les frais de port sont facturés en plus et s'élèvent à :

- 25 F pour les commandes d'un montant inférieur à 150 F;
- 40 F pour les commandes d'un montant compris entre 150 F et 1 000 F;
- frais réels pour les commandes excédant 1 000 F ou hors métropole.

RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1990	Typho./Paratypho.	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	T.I.A.C.	Botulisme	Légionellose	Diphthérie
ALSACE	67 Rhin (Bas-)	953 053		2					1			
	68 Rhin (Haut-)	671 319						1				
	Total	1 624 372		2				1	1			
AQUITAINE	24 Dordogne	386 365		1					1			
	33 Gironde	1 213 499	////	////	////	////	Non reçu	////	////	////	////	////
	40 Landes	311 461	////	////	////	////	Non reçu	////	////	////	////	////
	47 Lot-et-Garonne	305 989		2	1			1				
	64 Pyrénées-Atlant.	578 516										
	Total	2 795 830		3	1			1	1			
AUVERGNE	03 Allier	357 710						5				
	15 Cantal	158 723										
	43 Loire (Haute-)	206 568							1			
	63 Puy-de-Dôme	598 213										
	Total	1 321 214						5	1			
BOURGOGNE	21 Côte-d'Or	493 866		2				3				
	58 Nièvre	233 278										
	71 Saône-et-Loire	559 413	////	////	////	////	Non reçu	////	////	////	////	////
	89 Yonne	323 096										
	Total	1 609 653		2				3				
BRETAGNE	22 Côtes-d'Armor	538 395		1				1	1			
	29 Finistère	838 687		3				1				
	35 Ille-et-Vilaine	798 718	////	////	////	////	Non reçu	////	////	////	////	////
	56 Morbihan	619 838			1							
	Total	2 795 638		4	1			2	1			
CENTRE	18 Cher	321 559										
	28 Eure-et-Loir	396 073						1	1			
	36 Indre	237 510		1								
	37 Indre-et-Loire	529 345						8				
	41 Loir-et-Cher	305 937		1					1			
	45 Loiret	580 612			1			1				
	Total	2 371 036		2	1			10	2			
CHAMPAGNE- ARDENNE	08 Ardennes	296 357		1				2				
	10 Aube	289 207										
	51 Marne	558 217										
	52 Marne (Haute-)	204 067	////	////	////	////	Non reçu	////	////	////	////	////
	Total	1 347 848		1				2				
CORSE	2 A Corse-du-Sud	118 174	////	////	////	////	Non reçu	////	////	////	////	////
	2 B Corse (Haute-)	131 563										
	Total	249 737										
FRANCHE-COMTÉ	25 Doubs	484 770		9								
	39 Jura	248 759										
	70 Saône (Haute-)	229 650						1				
	90 Terr. de Belfort	134 097										
	Total	1 097 276		9				1				
ÎLE-DE-FRANCE	75 Paris (Ville)	2 152 423		12				15				
	77 Seine-et-Marne	1 078 166		8				5				
	78 Yvelines	1 307 150		6				2				
	91 Essonne	1 084 824		9				6	1			
	92 Hauts-de-Seine	1 391 658		14				4				
	93 Seine-St-Denis	1 381 197	2	20				5				
	94 Val-de-Marne	1 215 538		12				15				
	95 Val-d'Oise	1 049 598		13	1			19				
	Total	10 660 554	2	94	1			71	1			
LANGUEDOC - ROUSSILLON	11 Aude	298 712										
	30 Gard	585 049			2			1	1			
	34 Hérault	794 603						1				
	48 Lozère	72 825										
	66 Pyrénées-Orient.	363 796										
	Total	2 114 985			2			2	1			
FRANCE OUTRE-MER	971 Guadeloupe	386 987		3					1			
	972 Martinique	359 572										
	973 Guyane	114 678										
	974 Réunion	597 823						3				
LIMOUSIN	19 Corrèze	237 908										
	23 Creuse	131 349	////	////	////	////	Non reçu	////	////	////	////	////
	87 Vienne (Haute-)	353 593										
	Total	722 850										
LORRAINE	54 Meurt.-et-Mos.	711 822	1	10				1				
	55 Meuse	196 344										
	57 Moselle	1 011 302						22				
	88 Vosges	386 258	2					7				
	Total	2 305 726	3	10				30				
MIDI-PYRÉNÉES	09 Ariège	136 455	////	////	////	////	Non reçu	////	////	////	////	////
	12 Aveyron	270 141		1								
	31 Garonne (Hte-)	925 962		1	1			1				
	32 Gers	174 587										
	46 Lot	155 816										
	65 Pyrénées (Htes-)	224 759										
	81 Tarn	342 723							1			
	82 Tarn-et-Gar.	200 220	////	////	////	////	Non reçu	////	////	////	////	////
	Total	2 430 663		2	1			1	1			
NORD - PAS-DE-CALAIS	59 Nord	2 531 855	////	////	////	////	Non reçu	////	////	////	////	////
	62 Pas-de-Calais	1 433 203						4	1			
	Total	3 955 058						4	1			
NORMANDIE (BASSE-)	14 Calvados	618 478					2	3				
	50 Manche	479 636						1	1			
	61 Orne	293 204						1				
	Total	1 391 318					2	5	1			
NORMANDIE (HAUTE-)	27 Eure	513 818		2				1				
	76 Seine-Maritime	1 223 429		1				5				
	Total	1 737 247		3				6				
PAYS DE LA LOIRE	44 Loire-Atlant.	1 052 183			1			2	1			
	49 Maine-et-Loire	705 882	1	1								
	53 Mayenne	278 037										
	72 Sarthe	513 654										
	85 Vendée	509 356										
	Total	3 059 112	1	1	1			2	1			
PICARDIE	02 Aisne	537 259	////	////	////	////	Non reçu	////	////	////	////	////
	60 Oise	725 603		2				3				
	80 Somme	547 825						1	1			
	Total	1 810 687		2				4	1			
POITOU - CHARENTES	16 Charente	341 993		1								
	17 Charente-Mar.	527 146										
	79 Sèvres (Deux-)	345 965		1				1				
	86 Vienne	379 977			2			2				
	Total	1 595 081		2	2			3				
PROVENCE - ALPES - CÔTE D'AZUR	04 Alpes-Hte-Prov.	130 883										
	05 Alpes (Hautes-)	113 300										
	06 Alpes-Marit.	971 829		11								
	13 B.-du-Rhône	1 759 371		1	1						1	
	83 Var	815 449										
	84 Vaucluse	467 075						1				
	Total	4 257 907		12	1			1			1	
RHÔNE - ALPES	01 Ain	471 019	1		1							
	07 Ardèche	277 581	1									
	26 Drôme	414 072										
	38 Isère	1 016 228								1	1	
	42 Loire	746 288						2	1			
	69 Rhône	1 508 966		10								
	73 Savoie	348 261	////	////	////	////	Non reçu	////	////	////	////	////
	74 Savoie (Haute-)	568 286						3				
	Total	5 350 701	2	10	1			5	2	1		
TOTAL DE LA SEMAINE			8	159	12			2	159	15	2	
FRANCE MÉTROPOLITAINE		46 premières semaines de 1992	297	4 901	390	107	51	7 519	414	21	55	
TOTAL :		46 premières semaines de 1991	266	4 057	374	113	36	7 066	281	6	46	2
56 614 493												

Directeur de la publication : P^r J. F. GIRARD
 Rédacteur en chef : D^r Elisabeth BOUVET
 Rédaction : D^{rs} Jean-Baptiste BRUNET, Bruno HUBERT, Anne LAPORTE,
 Agnès LEPOUTRE, Colette ROURE, Colette MOYSE
 Administration : M. André CHAUVIN - Secrétariat : Mme Sylvie CLUZAN
 Direction générale de la Santé
 Sous-direction de la Prévention générale et de l'Environnement
 Bureau 1 C : 1, place de Fontenoy, 75350 Paris 07 SP - Tél. : (1) 46 62 45 54
 N° CPP : 2015 AD

Revue disponible uniquement par abonnement : 250 F pour l'ensemble des publications de l'année civile
 ou pour les 52 numéros suivant la date d'abonnement.
 Le seul mode de paiement accepté est le paiement à la commande. Les demandes d'abonnement
 doivent être faites exclusivement par courrier adressé à :

IMPRIMERIE NATIONALE - DÉPARTEMENT DIFFUSION
B.P. 637, 59506 DOUAI CEDEX