



LE POINT SUR...

VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B DES ENFANTS NÉS DE MÈRES ANTIGÈNE HBs POSITIF

Recommandations du Comité technique des vaccinations

P. BÈGUE, C. ROURE

Le virus de l'hépatite B (HBV) est un virus ubiquitaire dont les modalités de transmission varient suivant les continents. En Afrique et en Asie, la primo-infection survient dans les premières années de vie au contact des mères porteuses chroniques. L'O.M.S. estime à 500 millions le nombre de porteurs chroniques, inégalement répartis dans le monde, permettant ainsi de distinguer 3 grandes zones d'endémie.

La France se situerait en zone de faible endémie avec un taux de porteurs chroniques inférieur à 2 %. Ainsi, une grossesse survenant chez une porteuse chronique ou une primo-infection par le HBV d'une femme enceinte ne sont pas des observations rares. De plus la transmission de l'HBV de la mère porteuse chronique de l'antigène HBs à son nouveau-né tient aujourd'hui une place cruciale dans l'épidémiologie de la maladie, entretenant le réservoir exclusivement humain du virus.

MODE DE TRANSMISSION DE L'HÉPATITE B

Les 3 modes principaux de contamination sont :

- la transmission par voie sanguine par du matériel de soin contaminé, qui menace en particulier le personnel médical et paramédical, les sujets transfusés ou hémodialysés et les toxicomanes utilisant la voie intraveineuse, ces derniers étant à haut risque ;
- la transmission par voie sexuelle concerne les partenaires de sujets ayant une hépatite aiguë mais également ceux de sujets ayant une hépatite chronique ;
- la transmission par voie périnatale est en fait l'une des causes essentielles du maintien et du développement actuel du réservoir du virus dans le monde. En effet, la transmission est rarement fœtale et survient essentiellement pendant l'accouchement, au passage de la filière génitale, par contact avec le sang.

La transmission mère-enfant du virus HB est un cas particulier de la transmission intra-familiale. Pour mesurer l'importance de cette transmission, la direction générale de la Santé avait, dès 1984, engagé une réflexion et des études sur la « transmission foeto-maternelle de l'hépatite B en période périnatale et sa prophylaxie ». Les résultats de cette étude multicentrique menée de mai 1984 à juin 1985 sur plus de 6 600 femmes, pour la plupart en cours de grossesse, ont été publiés dans le *B.E.H.* n° 5/1987. La fréquence moyenne du portage de l'Ag HBs était alors de 2,3 %, avec de grandes disparités d'une maternité à l'autre ; cette fréquence est supérieure à celle observée chez les donneurs de sang. Le risque apparaît de façon prééminente dans les populations d'Afrique noire et d'Asie du Sud-Est. Chez les femmes enceintes d'origine non africaine ou non asiatique, des critères de sélection avaient été proposés en vue d'un dépistage orienté. En fait, les critères retenus, comme antécédents de transfusion ou d'ictère, multiparité et densité d'habitation, se sont révélés très peu discriminants.

Il s'avère donc que la seule pratique réellement efficace, si l'on souhaite diminuer, voire supprimer la transmission périnatale du virus de l'hépatite B, repose sur le dépistage systématique de la séropositivité HBs au cours de toute grossesse.

Le décret d'application de la loi particulière du 18 décembre 1989 relative à la P.M.I., concernant les examens obligatoires en prénuptial et prénatal a été soumis en Conseil d'État et devrait être très prochainement signé. Ce décret prévoit la recherche systématique et obligatoire de l'Ag HBs chez toutes les femmes enceintes au 6^e mois de grossesse.

L'HÉPATITE B NÉONATALE

Le risque de transmission mère-enfant existe dans 2 circonstances : la survenue d'une hépatite B chez une femme enceinte ou d'une grossesse chez une femme porteuse chronique.

Risque maternel

En France, il ne semble pas que l'hépatite B soit plus sévère quand elle survient pendant la grossesse. La situation est différente en Afrique et en Extrême-Orient où divers facteurs concourent à fragiliser les femmes et à favoriser l'apparition de formes graves (hémorragies du post-partum). La grossesse ne favorise pas l'évolution d'une hépatite B aiguë vers une forme chronique. Elle n'influe pas non plus de manière notable sur le devenir des hépatites chroniques.

Risque embryonnaire et fœtal

Les études prospectives ont démenti que l'hépatite B puisse être à l'origine de malformations congénitales. Toutefois, les formes sévères ictériques et fébriles exposent à des accouchements prématurés dont la fréquence dépasse 20 % dans certaines études.

Le risque d'hépatite néonatale est d'autant plus grand que l'infection maternelle est proche du terme : risque presque nul dans les hépatites résolutives du premier trimestre (la mère est guérie au moment de l'accouchement). Il peut atteindre 70 % lorsque l'infection maternelle survient au cours du dernier trimestre de grossesse et des premiers mois postpartum. Tous les sujets Ag HBs positif ne sont pas également contagieux. L'Ag HBe, un antigène associé à la capsid virale, est un témoin sérique assez fiable de la contagion.

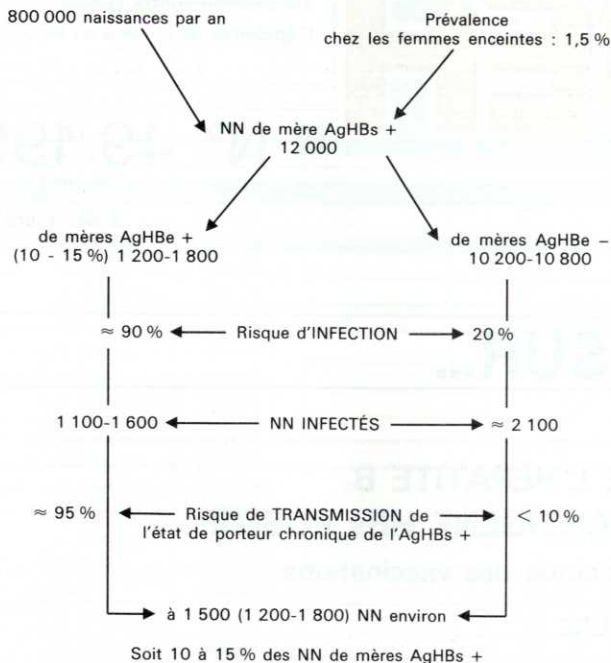
Les nouveau-nés de mères Ag HBe positif sont ainsi les plus exposés à la contamination massive pouvant conduire au portage chronique de l'HBV. La contagiosité est mesurée par le titre d'Ag HBs circulant et la présence de l'Ag HBe ; le risque maximal chez les enfants de mère Ag HBs et Ag HBe positifs peut dépasser 90 %.

L'infection périnatale comporte le risque secondaire de transmission de l'état de porteur chronique du nouveau-né. La figure 1 montre une évaluation numérique de la transmission du portage en partant d'une hypothèse de prévalence de l'antigène HBs chez les femmes enceintes de 1,5 %.

Les formes sévères d'hépatite B néonatales sont peu fréquentes. Le plus souvent, l'infection est asymptomatique ou paucisymptomatique. L'évolution vers un état de porteur chronique représente à long terme le risque majeur associé à l'hépatite B néonatale. Plusieurs facteurs conditionnent cette évolution, en particulier l'infection massive : mère Ag HBe positif, et précoce : enfant devenant Ag HBs positif avant l'âge de 6 mois. La conjonction de ces 2 éléments est associée à une infection chronique dans plus de 90 % des cas. Les premiers troubles liés à l'agression hépatocellulaire chronique (hépatomégalie, angiome stellaire) peuvent apparaître chez l'enfant, avant l'adolescence. Les études prospectives menées en pays d'endémie montrent que pour le porteur chronique précoce d'Ag HBs, le risque vital d'évolution vers la cirrhose ou le cancer primitif du foie dépasse 40 %. De nombreuses études montrent que l'infection par l'HBV est acquise dans la période périnatale et que les infections in utero, si elles existent, sont extrêmement rares.

Figure 1

Évaluation numérique de la transmission de l'état de porteur chronique de l'AgHBs de la mère au nouveau-né (NN) en France (d'après Soulié et coll., Pathologie, Biologie, avril 1991)



Prévention de la transmission mère-enfant de l'HBV

Le nouveau-né de mère porteuse de l'antigène HBs ayant un risque élevé d'infection doit être à sa naissance soumis à une prophylaxie. La séroprophylaxie et la vaccination constituent deux alternatives permettant la prévention

de l'hépatite B néonatale. Le schéma actuellement proposé associe ces 2 méthodes. Il est important de rappeler que cette **sérovaccination** doit être entreprise dans les **12 à 24 heures** après la naissance. L'injection d'immunoglobulines spécifiques HBIG à 100 UI doit être administrée après la toilette du bébé afin d'éviter, lors de l'injection, une possible contamination par les sécrétions naturelles sur la peau du bébé.

PROTOCOLE DE SÉROVACCINATION

À la maternité dans les 12 à 24 heures :

- 1 injection de HBIG à 100 UI et 1^{re} injection de vaccin contre l'hépatite B.

Ultérieurement :

- 1 mois : 2^e injection de vaccin contre l'hépatite B ;
- 2 mois : 3^e injection de vaccin contre l'hépatite B ;
- 12 mois : injection de rappel du vaccin.

Cependant étant donné le risque très élevé de contamination par les mères porteuses de l'antigène HBe, certains auteurs proposent un schéma quelque peu différent en préconisant à la naissance une injection d'HBIG de 200 UI renouvelée, éventuellement, en association à la 2^e dose de vaccin après qu'un contrôle de l'antigène HBs, effectué au 15^e jour, se soit avéré négatif. Ce dernier protocole diffère également de celui proposé par les C.D.C. d'Atlanta. Un consensus ne s'est pas encore établi sur les concentrations d'HBIG à utiliser et sur les protocoles d'administration. Seule une évaluation des diverses mesures de sérovaccination devrait permettre de définir le protocole présentant le meilleur coût-avantage dans le cadre d'une politique de prévention de la transmission maternelle de l'hépatite B.

Étant donné le risque de transmission intrafamilial un dépistage sérologique devrait être pratiqué chez tous les membres de la proche famille (conjoint, enfants) et une vaccination contre l'hépatite B proposée aux sujets séro-négatifs.

SITUATION INTERNATIONALE

L'ÉPIDÉMIE DE CHOLÉRA AU PÉROU EN 1991

J.-P. BOUTIN, M. MERLIN, J. GUELAIN

Service de médecine des collectivités I.M.T.S.S.A. - Le Pharo - 13998 Marseille Armées

HISTORIQUE

Absent depuis plus d'un siècle du continent sud-américain, le choléra a fait son apparition au Pérou le 23 janvier 1991.

À 19 h 30, ce jour-là, un jeune homme de 16 ans se présente au petit hôpital de Chancay avec une diarrhée aiguë, aqueuse, non fébrile, accompagnée de violentes douleurs musculaires et de déshydratation. C'est un jeune agriculteur de La Candelaria, petit village de quelques centaines d'âmes, en retrait du littoral. Il n'a pas eu de contact récent avec des étrangers. Trois cas identiques apparaissent le lendemain dans le même village puis dans celui tout proche de Chancayllo. Une déclaration d'épidémie inexploquée est faite le 25 janvier par l'hôpital de Chancay à l'Office général d'épidémiologie (O.G.E.) à Lima. Une équipe de l'O.G.E. se rend à Chancay le 30 janvier. Le nombre de cas de diarrhée est en augmentation constante et un foyer identique est apparu plusieurs centaines de kilomètres au nord dans le port de Chimbote.

Le lundi 4 février, alors qu'est apparu un nouveau foyer dans la prison de Piura, à 1 000 km plus au nord, les 2 laboratoires sollicités annoncent conjointement l'isolement de *V. cholerae* O:1. Peu de temps après, les C.D.C. d'Atlanta confirmeront la circulation du *V. cholerae* O:1, biotype El Tor, sérotype Inaba. Une douzaine de jours seulement ont été nécessaires pour faire le diagnostic spécifique d'infection cholérique dans un pays où aucun personnel de santé n'avait jamais vu de choléra. La déclaration à l'O.M.S. et la demande d'aide internationale sont survenues à la fin de la première semaine de février.

DESCRIPTION GÉOGRAPHIQUE

Les premiers foyers, parfois distants de plusieurs centaines de kilomètres, sont apparus dans des agglomérations côtières, portuaires ou proches d'un port, dans un contexte de grave crise économique, dans des villages depour-

vus de tout équipement d'assainissement, sans aucune hygiène fécale individuelle et dont l'approvisionnement en eau potable est notoirement déficient tant en quantité qu'en qualité.

Il convient de rappeler que le Pérou comporte trois zones géoclimatiques distinctes selon une orientation générale nord-sud, parallèle à la côte. À l'est, la forêt amazonienne humide et équatoriale. Au centre, l'épine dorsale de la Cordillère des Andes qui culmine à plus de 6 000 m et arrête les masses nuageuses continentales. À l'ouest enfin, une bande côtière étroite de 2 000 km de long, où sévit un climat tropical sec et désertique.

L'habitat est souvent regroupé le long du littoral, là où, profitant de l'eau de quelques petits fleuves côtiers, l'homme a réalisé des zones d'irrigation à ciel ouvert. L'eau de ces canaux est utilisée plusieurs fois le long de son trajet, se chargeant à chaque étape des déjections humaines et animales des riverains. Dans ce contexte écologique, il n'y a pas eu à **proprement parler une épidémie mais la succession dans le temps d'une multitude de foyers épidémiques.**

La mégapole de Lima (7 millions d'habitants, dont la majorité en habitat précaire) a été touchée dès la première décade de février. Elle a ensuite servi de base de dissémination par voie maritime, aérienne et routière, tout le pays étant atteint en 3 mois comme le montre la chronologie de la propagation au littoral et à la forêt amazonienne (fig. 1). Les pays voisins ont été touchés à partir de la mi-février et, au 1^{er} octobre 1991, 10 pays latino-américains ont déclaré des cas de choléra.

ANALYSE DES DONNÉES

L'étude que nous avons menée dans le foyer de Chancay d'une part, et des données nationales d'autre part, montre la rapidité avec laquelle le phénomène s'est développé. L'acmé est atteinte dans le foyer primitif dans le courant de la 3^e semaine (fig. 2), et pour l'ensemble du pays à la 5^e semaine

Figure 1. — Propagation du choléra au Pérou

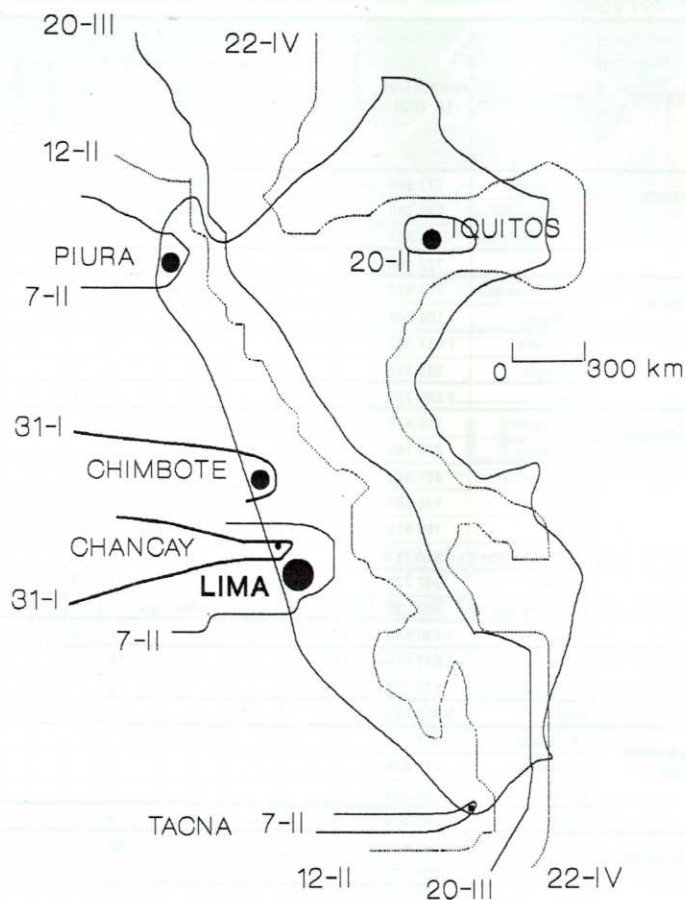


Figure 2. — Courbe épidémique dans le foyer initial du district de Chancay

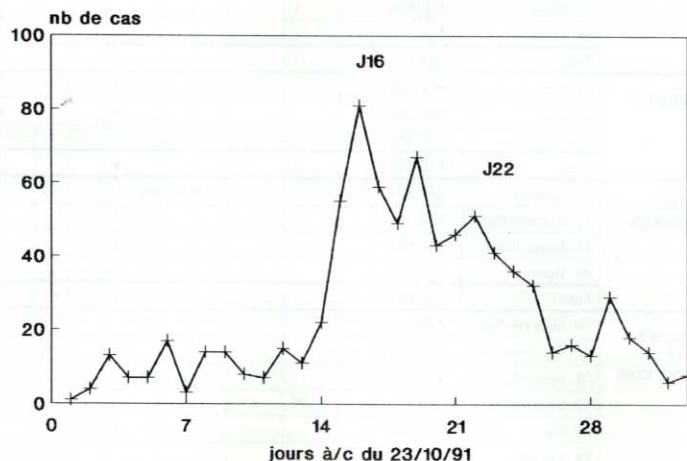
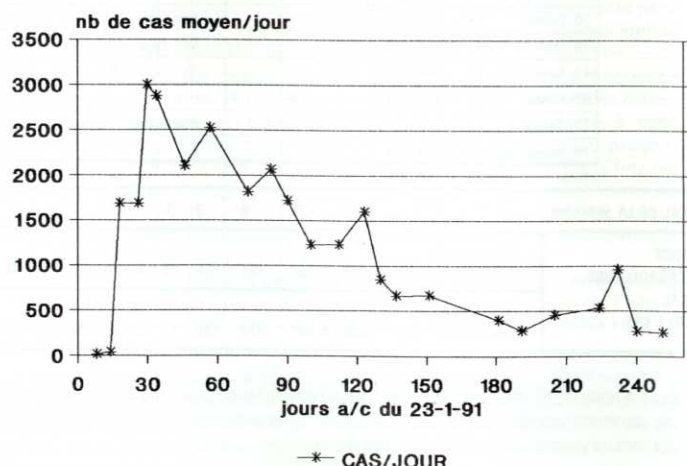


Figure 3. — Courbe épidémique du choléra au Pérou en 1991



(fig. 3), réalisant ainsi un aspect typique de choléra des zones côtières et lagunaires, comme cela a été décrit depuis 20 ans en Afrique.

Plusieurs arguments épidémiologiques et bactériologiques confirment que l'épidémie a été propagée par les fèces et les mains sales autant que par l'eau.

La contamination des produits maraîchers est maintes fois retrouvée sur les marchés dès le début de l'épidémie. Elle est liée à l'arrosage par l'eau des canaux et des puits, eux-mêmes retrouvés pollués. Mais elle est aussi due aux nombreuses manipulations des denrées alimentaires par des mains sales. À Callao, dans les 1^{ers} temps de l'épidémie, le poisson prélevé au débarcadère des pêcheurs est indemne de contamination. En revanche, à la même époque, il est souvent retrouvé infecté par le vibron sur les étalages des vendeurs ambulants de « cebiche », le poisson cru mariné au jus de citron qui est la base de l'alimentation des citadins à Lima-Callao. Il faudra attendre plus d'un mois pour retrouver des poissons et des mollusques contaminés jusqu'à 500 m en mer du fait des émissions des égouts rejetant les eaux usées, sans aucun traitement préalable, directement sur les plages de Lima.

L'analyse comparée des données d'incidence entre villages voisins du foyer épidémique de Chancay permet de confirmer l'existence du risque lié au défaut d'assainissement. Peralvillo est un village de 3 000 habitants correctement assaini dès sa construction, il y a une vingtaine d'années. Il existe au moins un robinet d'eau courante et une latrine dans chaque maisonnée, ainsi qu'une grille d'égout dans la courrette. Chancayllo est un village ancien, sensiblement de même taille, à l'urbanisme spontané; les maisons sont « en dur » mais il n'y a ni égout enterré, ni adduction d'eau potable, ni latrines domiciliaires. Le risque de faire un choléra dans le village sous-équipé est 15 fois plus élevé que dans le village assaini.

Plus de 75 % des cas déclarés sont survenus chez des sujets âgés de 5 ans et plus, et plus de 50 % chez des adultes de 20 ans et plus. Aucun âge n'est épargné; dans notre étude à Chancay, les cas les plus âgés dépassaient 80 ans. Il est important de rappeler qu'avant l'apparition du choléra, 75 % des diarrhées déclarées au Pérou touchaient des enfants de moins de 5 ans.

Le très faible taux de létalité (de l'ordre de 1 % après 8 mois d'épidémie) observé tout au long de l'épidémie pourrait être la conséquence majeure du programme de lutte contre les maladies diarrhéiques qui était dans l'ensemble fonctionnel avant l'apparition des premiers cas de choléra.

Dans ce contexte la place de l'épidémiologiste a été de permettre, en premier lieu, le diagnostic étiologique de l'épidémie, puis d'organiser au plus vite le recueil simplifié des données épidémiologiques. Ainsi a-t-on décidé de retenir, au Pérou, une définition clinique du cas de choléra dès que la présence du vibron a été confirmée à partir d'un cas index dans la collectivité. La saisie et l'analyse rapide des données ont permis alors de fournir des informations sur la dynamique de diffusion de l'épidémie. Elles ont aidé à mettre en évidence les facteurs de risque locaux qui sont plus utiles pour les autorités du pays que les risques rapportés par la littérature, parfois ressentis comme assez théoriques.

Ce recueil peut tendre à l'exhaustivité mais l'analyse au niveau national est impossible dans l'urgence. On doit se limiter à des zones sentinelles, où des résultats rapides et tangibles peuvent être obtenus et servir, faute de mieux, d'indicateurs pour une meilleure connaissance du problème et pour apporter des informations aux décideurs.

EN CONCLUSION on retiendra les points suivants :

1° En 8 mois le Pérou, peuplé de 22 millions d'habitants, a déclaré 265 000 cas de choléra, soit plus, à lui seul, que le monde entier en 1971, année où la 7^e pandémie atteignait son pic en Afrique et en Asie. L'année 1991 sera celle de la plus grande épidémie de choléra des temps modernes;

2° L'aspect des courbes épidémiques, présentant une acmé atteinte à la 3^e semaine dans un petit foyer du littoral et à la 5^e semaine pour l'ensemble de la côte péruvienne, suivie d'une forte décroissance, correspond au modèle du choléra des zones humides côtières et lagunaires décrit par les auteurs classiques. On peut donc s'attendre à l'évolution vers l'endémisation du choléra au Pérou;

3° Les défauts d'approvisionnement en eau potable et de traitement des eaux usées qui touchent environ un tiers des populations d'Amérique latine, et plus encore au Pérou, restent les causes essentielles de l'émergence du choléra.

4° L'épidémie de choléra au Pérou est riche d'enseignements quant au bien-fondé des projections de l'O.M.S. Dès février celle-ci prévoyait 200 000 cas pour les 4 premiers mois d'épidémie; fin mai 198 000 cas avaient été déclarés.

Le programme mondial de lutte contre les maladies diarrhéiques, adopté en 1986 au Pérou, a constitué un facteur essentiel de contrôle de la létalité (< 1 %) et d'économie des moyens.

Enfin l'O.M.S. récuse l'intérêt des cordons sanitaires aux frontières qui, en entravant la libre circulation des personnes et des denrées, cherchent à réduire celle du vibron. L'extension du choléra à 9 autres pays latino-américains depuis février, malgré les mesures parfois prises en ce sens, confirme l'inefficacité de ces restrictions.

Données provisoires non validées

RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1990	Typho./Paratypho.	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	T.I.A.C.	Botulisme	Légionellose	Diptérie
ALSACE	67 Rhin (Bas-)	953 053		1				20				
	68 Rhin (Haut-)	671 319						3				
	Total	1 624 372		1				23				
AQUITAINE	24 Dordogne	386 365										
	33 Gironde	1 213 499		2				10				
	40 Landes	311 461		1				5				
	47 Lot-et-Garonne	305 989						1				
	64 Pyrénées-Atlant.	578 516		1				2				
	Total	2 795 830		4				18				
AUVERGNE	03 Allier	357 710							1			
	15 Cantal	158 723										
	43 Loire (Haute-)	206 568						1				
	63 Puy-de-Dôme	598 213										
	Total	1 321 214						1	1			
BOURGOGNE	21 Côte-d'Or	493 866		2				1				
	58 Nièvre	233 278						2				
	71 Saône-et-Loire	559 413		2								
	89 Yonne	323 096										
	Total	1 609 653		4				3				
BRETAGNE	22 Côtes-d'Armor	538 395			1			2				
	29 Finistère	838 687						2				
	35 Ille-et-Vilaine	798 718						4				
	56 Morbihan	619 838		1				2				
	Total	2 795 638		1	1			10				
CENTRE	18 Cher	321 559										
	28 Eure-et-Loir	396 073	Non reçu									
	36 Indre	237 510										
	37 Indre-et-Loire	529 345		1				2				
	41 Loir-et-Cher	305 937	Non reçu									
	45 Loiret	580 612						4				
	Total	2 371 036		1				6				
CHAMPAGNE-ARDENNE	08 Ardennes	296 357										
	10 Aube	289 207					1					
	51 Marne	558 217					1					
	52 Marne (Haute-)	204 067										
	Total	1 347 848					2					
CORSE	2 B Corse (Haute-)	131 563	Non reçu									
	2 A Corse-du-Sud	118 174			1		2					
	Total	249 737			1		2					
FRANCHE-COMTÉ	25 Doubs	484 770	Non reçu									
	39 Jura	248 759										
	70 Saône (Haute-)	229 650										
	90 Terr. de Belfort	134 097										
	Total	1 097 276										
ÎLE-DE-FRANCE	75 Paris (Ville)	2 152 423		19				19				
	77 Seine-et-Marne	1 078 166		6								
	78 Yvelines	1 307 150		3	1			9				
	91 Essonne	1 084 824		2				5				
	92 Hauts-de-Seine	1 391 658		7	1			5				
	93 Seine-St-Denis	1 381 197		21				37				
	94 Val-de-Marne	1 215 538	Non reçu									
	95 Val-d'Oise	1 049 598						4				
	Total	10 660 554		58	2			79				
LANGUEDOC-ROUSSILLON	11 Aude	298 712										
	30 Gard	585 049	Non reçu									
	34 Hérault	794 603		10				2				
	48 Lozère	72 825	Non reçu									
	66 Pyrénées-Orient.	363 796										
	Total	2 114 985		10				2				
FRANCE OUTRE-MER	971 Guadeloupe	386 987	Non reçu									
	972 Martinique	359 572	Non reçu									
	973 Guyane	114 678						1				
	974 Réunion	597 823						7				
LIMOUSIN	19 Corrèze	237 908	Non reçu									
	23 Creuse	131 349	Non reçu									
	87 Vienne (Haute-)	353 593		8	1	1	1	2				
	Total	722 850		8	1	1	1	2				
LORRAINE	54 Meurt-et-Mos.	711 822						2				
	55 Meuse	196 344										
	57 Moselle	1 011 302		1				1				
	88 Vosges	386 258						1	1			
	Total	2 305 726		1				4	1			
MIDI-PYRÉNÉES	09 Ariège	136 455	Non reçu									
	12 Aveyron	270 141		1								
	31 Garonne (Hte-)	925 962		1								
	32 Gers	174 587	Non reçu									
	46 Lot	155 816	Non reçu									
	65 Pyrénées (Htes-)	224 759	1									
	81 Tarn	342 723						1	2			
	82 Tarn-et-Gar.	200 220	Non reçu									
	Total	2 430 663		1	2			1	2			
NORD - PAS-DE-CALAIS	59 Nord	2 531 855		1	2			11				
	62 Pas-de-Calais	1 433 203						4				
	Total	3 965 058		1	2			15				
NORMANDIE (BASSE-)	14 Calvados	618 478										
	50 Manche	479 636						1				
	61 Orne	293 204				1		1				
	Total	1 391 318				1		2				
NORMANDIE (HAUTE-)	27 Eure	513 818		1	1			20				
	76 Seine-Maritime	1 223 429						3				
	Total	1 737 247		1	1			23				
PAYS DE LA LOIRE	44 Loire-Atlant.	1 052 183	Non reçu									
	49 Maine-et-Loire	705 882			1			3				
	53 Mayenne	278 037						2				
	72 Sarthe	513 654		1								
	85 Vendée	509 356						1				
	Total	3 059 112		1	1			6				
PICARDIE	02 Aisne	537 259						2				
	60 Oise	725 603						4				
	80 Somme	547 825		2								
	Total	1 810 687		2				6				
POITOU - CHARENTES	16 Charente	341 993	Non reçu									
	17 Charente-Mar.	527 146						1				
	79 Sèvres (Deux-)	345 965						1				
	86 Vienne	379 977						1				
	Total	1 595 081						3				
PROVENCE - ALPES - CÔTE D'AZUR	04 Alpes-Hte-Prov.	130 883										
	05 Alpes (Hautes-)	113 300										
	06 Alpes-Marit.	971 829	Non reçu									
	13 B.-du-Rhône	1 759 371		26					2			
	83 Var	815 449						7				
	84 Vaucluse	467 075		2								
	Total	4 257 907		28				7	2			
RHÔNE - ALPES	01 Ain	471 019						3				
	07 Ardèche	277 581	Non reçu									
	26 Drôme	414 072	Non reçu									
	38 Isère	1 016 228	Non reçu									
	42 Loire	746 288	1					1				
	69 Rhône	1 508 966		5								
	73 Savoie	348 261	Non reçu									
	74 Savoie (Haute-)	568 286										
	Total	5 350 701		1	5			4				
TOTAL DE LA SEMAINE				3	127	8	3	3	217	6		
FRANCE MÉTROPOLITAINE	47 premières semaines de 1991	287	3 820	333	108	36	6 528	669	5	40	2	
TOTAL : 56 614 493	47 premières semaines de 1989	408	3 357	472	136	52	8 060	267	30	90		

Directeur de la publication : M. Maurice ROBERT
 Rédacteur en chef : D' Elisabeth BOUVET
 Rédaction : D^{rs} Jean-Baptiste BRUNET, Bruno HUBERT, Anne LAPORTE,
 Agnès LEPOUTRE, Colette ROURE
 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 : 200 F pour l'ensemble des publications de l'année civile.
 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