

Éditorial

Faut-il vacciner les nourrissons contre la varicelle ? De la difficulté de la décision vaccinale

Un vaccin associant la valence varicelle aux valences rougeole, rubéole et oreillons devrait bientôt disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, avec comme indication la vaccination simultanée du nourrisson contre ces quatre maladies dans la seconde année de vie.

Au premier examen, les arguments en faveur d'une intégration de la vaccination contre la varicelle dans le calendrier vaccinal du nourrisson ne manquent pas. L'analyse épidémiologique présentée dans ce numéro indique que, malgré un risque très faible de complications sévères, la très grande fréquence de la maladie (plus de 700 000 cas par an en moyenne) conduit, chaque année, à plus de 1 000 hospitalisations pour des complications et à une vingtaine de décès. L'impact positif de la vaccination des nourrissons sur l'épidémiologie de la varicelle est attesté par l'expérience des Etats-Unis où la vaccination a été intégrée dans le calendrier vaccinal en 1995, associée à un rattrapage vaccinal à l'adolescence. Une couverture chez l'enfant supérieure à 80 % a permis une réduction d'environ 80 % des hospitalisations et des décès liés à la maladie.

Le profil de tolérance étudié dans les essais cliniques ou à travers la surveillance post-AMM aux Etats-Unis apparaît satisfaisant. Enfin les analyses médico-économiques montrent, y compris en France, que, du point de vue de la société, la vaccination du nourrisson est une stratégie rentable, les économies réalisées à travers la réduction des dépenses liées aux arrêts de travail étant supérieures aux coûts de la vaccination. Cependant, d'un point de vue limité au système de santé, la vaccination des nourrissons apparaît, dans la majorité des études, coûteuse, les coûts de la vaccination étant très supérieurs aux économies réalisées par la réduction des dépenses liées à la prise en charge des cas.

Face aux arguments en faveur de la vaccination, il faut, dans l'analyse, tenir compte des conséquences négatives liées à la diminution de la circulation du virus de la varicelle induite par la vaccination. Leur nature et leur intensité dépendront essentiellement de la couverture vaccinale atteinte, mais aussi de l'efficacité du vaccin et de la durée de protection induite. Une couverture vaccinale moyenne induirait, comme nous l'observons actuellement pour la rougeole en France, une augmentation de l'âge moyen des cas par réduction de la circulation virale et donc de la probabilité de contamination dans l'enfance des sujets non immuns. Or, comme le confirme l'analyse des données françaises présentées, le taux de complications

augmente avec l'âge et la varicelle chez la femme enceinte expose au risque de varicelle congénitale et néonatale. Les travaux de modélisation canadiens et anglais concluent que pour un niveau de couverture entre 40 % et 70 %, le bénéfice de la vaccination, en termes de morbidité sévère et de mortalité, serait très faible, voire nul. De par le caractère essentiellement bénin de la maladie chez l'enfant, il n'est pas certain que la demande pour ce vaccin permette d'atteindre en France une couverture vaccinale dépassant 70 %. Le second risque de la vaccination généralisée des enfants est celui de l'augmentation de l'incidence du zona, en cas de couverture vaccinale élevée. En effet, les données disponibles suggèrent fortement que les contacts à l'âge adulte avec des cas de varicelle, en relançant l'immunité spécifique, protègent du zona. Les travaux de modélisation indiquent que cette augmentation de l'incidence du zona pourrait persister pendant plusieurs décennies, temps nécessaire pour que les cohortes d'adultes infectés dans leur enfance par le virus de la varicelle soient remplacées par des cohortes d'adultes vaccinés dans l'enfance. Les données américaines n'ont à ce jour pas confirmé la réalité de ce risque, mais les limites de la qualité de la surveillance du zona et le caractère récent de l'obtention d'une couverture vaccinale élevée rendent prématurée toute conclusion.

Afin d'évaluer les bénéfices et les risques, d'éclairer les experts ainsi que les décideurs, l'Institut de veille sanitaire a entrepris un travail de modélisation de l'impact qu'aurait en France la vaccination des nourrissons sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona. Par ailleurs, une enquête auprès d'un échantillon de médecins, généralistes et pédiatres, est en cours. Elle porte sur leur attitude à l'égard d'une vaccination contre la varicelle, afin d'anticiper le niveau de couverture qui serait obtenu.

En tout état de cause, que la vaccination soit ou non recommandée pour les nourrissons, il importerait de veiller au niveau de couverture vaccinale atteint. Une couverture moyenne qu'elle résulte de décisions individuelles de vaccination en l'absence d'une recommandation des autorités de santé ou d'une acceptation insuffisante malgré une recommandation de vaccination généralisée, constituerait une situation préoccupante. Il appartiendra à chacun des acteurs, laboratoires producteurs, autorités et agences de santé publique, médecins vaccinoteurs, de veiller ensemble à éviter un tel scénario. Il conviendra également peut-être de reconsidérer, comme alternative à la vaccination des nourrissons, celle des adolescents non immuns. Cette stratégie, si elle n'évite pas les varicelles survenant dans l'enfance, permet d'éviter l'essentiel des formes les plus sévères de la maladie, sans risque de conséquences négatives liées à la diminution de la circulation virale.

Daniel Lévy-Bruhl

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

Épidémiologie de la varicelle en France

Isabelle Bonmarin¹, Bakao Ndiaye², Élise Seringe¹, Daniel Levy-Bruhl¹

¹Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

²Cire-Nord, Institut de veille Sanitaire, Lille

DONNÉES NATIONALES DE MORBIDITÉ ET DE MORTALITÉ COMMUNAUTAIRE ET HOSPITALIÈRE

La varicelle est une maladie virale et très contagieuse qui survient préférentiellement pendant l'enfance. Bien que la maladie soit le plus souvent bénigne, des surinfections cutanées, neurologiques ou pulmonaires peuvent survenir. La fréquence de survenue de ces complications augmente avec l'âge.

Alors que plusieurs pays dans le monde ont introduit la vaccination contre la varicelle dans leur calendrier vaccinal et que des vaccins sont maintenant disponibles en France, cet article a pour objectif la description de l'épidémiologie de la maladie avant toute modification par une éventuelle vaccination généralisée des nourrissons. Cette description a été faite à partir de données de morbidité communautaires et hospitalières et de données de mortalité.

Morbidité

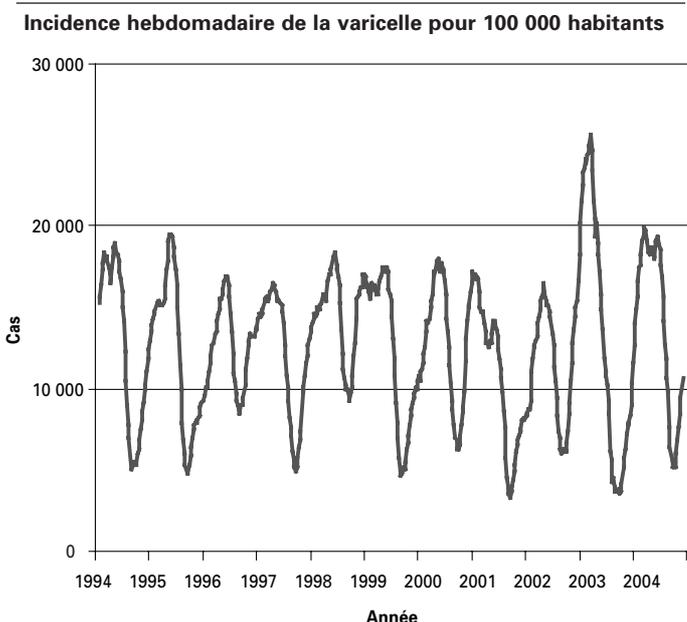
Données d'incidence

Le Réseau sentinelles, coordonné par l'Unité 707 de l'Inserm (anciennement Unité 444), recueille et analyse depuis fin 1990 des données épidémiologiques sur la varicelle, issues de l'activité de plusieurs centaines de médecins généralistes volontaires, répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain. La définition d'un cas de varicelle est la suivante : éruption érythémato-vésiculeuse durant 3-4 jours, prurigineuse, avec phase de dessiccation débutant de façon brutale, accompagnée d'une fièvre modérée (37°5-38°C). Les variables recueillies sont le sexe, l'âge, la notion de contagé et la survenue de complications [1]. Ces données, collectées chaque semaine, permettent de décrire la diffusion temporo-spatiale de la maladie (figure 1).

Depuis la fin de 1990 (semaine 49) jusqu'en 2004 (semaine 26), le taux d'incidence extrapolé hebdomadaire moyen est de 22 cas/100 000 habitants. Le taux est assez stable tout au long de l'année, hormis une baisse importante pendant les mois d'août à octobre.

L'incidence extrapolée, disponible de 1993 à 2003, varie entre 553 000 et 751 000 cas par an.

Figure 1



Le sexe ratio moyen (M/F) est de 1,1. Cinquante-neuf pour cent (n = 13 849) des cas de varicelle ont moins de 5 ans et 89 % (n = 21 099) moins de 10 ans. L'âge médian est constant à 4 ans. La notion de contagé, disponible seulement entre 1994 et 1997, montre que 79 % (n = 9 042) des patients ont identifié des cas de varicelle dans leur entourage.

Les complications sont présentes dans 4 % (n = 752) des cas. Il s'agit avant tout de surinfection cutanée (26 % des complications, n = 193), suivies des surinfections respiratoires (23 %, n = 174) et des complications ORL (24 %, n = 145). La distribution des causes de complications reste globalement la même depuis 1994. L'âge des cas de varicelle compliquée est connu pour 97 % d'entre eux. Le taux spécifique de complications pour la période 1994-2003 est de 3 % (n = 630) dans le groupe 0-14 ans et de 6 % (n = 97) chez les 15 ans et plus (p = 0.08).

Données d'hospitalisation

Méthodologie

Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) est généralisé à l'ensemble des établissements hospitaliers publics ou privés participant au service public hospitalier. Il a pour objectif d'étudier les coûts des unités dispensant des soins de médecine, de chirurgie ou d'obstétrique.

Tous les résumés de sortie anonymisés (RSA) des séjours hospitaliers entre 1997 et 2002 et comportant en diagnostic principal, relié ou associé, le code de la CIM10 B01 correspondant à la varicelle ont été retenus. Ces RSA ont été ensuite reclassés selon l'algorithme suivant :

- varicelle avec complication si la varicelle était codée compliquée (B010 à B018) ou si la varicelle, codée sans complication (B019), s'accompagnait d'une encéphalite, d'une méningite, d'une myélite, d'une pneumonie ou d'une infection cutanée ;
- varicelle sans complication dans le cas contraire.

Résultats

Entre 1997 et 2002, 21 179 RSA ont été retenus. Dans les deux tiers des cas (67 %), la varicelle n'est pas accompagnée de complications ; il est difficile dans ce cas de savoir si la maladie était la cause de l'hospitalisation (tableau 1).

Tableau 1

Cas de varicelle hospitalisés selon l'année et la présence de complications, 1997-2002.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Total
Complications	1 011	1 178	1 085	1 302	1 169	1 313	7 058
	(32 %)	(32 %)	(31 %)	(34 %)	(35 %)	(36 %)	(33 %)
Cutanées	215	281	260	323	255	323	1 657
Neurologiques	171	158	138	192	148	125	932
Pulmonaires	198	225	223	222	222	226	1 316
Autres	427	514	464	565	544	639	3 153
Sans complication	2 142	2 517	2 408	2 569	2 196	2 289	14 121
Total	3 153	3 695	3 493	3 871	3 365	3 602	21 179

Source : PMSI

En moyenne, 3 500 hospitalisations sont liées à la varicelle chaque année dont 75 % chez des sujets de moins de 16 ans. Le taux d'incidence annuelle est de 5,8/100 000 habitants tout âge confondu. Le sexe ratio M/F est de 1,3. La distribution des âges est très asymétrique, avec une moyenne d'âge de 11 ans et une médiane de 3 ans, sans aucun changement depuis 1997. La majorité (73 % n = 15 294) des patients hospitalisés a moins de 10 ans. Le nombre global d'hospitalisations n'augmente pas depuis 1997.

La proportion de varicelle compliquée est globalement de 33 % (tableau 1). En comparaison avec les années 1997 à 1999 et 2001, le nombre de complications est légèrement plus élevé en 2000 et 2002.

Lorsque le type de complications est précisé, les complications cutanées sont les plus fréquentes chez les enfants de moins de 1 an (65 % n = 311) et dans le groupe d'âge 1-4 ans (60 % n = 980). Les complications neurologiques prédominent chez les enfants de 5 à 14 ans (55 % n = 241). Les complications pulmonaires sont plus fréquentes au-delà de 14 ans (68 % n = 838).

La proportion d'infections dues au streptocoque de groupe A (code CIM10 A400 et B950) représente 3 % (n = 49) des complications cutanées. La proportion est très fluctuante au cours du temps sans qu'une tendance se dessine.

La majorité des patients hospitalisés (97 %) retournent à domicile. Seuls 0,8 % (n = 159) décèdent à l'hôpital. La létalité est plus élevée pour les varicelles avec complication (1,6 %) que pour celles sans complication (0,3 %) (tableau 2).

Tableau 2

Létalité des cas de varicelle hospitalisés selon la présence de complications, 1997-2002.						
	Sans complication		Avec complications		Total	
< 1	8	0,2 %	6	0,5 %	14	0,3 %
1-14 ans	10	0,1 %	19	0,5 %	29	0,3 %
> 14	28	0,9 %	88	4,6 %	116	2,2 %
Total	46	0,3 %	113	1,6 %	159	0,8 %

Source : PMSI

L'âge médian des cas décédés est de 51 ans contre 3 ans pour les survivants.

La durée moyenne d'hospitalisation est de 5 jours. La saisonnalité de la maladie est reflétée dans l'hospitalisation par un plus faible nombre de sorties de septembre à novembre.

Données de mortalité

Méthodologie

Depuis 1968, le CépiDC de l'Inserm (anciennement SC8) est chargé d'élaborer annuellement la statistique nationale des causes médicales de décès. Cette statistique est établie à partir des informations recueillies dans les certificats de décès [2].

Tous les décès survenus entre 1979 et 2000 et comportant un diagnostic principal, immédiat ou associé, les codes de la CIM9 (052) ou CIM10 (B01) qui se rapportent à la varicelle ont été retenus. Les certificats ont été reclassés en évaluant la probabilité que la varicelle soit responsable du décès, sur la base de l'algorithme suivant :

- la varicelle a été considérée comme cause probable de décès quand elle apparaissait en cause principale ou quand elle apparaissait en cause associée et qu'elle était le diagnostic le plus probable de décès parmi les autres causes mentionnées ;
- la varicelle a été considérée comme cause possible de décès quand elle apparaissait en cause associée et était aussi susceptible que les autres causes d'avoir entraîné le décès ;
- la varicelle a été exclue comme cause de décès quand la cause immédiate et/ou principale permettait d'éliminer le diagnostic (exemple : origine traumatique).

Résultats

De 1979 à 2000, le CépiDC a enregistré 428 décès où apparaissait la varicelle : 269 en cause probable, 135 en cause possible. Elle a été exclue des causes de décès 24 fois.

Le nombre de décès où apparaît la varicelle varie entre 12 et 31 par an, avec une moyenne et une médiane à 18. Le nombre de certificats où la varicelle est la cause probable du décès varie entre 5 et 25, avec une moyenne à 12 et une médiane à 11 cas par an (figure 2).

Le sexe ratio M/F est de 1,2. La majorité des décès (61 % n = 246) surviennent chez les sujets de 15 ans ou plus. Seuls 34 % (n = 139) des décédés ont moins de 10 ans. L'évolution des décès par classe

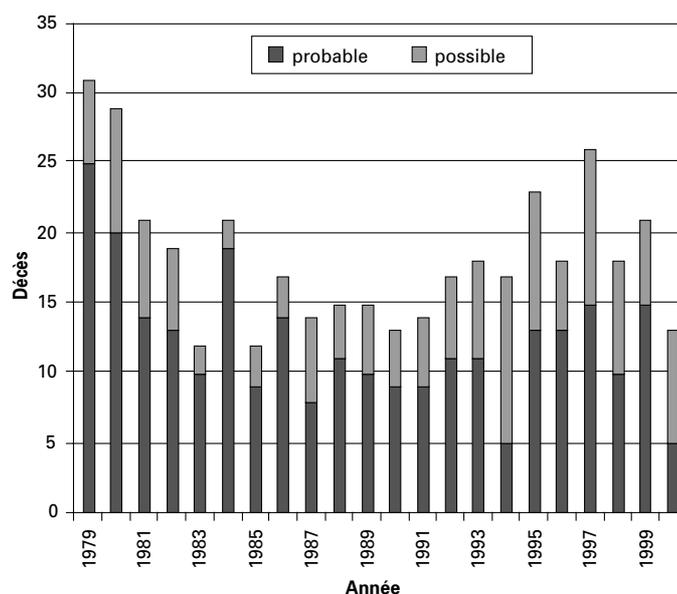
d'âge reste globalement constante depuis 1979. Les lieux où surviennent le plus souvent les décès sont les établissements de santé (80 % n = 323) et le domicile (14 % n = 56).

Le sexe ratio ne diffère pas entre les certificats avec varicelle classée cause probable ou cause possible du décès. En revanche, la distribution des âges n'est pas la même, les cas possibles sont plus fréquents chez les sujets de 15 ans ou plus : 72 % (n = 97) versus 55 % (n = 149) p = 0,005.

Une analyse comparant le nombre de décès liés à la varicelle survenus à l'hôpital, répertoriés par le CépiDC et par la base PMSI, est en cours.

Figure 2

Décès liés à la varicelle par an : cause probable et possible, 1979-2000, France



Source CépiDC-Inserm

Discussion - Conclusion

Les données du Réseau sentinelles sont les seules données reflétant l'épidémiologie communautaire de la maladie. Le réseau est constitué de médecins généralistes. L'activité des pédiatres, d'autres spécialistes ou de structures publiques de santé n'est pas reflétée dans ces données, ce qui sous-estime l'incidence de la maladie, en particulier chez les jeunes enfants. Ce biais est vraisemblablement constant dans le temps et n'affecte pas notre conclusion d'une stabilité du nombre de cas durant les quinze dernières années.

Le PMSI n'est pas un outil de surveillance épidémiologique mais un outil à visée économique. Par conséquent, l'interprétation des données doit se faire avec prudence. Il est notamment difficile de connaître les motifs réels d'hospitalisation. Dans la majorité des cas, aucune notion de forme sévère de la maladie pouvant expliquer l'hospitalisation n'apparaît dans le RSA. En revanche, la comparaison dans le temps est certainement plus valide. Le nombre d'hospitalisations ne varie pas depuis 1997. Entre 1 000 et 1 300 hospitalisations pour varicelle compliquée et une vingtaine de décès pouvant être liés à la varicelle sont identifiés chaque année, respectivement à travers le PMSI et la base du CépiDC.

La majorité (75 %) des hospitalisations concerne les enfants mais la létalité est beaucoup plus faible que chez les adultes. La majorité des décès identifiés par l'analyse des certificats de décès (61 %) concerne des sujets âgés de 15 ans ou plus. Ces conclusions sont concordantes avec les données de la littérature française et internationale [3,4].

Au-delà des imperfections des bases de données utilisées, nos analyses confirment que la varicelle reste une maladie très fréquente et exceptionnellement grave. L'analyse des tendances montre qu'il n'existe pas d'augmentation du nombre de consultations pour varicelle, ni du nombre d'hospitalisations et de décès liés à la maladie durant la période étudiée. Les bases de données du PMSI et du CépiDC confirment la plus grande sévérité de la maladie chez l'adulte.

PRÉVALENCE DES SURINFECTIONS CUTANÉES PARMIS LES MALADES DE MOINS DE 16 ANS HOSPITALISÉS POUR VARICELLE ENTRE 1997 ET 2001

En préambule à une étude cas-témoin sur les facteurs associés à la surinfection cutanée chez l'enfant, une étude sur l'association varicelle et surinfection cutanée a été réalisée entre 1997 et 2001.

Méthodologie

Tous les résumés de sortie anonymisés (RSA) concernant les enfants de moins de 16 ans ayant un code diagnostique « varicelle » en diagnostic principal, associé ou relié, ont été extraits des bases nationales PMSI (1997 à 2001).

Deux catégories « infection supposée cutanée » et « autres » ont été créées :

- la catégorie « infection supposée cutanée » concernait tous les RSA qui comprenaient, en plus du diagnostic de varicelle, un diagnostic d'infection bactérienne ou mycosique cutanée ou à point de départ possiblement cutané. Cette catégorie « infection supposée cutanée » se divisait en deux sous-groupes, les infections cutanées strictes qui représentaient tous les RSA avec une infection de la peau ou du tissu cellulaire sous-cutané et les autres infections supposées cutanées ;

- la catégorie « autres » comprenait tous les autres RSA.

Pour la création de la variable « infection supposée cutanée », lorsque plusieurs diagnostics étaient trouvés pour un même RSA, le plus « grave » était retenu (hiérarchie : ostéomyélite > arthrite > septicémie > infection de la peau > maladie à streptocoques > infection bactérienne de siège non précisé > mycose > autre).

Résultats

Entre 1997 et 2001, en France métropolitaine, environ 2 600 enfants de moins de 16 ans ont été hospitalisés en moyenne chaque année avec un diagnostic principal, associé ou relié, de varicelle, soit une incidence des hospitalisations liées à la varicelle de 21,5/100 000 habitants dans ce groupe d'âge.

Le nombre moyen d'infections supposées cutanées est de 402 par année. Près de 50 % (198 en moyenne par année) étaient des infections cutanées strictes de la peau.

Près de 85 % des enfants atteints d'infections supposées cutanées étaient âgés de moins de 5 ans.

Conclusion

Le nombre de cas de varicelle hospitalisés par an (proche en moyenne de 2 600) ne varie pas dans le temps chez les enfants de moins de 16 ans. Environ 400 (14 %) de ces enfants présentaient des infections supposées cutanées, dont près de la moitié des infections cutanées strictes.

Les facteurs suspectés de favoriser la survenue ou l'aggravation des surinfections cutanées sont :

- l'application de traitements locaux ;

- certaines pratiques d'hygiène et la prise d'anti-inflammatoires stéroïdiens.

Une étude cas témoins nationale a débuté afin de tester certaines de ces hypothèses.

INFECTIONS VARICELLEUSES DE LA FEMME ENCEINTE ET DU NOUVEAU-NÉ

Une revue de la littérature internationale et l'analyse des données du PMSI et du CépiDC ont été effectuées afin d'évaluer le poids de la varicelle chez la femme enceinte et le nouveau-né en France.

Varicelle chez la femme enceinte

Les données américaines rapportent que 0,5 à 0,7 grossesse pour 1 000 sont compliquées par une infection par le virus de la varicelle et du zona (VZV), ce qui correspondrait en France à 350 à 500 cas de varicelle périgravidique par an [5]. Aucune étude en France ne rapporte de données sur la mortalité des femmes infectées au cours de la grossesse.

Cependant, les données du CépiDC (1979-2000) et du PMSI (1997-2001) ne montrent pas d'excès de mortalité associée à la varicelle chez les femmes en âge de procréer (15-44 ans) par rapport aux hommes de la même tranche d'âge.

Varicelle congénitale

Une synthèse des études montre un risque de varicelle congénitale d'environ 0,4 % si l'infection maternelle survient durant les 12 premières semaines de grossesse, et variant entre 1,2 et 2,6 % entre la 13^e et la 20^e semaine de grossesse [6]. D'après ces données, le nombre de cas de varicelle congénitale en France peut être estimé entre 1,5 et 3,5 cas par an. Une étude australienne lors d'une surveillance prospective sur 3 ans a retrouvé 1 varicelle congénitale pour 107 000 grossesses [7], ce qui correspondrait pour la France à 7 cas de varicelle congénitale par an.

Varicelle néonatale

D'après les données de la littérature, la sévérité de l'infection du nouveau-né est corrélée à la date de début de l'éruption de la mère. Les formes graves surviennent dans 17 à 30 % des cas d'infection maternelle survenue moins de cinq jours avant et plus de deux jours après l'accouchement. Leur évolution est spontanément mortelle dans 25 à 30 % des cas [8].

En France, les données du CépiDC retrouvent 3 décès par varicelle survenus chez des enfants de moins de 15 jours pour la période de 22 ans s'étendant entre 1979 et 2000, ce qui correspond à 0,14 décès par an. Entre 1997 et 2001, 129 hospitalisations pour varicelle de nouveau-nés de moins de 28 jours ont été recensées dans le PMSI.

Conclusion

Les données françaises (PMSI et CépiDC) disponibles ne montrent pas d'excès de mortalité chez les femmes en âge de procréer par rapport aux hommes de la même tranche d'âge (15-44 ans).

Entre 1 et 7 cas de varicelle congénitale surviendraient chaque année en France.

Il existe peu de données concernant la varicelle néonatale. Les données du CépiDC montrent la survenue d'un décès en moyenne tous les sept ans.

Ces données sont en faveur d'un impact très limité de la varicelle durant la grossesse et en période néonatale. Cependant, des estimations plus précises pourraient être obtenues par des études spécifiques. Elles pourraient porter en particulier sur la fréquence réelle, la sévérité et le risque de séquelles à la naissance de la varicelle congénitale.

Références

- [1] <http://www.sentiweb.org/>
- [2] <http://sc8.vesinet.inserm.fr:1080/>
- [3] Hanslik T, Boelle PY, Schwarzing M, Carrat F, Freedberg KA, Valleron AJ, Flahault A. Varicella in French adolescents and adults: individual risk assessment and cost-effectiveness of routine vaccination. *Vaccine*. 2003 Sep 8; 21(25-26):3614-22.
- [4] National Advisory Committee on Immunization (NACI) update on varicella. *Can Commun Dis Rep*. 2004 Feb 1; 30: 1-26. Review.
- [5] Pastuszak. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *NEJM*, 1994; 330:901-5
- [6] Enders et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet*, 1994; 343 (8912):1548-51
- [7] Forrest et al. Congenital and neonatal varicella in Australia. *J paed Child Health* 2000; 36:108-13
- [8] Mirlesse et al. Infections à VZV, formes de la femme enceinte et du NN. *Med Mal Infect*, 1998; 28:782-90.

Remerciements

Nous remercions particulièrement Antoine Flahaut et Thomas Hanslik du Réseau sentinelles, Eric Jouglu du CépiDC et Xavier Nicolau de l'Institut de veille sanitaire (InVS) pour leur aide dans l'accès et la compréhension des bases de données.

Appel à candidature pour la nomination des Centres nationaux de référence (CNR) et laboratoires associés pour la période 2006-2009

L'Institut de veille sanitaire procède à un nouvel appel à candidature en vue de la nomination des CNR par le Ministre chargé de la santé pour la période 2006-2009.

Cet appel à candidature s'adresse à tout laboratoire de microbiologie au sein d'un établissement public ou privé de santé, d'enseignement ou de recherche qui s'engage à assurer les missions et attributions des activités de Centre national de référence définies par l'arrêté du 29 novembre 2004.

Cet appel à candidature porte sur une liste de 45 thématiques de CNR. Pour chacun de ces 45 CNR, un cahier des charges spécifique a été révisé ou défini début 2005. Ces documents peuvent être consultés sur le site web de l'Institut de veille sanitaire (www.invs.sante.fr/cnr).

Le dossier de candidature devra être adressé en 5 exemplaires à l'InVS avant le 22 avril 2005 (Christine Saura, secrétariat du Comité des Centres nationaux de référence - 12 rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex).