



SITUATION EN FRANCE

MÉNINGITES À MÉNINGOCOQUE ET MÉNINGOCOCCÉMIES EN 1988

(R. OLIVARES*, B. HUBERT**)

En 1988, 511 cas de méningites à méningocoque ou de méningococcémies ont été déclarées aux autorités sanitaires. Le questionnaire détaillé de déclaration a été adressé à la D.G.S. dans 434 cas (85 %). Parmi ces cas, 404 (93 %) correspondaient aux critères de déclaration : isolement de *Neisseria meningitidis* dans le L.C.R. et/ou le sang ou présence d'antigènes solubles de cette bactérie dans le L.C.R., le sang ou les urines.

Les 30 cas exclus de l'analyse ne correspondaient pas à ces critères (absence d'isolement de *N. meningitidis*) et se répartissent de la façon suivante :
 — *purpura fulminans* : 11 cas âgés de 1 à 57 ans (dont 8 cas de moins de 10 ans), parmi lesquels on compte 8 décès;
 — syndrome méningé franc avec éléments purpuraux faisant porter un diagnostic clinique de méningite à méningocoque : 15 cas âgés de 3 à 28 ans avec 8 cas de moins de 10 ans. Il n'y a pas eu de décès dans ce groupe;
 — questionnaires insuffisamment remplis et inexploitables : 2 cas;
 — isolement d'une autre bactérie dans le L.C.R. : 2 cas (pneumocoque et streptocoque).

RÉSULTATS

1. Répartition par sérogroupe et mode de confirmation du diagnostic.

Le sérogroupe B reste prédominant en France et représente environ la moitié des cas. La proportion de cas dus aux sérogroupe A, B et C est comparable à celle observée en 1987 (B.E.H. 1988/n° 14). Ces trois sérogroupe sont responsables de 83 % des cas (tableau 1). Il existe une diminution significative de la proportion de souches non groupées de 1987 à 1988 (tableau 2).

Tableau 1. — Répartition des cas par sérogroupe et mode de confirmation du diagnostic (lieu d'isolement de *N. meningitidis* ou antigènes solubles)

Sérogroupe	L.C.R.+	L.C.R.+ et sang+	Sang+	L.C.R.+ et résultat hémoc. non précisé	Uniquement antigènes solubles+	Total
A	18	4 (16 %)	2 (8 %)	1	—	25 (6 %)
B	152	24 (12 %)	19 (9 %)	7	6	208 (51 %)
C	55	23 (23 %)	16 (15 %)	6	3	103 (26 %)
Autres groupes* ..	4	2 (25 %)	—	—	2	8 (2 %)
Non groupés** ..	39	4 (7 %)	5 (8 %)	6	6	60 (15 %)
Total	268 (66 %)	57 (14 %)	42 (10 %)	20 (5 %)	17 (4 %)	404

* 3 sérogroupe Y, 1 sérogroupe E 29, 4 souches non groupables.

** Non groupés ou résultat non parvenu.

Tableau 2. — Comparaison du pourcentage des sérogroupe en 1987 et 1988

	1987	1988	p
Nombre de souches groupées	290	344	
Nombre de souches sérogroupe A	7 %	7 %	N.S.
Nombre de souches sérogroupe B	56 %	61 %	N.S.
Nombre de souches sérogroupe C	36 %	30 %	N.S.
Autres sérogroupe	1 %	2 %	N.S.
Souches non groupées	22 %	15 %	< 0,01

Le sérogroupe C est à l'origine de méningites avec bactériémie dans 23 % des cas contre 12 % pour le sérogroupe B ($p=0,02$). Le sérogroupe C est responsable de méningococcémies sans isolement de la bactérie dans le L.C.R. dans 15 % des cas contre 9 % pour le sérogroupe B [différence non significative] (tableau 1).

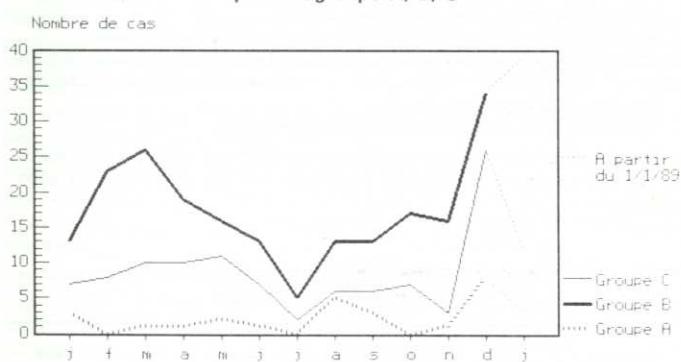
Pour 17 cas (4 %), le diagnostic a été porté uniquement sur la positivité des antigènes solubles. Le résultat des antigènes solubles a été précisé dans 155 cas (38 %) et s'est révélé positif dans 61 cas.

2. Variations saisonnières

La distribution mensuelle des cas montre essentiellement, outre le pic habituel en février-mars, une augmentation du nombre de cas pendant les 3 dernières semaines de décembre. Le pourcentage de cas recensés en décembre 1988 (20 %) est significativement plus élevé que celui observé en décembre 1987 (11 %) ($p < 0,01$), augmentation peut-être accentuée par une amélioration de la déclaration et du retour des questionnaires pendant cette période. Cependant, au cours du mois de janvier 1989, le nombre de cas a progressivement diminué pour atteindre un niveau habituel pour la saison.

La distribution mensuelle des cas dus aux trois principaux sérogroupe montre (figure 1) :

Figure 1. — Distribution mensuelle des cas déclarés par sérogroupe A, B, C



— pour le sérogroupe B : un nombre de cas maximum pendant l'automne, l'hiver et le début du printemps (variations saisonnières habituelles); un nombre de cas élevé pour la saison en août et septembre 1988. Le nombre de cas, élevé en décembre 1988, semble persister à un niveau assez important en janvier 1989;

— pour le sérogroupe C : le nombre de cas est assez stable tout au long de l'année excepté une diminution en début d'été et un pic très net en décembre (avec retour à un niveau habituel en janvier 1989);

— pour le sérogroupe A : un pic estival est observé, témoin très probable d'une dissémination de souches importées. Le nombre de cas élevé observé en décembre 1988 revient à son niveau habituel en janvier 1989.

3. Répartition par âge et sexe

L'âge des cas s'étend de 1 mois à 87 ans (moyenne : 13 ans, écart type : 17). Le nombre de cas est maximum dans les deux premières années de la vie puis diminue jusqu'à l'âge de 10 ans pour augmenter de nouveau entre 12 et

* Interne de Santé publique, D.G.S., bureau des maladies transmissibles.

** D.G.S., bureau des maladies transmissibles.

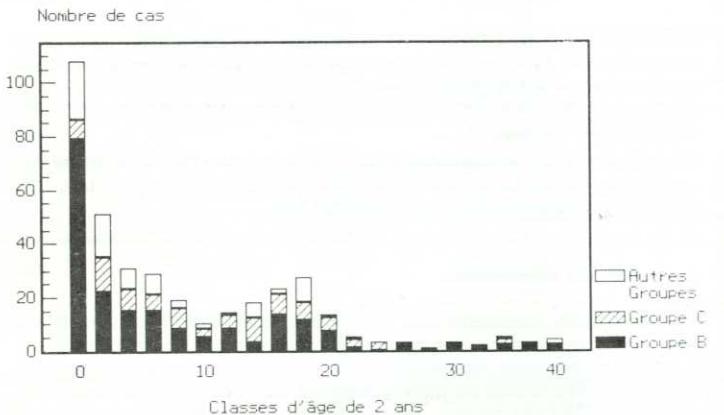
20 ans (figure 2). Les taux d'incidence par tranche d'âge exprimés pour 100.000 sont les suivants :

- < 1 an : 8,21;
- 1-4 ans : 3,57;
- 5-9 ans : 1,95;
- 10-14 ans : 0,81;
- 15-19 ans : 1,36;
- 20 ans et plus : 0,19.

51 % des cas surviennent avant 6 ans et 83 % avant 20 ans. La prédominance du sérogroupe B est maximum avant l'âge de 2 ans et après celui de 20 ans.

Le sex ratio est de 1,2 (220 cas de sexe masculin et 184 de sexe féminin).

Figure 2. — Distribution des cas selon l'âge de 0 à 40 ans



4. Évolution par sérogroupe

Le taux global d'apparition de *purpura fulminans* (purpura extensif associé à un collapsus grave) est de 27 %. Le taux de sujets pour lesquels l'évolution est inconnue est significativement plus important en 1988 (13 %) qu'en 1987 (8,5 %) ($p = 0,05$). Le taux de létalité global est de 8 % (tableau 3). Le taux de séquelles (globalement de 5 %) est significativement plus élevé pour le sérogroupe C (11 %) ($p < 0,01$) (tableau 3). Les séquelles notées ont été :

- nécroses cutanées avec séquelles : 5 cas;
- déficit auditif : 5 cas (déficit complet et bilatéral pour 2 cas);
- autres séquelles neurologiques : 7 cas (2 atteintes cérébelleuses, 2 paraplégies, 2 paralysies d'un nerf crânien, 1 hémiplégie associée à une cécité);
- arthrites avec séquelles : 2 cas;
- thrombose d'un membre inférieur avec séquelles : 1 cas.

Le questionnaire étant rempli rapidement après l'hospitalisation du malade, les séquelles tardives notamment auditives sont très probablement sous-estimées.

Tableau 3. — Nombre de *purpura fulminans* et évolution par sérogroupe

Sérogroupe	Purpura fulminans	Évolution inconnue	Guérison	Séquelles	Décès	Total
A	5 (20 %)	3 (12 %)	20 (80 %)	1 (4 %)	1 (4 %)	25
B	56 (27 %)	23 (11 %)	163 (78 %)	5 (2,5 %)	17 (8,5 %)	208
C	32 (31 %)	11 (11 %)	71 (68 %)	11 (11 %)	10 (10 %)	103
Autres groupes	3 (37 %)	–	5 (63 %)	1 (12 %)	2 (25 %)	8
Non groupés	15 (25 %)	16 (27 %)	40 (67 %)	2 (3 %)	2 (3 %)	60
Total	110 (27 %)	53 (13 %)	299 (74 %)	20 (5 %)	32 (8 %)	404

5. Prophylaxie de l'entourage

a. Entourage familial

Une chimioprophylaxie a été prescrite à l'entourage familial de 80 % des cas (tableau 3). La prescription ou non de cette chimioprophylaxie ne dépend pas de l'âge du cas, ni du sérogroupe en cause. En ce qui concerne la vaccination, toujours indiquée pour les sujets contacts familiaux si le sérogroupe est du type A ou C, elle a été effectuée dans 13 % des cas. Elle a été pratiquée d'autant plus fréquemment que le cas était jeune : 16 % des cas de moins de 22 ans contre 0 % au-delà de cet âge ($p = 0,03$) (tableau 4).

Tableau 4. — Prophylaxie familiale et en milieu collectif

Sérogroupe	Nombre de cas où une prophylaxie familiale a été prescrite		Nombre de cas où une prophylaxie collective a été prescrite (tranche d'âge 2-21 ans)	
	Chimioprophylaxie	Vaccination	Chimioprophylaxie	Vaccination
A	22 (88 %)	6 (24 %)	8/20 (40 %)	2/20 (10 %)
B	167 (80 %)	(1)*	16/107 (15 %)	(1)*
C	74 (72 %)	10 (10 %)	20/72 (28 %)	12/72 (17 %)
Autres groupes	6 (75 %)	(1)*	1/4 (25 %)	–
Non groupés	53 (88 %)	(2)*	5/32 (16 %)	(1)*
Total	322 (80 %)	16 (13 %)**	50/235 (21 %)	14/92 (15 %)

* Vaccination effectuée avant le résultat du sérogroupe ou par erreur de sérogroupe (résultat de sérogroupe corrigé par le C.N.R.).

** Nombre total de vaccinations justifiées et pourcentage de vaccinations autour des cas dus aux sérogroupe A et C.

b. Sujets contacts en milieu collectif

L'indication de prophylaxie en collectivité concerne, dans la quasi-totalité des cas, la tranche d'âge scolaire et militaire, soit de 2 à 21 ans. Une chimioprophylaxie en milieu collectif a été prescrite dans 21 % des cas de cette tranche d'âge, préférentiellement quand le sérogroupe A ou C était en cause ($p = 0,01$) (tableau 4). En ce qui concerne les autres tranches d'âge, une chimioprophylaxie a été prescrite pour 9 cas de moins de 2 ans et 12 cas de plus de 21 ans. Une vaccination a été pratiquée dans 15 % des cas dus aux sérogroupe A ou C dans la tranche d'âge 2-21 ans. Pour 2 cas d'âge supérieur à 21 ans et dus au sérogroupe C, une vaccination en milieu collectif a été pratiquée. Dans 3 cas, dont un cas de plus de 21 ans, la vaccination de l'entourage n'était pas justifiée (vaccination pratiquée avant l'obtention du sérogroupe ou erreur sur le sérogroupe corrigée par le Centre national de référence).

c. Antibiotiques utilisés

La chimioprophylaxie s'effectue par prescription de spiramycine dans respectivement 76 % des cas dans l'entourage familial et 52 % des cas en milieu collectif. Le nombre de réponses non précisées est plus important pour la chimioprophylaxie collective (tableau 5). Il n'y a pas de différence dans la prescription selon l'âge du cas.

Tableau 5. — Antibiotiques utilisés pour la chimioprophylaxie

Type d'antibiotique	Chimioprophylaxie familiale	Chimioprophylaxie collective	Remarques
Spiramycine	245 (76 %)	37 (52 %)	–
Autres macrolides	9	3	Josamycine : 7 Érythromycine : 5
Pénicillines et bétalactamines	19	1	Péni A = 13 Péni V = 6 Ceftriaxone = 1
Rifampicine	3	1	–
Cotrimoxazole	1	2	–
Bithérapie	3	–	Péni A + Spira (2) Josa + Vanco (1)
Non précisé	42 (13 %)	27 (38 %)	–
Total	322	71	–

Les types de collectivité où ont été appliquées une prophylaxie sont : milieu scolaire : 45 ans, crèche : 11 cas, milieu professionnel : 9 cas, armée : 5 cas, maison de retraite : 1 cas.

6. Cas groupés

Trente-six cas (9 %) étaient des cas groupés provenant de 21 foyers différents. Parmi ces 36 cas, 11 (31 %) étaient des cas coprimaires (le deuxième cas survenant moins de 24 heures après le cas index). La taille des foyers était de 2 cas excepté un foyer de 3 cas et un foyer de 5 cas survenu à Dijon (B.E.H. 1988/n° 50). Il faut noter que tous les cas provenant de foyers de cas groupés n'ont pas fait l'objet d'une déclaration, certains cas ne correspondant pas aux critères de déclaration (absence d'isolement du méningocoque). Les foyers de cas groupés sont survenus en milieu familial dans 9 foyers, en milieu scolaire dans 4 foyers, en milieu professionnel dans 1 foyer et dans un lieu non précisé dans 7 foyers.

COMMENTAIRES

La diminution du nombre de cas de méningite à méningocoque et de méningococcémies s'est poursuivi en 1988.

La fréquence relative de chaque sérogroupe est peu différente de ce qui a été observé en 1987 (B.E.H. 1988/n° 14), excepté une diminution du nombre de souches non groupées. Rappelons que le sérogroupage d'une souche est primordial pour poser l'indication d'une éventuelle vaccination des sujets contacts (circulaire du 28 janvier 1980 et du 13 février 1987). Il doit pouvoir être obtenu en moins de 48 heures après isolement de la souche. En 1988, la relative rareté de la vaccination s'explique en grande partie par l'obtention trop tardive du sérogroupe. L'envoi de la souche au Centre national de référence (D' Riou, Institut Pasteur), permet de mieux connaître l'incidence réelle des infections à *N. meningitidis*, de redresser une éventuelle erreur dans le sérogroupage, et d'effectuer un sérotypage pour évaluer la virulence de la souche. Par ailleurs, la recherche d'antigènes solubles dans le L.C.R. ou le sang permet de poser un diagnostic quand la souche n'est pas isolée, et d'obtenir une orientation rapide (quelques heures) sur le sérogroupe en distinguant le sérogroupe B des sérogroupes A, C, Y, W 135.

En ce qui concerne la prophylaxie, elle doit être envisagée dès le diagnostic posé car les cas secondaires apparaissent en grande majorité dans les premiers jours suivant le diagnostic du cas primaire. La circulaire du 28 janvier 1980 recommande l'utilisation de la spiramycine dans tous les cas, associée à la vaccination si un sérogroupe A ou C est en cause (1). En effet :

- aucune étude n'a été menée pour évaluer l'efficacité des autres macrolides dans cette indication;
- un nombre important de souches sont résistantes aux sulfamides actuellement en France (3);

— les dérivés de la pénicilline n'atteignent pas des concentrations locales suffisantes pour assurer l'élimination du portage rhinopharyngé, se sont révélées inefficaces pour prévenir l'apparition de cas secondaires, et peuvent « décapiter » une éventuelle méningite en phase d'incubation (2-5).

Plusieurs études sont en cours à la D.G.S. pour préciser :

- à partir des données de surveillance depuis 1985, l'incidence réelle des infections à *N. meningitidis* (taux de déclaration), leur épidémiologie, la mortalité due à cette pathologie, et le délai d'apparition des cas secondaires;
- la relation entre les épidémies de syndromes grippaux et l'augmentation de cas de méningite à méningocoque;
- le taux de portage pharyngé et la transmission de la bactérie en milieu scolaire.

Enfin, une revue complète de la littérature sur l'épidémiologie et la transmission du méningocoque est actuellement en cours. Ce travail devrait donner naissance à une nouvelle circulaire, actualisant les connaissances depuis 1980.

RÉFÉRENCES :

- [1] Bouvet E. La prophylaxie de la méningite cérébrospinale à méningocoque. *La Revue du praticien*, n° 8 du 7 mars 1988.
- [2] Abramson J.S. and al. Persistence of *N. meningitidis* in the upper respiratory tract after intravenous therapy for systemic meningococcal disease. *J. Infect. Dis.*, 1985; 151 : 370-371.
- [3] Dowd J. M. and al. Antibiotic prophylaxis of carriers of sulfadiazine resistant meningococci. *J. Infect. Dis.*, 1966; 116 : 473-480.
- [4] Sanders E. and al. Prevention of meningococcal infections. *J. Infect. Dis.*, 1970; 121 : 449-451.
- [5] Foster M. T. and al. Epidemiology of sulfadiazine resistant meningococcal infections in a civilian population. *Am. J. Epid.*, 1971; 93 : 346-353.

MÉNINGOCOQUES ISOLÉS DANS LE SANG ET LE L.C.R. EN FRANCE EN 1988

(J.-Y. RIOU, M. GUIBOURDENCHE)

[Centre national de référence des méningocoques et *Neisseria* apparentées (Institut Pasteur, Paris)]

414 souches de méningocoque, isolées dans le sang ou le L.C.R. ont été adressées par des laboratoires hospitaliers en 1988 au Centre national de référence.

A. Sérogroupes

1^o Définition : les sérogroupes sont définis par des immunospécificités de polyosides capsulaires des méningocoques.

Actuellement sont décrits les groupes suivants : A, B, C, X, Y, Z, 29 E, W 135, H, I, K et L.

Dans la grande majorité des cas, les sérogroupes sont définis par agglutination dans un seul immunosérum. Si la souche ne répond pas à cette définition, elle est dite, auto (AA), poly (PA) ou non agglutinable.

2^o Analyse détaillée des méningites et des méningococcémies au cours de l'année 1988 (tableau 1).

Tableau 1

Sérogroupes des méningocoques isolés dans le sang et le L.C.R. en 1988

Groupe	Nombre	%
A	15	3,6
B	256	61,8
C	131	31,6
X	3	0,7
Y	7	1,6
29 E	2	0,4

Le sérogroupe A représente 3,6 % des sérogroupes retrouvés dans le L.C.R. et sang en 1988. Les cas retrouvés en janvier et en mars sont liés à l'épidémie de La Mecque survenue à partir d'août 1987. Ces cas sont souvent graves car l'émergence dans une population donnée d'un sérogroupe inhabituel est toujours un problème important. Un pic d'incidence est constaté en septembre avec 6 cas et pourrait être lié aux déplacements de travailleurs migrants vers le Moyen-Orient ou l'Afrique du Nord. Aucune confirmation n'a été obtenue par les seuls renseignements épidémiologiques. Une étude est en cours par des marqueurs objectifs (sérotypes, électro-types, profils de protéines de membrane externe).

Les sérogroupes B et C ont été analysés au cours de l'année 1988 par mois et par âge.

Le groupe B reste prédominant avec 61,8 % vis-à-vis de 31,6 % pour le groupe C. Deux pics montrent un nombre plus élevé de cas au cours de l'année : en mars-avril et en décembre pour le groupe B avec également en décembre une poussée plus importante du C.

Parmi les groupes rares on remarquera deux méningocoques de groupe X isolés en mars, les méningocoques de groupe Y, s'ils sont en baisse par rapport à 1987, représentent un pourcentage non négligeable (1,6 %). Deux cas de méningites à 29 E, l'un en février, l'autre en décembre, nécessitent des investigations cliniques complémentaires, en cours, car ils peuvent être liés à des immunodéficiences.

B. Les sérotypes

Les sérotypes ont été adaptés au C.N.R.M. en 1988.

1^o Définition : il s'agit d'immunospécificités portées par les protéines de membrane externe. Cinq protéines majeures permettent de définir des sérotypes (protéines 2 et 3) et des sous-types (protéines 1 et 5). Des anticorps monoclonaux fournis par J. Poolman nous ont permis (J. Auriol) d'adapter une technique ELISA.

Ces sérotypes et ces sous-types se retrouvent identiques dans des sérogroupes différents (B, C, Y et W 135).

Environ 200 souches ont été analysées en 1988.

Les sérotypes prédominants sont le 4, le 2a, le 15 et le 14 pour le sérogroupe B alors que le 2a est plus fréquemment retrouvé parmi les souches de groupe C.

Les sous-types prédominants sont le P 1.2, le P 1.7 et le P 1.6.

L'association des trois marqueurs ainsi définis — sérogroupe, sérotypes et sous-types — permet de donner à chaque méningocoque une « formule antigénique ».

2^o Analyse par région.

L'analyse fine par région est en cours et montre déjà certains foyers où l'on retrouve une « formule antigénique » qui peut persister dans le temps. Ceci, selon toute vraisemblance, par le portage asymptomatique de méningocoque. Ainsi en Bourgogne, le sérogroupe C a été plus fréquent que le sérogroupe B ; or, en mars et septembre, on retrouve plusieurs cas de méningococcies en Saône-et-Loire dues à des méningocoques de formule antigénique : C ; 2a ; P 1.2.

Rappelons que l'on associe maintenant dans cette formule antigénique le sérogroupe (C), le sérotype (2a) et le sous-type (P 1.2).

Des études sont en cours de développement, notamment pour définir la notion de formule antigénique particulière liée à la virulence des souches.

C. La résistance aux antibiotiques

La surveillance aux antibiotiques suivants est systématiquement réalisée au C.N.R.M. : pénicilline G, ampicilline, amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique, céfotaxime, ceftriaxone, streptomycine, spectinomycine, chloramphénicol, tétracycline, minocycline, érythromycine, spiramycine, pénicilline et rifampicine. Momentanément, les résistances ne sont pas un problème majeur mais nous insistons sur le fait qu'il faut être vigilant. Une diminution de sensibilité à la benzylpénicilline a été signalée en Espagne (sans production de pénicillinase).

Cas déclarés pour certaines maladies transmissibles

Semaine du 13 au 19 mars 1989

RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1985	Typhoïdes et paratyphoïdes	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	Toxi-infection alimentaire collective	RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1985	Typhoïdes et paratyphoïdes	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	Toxi-infection alimentaire collective
ALSACE	67 - Rhin (Bas-)	935 000			1		1			LIMOUSIN	19 - Corrèze	242 000							
	68 - Rhin (Haut-)	660 000						2			23 - Creuse	137 000							1
	Total	1 596 000			1		1	2			87 - Vienne (Haute-)	357 000		1		1	1		
AQUITAINE	24 - Dordogne	380 000								LORRAINE	Total	736 000		1		1	1	2	
	33 - Gironde	1 162 000		2							54 - Meurt.-et-Mos.	713 000							
	40 - Landes	302 000									55 - Meuse	199 000							
	47 - Lot-et-Garonne	302 000									57 - Moselle	1 009 000		1					5
	64 - Pyrénées-Atlan.	565 000									88 - Vosges	349 000							
AUVERGNE	Total	2 711 000		2						MIDI - PYRÉNÉES	Total	2 314 400		1					5
	03 - Allier	366 000									09 - Ariège	135 000	1						
	15 - Cantal	161 000						2			12 - Aveyron	278 000							1
	43 - Loire (Haute-)	207 000									31 - Garonne (Hte-)	848 000							
	63 - Puy-de-Dôme	601 000		2							32 - Gers	173 000							
BOURGOGNE	Total	1 335 000		2				2		NORD - PAS-DE-CALAIS	49 - Lot	158 000							
	21 - Côte-d'Or	481 000						4			65 - Pyrénées (Htes-)	227 000							
	58 - Nièvre	237 000						2			81 - Tarn	340 000							1
	71 - Saône-et-Loire	571 000						2			82 - Tarn-et-Gar.	194 000							
	89 - Yonne	316 000									Total	2 352 000	1						2
BRETAGNE	Total	1 605 000						8		NORD - PAS-DE-CALAIS	59 - Nord	2 509 000	1	1					22
	22 - Côtes-du-Nord	544 000									69 - Pas-de-Calais	1 421 000							
	29 - Finistère	839 000									Total	3 931 000	1	1					22
	35 - Ille-et-Vilaine	771 000									14 - Calvados	603 000							1
	56 - Morbihan	603 000		1							50 - Manche	472 000							2
CENTRE	Total	2 757 000		1				2		NORMANDIE (BASSE-)	61 - Orne	295 000		1					3
	18 - Cher	322 000									Total	1 370 000		1					
	28 - Eure-et-Loir	377 000						1			27 - Eure	483 000	1						
	36 - Indre	239 000									76 - Seine-Maritime	1 205 000							4
	37 - Indre-et-Loire	519 000						2			Total	1 688 000	1						4
CHAMPAGNE-ARDENNE	41 - Loir-et-Cher	301 000			1			1		PAYS DE LA LOIRE	44 - Loire-Atlant.	1 026 000							3
	45 - Loiret	558 000						3			49 - Maine-et-Loire	697 000		2					11
	Total	2 317 000		1				7			53 - Mayenne	276 000		1					
	08 - Ardennes	300 000									72 - Sarthe	511 000							
	10 - Aube	292 000						3			85 - Vendée	498 000							
CORSE	51 - Marne	550 000		1						PICARDIE	Total	3 007 000		3					14
	52 - Marne (Haute-)	210 000									02 - Aisne	535 000							
	Total	1 352 000		1				3			60 - Oise	685 000							1
FRANCHE-COMTÉ	2 A - Corse-du-Sud	113 000									80 - Somme	549 000							
	2 B - Corse (Haute-)	135 000									Total	1 770 000							1
	Total	248 000								POITOU - CHARENTES	16 - Charente	342 000		1					
ÎLE-DE-FRANCE	25 - Doubs	473 000						2			17 - Charente-Mar.	519 000							
	39 - Jura	245 000									79 - Sèvres (Deux-)	344 000							2
	70 - Saône (Haute-)	237 000						2			86 - Vienne	377 000							
	90 - Terr. de Belfort	134 000						1			Total	1 582 000		1					3
	Total	1 089 000						5		PROVENCE - ALPES - CÔTE D'AZUR	04 - Alpes-Hte-Prov.	122 000							
LANGUEDOC - ROUSSILLON	75 - Paris (Ville)	2 134 000	2	19				38			05 - Alpes (Hautes-)	107 000							
	77 - Seine-et-Marne	965 000		3	2			13			06 - Alpes-Marit.	892 000		6					
	78 - Yvelines	1 259 000		3	2			5			13 - B.-du-Rhône	1 739 000		7	1				
	91 - Essonne	1 022 000		5				4			83 - Var	748 000							1
	92 - Hauts-de-Seine	1 366 000									84 - Vaucluse	438 000		1					
	93 - Seine-St-Denis	1 331 000		1				5			Total	4 046 000		13	1	2			1
	94 - Val-de-Marne	1 184 000						5		RHÔNE - ALPES	01 - Ain	440 000		1					
	95 - Val-d'Oise	967 000						8			07 - Ardèche	272 000							
	Total	10 228 000	2	31	4			78			26 - Drôme	403 000							1
	11 - Aude	285 000									38 - Isère	976 000		3					3
	30 - Gard	553 000		1							42 - Loire	739 000							
FRANCE OUTRE-MER	34 - Hérault	738 000								TOTAL DE LA SEMAINE	69 - Rhône	1 458 000							
	48 - Lozère	74 000						1			73 - Savoie	332 000							
	66 - Pyrénées-Orient.	384 000									74 - Savoie (Haute-)	519 000							
	Total	1 998 000		1				1			Total	5 139 000	1	4	2	2	172		
	971 - Guadeloupe	328 400									FRANCE MÉTROPOLITAINE	11 premières semaines de 1989	54	847	207	38	11	2 027	22
	972 - Martinique	329 600								TOTAL :	11 premières semaines de 1988	60	564	115	32	8	2 190	19	
	973 - Guyane	73 000																	
	974 - Réunion	516 000																	

Directeur de la publication : M. Maurice ROBERT

Rédacteur en chef : D^r Elisabeth BOUDETRédaction : D^r Jean-Baptiste BRUNET, Bruno HUBERT, Anne LAPORTE, 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, 75700 Paris - Tél. : (1) 47 65 25 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